



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103561776 B

(45)授权公告日 2016.08.31

(21)申请号 201280025603.6

(22)申请日 2012.05.24

(30)优先权数据

61/490,654 2011.05.27 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2013.11.26

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/059649 2012.05.24

(87)PCT国际申请的公布数据

W02012/163773 EN 2012.12.06

(73)专利权人 前体生物药物股份公司

地址 德国哈雷

(72)发明人 U·海泽 D·拉姆斯贝克

H-U·德穆特

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002

代理人 张晓威

(51)Int.Cl.

A61K 51/04(2006.01)

A61K 101/00(2006.01)

(56)对比文件

US 2011/0092501 A1,2011.04.21,

US 2011/0092501 A1,2011.04.21,

审查员 赵良

权利要求书2页 说明书28页 附图1页

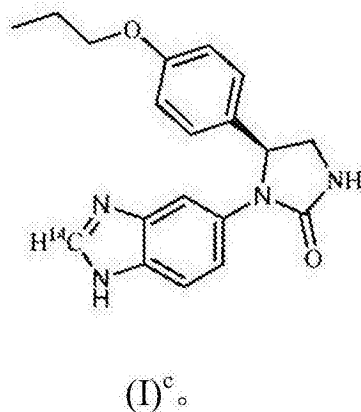
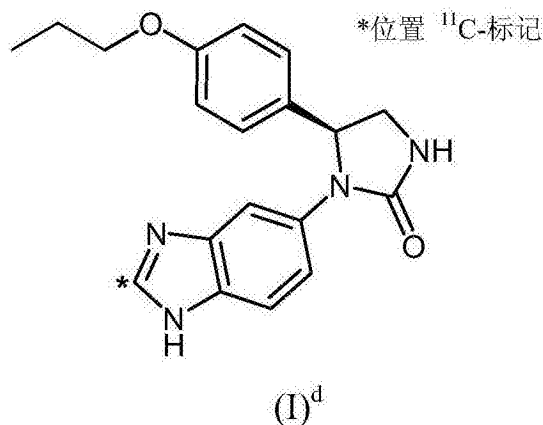
(54)发明名称

放射性标记的谷氨酰胺酰环化酶抑制剂

(57)摘要

本发明涉及放射性标记的谷氨酰胺酰环化酶(QC)抑制剂作为显像剂的用途,特别是,但不限于作为检测神经系统病症的医学显像剂的用途。本发明还涉及包含所述放射性标记的抑制剂的药物组合物,并涉及用于检测神经系统病症的方法和药盒。

1.放射性标记的式(I)化合物在制备在神经系统病症的检测中用作显像剂的药物中的用途,其中所述放射性标记的式(I)化合物是式(I)^d化合物或者式(I)^c化合物:



- 2.权利要求1的用途,其中所述药物还包含一种或多种药学可接受的赋形剂。
- 3.权利要求1的用途,其中所述神经系统病症为轻度认知障碍、阿尔茨海默病、家族性英国型痴呆症、家族性丹麦型痴呆症、唐氏综合征和亨廷顿病中的神经退行性病变。
- 4.权利要求1的用途,其中所述药物用于检测淀粉样肽。
- 5.权利要求1的用途,其中所述药物用于检测神经原纤维缠结的tau蛋白。
- 6.在脑组织中成像和检测老年斑和/或神经原纤维缠结的方法,所述方法包括用权利要求1所定义的药物处理所述组织以检测神经系统病症,所述方法用于非诊断和非治疗目的。
- 7.权利要求6的方法,其中所述神经系统病症通过测量权利要求1所定义的化合物对老年斑的亲合力来检测。
- 8.权利要求6的方法,其中所述神经系统病症通过测量权利要求1所定义的化合物对tau蛋白聚集体的亲合力来检测。
- 9.离体或体外检测脑组织中淀粉样沉着物的方法,所述方法包括用权利要求1所定义的药物处理所述组织,所述方法用于非诊断和非治疗目的。
- 10.离体或体外检测脑组织中tau蛋白的方法,所述方法包括用权利要求1所定义的药物处理所述组织,所述方法用于非诊断和非治疗目的。
- 11.检测脑组织中神经原纤维缠结的方法,所述方法包括用权利要求1所定义的药物处

理所述组织,并且检测所述化合物与tau蛋白的结合水平,所述方法用于非诊断和非治疗目的。

12. 权利要求6-11中任一项的方法,其中所述检测使用伽玛成像、磁共振成像、磁共振波谱或荧光光谱进行。

13. 权利要求12的方法,其中所述伽玛成像的检测是PET或SPECT。

放射性标记的谷氨酰胺酰环化酶抑制剂

发明领域

[0001] 本发明涉及放射性标记的谷氨酰胺酰环化酶(QC)抑制剂作为显像剂的用途,特别是,但不限于作为检测神经系统病症的医学显像剂的用途。本发明还涉及包含所述放射性标记的抑制剂的药物组合物,并涉及用于检测神经系统病症的方法和药盒。

[0002] 发明背景

[0003] 谷氨酰胺酰环化酶(QC, EC 2.3.2.5)催化N-末端谷氨酰胺残基分子内环化为焦谷氨酸(pGlu*),释放出氨。在1963年, Messer首次从热带植物番木瓜(*Carica papaya*)的乳液中分离出QC(Messer, M. 1963 Nature 4874, 1299)。24年后,在动物垂体中发现了相应的酶活性(Busby, W. H. J. 等, 1987 J Biol Chem 262, 8532-8536; Fischer, W. H. 和 Spiess, J. 1987 Proc Natl Acad Sci U S A 84, 3628-3632)。就哺乳动物QC而言,对于TRH和GnRH的前体,可以表现出通过QC将Gln转化为pGlu(Busby, W. H. J. 等, 1987 J Biol Chem 262, 8532-8536; Fischer, W. H. 和 Spiess, J. 1987 Proc Natl Acad Sci U S A 84, 3628-3632)。此外,初期的QC定位实验表明与它假定的催化产物共同定位在牛垂体中,这进一步增强了所提出的在肽类激素合成中的功能(Bockers, T. M. 等, 1995 J Neuroendocrinol 7, 445-453)。相反,植物QC的生理功能较不清楚。就来自番木瓜的酶而言,提出了在植物防御致病微生物中的作用(El Moussaoui, A. 等, 2001 Cell Mol Life Sci 58, 556-570)。近来,通过序列比较鉴别了来自其它植物的假定的QC(Dahl, S. W. 等, 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36)。然而这些酶的生理功能尚不明确。

[0004] 自动物和植物已知的QC表现出对位于底物的N-末端上的L-谷氨酰胺的严格专一性,并且已发现它们的动力学行为遵循米-曼方程(Pohl, T. 等, 1991 Proc Natl Acad Sci U S A 88, 10059-10063; Consalvo, A. P. 等, 1988 Anal Biochem 175, 131-138; Gololobov, M. Y. 等, 1996 Biol Chem Hoppe Seyler 377, 395-398)。然而,比对来自番木瓜的QC的一级结构和来自哺乳动物的高度保守的QC的一级结构,未显示任何序列同源性(Dahl, S. W. 等, 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36)。而植物QC似乎属于新的酶家族(Dahl, S. W. 等, 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36),发现哺乳动物QC与细菌氨肽酶类具有显著的序列同源性(Bateman, R. C. 等, 2001 Biochemistry 40, 11246-11250),得出来自植物和动物的QC具有不同的进化起源的结论。

[0005] 最近证明,重组人QC与来自脑提取物的QC活性既催化N-末端谷氨酰胺酰基环化也催化谷氨酸环化。最引人注目的发现是,环化酶催化的Glu_i-转化在pH 6.0左右是有利的,而Gln_i转化成pGlu-衍生物在8.0左右的最优pH下发生。由于抑制pGlu-AB-相关肽的生成可通过抑制重组人QC和猪垂体提取物的QC活性来实现,酶QC是治疗阿尔茨海默病的药物研发中的靶点。

[0006] 阿尔茨海默病(AD)是痴呆的最常见形式,并且是不可治愈的、退行性绝症。在2006年,世界范围内有2660万患者。预测至2050年,在全球每85人中有1人会患阿尔茨海默病。阿尔茨海默病通常通过患者病历、附加的亲属病历以及临床观察来进行临床诊断,所述临床观察基于特征性的神经学特征和神经心理学特征的出现,和其它情况的缺失。包括记忆测

试的智力功能评估可对疾病的状况进一步表征。

[0007] 最近,成像技术成为阿尔茨海默病的诊断中有价值的工具。例如当其用作诊断工具时,可使用单光子发射计算机断层扫描(SPECT)和正电子发射断层扫描(PET)神经成像(neuroimaging)来确证阿尔茨海默病的诊断以及包括精神状况检查的评估。在已患有痴呆的个体中,在区分阿尔茨海默病与其它可能原因方面,与使用精神测试和医疗史分析的常规方法相比,SPECT似乎更有优势。

[0008] 已经研发了一种称作PiB PET的新技术,用于在体内直接且清晰地将β淀粉样沉着物成像(使用与Aβ沉着物选择性结合的示踪剂)。PiB-PET化合物使用¹¹C PET扫描。最近研究显示PiB-PET以86%的准确率预测哪些轻度认知障碍的患者会在两年内发展为阿尔茨海默病,以92%的准确率排除发展为阿尔茨海默病的可能性。

[0009] 近期制备了相似的PET扫描放射性药用化合物,其名为(E)-4-(2-(6-(2-(2-(2-([¹⁸F]-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)嘧啶-3-基)乙烯基)-N-甲基苯胺(也称作¹⁸F AV-45、florbetapir-氟-18或florbetapir),其包含更持久的放射性核素氟-18,并且将其作为阿尔茨海默病患者的可能的诊断工具来测试。与PiB一样,florbetapir结合至β-样淀粉蛋白,但是与PiB的20分钟的放射活性半衰期相反,由于其使用氟-18,它的半衰期为110分钟。还发现,更长的半衰期可使示踪剂明显更多地在AD患者的脑部(特别是在已知与β-淀粉样沉着物相关的区域)蓄积。

[0010] 因此,需要其它能够诊断神经系统病症(如阿尔茨海默病)的显像剂。

附图说明

[0011] 图1显示对两只大鼠给药化合物(I)^d后的PET累积影像(summation image)(0-60分钟)。

[0012] 图2显示给药化合物(I)^d后,两只大鼠脑部的时间-比活曲线图(%每克脑的给药剂量)。

[0013] 发明详述

[0014] 本发明的第一方面提供用作显像剂的放射性标记的谷氨酰胺酰环化酶(QC)抑制剂。

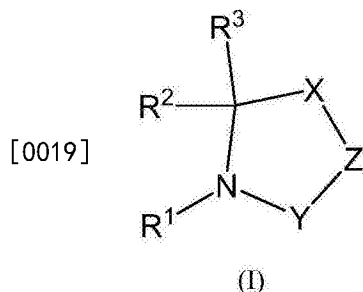
[0015] 本文提及的“放射性标记(的)”包括其中一个或多个原子被具有与自然界中通常发现的(即天然存在的)原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子替换或取代的化合物。一个非限制性实例是¹⁹F,其可在不使该元素富集至比天然存在更高的程度下,检测包含该元素的分子。因此,带有取代基¹⁹F的化合物也可称作“标记的”等。术语“放射性标记(的)”可与“同位素标记(的)”、“标记(的)”、“同位素示踪基团”、“同位素标记物”、“同位素标记”、“可检测同位素”或“放射性配体”互换地使用。

[0016] 在一个实施方案中,所述谷氨酰胺酰环化酶(QC)抑制剂包含单个的放射性标记的基团。

[0017] 适合的、非限制性的放射性标记基团包括²H(D或氘)、³H(T或氚)、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、¹⁸F、³⁵S、³⁶Cl、⁸²Br、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I和¹³¹I。要理解,同位素标记的化合物仅需要使可检测的同位素富集至或高于具体应用所适用的技术可检测的程度,例如,在用¹¹C标记的可检测化合物中,标记化合物的标记基团中的碳原子可包含占该分子一

定比例的 ^{12}C 或其它碳同位素。加入到放射性标记的化合物中的放射性核素会取决于该放射性标记的化合物的具体应用。例如,对于体外斑块或受体标记以及在竞争性测定法中,通常加入 ^3H 、 ^{14}C 或 ^{125}I 的化合物是最有用的。对于体内成像应用,通常 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{18}F 、 ^{19}F 、 ^{120}I 、 ^{123}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 或 ^{76}Br 是最有用的。在一个实施方案中,放射性标记为 ^{11}C 。在另一实施方案中,放射性标记为 ^{14}C 。在另一备选实施方案中,放射性标记是 ^{13}C 。

[0018] 在一个实施方案中,所述谷氨酰胺酰环化酶(QC)抑制剂是式(I)化合物:



[0020] 或其药学可接受的盐、溶剂合物或多晶型物,包括其全部互变异构体和立体异构体,其中:

[0021] R^1 表示杂芳基、-碳环基-杂芳基、- C_{2-6} 烯基杂芳基、- C_{1-6} 烷基杂芳基或 $(\text{CH}_2)_a\text{CR}^5\text{R}^6$ (CH_2) $_b$ 杂芳基,其中a和b独立地表示0-5的整数,条件是 $a+b=0-5$,并且 R^5 和 R^6 为亚烷基,它们与它们所连接的碳原子共同形成 C_3-C_5 环烷基;

[0022] 其中上述任意的杂芳基可任选地被一个或多个选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、- C_{1-6} 硫烷基、- SOC_{1-4} 烷基、- $\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、- $\text{O}-\text{C}_{3-8}$ 环烷基、 C_{3-8} 环烷基、- $\text{SO}_2\text{C}_{3-8}$ 环烷基、- SOC_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 烯氧基、- C_{3-6} 炔氧基、- $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、- $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、-硝基、卤素、氰基、羟基、- $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、- NH_2 、- NHC_{1-4} 烷基、- $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)(C_{1-4} 烷基)、- $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)(C_{1-4} 烷基)、- $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)和- $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{3-10}$ 环烷基)的基团取代;

[0023] 并且其中上述任意的碳环基可任选地被一个或多个选自 C_{1-4} 烷基、氧代、卤素和 C_{1-4} 烷氧基的基团取代;

[0024] R^2 表示H、 C_{1-8} 烷基、芳基、杂芳基、碳环基、杂环基、- C_{1-4} 烷基芳基、- C_{1-4} 烷基杂芳基、- C_{1-4} 烷基碳环基或- C_{1-4} 烷基杂环基;

[0025] 其中上述任意的芳基和杂芳基可任选地被一个或多个选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、- C_{1-6} 硫烷基、- SOC_{1-4} 烷基、- $\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、- $\text{O}-\text{C}_{3-8}$ 环烷基、 C_{3-8} 环烷基、- $\text{SO}_2\text{C}_{3-8}$ 环烷基、- SOC_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 烯氧基、- C_{3-6} 炔氧基、- $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、- $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基、-硝基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、羟基、- $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、- NH_2 、- NHC_{1-4} 烷基、- $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)(C_{1-4} 烷基)、- $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)(C_{1-4} 烷基)- $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)(C_{1-4} 烷基)、- C_{1-4} 烷基- $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)(C_{1-4} 烷基)、- C_{1-4} 烷氧基- $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)(C_{1-4} 烷基)、- $\text{N}(\text{C}_{3-8}$ 环烷基)(C_{3-8} 环烷基)、- $\text{N}(-\text{C}_{1-6}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基)(- C_{1-6} 烷基- C_{1-6} 烷氧基)、- $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)(C_{1-4} 烷基)、- $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)和- $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{3-10}$ 环烷基)的基团取代;

[0026] 并且其中上述任意的碳环基和杂环基可任选地被一个或多个选自 C_{1-4} 烷基、氧代、卤素、- $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基和 C_{1-4} 烷氧基的基团取代。

[0027] 或者 R^2 表示被苯基取代的苯基、被单环杂芳基取代的苯基、被苯氧基取代的苯基、被杂环基取代的苯基、被杂环基取代的苯基(其中所述杂环基被苯基取代)、被 $-O-C_{1-4}$ 烷基-杂环基取代的苯基、被苄氧基取代的苯基、被碳环基取代的苯基、被碳环基取代的苯基(其中所述碳环基被杂环基取代)、被 $-O-$ 碳环基取代的苯基、被苯基取代的杂环基、被苯基取代的碳环基、稠合至碳环基的苯基、稠合至杂环基的苯基、 $-C_{1-4}$ 烷基(被苯基取代的苯基)、 $-C_{1-4}$ 烷基(被单环杂芳基取代的苯基)、 $-C_{1-4}$ 烷基(被单环杂环基取代的苯基)、 $-C_{1-4}$ 烷基(被 $-O-$ 碳环基取代的苯基)、 $-C_{1-4}$ 烷基(被苄氧基取代的苯基)、 $-C_{1-4}$ 烷基(稠合至任选地被取代的碳环基的任选地被取代的苯基)或 $-C_{1-4}$ 烷基(稠合至任选地被取代的杂环基的任选地被取代的苯基);

[0028] 其中上述任意的苯基、苄氧基和杂芳基可任选地被一个或多个选自 C_{1-4} 烷基、卤素和 C_{1-4} 烷氧基的基团取代;

[0029] 并且其中上述任意的碳环基和杂环基可任选地被一个或多个选自甲基、苯基、氧代、卤素、羟基和 C_{1-4} 烷氧基的基团取代;

[0030] R^3 表示H、 $-C_{1-4}$ 烷基或芳基;

[0031] 其中上述芳基可任选地被一个或多个选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-C_{1-6}$ 硫烷基、 $-SO-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-O-C_{3-8}$ 环烷基、 C_{3-8} 环烷基、 $-SO_2-C_{3-8}$ 环烷基、 $-SO-C_{3-6}$ 环烷基、 C_{3-6} 烯氧基、 $-C_{3-6}$ 炔氧基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷基、硝基、卤素、氰基、羟基、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基)$ 、 $-C(O)N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基)$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-4}烷基)$ 和 $-C(O)NH(C_{3-10}环烷基)$ 的基团取代;

[0032] 或者 R^2 和 R^3 连接形成碳环基环,其任选地被一个或多个 C_{1-2} 烷基取代;

[0033] 或者 R^2 和 R^3 连接形成稠合至苯基的碳环基环,其中上述碳环基和/或苯基可任选地被一个或多个选自 C_{1-4} 烷基、卤素和 C_{1-4} 烷氧基的基团取代;

[0034] 或者 R^2 和 R^3 连接形成稠合至单环杂芳基的碳环基环,其中上述碳环基和/或杂芳基可任选地被一个或多个选自 C_{1-4} 烷基、卤素和 C_{1-4} 烷氧基的基团取代;

[0035] X表示 $C=O$ 、O、S、 CR^7R^8 、 $-O-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-$;

[0036] Y表示 CHR^9 、 $C=O$ 或 $C=S$;

[0037] Z表示 $-N-R^4$ 、O或 CHR^{10} ,条件是当X表示O或S时,Z必须表示 CHR^{10} ;

[0038] 或者X和Z表示苯环的两个相邻的碳原子,所述苯环在该位置稠合,并且任选地被一个或多个卤素或 C_{1-2} 烷基取代;

[0039] R^4 表示H、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基或 $-NH_2$;

[0040] R^7 和 R^8 独立地表示H、 $-C_{1-4}$ 烷基或芳基;

[0041] 其中上述芳基可任选地被 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-C_{1-6}$ 硫烷基、 $-SO-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-O-C_{3-8}$ 环烷基、 C_{3-8} 环烷基、 $-SO_2-C_{3-8}$ 环烷基、 $-SO-C_{3-6}$ 环烷基、 C_{3-6} 烯氧基、 $-C_{3-6}$ 炔氧基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷基、硝基、卤素、氰基、羟基、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基)$ 、 $-C(O)N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基)$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-4}烷基)$ 和 $-C(O)NH(C_{3-10}环烷基)$ 取代;

[0042] R^9 和 R^{10} 独立地表示H或甲基;

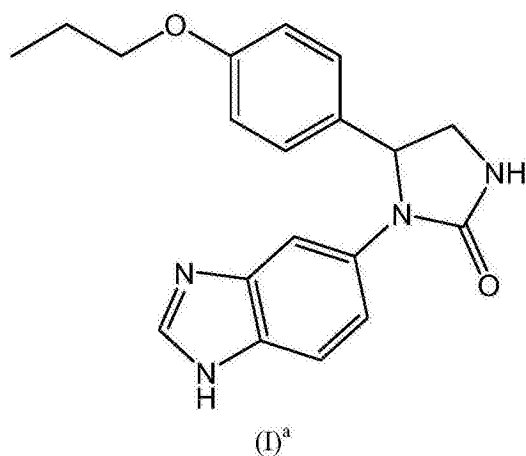
[0043] 条件是 $-Y-Z-X-$ 基团表示除了 $-C(=O)-N(-R^4)-C(=O)-$ 或 $-C(=S)-N(-R^4)-C(=O)-$ 的

基团；

[0044] 式(I)化合物在WO 2010/026212A1(Probiodrug AG)中记载。

[0045] 在另一实施方案中,式(I)化合物为1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(4-丙氧基苯基)咪唑烷-2-酮:

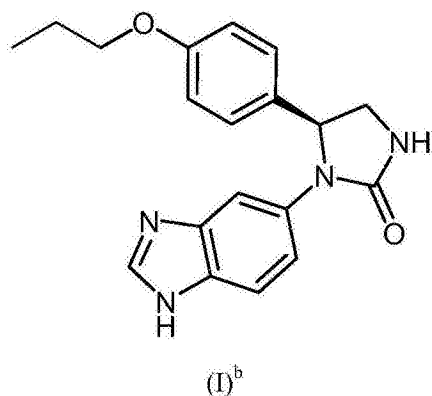
[0046]



[0047] 式(I)^a化合物在WO 2010/026212A1(Probiodrug AG)中作为实施例12记载。

[0048] 在另一实施方案中,式(I)化合物为(S)-1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(4-丙氧基苯基)咪唑烷-2-酮:

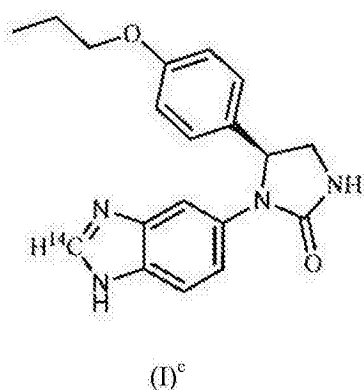
[0049]



[0050] 式(I)^b化合物在WO 2010/026212A1(Probiodrug AG)中作为实施例14记载。

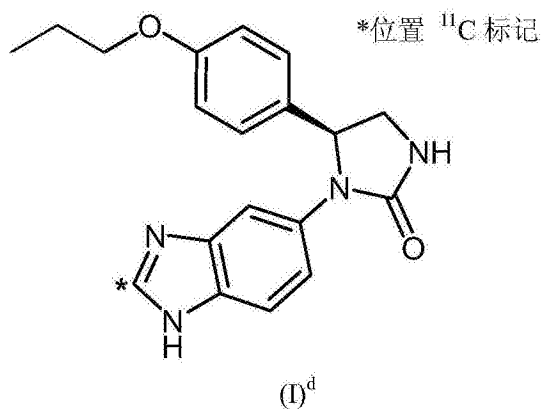
[0051] 在一个实施方案中,所述放射性标记的化合物为式(I)^c化合物:

[0052]



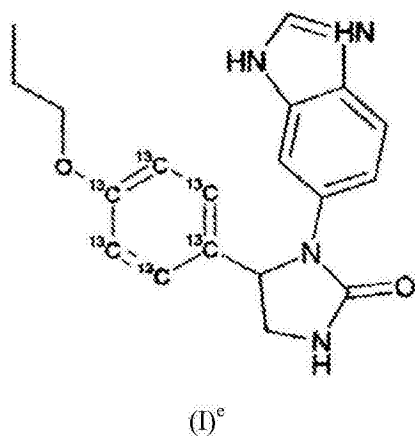
[0053] 在一个实施方案中,所述放射性标记的化合物为式(I)^d化合物:

[0054]



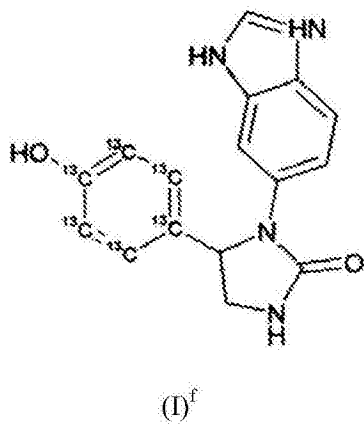
[0055] 在一个实施方案中,所述放射性标记的化合物为式(I)^e化合物:

[0056]



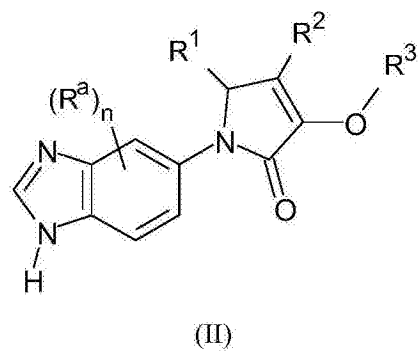
[0057] 在一个实施方案中,所述放射性标记的化合物为式(I)^f化合物:

[0058]



[0059] 在一个实施方案中,所述谷氨酰胺酰环化酶(QC)抑制剂为式(II)化合物:

[0060]



[0061] 或其药学可接受的盐、溶剂合物或多晶型物,包括其全部互变异构体和立体异构体,其中:

[0062] R^1 表示-C₁₋₆烷基、-芳基、-C₁₋₆烷基芳基、-环烷基、-C₁₋₆烷基环烷基、-杂芳基、-C₁₋₆烷基杂芳基、-杂环基、-C₁₋₆烷基杂环基、-被苯基取代的环烷基、-被苯氧基取代的环烷基、-被环烷基取代的苯基、-被苯氧基取代的苯基、-被苯基取代的苯基、被苯基取代的杂环基、被苯基取代的杂芳基、被杂环基取代的苯基、被杂芳基取代的苯基、被-O-环烷基取代的苯基或被-O-环烷基-杂环基取代的苯基;

[0063] 并且其中上述任意的芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、苯基或苯氧基可任选地被一个或多个选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、-C₁₋₆硫烷基、-SOC₁₋₄烷基、-SO₂C₁₋₄烷基、C₁₋₆烷氧基-、-O-C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烷基、-SO₂C₃₋₈环烷基、-SOC₃₋₆环烷基、C₃₋₆烯氧基-、C₃₋₆炔氧基-、-C(O)C₁₋₆烷基、-C(O)OC₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基-、硝基、卤素、氰基、羟基、-C(O)OH、-NH₂、-NHC₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)(C₁₋₄烷基)、-C(O)N(C₁₋₄烷基)(C₁₋₄烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₄烷基)和-C(O)NH(C₃₋₁₀环烷基)的基团取代;

[0064] R^2 表示-C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-芳基、-C₁₋₆烷基芳基、-环烷基、-C₁₋₆烷基环烷基、-杂芳基、-C₁₋₆烷基杂芳基、-杂环基或-C₁₋₆烷基杂环基;

[0065] 并且其中上述任意的芳基、杂芳基或杂环基可任选地被一个或多个选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、-C₁₋₆硫烷基、-SOC₁₋₄烷基、-SO₂C₁₋₄烷基、C₁₋₆烷氧基-、-O-C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烷基、-SO₂C₃₋₈环烷基、-SOC₃₋₆环烷基、C₃₋₆烯氧基-、C₃₋₆炔氧基-、-C(O)C₁₋₆烷基、-C(O)OC₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基-、硝基、卤素、氰基、羟基、-C(O)OH、-NH₂、-NHC₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)(C₁₋₄烷基)、-C(O)N(C₁₋₄烷基)(C₁₋₄烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₄烷基)和-C(O)NH(C₃₋₁₀环烷基)的基团取代;

[0066] R^3 表示C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基;

[0067] n表示选自0-3的整数;并且

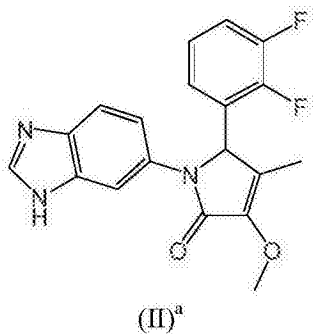
[0068] R^a 表示C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、-C₁₋₆硫烷基、-SOC₁₋₄烷基、-SO₂C₁₋₄烷基、C₁₋₆烷氧基-、-O-C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烷基、-SO₂C₃₋₈环烷基、-SOC₃₋₆环烷基、C₃₋₆烯氧基-、C₃₋₆炔氧基-、-C(O)C₁₋₆烷基、-C(O)OC₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基-、硝基、卤素、氰基、羟基、-C(O)OH、-NH₂、-NHC₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)(C₁₋₄烷基)、-C(O)N(C₁₋₄烷基)(C₁₋₄烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₄烷基)和-C(O)NH(C₃₋₁₀环烷基)。

[0069] 式(II)化合物在WO 2011/110613A1(Probiobug AG)中记载。

[0070] 在另一实施方案中,所述谷氨酰胺酰环化酶(QC)抑制剂是如前所定义的式(I)化合物或式(II)化合物。

[0071] 在另一实施方案中,式(II)化合物为1-(1H-苯并[d]咪唑-6-基)-5-(2,3-二氟苯基)-3-甲氧基-4-甲基-1H-吡咯-2(5H)-酮:

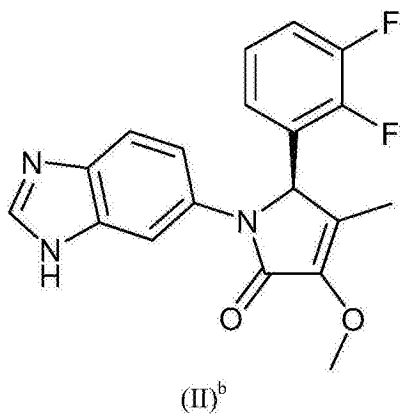
[0072]



[0073] 式(II)^a化合物在W0 2011/110613A1(Probiodrug AG)中作为实施例8记载。

[0074] 在另一实施方案中,式(II)化合物为(R)-1-(1H-苯并[d]咪唑-6-基)-5-(2,3-二氟苯基)-3-甲氧基-4-甲基-1H-吡咯-2(5H)-酮:

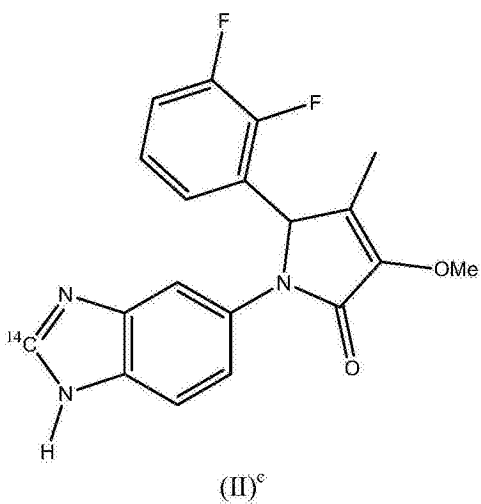
[0075]



[0076] 式(II)^b化合物在W0 2011/110613A1(Probiodrug AG)中作为实施例9记载。

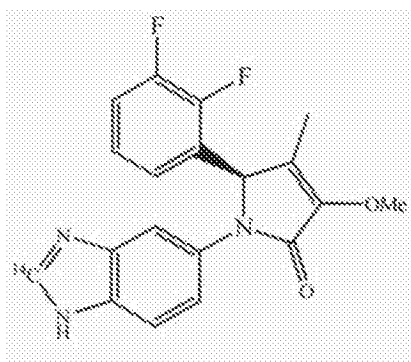
[0077] 在一个实施方案中,所述放射性标记的化合物为式(II)^c:

[0078]



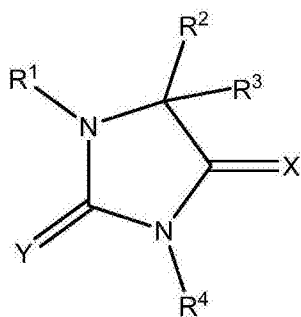
[0079] 在另一实施方案中,所述放射性标记的化合物为式(II)^d:

[0080]

(II)^d

[0081] 在一个实施方案中,所述谷氨酰胺酰环化酶(QC)抑制剂为式(III)化合物:

[0082]



(III)

[0083] 或其药学可接受的盐、溶剂合物或多晶型物,包括其全部互变异构体和立体异构体,其中:

[0084] R^1 表示 $-C_{3-8}$ 碳环基-杂芳基、 $-C_{2-6}$ 烯基杂芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基杂芳基或 $(CH_2)_aCR^5R^6$ $(CH_2)_b$ 杂芳基,其中a和b独立地表示0-5的整数,条件是 $a+b=0-5$,并且 R^5 和 R^6 是亚烷基,它们与它们所连接的碳共同形成 C_3-C_5 环烷基或者双环杂芳基;

[0085] 其中上述任意的杂芳基可任选地被一个或多个选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-C_{1-6}$ 硫烷基、 $-SOC_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-O-C_{3-8}$ 环烷基、 C_{3-8} 环烷基、 $-SO_2C_{3-8}$ 环烷基、 $-SOC_{3-6}$ 环烷基、 C_{3-6} 烯氧基、 $-C_{3-6}$ 炔氧基、 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、硝基、卤素、氰基、羟基、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)(C_{1-4} 烷基)、 $-C(O)N(C_{1-4}$ 烷基)(C_{1-4} 烷基)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-4}$ 烷基)和 $-C(O)NH(C_{3-10}$ 环烷基)的基团取代;

[0086] 并且其中上述任意的碳环基可任选地被一个或多个选自 C_{1-4} 烷基、氧代、卤素和 C_{1-4} 烷氧基的基团取代;

[0087] R^2 表示 C_{1-8} 烷基、芳基、杂芳基、碳环基、杂环基、 $-C_{1-4}$ 烷基芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基杂芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基碳环基或 $-C_{1-4}$ 烷基杂环基;

[0088] 其中上述任意的芳基和杂芳基可任选地被一个或多个选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-C_{1-6}$ 硫烷基、 $-SOC_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-O-C_{3-8}$ 环烷基、 C_{3-8} 环烷基、 $-SO_2C_{3-8}$ 环烷基、 $-SOC_{3-6}$ 环烷基、 C_{3-6} 烯氧基、 $-C_{3-6}$ 炔氧基、 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、硝基、卤素、氰基、羟基、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)(C_{1-4} 烷基)、 $-C(O)N(C_{1-4}$ 烷基)(C_{1-4} 烷基)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-4}$ 烷基)和 $-C(O)NH(C_{3-10}$ 环烷基)的基团取代;

[0089] 并且其中上述任意的碳环基和杂环基可任选地被一个或多个选自C₁₋₄烷基、氧代、卤素和C₁₋₄烷氧基的基团取代；

[0090] 或者R²表示被苯基取代的苯基、被单环杂芳基取代的苯基、被苄氧基取代的苯基、稠合至碳环基的苯基、稠合至杂环基的苯基、-C₁₋₄烷基(被苯基取代的苯基)、-C₁₋₄烷基(被单环杂芳基取代的苯基)、-C₁₋₄烷基(被苄氧基取代的苯基)、-C₁₋₄烷基(稠合至任选地被取代的碳环基的任选地被取代的苯基)或-C₁₋₄烷基(稠合至任选地被取代的杂环基的任选地被取代的苯基)；

[0091] 其中上述任意的苯基、苄氧基和杂芳基可任选地被一个或多个选自C₁₋₄烷基、卤素和C₁₋₄烷氧基的基团取代；

[0092] 并且其中上述任意的碳环基和杂环基可任选地被一个或多个选自C₁₋₄烷基、氧代、卤素和C₁₋₄烷氧基的基团取代；

[0093] R³表示H、-C₁₋₄烷基或芳基；

[0094] 其中上述芳基可任选地被一个或多个选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、-C₁₋₆硫烷基、-SOC₁₋₄烷基、-SO₂C₁₋₄烷基、C₁₋₆烷氧基、-O-C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烷基、-SO₂C₃₋₈环烷基、-SOC₃₋₆环烷基、C₃₋₆烯氧基、-C₃₋₆炔氧基、-C(O)C₁₋₆烷基、-C(O)OC₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基、硝基、卤素、氰基、羟基、-C(O)OH、-NH₂、-NHC₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)(C₁₋₄烷基)、-C(O)N(C₁₋₄烷基)(C₁₋₄烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₄烷基)和-C(O)NH(C₃₋₁₀环烷基)的基团取代；

[0095] 或者R²和R³连接形成碳环基环，其任选地被一个或多个C₁₋₂烷基取代；

[0096] 或者R²和R³连接形成稠合至苯基的碳环基环，其中上述碳环基和/或苯基可任选地被一个或多个选自C₁₋₄烷基、卤素和C₁₋₄烷氧基的基团取代；

[0097] 或者R²和R³连接形成稠合至单环杂芳基的碳环基环，其中上述碳环基和/或杂芳环可任选地被一个或多个选自C₁₋₄烷基、卤素和C₁₋₄烷氧基的基团取代；

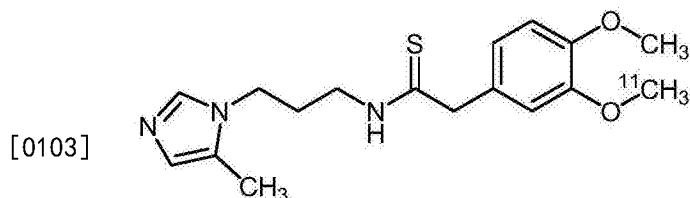
[0098] R⁴表示H、-C₁₋₈烷基、-C(O)C₁₋₆烷基或-NH₂；

[0099] X表示O或S；并且

[0100] Y表示O或S。

[0101] 式(III)化合物在GB专利申请第1003936.0号(Probiobdrug AG)中记载。

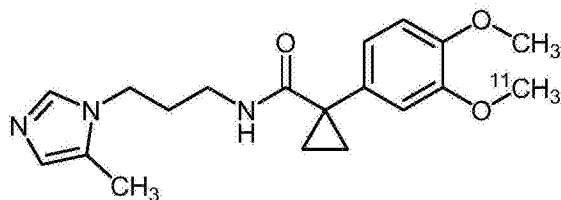
[0102] 在一个实施方案中，所述放射性标记的谷氨酰胺酰环化酶(QC)抑制剂是式(IV)化合物：



(IV)

[0104] 在一个实施方案中，所述放射性标记的谷氨酰胺酰环化酶(QC)抑制剂是式(V)化合物：

[0105]

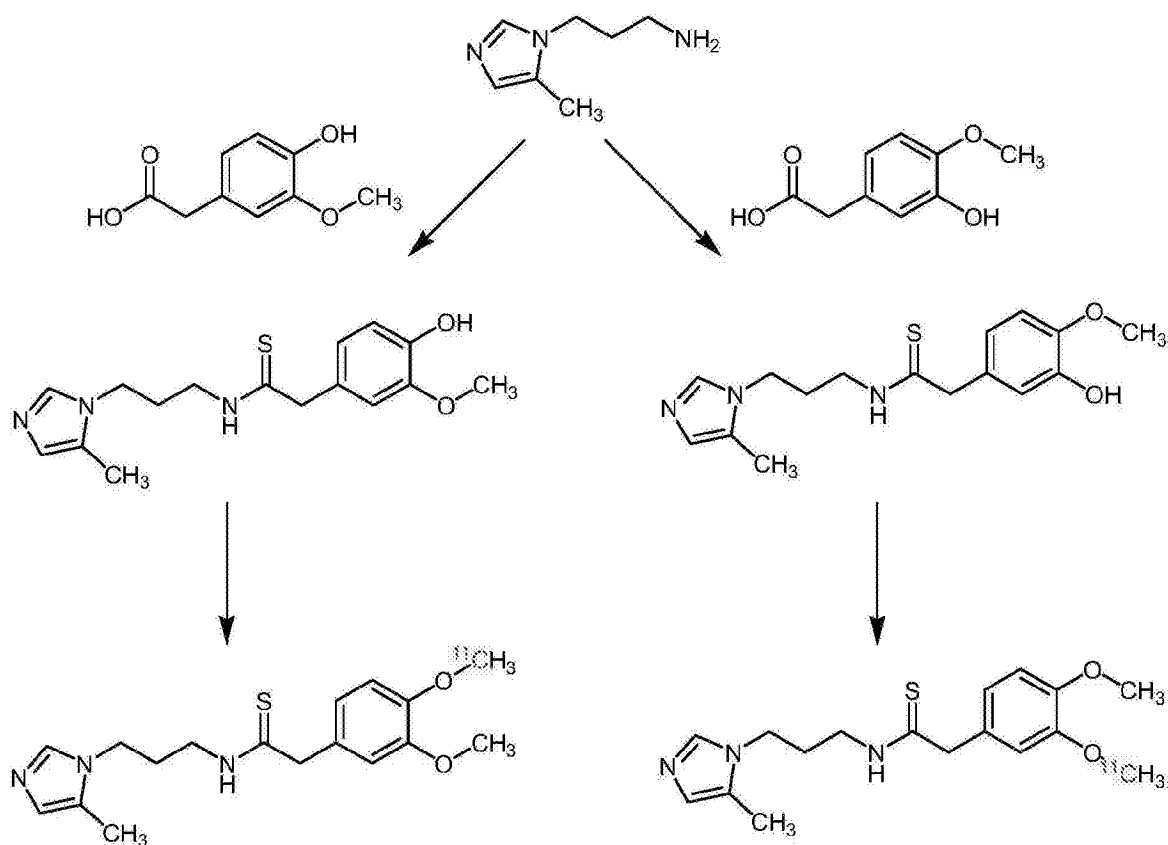


(V)

[0106] 将放射性标记加入到谷氨酰胺酰环化酶(QC)抑制剂中的方法可与已知的标记方法一致。例如,WO 2010/111303记载了用18-氟同位素标记化合物的方法。

[0107] 例如,式(IV)化合物可按照路线A所示的方法制备:

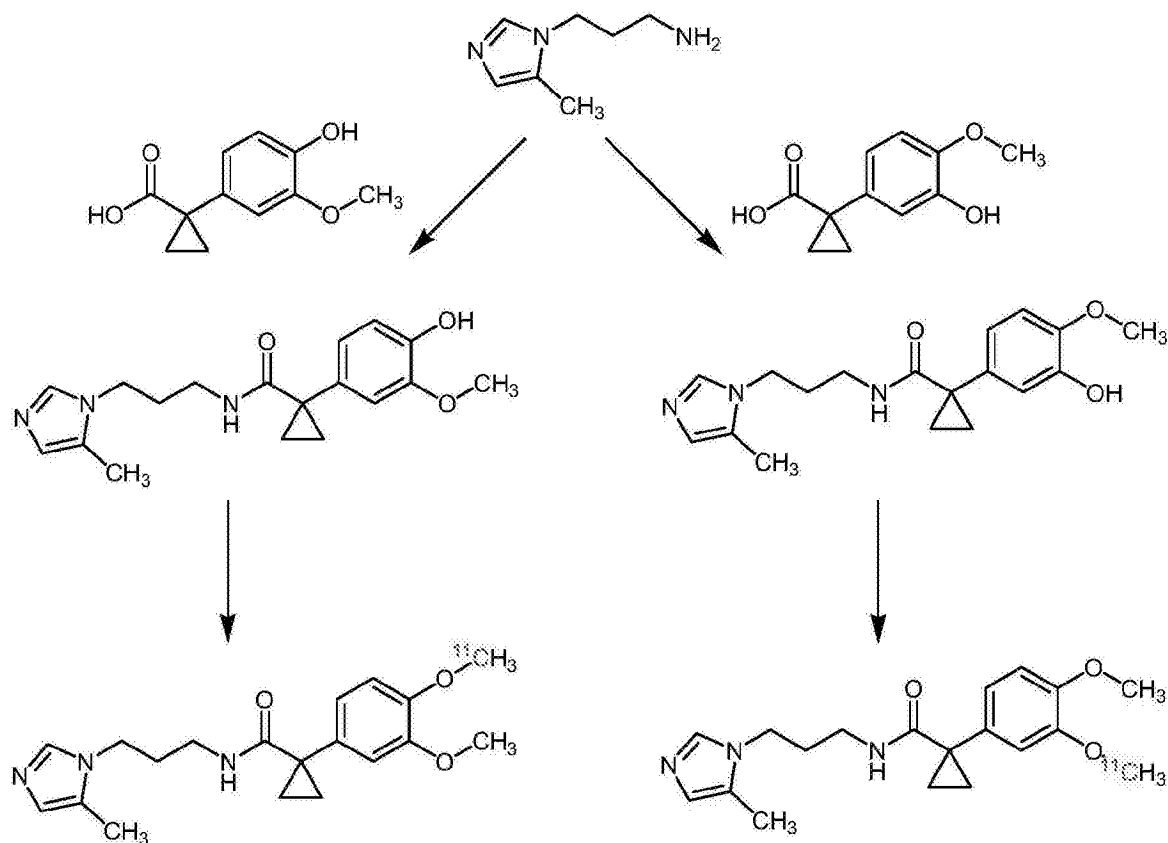
[0108]



路线A

[0109] 此外,式(V)化合物可按照路线B所示的方法制备:

[0110]



路线B

[0111] 在一个实施方案中,将本文所定义的抑制剂用作医学显像剂。在另一实施方案中,将本文所定义的抑制剂用作检测神经系统病症的医学显像剂。

[0112] 根据本发明的另一方面,提供了药物组合物,其包含如本文所定义的放射性标记的化合物或其药学可接受的盐、溶剂合物或多晶型物,以及一种或多种药学可接受的赋形剂,所述化合物包括其全部互变异构体和立体异构体。

[0113] 药学可接受的盐:

[0114] 鉴于游离化合物与所述化合物的盐或溶剂合物形式之间的紧密联系,无论何时,在本文中提及化合物时,也意指其相应的盐、溶剂合物或多晶型物,条件是在这种情况下是可能的或者合适的。

[0115] 医学适用的谷氨酰胺酰环化酶(QC)抑制剂的盐和溶剂合物以及生理功能性衍生物是其中平衡离子或结合溶剂(associated solvent)是药学可接受的那些。然而,含有非药学可接受的平衡离子或结合溶剂的盐和溶剂合物在本发明范围内,例如,在制备其它化合物及其药学可接受的盐和溶剂合物中,用作中间体。

[0116] 本发明适合的盐包括与有机酸或碱以及无机酸或碱形成的那些盐。药学可接受的酸加成盐包括与以下的酸形成的那些盐:盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、柠檬酸、酒石酸、磷酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、三氟乙酸、三苯基乙酸、氨基磺酸、对氨基苯磺酸、琥珀酸、草酸、富马酸、马来酸、苹果酸、苦杏仁酸、谷氨酸、天冬氨酸、草酰乙酸、甲磺酸、乙磺酸、芳基磺酸(例如对甲苯磺酸、苯磺酸、萘磺酸或萘二磺酸)、水杨酸、戊二酸、葡糖酸、丙三羧酸、肉桂酸、被取代的肉桂酸(例如被苯基、甲基、甲氧基或卤素取代的肉桂酸,包括4-甲基肉桂酸和4-甲

氧基肉桂酸)、抗坏血酸、油酸、萘甲酸、羟基萘甲酸(例如1-或3-羟基-2-萘甲酸)、萘丙烯酸(例如萘-2-丙烯酸)、苯甲酸、4-甲氧基苯甲酸、2-或4-羟基苯甲酸、4-氯苯甲酸、4-苯基苯甲酸、苯丙烯酸(例如1,4-苯二丙烯酸)、羟乙磺酸、高氯酸、丙酸、羟基乙酸、羟基乙磺酸、双羟萘酸、环己烷氨基磺酸、水杨酸、糖精酸和三氟乙酸。药学可接受的碱盐包括铵盐、碱金属盐例如钠盐和钾盐、碱土金属盐例如钙盐和镁盐,以及与有机碱如二环己基胺和N-甲基-D-葡糖胺形成的盐。

[0117] 本发明的范围意指包括本发明的化合物的所有药学可接受的酸加成盐形式。

[0118] 多晶型晶体形式:

[0119] 此外,化合物的某些晶体形式可以多晶型存在,并且意图将诸如此类包括在本发明内。另外,某些化合物可以与水(即水合物)或常见有机溶剂形成溶剂合物,并且也意图将这样的溶剂合物包括在本发明的范围内。所述化合物,包括它们的盐,也可以它们的水合物形式获得,或者包括用于使它们结晶的其它溶剂。

[0120] 药学可接受的赋形剂:

[0121] 从而,对于液体口服制剂,例如混悬剂、酏剂和溶液剂,适合的载体和添加剂可以有利地包括水、二醇、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂等;对于固体口服制剂,例如散剂、胶囊剂、软胶囊剂和片剂,适合的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。

[0122] 可以添加入混合物中的载体包括必需且惰性的药用赋形剂,包括但不限于适合的粘合剂、助悬剂、润滑剂、食用香料(flavorant)、甜味剂、防腐剂、包衣剂、崩解剂、染料和着色剂。

[0123] 作为靶向药物载体的可溶性聚合物可以包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酰胺苯酚(polyhydroxypropylmethacrylamidephenol)、聚羟乙基天冬酰胺苯酚(polyhydroxyethylaspartamide-phenol)或被棕榈酰基残基取代的聚氧化乙烯聚赖氨酸。此外,本发明的化合物可以偶联至用于实现药物控释的可生物降解聚合物类型,例如聚乳酸、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两性嵌段共聚物。

[0124] 适合的粘合剂包括但不限于淀粉、明胶、天然糖如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成的树胶例如阿拉伯树胶、黄蓍胶或油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、醋酸钠、氯化钠等。

[0125] 崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

[0126] 根据本发明的另一方面,提供如本文所定义的药物组合物,其在神经系统病症的检测中用作显像剂。

[0127] 神经系统病症的适合且非限制性实例包括:轻度认知障碍、阿尔茨海默病、家族性英国型痴呆、家族性丹麦型痴呆、唐氏综合征和亨廷顿病中的神经退行性病变。在一个特定实施方案中,所述神经系统病症是阿尔茨海默病。

[0128] 在一个实施方案中,本发明的抑制剂或组合物用于检测淀粉样肽。

[0129] 在一个实施方案中,本发明的抑制剂或组合物用于检测神经原纤维缠结的tau蛋白。

[0130] 这样的淀粉样肽的检测用于下列疾病中的淀粉样沉着物和/或神经原纤维缠结的

检测和定量,所述疾病包括但不限于地中海热、MuckleWells综合征、自发性骨髓瘤、淀粉样多神经病、淀粉样心肌病、系统性老年淀粉样病变、淀粉样多神经病、遗传性脑出血伴淀粉样变、唐氏综合征、羊瘙痒症、库贾氏症(Creutzfeldt-Jacob disease)、库鲁病、Gerstmann-Straussler-Scheinker综合征、甲状腺髓样癌、孤立性心房淀粉样变性、透析患者 $[\beta]2$ -微球蛋白淀粉样变、包涵体肌炎、肌肉萎缩症中 $\beta 2$ -淀粉样沉着、慢性损伤性脑病(CET)和胰岛II型糖尿病胰岛素瘤。

[0131] 本发明的放射性标记的化合物可通过本领域技术人员已知的任意途径给药。例如,给药可为局部的或全身的并且通过口服、肠胃外、吸入喷雾、局部、经直肠、吸入、经鼻、含服、经阴道或通过植入型贮器完成。本文使用的术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、动脉内、肌内、腹膜内、鞘内、心室内、胸骨内、颅内和骨内注射和输注技术。

[0132] 剂量水平可为约 $0.001\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 到约 $10,000\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ 。在一个实施方案中,剂量水平为约 $0.001\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 到约 $10\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 。在另一实施方案中,剂量水平为约 $0.01\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 到约 $1.0\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 。在另一实施方案中,剂量水平为约 $0.1\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ 到约 $100\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ 。

[0133] 准确的给药方案和剂量水平会取决于多种因素,这些因素包括患者的年龄、体重、整体健康状况、性别和饮食;具体给药方案的确定对本领域普通技术人员是熟知的。该方案可包括预处理和/或与其它化合物(如治疗剂)同时给药。

[0134] 本发明的另一方面提供用于对脑组织中老年斑和/或神经原纤维缠结的成像和检测的方法,所述方法包括用本文所定义的抑制剂处理所述组织以检测神经系统病症。

[0135] 在一个实施方案中,所述神经系统病症通过测量本文所定义的抑制剂对老年斑的亲合力来检测。

[0136] 在一个实施方案中,所述神经系统病症通过测量本文所定义的抑制剂对tau聚集体的亲合力来检测。

[0137] 本发明另一方面提供离体或体外检测脑组织中淀粉样沉着物的方法,所述方法包括用本文所定义的抑制剂处理该组织以检测所述淀粉样沉着物。

[0138] 本发明另一方面提供在体内检测患者淀粉样沉着物的方法,所述方法包括向所述患者给药有效量的如本文所定义的抑制剂,并且检测该化合物与所述患者淀粉样沉着物的结合水平。

[0139] 本发明另一方面提供离体或体外检测脑组织中tau蛋白的方法,所述方法包括用本文所定义的抑制剂处理所述组织以检测神经原纤维缠结。

[0140] 本发明另一方面提供在体内检测患者神经原纤维缠结的方法,所述方法包括向所述患者给药有效量的如本文所定义的抑制剂,并且检测该化合物与tau蛋白的结合水平。

[0141] 在一个实施方案中,所述方法涉及检测神经系统病症特征性的老年斑和神经原纤维缠结。

[0142] 在一个实施方案中,所述检测使用伽玛成像、磁共振成像、磁共振波谱或荧光光谱进行。

[0143] 在一个实施方案中,用于检测的伽玛成像是PET或SPECT。正电子发射断层扫描(PET)是使用回旋加速器中产生的同位素的精确且复杂的技术。通常通过注射引入正电子发射放射性核素,并且其在靶组织中蓄积。随着其衰变,它发射正电子,该正电子迅速与附近的电子结合,导致在相反方向同时发射两个可识别的伽玛射线。这些被PET照相机检测,

并且非常准确地表明它们的来源。自从证明PET是检测和评价大多数癌症的最精确的无创性方法,PET最重要的临床用途是在肿瘤学(氟-18用作示踪剂)。它也用于心脏和脑部成像。

[0144] 许多医学诊断方法,包括利用放射性标记的化合物的PET和SPECT,在本领域中是熟知的。PET和SPECT是非常灵敏的技术,并且需要少量的放射性标记的化合物(称作示踪剂)。标记化合物在体内的转运、蓄积和转化与相应的非放射活性化合物相同。示踪剂或探针可用PET成像适用的放射性核素(例如 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 、 ^{64}Cu 和 ^{124}I)放射性标记,或用SPECT成像适用的放射性核素(例如 ^{99}Tc 、 ^{77}Br 、 ^{61}Cu 、 ^{153}Gd 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 和 ^{32}P)放射性标记。

[0145] PET基于患者组织内带有正电子发射同位素的分子成像示踪剂的分布产生影像。PET方法具有在细胞水平检测所研究的组织或器官的功能失常的潜力。PET已用于临床肿瘤学,如肿瘤和转移灶的成像,并且已用于某些脑部疾病的诊断,以及脑功能和心脏功能的研究。类似地,SPECT可在真的3D表征(3D representation)可有所帮助时,如在肿瘤、感染(白细胞)、甲状腺或骨的成像中,用来补充任意的伽玛成像研究。

[0146] 本领域技术人员熟知多种检测用于成像目的的标记化合物的方法。例如,可使用正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机断层扫描(SPECT)检测放射性标记的化合物。引入到化合物中的标记可取决于期望的检测方法。本领域技术人员熟知PET检测发射正电子的原子,如F。本发明还涉及本文所记载的具体化合物,其中F原子用非放射性标记的氟原子替代。本领域技术人员熟知用SPECT检测发射光子的原子,如 ^{123}I 或 ^{99}Tc 。

[0147] 本发明的放射性标记的谷氨酰胺酰环化酶抑制剂通常应具有足够的放射活性和放射活性浓度,以确保诊断的可靠性。淀粉样沉着物成像和神经原纤维缠结成像还可定量地进行,这样可测定淀粉样沉着物和神经原纤维缠结的量。

[0148] 脑部体内显像剂的一个重要先决条件是在快速静脉内注射后能够通过完整的血脑屏障。在该成像方法的第一步中,将本发明的放射性标记的谷氨酰胺酰环化酶抑制剂以可检测的量引入组织或患者中。通常,该化合物是药物组合物的一部分,并且通过本领域技术人员熟知的方法向所述组织或所述患者给药。

[0149] 在另一实施方案中,将本发明的放射性标记的谷氨酰胺酰环化酶抑制剂以可检测的量引入患者,并且在足够使化合物与淀粉样沉着物和/或tau蛋白结合的时间后,无创性检测标记化合物。在本发明的另一实施方案中,将本发明的放射性标记的谷氨酰胺酰环化酶抑制剂引入患者,在足够使化合物与淀粉样沉着物结合的时间后,从患者取组织样本,并且在患者之外检测所述组织中的放射性标记的化合物。在本发明的另一实施方案中,从患者取组织样本,并且将本发明的放射性标记的谷氨酰胺酰环化酶抑制剂引入所述组织样本。在足够使化合物与淀粉样沉着物和/或tau蛋白结合的时间后,检测该化合物。

[0150] 可检测量是通过所选的检测方法检测所需的标记化合物的量。本领域技术人员可容易地确定为了检测而向患者引入的本发明的放射性标记的谷氨酰胺酰环化酶抑制剂的量。例如,可向患者给药增加量的放射性标记的化合物,直到所选的检测方法检测到该化合物。将标记引入化合物中以使该化合物可检测。

[0151] 可通过向患者引入可检测量的本发明的放射性标记的谷氨酰胺酰环化酶抑制剂,然后在给药后多个时间检测放射性标记的化合物,以轻松地确定所需的时间。

[0152] 本发明的另一方面提供用于诊断神经系统病症的药盒,其包含如本文所定义的药物组合物以及与本文记载的方法相一致的使用所述药盒的说明书。

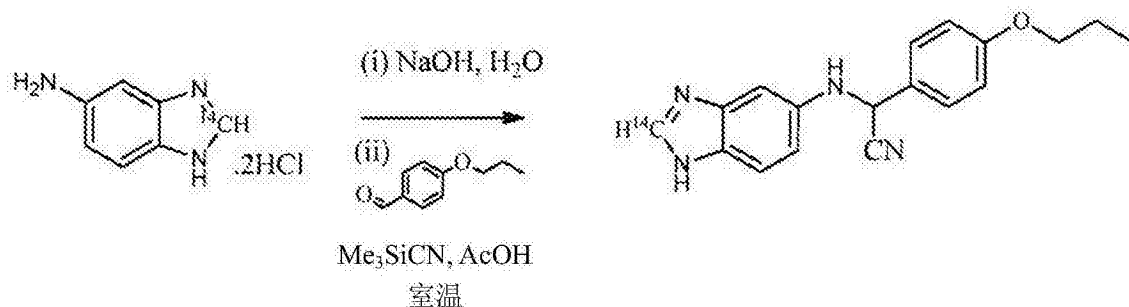
实施例

[0153] 实施例1

[0154] [苯并咪唑-2-¹⁴C]式(I)^b化合物(化合物(I)^c)的制备

[0155] 中间体1

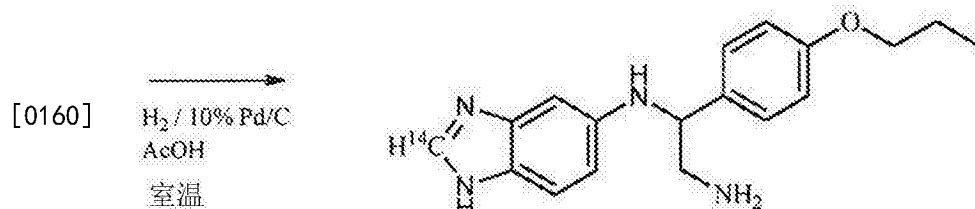
[0156]



[0157] 向5-氨基[2-¹⁴C]苯并咪唑二盐酸盐(1.30g, 6.27mmol, 375mCi)中加水(10ml), 然后加入2M氢氧化钠溶液(6.3ml, 12.60mmol)。将混合物在室温下搅拌5分钟, 然后在减压下移除溶剂。向残渣中加入醋酸(6.2ml), 并且在室温下搅拌该浆液。然后在15分钟内滴加4-丙氧基苯甲醛(935mg, 5.69mmol)。并且在15分钟内滴加三甲基甲硅烷基氰化物(846mg, 8.52mmol), 并且将该反应混合物在氮气气氛下, 于室温下搅拌3小时。

[0158] 搅拌下, 将反应混合物加入冰冷的28%的氢氧化铵溶液(15ml)中。将产物萃取入乙酸乙酯(3x20ml)中, 并且合并萃取液。用硫酸钠干燥, 然后将浆液过滤, 并且在减压下移除溶剂。将产物通过快速色谱法纯化, 并且将需要的部分合并。在减压下移除溶剂, 并且在真空下泵干残留固体至恒重, 以得到标题化合物(1.67g, 5.22mmol, 312mCi)。

[0159] 中间体2

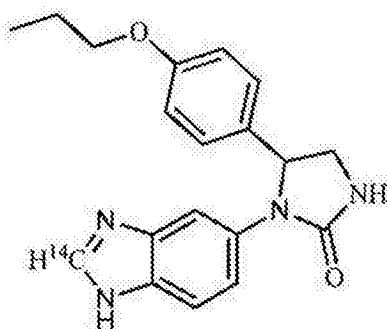
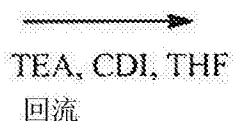


[0161] 在氮气气氛下, 向中间体1(267mg, 0.84mmol, 50.0mCi)中加入10%钯碳(Degussa E101R/W型, 51mg)在醋酸(3ml)中的浆液。将混合物在室温下, 于氢气中搅拌18小时。

[0162] 将催化剂通过硅藻土(Celite)垫过滤移除, 然后用乙酸(10ml)洗涤。将滤液在减压下蒸发至干燥, 并且将甲苯(20ml)加入残渣中。在减压下移除溶剂, 得到标题化合物(0.75mmol, 相当于45mCi)。

[0163] [苯并咪唑-2-¹⁴C]式(I)^a化合物

[0164]



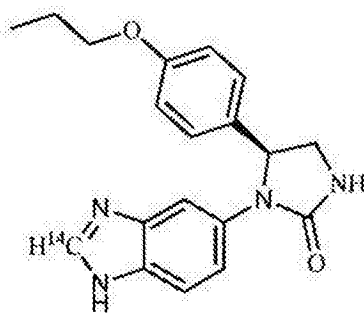
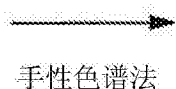
[0165] 向中间体2(0.75mmol, 45mCi)中加入四氢呋喃(2.8ml)、三乙胺(227mg, 2.25mmol)和1,1-羰基二咪唑(146mg, 0.90mmol)。将该反应混合物在85℃下搅拌2小时。

[0166] 将其冷却至室温, 然后加入水(15ml), 并且将产物萃取入乙酸乙酯(3x20ml)。合并萃取液, 用饱和氯化钠溶液(10ml)洗涤, 然后用硫酸钠干燥。将浆液过滤, 并且在减压下移除溶剂。

[0167] 产物通过反相高效液相色谱法纯化。合并需要的部分, 并且在减压下移除有机溶剂。向剩余水相中加入饱和氯化钠溶液(15ml), 并且将产物萃取入乙酸乙酯(2x15ml)。合并萃取液, 并且在减压下移除溶剂。得到标题化合物(0.098mmol, 相当于5.9mCi)。

[0168] [苯并咪唑-2-¹⁴C]式(I)^b化合物

[0169]

(I)^c

[0170] 将[苯并咪唑-2-¹⁴C]式(I)^a化合物(0.098mmol, 相当于5.9mCi)溶解于正庚烷:乙醇:甲醇:二乙基胺(500:250:250:5; 5ml)中, 并且将异构体通过使用Pirkle Wheelk柱的手性高效液相色谱法拆分。

[0171] 合并需要的部分, 并且将溶剂在减压下移除。将剩余的残渣溶解于乙腈:水(33:66; 5ml)中, 然后冻干得到固体, 将其真空泵干至恒重。得到标题化合物(14.0mg, 0.0415mmol, 2.49mCi)。

[0172] 技术参数:

[0173] 比活

[0174] 通过以下测定:

[0175] 质谱法 61mCi/mmol 2.26GBq/mmol

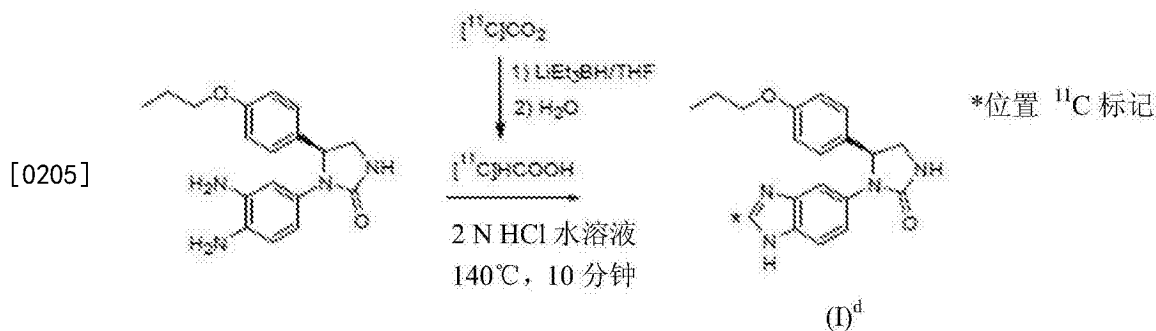
[0176] 重量分析 178μCi/mg 6.59MBq/mg

[0177] 相当于 60mCi/mmol 2.22GBq/mmol

[0178] 分子量(对于该比活): 338.3

[0179] 放射化学纯度(HPLC): 99.9%

- [0180] 柱子:Phenomenex Luna C18(2)150x4.6mm
 [0181] 温度:室温
 [0182] 溶剂A:0.05%三氟乙酸的水溶液
 [0183] 溶剂B:0.05%三氟乙酸的乙腈溶液
 [0184] 梯度:时间(分钟) 0 15 20 21 30
 [0185] %B 0 100 100 0 0
 [0186] 流速:1.0ml/分钟
 [0187] 紫外检测:254nm
 [0188] 化学纯度(HPLC):99.0%
 [0189] 柱子:Phenomenex Luna C18(2)150x4.6mm
 [0190] 温度:室温
 [0191] 溶剂A:0.05%三氟乙酸的水溶液
 [0192] 溶剂B:0.05%三氟乙酸的乙腈溶液
 [0193] 梯度:时间(分钟) 0 15 20 21 30
 [0194] %B 0 100 100 0 0
 [0195] 流速:1.0ml/分钟
 [0196] 紫外检测:254nm
 [0197] 手性纯度(HPLC):>99.9%
 [0198] 柱子:Regis Pirkle Whelk02(R,R)250x4.6mm10 μ m
 [0199] 温度:室温
 [0200] 溶剂:正庚烷:乙醇:甲醇:二乙基胺(50:25:25:0.5)
 [0201] 梯度:等度梯度,持续30分钟
 [0202] 流速:1.0ml/分钟
 [0203] 实施例2
 [0204] [苯并咪唑-2-¹¹C]式(I)^b化合物(化合物(I)^d)的制备



[0206] 在-20℃下,将[¹¹C]CO₂加入到反应容器中的100 μ l THF和50 μ l LiEt₃BH中。反应40秒后,通过加入500 μ l H₂O进行水解。得到作为反应产物的[¹¹C]HCOOH。

[0207] 然后加入(S)-1-(3,4-二氨基苯基)-5-(4-丙氧基苯基)咪唑烷-2-酮(1mg在300 μ l 12N HCl水溶液中)。在140℃下反应10分钟后,将反应混合物冷却,并且产物通过HPLC纯化:

[0208] 柱子:Chromolith Performance RP-18endcapped100-4,6mm monolithic HPLC-column(MERCK)

[0209] 溶剂:16%乙腈的水溶液(0.1%TFA)

- [0210] 流速:6ml/分钟
- [0211] 保留时间:(S)-1-(3,4-二氨基苯基)-5-(4-丙氧基苯基)咪唑烷-2-酮:3-7分钟; 化合物(I)^d:8-9.5分钟
- [0212] 将包含化合物(I)^d的产物峰收集入100ml H₂O中,并且为了进一步纯化,将其装入 SepPak tc18柱。SepPak tc18柱用10ml水洗涤。然后用3ml乙醇洗脱化合物(I)^d。然后将产物在96℃下,于氩气气氛中干燥。
- [0213] 在加入NaCl时,将化合物(I)^d溶解于100μl乙醇(乙醇最大终浓度10%)中,得到最终示踪剂溶液。
- [0214] 比活:35,7GBq/μmol
- [0215] 室温下1.5小时后最终示踪剂溶液的稳定性:>98%(n=6)
- [0216] 技术参数:
- [0217] 分析型HPLC
- [0218] HPLC:Agilent HP1200DAD incl.Autosampler and Raytest RA detector(BGO cell)
- [0219] 柱子:Chromolith Performance RP-18endcapped100-4,6mm monolithic HPLC-柱(MERCK)
- [0220] 溶剂:A:0.1%TFA水溶液
- [0221] B:乙腈
- [0222] 流速:1ml/分钟
- [0223] 梯度:0-10分钟:15-20%B
- [0224] 10-24分钟:20-50%B
- [0225] 24-26分钟:50-95%B
- [0226] 26-27分钟:95%B
- [0227] 27-28分钟:15%B
- [0228] 28-30分钟:15%B
- [0229] 平衡:8分钟:15%B(进样前)
- [0230] 紫外检测:225nm
- [0231] 分析型HPLC-手性方法
- [0232] HPLC:Agilent HP1100DAD incl.Raytest RA Detector(PET)
- [0233] 柱子:Chiralcel OD-H(ODH0CE-PA130)4,6x250mm+4,5x10mm incl precolumn
- [0234] 溶剂:正己烷/乙醇80/20
- [0235] 流速:1ml/分钟
- [0236] 紫外检测:225nm
- [0237] 实施例3
- [0238] 1-(1H-苯并咪唑-5-基)-5-(4-丙氧基苯基-[¹³C₆]-咪唑烷-2-酮(式(I)^e化合物)的制备
- [0239] 中间体1:丙氧基苯-[¹³C₆]

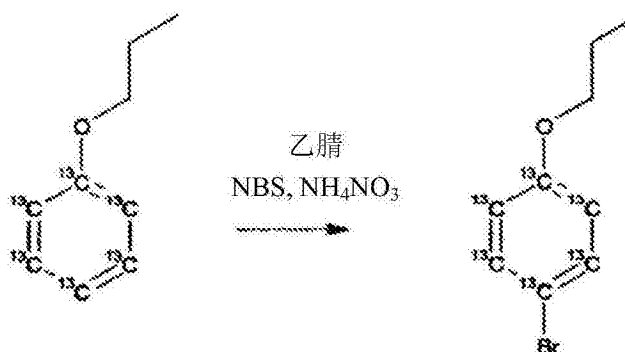
[0240]



[0241] 将苯酚- $^{13}\text{C}_6$ (1.20g, 12.0mmol) 溶解于DMSO (12ml) 中。加入细粉状的氢氧化钠 (1.9g, 48mmol), 并且在室温下快速搅拌15分钟。然后在3分钟内滴加碘丙烷 (4.08g, 24.0mmol), 并且将反应混合物搅拌30分钟。对反应取样来微量后处理, 并且通过GC-MS分析。在6.3分钟 (m/z 142) 的单峰表明反应完全, 通过加入冷水 (100ml) 后处理。将淬灭的反应物用己烷 (4x25ml) 萃取, 合并, 并且接着用稀氢氧化钠溶液和盐水洗涤。将有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空中移除溶剂, 得到浆状产物 (1.4g, 9.9mmol, 82%)。以相似的方式, 用1.6g 苯酚- $^{13}\text{C}_6$ (16mmol) 重复该反应, 得到1.50g (10.6mmol, 66%) 的产物, 将其与上述制备合并。在后续步骤中使用合并的标题化合物, 而无其它纯化。

[0242] 中间体2: 1-溴-4-丙氧基苯- $^{13}\text{C}_6$

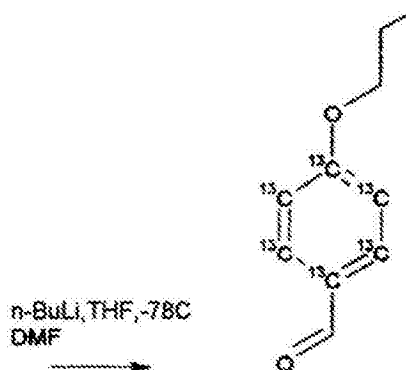
[0243]



[0244] 向溶解于乙腈 (15ml) 的中间体1 (2.76g, 19.4mmol) 中加入硝酸铵 (0.15g, 1.9mmol, 0.1当量, ACS级), 并且搅拌10分钟。加入N-溴代丁二酰亚胺 (3.42g, 19.2mmol, 0.99当量, 水中重结晶), 并且在室温下搅拌30分钟。通过GC-MS分析确证了原料的消耗并且显示在10.8分钟 (m/z 220+222) 的含溴的新产物峰。反应用50ml和50ml己烷淬灭。用另外的乙酸乙酯-己烷 (1:1, 4x25ml) 萃取水层, 然后合并的有机层相继用水、盐水洗涤, 然后用硫酸钠干燥。过滤和蒸发溶剂得到标题化合物 (4.2g, 19mmol, 98%), 其在后续步骤中使用, 而不另外纯化。

[0245] 中间体3: 4-丙氧基苯甲醛- $^{13}\text{C}_6$

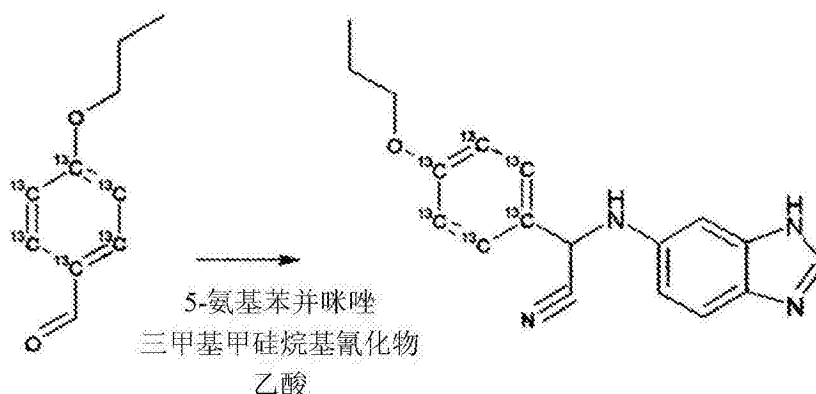
[0246]



[0247] 在 -78°C 下,于惰性气氛中,在5分钟内向干燥THF(16ml)中的中间体2(4.0g, 18mmol)加入正丁基锂溶液(2.5M在己烷中,10.9ml,27.1mmol,1.5当量)。将该冷的混合物搅拌另外75分钟。缓慢加入干燥DMF(2.6g,36mmol,2当量)在干燥THF(16ml)中的溶液,将反应物搅拌2.5小时,同时冷却浴升温至 0°C 。然后GC-MS分析表明反应完全,产物在11.5分钟(m/z 170)。将反应在冷的稀柠檬酸中淬灭,并用甲基叔丁基醚-己烷(1:1,4x25ml)萃取。合并的萃取液用水(2x25ml)洗涤,然后用盐水(25ml)洗涤,并且用硫酸钠干燥。过滤并蒸发溶剂,得到3.5g粗产物。该粗产物在二氧化硅上用乙酸乙酯-己烷(7.5:92.5)纯化,得到2.83g标题化合物(16.6mmol,92%)。

[0248] 中间体4:[(1H-苯并咪唑-5-基氨基)]-(4-丙氧基苯基- $^{13}\text{C}_6$)乙腈

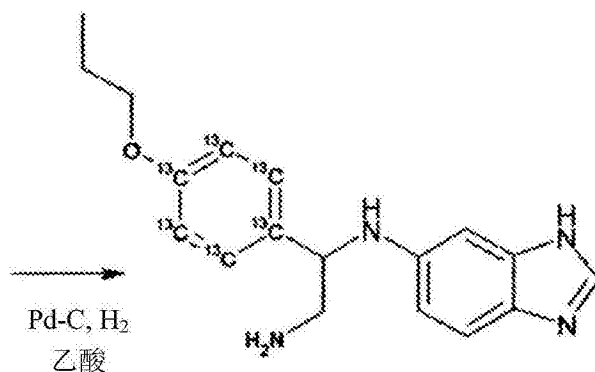
[0249]



[0250] 将中间体3(2.0g,11.8mmol)加入到5-氨基苯并咪唑(1.73g,13.0mmol,1.1当量)在醋酸(14ml)中的溶液,并且搅拌15分钟。在15分钟内滴加三甲基甲硅烷基氰化物(2.3ml, 1.8g,18mmol),并且将所得的深色反应溶液在室温下搅拌3小时。反应进程用TLC(甲醇-氯仿,10:90)和MS监测。将反应混合物通过加入冷却的25%的氢氧化铵(35ml)淬灭。保留所得的固体产物,并且将其溶解于乙酸乙酯中,并且将水性混合物进一步用乙酸乙酯(3x25ml)萃取。将合并的有机溶液相继用水(2x25ml)和盐水(25ml)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到粗产物,其在后续步骤中使用,而不另外纯化。

[0251] 中间体5: N^1 -(1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-丙氧基苯基- $^{13}\text{C}_6$)乙烷-1,2-二胺

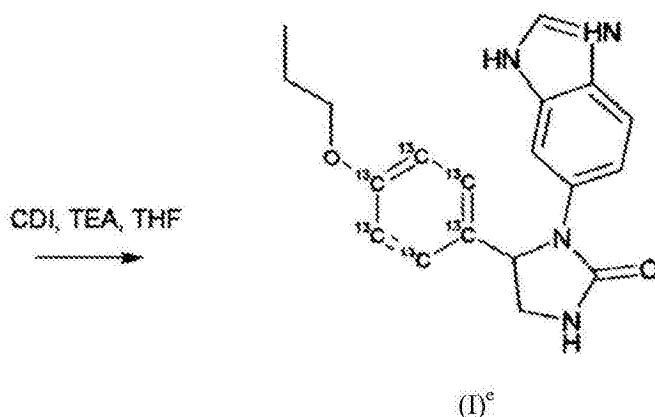
[0252]



[0253] 将中间体4的粗产物溶解在醋酸(40ml)中,使用Pd-碳(10%,0.8g)和40psi的氢气氢化,持续24小时。在硅藻土(celite)上过滤,并蒸发溶剂,得到10g浆状产物。TLC(甲醇-氯仿10:90, $R_f=0$)和MS(+)(m/z 317)确证反应完全。将粗产物在二氧化硅柱上纯化,使用甲醇-二氯甲烷-三乙胺(2L,10:90:0.1),然后使用甲醇-二氯甲烷-三乙胺(1.2L,20:80:0.1),通过两步得到2.9g标题化合物(9.2mmol,78%)。

[0254] 1-(1H-苯并咪唑-5-基)-5-(4-丙氧基苯基-[¹³C₆]-咪唑烷-2-酮(式(I)^c化合物)

[0255]



[0256] 在5分钟内,向三乙胺(1.28g,12.6mmol,4当量)和1,1'-羰基二咪唑(CDI,0.77g,4.7mmol,1.5当量,之前从干燥THF中重结晶)在干燥THF(15ml)中的溶液加入纯的中间体5(1.00g,3.16mmol)。所得的混合物在惰性气氛下,于73℃过夜加热。将反应混合物冷却,加入水(50ml)中,并且用乙酸乙酯萃取(4x25ml)。合并的有机层用水(2x25ml)和盐水(25ml)洗涤,并且用硫酸钠干燥。过滤并蒸发溶剂后,得到浆状产物(0.7g),将其在二氧化硅上用甲醇-二氯甲烷(20:80)纯化。纯化后得到0.245g标题化合物(TLC:甲醇-氯仿(20:80), $R_f=0.55$,参照标准共迁移;MS(+) m/z 344/345),以及另外0.070g包含标题化合物的混合物。

[0257] 用另外1.7g中间体5(5.4mmol),且仅使用1.2当量CDI(6.5mmol)重复该反应。第二次制备通过在二氧化硅上使用梯度的甲醇-二氯甲烷(7:93至20:80)纯化,得到0.376g黄褐色固体标题化合物。如以前,得到包含期望的产物的混合物(0.301g)。在每一个纯化步骤中,使用HPLC(Eclipse XDB-C18,4.6x150mm,3.5μm,A=水-乙腈-三氟乙酸(90:10:0.1),B=水-乙腈-三氟乙酸(10:90:0.1),在20分钟内0%B-100%B,保留时间=9.2分钟)确定包含更高纯度的期望的标题化合物的部分。在纯化的这一阶段,合并产物的纯度为大约90%。标题化合物的最终纯化通过在Amberchrom CG161m(4x30cm)柱上,用水-乙腈(85:15,75:25,67:33)的分步梯度洗脱进行。再次使用RP-HPLC确定包含纯产物的部分。合并的部分过夜冻干。

然后将固体产物在甲醇-二氯甲烷(5:95)中复溶,并且用半饱和的碳酸氢钠和盐水洗涤,彻底反洗所有水溶液。将有机层用硫酸钠干燥,用庚烷共沸混合物蒸除溶剂,得到0.317g标题化合物(0.93mmol)。

[0258] 技术参数:

[0259] 纯度(HPLC)

[0260] 方法:带有ELS检测器的Waters Acquity

[0261] Phenomenex Polar RP4.6x150x4 μ m

[0262] A:H₂O

[0263] B:MeOH

[0264] 时间(分钟) %A %B

[0265] 0 95 5

[0266] 5 5 95

[0267] 9 5 95

[0268] 流速:0.6ml/分钟

[0269] 结果:>99%

[0270] 保留时间:6.43分钟

[0271] 同位素掺入(质谱法)

[0272] 方法:Agilent MSD1100

[0273] 条件:ES-API离子化模式

[0274] 正极性

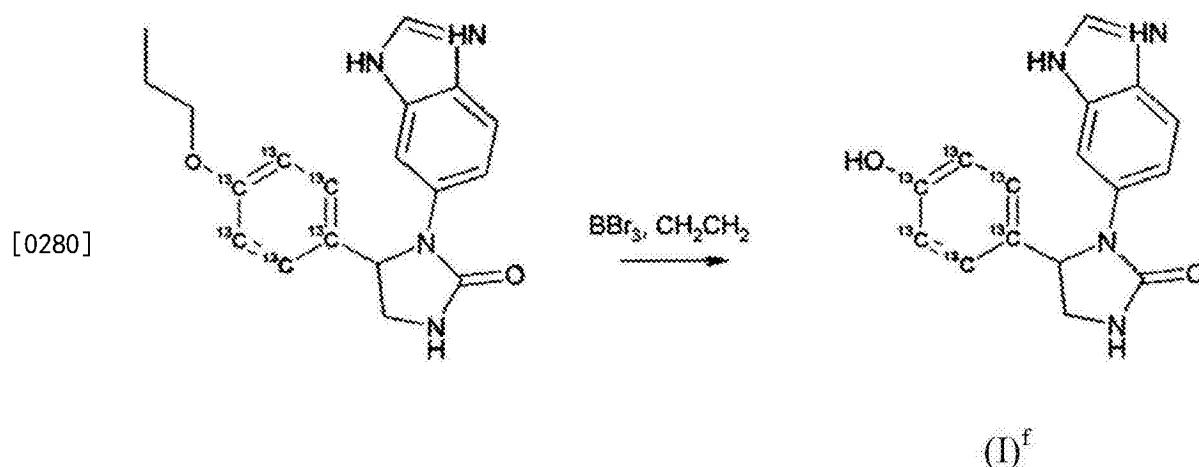
[0275] 在甲醇:水7:3中的6mM甲酸铵

[0276] 结果:343的分子离子峰与预期的标记和质谱电离法相符。

[0277] 结论:化合物(I)^e总同位素掺入>99%M+6。

[0278] 实施例4

[0279] 1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(4-羟基苯基-[¹³C₆]-咪唑烷-2-酮(式(I)^f化合物)的制备



[0281] 在-20℃下,惰性气氛中向实施例3(0.200g,0.58mmol)在干燥二氯甲烷中的溶液滴加三溴化硼(0.17ml,0.44g,1.8mmol)。然后使用冰水冷却浴(0℃),并且将反应物在冷却下搅拌1小时。使用室温水浴,将反应物搅拌另外1小时。通过缓慢加入水(18ml)将反应淬

灭。保留有机层,并且用更多的水再萃取。合并所有澄清无色水层(pH~3),冷却到5℃,并且通过加入1N氢氧化钠碱化。将水相冰浴1小时,并且离心得到白色沉淀,将其用冷水洗涤,用Drierite过夜干燥,得到0.138g产物,其需要另外的纯化。Amberchrom CG161m柱(2x30cm),使用水-乙腈(10:90至50:50)的梯度。用RP-HPLC分析馏分,并且合并以得到两批标题化合物(0.038g和0.063g)。

[0282] 技术参数:

[0283] 纯度(HPLC)

[0284] 方法:Zorbax Bonus RP4.6x150x5μm

[0285] A:H₂O

[0286] B:MeOH

	时间(分钟)	%A	%B
	0	90	10
[0287]	5	90	10
	10	5	95
	20	5	95

[0288] 流速:1.0ml/分钟;紫外:254nm

[0289] 结果:97.4%

[0290] 保留时间:2批:9.88分钟和9.5分钟

[0291] 同位素掺入(质谱法)

[0292] 方法:Agilent MSD1100

[0293] 条件:ES-API离子化模式

[0294] 正极性

[0295] 在甲醇:水7:3中的6mM甲酸铵

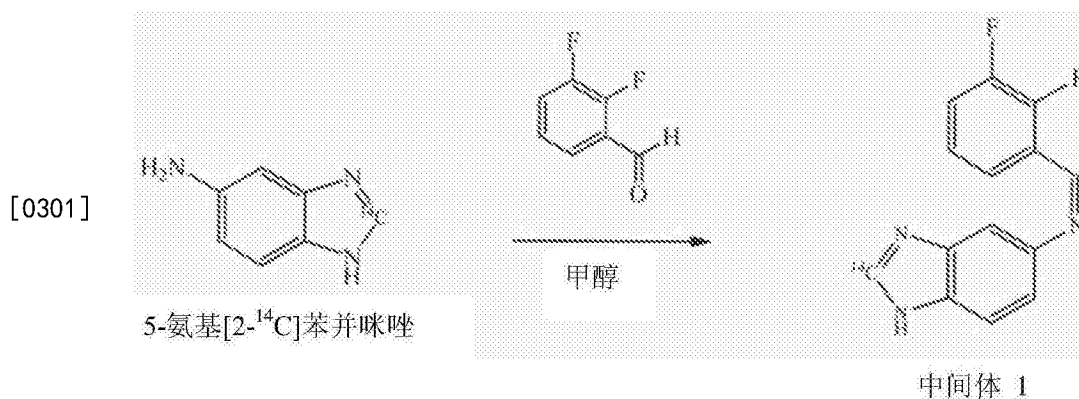
[0296] 结果:301的分子离子峰与预期的标记和质谱电离法相符。

[0297] 结论:化合物(I)^f总同位素掺入>99%M+6。

[0298] 实施例5

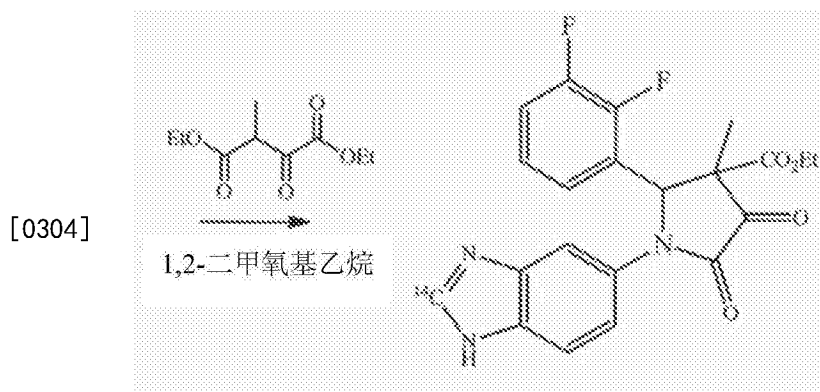
[0299] [苯并咪唑-2-¹⁴C]式(II)^a化合物和式(II)^b化合物(式(II)^c和式(II)^d化合物)的制备

[0300] 中间体1



[0302] 向5-氨基[2-¹⁴C]苯并咪唑·2HCl(供应商IOI;商品目录号CC-544)(52.2mCi, 60mCi/mmol, 0.87mmol)在甲醇(2ml)中的悬浮液加入碳酸钾(468mg, 3.388mmol)和三乙胺(236μl, 1.694mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时, 过滤并旋转蒸发为棕色固体。在0℃下, 将该棕色固体溶解于甲醇(1ml)中并且搅拌。向其加入2,3-二氟苯甲醛(119mg, 0.837mmol)。将溶液升至室温并且搅拌2小时。旋转蒸发移除溶剂, 得到油状物(52mCi, 60mCi/mmol, 0.867mmol)。

[0303] 中间体2

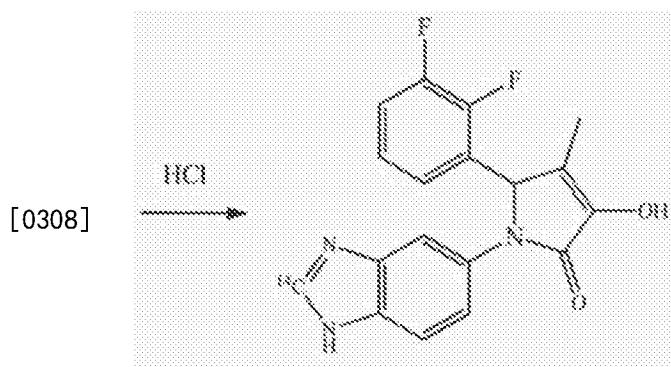


中间体 2

[0305] 将中间体1(52mCi, 60mCi/mmol, 0.867mmol)溶解于1,2-二甲氧基乙烷(5ml)中。向其加入草酰丙酸二乙酯(183μl, 0.969mmol), 并且将溶液在95℃下回流72小时。

[0306] 将产物通过HPLC纯化, 在Gemini C18柱上用20mM氢氧化铵: 甲醇梯度系统洗脱, 然后旋转蒸发为固体(21.2mCi, 60mCi/mmol, 0.353mmol)。

[0307] 中间体3



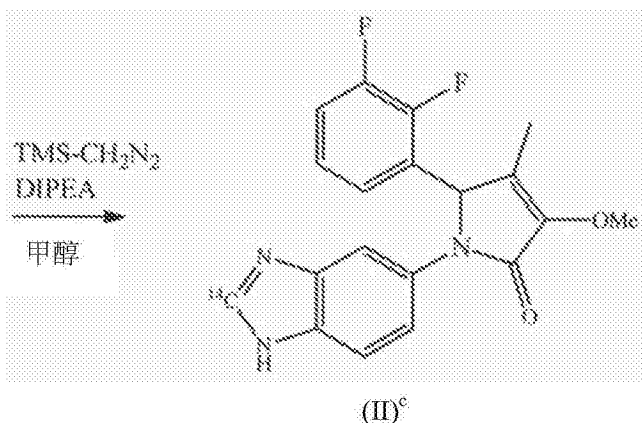
中间体 3

[0309] 将中间体2(21.2mCi, 60mCi/mmol, 0.353mmol)溶解于浓盐酸(6ml)中, 并且在110℃下回流16小时。

[0310] 将固体过滤, 悬浮于水(10ml)中, 并用饱和碳酸氢钠碱化至pH8.1。继续搅拌30分钟, 然后将混合物过滤, 并且旋转蒸发为固体(16.2mCi, 60mCi/mmol, 0.27mmol)。

[0311] 外消旋[苯并咪唑-2-¹⁴C]式(II)^a化合物(式(II)^c化合物)

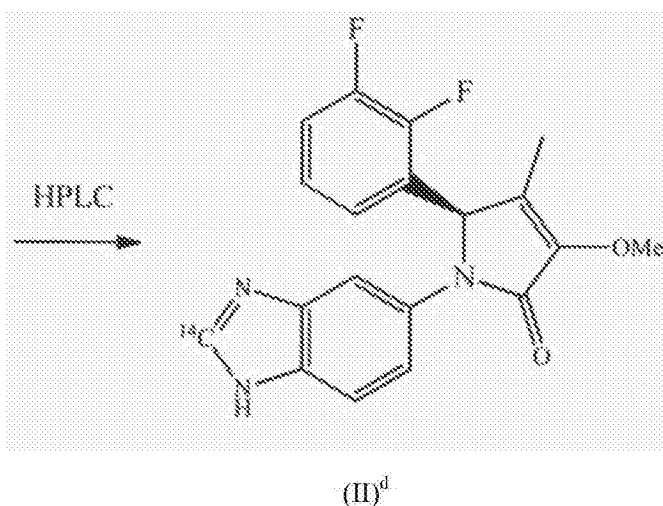
[0312]



[0313] 向搅拌着的中间体3(16.2mCi, 60mCi/mmol, 0.27mmol)在甲醇(4ml)中的溶液加入二异丙基乙基胺(53μl, 0.303mmol), 然后加入(三甲基甲硅烷基)重氮甲烷(在乙醚中, 2M, 275μl, 0.55mmol)。15分钟后, 加入另外部分的(三甲基甲硅烷基)重氮甲烷(275μl, 0.55mmol), 并且继续搅拌1小时。通过旋转蒸发将溶剂移除, 得到固体。然后固体通过HPLC纯化, 在Gemini C18柱上用20mM氢氧化铵: 甲醇梯度系统洗脱, 然后旋转蒸发为固体。

[0314] 纯异构体[苯并咪唑-2-¹⁴C]式(II)^b化合物(式(II)^d化合物)

[0315]



[0316] 将外消旋化合物(II)^c通过HPLC纯化, 在Chirobiotic TAG柱上用40mM醋酸铵: 甲醇(4:6)洗脱。纯的异构体(II)^c过夜冷冻干燥, 得到白色固体(1.94mCi, 60mCi/mmol, 0.032mol)。

[0317] 技术参数:

[0318] 比活:

[0319] 质谱法测定: 60mCi/mmol 2.22GBq/mmol

[0320] 分子量(在该比活下): 357.3

[0321] 放射化学纯度(HPLC)

[0322] 柱子: Zorbax Bonus RP3.5μm(150x4.6mm)

[0323] 溶剂A: 磷酸盐缓冲液pH6.0

[0324] 溶剂B: 乙腈

	梯度:	时间(分钟)	%A	%B
[0325]		0	100	0
		2	100	0
		20	10	90
		21	100	0
		30	100	0

[0326] 温度:25℃

[0327] 流速:1.0ml/分钟

[0328] 检测:均质(homogeneous)放射化学检测器,DAD225nm

[0329] 结果:98.1%

[0330] 手性纯度(HPLC)

[0331] 柱子:Chirobiotic Tag5 μ m(250x4.6mm)

[0332] 溶剂A:40mM醋酸铵缓冲液pH4.0

[0333] 溶剂B:甲醇

[0334] 梯度:60%B等度,持续20分钟

[0335] 温度:20℃

[0336] 流速:1ml/分钟

[0337] 检测:均质放射化学检测器,DAD220nm

[0338] 结果:98.8%

[0339] 生物实施例

[0340] 大鼠中的小动物PET初步研究

[0341] 用化合物(I)^d处理两只雌性Sprague-Dawley大鼠:

[0342] 大鼠1:将溶解于500 μ l 0.9%NaCl/EtOH(9/1,v/v)的109.5MBq化合物(I)^d在尾静脉静脉内注射。标记的化合物(I)^d的比活是23.7GBq/ μ mol。向大鼠1给药化合物(I)^d的最终剂量是0.009mg/kg。

[0343] 大鼠2:将29.5MBq化合物(I)^d以及0.57mg未标记形式的化合物(I)^d在尾静脉静脉内给药。向大鼠2给药化合物(I)^d的最终剂量是3.8mg/kg。

[0344] PET扫描

[0345] 对大鼠1和大鼠2的头部区域进行60分钟的动态PET扫描。在PET扫描结束时从眶后区取血浆样品。PET累积图像如图1所示。

[0346] 将1.5ml血浆样品与3.0ml乙腈完全混合。离心,然后将上清液在100℃,于氩气气氛下蒸发。将干燥的残留物溶解于2ml CH₃CN/0.1%三氟醋酸水溶液(9/1)(含20 μ l未标记的化合物(I)^d(2.3mg/kg))中,并且通过HPLC测定放射性:

[0347] 色谱柱:Chromolith Performance RP-18endcapped100-4,6mm monolithic HPLC-column(MERCK)

[0348] 溶剂:13%乙腈,在水中(0.1%三氟醋酸)

[0349] 流速:5ml/分钟

[0350] 紫外检测:225nm

[0351] 时间-比活曲线图如图2所示。PET扫描后,大鼠脑部血浆中比活浓度(总放射活性)为0.27%ID/g(大鼠1)和0.19%ID/g(大鼠2)。

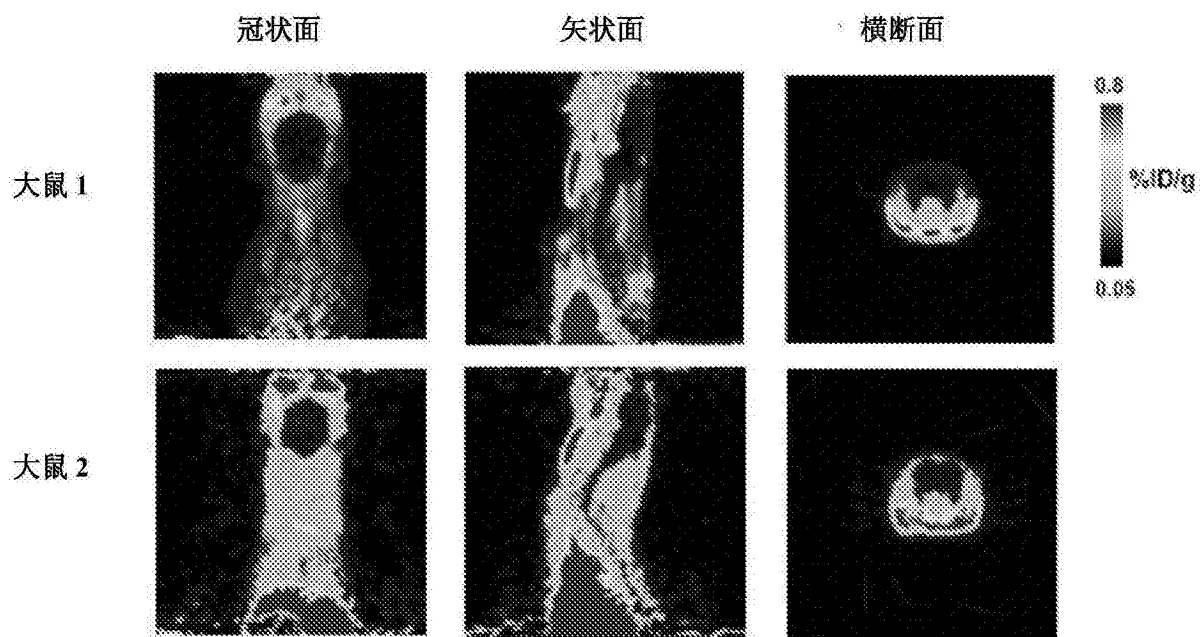


图1

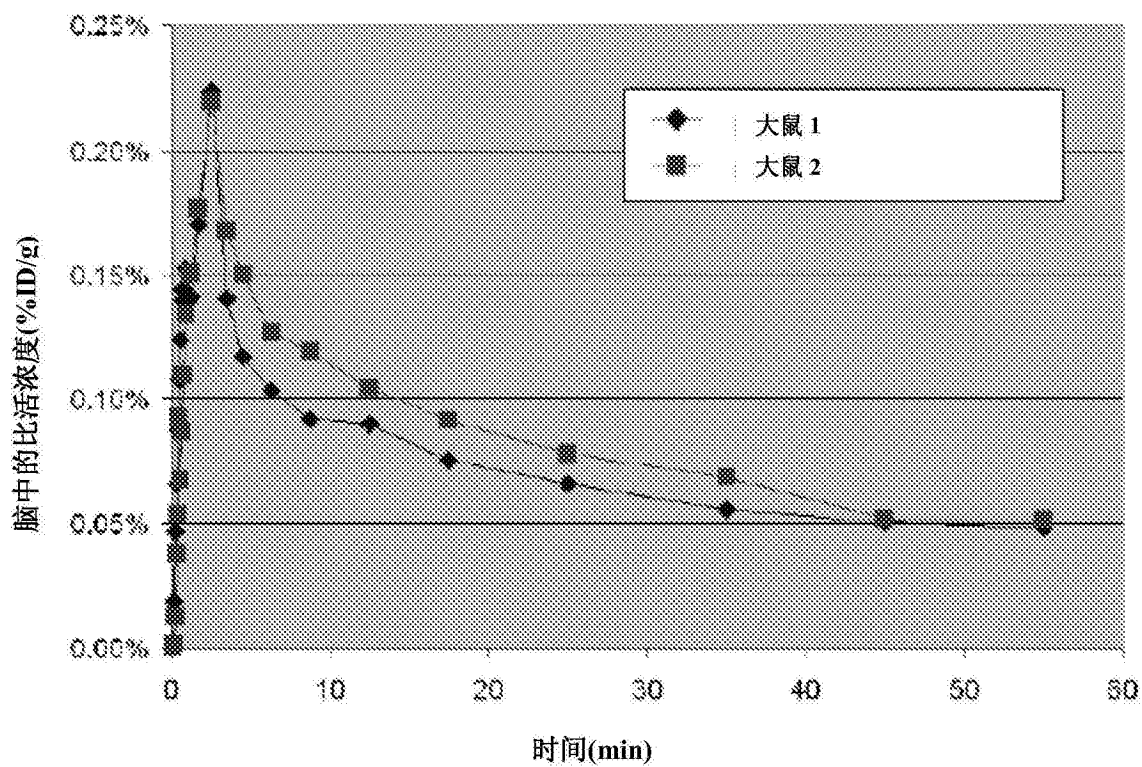


图2