



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102300589 A

(43) 申请公布日 2011. 12. 28

(21) 申请号 200980156266. 2

A61K 51/04 (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 12. 01

(30) 优先权数据

0821994. 1 2008. 12. 02 GB

61/119060 2008. 12. 02 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 08. 01

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2009/066120 2009. 12. 01

(87) PCT申请的公布数据

W02010/063701 EN 2010. 06. 10

(71) 申请人 通用电气健康护理有限公司

地址 英国白金汉郡

(72) 发明人 P·A·琼斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 徐晶 林森

(51) Int. Cl.

A61K 49/00 (2006. 01)

权利要求书 4 页 说明书 15 页

(54) 发明名称

用于帕金森氏病症的体内成像方法

(57) 摘要

本发明提供便于在早期阶段诊断帕金森氏病症 (PD) 的体内成像方法。早期诊断特别有利, 因为可将神经保护治疗应用于健康神经细胞以延缓或甚至防止虚弱临床症状的起始。

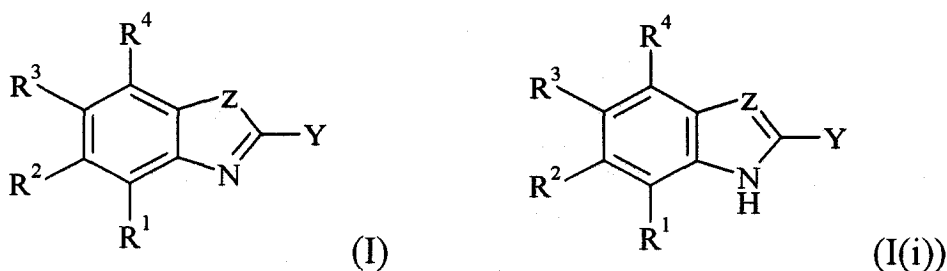
1. 用于确定帕金森氏病症 (PD) 的存在或对其的敏感性的方法中的体内成像剂, 其中所述体内成像剂包含用体内成像部分标记的 α -突触核蛋白结合体, 且其中所述体内成像剂以 0.1nM - $50\ \mu\text{M}$ 的结合亲和力结合 α -突触核蛋白, 所述方法包括:

- (i) 对受试者给予可检测量的所述体内成像剂;
- (ii) 令步骤 (i) 所述给予的体内成像剂结合到在所述受试者的自主神经系统 (ANS) 中的 α -突触核蛋白沉积物上;
- (iii) 使用体内成像方法检测由步骤 (ii) 所述结合的体内成像剂发射的信号;
- (iv) 产生表示所述信号的位置和 / 或量的图像; 和
- (v) 使用步骤 (iv) 中产生的图像确定 PD 的存在或对 PD 的敏感性。

2. 权利要求 1 的体内成像剂, 其中所述体内成像部分选自:

- (i) 放射性金属离子;
- (ii) 顺磁性金属离子;
- (iii) γ -发射放射性卤素;
- (iv) 正电子发射放射性非金属;
- (v) 适于体内光学成像的指针。

3. 权利要求 1 或 2 的体内成像剂, 其中所述 α -突触核蛋白结合体为式 I 或式 I(i) 的化合物:



或其盐或溶剂合物, 其中:

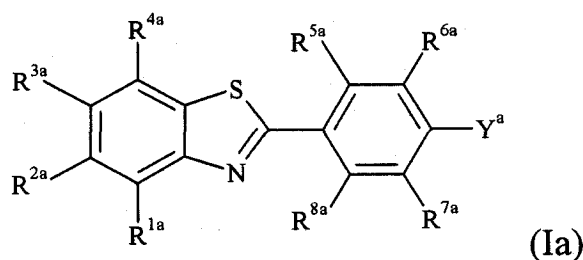
R^{1-4} 各自独立地为氢或选自以下基团的 R 基团: C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{4-6} 环烷基、羟基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{2-6} 羟基烯基、 C_{2-6} 羟基炔基、巯基、 C_{1-6} 硫代烷基、 C_{2-6} 硫代烯基、 C_{2-6} 硫代炔基、 C_{1-6} 硫代烷氧基、羧基、 C_{1-6} 羧基烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 卤代烯基、 C_{2-6} 卤代炔基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、氨基、 C_{1-6} 氨基烷基、 C_{2-6} 氨基烯基、 C_{2-6} 氨基炔基、 C_{1-6} 氨基烷氧基、氰基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{2-6} 氰基烯基、 C_{2-6} 氰基炔基和 C_{1-6} 氰基烷氧基、硝基、 C_{1-6} 硝基烷基、 C_{2-6} 硝基烯基、 C_{2-6} 硝基炔基、 C_{1-6} 硝基烷氧基和 $-\text{OCH}_2\text{OR}'$, 其中 R' 为 H 或 C_{1-6} 烷基;

Y 为 C_{3-10} 5-10 元芳环体系, 其具有选自 S、O 和 N 的 0-3 个杂原子和各自为如对于 R^{1-4} 定义的 R 基团的 0-5 个取代基;

在式 I 中, Z 为 S、O 或 NR'' , 其中 R'' 为氢或 C_{1-3} 烷基; 和

在式 I(i) 中, Z 为 CR'' , 其中 R'' 如对于 NR'' 所定义。

4. 权利要求 1 或权利要求 2 的体内成像剂, 其为式 Ia 的化合物:



或其盐或溶剂合物,其中:

R^{1a}-R^{8a}各自独立地为氢或如权利要求3中定义的R基团,或包含如权利要求1或权利要求2中定义的体内成像部分;且

Y^a为氢、C₁₋₆烷基、卤素、羟基、C₁₋₆羟基烷基、巯基、C₁₋₆硫代烷基,或Y^a为氨基-NR⁹R¹⁰,其中R⁹和R¹⁰独立地为氢或如权利要求3中定义的R基团,或Y^a包含如权利要求1或权利要求2中定义的体内成像部分;

其中R^{1a}-R^{8a}和Y^a中的至少一个包含如权利要求1或权利要求2中定义的体内成像部分。

5. 权利要求4的体内成像剂,其中:

R^{1a-8a}各自独立地选自氢、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、羟基、C₁₋₆羟基烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆卤代烯基、羧基、C₁₋₆羧基烷基、-OCH₂OR',其中R'为氢或C₁₋₃烷基;

Y^a为-NR⁹R¹⁰;

且其中R^{1a-8a}和Y^a中的至少一个包含如权利要求2中定义的体内成像部分。

6. 权利要求5的体内成像剂,其中:

R^{1a}、R^{2a}、R^{4a}、R^{7a}和R^{8a}全为氢;

R^{3a}选自氢、羟基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄烷氧基、卤素、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄卤代烯基、羧基、C₁₋₄羧基烷基和-OCH₂OR',其中R'如权利要求1中所定义;或R^{3a}包含所述体内成像部分;且

R^{5a}和R^{6a}各自独立地为氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、硝基、氨基、C₁₋₆氨基烷基、卤素或C₁₋₆卤代烷基;或R^{5a}和R^{6a}之一包含所述体内成像部分;且

其中R^{3a}、R^{5a}、R^{6a}和Y^a中的至少一个包含如权利要求2中定义的体内成像部分。

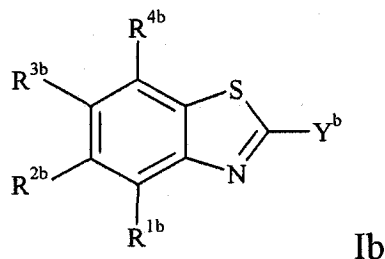
7. 权利要求5或权利要求6的体内成像剂,其中:

R^{3a}、R^{5a}或R^{6a}之一或Y^a包含选自以下基团的体内成像部分:¹⁸F、¹²³I或包含螯合的放射性或顺磁性金属离子的螯合基团;或

R⁹或R¹⁰之一为选自C₁₋₆[¹⁸F]氟代烷基或C₁₋₆[¹¹C]烷基的体内成像部分;且

剩余基团如权利要求4中对于式Ia所定义。

8. 权利要求1或权利要求2的体内成像剂,其为式Ib的化合物:



或其盐或溶剂合物,其中:

R^{1b} - R^{4b} 各自独立地为氢或如权利要求 3 中定义的 R 基团,或 R^{1b} - R^{4b} 之一包含如权利要求 1 或权利要求 2 中定义的体内成像部分;

Y^b 为 $-R^{11}R^{12}$,其中 R^{11} 为键或 C_{1-6} 直链或支链亚烯基连接体,且 R^{12} 为 C_{3-10} 5-10 元芳环体系,该芳环体系具有选自 S、O 和 N 的 0-3 个杂原子和各自为如权利要求 3 对于 R^{1-4} 定义的 R 基团的 0-5 个取代基,或 Y^b 包含如权利要求 1 或权利要求 2 中定义的体内成像部分;且

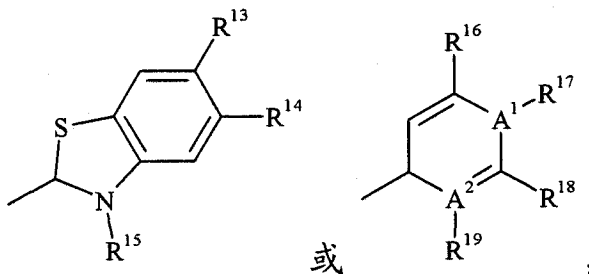
其中 R^{1b} - R^{4b} 和 Y^b 中的至少一个包含如权利要求 1 或 2 中定义的体内成像部分。

9. 权利要求 8 的体内成像剂,其中:

R^{11} 为 C_{1-6} 直链或支链亚烯基连接体;

R^{12} 为 C_{3-10} 5-10 元芳环体系,其具有选自 S 和 N 的 1 或 2 个杂原子和各自为如权利要求 3 中定义的 R 基团的 0-5 个取代基;或 R^{12} 包含如权利要求 2 中定义的体内成像部分;且其中 R^{1b} - R^{4b} 之一或 R^{12} 包含所述体内成像部分。

10. 权利要求 9 的体内成像剂,其中 R^{12} 为下列基团之一:



其中:

A^1 为 N 或 CH; A^2 为 N 或 C; 其中 A^1 或 A^2 中的至少一个为 N;

R^{13} 、 R^{14} 和 R^{16-19} 各自独立地选自氢、 C_{1-3} 烷基,或包括如权利要求 2 中定义的体内成像部分;或 R^{16} 和 R^{17} 在 A^1 为 CH 时连同 A^1 和与 R^{16} 连接的碳一起形成苯环;或 R^{18} 和 R^{19} 在 A^2 为 C 时连同 A^2 和与 R^{18} 连接的碳一起形成苯环;

R^{15} 为氢或 C_{1-3} 烷基或包含所述体内成像部分;且

其中 R^{1b} - R^{4b} 或 R^{13} - R^{19} 中至少一个包含所述体内成像部分。

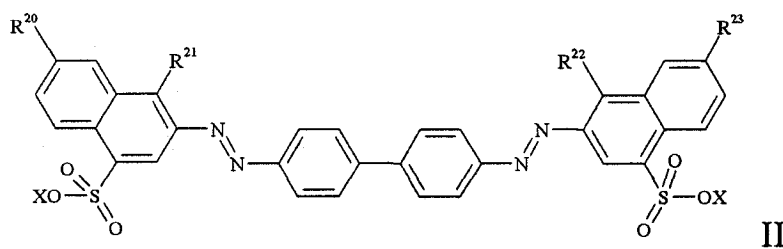
11. 权利要求 10 的体内成像剂,其中:

R^{1b} - R^{4b} 之一为选自以下基团的体内成像部分: ^{18}F 、 ^{123}I 或包含整合的放射性或顺磁性金属离子的整合基团;或

R^{11} 或 R^{12} 之一为选自以下基团的体内成像部分:包含整合的放射性或顺磁性金属离子的整合基团、 C_{1-6} [^{18}F] 氟代烷基或 [^{11}C] 甲基;且

剩余基团如权利要求 8-10 中任一项定义。

12. 权利要求 1 或 2 的体内成像剂,其为式 II 的化合物:



或其盐或溶剂合物,其中:

R^{20-23} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基和 C_{1-6} 氨基烷基, 或 R^{20-23} 中至少一个包含如权利要求 1 或 2 中定义的体内成像部分; 且

X 表示选自氢、钾和钠的阳离子。

13. 权利要求 12 的体内成像剂, 其中:

$R^{20-R^{23}}$ 之一包含如权利要求 2 中定义的体内成像部分;

且剩余 $R^{20-R^{23}}$ 基团如权利要求 12 中定义。

14. 权利要求 13 的体内成像剂, 其中:

R^{20} 或 R^{23} 之一包含选自 ^{18}F 或 ^{123}I 的体内成像部分; 或

R^{21} 或 R^{22} 之一为选自以下基团的体内成像部分: 包含螯合的放射性或顺磁性金属离子的螯合基团、 C_{1-6} [^{18}F] 氟代烷基或 [^{11}C] 甲基。

15. 权利要求 3 或权利要求 12 的体内成像剂, 其中, 除了是 α -突触核蛋白结合体之外, 所述式 I 或式 II 的化合物本身为适于体内光学成像的指针。

16. 权利要求 1 的体内成像剂, 其中所述 α -突触核蛋白结合体为特异性结合 α -突触核蛋白的抗体。

17. 权利要求 16 的体内成像剂, 其包含选自 ^{18}F 、 ^{123}I 和 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 的体内成像部分。

18. 权利要求 1-17 中任一项的体内成像剂, 其中, 在所述方法的步骤 (ii) 中, 所述 α -突触核蛋白沉积物存在于肠神经系统中。

19. 权利要求 1-18 中任一项的体内成像剂, 其中, 在所述方法的步骤 (ii) 中, 所述 α -突触核蛋白沉积物为路易体 (LB) 和 / 或路易神经突 (LN)。

20. 权利要求 1-19 中任一项的体内成像剂, 其中所述方法的步骤 (i) 的所述受试者为哺乳动物。

21. 权利要求 1-20 中任一项的体内成像剂, 其在所述方法的步骤 (i) 中作为药物组合物给予, 所述药物组合物包含所述体内成像剂和适于哺乳动物给予的生物相容的载体。

22. 确定帕金森氏病症 (PD) 的存在或对其的敏感性的方法, 所述方法如对于权利要求 1-21 中任一项的体内成像剂的步骤 (i)-(v) 中所定义。

23. 监测帕金森氏病症的进展的方法, 其包含重复进行如权利要求 22 中定义的方法, 各自在短暂的不同时间点进行, 比较其中步骤 (iv) 中得到的图像以确定 PD 的进展。

24. 权利要求 23 的方法, 其中如权利要求 22 中定义的方法在实施治疗方案之前、期间和 / 或之后进行。

25. 如关于权利要求 3、12 或 16 中任一项的体内成像剂定义的 α -突触核蛋白结合体, 其用于制备适用于权利要求 22-24 中任一项的方法的体内成像剂。

26. 权利要求 1-17 中任一项的体内成像剂, 其用于制备适用于权利要求 22-24 中任一项的方法的药物。

用于帕金森氏病症的体内成像方法

[0001] 发明的技术领域

[0002] 本发明涉及体内成像,具体地说涉及便于早期诊断帕金森氏病症的体内成像方法。

[0003] 相关技术描述

[0004] Braak 等 (2004 Cell Tissue Res. ;318 :121-34) 已经定义了帕金森氏病症 (PD) 的神经病理生理学中的六个阶段,各连续阶段由路易体 (Lewy body, LB) 和路易神经突 (LN) 的进行性发展定义。这些 LB 和 LN 主要由蛋白质 α -突触核蛋白的聚集组成 (Spillantini 等,1997 Nature ;388 :839-40),其在健康神经细胞中作为未折叠的膜结合蛋白质见到。在至今尚不明确的条件下, α -突触核蛋白从膜分离且呈现 β -折叠构造,其容许聚集,结果形成 LB 和 LN。在 PD 中,最早的病变出现在嗅球、嗅前核和迷走神经运动背核中 (Braak 2004 Cell Tissue Res. ;318 :121-34)。已经猜测该过程可能发生在中枢神经系统 (CNS) 外部,由穿过胃肠道 (GIT) 的粘膜屏障且经肠神经元通过迷走神经进入 CNS 的未知病原体触发 (Braak 等 J. Neural Transm. 2003 ;110 :517-36)。

[0005] 在大多数情况下可使用患者病历和临床检查得到 PD 的相当明确的诊断。如 Samii 等 (Lancet 2004 ;363(9423) :1783-93) 所论述,用于诊断的标准之一是对抗 - 帕金森氏药物 (通常是多巴胺激动剂或左旋多巴 (levodopa)) 的确定性响应。因此,例如,左旋多巴试验可以帮助将 PD 区别于正常老化、特发性震颤、皮质基底核退化症、多系统萎缩症 (MSA) 和路易体痴呆 (DLB)。然而,使受试者承受不当治疗的风险并不理想。除了不必要地承受各种潜在副作用的风险之外,在一些情况下,疾病可能恶化。例如,对于患有 DLB 的受试者来说,用抗帕金森药物的不当治疗会使精神病症状恶化。

[0006] 本领域已知 CNS 的体内成像有助于诊断 PD (参见 Rachakonda 等 2004 Cell Res. ; 14(15) :349-60)。例如,将 6- ^{18}F - 氟 -L- 多巴用作 PET 示踪物来评估多巴胺能神经元的功能。SPECT 示踪物 [^{123}I]-2-[β]- 甲酯基 -3-[β]- (4- 碘苯基) - 托烷用以评估单胺囊泡转运体的功能。WO2004/075882 公开了诊断受试者体内存在异常折叠或聚集的蛋白质和 / 或淀粉样原纤维或淀粉样蛋白的体内成像方法,其中所述方法包括给予放射性标记的肌醇衍生物。在 WO 2004/075882 中教导了体内成像方法可用于诊断 PD ;但是在 WO 2004/075882 中没有提到通过在 CNS 外部靶向异常折叠或聚集的蛋白质的 PD 体内成像。WO 2004/075882 中也没有具体公开异常折叠或聚集的蛋白质为 α -突触核蛋白。

[0007] 已经报道体内成像剂特别靶向患有 PD 的受试者的中枢神经系统 (CNS) 中存在的 α -突触核蛋白沉积物。WO 2004/100998 公开了结合用体内成像剂标记的淀粉样蛋白 - β 的试剂,并教导这些化合物还可用于靶向 CNS 中的 α -突触核蛋白沉积物以帮助诊断 PD。WO 2005/013889 提供了体内成像 LB 以诊断 LB 疾病的方法,所述方法包括对具有与 LB 中的 α -突触核蛋白特异性结合的抗体的患者给药。WO2005/013889 依据在 CNS 中存在 LB 而描述了 LB 疾病,但没有详细提到在 CNS 外部的 LB。

[0008] 虽然上述体内成像技术可以解决错误鉴别诊断和不当应用 PD 治疗的问题,但是它们全部以处于 LB 和 LN 存在于 CNS 中的阶段的病程为目标。在该阶段,临床症状明显,

且损失约 80% 的纹状体多巴胺神经元和 50% 的黑质神经元 (Samii 等 2004 The Lancet ; 363(9423) :1783-1793)。因为 CNS 的神经元在细胞死亡之后不能独立再生,所以神经保护治疗将仅对在诊断时仍存活神经元有益。对于患者来说,尽快地得到治疗以控制疾病进展将是有益的。因此,需要在神经元显著损失之前鉴别 PD 的方法。

[0009] 发明概述

[0010] 本发明提供在早期阶段诊断帕金森氏病症 (PD) 的方法中使用的体内成像剂。早期诊断特别有利,因为神经保护治疗可以应用于健康神经细胞,以延缓或甚至防止虚弱临床症状的起始。本发明优于现有技术的另一优势在于体内成像剂不必进入 CNS。因此,无需考虑该体内成像剂是否将穿透血脑屏障或考虑将体内成像剂直接给予到大脑的相对侵入性路径。

[0011] 发明详述

[0012] 成像方法

[0013] 一方面,本发明提供适用于确定帕金森氏病症 (PD) 的存在或对其的敏感性的方法的体内成像剂,其中所述体内成像剂包含用体内成像部分标记的 α -突触核蛋白结合体,且其中所述体内成像剂以 0.1nM-50 μ M 的结合亲和力结合到 α -突触核蛋白,所述方法包括:

[0014] (i) 对受试者给予可检测量的所述体内成像剂;

[0015] (ii) 令步骤 (i) 所述给予的体内成像剂结合到在所述受试者的自主神经系统 (ANS) 中的 α -突触核蛋白沉积物上;

[0016] (iii) 使用体内成像方法检测由步骤 (ii) 所述结合的体内成像剂发射的信号;

[0017] (iv) 产生表示所述信号的位置和 / 或量的图像;和

[0018] (v) 使用步骤 (iv) 中产生的图像确定 PD 的存在或对 PD 的敏感性。

[0019] 术语“ α -突触核蛋白沉积物”是指包含蛋白质 α -突触核蛋白的不溶性蛋白包含物。路易体 (LB) 和路易神经突 (LN) 是众所周知的不溶性蛋白包含物,其中 α -突触核蛋白为主要组分,且在 PD 中,它们已经报道存在于中枢神经系统 (CNS) 以及 ANS 中。然而,PD 通常被认为是 CNS 疾病,且用于检测 PD 的已知体内成像方法以在 CNS 中存在的 α -突触核蛋白沉积物为目标。

[0020] “中枢神经系统”(CNS) 为脊椎动物中神经系统的一部分,由脑和脊髓组成。在 CNS 中,上皮细胞通过“紧密连接 (tight junction)”比在身体的其它部分中更紧密地聚集在一起,紧密连接为在相邻上皮细胞之间形成封闭的多功能复合物,防止大部分溶解的分子从上皮层的一侧通到另一侧。这形成了血脑屏障 (BBB),除了通过脂质溶解性跨越细胞膜的分子 (诸如氧气、二氧化碳、乙醇和类固醇激素) 和允许通过特殊转运系统进入的分子 (诸如糖和一些氨基酸) 之外,其阻断所有分子的移动。分子量高于 500Da 的物质 (诸如抗体) 通常不能通过被动扩散跨越 BBB,而较小分子经常能够跨越。为了使体内成像剂与 CNS 中的靶接触,必须针对跨越 BBB 定制其化学结构,或者体内成像剂必须使用相对侵入性程序直接给予到 CNS 中。

[0021] 周围神经系统 (PNS) 存在于 CNS 外部或延伸到 CNS 外部。与 CNS 不同,PNS 不受 BBB 保护。周围神经系统被分成躯体神经系统和自主神经系统。“自主神经系统”(ANS) (也称作内脏神经系统) 为 PNS 的一部分,其充当保持身体内的动态平衡的控制系统。这些活

动通常在没有意识控制或感觉的情况下进行。虽然其大部分行为是无意识的,但诸如呼吸的一些行为与有意识的心智协力作用。其主要部件为其感觉系统、运动系统(由副交感神经系统和交感神经系统构成)和肠神经系统(ENS;控制胃肠系统)。

[0022] 本发明的方法通过对受试者给予可检测量的体内成像剂开始。因为该方法的最终目的是提供诊断可用的图像,因此可将受试者给予所述体内成像剂理解为便于产生所述图像所必需的预备步骤。在一个供选的实施方式中,通过提供已经对其给予可检测量的体内成像剂的受试者,可称本发明的方法开始。“给予”体内成像剂是指将体内成像剂引入受试者体内,且优选非经肠地进行,最优选静脉内进行。静脉内途径代表将体内成像剂递送遍布受试者身体的最有效的方法。

[0023] 本发明的“受试者”优选为哺乳动物、最优选为完整的哺乳动物体内。在一个特别优选的实施方式中,本发明的受试者为人类。

[0024] 术语“体内成像剂”泛指在给予到哺乳动物体内之后可以检测到的化合物。本发明的体内成像剂包含用体内成像部分标记的 α -突触核蛋白结合体。术语“用体内成像部分标记的”是指(i) α -突触核蛋白结合体的特定原子为适于体内检测的同位素型式,或(ii)包含所述体内成像部分的基团缀合到所述 α -突触核蛋白结合体。两者的实例在下文更详细地描述。体内成像剂对于 α -突触核蛋白具有0.1nM-50 μ M、优选0.1nM-1 μ M且最优选0.1-100nM的结合亲和力。Masuda等(2006Biochemistry;45:6085-94)描述用于测试化合物体外结合到 α -突触核蛋白的能力的测定法。在该测定法中,将测试化合物用 α -突触核蛋白溶液在37°C下培育72小时,接着加入洗涤剂肌氨酰(sarkosyl)(十二烷酰基肌氨酸钠)以便于测定可溶性 α -突触核蛋白与不溶性 α -突触核蛋白的相对比例。测试化合物的IC₅₀值可通过量化肌氨酰-不溶性 α -突触核蛋白的量来计算。因此,该测定法可用于测试特定体内成像剂对于本发明的适用性。存在已知对 α -突触核蛋白具有结合亲和力的多种化合物,且它们因此适合作为用于得到适于本发明的体内成像剂的基础。Matsuda等(上述)公开了结合到 α -突触核蛋白的各种不同化合物类别。另外,已知对 α -突触核蛋白具有特异性的抗体且可从许多来源购得。下文更详细地描述一些优选的 α -突触核蛋白结合体和相应体内成像剂的非限制性实例。

[0025] “体内成像部分”可在人体外部检测,或通过使用针对体内使用设计的检测器(诸如血管内辐射或光学检测器,诸如内窥镜)检测,或针对手术中使用设计的辐射检测器来检测。

[0026] 在给予步骤之后且在检测步骤之前,使体内成像剂结合到在所述受试者的ANS中的 α -突触核蛋白沉积物上。例如,当受试者为完整的哺乳动物时,体内成像剂将动态移动穿过哺乳动物身体,与其中的各种组织接触。体内成像剂一旦接触 α -突触核蛋白,则发生特异性相互作用,使得体内成像剂从具有 α -突触核蛋白的组织的清除比从没有 α -突触核蛋白或具有较少 α -突触核蛋白的组织的清除耗时更久。将获得某一时间点,作为结合到具有 α -突触核蛋白的体内成像剂与结合到没有 α -突触核蛋白或具有较少 α -突触核蛋白的组织的体内成像剂之间的比率的结果,此时能够检测到特异性结合到 α -突触核蛋白的体内成像剂。理想的该比率为至少2:1。优选所述 α -突触核蛋白沉积物存在于ENS中,即内脏的肠肌层(奥厄巴赫氏(Auerbach))和粘膜下(麦斯纳氏(Meissner))神经丛中。

[0027] 本发明方法的“检测”步骤包括在人体外部或通过使用针对体内使用设计的检测器（诸如血管内辐射或光学检测器，诸如内窥镜（例如适合检测内脏中的信号））或针对手术中使用设计的辐射检测器来检测信号。该检测步骤也可以理解为获取信号数据。

[0028] 经选择用于检测由所述体内成像部分发射的信号“体内成像方法”取决于信号的性质。因此，在信号来源于顺磁性金属离子的情况下，使用磁共振成像（MRI）；在信号为 γ 射线的情况下，使用单光子发射断层摄影术（SPECT）；在信号为正电子的情况下，使用正电子发射断层摄影术（PET）；且在信号为光学活性时，使用光学成像。其全部适用于本发明的方法中，其中优选 PET 和 SPECT，因为它们不太可能受本底损害，因此在诊断方面最有用。

[0029] 本发明方法的“产生”步骤通过计算机进行，其对获取的信号数据应用重建算法以产生数据集。随后处理该数据集以产生显示受试者体内的关注区域的图像。

[0030] 优选的体内成像部分

[0031] 所述体内成像部分优选选自：

[0032] (i) 放射性金属离子；

[0033] (ii) 顺磁性金属离子；

[0034] (iii) γ 发射放射性卤素；

[0035] (iv) 正电子发射放射性非金属；

[0036] (v) 适于体内光学成像的指针 (reporter)。

[0037] 体内成像剂可通过使前体化合物与体内成像部分的适当来源反应来方便地制备。“前体化合物”包含体内成像剂的衍生物，其经设计以使得与体内成像部分的方便化学形式的化学反应位点特异性地发生；且可以最少数量的步骤（理想地以单一步骤）进行；且不需要显著的纯化（理想地，不需要进一步纯化）以得到需要的体内成像剂。这类前体化合物为合成的且可以良好的化学纯度方便地得到。前体化合物可任选包含对于该前体化合物的某些官能团的保护基团。

[0038] 术语“保护基团”是指抑制或遏制不合意的化学反应的基团，但其被设计为有充分反应性，以使其可以在足够温和，不会改变分子其余部分的条件下从所研究官能团上断开。在去保护之后，得到所要的体内成像剂。保护基团是本领域的技术人员公知的，且适当地选自：对于胺基：Boc（其中 Boc 为叔丁氧基羰基）、Fmoc（其中 Fmoc 为芴基甲氧基羰基）、三氟乙酰基、烯丙氧基羰基、Dde（即，1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代亚环己基)乙基）或 Npys（即，3-硝基-2-吡啶亚磺酰基）；且对于羧基：甲酯、叔丁酯或苄酯。对于羟基，适当的保护基团为：甲基、乙基或叔丁基；烷氧基甲基或烷氧基乙基；苄基；乙酰基；苯甲酰基；三苯甲基 (Trt) 或三烷基甲硅烷基（诸如四丁基二甲基甲硅烷基）。对于巯基，适当的保护基团为三苯甲基和 4-甲氧基苄基。保护基团的使用描述在 ‘Protective Groups in Organic Synthesis (有机合成中的保护基团)’，Theodorora W. Greene 和 Peter G. M. Wuts, (第三版, John Wiley&Sons, 1999)。

[0039] 当体内成像部分为放射性金属离子（即，放射性金属）时，适当的放射性金属可为正电子发射体，诸如 ^{64}Cu 、 ^{48}V 、 ^{52}Fe 、 ^{55}Co 、 $^{94\text{m}}\text{Tc}$ 或 ^{68}Ga ； γ -发射体，诸如 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 $^{113\text{m}}\text{In}$ 或 ^{67}Ga 。优选的放射性金属为 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{64}Cu 、 ^{68}Ga 和 ^{111}In 。最优选的放射性金属为 γ -发射体，特别是 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 。

[0040] 当体内成像部分为顺磁性金属离子时，适当的这类金属离子包括：Gd(III)、

Mn(II)、Cu(II)、Cr(III)、Fe(III)、Co(II)、Er(II)、Ni(II)、Eu(III) 或 Dy(III)。优选的顺磁性金属离子为 Gd(III)、Mn(II) 和 Fe(III)，其中特别优选 Gd(III)。

[0041] 当成像部分包含金属离子时，其优选作为金属离子与合成配位体的金属络合物存在。术语“金属络合物”是指金属离子与一种或多种配位体的配位络合物。强烈优选所述金属络合物为“耐交换螯合 (transchelation) 的”，即，不易于与金属配位点的其它潜在竞争性配位体进行配位体交换。潜在的竞争性配位体包括在体外制备中的其它赋形剂（例如在制备中使用的放射防护剂或抗微生物防腐剂）或体内内源化合物（例如谷胱甘肽、转铁蛋白或血浆蛋白）。术语“合成”具有其常规含义，即人造的，而非自天然来源分离，例如自哺乳动物体分离。这类化合物的优点在于，可以完全控制它们的制造和杂质分布。

[0042] 适用于本发明中形成耐交换螯合的金属络合物的配位体包括：螯合剂，其中布置 2-6 个、优选 2-4 个金属供体原子，使得产生 5- 或 6- 元螯合环（通过由具有碳原子或非配位杂原子的非配位主链连接该金属供体原子）；或包含强烈结合到金属离子的供体原子的单齿配位体，诸如异腈、膦或二氮烯化物 (diazene)。作为螯合剂的一部分良好地结合到金属，这样的供体原子类型的实例有：胺、硫醇、酰胺、脒和膦。膦形成这类强金属络合物，甚至单齿或二齿膦形成适当的金属络合物。异腈和二氮烯化物的直链几何形状使得其本身不易于结合到螯合剂中，且因此通常用作单齿配位体。适当的异腈的实例包括简单的烷基异腈（诸如叔丁基异腈）和醚取代的异腈（诸如 MIBI（即 1- 异氰基 -2- 甲氧基 -2- 甲基丙烷））。适当的膦的实例包括替曲膦 (Tetrofosmin) 和单齿膦，诸如三 (3- 甲氧基丙基) 膦。适当的二氮烯化物的实例包括 HYNIC 系列配位体，即脒取代的吡啶或烟酰胺。

[0043] 当金属离子为钆时，形成耐交换螯合的金属络合物的适当螯合剂包括但不限于：

[0044] (i) 二胺二脒；

[0045] (ii) 具有诸如 MAG_3 (巯基乙酰基三甘氨酸) 的巯基三酰胺供体组的 N_3S 配位体和相关配位体；或具有诸如 Pica 的二酰胺吡啶硫醇供体组的 N_3S 配位体；

[0046] (iii) 具有诸如 BAT 或 ECD (即半胱氨酸乙酯二聚体) 的二胺二硫醇供体组或诸如 MAMA 的酰胺胺二硫醇供体组的 N_2S_2 配位体；

[0047] (iv) N_4 配位体，其为具有四胺、酰胺三胺或二酰胺二胺供体组（诸如环拉胺 (cyclam)、单氧代环拉胺、二氧代环拉胺的）的开链或大环配位体；和

[0048] (v) 具有二胺二酚供体组的 N_2O_2 配位体。

[0049] 特别适合络合 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 的螯合物的实例描述在 WO 2003/006070 和 WO 2006/008496 中。

[0050] 当体内成像部分为 γ - 发射放射性卤素时，放射性卤素适当地选自 ^{123}I 、 ^{131}I 或 ^{77}Br 。特定地排除 ^{125}I ，因为其不适合用作体内诊断成像的成像部分。

[0051] 当化合物用 γ - 发射放射性卤素标记时，适当的前体化合物为包含衍生物的化合物，其进行亲电或亲核卤化或与标记的醛或酮进行缩合。第一类的实例有：

[0052] (a) 有机金属衍生物，诸如三烷基锡烷（例如三甲基甲锡烷基或三丁基甲锡烷基）或三烷基硅烷（例如三甲基甲硅烷基）或有机硼化合物（例如硼酸酯或有机三氟硼酸酯（盐））；

[0053] (b) 用于卤素交换的非放射性烷基溴化物或用于亲核卤化的甲苯磺酸烷基酯、甲磺酸烷基酯或三氟甲磺酸烷基酯；

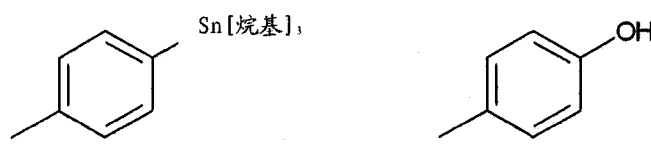
[0054] (c) 对于亲电卤化的活化芳环（例如苯酚、苯胺）和对于亲核卤化的活化芳环（例如芳基碘鎓盐、芳基重氮、芳基三烷基铵盐或硝基芳基衍生物）。

[0055] 用于放射性卤化的前体化合物优选包括：非放射性卤素原子，诸如芳基碘化物或溴化物（以容许放射性碘交换）；活化芳环（例如苯酚或苯胺）；有机金属取代基（例如三烷基锡、三烷基甲硅烷基或有机硼化合物）；或有机取代基，诸如三氮烯，或对于亲核取代的良好离去基团，诸如碘鎓盐。对于放射性卤化来说，优选前体化合物包含活化芳环或有机金属取代基，所述有机金属取代基最优选为三烷基锡。

[0056] 优选的 γ -发射放射性卤素为放射性碘，且尤其是 ^{123}I 。前体化合物和将放射性碘引入有机分子的方法由 Bolton (J. Lab. Comp. Radiopharm., 2002 ;45 :485-528) 描述。适当的硼酸酯有机硼化合物及其制备由 Kabalaka 等 (Nucl. Med. Biol., 2003 ;29 :841-843 和 30 :369-373) 描述。适当的硼酸酯有机硼化合物及其制备由 Kabalaka 等 (Nucl. Med. Biol., 2004 ;31 :935-938) 描述。

[0057] 可连接放射性碘的芳基的实例如下：

[0058]



[0059] 其中，在这种情况下，烷基优选为甲基或丁基。这些基团含有使芳环上得以容易地放射性碘取代的取代基。含有放射性碘的另外的取代基可经放射性碘交换直接碘化合成，例如：

[0060]



[0061] 放射性碘原子优选经直接共价键连接到诸如苯环的芳环或乙烯基，因为已知结合到饱和脂族体系的碘原子易于体内代谢，并由此损失放射性碘。

[0062] 放射性碘的来源选自碘根离子或碘鎓离子 (I^+)。最优选所述化学形式为碘根离子，其通常在放射性合成期间通过氧化剂转化为亲电子物质。

[0063] 当体内成像部分为正电子发射放射性非金属时，适当的这类正电子发射体包括： ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{17}F 、 ^{18}F 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 或 ^{124}I 。优选的正电子发射放射性非金属为 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{18}F 和 ^{124}I ，特别优选 ^{11}C 和 ^{18}F ，最特别优选 ^{18}F 。引入这些体内成像部分的技术为正电子发射断层摄影术 (PET) 成像领域中的技术人员所公知。现在描述这些技术中的一些。

[0064] 在化合物用 ^{11}C 标记时，一种标记方法是使前体化合物（其为甲基化化合物的去甲基化型式）与 $[^{11}\text{C}]$ 碘化甲烷反应。也可以通过使所要的标记化合物的特定烃链的格氏试剂与 $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ 反应结合 ^{11}C 。 ^{11}C 也可作为甲基引入芳环上，而在此情况下前体化合物将包括三烷基锡基团或 $\text{B}(\text{OH})_2$ 基团。

[0065] 因为 ^{11}C 的半衰期仅有 20.4 分钟，中间物 ^{11}C 部分具有高比放射性且因此使用尽可能迅速的反应过程产生，这是重要的。

[0066] 这类 ^{11}C - 标记技术的透彻综述可在 Antoni 等“Aspects on the Synthesis

of ^{11}C -Labelled Compoundss(^{11}C 标记的化合物合成的各方面)”, Handbook of Radiopharmaceuticals(放射性药物手册), M. J. Welch 和 C. S. Redvanly 编 (2003, John Wiley and Sons) 中见到。

[0067] 为了用氟的放射性同位素标记化合物,放射性氟原子可形成为氟代烷基或氟代烷氧基的一部分,因为烷基氟化物耐体内新陈代谢。氟烷基化可通过使含反应性基团(诸如苯酚、硫醇和酰胺)的前体化合物与氟代烷基反应进行。

[0068] 或者,反应性氟原子可经直接共价键连接到诸如苯环的芳环。对于这类芳基体系,由芳基重氮盐、芳基硝基化合物或芳基季铵盐进行 ^{18}F - 氟化物亲核置换是得到芳基- ^{18}F 衍生物的适当途径。

[0069] 放射性氟化可使用 ^{18}F - 氟化物与在具有良好离去基团的前体化合物(诸如烷基溴、甲磺酸烷基酯或对甲苯磺酸烷基酯)中的适当化学基团的反应经直接标记进行。

[0070] 因为 ^{18}F 的半衰期仅有 109.8 分钟,中间物 ^{18}F 部分具有高比放射性且因此使用尽可能迅速的反应方法产生,这是重要的。

[0071] 对于 ^{18}F - 标记衍生物的合成路线的更多细节由 Bolton, J. Lab. Comp. Radiopharm., 2002 ;45 :485-528 描述。

[0072] 当体内成像部分为适于体内光学成像的指针时,所述指针为能够以光学成像程序直接或间接检测的任何部分。所述指针可为光散射体(例如有色或无色的颗粒)、光吸收体或光发射体。更优选指针为染料,诸如发色团或荧光化合物。所述染料可为与在波长为紫外光到近红外光的电磁波谱中的光相互反应的任何染料。最优选所述指针具有荧光性质。

[0073] 优选的有机发色和荧光发色指针包括具有广离域电子体系的基团,例如花青、部花青、吡啶菁、酞菁、萘菁、三苯基甲炔、卟啉、吡喃鎓染料、硫代吡喃鎓(thiapyrylium)染料、方酸内鎓(squarylium)染料、克酮酸染料、蓼鎓(azulenium)染料、靛苯胺(indoaniline)、苯并吩噻嗪鎓(benzophenoxazinium)染料、苯并噻吩噻嗪鎓(benzothiaphenothiazinium)染料、葱醌、萘醌、阴丹士林(indathrene)、邻苯二甲酰基吡啶酮、三苯酚合苯醌、偶氮染料、分子内和分子间电荷转移染料和染料络合物、卓酮、四嗪、双(二硫醇烯)络合物、双(苯-二硫纶(dithiolate))络合物、碘苯胺染料、双(S, O-二硫醇烯)络合物。还可以使用荧光蛋白,诸如具有不同吸收/发射性质的绿色荧光蛋白(GFP)和 GFP 的变体。在某些环境下,因为是荧光纳米晶体(量子点),使用某些稀土金属(例如镧、钐、铽或铕)的络合物。

[0074] 可使用的发色团的特定实例包括:荧光素、磺基罗丹明 101(TexasRed)、罗丹明 B、罗丹明 6G、罗丹明 19、吡啶菁绿、Cy2、Cy3、Cy3.5、Cy5、Cy5.5、Cy7、Marina Blue、Pacific Blue、Oregon Green 88、Oregon Green 514、四甲基罗丹明及 Alexa Fluor 350、Alexa Fluor 430、Alexa Fluor 532、Alexa Fluor 546、Alexa Fluor 555、Alexa Fluor 568、Alexa Fluor 594、Alexa Fluor 633、Alexa Fluor 647、Alexa Fluor 660、Alexa Fluor 680、Alexa Fluor 700 和 Alexa Fluor 750。

[0075] 特别优选的染料在可见或近红外(NIR)区、400nm-3 μm 、特别 600nm-1300nm 中具有最大吸收。光学成像模式和测量技术包括但不限于:发光成像;内窥镜检查法;荧光内窥镜检查法;光学相干断层摄影术;透射成像;时间分辨透射成像;共焦成像;非线性显微术;光声成像;声光成像;光谱法;反射光谱法;干涉测量法;相干干涉测量法;扩散光学 X 射线

断层摄影术和荧光介导的扩散光学 X 射线断层摄影术（连续波、时域和频域系统）和光散射、吸收、偏振、发光、荧光寿命、量子产额和猝灭的测量。

[0076] 在本发明中，值得注意的是一些适当的 α -突触核蛋白结合体也为适于体内光学成像的指针。在这种情况下，体内成像剂也为 α -突触核蛋白结合体。这类 α -突触核蛋白结合体的实例包括硫磺素 T (Thioflavin T) 和刚果红 (Congo Red) 的衍生物，它们在下文更详细地描述。如果需要，则这些化合物或者可用其它体内成像部分标记。

[0077] 在一个优选的实施方案中，本发明的体内成像部分为放射性金属离子、 γ -发射放射性卤素或正电子发射放射性非金属。各自的适当且优选的实施方案如上文提供。本发明特别优选的体内成像部分为 ^{99m}Tc 、 ^{11}C 、 ^{18}F 和 ^{123}I 。

[0078] 硫磺素 T 衍生物

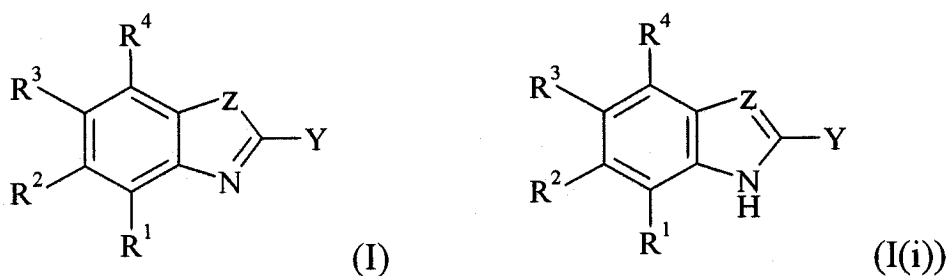
[0079] 在 Maetzler 等 (NeuroImage 2008 ;39(3) :1027-33) 的 PD 患者研究中，人们发现在式 Ia (如下所述) 的范围内的化合物 [^{11}C]PIB (^{11}C -6-OH- 苯并噻唑) 具有将 PD 与阿兹海默氏症 (AD) 区别的潜能。PD 患者中 [^{11}C]PIB 的体内结合模式从脑干到皮层区减少，与 PD 病理生理学中已知序列的蛋白质沉积相关 (Braak 等 2004 Cell Tissue Res. ;318 :121-34)。荧光 PIB 的体外结合也为 Maetzler 等 (上述) 所评估，且观察到特异性结合到 PD 患者的脑干组织中的路易体。

[0080] 另外，WO 2004/083195 公开了用各种体内成像部分标记的硫磺素 T 衍生物，其适用于使在 CNS 中的 β -淀粉样蛋白斑成像以帮助诊断阿兹海默氏症。

[0081] Volkova 等 (Bioorg. Med. Chem. 2008 ;16 :1452-9) 报道使用式 Ib 的单甲炔和三甲炔花青染料特异性组织学检测 α -突触核蛋白。因此，本发明的发明人提出的这些染料的衍生物可用于本发明中。

[0082] 在一个优选的实施方案中，所述 α -突触核蛋白结合体为式 I 或式 I(i) 的化合物：

[0083]



[0084] 或其盐或溶剂合物，其中：

[0085] R^{1-4} 各自独立地为氢或选自以下基团的 R 基团： C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{4-6} 环烷基、羟基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{2-6} 羟基烯基、 C_{2-6} 羟基炔基、巯基、 C_{1-6} 硫代烷基、 C_{2-6} 硫代烯基、 C_{2-6} 硫代炔基、 C_{1-6} 硫代烷氧基、羧基、 C_{1-6} 羧基烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 卤代烯基、 C_{2-6} 卤代炔基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、氨基、 C_{1-6} 氨基烷基、 C_{2-6} 氨基烯基、 C_{2-6} 氨基炔基、 C_{1-6} 氨基烷氧基、氰基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{2-6} 氰基烯基、 C_{2-6} 氰基炔基和 C_{1-6} 氰基烷氧基、硝基、 C_{1-6} 硝基烷基、 C_{2-6} 硝基烯基、 C_{2-6} 硝基炔基、 C_{1-6} 硝基烷氧基和 $-\text{OCH}_2\text{OR}'$ ，其中 R' 为 H 或 C_{1-6} 烷基；

[0086] Y 为具有选自 S、O 和 N 的 0-3 个杂原子和 0-5 个取代基的 C_{3-10} 5-10 元芳环体系，所述取代基各自为如对于 R^{1-4} 定义的 R 基团，

[0087] 在式 I 中，Z 为 S、O 或 NR'' ，其中 R'' 为氢或 C_{1-3} 烷基；且

[0088] 在式 I(i) 中，Z 为 CR'' ，其中 R'' 如对于 NR'' 所定义。

[0089] 根据本发明的适当盐包括：(i) 生理学可接受酸加成盐，诸如衍生自例如盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸和硫酸的无机酸的酸加成盐，和衍生自诸如酒石酸、三氟乙酸、柠檬酸、苹果酸、乳酸、富马酸、安息香酸、乙醇酸、葡糖酸、琥珀酸、甲磺酸和对甲苯磺酸的有机酸的酸加成盐；和 (ii) 生理学可接受碱性盐，诸如铵盐、碱金属盐（例如钠和钾的盐）、碱土金属盐（例如钙和镁的盐），与诸如三乙醇胺、N-甲基-D-葡糖胺、哌啶、吡啶、哌嗪和吗啉的有机碱的盐，和与诸如精氨酸和赖氨酸的氨基酸的盐。

[0090] 根据本发明的适当溶剂合物包括与乙醇、水、盐水、生理学缓冲物和二醇形成的溶剂合物。

[0091] 单独的或组合中的术语“烷基”是指含有优选 1-6 个碳原子、更优选 1-4 个碳原子、最优选 1-3 个碳原子的直链或支链烷基。这类基团的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、辛基。

[0092] 术语“烯基”指含有一个双键的不饱和直链或支链脂族烃基。例示基团诸如为乙烯基（次乙基）、烯丙基、异丙烯基、1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-乙基-1-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基和 5-己烯基。

[0093] 术语“炔基”指含有一个三键的不饱和直链或支链脂族烃基。实例包括诸如以下的基团：乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基和 5-己炔基。

[0094] 除非另作说明，否则单独的或组合中的术语“烷氧基”是指烷基醚基团，其中术语烷基如上定义。适当的烷基醚基团的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基。

[0095] 除非另作说明，否则单独的或组合中的术语“环烷基”是指饱和或部分饱和的单环、二环或三环烷基，其中各环状部分优选含有 3-8 个碳原子环成员、更优选 3-7 个碳原子环成员、最优选 4-6 个碳原子环成员，且其任选可为苯并稠环体系，其任选如本文关于芳基的定义所定义地被取代。这类环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、八氢萘基、2,3-二氢-1H-茚基、金刚烷基。

[0096] 术语“羟基”是指 -OH 基团。本文使用的术语“羟基烷基”、“羟基烯基”和“羟基炔基”分别指经烷基、烯基、炔基或烷氧基附接到母体分子部分的至少一个羟基。

[0097] 术语“卤素”是指选自氟、氯、溴或碘的取代基。本文使用的术语“卤代烷基”、“卤代烯基”、“卤代炔基”、“卤代烷氧基”分别指经烷基、烯基、炔基或烷氧基附接到母体分子部分的至少一个卤素基团。优选的卤素取代基为氟和碘。

[0098] 术语“巯基”是指 -SH 基团。本文使用的术语“硫代烷基”、“硫代烯基”、“硫代炔基”、“硫代烷氧基”分别指经烷基、烯基、炔基或烷氧基附接到母体分子部分的至少一个巯基基团。

[0099] 本文使用的术语“氰基”是指 -CN 基团。本文使用的术语“氰基烷基”、“氰基烯基”、

“氰基炔基”、“氰基烷氧基”分别指经烷基、烯基、炔基或烷氧基附接到母体分子部分的至少一个氰基基团。氰基烷基的代表性实例包括但不限于氰基甲基、2- 氰基乙基和 3- 氰基丙基。

[0100] 术语“硝基”是指 $-\text{NO}_2$ 基团。本文使用的术语“硝基烷基”、“硝基烯基”、“硝基炔基”、“硝基烷氧基”分别指经烷基、烯基、炔基或烷氧基附接到母体分子部分的至少一个硝基。

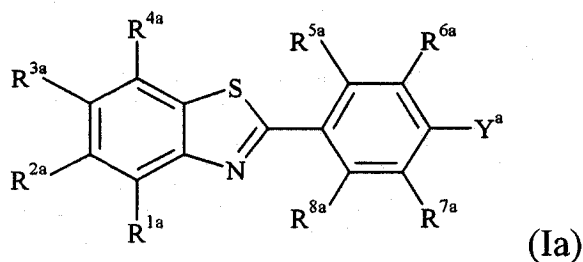
[0101] 术语“氨基”是指基团 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 独立地为氢或上文对于式 I 所定义的 R 基团。本文使用的术语“氨基烷基”、“氨基烯基”、“氨基炔基”、“氨基烷氧基”分别指经烷基、烯基、炔基或烷氧基附接到母体分子部分的至少一个氨基。

[0102] 术语“羧基”是指基团 $-\text{COOH}$ 且术语“羧基烷基”是指如本文定义的烷基, 其中至少一个羧基附接到母体分子部分。

[0103] “芳基”是指在环体系中具有 3-10 个碳原子和 5-10 个成员的芳环或环体系, 例如苯基或萘基。术语“杂原子”是指代替环体系中的碳的 N、S 或 O 原子。

[0104] 在一个优选的实施方案中, 当所述 α -突触核蛋白结合体为式 I 化合物时, 所述体内成像剂为式 Ia 化合物:

[0105]



[0106] 或其盐或溶剂合物, 其中:

[0107] R^{1a} - R^{8a} 各自独立地为氢或如上文对于式 I 定义的 R 基团, 或包含如本文定义的体内成像部分; 且

[0108] Y^a 为氢、 C_{1-6} 烷基、卤素、羟基、 C_{1-6} 羟基烷基、巯基、 C_{1-6} 硫代烷基, 或 Y^a 为氨基 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 独立地为氢或如权利要求 3 中定义的 R 基团, 或 Y^a 为如本文定义的体内成像部分;

[0109] 其中 R^{1a} - R^{8a} 和 Y^a 中的至少一个包含如本文定义的体内成像部分。

[0110] 优选, 对于式 Ia:

[0111] R^{1a} - R^{8a} 各自独立地选自氢、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、 C_{1-6} 羟基烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烯基、羧基、 C_{1-6} 羧基烷基、 $-\text{OCH}_2\text{OR}'$, 其中 R' 为氢或 C_{1-3} 烷基; 或, 或 R^{1a} - R^{8a} 各自独立地包含如本文定义的体内成像部分;

[0112] Y^a 为 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 或包含如本文定义的体内成像部分; 且

[0113] 其中 R^{1a} - R^{8a} 和 Y^a 中的至少一个包含如本文定义的体内成像部分。

[0114] 最优选, 对于式 Ia:

[0115] R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{4a} 、 R^{7a} 和 R^{8a} 全为氢;

[0116] R^{3a} 选自氢、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素、 C_{1-4} 卤代烷基、

C_{1-4} 卤代烯基、羧基、 C_{1-4} 羧基烷基和 $-OCH_2OR'$ ，其中 R' 如上文对于式 I 和 I(i) 定义；或 R^{3a} 包含如本文定义的体内成像部分；且

[0117] R^{5a} 和 R^{6a} 各自独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、硝基、氨基、 C_{1-6} 氨基烷基、卤素或 C_{1-6} 卤代烷基；或 R^{5a} 和 R^{6a} 各自独立地包含如本文定义的体内成像部分；且

[0118] 其中 R^{3a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 和 Y^a 中的至少一个包含如本文定义的体内成像部分。

[0119] 对于优选的式 Ia 的体内成像剂：

[0120] R^{3a} 、 R^{5a} 或 R^{6a} 之一或 Y^a 包含选自以下基团的体内成像部分： ^{18}F 、 ^{123}I 或包含螯合的放射性或顺磁性金属离子的螯合基团；或

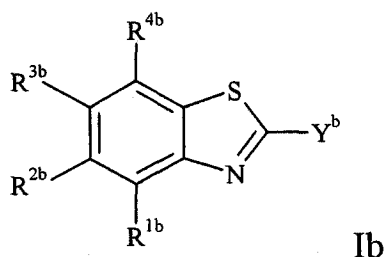
[0121] R^9 或 R^{10} 之一为选自 C_{1-6} [^{18}F] 氟代烷基或 C_{1-6} [^{11}C] 烷基的体内成像部分；且

[0122] 剩余基团如上文对于 Ia 所定义。

[0123] 式 Ia 的体内成像剂的结构和合成在 WO 2007/064773 中提供。并且，Mathis 等 (J Med Chem 2003 ;46 :2740-54) 和 Klunk 等 (Ann. Neurol. 2004 ;55 :306-19) 描述了式 Ia 的特定 ^{11}C 标记化合物的合成；且 Serdons 等 (2006 J. Nuc. Med. ;47 (增刊 1) :31 页) 报道了 ^{18}F - 原子直接芳族亲核取代硝基以形成式 Ia 的 ^{18}F - 标记化合物。这些报道的方法可由技术人员例如使用如上所述的已知标记方法容易地修改以得到各种式 Ia 的体内成像剂。

[0124] 在另一优选的实施方案中，所述体内成像剂为式 Ib 化合物：

[0125]



[0126] 或其盐或溶剂合物，其中：

[0127] R^{1b} - R^{4b} 各自独立地为氢或如上文对于 R^1 - R^4 定义的 R 基团，或 R^{1b} - R^{4b} 独立地包含如本文定义的体内成像部分；

[0128] Y^b 为 $-R^{11}R^{12}$ ，其中 R^{11} 为键或 C_{1-6} 直链或支链亚烷基连接体，且 R^{12} 为具有选自 S、O 和 N 的 0-3 个杂原子和各自为如上文对于 R^1 - R^4 定义的 R 基团的 0-5 个取代基的 C_{3-10} 5-10 元芳环体系，或 Y^b 包含如本文定义的体内成像部分；且

[0129] 其中 R^{1b} - R^{4b} 和 Y^b 中的至少一个包含如本文定义的体内成像部分。

[0130] 术语“亚烯基”是指具有 2-6 个碳原子的支链或非支链不饱和烃基的二价基团，且其具有至少 1 个且优选 1-6 个乙烯基不饱和位点。该术语举例为诸如亚乙烯基 ($-\text{CH}=\text{CH}-$)、亚丙烯基异构体 (例如 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 和 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$) 的基团。

[0131] 优选对于式 Ib：

[0132] R^{11} 为 C_{1-6} 直链或支链亚烯基连接体；

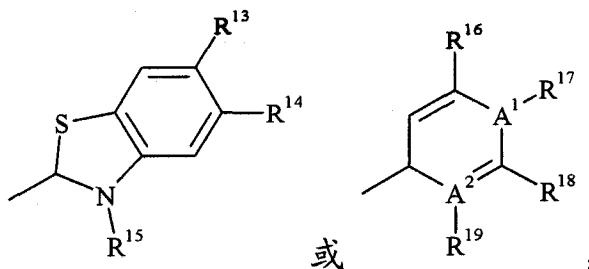
[0133] R^{12} 为具有 1 或 2 个选自 S 和 N 的杂原子和 0-5 个各自为如上定义的 R 基团的取代基的 C_{3-10} 5-10 元芳环体系，或 R^{12} 包含如本文定义的体内成像部分；且

[0134] 其中 R^{1b} - R^{4b} 中的一个或 R^{12} 包含如本文定义的体内成像部分。

[0135] 最优选，对于式 Ib：

[0136] R^{12} 为下列基团之一：

[0137]



[0138] 其中：

[0139] A^1 为 N 或 CH； A^2 为 N 或 C；其中 A^1 或 A^2 中的至少一个为 N；[0140] R^{13} 、 R^{14} 和 R^{16-19} 独立地选自氢、 C_{1-3} 烷基或包含如本文定义的体内成像部分；或 R^{16} 和 R^{17} 在 A^1 为 CH 时连同 A^1 和与 R^{16} 连接的碳一起形成苯环；或 R^{18} 和 R^{19} 在 A^2 为 C 时连同 A^2 和与 R^{18} 连接的碳一起形成苯环；[0141] R^{15} 为氢或 C_{1-3} 烷基或包含如本文定义的体内成像部分；且[0142] 其中 R^{16} – R^{19} 或 R^{13} – R^{19} 中的至少一个包含如本文定义的体内成像部分。

[0143] 特别优选地，对于式 Ib：

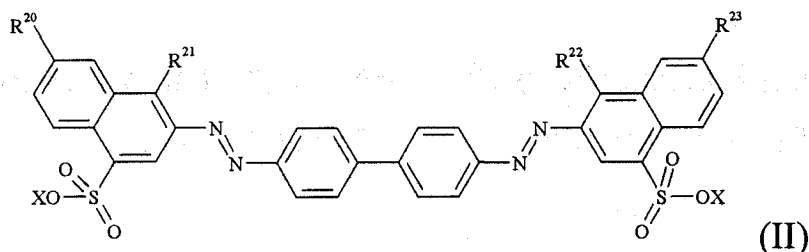
[0144] R^{16} – R^{19} 之一为选自以下基团的体内成像部分： ^{18}F 、 ^{123}I 或包含整合的放射性或顺磁性金属离子的整合基团；或[0145] R^{11} 或 R^{12} 之一为选自包含整合的放射性或顺磁性金属离子、 C_{1-6} – ^{18}F 氟代烷基或 ^{11}C 甲基的体内成像部分；且

[0146] 剩余基团如上定义。

[0147] 优选的式 Ib 的体内成像部分的实例为由 Volkova 等 (Bioorg. Med. Chem. 2008；16：1452–9) 描述的标记型式的化合物。为了得到这些化合物的标记型式，如早先描述，可使用引入体内成像部分的已知方法的直接应用。

[0148] 刚果红衍生物[0149] WO 02/074347 公开了适用于淀粉样蛋白斑体内成像的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – 标记的刚果红衍生物。淀粉样蛋白斑存在于各种疾病中，最显著地存在于阿兹海默氏症中。本发明人提出这些及其它刚果红衍生物也适用于本发明的方法中。[0150] 因此，在一个可选的优选的实施方案中，所述 α – 突触核蛋白结合体为式 II 化合物：

[0151]



[0152] 或其盐或溶剂合物，其中：

[0153] R^{20-23} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基和 C_{1-6} 氨基烷基，或 R^{20-23} 中的至少一个包含如本文定义的体内成像部分；且

[0154] X 表示选自氢、钾和钠的阳离子。

[0155] 优选 R^{20} - R^{23} 之一为如上定义的体内成像部分,且剩余 R^{20} - R^{23} 基团如上定义。

[0156] 最优选 R^{20} 或 R^{23} 之一为 ^{18}F 或 ^{123}I ;或 R^{21} 或 R^{22} 之一为包含螯合的放射性或顺磁性金属离子、 C_{1-6} [^{18}F] 氟代烷基或 [^{11}C] 甲基的螯合基团。

[0157] 得到 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记的式 II 体内成像剂的方法描述在 WO 02/1074347 中。可使用上述技术容易地使其中的方法适合于加入金属螯合络合物及其它体内成像部分以获得适用于本发明中的其它体内成像剂。

[0158] 抗体

[0159] 在另一供选的优选的实施方案中,所述 α -突触核蛋白结合体为特异性结合 α -突触核蛋白的抗体。

[0160] “抗体”是指全长(即天然存在或通过正常免疫球蛋白基因片段重组方法形成)的免疫球蛋白分子(例如 IgG 抗体)或免疫球蛋白分子的免疫活性(即特异性结合)部分,诸如抗体片段。

[0161] “抗体片段”为抗体的一部分,诸如 $\text{F}(\text{ab})_2$ 、Fab、Fv、sFv 等。与结构无关,抗体片段与由完整抗体识别的相同抗原结合。术语“抗体片段”还包括通过结合到特异性抗原形成复合物如抗体般作用的任何合成蛋白质或基因工程蛋白质。例如,抗体片段包括由可变区组成的分离片段,诸如由重链和轻链的可变区组成的 Fv 片段;重组单链多肽分子,其中轻可变区和重可变区通过肽连接体连接(scFv 蛋白质);和由模拟超变区的氨基酸残基组成的最小识别单元。

[0162] 短语“特异性结合”是指在蛋白质异源群体存在下确定蛋白质的存在的结合反应。因此,在指定条件下,特定的配位体优先结合到特定蛋白质且没有以显著量结合到样品中存在的其它蛋白质上。特异性结合蛋白质的分子(诸如抗体)经常具有至少 10^6M^{-1} 或 10^7M^{-1} 、优选 10^8M^{-1} - 10^9M^{-1} 、更优选约 10^{10}M^{-1} - 10^{11}M^{-1} 或更高的结合常数。可使用多种免疫测定形式来选择对具体蛋白质具有特异性免疫反应的抗体。例如,固相 ELISA 免疫测定常用以选择对蛋白质具有特异性免疫应的单克隆抗体。参见,例如 Harlow 和 Lane (1988) *Antibodies, A Laboratory Manual* (抗体,实验室手册), Cold Spring Harbor Publications, New York, 关于可用以测定特异性免疫反应性的免疫测定形式和条件的描述。

[0163] 在得到并表征适用于本发明方法中的对 α -突触核蛋白具有特异性的抗体的方法领域中存在许多信息公开。下列段落概括了这些信息公开的选择。

[0164] 许多研究已在表征从 PD 和 DLB 患者取得的脑组织样品中的 LB 中使用特异性结合 α -突触核蛋白的抗体。Baba 等 (1998 *Am. J. Pathol.* ;152 :879-84) 使用对于从 DLB 脑中纯化的 LB 产生的单克隆抗体表征 LB 中的 α -突触核蛋白。Arima 等 (1998 *Brain Res* ; 808 :93-100) 对于 α -突触核蛋白的 N-末端、非淀粉样蛋白组分 (NAC) 区域和 C-末端产生抗体。在表征时,发现对于 NAC 区域和 C-末端产生的抗体对 α -突触核蛋白的特异性超过对 β -突触核蛋白的特异性。在大概同时的另一研究中,Spillantini 等 (1997 *Nature* ; 388 :839-40) 对于 α -突触核蛋白的残基 11-34 或残基 116-131 产生抗体,发现两者都特异性结合到 α -突触核蛋白,而不是 β -突触核蛋白。Crowther 等 (2000 *Neurosci Lett* ; 292 :128-130) 对于 α -突触核蛋白的羧基末端区域产生抗体,发现其沿丝的整体长度标记 α -突触核蛋白的分离丝,而针对 α -突触核蛋白的氨基末端区域的抗体仅标记一个丝端。

[0165] WO 99/50300 提供对于 LB 产生的单克隆抗体,其对 α -突触核蛋白具有特异性。

WO 99/50300 指出该单克隆抗体的适当标记形式可用于体外测定中以检测生物样品中存在的 α -突触核蛋白。WO2008/0175838 还涉及对 α -突触核蛋白具有特异性的抗体,且公开了所述抗体可用荧光、放射性或顺磁标记物来标记以便体内检测受试者脑中的 LB。WO 2005/013889 提供通过给予用顺磁或放射性标记物标记的 α -突触核蛋白-特异性抗体使患者体内的 LB 体内成像的方法。用体内成像部分标记的 WO 2008/0175838 和 WO 2005/013889 的抗体适用于本发明。

[0166] 为了使抗体缀合到体内成像部分(其为放射性金属或顺磁性离子)上,可使抗体与具有长尾部的试剂反应,所述尾部连接着一个或多个螯合基团以便结合离子。这样的尾部可为聚合物,诸如聚赖氨酸、多糖,或具有侧基的其它衍生化或可衍生的链,所述侧基可结合一个或多个如上所述的适当螯合基团。螯合物使用标准化学偶合到肽抗原。螯合物通常通过以下基团连接到抗体:能够伴随极小的免疫反应性损失和极少聚的集和/或内部交联,对分子形成键的基团。使螯合物缀合到抗体的其它更罕见的方法和试剂公开在 US 4824659 中。

[0167] 对于本发明,用于标记 α -突触核蛋白-特异性抗体的优选的体内成像部分为 ^{18}F 、 ^{123}I 和 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 。

[0168] 体内成像部分可经形成二硫键而连接在还原的抗体组分的绞链区。作为替代,这类部分可使用诸如 3-(2-吡啶基二硫代)丙酸 N-琥珀酰酯 (SPDP) 的异双官能交联剂连接到抗体组分。本领域中众所周知这类缀合的一般技术。参见,例如 Wong,“Chemistry of Protein Conjugation and Cross-Linking(蛋白质缀合和交联的化学)”(CRC Press1991)。或者,体内成像部分可经抗体的 Fc 区中的碳水化合物部分缀合。

[0169] 抗体可使用本领域中已知并实践的方案和技术用这类试剂标记。关于放射性标记抗体的技术,参见,例如 Wenzel 和 Meares,“Radioimmunoimaging and Radioimmunotherapy(放射性免疫成像和放射性免疫疗法)”,Elsevier, N. Y., 1983; Colcer 等 1986 Meth. Enzymol., 121:802-816;和“Monoclonal Antibodies for Cancer Detection and Therapy(用于癌症检测和疗法的单克隆抗体)”,Baldwin 等编, Academic Press, 1985, 第 303-316 页。

[0170] 药物组合物

[0171] 本发明的体内成像剂优选作为以适于哺乳动物给予形式的“药物组合物”给予,其包含所述体内成像剂以及生物相容的载体。

[0172] “生物相容的载体”为流体,特别是液体,可以将如本文定义的体内成像剂悬浮或溶解在其中,以使组合物生理学耐受,即可以给予于哺乳动物身体,而不伴随毒性或过度不适。所述生物相容的载体介质适当地为可注射的载液,诸如无菌、无热原的注射用水;水溶液,诸如盐水(可使其有利地平衡,使得注射用最终制剂为等渗的或不是低渗的);一种或多种张力调整物质(例如血浆阳离子与生物相容性抗衡离子的盐)、糖(例如葡萄糖或蔗糖)、糖醇(例如山梨糖醇或甘露糖醇)、二醇(例如甘油)或者其它非离子多元醇物质(例如聚乙二醇、丙二醇等)的水溶液。生物相容的载体介质还可包括生物相容的有机溶剂,诸如乙醇。这类有机溶剂可用于溶解更多亲油性化合物或配方。优选所述生物相容的载体介质为无热原的注射用水、等渗盐水或水性乙醇溶液。用于静脉内注射的生物相容的载体介质的 pH 适当地在 4.0-10.5 范围内。

[0173] 这类药物组合物适当地供应在提供有封闭的容器中,所述封闭适合在保持无菌完整性的同时用皮下注射针单次或多次穿刺(例如压接上的隔封闭合)。这类容器可含有单或多患者剂量。优选的多剂量容器包括单个大体积管瓶(例如 10-30cm³ 体积),其含有多患者剂量,由此可以在制剂的可用寿命中以各种时间间隔将单患者剂量抽取到临床级注射器中以适应临床状况。预装注射器被设计为容纳单人剂量或“单位剂量”,因此优选为适合临床用途的一次性或其它注射器。在药物组合物为放射性药物组合物的情况下,预装注射器可任选提供有注射器罩以保护操作者不受放射剂量影响。适当的这类放射性药物注射器罩在本领域中已知且优选包含铅或钨。

[0174] 药物组合物可由试剂盒制备。或者,可以在无菌制造条件下制备以给出所要无菌制品。药物组合物也可以非无菌条件下制备,接着使用例如 γ -照射、高压灭菌、干热或化学处理(例如用环氧乙烷)最终杀菌。

[0175] 诊断和治疗监测

[0176] 在健康神经细胞中可见到作为未折叠膜结合型蛋白质的蛋白质 α -突触核蛋白。响应在共核蛋白病的病理生理学期间的病理刺激, α -突触核蛋白从膜分开且呈现 β 折叠构造,导致聚集并形成 LB 和 LN。“共核蛋白病”为以在神经元和神经胶质中存在 α -突触核蛋白沉积物为特征的神经变性疾病。帕金森氏病症 (PD)、路易体痴呆 (DLB) 和多系统萎缩症 (MSA) 为共核蛋白病的已知实例。已经公设 α -突触核蛋白沉积物在 PD 早期阶段存在于 ANS 中 (Braak 等, J. Neural Transm. 2003 ;110 :517-36),因此本发明的方法可用于早期诊断 PD 中。

[0177] 本发明因此还提供了用于确定 PD 存在或对 PD 的敏感性的方法,所述方法如上文关于本发明的体内成像剂所述。PD 或对 PD 的敏感性的早期诊断有利,因为可在早期治疗疾病病程且在症状开始之前治疗疾病。目前没有这类早期诊断方法,导致等到确诊时,患者已损失控制运动机能的大部分黑质纹状体 (nigrastriatum) 神经元,且应用神经保护剂仅对残存的黑质纹状体神经元有益。

[0178] 在又一方面,本文所述的本发明的方法可以重复进行,各自可在短暂的不同时间点进行,且比较其中步骤 (iv) 中得到的图像。这种方法可用于监测 PD 的进展。在一个优选的实施方案中,所述方法在实施治疗方案之前、期间和 / 或之后进行,以确定所述治疗方案的功效。

[0179] 另一方面,本发明提供如本文定义的 α -突触核蛋白结合体,其适用于制备适用于如本文定义的任何方法的体内成像剂。

[0180] 另一方面,本发明提供如本文定义的体内成像剂,其适用于制备适用于如上所述的诊断方法或治疗监测方法的药物。