

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 51/00 (2006.01)

A61M 36/14 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03803440.9

[45] 授权公告日 2010 年 1 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 100577213C

[22] 申请日 2003.2.6 [21] 申请号 03803440.9

[30] 优先权

[32] 2002.2.6 [33] US [31] 60/354,563

[86] 国际申请 PCT/US2003/003740 2003.2.6

[87] 国际公布 WO2003/065882 英 2003.8.14

[85] 进入国家阶段日期 2004.8.6

[73] 专利权人 约翰·霍普金斯大学

地址 美国马里兰州

[72] 发明人 I·马达尔 H·T·拉韦特

R·达纳尔斯 U·A·舍费尔

J·J·弗罗斯特

[56] 参考文献

US6555279A 2003.4.29

Enhanced Uptake of [11C] TPMP in Canine Brain Tumor: APET Study. . I. Madar, et al. The Journal of Nuclear Medicine, Vol. 40 No. 7. 1999

审查员 王海鹏

[74] 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司

代理人 程伟

权利要求书 10 页 说明书 36 页 附图 13 页

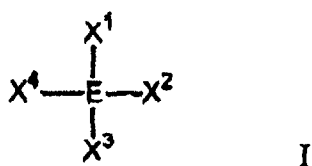
[54] 发明名称

使用放射性同位素标示亲油性盐的用于线粒体机能障碍的非侵入性诊断显像技术

[57] 摘要

本发明提供一系列用于非侵入性估计 $\Delta \Psi_m$ 的以 ^{18}F 标示的亲油性磷阳离子 (PhCs)、该 PhCs 的亲油性铵阳离子类似物、以及在病人体内使用 PET 或 SPECT 利用该 PhCs 使与粒线体相关的病变显像以及侦测与线粒体相关的病变的方法。

1. 一种用于线粒体机能障碍的非侵入性诊断显像的盐类，该盐类包括至少一种医药上可接受的阴离子与至少一种如式 I 的阳离子



其中

E 是磷；以及

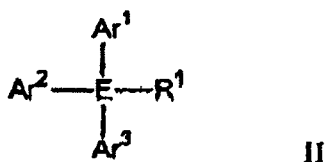
X^1 、 X^2 、 X^3 、以及 X^4 独立地选自 Ar 与 R，其中 X^1 、 X^2 、 X^3 、以及 X^4 的至少一个是 Ar 基团；

Ar 是任选地被取代的具有 6 至 18 个碳原子和 1 至 3 个环的芳基；任选地被取代的杂芳基，其具有 3 至 18 个碳原子、1 至 3 个环及 1 至 4 个选自 N、O 与 S 的环杂原子；以及任选地被取代的具有 7 至 12 个碳原子的芳烷基；以及

R 是任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的 C_{2-6} 烯基、任选地被取代的 C_{2-6} 炔基、任选地被取代的具有至少一个 F、Cl、Br、或 I 原子的 C_{1-6} 卤烷基、任选地被取代的具有 3 至 8 个环碳原子的环烷基、任选地被取代的具有 7 至 12 个碳原子的芳烷基，其中所出现的至少一个 R 包括至少一个放射性同位素；

只是，排除该阳离子为 ^{11}C -甲基-三苯基磷离子。

2. 如权利要求 1 所述的盐类，其中 R 基团包括一个或多个可发射放射性同位素的正电子。
3. 如权利要求 1 所述的盐类，其中 R 基团包括一个或多个选自 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{76}Br 、 ^{123}I 或其任何组合的同位素。
4. 如权利要求 1 所述的盐类，其中该阳离子是如式 II 所示：



其中

E 是磷；以及

Ar^1 、 Ar^2 、及 Ar^3 是独立地选自任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基，以及任选地被取代的芳烷基；以及

R^1 是任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的卤烷基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的芳烷基，其中所出现的至少一个 R 包括至少一个放射性同位素。

5. 如权利要求 4 所述的盐类，其中

Ar^1 、 Ar^2 、及 Ar^3 是独立地选自任选地被取代的具有 6 至 18 个碳原子及 1 至 3 个环的芳基、；任选地被取代的杂芳基，其具有 3 至 18 个碳原子、1 至 3 个环及 1 至 4 个选自 N、O 与 S 的环杂原子；以及任选地被取代的具有 7 至 12 个碳原子的芳烷基；以及

R^1 是任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的 C_{2-6} 烯基、任选地被取代的 C_{2-6} 炔基、任选地被取代的具有至少一个 F、Cl、Br、或 I 原子的 C_{1-6} 卤烷基、任选地被取代的具有 3 至 8 个环碳原子的环烷基、任选地被取代的具有 7 至 12 个碳原子的芳烷基，其中所出现的至少一个 R 包括至少一个放射性同位素者。

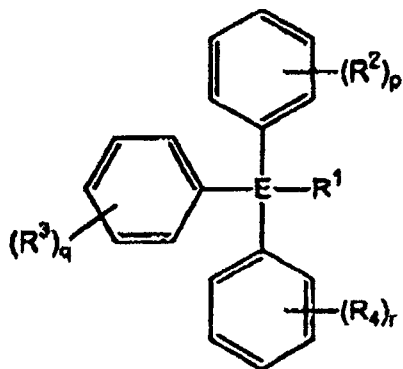
6. 如权利要求 5 所述的盐类，其中 R^1 是选自 ^{11}C -甲基、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的 C_{7-12} 芳烷基、任选地被取代的 C_{6-12} 芳基，其中各基团被一个或多个 ^{11}C -甲基、 ^{11}C -甲氧基、 ^{18}F 、 ^{76}Br 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、或其组合所取代。

7. 如权利要求 5 所述的盐类，其中 R^1 是 ^{11}C -甲基、经一个或多个 ^{18}F 取代的 C_{2-6} 烷基、或经一个或多个 ^{18}F 取代的苯甲基。

8. 如权利要求 4 所述的盐类，其中 R^1 包括一种或多种适用于放射线治

疗的放射性同位素。

9.如权利要求 1 所述的盐类，其中所述阳离子如式 III 所示：



其中

E 是磷；

p、q 及 r 是独立地选自 0 至 5 的数；

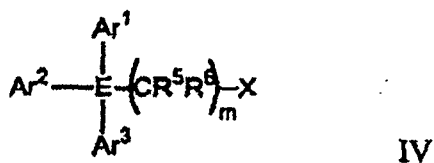
R¹ 是任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的卤烷基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的芳烷基，其中所出现的至少一个 R 包括至少一个放射性同位素；

R²、R³、及 R⁴ 独立地选取，各 R²、R³、及 R⁴ 所出现的基团包括氢、卤素、氰基、硝基、任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的烷氧基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的烷硫基、任选地被取代的烷基亚磺酰基、或任选地被取代的烷基磺酰基、以及任选地被取代的单或二烷基羧酰胺。

10.如权利要求 9 所述的盐类，其中 R¹ 是卤代-C₂₋₆烷基或卤苯甲基。

11.如权利要求 3 所述的盐类，其中 R¹ 是 ω-氟-C₂₋₆烷基、ω-碘-C₂₋₆烷基、邻、间或对-氟苯甲基、或邻、间或对-碘苯甲基。

12.如权利要求 1 所述的盐类，其中该阳离子是如式 IV 所示：



其中

E 是磷；

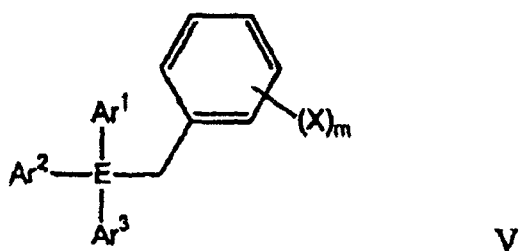
Ar¹、Ar²、及 Ar³ 是独立地选自任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基，以及任选地被取代的芳烷基；

R⁵ 及 R⁶ 独立地选取，各 R⁵ 及 R⁶ 所出现的基团包括氢、卤素、羟基、胺基、任选地被取代的烷基、任选地被取代的卤烷基、以及任选地被取代的烷氧基；

X 是 ¹¹C-甲基或氟或碘的放射性同位素；以及

m 是 2 至 6 的数。

13.如权利要求 1 所述的盐类，其中该阳离子是如式 V 所示：



其中

E 是磷；

Ar¹、Ar²、及 Ar³ 是独立地选自任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基，以及任选地被取代的芳烷基；和

X 是 ¹¹C-甲基或氟或碘的放射性同位素；以及

m 是 1 至 5 的数。

14.如权利要求 1 所述的盐类，其包括医药上可接受的阴离子与选自下列基团的阳离子：

¹¹C-甲基-三-邻-甲苯基磷离子；

¹¹C-甲基-三-间-甲苯基磷离子；

¹¹C-甲基-三-对-甲苯基磷离子；
¹⁸F-2-氟乙基-三苯基磷离子；
¹⁸F-2-氟乙基-三-邻-甲苯基磷离子；
¹⁸F-2-氟乙基-三-间-甲苯基磷离子；
¹⁸F-2-氟乙基-三-对-甲苯基磷离子；
¹⁸F-3-氟丙基-三苯基磷离子；
¹⁸F-3-氟丙基-三-邻-甲苯基磷离子；
¹⁸F-3-氟丙基-三-间-甲苯基磷离子；
¹⁸F-3-氟丙基-三-对-甲苯基磷离子；
¹⁸F-4-氟丁基-三苯基磷离子；
¹⁸F-4-氟丁基-三-邻-甲苯基磷离子；
¹⁸F-4-氟丁基-三-间-甲苯基磷离子；
¹⁸F-4-氟丁基-三-对-甲苯基磷离子；
¹⁸F-2-氟苯甲基-三苯基磷离子；
¹⁸F-2-氟苯甲基-三-邻-甲苯基磷离子；
¹⁸F-2-氟苯甲基-三-间-甲苯基磷离子；
¹⁸F-2-氟苯甲基-三-对-甲苯基磷离子；
¹⁸F-3-氟苯甲基-三苯基磷离子；
¹⁸F-3-氟苯甲基-三-邻-甲苯基磷离子；
¹⁸F-3-氟苯甲基-三-间-甲苯基磷离子；
¹⁸F-3-氟苯甲基-三-对-甲苯基磷离子；
¹⁸F-4-氟苯甲基-三苯基磷离子；
¹⁸F-4-氟苯甲基-三-邻-甲苯基磷离子；
¹⁸F-4-氟苯甲基-三-间-甲苯基磷离子；
¹⁸F-4-氟苯甲基-三-对-甲苯基磷离子；
¹⁸F-3-氟-4-甲酰基-苯甲基-三苯基磷离子；
¹⁸F-3-氟-4-甲酰基-苯甲基-三-邻-甲苯基磷离子；
¹⁸F-3-氟-4-甲酰基-苯甲基-三-间-甲苯基磷离子；
¹⁸F-3-氟-4-甲酰基-苯甲基-三-对-甲苯基磷离子；
(¹⁸F-4-氟苯甲基)-(2-氯乙基)-二苯基磷离子；
(¹⁸F-4-氟苯甲基)-(3-氯丙基)-二苯基磷离子；

$(^{18}\text{F}\text{-4-氟苯甲基})\text{-(4-氯丁基)-二苯基磷离子};$
 $(^{18}\text{F}\text{-4-氟苯甲基})\text{-(6-氯戊基)-二苯基磷离子};$
 $(^{18}\text{F}\text{-4-氟苯甲基})\text{-(5-氯己基)-二苯基磷离子};$
 $^{18}\text{F}\text{-2-氟乙基-三(4-吡啶基)磷离子};$
 $^{18}\text{F}\text{-3-氟丙基-三(4-吡啶基)磷离子};$
 $^{18}\text{F}\text{-4-氟丁基-三(4-吡啶基)磷离子};$
 $^{18}\text{F}\text{-2-氟苯甲基-三(4-吡啶基)磷离子};$
 $^{18}\text{F}\text{-3-氟苯甲基-三(4-吡啶基)磷离子};$
 $^{18}\text{F}\text{-4-氟苯甲基-三(4-吡啶基)磷离子};$ 以及
 $^{18}\text{F}\text{-3-氟 4-甲酰基-苯甲基-三(4-吡啶基)磷离子}。$

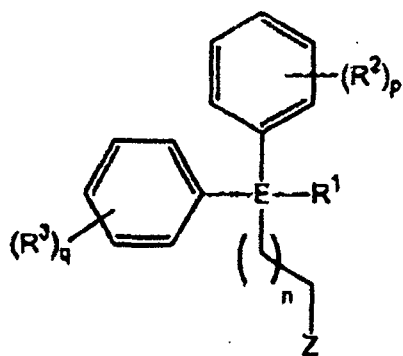
15.如权利要求 1 所述的盐类, 其中该盐类展现至少 5:1 的线粒体对非线粒体的比例。

16.如权利要求 15 所述的盐类, 其中该盐类展现至少 5:1 的机能障碍线粒体对正常线粒体的选择性比例。

17.如权利要求 1 所述的盐类, 其适用于正电子断层摄影或单光子计算机断层摄影。

18.如权利要求 1 所述的盐类, 其具有与线粒体完整性相关的生物分布。

19.如权利要求 1 所述的盐类, 其中该阳离子是如式 VI 所示:



VI

其中

E 是磷；

Z 是氯基、氟基、羟基、或甲氧基；

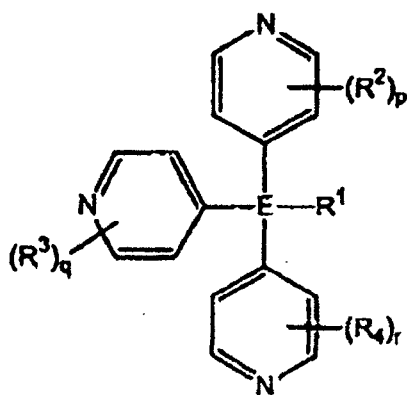
n 是 1 至 12 的数

p 及 q 是独立地选自 0 至 5 的数；

R^1 是任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的卤烷基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的芳烷基，其中所出现的至少一个 R 包括至少一个放射性同位素；以及

R^2 及 R^3 独立地选取，各 R^2 及 R^3 所出现的基团包括氢、卤素、氰基、硝基、任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的烷氧基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的烷硫基、任选地被取代的烷基亚磺酰基、或任选地被取代的烷基磺酰基、以及任选地被取代的单或二烷基羧酰胺。

20.如权利要求 1 所述的盐类，其中该阳离子是如式 VII 所示：



VII

其中

E 是磷；

p、q 及 r 是独立地选自 0 至 4 的数；

R^1 是任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的卤烷基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的芳烷基，其中所出现的至少一个 R 包括至少一个放射性同位素；

R^2 、 R^3 、及 R^4 独立地选取，各 R^2 、 R^3 、及 R^4 所出现的基团包括氢、卤素、氰基、硝基、任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的烷氧基、任选地被取代的环烷

基烷基、任选地被取代的烷硫基、任选地被取代的烷基亚磺酰基、或任选地被取代的烷基磺酰基、以及任选地被取代的单或二烷基羧酰胺。

21.一种医药组合物，包括医药上可接受的载体及如权利要求 1 所述的盐类。

22.一种医药组合物包装物，包括装在容器中的如权利要求 21 所述的医药组合物并进一步包括至少一种下列的指标：

使用该组合物使线粒体活性经增加或经抑制的细胞或组织显像的说明，或

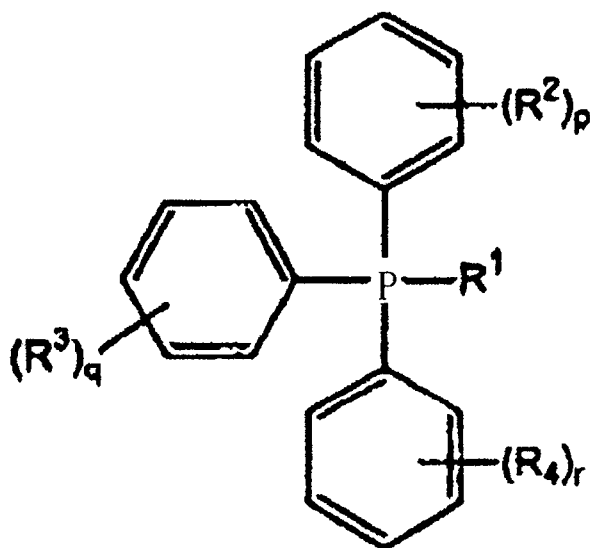
使用该组合物评估施予病人的药物计划的治疗效果的说明，或

使用该组合物选择性地在发炎存在下使恶性细胞及肿瘤显像的说明，或

使用该组合物测量线粒体膜电势的说明。

23.一种显像剂，包括至少一种如权利要求 1 至 20 所述的经放射线标示的盐或如权利要求 21 所述的医药组合物。

24.如权利要求 1 所述的盐类，其中该阳离子是如下式：



其中

R^1 是烷基、烯基、炔基、卤烷基、环烷基、或芳烷基，且 R^1 是被包括 ^{18}F 的一个或多个取代基取代并任选地被一个或多个其他取代基

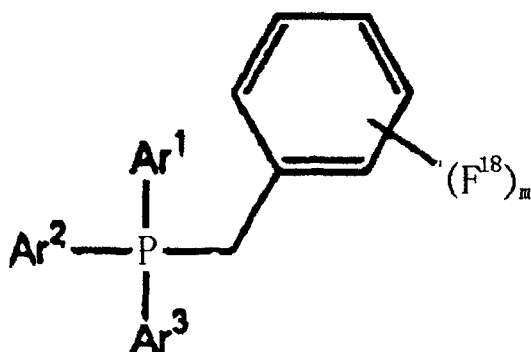
取代；

R^2 、 R^3 、及 R^4 独立地选取，各 R^2 、 R^3 、及 R^4 所出现的基团包括氢、卤素、氰基、硝基、任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的烷氧基、任选地被取代的环烷基烷基、任选地被取代的烷硫基、任选地被取代的烷基亚磺酰基、或任选地被取代的烷基磺酰基、以及任选地被取代的单或二烷基羧酰胺；以及

p 、 q 及 r 是独立地选自 0 至 5 的数。

25.如权利要求 24 所述的盐类，其中 R^1 是芳烷基。

26.如权利要求 1 所述的盐类，其中该阳离子是如下式：



其中

Ar^1 、 Ar^2 、及 Ar^3 是独立地选自任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、以及任选地被取代的芳烷基；以及

m 是 1 至 5 的数。

27.如权利要求 26 所述的盐类，其中 Ar^1 、 Ar^2 以及 Ar^3 的至少一个是芳基。

28.如权利要求 26 所述的盐类，其中 Ar^1 、 Ar^2 以及 Ar^3 的至少一个是苯基。

29.如权利要求 26 所述的盐类，其中 Ar^1 、 Ar^2 以及 Ar^3 是苯基。

30.如权利要求 26 所述的盐类，其中 m 是 1。

使用放射性同位素标示亲油性盐的用于线粒体 机能障碍的非侵入性诊断显像技术

发明说明

本申请请求美国临时申请案第 60/354,563 号，申请日 2002 年 2 月 6 日的优先申请权，其所教导的内容以参考数据合并于本文。

本发明是由美国国家卫生研究院(NIH)资助，批准号 CA92871。美国政府对本发明具有一定程度的权利。

技术领域

本发明提供一种新颖的放射性同位素标示的亲油性盐类，尤其是放射性同位素标示的亲油性磷及铵盐，其可测量线粒体表面电势($\Delta \Psi_m$)。本发明也提供一种包括此等放射性同位素标示的亲油性盐类的医药组合物。此外，本发明提供一种显像技术，其通过选择性地将本发明的放射性同位素标示的亲油性盐类局限于机能障碍的线粒体，以鉴别具有异常程度的线粒体活性的组织或细胞。本发明也提供一种非侵入性方法，该方法是用以对化学治疗剂反应的肿瘤的早期且灵敏性侦测。本发明进一步提供一种处理方法包括对病人投予高能量的同位素标示的亲油性盐类，特别是患有与线粒体机能障碍相关的疾病或病症的病人。

背景技术

线粒体膜电势($\Delta \Psi_m$)的测量提供了线粒体生物能量功能的唯一最广泛的反映，主要是因为其是直接根据多种聚集在线粒体的代谢途径的适当整合。每年都鉴别出许多与线粒体机能障碍相关的疾病，包含癌症、心血管与肝脏疾病、退化性与自体免疫病症以及老化及与线粒体有关的新的病变。

$\Delta \Psi_m$ 的改变是病理学的大量排列的重要特征，该病理学涉及被抑制的(例如癌症)或经加强的细胞凋亡，(例如 HIV、退化性疾病)以及

多于 100 种疾病是直接由线粒体机能障碍所造成,例如 DNA 突变及氧化性压力(例如各种类型的肌肉病变)。

以锝中心标示的 SPECT 显像探针可累积在线粒体中且该经锝标示的探针已使用于线粒体显像技术中。市面上可购得许多利用显像剂侦测已知病变的显像探针,例如 [^{99m}Tc]MIBI、FDG。

[^{18}F]FDG 可侦测由于葡萄糖代谢增加所造成的恶性损害。而且,如上所述, [^{18}F]FDG 无法区分发炎与肿瘤。 [^{18}F]FDG 在肿瘤侦测上是最有效的显像探针,但无法区分发炎与肿瘤,因而经常造成诊断上的困难。病人中某些器官的发炎作用(例如结核病)经常遭怀疑成恶性损害的病变。例如,由 [^{18}F]FDG PET 所指明的肺的热点(hot spots)通过手术证明后,有大于 10%是发炎反应,而不是肿瘤。换言之,约 10%的以 [^{18}F]FDG PET 诊断的病人可能接受了不必要的胸腔手术,而该疾病(发炎作用)则可以非手术的方式予以治疗,其成本较低且可达治疗疾病的效果。

目前评估化学疗法的功效的方法是根据肿瘤生长速率的改变,该方法费用昂贵且敏感度有所限制,以及需要追踪数个月、不断复诊、接受放射线照相、以及频繁地进行治疗循环。

以锝标示的线粒体显像剂具有数种限制。具体的,以 ^{99m}Tc 标示分子时需要共轭部分与锝离子形成复合物,造成以 Tc 为主的显像剂具有高分子量而降低了该显像剂对标的区域的可透性。再者,锝显像剂是以 SPECT 显像,当与 PET 显像相比时,该 SPECT 具有相对低的空间分辨率与敏感度。

已将锝复合物([^{99m}Tc]膜联蛋白 V 的衍生物)通过利用 SPECT 以使细胞凋亡显像。所提出的 [^{18}F] 磷阳离子(PhCs)的新颖性在于 [^{18}F] 磷阳离子是通过 $\Delta \Psi_m$ 的改变侦测细胞凋亡的过程,而膜联蛋白 V 衍生物是通过特定膜蛋白质的过度表现来侦测细胞凋亡的过程。

[^{99m}Tc]膜联蛋白 V 在细胞外膜上通过磷脂酰丝胺酸的外部化来侦测细胞凋亡。此事件发生于细胞凋亡过程的末期,此时片断细胞变成分子群(细胞凋亡体)。紧接在磷脂酰丝胺酸外部化(称为「吃我(eat me)」磷脂)后,该细胞凋亡体立即被相邻细胞吞噬。因此,磷脂酰丝胺酸过度表现的侦测受限于仅数天的短暂时间。而且,此侦测时间的

出现时间与持续期间可能会随着不同的化学疗法与受者而改变。

$\Delta \Psi_m$ 的瓦解是细胞凋亡过程中无法回复的时刻。因此, $\Delta \Psi_m$ 的瓦解提供了最早侦测细胞凋亡的时间点, 而不是像在膜联蛋白 V 的情况下是侦测细胞凋亡的末期, 且 $\Delta \Psi_m$ 瓦解持续与时间无关。

目前评估心肌灌注及心肌活力的方法具有一些限制, 包含通过于在心脏周围的器官中高度累积 (Th-201、 $[^{99m}\text{Tc}]\text{MIBI}$) 及半衰期短的同位素($[^{13}\text{N}]$ -氨以及 $^{82}\text{铷}$)以伪装心肌的活性, 因而, 限制了 PET(正电子成像)现场附近需要有回旋加速器。

故需要一族对线粒体具有亲和性的亲油性盐, 尤其是对具有异常活性的线粒体。

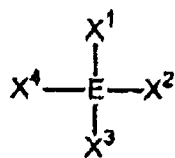
发明内容

鉴于癌症的高发生率(美国每年有~1.3 百万人), 高频率施用化学疗法以及低成功率的化学疗法, 而迫切需要一种非侵入性显像探针以快速且敏感地评估肿瘤对治疗法的反应。肿瘤学中对诊断装置的需求是由数年中通过 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ PET 的快速转移对肿瘤侦测的优选诊断工具研究得到最佳的实例。

在诊断及显像心血管疾病与病症方面也存在着极大的需求, 许多心血管疾病与病症与线粒体机能障碍有关。因此, 对非侵入性显像探针也有迫切的需求, 以快速且敏感地测量心脏所摄入的显像剂(该显像剂对机能障碍的线粒体具有亲和性)以显像心血管疾病, 例如心肌灌注。

本发明提供一种新颖的亲油性盐类, 特别是包括医药可接受阴离子以及至少一种如式 I 的磷或铵阳离子的亲油性盐类, 以及本发明提供一种包括式 I 的阳离子与至少一种医药可接受的载体或赋形剂的医药组合物。本发明优选的亲油性盐类对线粒体展现出高亲和性, 特别是对活性被增加或被抑制等机能障碍的线粒体。

本发明提供一种包括至少一种医药可接受阴离子与至少一种式 I 的阳离子的盐类



I

其中

E 是磷或氮；以及

X^1 、 X^2 、 X^3 、以及 X^4 是独立地选自 Ar 与 R，其中 X^1 、 X^2 、 X^3 、以及 X^4 的至少一个是 Ar 基团；

Ar 是任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、以及任选地被取代的芳烷基；以及

R 是任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的卤烷基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的芳烷基，其中所出现的至少一个 R 包括至少一种放射性同位素。

本发明的盐类(其包括如式 I 的阳离子)适用于显像或计量，特别是适用于患有线粒体机能障碍病人的 PET 或 SPECT 显像。本发明优选的盐类是以一或多种放射性同位素标示，优选包含 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{76}Br 、或 ^{123}I 以及更优选为 ^{18}F 、 ^{76}Br 、或 ^{123}I 。本发明提供一种以 ^{11}C -甲基基团标示的磷阳离子示踪物，例如 $[^{11}\text{C}]$ 三苯基甲基磷(TPMP)。虽然本发明适合在设有或附近有回旋加速器的医学中心中使用，但 ^{11}C 的半衰期短(约 20 分钟)故使用上对较远的医学中心造成限制。本发明的优选盐类包括 ^{18}F 、 ^{76}Br 、 ^{123}I 、或其组合且本发明的盐类适合在附近具有医学显像设备及 PET 的诊所使用。

本发明提供一种包括式 I 的阳离子或其从属化学式(subformula)的亲油性盐类，机能障碍的线粒体会优先摄入该盐类，例如活性被抑制或被增加的机能障碍的线粒体，且本发明的盐类适用于显像或放射性治疗的应用。本发明提供一种显像剂，该显像剂包括以放射性同位素标示的亲油性阳离子，尤其是具有一或多种放射性同位素的本发明亲油性磷或铵盐，其可与机能障碍的线粒体(例如活性经增加或经抑制等机能障碍的线粒体)相结合。更特别地，本发明以放射性同位素标示的亲油性磷或铵盐适用于活体内各种条件下测量线粒体膜电势($\Delta \Psi_m$)，其中由该亲油性磷或铵盐的放射性同位素所发射出的辐射是用于

形成影像。在优选的具体实施方式中，本发明以放射性同位素标示的亲油性磷或铵盐包括一或多种可发射正电子辐射的放射性同位素且本发明的亲油性磷或铵盐适用于正电子计算机断层摄影(PET)。

另一方面，本发明提供一种医药组合物，包括式 I 的以放射性同位素标示的盐类或其医药可接受的盐类或溶剂，该组合物用于显像线粒体表面电势($\Delta \Psi_m$)的各种变化、具有机能障碍的线粒体的细胞或组织、以及与线粒体机能障碍相关的疾病或病症。本发明进一步提供一种以有效量的本发明的盐或组合物使患有上述任何疾病或病症的病人显像的方法。

此外，本发明是关于使用本发明的盐类(特别是可发射高能量辐射的经标示的本发明盐类)作为治疗剂以治疗与机能障碍的线粒体相关的疾病或病症，本发明的亲油性磷或铵盐对该线粒体具有高度的亲和性，例如与线粒体活性机能障碍相关的疾病或病症。典型的疾病或病症包含癌症、心血管与肝脏疾病、退化性病症、自体免疫疾病与病症、老化、DNA 突变、氧化性压力病症、各种类型的肌肉病变、HIV、AIDS 等。

优选的亲油性阳离子，包括本发明的磷或铵盐，优先地局限于线粒体活性经提升或抑制的细胞，例如线粒体活性机能障碍。

附图式简要说明

图 1 至 19 是显示实施例 9 至 19 的结果。

具体实施方式

除了上述式 I 的盐类外，本发明进一步提供式 I (如上所示)的亲油性盐类，其中本发明所提供的该化合物是式 I 的亲油性盐类，其中

Ar 是任选地被取代的具有 6 至 18 个碳原子及 1 至 3 个环的芳基、任选地被取代的杂芳基，其具有 3 至 18 个碳原子、1 至约 3 个环及 1 至约 4 个选自 N、O 与 S 的环杂原子、以及任选地被取代的具有 7 至约 12 个碳原子的芳烷基；以及

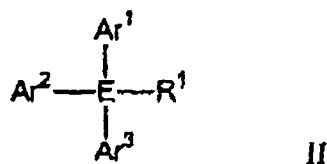
R 是任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的 C_{2-6} 烯基、任选地被取代的 C_{2-6} 炔基、任选地被取代的 C_{1-6} 卤烷基(具有至少一个 F、

Cl、Br、或 I 原子)、任选地被取代的具有 3 至约 8 个环碳原子的环烷基、任选地被取代的具有 7 至约 12 个碳原子的芳烷基，其中所出现的至少一个 R 包括至少一个放射性同位素。

本发明优选的盐类包含具有至少一个如式 I 的磷阳离子的盐类，此处 E 是磷。本发明中其它优选的盐类包含具有至少一个式 I 的铵阳离子的盐类，此处 E 是氮。其它优选的盐类包括根据式 I 的阳离子混合物，此处各阳离子可为磷或铵阳离子。

本发明优选的盐类包括至少一个 R 取代基，该 R 取代基包括可发射正电子的放射性同位素。典型地，优选的适合用于 R 取代基的正电子发射放射性同位素包括 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{123}I 或其任何组合。

由本发明所提供的其它优选盐类包含具有式 II 的阳离子的盐类



其中

E 是磷或氮；以及

Ar^1 、 Ar^2 、及 Ar^3 独立地选自由任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基，以及任选地被取代的芳烷基；以及

R^1 是任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的卤烷基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的芳烷基，其中所出现的至少一个 R 包括至少一个放射性同位素。

更优选地，本发明所提供的式 II 的阳离子包含如下的那些，其中

Ar^1 、 Ar^2 、及 Ar^3 独立地选自由任选地被取代的具有 6 至 18 个碳原子及 1 至 3 个环的芳基、任选地被取代的杂芳基，其具有 3 至 18 个碳原子、1 至约 3 个环及 1 至约 4 个选自 N、O 与 S 的环杂原子、以及任选地被取代的具有 7 至约 12 个碳原子的芳烷基；以及

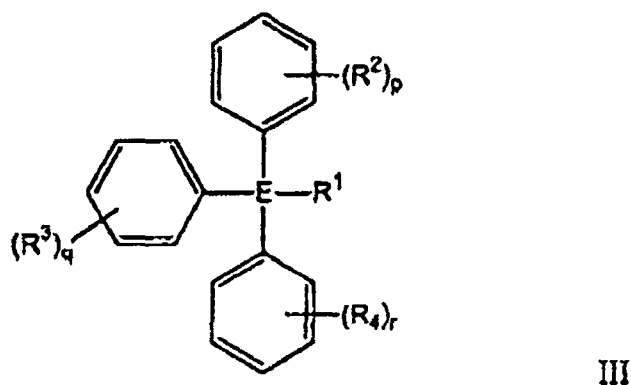
R^1 是任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的 C_{2-6} 烯基、任选地被取代的 C_{2-6} 炔基、任选地被取代的 C_{1-6} 卤烷基(具有至少一个 F、Cl、Br、或 I 原子)、任选地被取代的具有 3 至约 8 个环碳原子的环烷基、任选地被取代的具有 7 至约 12 个碳原子的芳烷基，其中所出现的

至少一个 R 包括至少一个放射性同位素者。

本发明所提供的式 II 的特别优选的阳离子包括 R^1 基团, 该 R^1 基团是选自 ^{11}C -甲基、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的 C_{7-12} 芳烷基、任选地被取代的 C_{6-12} 芳基, 其中各基团是经一个或多个 ^{11}C -甲基、 ^{11}C -甲氧基、 ^{18}F 、 ^{76}Br 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、或其组合所取代。 R^1 优选为 ^{11}C -甲基、经一个或多个 ^{18}F 取代的 C_{2-6} 烷基、或经一个或多个 ^{18}F 、 ^{76}Br 、或 ^{123}I 取代的苯甲基。

本发明也提供包括至少一种如式 I 或式 II 的阳离子的盐类, 其中 R 或 R^1 包括一种或多种适用于放射线治疗的放射性同位素。

本发明进一步提供包括式 I 的阳离子的盐类, 其是以式 III 表示:



其中

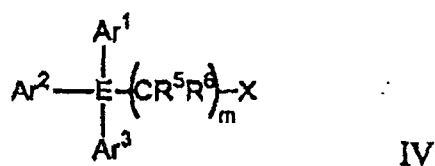
E 是磷或氮;

R^1 是任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的卤烷基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的芳烷基, 其中所出现的至少一个 R 包括至少一个放射性同位素;

R^2 、 R^3 、及 R^4 独立地选取, 各 R^2 、 R^3 、及 R^4 所出现的基团包括氢、卤素、氰基、硝基、任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的烷氧基、任选地被取代的(环烷基)烷基、任选地被取代的烷硫基、任选地被取代的烷基亚磺酰基、或任选地被取代的烷基磺酰基、以及任选地被取代的单或二羧基酰胺。

式 III 中优选的 R^1 包括卤代- C_{2-6} 烷基或卤代苯甲基, 以及式 III 中更优选的 R^1 是选自 ω -氟- C_{2-6} 烷基、 ω -碘- C_{2-6} 烷基基团、邻、间或对-氟苯甲基基团、或邻、间或对-碘苯甲基基团。

本发明中其它具有如式 I 的阳离子的优选盐类包含那些包括如式 IV 的阳离子的盐类：



其中

E 是磷或氮；

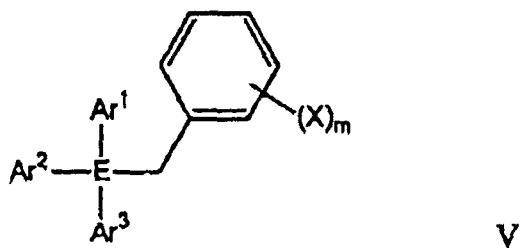
Ar¹、Ar²、及 Ar³ 独立地选自任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基，以及任选地被取代的芳烷基；和

R⁵ 及 R⁶ 独立地选取，各 R⁵ 及 R⁶ 所出现的基团包括氢、卤素、羟基、胺基、任选地被取代的烷基、任选地被取代的卤烷基、以及任选地被取代的烷氧基；

X 是 ¹¹C-甲基或者氟或碘的放射性同位素；以及

m 是约 2 至约 6 的数。

而本发明中其它具有如式 I 的阳离子的优选盐类包含那些包括如式 V 的阳离子的盐类：



其中

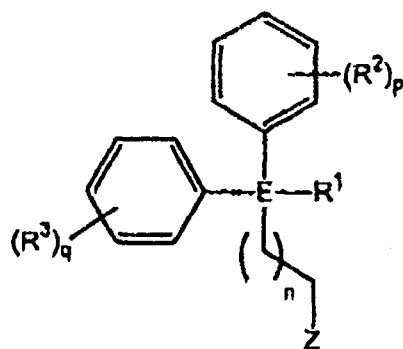
E 是磷或氮；

Ar¹、Ar²、及 Ar³ 独立地选自任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基，以及任选地被取代的芳烷基所组成的基团；和

X 是 ¹¹C-甲基或者氟或碘的放射性同位素；以及

m 是约 1 至约 5 的数。

此外本发明中其它具有如式 I 的阳离子的优选盐类包含那些包括如式 VI 的阳离子的盐类：



VI

其中

E 是磷或氮；

Z 是氯基、氟基、羟基、或甲氧基；

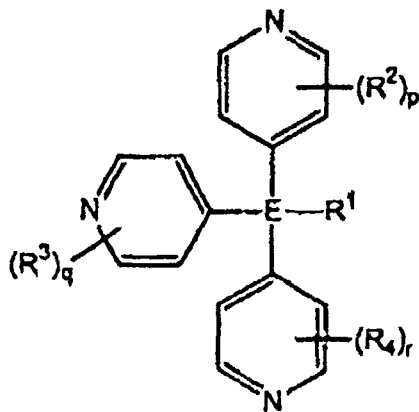
n 是 1 至约 12 的数

p 及 q 是独立地选自 0 至约 5 的数；

R¹ 是任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的卤烷基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的芳烷基，其中所出现的至少一个 R 包括至少一个放射性同位素；以及

R² 及 R³ 独立地选取，各 R² 及 R³ 所出现的基团包括氢、卤素、氰基、硝基、任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的烷氧基、任选地被取代的(环烷基)烷基、任选地被取代的烷硫基、任选地被取代的烷基亚磺酰基、或任选地被取代的烷基磺酰基、以及任选地被取代的单或二羧基酰胺。

本发明中其它具有如式 I 的阳离子的优选盐类包含那些包括如式 VII 的阳离子的盐类：



VII

其中

E 是磷或氮；

p、q 及 r 是独立地选自 0 至约 4 的数；

R^1 是任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的卤烷基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的芳烷基，其中所出现的至少一个 R 包括至少一个放射性同位素；

R^2 、 R^3 、及 R^4 独立地选取，各 R^2 、 R^3 、及 R^4 所出现的基团包括氢、卤素、氰基、硝基、任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的烷氧基、任选地被取代的(环烷基)烷基、任选地被取代的烷硫基、任选地被取代的烷基亚磺酰基、或任选地被取代的烷基磺酰基、以及任选地被取代的单或二羧基酰胺。

包括至少一种医药上可接受的阴离子与至少一种如式 I 的阳离子的特别优选的盐类包含那些含有至少一种选自下列基团的阳离子的盐类：

^{11}C -甲基-三苯基磷离子；

^{11}C -甲基-三-邻-甲苯基磷离子；

^{11}C -甲基-三-间-甲苯基磷离子；

^{11}C -甲基-三-对-甲苯基磷离子；

^{18}F -2-氟乙基-三苯基磷离子；

^{18}F -2-氟乙基-三-邻-甲苯基磷离子；

^{18}F -2-氟乙基-三-间-甲苯基磷离子；

^{18}F -2-氟乙基-三-对-甲苯基磷离子；

^{18}F -3-氟丙基-三苯基磷离子；

^{18}F -3-氟丙基-三-邻-甲苯基磷离子；

^{18}F -3-氟丙基-三-间-甲苯基磷离子；

^{18}F -3-氟丙基-三-对-甲苯基磷离子；

^{18}F -4-氟丁基-三苯基磷离子；

^{18}F -4-氟丁基-三-邻-甲苯基磷离子；

^{18}F -4-氟丁基-三-间-甲苯基磷离子；

^{18}F -4-氟丁基-三-对-甲苯基磷离子；

^{18}F -2-氟苯甲基-三苯基磷离子；

^{18}F -2-氟苯甲基-三-邻-甲苯基磷离子;
 ^{18}F -2-氟苯甲基-三-间-甲苯基磷离子;
 ^{18}F -2-氟苯甲基-三-对-甲苯基磷离子;
 ^{18}F -3-氟苯甲基-三-苯基磷离子;
 ^{18}F -3-氟苯甲基-三-邻-甲苯基磷离子;
 ^{18}F -3-氟苯甲基-三-间-甲苯基磷离子;
 ^{18}F -3-氟苯甲基-三-对-甲苯基磷离子;
 ^{18}F -4-氟苯甲基-三-苯基磷离子;
 ^{18}F -4-氟苯甲基-三-邻-甲苯基磷离子;
 ^{18}F -4-氟苯甲基-三-间-甲苯基磷离子;
 ^{18}F -4-氟苯甲基-三-对-甲苯基磷离子;
 ^{18}F -3-氟-4-甲酰基-苯甲基-三-苯基磷离子;
 ^{18}F -3-氟-4-甲酰基-苯甲基-三-邻-甲苯基磷离子;
 ^{18}F -3-氟-4-甲酰基-苯甲基-三-间-甲苯基磷离子;
 ^{18}F -3-氟-4-甲酰基-苯甲基-三-对-甲苯基磷离子;
(^{18}F -4-氟苯甲基)-(2-氯乙基)-二苯基磷离子;
(^{18}F -4-氟苯甲基)-(3-氯丙基)-二苯基磷离子;
(^{18}F -4-氟苯甲基)-(4-氯丁基)-二苯基磷离子;
(^{18}F -4-氟苯甲基)-(6-氯戊基)-二苯基磷离子;
(^{18}F -4-氟苯甲基)-(5-氯己基)-二苯基磷离子;
 ^{18}F -2-氟乙基-三(4-吡啶基)磷离子;
 ^{18}F -3-氟丙基-三(4-吡啶基)磷离子;
 ^{18}F -4-氟丁基-三(4-吡啶基)磷离子;
 ^{18}F -2-氟苯甲基-三(4-吡啶基)磷离子;
 ^{18}F -3-氟苯甲基-三(4-吡啶基)磷离子;
 ^{18}F -4-氟苯甲基-三(4-吡啶基)磷离子; 以及
 ^{18}F -3-氟-4-甲酰基-苯甲基-三(4-吡啶基)磷离子。

那些包含如式 I、II、III、IV、V、VI、或 VII 中任一阳离子的本发明优选的放射性标示盐类可选择性地定位于线粒体, 使得放射线(由存在于线粒体中的放射性标示盐类所发射出来的放射线)对放射线背景值(例如, 未被线粒体摄取的放射性标示盐类)的比例为至少约 5: 1。

更优选地，本发明的盐类是选择性地被机能障碍的线粒体所摄取，使得其对正常线粒体的比例为至少约 5: 1。

本发明的盐类，特别是本发明的亲油性盐类，在体内具有一种分布图，其是线粒体的完整性的函数且本发明的盐类适用于作为各种与线粒体机能障碍相关的疾病与病症的辨识及显像的诊断工具。再者，本发明的盐类在评估现有治疗药物的功效以及发展新颖药物方面为有用的诊断工具。例如，药物的功效是引发细胞凋亡（例如抗癌剂药物）或抑制细胞凋亡（例如在 HIV 中阻止退化过程的药物）可通过以下方法评估，投予该药物并使用本发明的盐类及显像方法测量 $\Delta \Psi_m$ ，观察 $\Delta \Psi_m$ 改变(有效)或未改变(无效)以确定所述药物的投予是否可被监测。

本发明优选的化合物，特别是适用于本发明所提供的显像方法的化合物包含一种或多种可发射一种或多种形式的射线的放射性同位素，该射线适合以任何标准放射学仪器，例如 PET、SPECT、 γ 摄像机、MRI 等进行侦测。优选的放射性同位素包含氚和碳的同位素、氟、镅、碘以及其它可发射正电子的同位素。特别优选的放射性同位素包含 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{76}Br 以及 ^{123}I 。

本发明进一步提供显像的方法，包括下列步骤：

提供至少一种包括医药可接受的阴离子以及至少一种如式 I、II、III、IV、V、VI、或 VII 中任一阳离子的放射性标示盐；

使细胞或组织与该放射性标示盐接触；以及

产生放射线影像。

本发明所提供的显像方法适用于评估线粒体膜电势($\Delta \Psi_m$)。更特别地，本发明的显像方法适用于随时间测量线粒体膜电势的改变以评估治疗方式或医药处置的功效。展现经抑制或经增强的细胞凋亡速率的细胞也经常展现经抑制或经增强的线粒体活性。本发明所提供的盐类典型地是以与线粒体活性程度成比例的浓度局限于细胞中。因此，通常当细胞具有较低的细胞凋亡程度(例如癌细胞)时，大部分经投予的本发明盐类就局限在这些细胞中，反之，相对于正常细胞，细胞凋亡程度增强的细胞(例如自体免疫病症、对化学治疗剂产生反应的细胞)会积聚较少的本发明盐类。因此，本发明的显像方法适用于细胞、组

织或其它可表现经抑制或经增强的细胞凋亡的生理目标的显像。

本发明的显像方法一般适用于任何疾病、病症、或与线粒体有关的病变的显像。适用于显像的优选疾病与病症包含癌症(包含肿瘤)、心血管疾病(包含梗塞及灌注)、肝脏疾病、退化性疾病或病症、自体免疫病症、老化、HIV 感染、由氧化压力或 DNA 突变造成的肌肉病变、或者与线粒体机能障碍相关的疾病或病症。

本发明的显像方法也适用于评估可触发或抑制细胞凋亡的治疗药物的功效。本发明的显像方法也可用于评估用来阻止或杀死癌症及其它恶性肿瘤的化学治疗或放射线治疗疗程的功效。

本发明的显像方法适用于评估治疗药物的功效，也可适用于发展在目标组织中可瓦解线粒体功能的新的治疗药剂。

本发明的放射性同位素标示的亲油性盐类及使用该盐类的显像方法，提供了一种非侵入性方法用于早期且敏感的在开始进行治疗疗程后的几日内评估治疗功效，而现有的评估方法则需要数月。多数主要的抗癌药物(例如紫杉醇、顺铂、长春花碱、以及鬼臼乙叉苷)是通过各种反应的串联引发细胞凋亡效果，其中 $\Delta \Psi_m$ 的瓦解构成细胞凋亡过程中早期的、必须的且不可逆转的步骤。本发明的放射性同位素标示的亲油性盐类主要是积聚在线粒体中而直接与 $\Delta \Psi_m$ 有关。受到治疗的细胞会比未受到治疗的细胞积聚少得多的本发明的放射性同位素标示亲油性盐类。因此，治疗前与治疗后显著的改变可指示出肿瘤对治疗的反应，若治疗前后无差异则指示出肿瘤对治疗无反应。 $\Delta \Psi_m$ 的瓦解多数发生在以治疗药剂治疗后的数小时内。

本发明的盐类对细胞凋亡过程中不可逆转时期的第一时间的监测能力在侦测肿瘤对治疗的反应上提供一种早期且敏感的非侵入性侦测方法。临床应用上，本发明提供的显像方法在制定化学治疗策略上提供一强有力的方法，该特定的化学治疗策略在减少病人的病态上最为有利。

本发明的放射性同位素标示的亲油性盐类也适用于发展新一代的化学治疗药剂。在临床研究上，本发明的放射性同位素标示的亲油性盐类及使用该盐类的显像方法适用于作为非侵入性技术以早期且敏感地在治疗功效的分子层面上进行评估。再者，基于线粒体的功能性

整合, 本发明的显像方法适用于在测试主题中选择适合的恶性目标以测试该新颖药物。

本发明进一步提供适用于以一种或多种具有如式 I 或其从属化学式的阳离子的盐类使肿瘤显像的显像方法。在本发明优选的肿瘤显像方法中, 对病人投予的放射性同位素标示盐类会优先地聚集至恶性细胞的线粒体中, 使得恶性细胞的线粒体中, 式 I 的放射性同位素标示阳离子的浓度大于邻近正常细胞中阳离子的浓度。

癌症病的程度(阶段)是主要的预后因子以及使用显像技术的非侵入性阶段在设计治疗策略(例如手术 vs. 放射性-化学疗法 vs. 辅助化学疗法)上具有关键性角色。本发明的亲油性盐类(包括含有如式 I 的阳离子的盐类)会积聚在恶性细胞中而使得其实质上的积聚程度大于正常细胞中的积聚程度。本发明放射性同位素标示盐类的投予是适用于恶性细胞及肿瘤的辨识及显像, 且本发明盐类的投予更适用于测量肿瘤发展的阶段。

本发明的肿瘤显像方法特别适用于癌症显像的某些具体实施方式, 更适用于包含多种肺癌、乳癌、及前列腺癌的肿瘤。再者, 本发明的肿瘤显像方法可用于决定癌症疾病的程度(癌症阶段)。

本发明提供区别恶性肿瘤(例如肿瘤)与遭受各种发炎过程的组织的方法。本发明的亲油性盐类(含有如式 I 的阳离子的盐类)会积聚在恶性细胞中(该盐类积聚在恶性细胞中的程度大于其积聚在正常细胞中的程度), 而该盐类积聚在发炎过程的细胞成分中的积聚程度小于其积聚在正常细胞中的程度, 因而可区别恶性细胞、正常细胞以及发炎细胞。区别恶性肿瘤的侦测作用每年可排除许多不必要进行的手术, 且改进肿瘤学中照顾管理的花费效能。

本发明的肿瘤显像方法可区分发炎的组织与恶性损害组织。然而, 不倾向于限制于理论, 由于恶性细胞比正常细胞及组织或发炎的细胞成分(典型地, 本发明盐类的积聚浓度较低)积聚较多的本发明盐类, 故此区分侦测作用是可行的。因此, 任何本发明盐类在恶性损害的细胞或组织中的浓度是显著大于正常组织与发炎组织。

本发明进一步提供心血管疾病的显像方法, 特别是心肌梗塞的显像方法。本发明的心血管疾病显像方法包括对患有心血管疾病或可能

患有心血管疾病的病人授予至少一种如式 I 的化合物，或其从属化合物。

本发明的 $[^{18}\text{F}]$ 磷阳离子适用于各种心血管疾病，特别是心肌显像。肌细胞中含有最高浓度的线粒体，因此，心脏显然是磷阳离子的主要标的器官。此外，磷阳离子具有优异的灌注特性，该灌注特性可使与细胞凋亡有关而造成坏死的心脏梗塞及心脏衰竭的显像产生高对比。 $[^{18}\text{F}]$ 磷阳离子可准确地区分无法以药物治疗及以换新的血管以增加供应心脏血液而中止细胞凋亡过程的心肌部分，以及可通过治疗而挽救的心肌区域。

本发明所提供优选的显像方法包含利用任一如式 I、II、III、IV、V、VI、或 VII 中的亲油性盐类，该盐类可使目标物对背景值产生至少 2:1 的放射线强度比，或更优选为约 5:1、约 10:1、或约 15:1 的放射线强度比。在某些优选方法中，目标组织的放射线强度强于背景值。在其它具体实施方式中，本发明提供数种方法使目标组织的放射线强度弱于背景值。一般地，目标组织与背景值间的任何放射线强度差异足以辨识及显现目标组织，而该差异足以应用于本发明的方法。

在本发明优选方法中，本发明化合物可快速地从身体组织排出以防止经授予该放射性同位素标示化合物的病人延长暴露在该化合物的辐射下。自体内排出如式 I 的典型化合物或其从属化合物所需时间小于约 24 小时。自体内排出本发明化合物所需的时间更优选为小于约 16 小时、12 小时、8 小时、4 小时、2 小时、90 分钟、或 60 分钟。典型地，优选的化合物是在约 60 分钟至约 120 分钟间自体内排出。

本发明的优选化合物在体内呈稳定状态，因此在排出该化合物之前，基本上所有，例如大于约 50%、60%、70%、80%、或更优选为大于 90% 的经注射至体内的化合物不会被身体代谢。

本发明的化合物及盐类与本发明的显像方法是用于各种症状的显像，包含癌症、心血管及肝脏疾病、HIV、AIDS、自体免疫疾病、退化性病症、肿瘤等。

可授予本发明化合物的典型的对象为哺乳动物，特别是灵长类动物，尤其是人类。在兽医应用方面，多种不同对象都可适用，例如诸如牛、绵羊、山羊、乳牛、猪等家畜；诸如鸡、鸭、鹅、火鸡等家禽；

以及驯养的动物特别是诸如狗及猫等宠物。在诊断或研究应用方面，多种不同的哺乳动物都为适用对象，包含啮齿类(例如小鼠、大鼠、仓鼠)、兔、灵长类、以及诸如近交猪(inbred pigs)等。此外，在体外应用方面(诸如体外诊断及研究应用)，上述对象的体液及细胞可适用于体外应用上，诸如哺乳动物，特别是灵长类动物(如人类)，血、尿、或组织样本，或者上述在兽医应用方面的动物的血、尿、或组织样本。

本发明也提供医药组合物套组，该医药组合物套组包括医药可接受载体及一种包括至少一种医药可接受的阴离子与如式 I、II、III、IV、V、VI、或 VII 中的任一阳离子的盐。在某些具体实施方式中，该医药组合物套组包括反应前驱物，该前驱物与放射性标示前驱物结合后必然产生如式 I 或其从属的化合物或盐。其它由本发明提供的医药组合物套组进一步包括至少一种下列的指标：

使用该组合物使线粒体活性经增加或经抑制的细胞显像的说明，
或

使用该组合物评估施予病人的药物计划的治疗效果的说明，或
使用该组合物选择性地在发炎存在下使恶性细胞及肿瘤显像的说明，或

使用该组合物测量线粒体膜电势($\Delta \Psi_m$)的说明。

在某些优选具体实施方式中，本发明所提供的套组中包含约 1 至约 30mCi 如上所述的经放射线核种标示的显像剂与医药可接受载体的组合。该显像剂与载体可以溶液形式或冻干形式提供。当该套组中的显像剂与载体是以冻干形式提供时，该套组可任选地含有无菌的且医药可接受的复原介质，例如水、盐水、缓冲盐水等。

本发明进一步提供自动化合成本发明的经 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{76}Br 或 ^{123}I 标示的盐类的仪器及合成法，包括含有如式 I、II、III、IV、V、VI、及 VII 中的任一阳离子的盐类，以及制备含有该盐类的医药组合物。F-18 的半衰期(120 分钟)可使阳离子探针自粒子回旋加速器中心分配至卫星 PET 扫描仪，其与采用[18 F] FDG 的快速分配系统相似。以 ^{123}I 标示的阳离子探针将使得从制造中心分配至配备有 SPECT 的医学机构。

本领域技术人员(例如核医学专家)可根据本发明方法使用本发明

的显像剂使得受体或病人体内具有功能失常的线粒体(例如展现异常活性的线粒体)位置显像。任何具有功能失常的线粒体(例如展现异常活性的线粒体)位置都可通过本发明的显像方法及显像剂将其显像。

影像可以通过该显像剂积聚在具有功能失常的线粒体(例如展现异常活性的线粒体)位置,而使空间分布产生差异的功效而产生该影像。该空间分布可利用任何适合特定标示的方法(例如 γ 摄像机、PET 仪器、SPECT 仪器等)进行测量。该显像剂的积聚程度可利用已知的放射性射线定量方法进行测量。特别有用的显像方法是采用一种以上的显像剂同时进行研究。此外,可通过增加如式 I 的盐的授予剂量而多次进行该显像方法以完成利用分次-剂量显像减少法(split-dose image subtraction method)的后续研究。

优选为对受体授予侦测上有效量的本发明显像剂。根据本发明,本发明显像剂的「侦测上有效量」是界定为利用临床上可使用的设备足以产生可接受的影像的量。本发明显像剂的侦测上有效量可多次注射授予。本发明显像剂的侦测上有效量可随着例如个体的敏感性程度、年龄、性别、以及个体的体重、个体的特定反应、放射线的用量测定等因素而改变。本发明显像剂的侦测上有效量也可随着仪器及胶卷相关因素而改变。本领域技术人员的人士可将这些因素最优化。

用于诊断目的的显像剂的使用量及显像研究的持续时间是根据用于标示该药剂的放射性核素、病人体重、倾向于进行治疗的病症的种类及严重性、病人所接受的治疗方法种类、以及经治疗后病人产生的反应的特性而定。最后,主治医师将决定对各个病人授予显像剂的授予量以及显像研究的持续时间。

本文所述的化合物具有一或多个不对称中心或平面。本发明的含有不对称地被取代的原子的化合物可离析成光学活性或外消旋形式。制备光学活性形式化合物的方法是本领域公知的,例如通过外消旋形式化合物(外消旋体)的离析作用、通过不对称合成法、或通过自光学活性起始物质进行合成。外消旋体的离析作用可通过公知方法,例如在拆解试剂存在下进行结晶、或使用例如手性 HPLC 管柱进行层析而达成。本文所述的化合物中也可存在许多烯烃的几何异构体、C=N 双键等,所有此等稳定的异构体包含于本发明中。以上是说明本发明化合

物的顺式及反式几何异构体及其可经离析为异构体的混合物或为经分离的异构体形式。除非特别指明特定立体化学或异构体形式的化合物，否则本发明包含所有手性(对映与非对映)、和外消旋形式、以及几何异构体形式的结构。

当化合物任何可变的组成或化学式出现一次以上时，各个存在的变异的定义独立于其它所存在的变异。因此，例如，若一基团可经 0 至 2 个 R^* 取代，表示该基团可任选地经多达 2 个 R^* 取代，且所出现的各个 R^* 是独立地选自 R^* 的定义。又，仅当取代基及/或变异的组合可形成稳定化合物时，才允许此等组合。

如上所述，各化学式(式 I、II、III、IV、V、VI、或 VII 的化合物)的各种取代基是「任选地取代」，包含式 I、II、III、IV、V、VI、及 VII 的 Ar 、 Ar^1 、 Ar^2 、 Ar^3 、 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及 Z ，以及此等取代基列举于从属化学式中，例如式 I 及从属化学式。本文中所使用的「被取代」是指在经指定的原子或基团上的任一个或多个氢经选自取代基组群中的基团取代，其条件是不超过所指定的原子的正常价数，且该取代可产生稳定的化合物。当取代基为氧代基(酮，也即， $=O$)时，原子上的 2 个氢被被取代。本发明包含出现在本发明化合物的所有原子的同位素(包含放射性同位素)。

当式 I 及其从属化学式的取代基例如 Ar 、 Ar^1 、 Ar^2 、 Ar^3 、 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及 Z ，以及列举在从属化学式中的取代基可进一步被取代，它们可以在一或多个可利用的位置上被取代，典型地在 1 至 3 或 4 个位置上被一个或多个适合的基团，如本文所揭示的基团所取代。可存在于「被取代」的 R^1 、 R^2 、 R 或其它基团上的适合的基团包含，例如，卤素；氰基；羟基；硝基；迭氮基；烷酰基(例如酰基等的 C_{1-6} 烷酰基)；羧酰胺基；烷基(包括具有 1 至约 8 个碳原子的环烷基，优选为具有 1、2、3、4、5、或 6 个碳原子)；烯基及炔基(包括具有一个或多个不饱和键且含有 2 至约 8 个碳原子的基团，优选为具有 2、3、4、5、或 6 个碳原子)；具有 1 至约 8 个碳原子及一个或多个氧键的烷氧基，其优选为具有 1、2、3、4、5、或 6 个碳原子；芳氧基，如苯氧基；包括具有一个或多个硫醚键且含有 1 至约 8 个碳原子的烷硫基，其优选为具有 1、2、3、4、5、或 6 个碳原子；

包括具有一个或多个亚磺酰基键且含有 1 至约 8 个碳原子的烷基亚磺酰基,其优选为具有 1、2、3、4、5、或 6 个碳原子;包括具有一个或多个磺酰基键且含有 1 至约 8 个碳原子的烷基磺酰基,其优选为具有 1、2、3、4、5、或 6 个碳原子;包括具有一个或多个 N 原子且含有 1 至约 8 个碳原子的氮烷基,其优选为具有 1、2、3、4、5、或 6 个碳原子;具有 6 或更多个碳原子及一个或多个环的碳环芳基(例如苯基、联苯基、萘基等,各环为被取代或未被取代的芳香族);具有 1 至 3 个分离或稠合环且具有 6 至约 18 个环碳原子的芳烷基,优选的芳烷基为苯甲基;具有 1 至 3 个分离或稠合环且具有 6 至约 18 个环碳原子的芳烷氧基,优选的芳烷氧基为 O-苯甲基;或具有 1 至 3 个分离或稠合环(每个环具有 3 至约 8 个原子)及一个或多个 N、O、或 S 原子的芳香族杂环基,例如香豆素基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、三嗪基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、以及吡咯烷基。此等杂环基可进一步被取代,例如被羟基、烷基、烷氧基、卤素以及胺基取代。

本文所使用的「烷基」是倾向于包含具有特定碳原子数的分支和直链的饱和脂肪族烃基。烷基的实例包含,但非限于,甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、仲丁基、叔丁基、正-戊基、以及仲戊基。优选的烷基为 C_{1-6} 烷基。特别优选的烷基为甲基、乙基、丙基、丁基及 3-戊基。本文所使用的「 C_{1-4} 烷基」包含具有 1 至 4 个碳原子的烷基,其可包含环丙基部分。适合的实例为甲基、乙基以及环丙基甲基。

「环烷基」是倾向于包含具有特定碳原子数的饱和环状基团,例如环丙基、环丁基、环戊基、或环己基。环烷基团典型地具有 3 至约 8 个环原子。

「 $(C_{3-8}$ 环烷基) C_{1-4} 烷基」中的环烷基与烷基是如上所定义,其中 C_{3-8} 环烷基附接在烷基上。「 $(C_{3-8}$ 环烷基) C_{1-4} 烷基」包括,但非限于,环丙基甲基以及环己基甲基。

「烯基」是倾向于包含具有一个或多个不饱和碳-碳键构形的直链或分支状烃链,其可出现在烃链中任何稳定的地方,例如乙烯基及丙烯基。烯基典型地具有 2 至约 8 个碳原子,更典型地具有 2 至约 6

个碳原子。

「炔基」是倾向于包含具有一个或多个碳-碳三键构形的直链或分支状烃链，其可出现在烃链中任何稳定的地方，例如乙炔基及丙炔基。炔基典型地具有 2 至约 8 个碳原子，更典型地具有 2 至约 6 个碳原子。

「卤烷基」是倾向于包含被 1 或多个卤素原子取代的具有特定碳原子数的分支与直链饱和脂肪族烃基。卤烷基的实例包含，但非限于，一-、二-、或三-氟甲基、一-、二-、或三-氯甲基、一-、二-、三-、四-或五-氟乙基、以及一-、二-、三-、四-或五-氯乙基。典型的卤烷基基团具有 1 至约 8 个碳原子，更典型地具有 1 至约 6 个碳原子。

「烷氧基」代表具有指定碳原子数的如上述烷基基团，其具有氧键。烷氧基的实例包含，但非限于，甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、异-丙氧基、正-丁氧基、2-丁氧基、第三丁氧基、正-戊氧基、2-戊氧基、3-戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、正-己氧基、2-己氧基、3-己氧基、以及 3-甲基戊氧基。典型的烷氧基基团具有 1 至约 8 个碳原子，更典型地具有 1 至约 6 个碳原子。

「卤烷氧基」代表具有指定碳原子数的如上述卤烷基基团，其具有氧键。

本文所使用的「烷硫基」包含那些具有一个或多个硫醚键以及优选具有 1 至约 8 个碳原子，更典型地具有 1 至约 6 个碳原子的基团。

本文所使用的「烷亚磺酰基」包含那些具有一个或多个亚磺(SO)键以及优选具有 1 至约 8 个碳原子，更典型地具有 1 至约 6 个碳原子的基团。

本文所使用的「烷磺酰基」包含那些具有一或多个磺酰基(SO₂)键结以及优选具有 1 至约 8 个碳原子，更典型地具有 1 至约 6 个碳原子的基团。

本文所使用的「烷基基」包含那些具有一个或多个一级、二级及/或三级胺基团以及优选具有 1 至约 8 个碳原子，更典型地具有 1 至约 6 个碳原子的基团。

本文所使用的「卤代」或「卤素」是指氟、氯、溴、或碘；以及「抗衡离子」是指小的、带负电的离子，例如氯、溴、氢氧化物、醋

酸盐、硫酸盐等。

本文所使用的「碳环基团」是指任何稳定的 3-至 7-元单环或双环基团,或者 7-至 13-元双环或三环基团,各基团可为饱和、部分不饱和、或芳香族基团。除了本文中所列举的实例外,此等碳环的实例包含,但非限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、金刚烷基、环辛基、[3.3.0]双环辛基、[4.3.0]双环壬基、[4.4.0]双环癸基、[2.2.2]双环辛基、茛基、苯基、萘基、茛基、以及四氢萘基。

本文所使用的「杂环基团」是倾向于包含具有 1 至 3 个(优选为稠合的)环,其中每个环具有 3 至约 8 个原子,且至少一个环含有选自 N、O、或 S 的原子的饱和、部分不饱和、或不饱和(芳香族)基团。该氮及硫杂原子可任选地被氧化。「杂环烷基」是指饱和杂环基团。

在任何杂原子或碳原子上的杂环可附接至其侧基团,而形成一稳定结构。若所得的化合物是稳定的,本文所述的杂环可在碳或氮原子上被取代。杂环中的氮可任选地被四级化。本文所使用的「芳香族杂环系统」是倾向于包含任何 5-至 7-元单环或 10-至 14-元双环的杂环芳香族环系统,其包括碳原子及 1 至 4 个独立地选自 N、O、及 S 的杂原子。优选的为芳香族杂环中 S 及 O 原子的总数不超过 2,更优选为不超过 1。

杂环的实例包含,但非限于本文所列举者且进一步包含吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并硫代苯基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、𫔇唑基、NH-𫔇唑基、𫔇啉基、苯并二氢吡喃基、色烯基、噌啉基、十氢噌啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃[2,3-b]四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-𪗇唑基、假𪗇唑基、𪗇啉满基、𪗇啉嗪基、𪗇啉基、3H-𪗇啉基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异𪗇唑基、异𪗇啉满基、异𪗇啉基、异噻啉基、异噻唑基、异噁唑基、吗啉基、蔡啶基、八氢异噻啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑烷酮基、噁唑基、噁唑烷酮基、嘧啶基、菲啶基、菲绕啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻噁基、吩噻嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、

吡唑基、哒嗪基、吡哆并噁唑基、吡哆并咪唑基、吡哆并噻唑基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹噁啉基、喹啉环酯基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基、以及氧杂蒎基。

优选的杂环基团包含，但非限于吡啶基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、以及咪唑基。也包含含有例如上述杂环的稠合环及螺化合物。

本文所使用的「碳环芳基」包含含有1至3个分离或稠合环并且具有6至约18环原子而且不含杂原子的基团。特别优选的碳环芳基包含苯基以及萘基(包含1-萘基以及2-萘基)。

「医药可接受载体」是指生物兼容性(包含无菌、pH、等张性、安定性等特性)溶液，其包含任何及所有溶剂、稀释剂(包含无菌盐水、氯化钠注射剂、林格氏注射剂、葡萄糖注射剂、葡萄糖与氯化钠注射剂、乳酸化林格氏注射剂、以及其它水性缓冲溶液)、分散介质、涂剂、抗菌剂以及抗真菌剂、等渗压剂等。该医药可接受载体也可含有安定剂、防腐剂、抗氧化剂、或其它本领域技术人员所公知的添加剂、或其它的在本领域中已知的载剂。

本文所使用的「医药可接受盐类」是指所揭示化合物的衍生物，其中该母化合物是经由制造其本身的非毒性酸或碱盐类加以改质。医药可接受盐类的实例包含，但非限于碱性残质的矿物或有机盐类，例如胺类；酸性残质的碱或有机盐类，例如羧酸类；这些医药可接受盐类包含常规的非毒性盐类或母化合物形成的季铵盐类，例如，由非毒性无机酸或有机酸形成。例如，常规的非毒性酸盐类包含那些衍生自无机酸的(例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磺胺酸、磷酸、硝酸等)；以及由有机酸制备的盐类，该有机酸例如醋酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、双羟萘酸、马来酸、羟基苹果酸、苯基乳酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、甲磺酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、延胡索酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷二

磺酸、草酸、羟乙基磺酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ ，其中 n 为 0 至 4、等。本发明的医药可接受盐类可由含有碱性或酸性部分的母化合物经常规的化学方法合成。一般此等盐类可通过使此等游离酸形式的化合物与适当碱(例如 Na、Ca、Mg、或 K 的氢氧化合物、碳酸盐、重碳酸盐等)的化学计量反应而制得，或通过使此等游离碱形式的化合物与适当酸的化学计量反应而制得。此等反应典型地是在水中或有机溶剂中或者两者的混合物中进行。一般地，当进行反应时，非水性介质优选为如乙醚、醋酸乙酯、乙醇、异丙醇、或乙腈。其它适合的盐类可参考 Remington's Pharmaceutical Science, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, p.1418 (1985)。

由于线粒体活性提高或抑制是与各种疾病及病症有关，故可评估线粒体表面电势的显像剂及使用该显像剂的方法是一有效的诊断工具，其可测试与诱发或抑制细胞的细胞凋亡有关的各种疾病情况。再者，适用于显像或评估线粒体表面电势的改变的显像剂适用于研究各种疾病，包含癌症、心血管或肝脏疾病、HIV、AIDS、自体免疫疾病、退化性病症、肿瘤等。

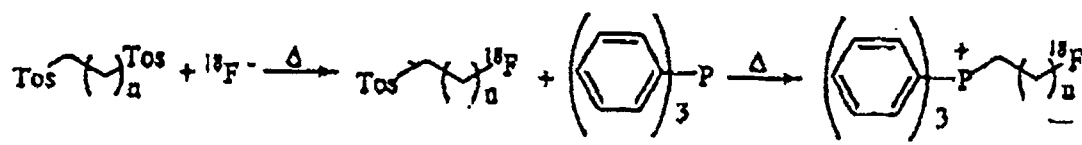
实施例

本发明将通过下列实施例做进一步的说明，但不应以该实施例限制本发明。本文中所引用的参考数据(包含参考文献、核准的专利、公开的专利申请案)的内容都合并于本文。除非另行指明，本发明的实施将使用本领域技术人员所熟知的技术。此等技术已详尽地在文献中说明。

实施例 1: [^{18}F]3-氟丙基三苯基-磷离子([^{18}F]FPTP)

本合成在将来自回旋加速器目标的 [^{18}F]氟化物，转移至阴离子交换管柱(收集及释放管柱(DW-TRC) D and W, Inc., Oakdale, TN, USA)而开始。以碳酸钾水溶液(2.3 毫克溶在 0.3 毫升)洗脱管柱，并将洗脱液收集至含有 Kryptofix 的 5 毫升 v 形瓶中。在 120°C 下将 Kryptofix、碳酸钾、[^{18}F]氟化物 5 的混合物干燥；以及在乙腈 0.5 毫升中加入二甲苯磺酞酸丙酯 7 毫克。在 80°C 加热 5 分钟后，加入溶在甲苯 0.5 毫升中

的三苯基磷(奥氏试剂 Aldrich) 21 毫克。蒸发去除乙腈并将甲苯混合物加热至沸腾 3 至 5 分钟。在甲苯蒸发后使小瓶冷却, 在小瓶中加入高压液相层析(HPLC)溶剂[35:65 乙腈:水(0.1M 甲酸铵)]0.5 毫升。以 0.45 μm 聚四氟乙烯 HPLC 过滤器(Alltech 13mm)过滤该混合物后将其以 7ml/min 注射至制备用 HPLC 管柱(Waters Novapak C-18 6 μm , 7.8 $\times$ 300mm)以进行纯化。将产物收集至经修改为可添加及移除溶剂的旋转式蒸发器中, 蒸发 HPLC 溶剂以及将放射性标示的磷盐溶解于无菌生理盐水中。由起始 [^{18}F]氟化物计算 [^{18}F]FPTP 的总衰变的经校正的放射化学物产率为 12%。将其无菌过滤(PALL-Gelman, 0.2 μm , Tuffryn)至无菌小瓶中, 以 3ml/min 经由分析用 HPLC[40:60 乙腈:水(0.1M 甲酸铵)], (Waters Novapak C-18, 60Å, 4 μm , 3.9 $\times$ 150mm)], 以已知浓度的 3-氟丙基三苯基-磷溴化物的冷标准征化溶液, 确认该溶液的放射性化学物、化学纯度以及比活性。[物理数据: 熔点 313-316 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR(CDCl_3 , δ) 1.81-2.17(m, 2H), 4.01-4.11(m, 2H), 4.72-4.75(m, 1H), 4.87-4.90(m, 1H), 7.69-7.88(m, 15H)]。该合成步骤摘述于合成图 1。



合成图 1: [^{18}F]烷基磷离子的合成。

实施例 2: [^{18}F]2-氟乙基三苯基-磷离子([^{18}F]FETP)

根据前述实施例 1 制备 [^{18}F]FPTP 的方法制备 [^{18}F]FETP。

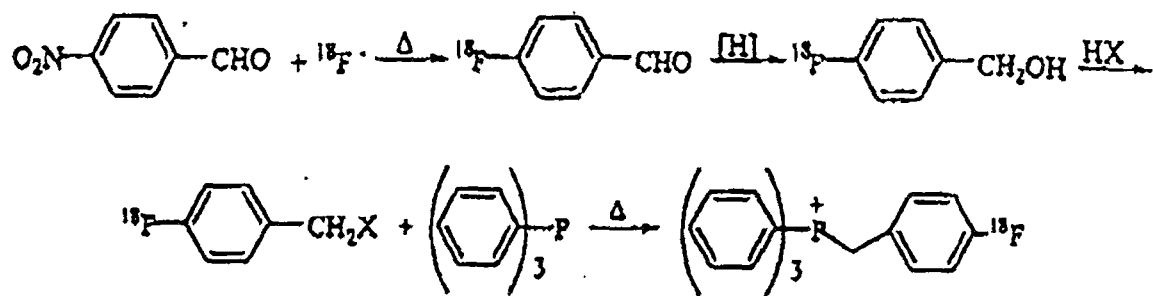
实施例 3: [^{18}F]2-氟丁基三苯基-磷离子([^{18}F]FBTP)

根据前述实施例 1 制备 [^{18}F]FPTP 的方法制备 [^{18}F]FBTP。

实施例 4: [^{18}F]氟苯甲基三苯基磷离子

收集且干燥保存在碳酸钾/ Kryptofix (如实施例 1 所述)中的 [^{18}F]氟化物后, 在该混合物中加入在二甲亚砜(使用前由氧化钡真空蒸馏)0.2 毫升中的三甲基铵苯甲醛三氟甲磺酸盐(7 毫克)。在 120 $^{\circ}\text{C}$ 加热 5 分钟后, 将醛化物以 HPLC 水 5 毫升稀释且收集至 C-18 固相萃取盒

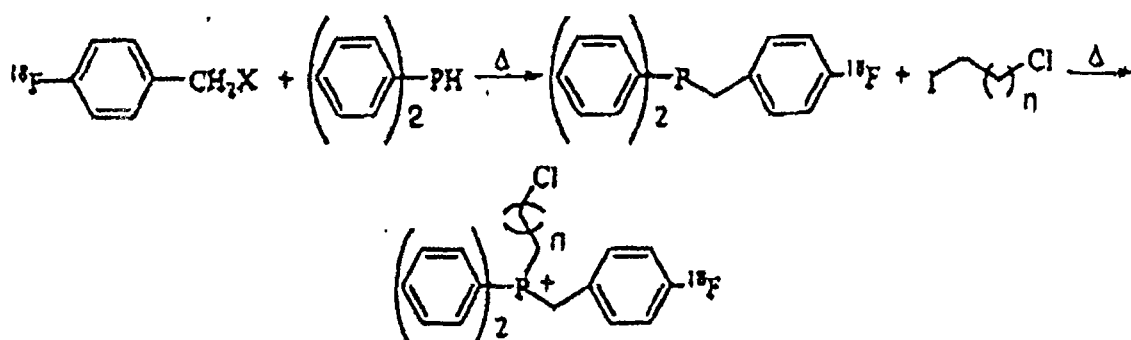
(Waters C-18 Plus Sep-Pak)中,随后以 HPLC 水 10 毫升洗涤,然后以惰性气体气流通过盒干燥 3 分钟。以乙醚(奥氏试剂)2 毫升自盒中洗脱醛化物且使其通过在碱性铝(奥氏试剂-200-400 毫克)上的 10%硼氢化钠以将其还原为醇。所述醇随后通过与三苯基磷二溴化物 (75-100mg) 在 1 mL 二氯甲烷中混合五分钟而转化成 $[^{18}\text{F}]$ 氟化苯甲基溴化物。使其通过氧化硅固相萃取和(Waters Silica Classic Sep-Pak)且以二氯甲烷 1 毫升清洗后,将 $[^{18}\text{F}]$ 氟化苯甲基溴化物加至 21 毫克的三苯基磷(或其类似物)溶解在 0.5 毫升甲苯的 5 毫升 v 形瓶中。二氯甲烷/醚溶剂在低温下加热以惰性气体气流蒸发除去,将小瓶封盖加热至沸腾 3 至 5 分钟。在蒸发甲苯后冷却小瓶,将 0.5 毫升高压液相层析(HPLC)溶剂[50:50 乙腈:水(0.1M 甲酸铵)]添加至小瓶。混合物以 $0.45\ \mu\text{m}$ 聚四氟乙烯 HPLC 过滤器(Altech 13mm)过滤后将其以 7ml/min 注射至制备用 HPLC 管柱(Waters Novapak C-18 $6\ \mu\text{m}$, $7.8\times 300\text{mm}$)以进行纯化。将产物收集至经修改为可添加及移除溶剂的旋转式蒸发器中,蒸发 HPLC 溶剂以及将经放射性标示的磷盐溶解在无菌生理盐水中。将其无菌过滤(PALL-Gelman, $0.2\ \mu\text{m}$, Tuffryn)至无菌小瓶中后,以 3ml/min 经由分析用 HPLC[40:60 乙腈:水(0.1M 甲酸铵), Waters Novapak C-18, $60\text{\AA}$, $4\ \mu\text{m}$, $3.9\times 150\text{mm}$], 且与实施例 1 的对-氟苯甲基三苯基磷离子的已知标准品相比较,确认该溶液的放射性化学物、化学纯度以及比活性。由起始 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物计算 $[^{18}\text{F}]$ 苯甲基三苯基磷离子的总衰变的经校正的放射化学物产率为 14%。 [物理数据:熔点 $313\text{-}316\ ^\circ\text{C}$; ^1H NMR($\text{D}^6\text{-dmso}$, δ) 5.17-5.21(d, 2H), 6.99-7.08(m, 4H), 7.67-7.94(m, 15H)]。该合成步骤摘述于合成图 2。



合成图 2: $[^{18}\text{F}]$ 芳基磷离子的合成。

实施例 5: 经放射性标示的二苯基(卤烷基)(^{18}F 氟苯甲基)磷离子

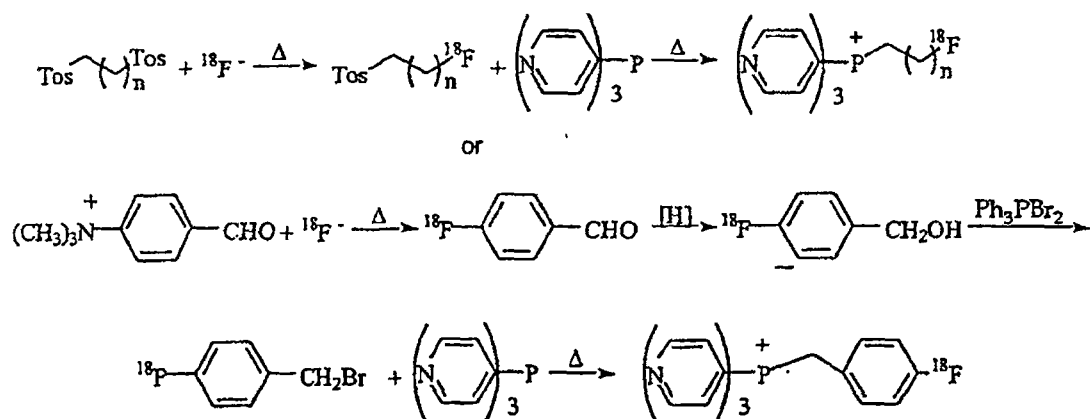
通过实施例 4 所述 ^{18}F 氟苯甲基卤化物的合成以制备经放射性标示的卤烷基磷离子。该经放射性标示的苯甲基卤化物将附接至二苯基磷而产生放射性标示磷。接着, 通过与适当的卤烷基碘化物, 将放射性标示磷转变成卤烷基磷离子。该经放射性标示的氯烷基磷离子的合成步骤摘述于合成图 3。也可制备其它种类的卤烷基, 该卤基是附接在各种直链、分支状及卤化取代位置的烷基链上。



合成图 3: ^{18}F 苯甲基-氯烷基磷离子的合成。

实施例 6: 经放射性标示的 ^{18}F 氟烷基-三吡啶基磷离子及经放射性标示的苯甲基-三吡啶基磷离子

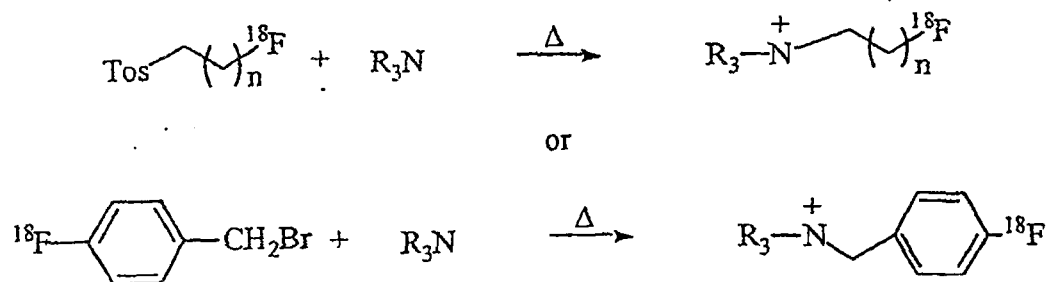
根据合成图 4 所提供的整体性反应图示制备含有吡啶环的经放射性标示的磷离子。如上所述, 该放射性合成涉及使 ^{18}F 氟烷基(实施例 1)及苯甲基(实施例 4)部分与三吡啶基磷反应。



合成图 4: ^{18}F 氟-烷基或芳基-三吡啶基磷离子的合成。

实施例 7: 经放射性标示的铵离子

如合成图 5 所示, 实施例 1 至 6 所述制备放射性标示磷离子的程序也可适用于制备季铵离子。季铵离子的生物分布与磷离子相当。



R = 苯基及/或烷基部分

合成图 5: 经放射性标示的铵离子的合成。

实施例 8：全身 PET/SPECT 显像

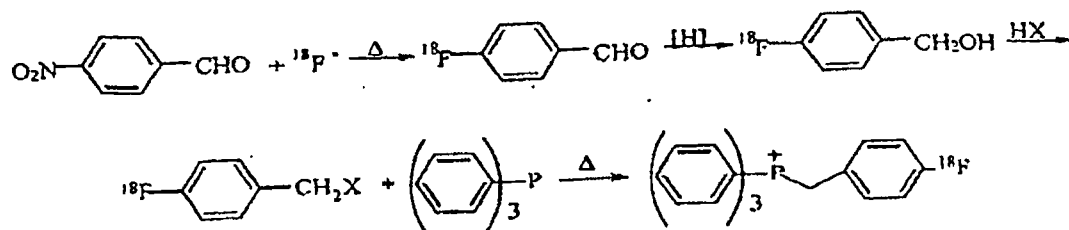
适合传递本发明盐的显像法包括静脉内投予该盐以及以数分钟的时间获取每个基础位置的静态扫描影像。准确扫描所需的时间是根据病人体型的大小、盐的剂量、以及倾向于显像的组织性质。然而，灵长类的显像参数，尤其是人类，若需要可由熟知放射学的技术人员及了解以其它放射性医药剂进行 PET/SPECT 的技术人员加以调整。

实施例 9: 药剂注射至老鼠后 F-18-FBnTP 的放射性及血浆中的稳定性

活体内的 F-18-FBnTP 的放射化学物纯度及其安定性以层析术测定。

方法:

F-18-氟苯甲基三苯基磷(F-18-FBnTP)的制备：以 F-18 在邻位位置的经标示 FBnTP 的合成是图示于后。在 Kryptofix(如与氟烷基衍生物)中收集 F-18-氟化物后，将乙腈中的硝基苯甲醛加至混合物。加热后，醛经还原为醇且接着转成为将标示的苯甲基卤化物。氟化苯甲基卤化物在甲苯中与三苯基磷或其类似物反应。如上所述，混合物经纯化且进行质量控制。



F-18-氟苯甲基三苯基磷离子的合成。

在注射示踪物后(post-injection, p.i.)5、15 及 30 分钟自老鼠收集全血，得到老鼠血浆样本。为了消除血浆蛋白质的结合作用，加入固体尿素达到 8M 尿素的最终浓度。将血浆-尿素装填至管柱转换 HPLC 系统(Hilton 2000)，使血浆通过 HPLC 捕捉管柱(Oasis Sorbent, Waters Corp.)，当其通过正电子传感器时测定而保留亲油性溶解物，极性物则无法结合。4 分钟后，捕捉管柱无血浆蛋白质及极性物。而后，捕捉管柱的内容物通过 40%乙腈、60%乙酸三乙胺酯缓冲液，pH 4.1，以 1mL/min 冲洗至分析用管柱(Prodigy ODS-3, Phenomenex)。由分析用管柱流出的流出物也通过正电子流传感器。由各层析的尖峰下的面积决定各物种的比例。结果：18F-标示的 FBnTP 的放射化学物纯度超过 95%。血浆层析显示出单一尖峰，包括 97%的总活性，未发现其它尖峰。图 1 显示 p.i.30 分钟所收集的血浆的层析图，且与母化合物在缓冲盐水中一起培养一段类似长的时间(30 分钟)。血浆活性与母化合物的尖峰位于相同时间点上(约 6 分钟)。

此类放射层析图为 F-18-FBnTP 能经高放射化学纯度标示且能在老鼠活体内经示踪物静脉内注射后安定的超过 30 分钟的优异证明。

实施例 10: FBnTP 氟化的稳定性

方法：老鼠由尾静脉注射 25 μ Ci 的 F-18-PhC；5 及 30 分钟 p.i.，移除左或右股骨，与标准品(1:100 注射剂量)一起在伽玛计数器中计算骨放射活性。老鼠的平行组以游离氟化物(F-18)注射。每个时间点各组以三只老鼠进行研究。放射活性以注射剂量的百分比(%ID)表示，总骨摄入量以股骨中的活性 $\times 20$ 计算。

结果：图 2 显示在 5 及 30 分钟 p.i.的总骨摄入量。相对于仅以 F-18

注射至老鼠的骨摄入量, F-18-FBnTP 的边缘骨摄入量显示磷化合物的氟化的稳定性。骨中 F-18-FBnTP 的最低骨摄入量显示无游离氟化物, 也即氟化的稳定性。

实施例 11: 线粒体膜电势(MMP)-相依性摄入量

使用 CCCP(一种已知可选择性地破坏 MMP 的质子梗(protonophore))来评估 F-18-FBnTP 的 MMP-相依性细胞摄入量。

方法: 将人类肺癌细胞 H549 (10/ml)与 0.1 μ Ci/ml F-18-FBnTP 一起培养 30 分钟。取悬浮液样本(1ml)转移至各小试管(Eppendorf's vials)中且将其放置在 37 $^{\circ}$ C 浴中。在各悬浮液中加入不同浓度的 CCCP(30、60、90、120 μ M)。与 CCCP 培养 30 分钟后, 使试管离心 1 分钟, 立即测量沉淀物及上清液的活性。

结果: 图 3 显示在各种浓度的 CCCP 存在下, F-18-FBnTP 的细胞摄入量。CCCP 可使细胞摄入 F-18-FBnTP 呈剂量相依性地减少。大多数的 F-18-FBnTP (86%)细胞摄入量为 MMP-相依性。

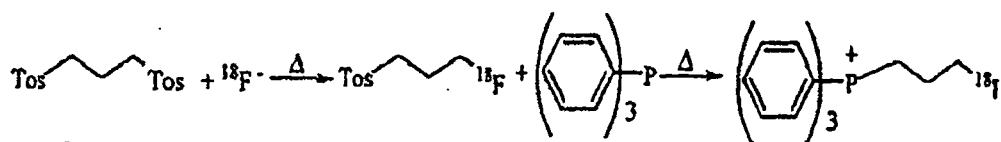
实施例 12: 新颖 F-18-氟磷阳离子相对于各种示踪物的生物分布

方法: 新颖磷化合物 F-18-氟苯甲基三苯基磷(FBnTP)及 F-18-氟丙基三苯基磷阳离子(FPTP)在成鼠中进行研究, 并与示踪物 C-11-三苯基甲基磷(TPMP)、四苯基磷(TPP)及 Tc-99m-西斯坦米必(sestamibi (甲氧基-异丁基-异脒); MIBI)。F-18-FBnTP 如上述方法制备。FPTP 以下述方法制备。TPMP 以已知方法制备(Madar I, J Nucl Med. 1999; 40:1180-5)。TPP 及 MIBI 分别由 MEN 及 Dupont 购得。五只老鼠中, 三只用于各种示踪物的生物分布研究。不经麻醉的动物以 i.v. 示踪物溶液(FBnTP 或 FPTP, TPMP 25 μ Ci; MIBI 40 μ Ci; TPP 2 μ Ci; 都在 0.2 毫升体积的生理食盐水中), 而后以颈部脱位法(neck dislocation)在注射 60 分钟后将动物杀死。移除研究兴趣的器官及组织且标准品(1:1000)一起通过放射活性计数器计算(LKB Wallac, 1282 Compugamma CS)。

F-18-氟丙基三苯基磷离子(FPTP)的制备:

F-18-FPTP 的合成图示于下。F-18-FPTP 首先由 1-氟-3-溴丙烷及三

苯基磷制备为无放射活性化合物，氟丙基三苯基磷溴化物。冷化合物 (cold compound) 经质子 NMR、碳-13 NMR 及 HPLC 特征化。此标准品用于在纯化、质量控制及经放射性标示的 F-18-FPTP 的比活性测定的比较。F-18-FPTP 合成如合成图 1 所示。简言之，将在乙腈中的 1,3-二甲苯磺酰基丙烷加至含有 F-18-氟化物、Kryptofix 及碳酸钾的经干燥过的小瓶。在加热枪上，在 80℃ 加热 4 分钟后，将再甲苯中的三苯基磷加至小瓶。5 分钟后，溶液的体积减少至数微升。冷却至室温后，将 HPLC 溶剂加至小瓶。混合物以 0.45 微米过滤器过滤后注射至半-预备性的 HPLC 管柱。收集产物 F-18-FPTP，蒸发溶剂后，残余的干燥 F-18-FPTP 再次溶于无菌生理食盐水。溶液以 0.22 微米过滤器过滤至无菌真空小瓶。移出分取液以分析的 HPLC 测定化学及放射化学纯度。同时测定比活性。



F-18-氟丙基三苯基磷离子的合成

结果：示踪物的生物分布示在表 1 中。在老鼠中的比较性生物分布研究显示 F-18-FBnTP 作为 PET 灌注计优于 C-11-TPMP。F-18-FBnTP 在心脏中的摄入量显著大于其它示踪物，甚至大于 C-11-TPMP，然而血液澄清法与 C-11-TPMP 一样优异。许多研究者已经报导细胞凋亡在急性心肌梗塞及其它形式心衰竭的病理上扮演重要角色。此项数据显示 F-18-FBnTP 有潜在效用于包括关联于 MMP 功能的细胞凋亡的心肌疾病的评估及心肌灌注示踪物。

表 1: 在老鼠中，氟磷阳离子注射后 60 分钟比较各种示踪物的生物分布

	[18F]FBnTP	[18F]FPTP	[11C]TPMP	[³ H]TPP	[^{99m} Tc]MIBI
血液	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.03 ± 0.00	0.09 ± 0.02	0.26 ± 0.05
脑	0.07 ± 0.01	0.03 ± 0.00	0.06 ± 0.02	0.06 ± 0.02	0.08 ± 0.04
心	35.39 ± 5.02	9.86 ± 0.82	13.4 ± 0.95	20.7 ± 1.92	5.08 ± 0.25

肺	7.38±1.55	2.02±0.34	2.20±0.21	2.81±0.41	0.98±0.19
肝	3.00±1.12	4.22±1.79	5.68±0.60	6.12±1.08	5.55±1.08
脾	1.79±0.57	1.23±0.26	1.43±0.18	1.93±0.47	1.27±0.33
肾	4.89±0.88	5.74±0.54	3.79±0.83	4.37±0.66	12.6±2.57
肌肉	4.31±1.30	2.06±0.53	2.49±0.35	2.22±0.41	1.56±0.31

*= %ID/g

实施例 13：使用 F-18-磷阳离子的肿瘤与发炎的区别

致癌物质正亚硝基甲基尿素(NMU)，仅在雌鼠乳腺中诱发癌性肿瘤。因此原位 NMU 乳腺肿瘤是评估示踪物肿瘤选择性的最佳模式，其是通过对比累积在带有癌细胞的乳腺的放射活性与健康乳腺的放射活性进行评估。弗氏完全佐剂(Freund Complete Adjuvant; FCA)是已经研究的老鼠发炎剂。在带有 NMU 老鼠中 FCA 发炎的引发可直接定量示踪物区别癌症与发炎的能力。

方法:

对雌鼠(150g)投予(i.p.)0.1ml 的 NMU,当肿瘤长到接近 1 至 1.5cm 大小时,将 FCA 注射(0.15ml)进后肢。3 天后进行摄入分析试验。F-18-FBnTP(0.25mCi)经由尾静脉注射。60 分钟后,肿瘤、发炎组织及相对肢体(对照用)的健康肌肉组织收集在冰上,称重,与标准品一起以伽玛计数器计算。

结果:图 3 显示经肌肉数据正规化的 F-18-FBnTP 在恶性乳腺(肿瘤)、健康乳腺(对照用的乳腺)、及发炎位置(发炎反应)活性。肿瘤细胞的 F-18-FBnTP 摄入量是健康乳腺的 4 倍,发炎组织的 3 倍。F-18-FbnTP 在乳腺癌相对在健康乳腺及发炎肌肉的不同摄入量,为本发明功效的优异证明。

新颖 F-18-磷阳离子、F-18-FbnTO 及 F-18-氟苯基三苯基磷(F-18-FPTP)的累积,在 FCA 引发发炎及健康组织相对于 F18-FDG 示于表 2。发炎的引发及活性计算以前述方法进行。

在发炎的氟磷化合物积聚大大少于 FDG(表 2)。该数据强有力地证明,本发明所请求的 F-18-磷化合物可适合于肿瘤及发炎的区别而且可

解决 F-18-FDG 的主要缺失。

表 2: 氟磷化合物(FBnTP 及 FFTP)FDG 在发炎组织及健康组肌肉在 FCA 投药 3 天后的累积

	血液	发炎	对照组	发炎/对照组
[¹⁸ F]FFTP	*0.037±0.01	0.07±0.01	0.29±0.06	0.25±0.04
[¹⁸ F]FDG	0.17±0.06	1.20±0.16	1.05±0.35	1.20±0.29
[¹⁸ F]FBnTP	0.10±0.01	0.27±0.22	0.76±0.21	0.42±0.40
[¹⁸ F]FDG	0.40±0.14	1.42±0.53	0.68±0.14	2.12±0.73

*=%ID/g 组织

实施例 14: 肺癌肿瘤对化疗剂紫杉烷类 (taxeter)的活体内反应的测定

方法:, 将 2×10⁶ 的人肺癌 A549 细胞接种于 12 的裸鼠的平方区域。当肿瘤接近 5 至 10mm 大小时, 六只老鼠以 i.v.注射紫杉烷, 另六只老鼠作为对照组。摄入分析在 48 小时后进行。以 i.v.注射 F-18-FBnTP 25 μ Ci, 肿瘤及肌肉组织在 60 分钟后剖开。

结果: 图 5 显示经肌肉数据正规化的肿瘤活性。相对于未处理的对照组, 紫杉烷在肿瘤中产生近 50%的 F-18-FBnTP 累积的减低。

实施例 15: 由雄激素耗尽所诱发的细胞凋亡的测定

方法: 将雄鼠割去睪丸并在 4 天后进行摄入分析试验。切开带有后肢肌肉的前列腺腹叶(VP)、前叶(AP)、以及背外侧叶(DLP)。在计算组织样本中的示踪物的活性后, 进行 TUNEL 染色以及测量腹叶与前叶中细胞凋亡的比例。

结果: 图 6 的数据是经肌肉数据正规化的 9 只实验动物的平均值与 8 只对照动物的平均值。在腹叶方面割去睪丸会引起前列腺叶特异性减少, 但不会发生在前叶以及背外侧叶。这些发现与由经染色的组织切片所计算得的细胞凋亡的比例一致。在腹叶中, 12.4%±3.8%的细胞显示 DNA 条带(图 8), 而前叶中只有 3.3%±1.7% (图 9)。

实施例 16: F-18-FBnTP 对前列腺癌的选择性

上述数据显示 F-18-PhC 可侦测动物体中的细胞凋亡过程。并且,在前列腺中, F-18-PhC 累积的改变与目标组织中细胞凋亡的程度有关。这些数据显示 F-18-PhC 适合作为 PET 的示踪物,以测量对前列腺癌进行化疗的功效或是其它形式的癌的化疗功效。然而,示踪物准确显示细胞凋亡程度的能力是根据示踪物对肿瘤的选择性。为了说明此问题,遂在前列腺癌的原位模式研究 F-18-FBnTP 的肿瘤选择性。

方法: 在麻醉下将 2×10^6 个细胞注射至裸鼠的前列腺上皮组织。当肿瘤达到约 5mm 大小时,进行上述的摄入分析试验。比较 FBnTP 的肿瘤选择性与 F-18-FDG 的肿瘤选择性(每组 3 只小鼠)。

结果: 图 9 中显示经肌肉数据正规化,示踪物在正常的前列腺中与恶性前列腺中的累积。恶性前列腺组织对正常前列腺组织的摄入比分别是 F-18-PhC 为 2.5, FDG 为 1.25。此数据进一步支持 F-18-PhC 适用于侦测前列腺癌以及测量治疗的反应。

实施例 17: C-11-TPMP 的心肌摄入动力学

使用 PET 检测 C-11-三苯基磷阳离子(TPMP)的表现以估算狗的区域性心肌血流(Kraus, 1994)。

方法: 以 i.v.注射 4mCi 的 C-11-TPMP,并在注射后超过 85 分钟的总时间内获得增加持续时间(15 秒至 20 分钟)的 PET 动态图像。图像使用 GE 4096+扫描仪(15 片,每片厚度 6.5mm)获得。图像以反投影重建,且经过衰减修正。详细的方法叙述如 Kraus, 1994

结果: 注射后 5、30 及 60 分钟心脏的轴向区段表示于图 10。该等影像显示相对于周围肺组织的高对比的心肌的优异可见度。在达稳定期间心/肺比为 $>14:1$,而心/血液比为 $>100:1$ 。

C-11-TPMP 在狗心脏中的提取分率(extraction fraction)为心肌血流的函数示于图 11。在基线条件下(血流=69ml/min/100g),提取分率非常高(91%)。血流增加 5 倍(通过腺苷)使得利用率减低 39%。

为研究介于心肌血流与心脏 C-11-TPMP 摄入的关,左前降支冠状动脉(LAD)被进行了阻塞,比较 C-11-TPMP 在组织样本中的累积和

在区域心肌血流中测定的微球。在 LAD 阻塞 5 分钟后发现显著相关 ($r=0.93$, $p<0.01$)(图 12)。非梗塞/经梗塞心肌比为 12.1 ± 2.4 。

此等数据显示,相较于其它目前使用的 SPECT 灌注剂,磷阳离子为估算心肌血流的灌注剂的优异特征。锝 201 利用率在基线血流为约 80%, 增加 5 倍流速减低至约 60%。对正常血流 MIBI 利用率为约 60%, 高流速减低至 40%。C-11-TPMP 剂数较该等 SPECT 试剂的优势为: (1) C-11-TPMP 的总体上较高的心肌利用率; (2) C-11-TPMP 在心肌的较长的滞留; (3) PET 扫描仪的较好瞬时性及空间性解析对于在心肌中缺血性区域的较好利用。

实施例 18: F-18-FBnTP 心肌摄入动力学

方法: 对杂种狗(BW=35kg)注射 3 至 4mCi 的 F-18-FBnTP。以 GE 4096+扫描仪(15 片, 每片厚度 6.5mm)获得影像。在注射后超过 85 分钟的总时间内获得增加持续时间(15 秒至 20 分钟)的 PET 扫描。最初 3 分钟内, 每数秒钟收集一次动脉血液样本(0.5ml 体积)以及逐渐增加收集样本的间隔时间(1 至 10 分钟)以维持显像研究的时间。使用 ROI 法分析 F-18-FBnTP 的血管与心肌动力学。

结果: F-18-FBnTP 可快速地自血池中洗出(图 13)。F-18-FBnTP 可快速地累聚在心肌中, 在数分钟内达到平衡, 并在剩余的扫描时间中保留(图 14)。可在左心室与右心室两者中看见快速地摄入(图 15)。相对照下, F-18-FBnTP 可快速地自心房以及相邻的肺中清除(图 15)。在注射后 60 至 85 分钟, 心肌对心房以及对肺的比例是 $>15: 1$ 。因此, F-18-FBnTP 可提供极佳视觉清晰度的高对比的心脏影像(图 16)。

实施例 19: 在心衰竭中 F-18-FBnTP 的心肌累积

将杂种狗心脏调节在高速率(210bpm)四星期, 这是心衰竭已建立的模式。此模式的优势在于心肌病变仅涉及细胞凋亡而不涉及冠状动脉的狭窄症或相关缺血性。因此, 此模式中可详细分析细胞凋亡对 FBnTP 摄入的影响。

方法: 狗的制备及数据获得如前述方法进行。在杂种狗上将起搏器设置在肋骨中而进行 FBnTP PET 扫描(如前述)。依据基线扫描, 将

狗心率调节在 210bpm 达四星期而取得二次扫描。

结果: 图 17 显示 FBnTP 在心率调节前及四星期的调节后的短轴影像。心率调节在大部分的下侧壁产生 40 至 60%的 FBnTP 摄入的显著减低(图 18 至 19, 表 3)。虽然 PET 扫描未经数据收集, 但由于 FBnTP 的极佳灌注能力, 及心肌左心壁后续优异地澄清, 定型在心衰竭的心肌的心率调节引发的重组, 包括左心壁的变薄及左心室的扩张, 能够被清楚地观察到。

此外, 心率调节引发 F-18-FBnTP 在遍及全体下侧壁的累积的显著减低, 显示在此区段中经由心细胞的细胞凋亡所引起的心衰竭的增强步骤。图 18 显示心率调节前与心率调节后一同记录的影像。在下侧壁中可见 F-18FBnTP 的显著减低。

在心肌中, 心率调节前及心率调节后 FBnTP 的定量以将感兴趣区域置于活性经注射剂量正规化的一同记录的心肌影像上。ROI 置换的范例在图 18 中说明。心肌心率调节在下侧壁引发 40 至 60%的显著 ($p<0.001$)减低(参见表 3)。

表 3: 心率调节前后 F-18-FBnTP 心肌摄入。
ROI 的定位参见图 18。数据衍生如图 19 说明。

	基线(B)	四星期心率调节(P)	P/B 比
切片 46 至 49			
ROI 1	*108.62	60.70	0.56
ROI 2	118.89	90.93	0.76
ROI 3	119.11	97.86	0.82
切片 36 至 37			
ROI 1	72.22	44.46	0.62
ROI 2	89.40	81.06	0.91
ROI 3	104.26	86.93	0.85

*平均活性(注射剂量的%)
在每切片中累积超过 36 至 85 分钟, 活性的平均值表示日冕状切片。
ROI 定位显示在上方左影像上。相同 ROIs 模版(template)用以得到所有数据。

本申请中所有提及的文章及参考文献(包含专利)揭示的内容均合并在本文中以供参考。

本发明经完整、清楚、简明以及精确的说明其制造与使用方法及过程后,可使本领域任何技术人员制造及使用本发明的盐类。应了解,前述本发明优选具体实施方式及修饰可在不背离下述本发明的权利要求的精神及范畴下进行。特别指出及清楚地申明将该内容视为本发明,本说明书最后为下述权利要求。

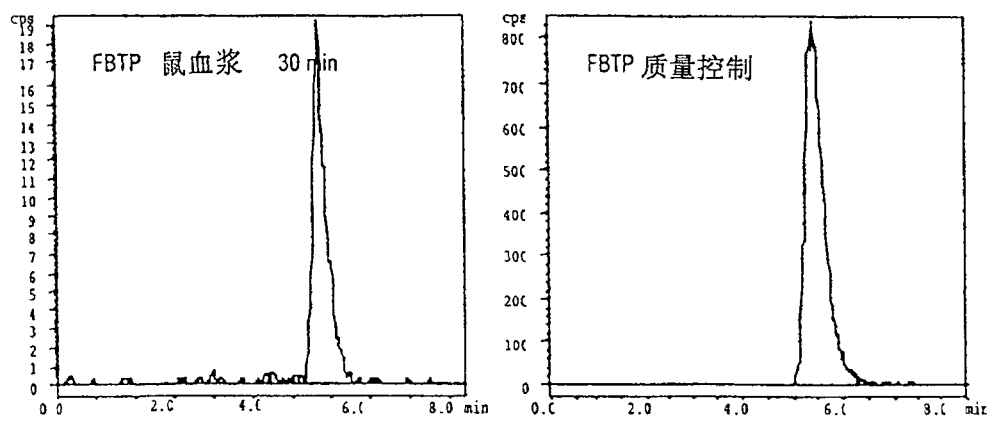


图 1 老鼠中 ^{18}F -FBnTP（质量控制）与血浆 30 分钟 p.i.的印迹的放射层析图

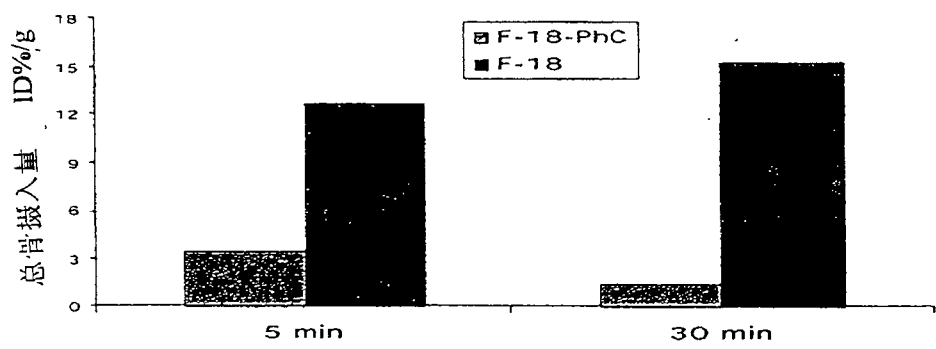


图 2 老鼠中 F-18-FBnTP 和 F-18 的骨摄入量

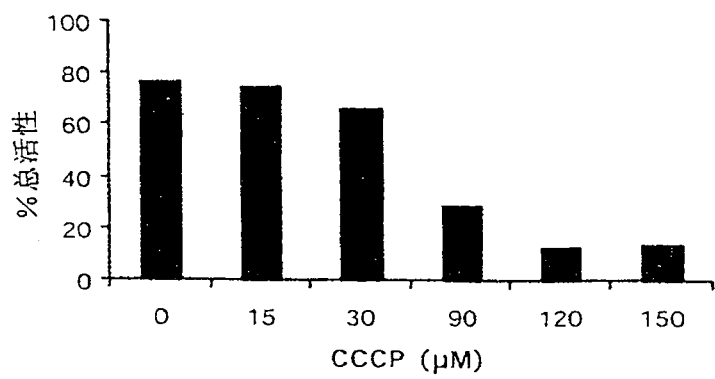


图 3 活体内 ^{18}F -FBnTP 的线粒体膜电势(MMP)-相依性摄入量

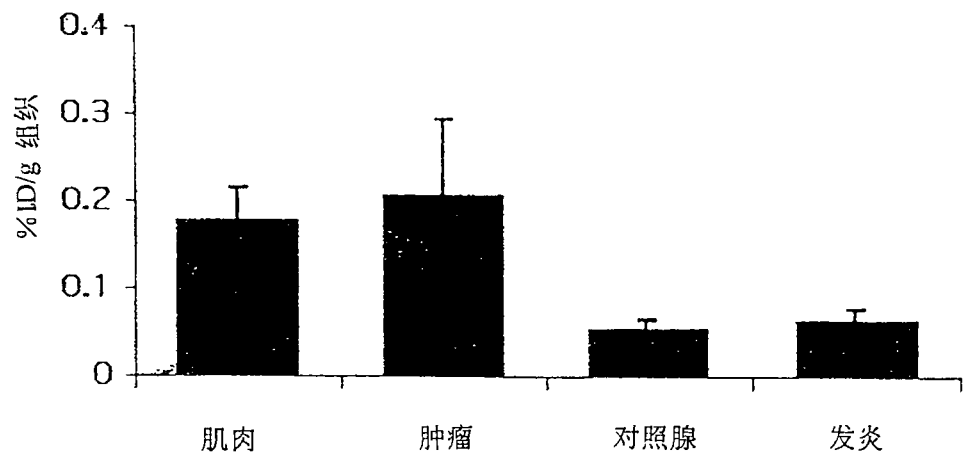


图 4 老鼠中 ^{18}F -FBnTP 在恶性（肿瘤）和健康（对照的）乳腺以及在健康（肌肉）和发炎肌肉中积累

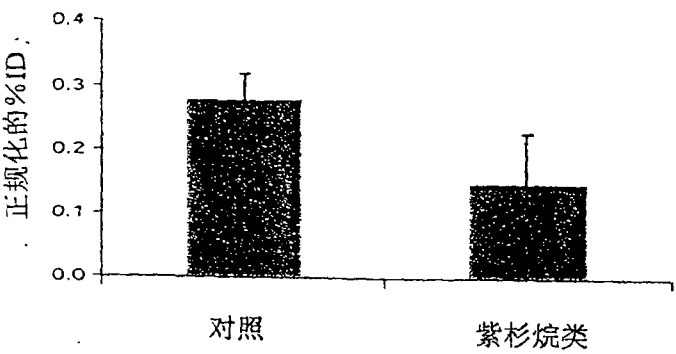


图 5 癌 A549 肿瘤中 F-18-FBnTP 的细胞摄入

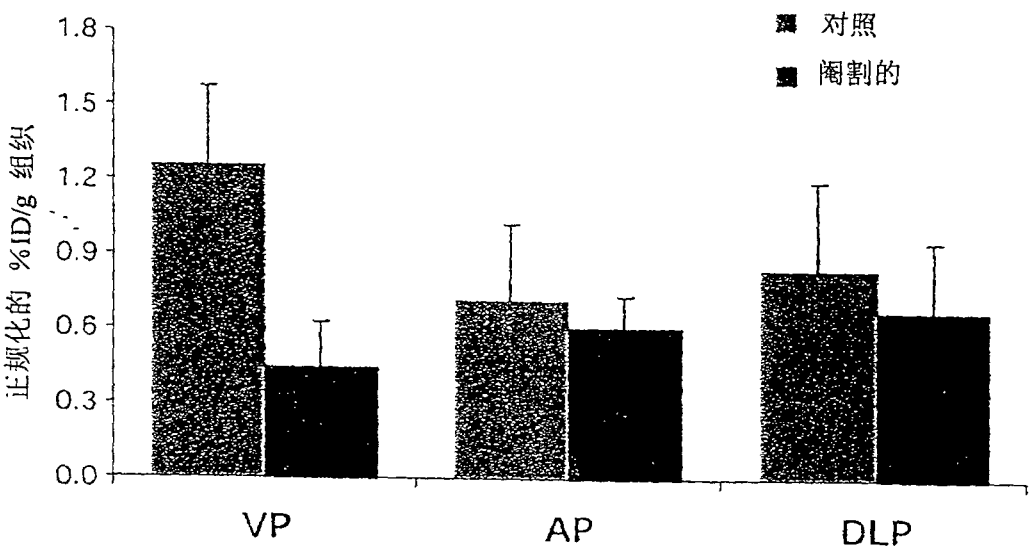


图 6 阉割 4 天后 F-18-FBnTP 在前列腺叶中的积累
阉割造成的细胞凋亡引起与对照相比，腹叶方面叶特异性显著减少

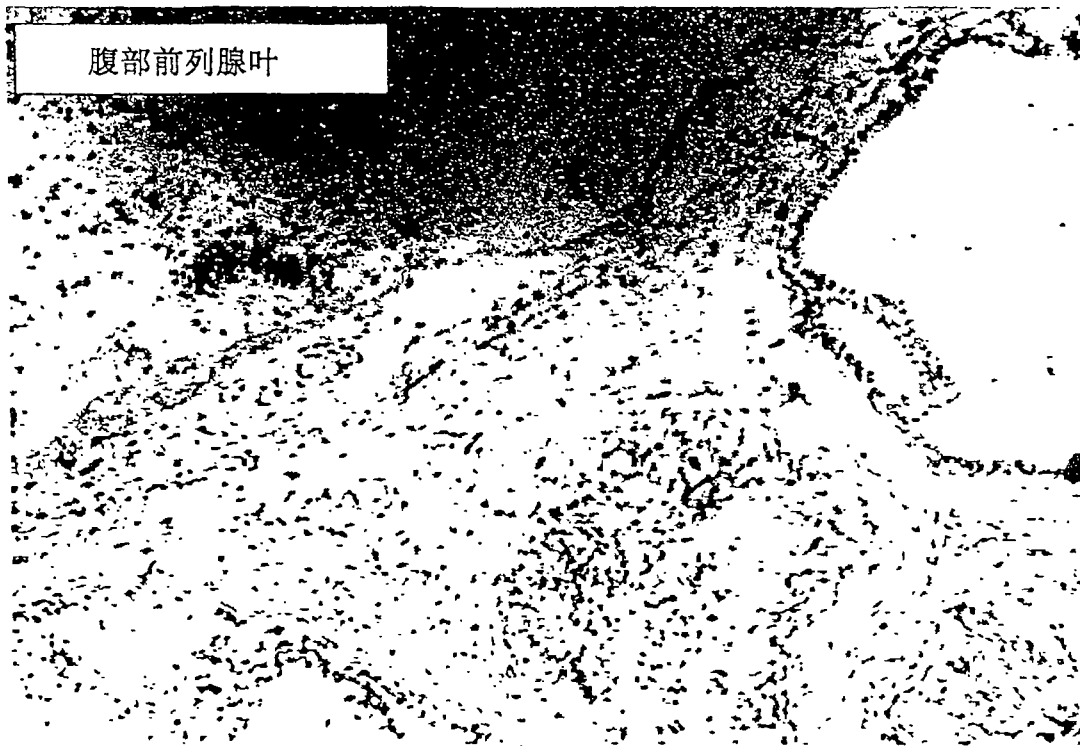


图 7

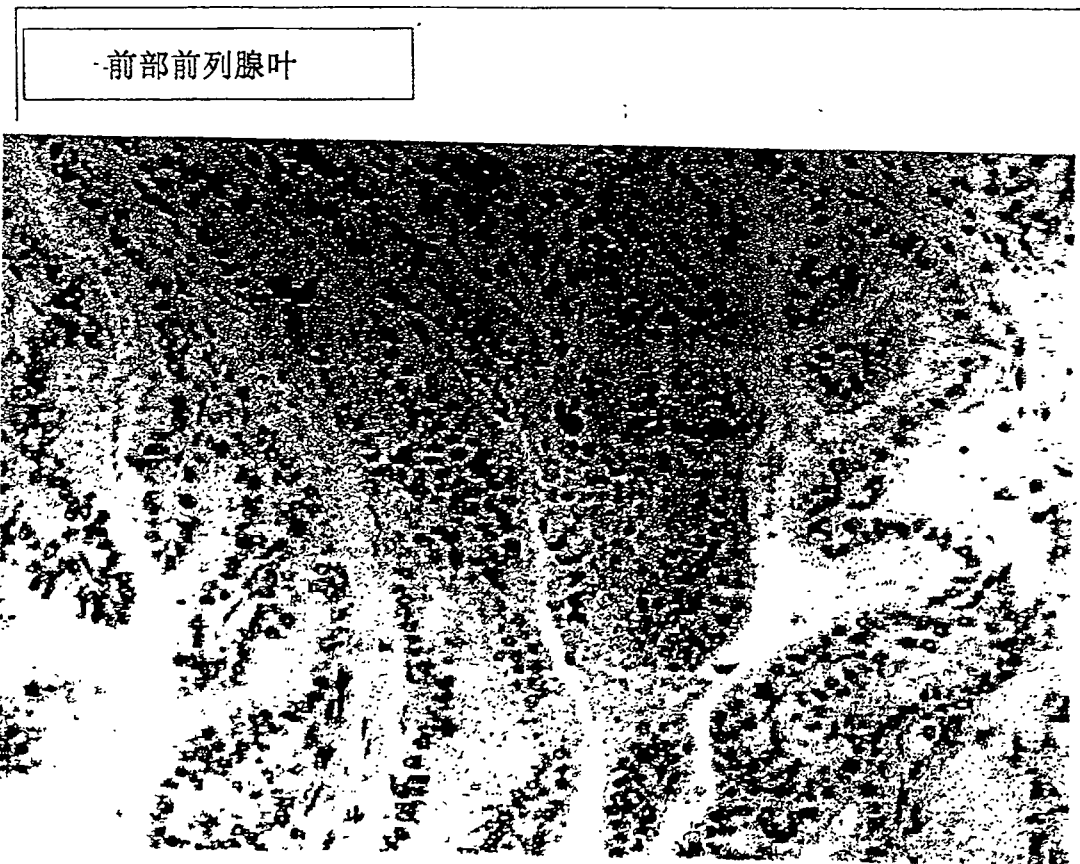


图 8

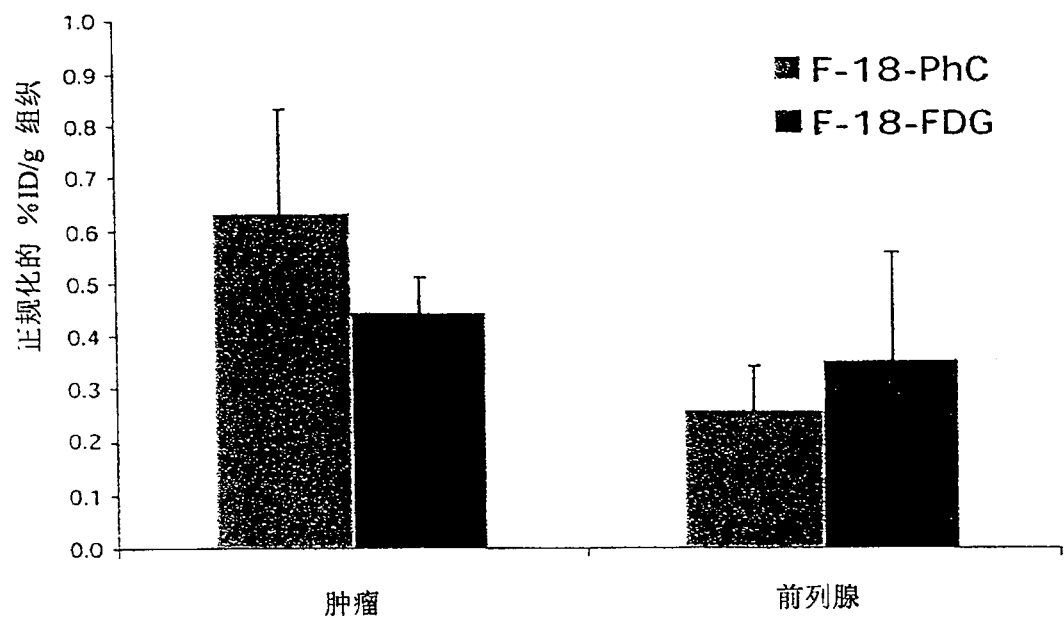


图 9 F-18-FBnTP 和 F-18-FDG 在老鼠的前列腺肿瘤中的积累

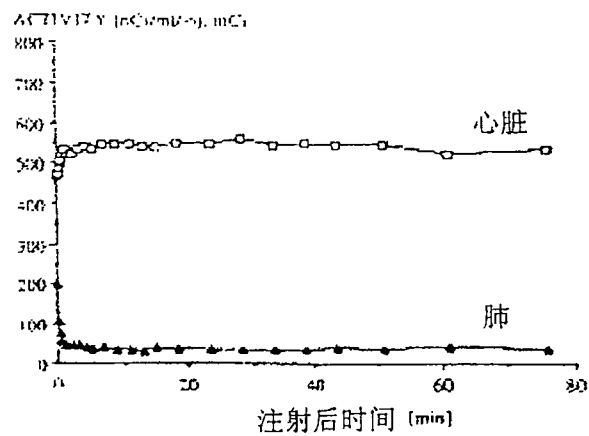


图 10 C-11TPMP 的心肌摄入

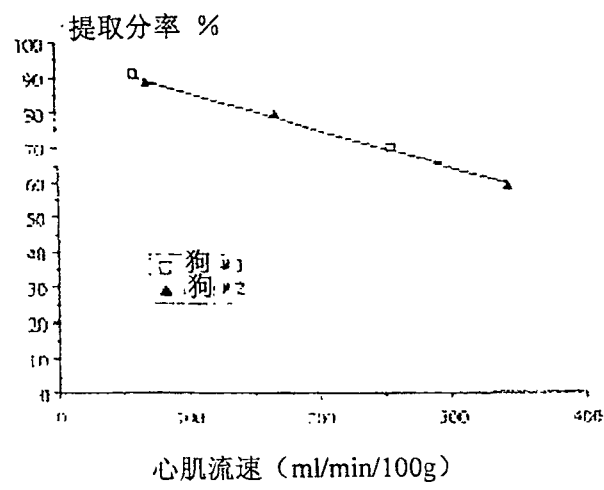


图 11 C-11TPMP 提取分率

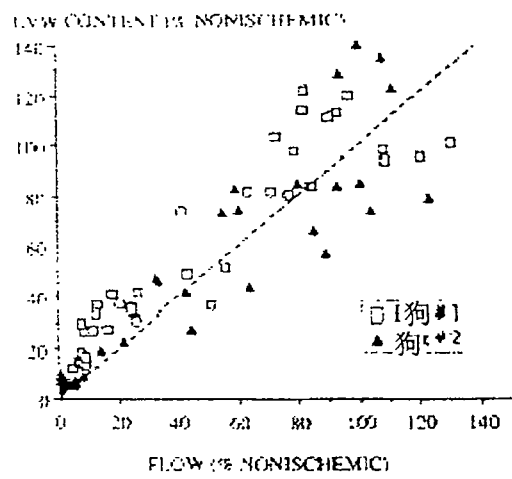


图 12 作为冠状血流速度函数的 C-11TPMP 的心肌摄入

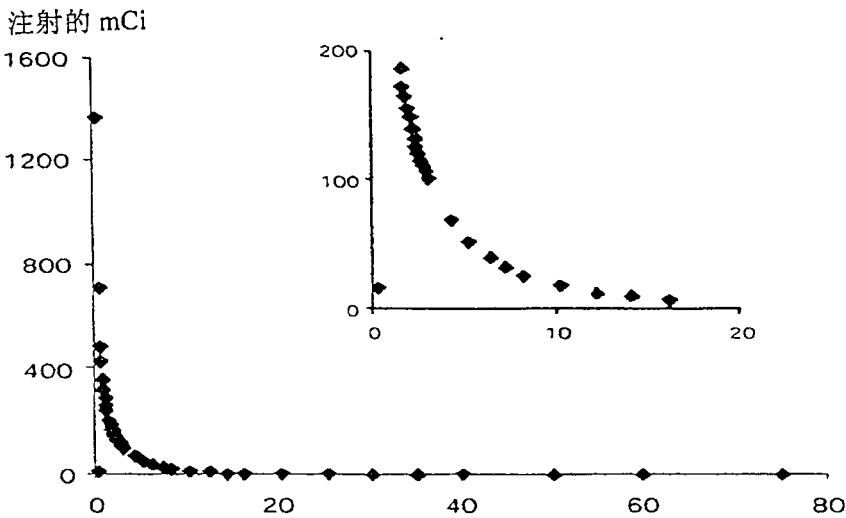


图 13 F-18-FBnTP 从血液中的快速清除

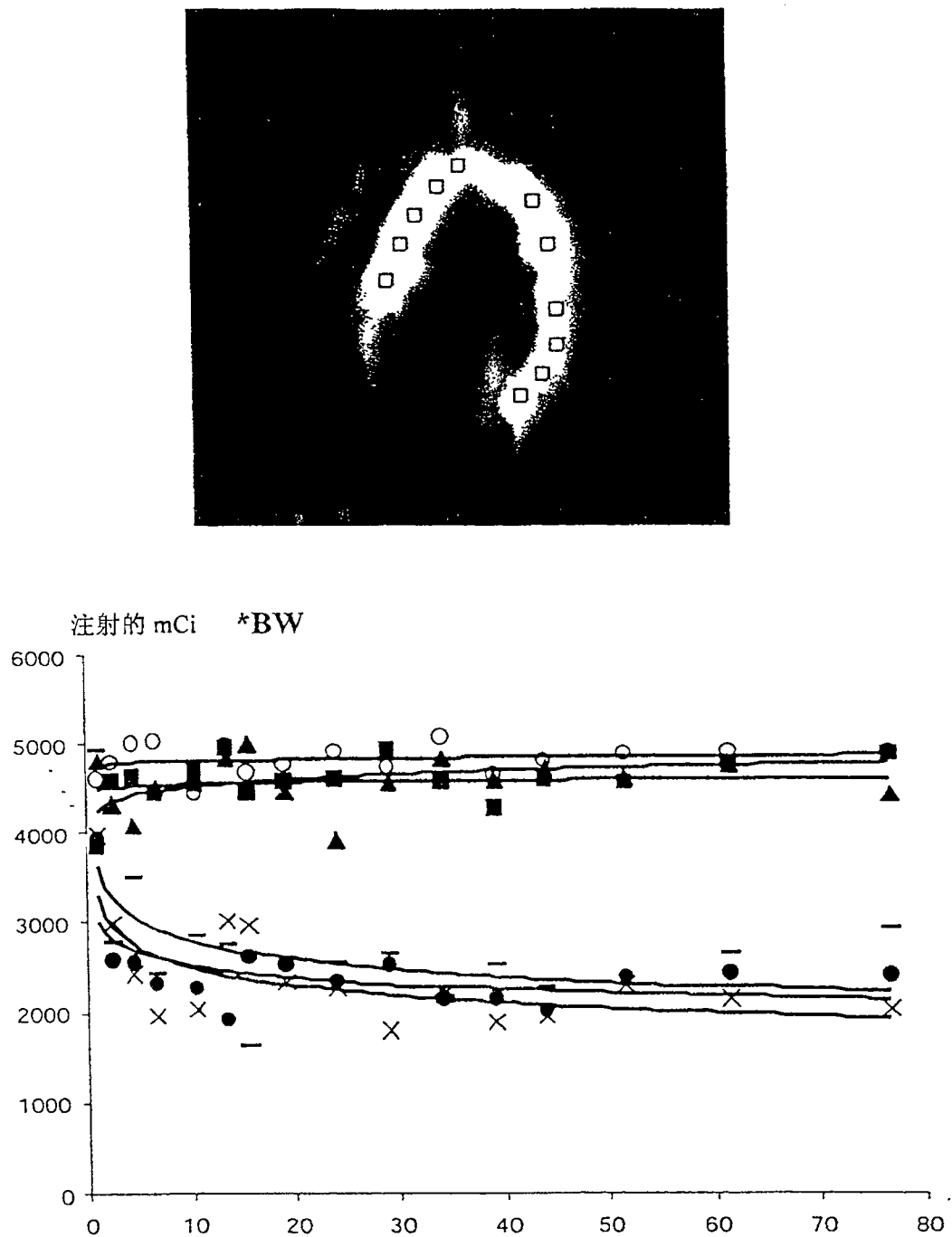


图 14 F-18-FBnTP 在 3 个连续轴向切片 (8-10) 中左心室和右心室中的积累动力学。每条迹线表示如上所述的 ROIs。本图是 FBnTP 可快速地在心肌中并均匀分布的好例子。

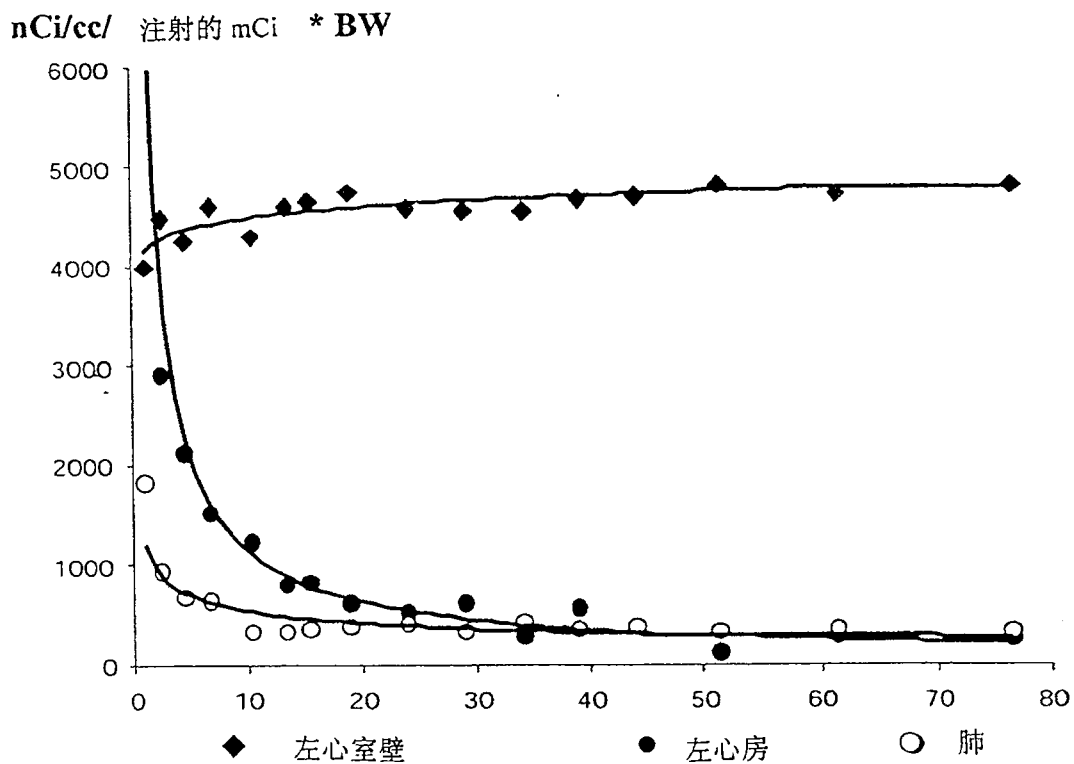
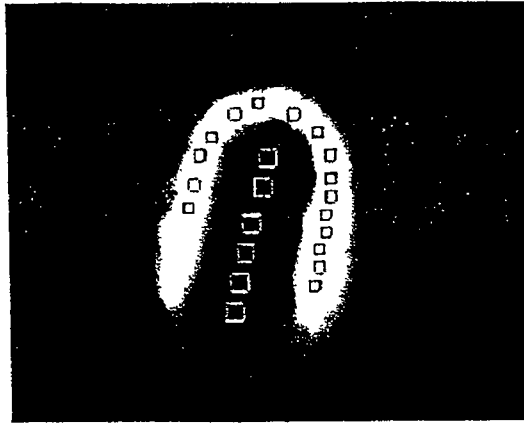
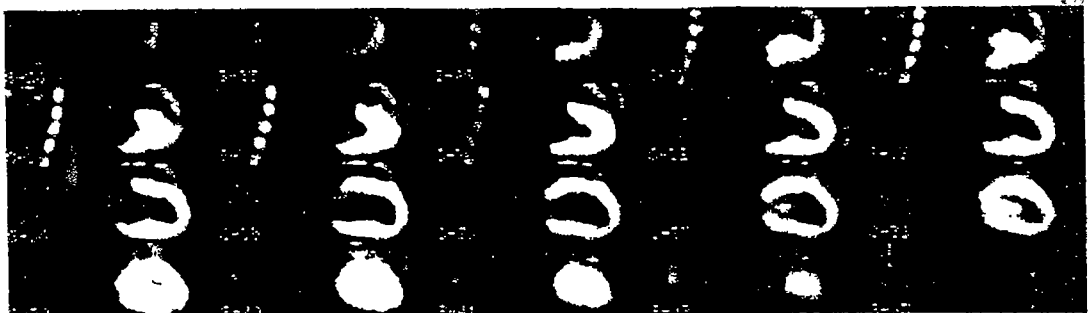
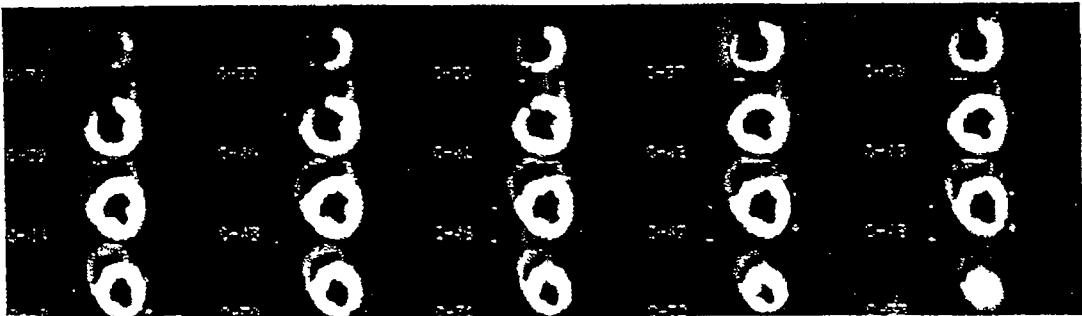


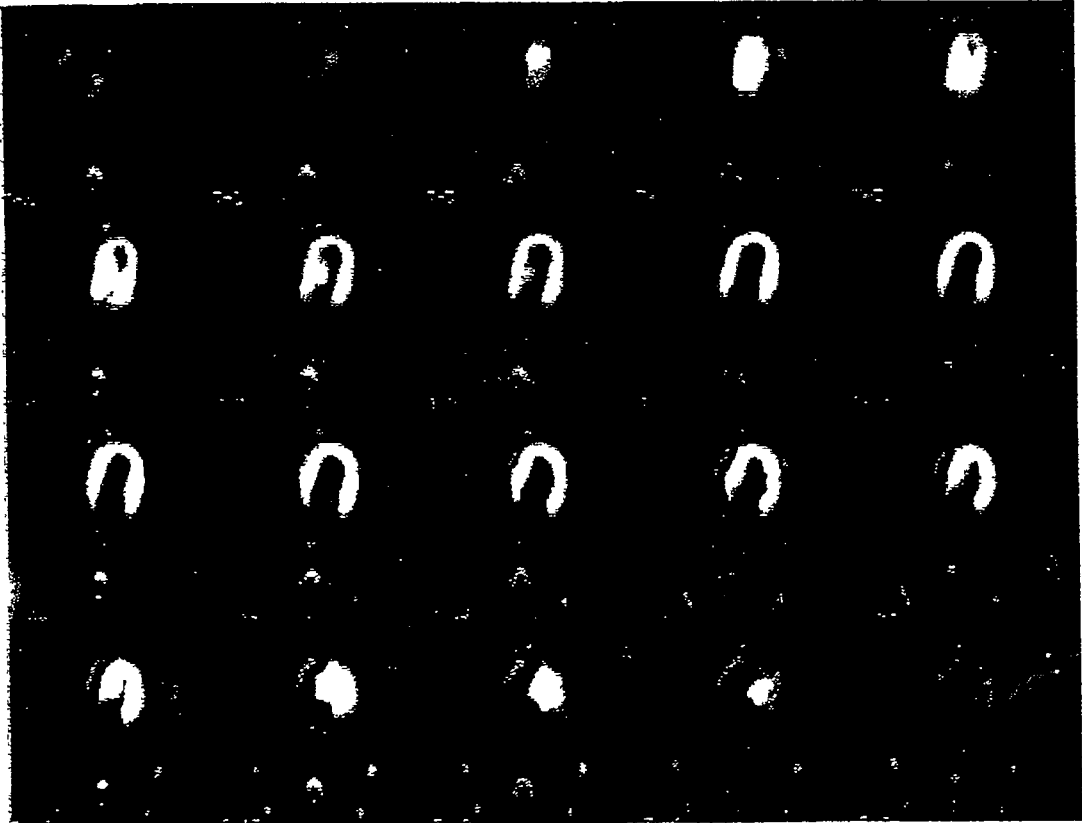
图 15 F-18-FBNTP 在左心室和肺中的摄入动力学。产生左心室时间-活性曲线的 ROIs 在相应的切片上表示出来。本图是 FBNTP 在心肌中优先累计的优秀例子，相对于邻近的肺，导致了如下图中所示的非常高质量的心肌图像。



前后向图



冠状图



横向图

图 16 在心脏衰竭时的 F-18-FBNTP 心肌积累

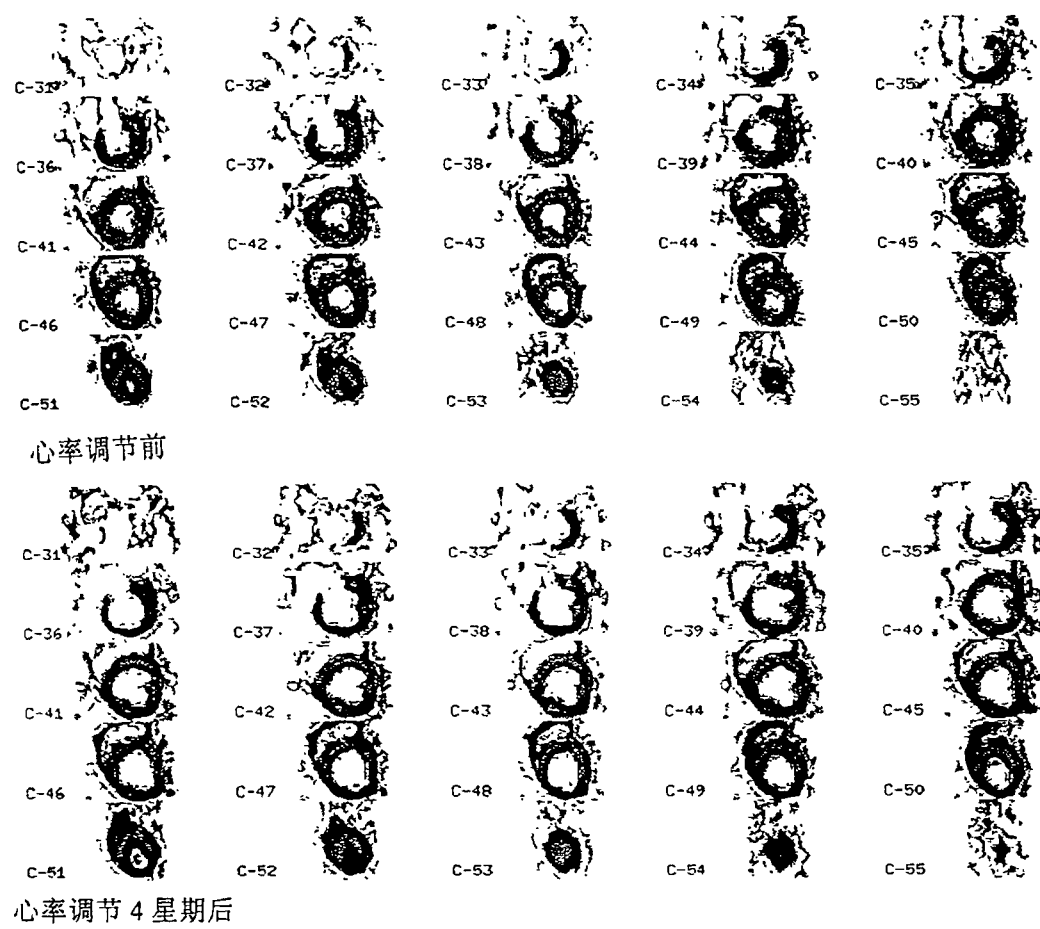


图 17 F-18-FBnTP PET 在心率调节前及四星期的调节后的短轴影像

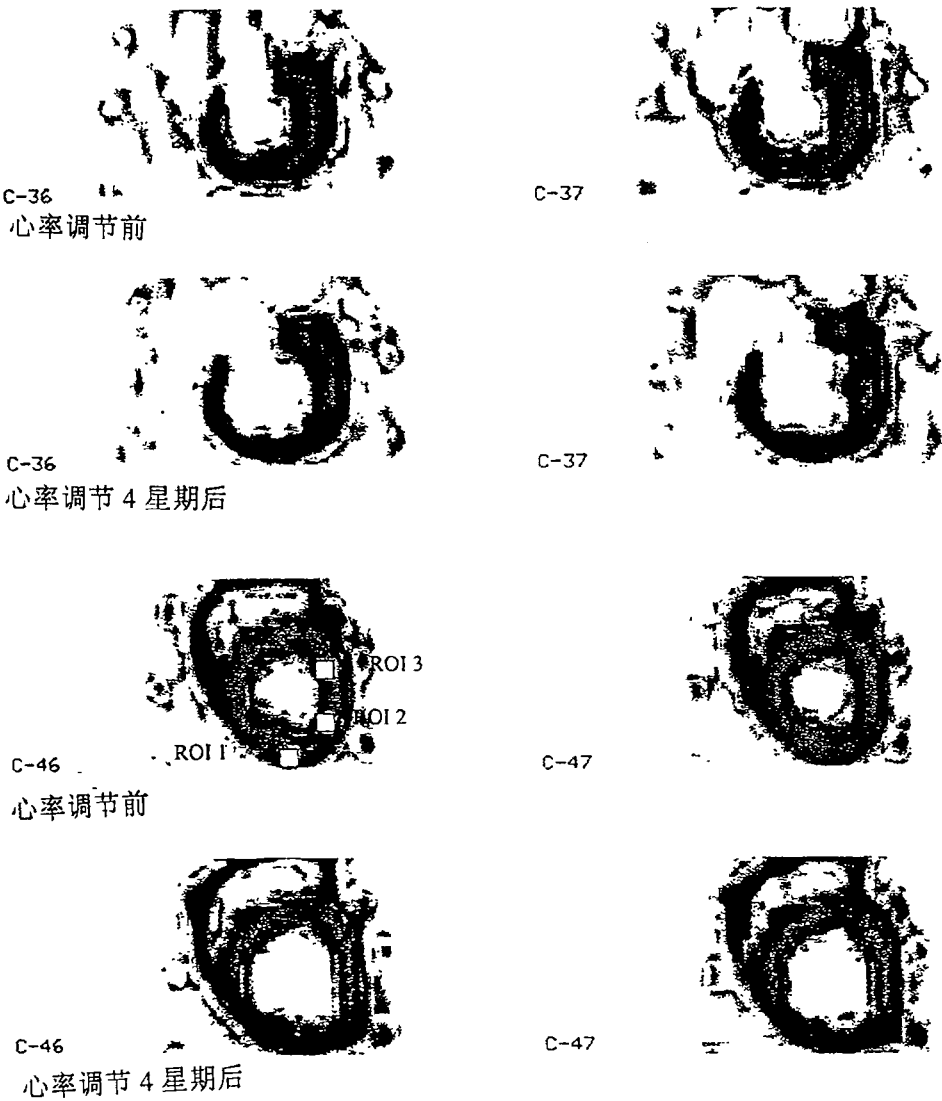


图 18 心率调节导致心脏衰竭后在下侧壁中 F-18FBnTP 的显著减低

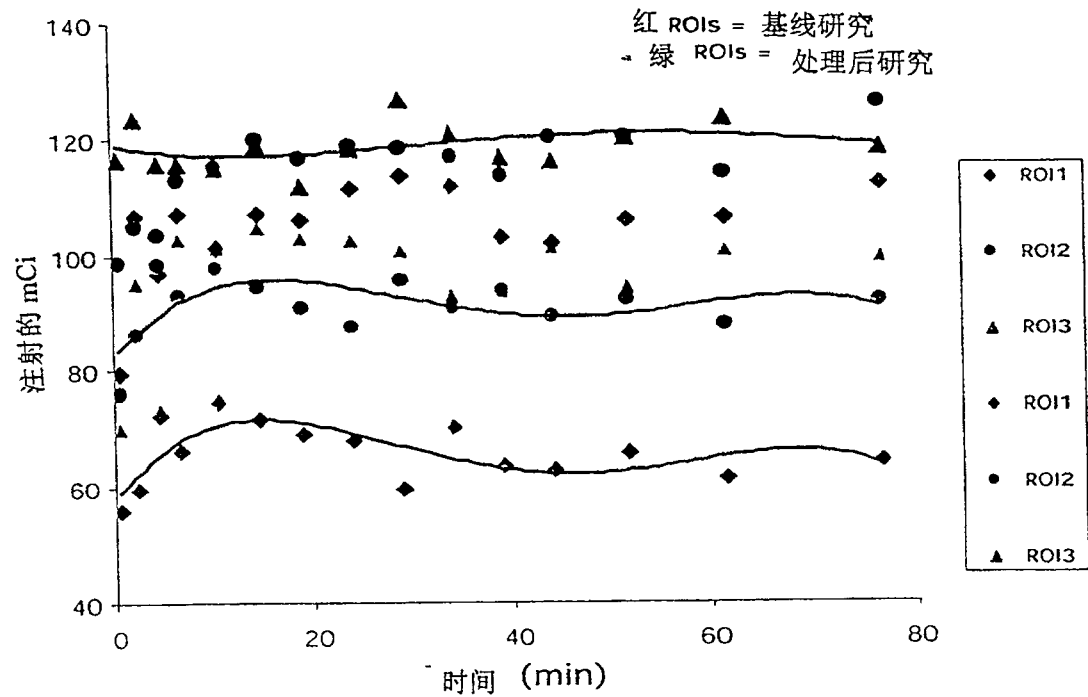


图 19- ¹⁸F-FBNTP 心肌摄入在心率调节前（红色）和心率调节 4 星期后的时间-活性过程。每个数据代表了 4 个切片（切片 46-49）的平均活性。目的（ROI）的区域定位表示在左上心脏图像中。相同的 ROI 模板被用于在所有心脏区域中取得数据。