



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102355899 B

(45) 授权公告日 2015. 10. 07

(21) 申请号 201080012633. 4

A61K 51/04(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 03. 19

C07B 59/00(2006. 01)

C07D 213/81(2006. 01)

(30) 优先权数据

0904715. 0 2009. 03. 19 GB

61/161425 2009. 03. 19 US

(56) 对比文件

JP 2000001476 A, 2000. 01. 07,

审查员 修文

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 09. 16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2010/053614 2010. 03. 19

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/106166 EN 2010. 09. 23

(73) 专利权人 通用电气健康护理有限公司

地址 英国白金汉郡

(72) 发明人 H·J·沃兹沃思 W·J·特里格

(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 林毅斌

(51) Int. Cl.

A61K 31/44(2006. 01)

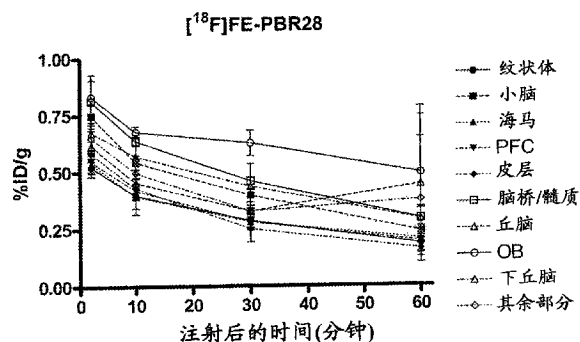
权利要求书2页 说明书24页 附图1页

(54) 发明名称

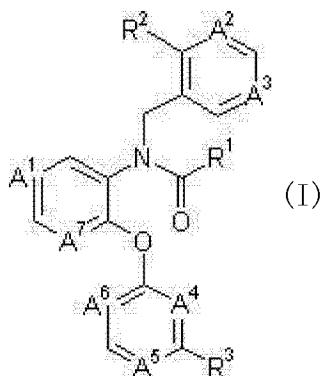
用于体内成像的放射性标记的吡啶基衍生物

(57) 摘要

本发明提供适于体内成像的新放射性标记的芳氧基苯胺(acryloxyalaline)衍生物。与已知的芳氧基苯胺衍生物体内成像剂相比,本发明的体内成像剂具有更好的体内成像性质。本发明的体内成像剂证实对外周苯并二氮杂卓受体(PBR)的优良选择性结合,以及在对受试者给药之后优良的脑摄取和体内动力学。



1. 式 I 的体内成像剂：



或其盐, 其中：

R^1 选自甲基和 C_{1-3} 氟代烷基；

R^2 选自 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 氟代烷氧基；

R^3 为氢；

A^2 和 A^7 中的一个为 N, 另一个为 CH；

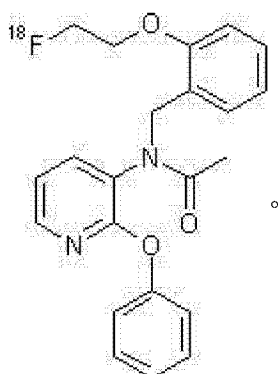
A^1 和 A^{3-6} 为 CH；

且其中所定义的式 I 包含 ^{18}F 。

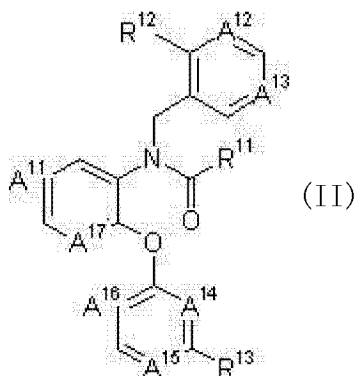
2. 权利要求 1 的体内成像剂, 其中 R^1 为 $[^{18}F]$ 氟代甲基且 R^2 为甲氧基。

3. 权利要求 1 的体内成像剂, 其中 R^1 为甲基且 R^2 为 $[^{18}F]$ 氟代乙氧基。

4. 权利要求 1 的体内成像剂, 其中所述体内成像剂具有下列化学结构：



5. 制备权利要求 1-4 中任一项的体内成像剂的方法, 其包括使 ^{18}F 的合适来源与式 II 的化合物反应：



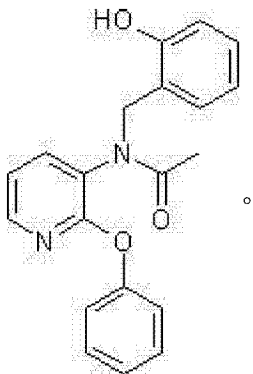
其中：

R^{11-13} 中的一个包含前体基团, 其中所述前体基团包括羟基、Cl、Br、I、甲苯磺酸酯、甲磺

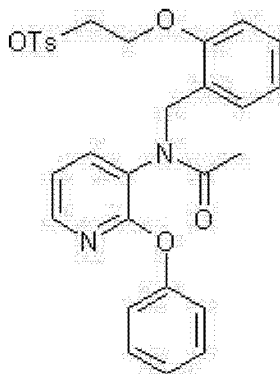
酸酯或三氟甲磺酸酯；否则： R^{11-12} 分别如权利要求1-3中对于 R^{1-2} 所定义； R^{13} 如权利要求1中对于 R^3 所定义；且，在无前体基团的情况下， R^{11-13} 各自任选包含保护基团；

A^{11-17} 分别如权利要求1中对于 A^{1-7} 所定义，且任选包含保护基团。

6. 权利要求5的方法，其中 ^{18}F 的合适来源为甲苯磺酸 $[^{18}\text{F}]$ -氟乙酯且所述化合物具有下列化学结构：



7. 权利要求5的方法，其中 ^{18}F 的合适来源为 $[^{18}\text{F}]$ -氟化物且所述化合物具有下列化学结构：



其中 OTs 表示甲苯磺酸酯。

8. 如权利要求5-7中任一项的方法定义的式II的化合物。

9. 放射性药物组合物，其包含以适于哺乳动物给药形式的权利要求1-4中任一项的体内成像剂以及生物相容的载体。

10. 用于进行权利要求5-7中任一项的方法的盒，其中所述方法自动进行，所述盒包括：

(i) 含有权利要求8中定义的化合物的容器；和

(ii) 用于用 ^{18}F 的合适来源洗脱所述容器的装置，其中 ^{18}F 的合适来源如权利要求5-7中任一项定义。

11. 如权利要求1-4中任一项定义的体内成像剂在制造用于确定受试者中的PBR表达的分布和/或程度的体内成像剂中的用途。

12. 如权利要求1-4中任一项定义的体内成像剂在制造用于诊断其中PBR上调的疾病的药物中的用途。

用于体内成像的放射性标记的吡啶基衍生物

[0001] 发明技术领域

[0002] 本发明涉及体内成像,具体地讲,涉及外周苯并二氮杂^草受体(PBR)的体内成像。提供了芳氧基酰苯胺(aryloxyanilide)体内成像剂,其以纳摩尔亲和力结合PBR,在给药后充分摄取到脑中且对PBR具有优良的选择性结合。本发明还提供可用于合成本发明的体内成像剂的前体化合物以及包括使用所述前体化合物的合成所述体内成像剂的方法和用于进行所述方法的试剂盒。还提供了用于自动合成所述体内成像剂的盒(cassette)。另外,本发明提供包含本发明的体内成像剂的放射性药物组合物以及使用所述体内成像剂的方法。

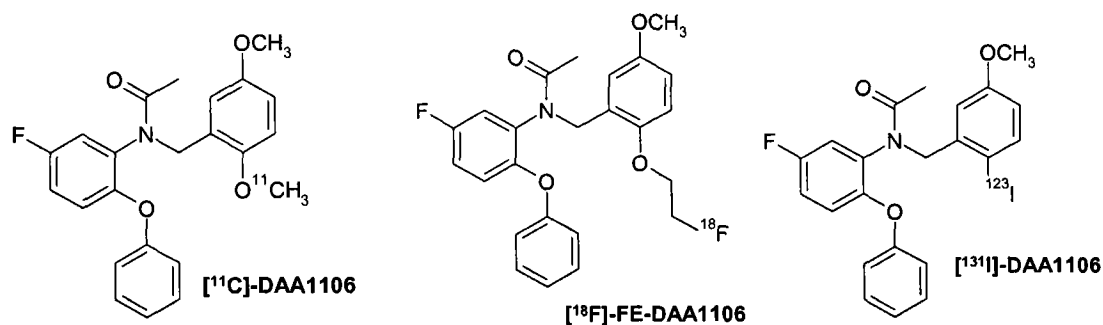
[0003] 相关技术描述

[0004] 已知外周苯并二氮杂^草受体(PBR)主要位于外周组织和胶质细胞中,但其生理功能有待于明确说明。在亚细胞方面,已知PBR为位于外部线粒体膜上,指示在调整线粒体功能方面和在免疫系统中的潜在作用。此外,已经公设PBR参与细胞增殖、类固醇生成、钙流动和细胞呼吸中。PBR与包括以下疾病的各种疾病相关:急性和慢性应激、焦虑症、抑郁症、帕金森氏症(Parkinson's disease)、阿尔茨海默氏症(Alzheimer's disease)、脑损伤、癌症(Gavish等Pharm. Rev. 1999;51:629)、亨廷顿氏病(Huntington's disease)(Meßmer和Reynolds, Neurosci. Lett. 1998;241:53-6)、哮喘(Pelaia等, Gen. Pharmacol. 1997;28(4):495-8)、类风湿性关节炎(Bribes等, Eur. J. Pharmacol. 2002;452(1):111-22)、动脉粥样硬化(Davies等, J. Nucl. Med. 2004;45:1898-1907)和多发性硬化(Banati等, 2000Brain;123:2321)。PBR还可能与神经痛相关,Tsuda等已经在患有神经痛的受试者中观察到了活化的小胶质细胞(2005 TINS 28(2),101-7页)。

[0005] 使用PBR选择性配体(R)-[¹¹C]PK11195的正电子发射断层摄影(PET)成像提供中枢神经系统(CNS)炎症的概括性指示。尽管成功使用了(R)-[¹¹C]PK11195,但其具有局限性。已知其具有高蛋白结合性,以及对非特异性结合的低特异性。其放射性标记的代谢物的作用是未知的且结合的量化需要复杂的建模。已经尝试提供对PBR具有高亲和力和选择性的化合物,从而使得能够改进CNS中的PBR的测定。

[0006] 已经提出,相对于对中央苯并二氮杂^草受体(CBR)来说,芳氧基苯胺(aryloxyaniline)衍生物对PBR具有高亲和力且对PBR具有高选择性(Chaki等,1999Eur. J. Pharmacol.;371:197-204)。^{[11}C]-DAA1106和^{[18}F]-FE-DAA1106为基于这些芳氧基苯胺(aryloxyaniline)化合物的PET放射性配体。这些PET放射性配体在US 6870069中有教导且已经在人类中进行了研究(Ikomo等,J. Cereb. Blood Flow Metab. 2007;27:173-84和Fujimura等,J. Nuc. Med. 2006;47:43-50)。在WO 2007/074383中教导了供选的放射性氟化DAA1106衍生物。在WO 2007/036785中描述了供选的¹¹C-标记的DAA1106衍生物。在EP 1854781中且由Zhang等(2007J. Med. Chem.;50:848-55)描述了放射性碘化的DAA1106。^{[11}C]-DAA1106、^{[18}F]-FE-DAA1106和^{[123}I]-DAA1106的化学结构如下:

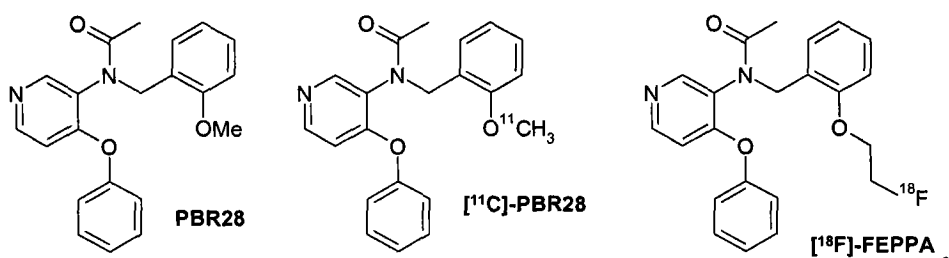
[0007]



[0008] 然而,这些化合物的动力学性质对于体内成像不理想,使得其对定量研究的应用会受限。

[0009] 在致力于进一步改进 DAA1106 系列放射性配体的过程中,由 Briard 等 (J. Med. Chem. 2008 ;51 :17-30) 报道了另一种芳氧基苯胺衍生物 PBR28。PBR28 和来源于 PBR28 的 PET 放射性配体的结构如下:

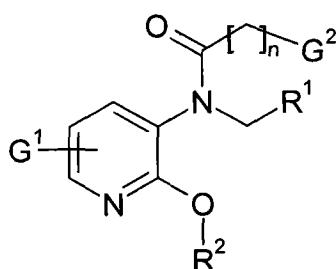
[0010]



[0011] 发现 [¹⁸F]-FEPPA (亦称作 [¹⁸F]-FE-PBR28) 在体外对 PBR 具有亚纳摩尔亲和力且在静脉注射之后表现为良好地摄取到幼鼠脑中 (Wilson 等, Nuc. Med. Biol. 2008 ;35 :305-14), 尽管尚未确定灵敏性和特异性。已经在猴子中研究了 [¹¹C]-PBR28 以评估使用 PET 的脑动力学。Briard 等 (见上述) 报道 [¹¹C]-PBR28 具有高度脑摄取、对表达 PBR 的组织具有优良的特异性结合和与 (R)-[¹¹C]-PK11195 相比具有更适于体内成像的动力学性质。本发明的发明人已经发现,尽管与 (R)-[¹¹C]-PK11195 相比较, PBR28 证实了作为体内 PBR 成像剂的良好性质,但其对表达 PBR 的组织的特异性并不理想。此外,本发明的发明人已经发现 PBR28 的体内清除性质也不理想。因此,存在提供进一步改进的 PBR 特异性体内成像剂的余地。

[0012] 在本申请的优先权日之后公开的 WO 2010/015340 和 WO 2010/015387 公开了具有与 PBR28 在同一环上但在该环的不同位置处氮杂原子的另一类芳氧基苯胺 (aryloxyalidine) 衍生物。WO 2010/015340 和 WO 2010/015387 广泛公开了式 I 化合物:

[0013]



[0014] 其中:

[0015] R¹和 R²在每次出现时独立且分别地选自 (G³) 芳基、被取代的 (G³) 芳基、

($G^3-(C_1-C_8)$ 烷基) 芳基、($G^3-(C_1-C_8)$ 烷氧基) 芳基、($G^3-(C_2-C_8)$ 炔基) 芳基、($G^3-(C_2-C_8)$ 烯基) 芳基、被取代的 ($G^3-(C_1-C_8)$ 烷基) 芳基、被取代的 ($G^3-(C_1-C_8)$ 烷氧基) 芳基、被取代的 ($G^3-(C_2-C_8)$ 炔基) 芳基和被取代的 ($G^3-(C_2-C_8)$ 烯基) 芳基,

[0016] G^1 、 G^2 和 G^3 在每次出现时独立且分别地选自氢和 L, 前提为式 I 化合物刚好含有一个 L;

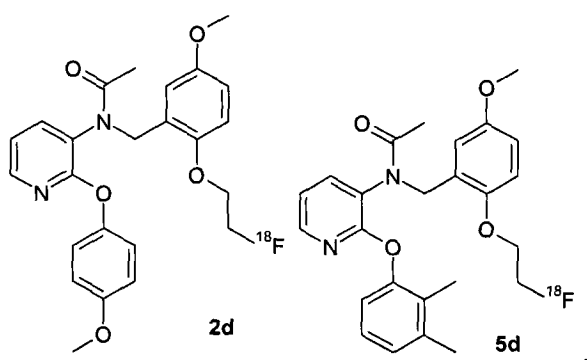
[0017] L 选自 R^3 、 $[^{18}F]$ 氟和 $[^{19}F]$ 氟;

[0018] R^3 为离去基团;

[0019] 其中 n 为 0-6 的整数。

[0020] WO 2010/015340 和 WO 2010/015387 提供的数据显示, 与先前的芳氧基苯胺 (aryloxyalnine) 衍生物相比, 两种特定化合物 (称为“2d”和“5d”) 对脑中 PBR 的体内成像具有改进的性质。下文提供这两种化合物的化学式:

[0021]



[0022] 发明概述

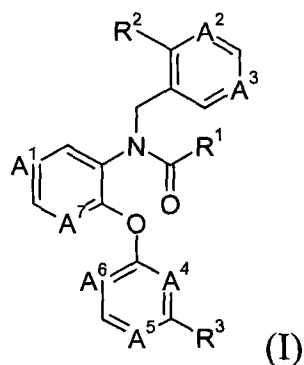
[0023] 本发明提供适于体内成像的新放射性标记的芳氧基苯胺 (aryloxyalnine) 衍生物。本发明的体内成像剂对于体内成像中枢神经系统 (CNS) 中的外周苯并二氮杂~~草~~受体 (PBR) 具有优良的性质。本发明的体内成像剂证实了对 PBR 的优良选择性结合, 并兼具在给予受试者之后优良的脑摄取和体内动力学。

[0024] 发明详述

[0025] 成像剂

[0026] 一方面, 本发明提供式 I 的体内成像剂:

[0027]



[0028] 或其盐或溶剂合物, 其中:

[0029] R^1 选自甲基和 C_{1-3} 氟代烷基;

[0030] R^2 选自氢、卤素、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 氟代烷氧基;

[0031] R^3 选自氢、卤素和 C_{1-3} 烷氧基；

[0032] A^1 为 CH 或 N；

[0033] A^2 和 A^{4-7} 中的一个或两个为 N，且其余的 A^2 和 A^{4-7} 为 CH；

[0034] A^3 为 CH 或 $CH-O-R^4$ ，其中 R^4 为 H、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤代烷基，或者当 A^2 和 A^{4-7} 中的一个为 N，且其余的 A^2 和 A^{4-7} 为 CH 时， A^3 可备选地为 N；

[0035] 且其中所定义的式 I 包含为适于体内成像的放射性同位素的原子。

[0036] 在本发明的上下文中的“体内成像剂”是指适于体内成像的放射性标记的化合物。本文使用的术语“体内成像剂”是指非侵入性地产生受试者的全部或部分内部状况的图像的那些技术。这类体内成像方法的实例有单光子发射计算机断层摄影 (SPECT) 和正电子发射断层摄影 (PET)。

[0037] 根据本发明的合适盐包括 (i) 生理学上可接受的酸加成盐，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以及衍生自例如酒石酸、三氟乙酸、柠檬酸、苹果酸、乳酸、反丁烯二酸、苯甲酸、乙醇酸、葡萄糖酸、琥珀酸、甲磺酸和对甲苯磺酸的有机酸的酸加成盐；和 (ii) 生理学上可接受的碱加成盐，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-葡萄糖胺、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。

[0038] 根据本发明的合适溶剂合物包括与乙醇、水、盐水、生理学缓冲剂和二醇形成的溶剂合物。

[0039] 除非另作说明，否则单独或以组合的术语“烷基”是指含有优选 1-3 个碳原子的直链或支链烷基。这类基团的实例包括甲基、乙基和丙基。

[0040] 除非另作说明，否则单独或以组合形式的术语“烷氧基”是指式 $-O-$ 烷基的烷基醚基团，其中术语烷基如上定义。合适烷基醚基团的实例包括甲氧基、乙氧基和丙氧基。

[0041] 术语“卤素”和“卤代”是指选自氟、氯、溴或碘的取代基。“卤代烷基”和“卤代烷氧基”分别为优选在末端被一个或多个卤素取代的分别如上定义的烷基和烷氧基，即， $-$ 烷基-卤素和 $-$ 烷氧基-卤素。

[0042] 术语“包含为适于体内成像的放射性同位素的原子”是指，在如上定义的式 I 中，原子中的一个的同位素形式为适于体内成像的放射性同位素。为了适于体内成像，放射性同位素可以在给予所述受试者之后外部检测。本发明的优选的放射性同位素有发射 γ 射线的放射性卤素和发射正电子的放射性非金属。适用于本发明的发射 γ 射线的放射性卤素的实例有 ^{123}I 、 ^{131}I 和 ^{77}Br 。优选的发射 γ 射线的放射性卤素为 ^{123}I 。适用于本发明的发射正电子的放射性非金属的实例有 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{18}F 和 ^{124}I 。优选的发射正电子的放射性非金属为 ^{11}C 和 ^{18}F ，尤其是 ^{18}F 。

[0043] 优选 R^1 为 C_{1-3} 氟代烷基且 R^2 为氢；或者 R^1 为甲基且 R^2 为 C_{1-3} 氟代烷氧基。

[0044] R^3 优选为氢。

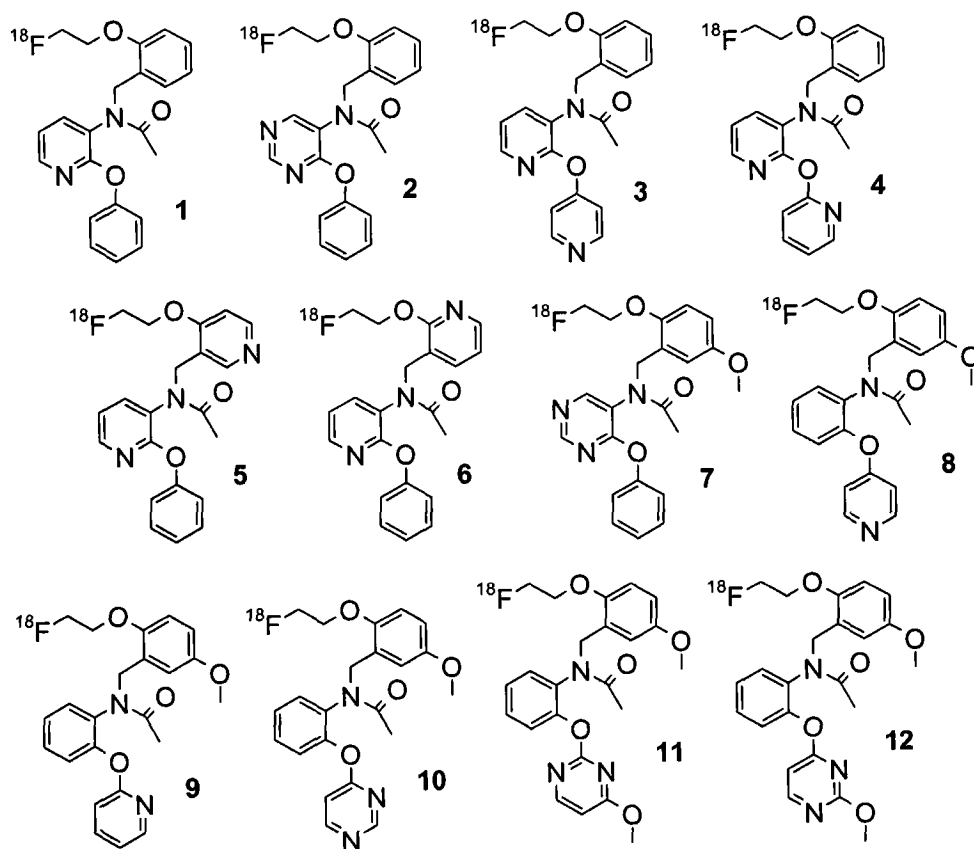
[0045] 在式 I 的体内成像剂的一个优选的实施方案中， A^1 、 A^2 和 A^{4-7} 中的两个为 N 且其余的 A^1 、 A^2 和 A^{4-7} 为 CH。

[0046] 在式 I 的体内成像剂的另一优选的实施方案中， A^2 和 A^4-A^6 中的一个为 N； A^1 为 CH，且 A^7 为 CH。

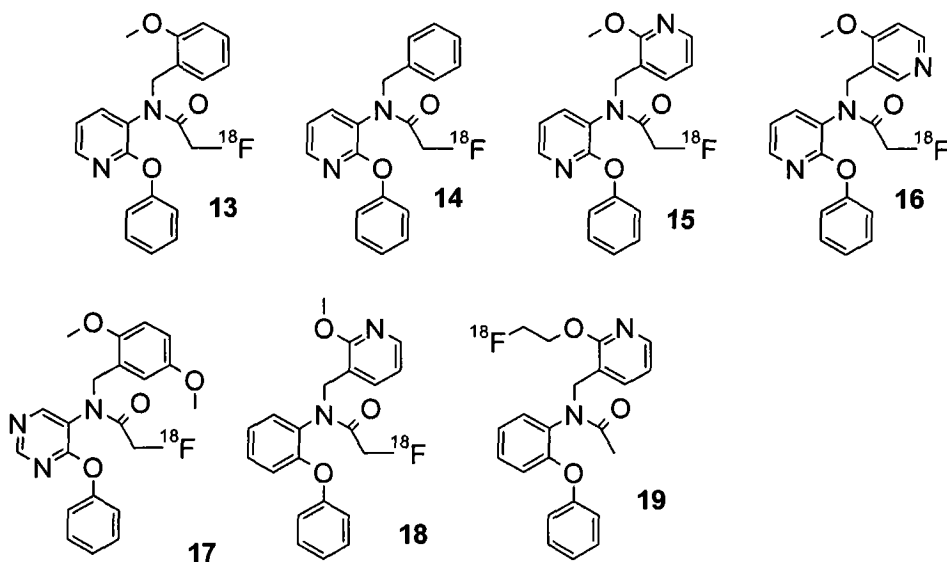
[0047] 在式 I 的体内成像剂的又一优选的实施方案中， A^7 为 N； A^{1-6} 为 CH；且 R^3 为氢。

[0048] 对于本发明来说,适于体内成像的优选的放射性同位素为¹⁸F。最优选R¹为[¹⁸F]氟代烷基,或R²为[¹⁸F]氟代烷氧基。这类体内成像剂的实例有如下的成像剂1-19:

[0049]



[0050]



[0051] 本发明的优选的 ^{18}F 标记的体内成像剂为体内成像剂 1、18 和 19, 最优选为体内成像剂 1。

[0052] 测定非放射性体内成像剂 1 (如上所述) 的效能 (实施例 6) 且将其与其异构体 N-[3-(2-氟-乙氧基)-苄基]-N-(4-苯氧基-吡啶-3-基)-乙酰胺 (即, 非放射性的现有技术化合物 [¹⁸F]-FE-PBR28) 相比较。在动物生物分布模型 (实施例 7) 中, 测试体内

成像剂 1 及其生物分布,并与现有技术化合物 [^{18}F]-FE-PBR28(根据 Wilson 等, Nuc. Med. Biol. 2008 ;35 :305-14 制备)比较。

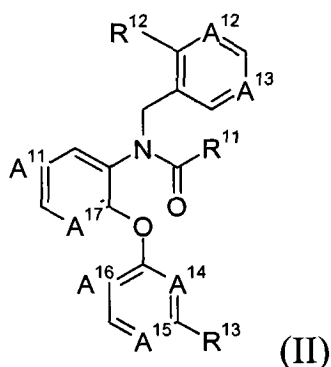
[0053] 尽管是 $[^{18}\text{F}]$ -FE-PBR28 的异构体,但发现成像剂 1 对于 PBR 的实测效能低两个数量级。此外,与 $[^{18}\text{F}]$ -FE-PBR28 相比较,观察到成像剂 1 对脑中的表达 PBR 组织的改进的选择性。本发明的发明人观察到 $[^{18}\text{F}]$ -FE-PBR28 的全脑清除率(2 分钟比 30 分钟)与成像剂 1 之比为 1.97 比 3.46,显示未结合到 PBR 受体的任何成像剂 1 更迅速地从脑中清除。这是假设与 $[^{18}\text{F}]$ -FE-PBR28 相比对于成像剂 1 观察到较高信背比的原因。

[0054] 图 1 表示注射后至多 60 分钟各化合物在脑中的生物分布。曲线显示,在注射后 30 分钟处,与 [¹⁸F]-FE-PBR28 相比较,与脑的其余部分相比,体内成像剂 1 更多地保留在嗅球 (OB) 中,证明与先前示例的体内成像剂 [¹⁸F]-FE-PBR28 比较,体内成像剂 1 对于 PBR 具有改进的选择性。此外,曲线说明,与 [¹⁸F]-FE-PBR28 比较,成像剂 1 的清除特性更利于体内成像。

[0055] 制备方法

[0056] 另一方面,本发明提供制备本发明的上述体内成像剂的方法,所述方法包括使所述放射性同位素的合适来源与式 II 的前体化合物反应:

[0057]



[0058] 其中：

[0059] R^{11-13} 中的一个包含前体基团 ; 且其余的 R^{11-13} 分别如对于式 I 的 R^{1-3} 所定义, 且任选包含保护基团 ;

[0060] A^{11-17} 分别如对于式 I 的 A^{1-7} 所定义, 且任选包含保护基团,

[0061] 前提为当 A¹⁷ 为 N 且 A¹¹、A¹² 和 A¹⁴⁻¹⁶ 都为 CH 时：

[0062] A^{13} 为 CH; 且

[0063] R^{13} 为氢。

[0064] “前体化合物”包括放射性标记的化合物的非放射性衍生物,其经设计以使得与适于体内成像的所述放射性同位素的方便的化学形式的化学反应部位特异性地发生;可在最低数量的步骤(理想地,单一步骤)中进行;且不需要显著的纯化(理想地无需进一步纯化)以得到所要的体内成像剂。这类前体化合物为合成的且可以优良的化学纯度方便地得到。所述前体化合物可任选包含前体化合物的某些官能团的保护基团。所述前体化合物可以溶液形式提供于试剂盒中或适合与自动合成设备一起使用的盒中,或者供选地连接到固体载体。所述试剂盒和盒形成本发明的另外方面且将在下文更详细地论述。

[0065] 术语“保护基团”是指抑制或遏制不合意的化学反应的基团,但被设计为反应性

足以使其可以在足够温和以致不会改变分子其余部分的条件下从所述官能团上解离。在脱保护之后,得到所要的活体内成像剂。本领域技术人员众所周知保护基团且其描述在‘Protective Groups in Organic Synthesis(有机合成中的保护基团)’,Theodora W. Greene 和 Peter G. M. Wuts(第三版, John Wiley & Sons, 1999) 中。

[0066] 术语“所述放射性同位素的合适来源”是指可与前体化合物的取代基反应使得放射性同位素共价连接到前体化合物的化学形式的放射性同位素。

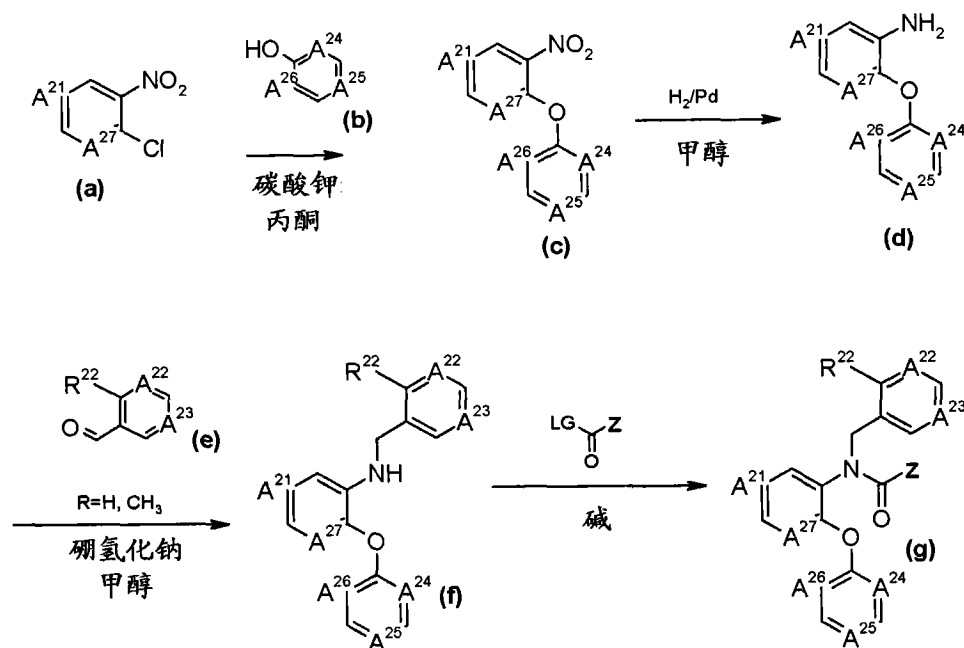
[0067] 概括地讲,使前体化合物与所述放射性同位素的合适来源“反应”的步骤包括在适于以尽可能高的放射化学产率(RCY)形成所要体内成像剂的反应条件下使两种反应物在一起。在下文实验部分中提供一些更详细的路径。

[0068] 现在描述得到本发明的多种体内成像剂的通用方法。技术人员将能够在没有任何过度实验的情况下应用下面描述的教导以在本发明的整个范围内得到体内成像剂。

[0069] Okubu 等(2004Bioorg. Med. Chem. ;12 :423-38) 描述了得到非放射性芳氧基酰苯胺(aryloxyanilide) 化合物的方法。得到类似于本发明的体内成像剂的体内成像剂的合成方案由 Briard 等(J. Med. Chem. 2008 ;51 ;17-31);Wilson 等(Nuc. Med. Biol. 2008 ;35 ;305-14) 和 Zhang 等(J. Med. Chem. 2007 ;50 :848-55) 描述。这些现有技术方法可容易地用以得到适于得到本发明的体内成像剂的前体化合物。

[0070] 以下方案 I 为得到适于制备本发明的体内成像剂的前体化合物的通用反应方案:

[0071]



方案 1

[0072] R^{22} 为羟基、烷氧基或卤代烷氧基, LG 为离去基团, 诸如氯离子或溴离子, Z 为 $(CH_2)_x-Y$, 其中 x 为 1-3, 且 Y 为氢或可由适于体内成像的放射性同位素的合适来源置换的基团, 且 A^{21-27} 分别如本文对于 A^{1-7} 所定义。

[0073] 在发生亲核性芳族取代时,使邻位氯硝基芳族化合物 (a) 与羟基芳族化合物 (b) 在碱性条件下反应。硝基通过氢化还原得到相应苯胺 (d)。用芳醛 (e) 进行还原性烷基化得到苄胺 (f)。乙酰化得到乙酰氧基酰胺 (g)。根据用于标记的放射性同位素, (g) 本身可

为前体化合物,或者可转化为前体化合物,这在下文进一步论述。

[0074] 当所述体内成像剂的放射性同位素为 ^{18}F 时,放射性氟原子可形成氟代烷基或氟代烷氧基的一部分,因为烷基氟化物对体内新陈代谢耐受。或者,放射性原子可经直接共价键连接到芳环。

[0075] 放射性氟化可使用 $^{18}\text{F}^-$ 氟化物与在诸如烷基溴、甲磺酸烷基酯或对甲苯磺酸烷基酯的具有优良离去基团的前体化合物中的合适化学基团反应经由直接标记来进行。 ^{18}F 还可以通过用 ^{18}F -氟代烷基溴化物、甲磺酸 ^{18}F -氟代烷基酯或甲磺酸 ^{18}F -氟代烷基酯进行羟基的 O-烷基化来引入。

[0076] 对于芳基体系来说,对芳基重氮盐、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 衍生物的合适路径。

[0077] 或者,用 ^{18}F 标记可通过从前体化合物亲核置换离去基团来实现。合适的离去基团包括氯离子、溴离子、碘离子、甲苯磺酸根、甲磺酸根和三氟甲磺酸根。这类衍生物为用于制备本发明的体内成像化合物的前体化合物。

[0078] 另一对策是使如上定义的合适离去基团置于前体化合物上存在的烷基酰胺基团上。以这种方式,前体化合物可在一个步骤中通过与 ^{18}F -氟离子 ($^{18}\text{F}^-$) 的合适来源的反应来标记, ^{18}F -氟离子 ($^{18}\text{F}^-$) 的合适来源通常作为水溶液从核反应 $^{18}\text{O}(\text{p}, \text{n})^{18}\text{F}$ 得到且通过加入阳离子平衡离子且随后除去水而具有反应性。对于该方法来说,前体化合物通常被选择性地化学保护,以使得放射性氟化在化合物上的特定部位发生。合适的保护基团为先前已经提到的保护基团。

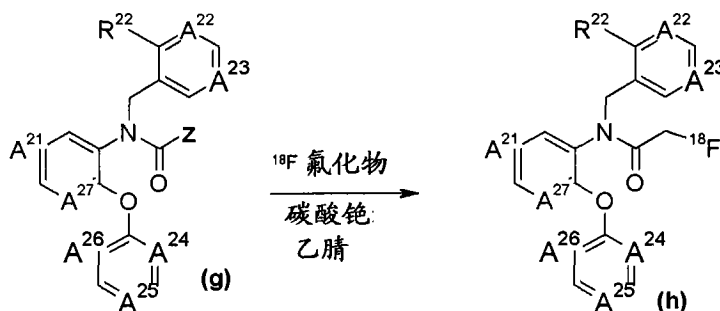
[0079] 当放射性同位素为 ^{18}F 时,优选前体化合物包括:

[0080] (i) 用于亲核取代的烷基卤化物或磺酸烷基酯(诸如烷基溴、甲磺酸烷基酯或对甲苯磺酸烷基酯);或

[0081] (i) 羟基(用于通过用例如 $^{18}\text{F}(\text{CH}_2)_3\text{OMs}$ 或 $^{18}\text{F}(\text{CH}_2)_3\text{Br}$ 进行羟基的 O-烷基化引入 ^{18}F)。

[0082] 在以下方案 2(其为上文方案 1 的继续)中, Z 为 $-(\text{CH}_2)-$ 溴化物或 $-(\text{CH}_2)-$ 氯化物。在碱性条件下用 ^{18}F -氟离子对其处理得到标记的 ^{18}F 氟乙酰基化合物 (h), 即, 式 I 的体内成像剂, 其中 R^1 包含 ^{18}F 。

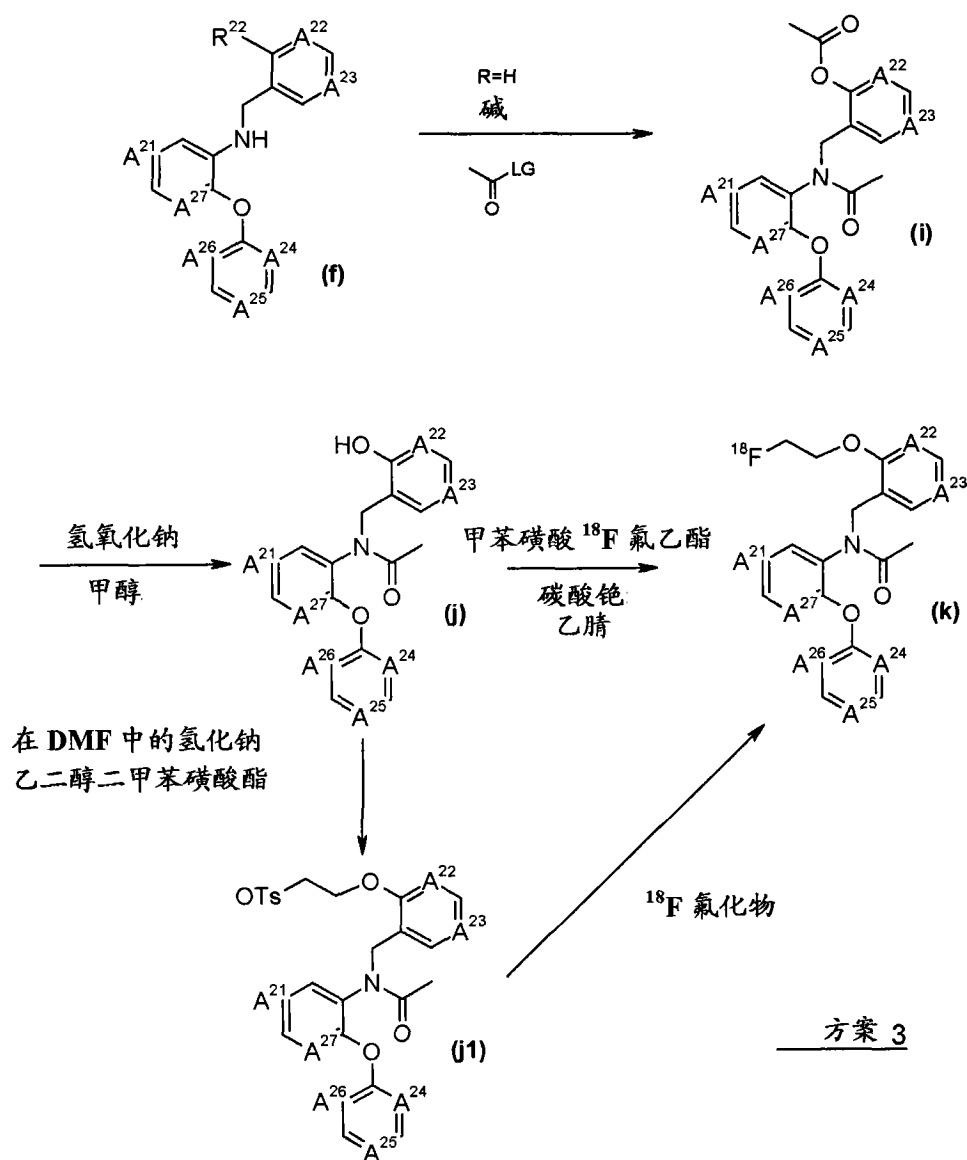
[0083]



方案 2

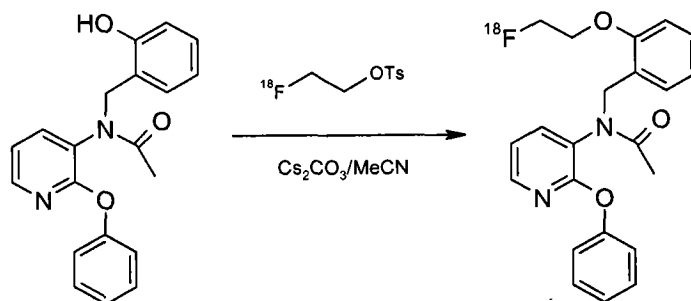
[0084] 在以下方案 3(其从上文方案 1 的 (f) 继续)中, (f) 的 R^{22} 为羟基且 (f) 与乙酰基-LG 的乙酰化得到乙酰氧基酰胺 (i)。乙酸酯的水解得到醇 (j), 醇 (j) 用甲磺酸 ^{18}F 氟乙酯和氢化钠烷基化以得到 ^{18}F 氟乙氧基化合物 (k), 即, 式 I 的体内成像剂, 其中 R^2 包含 ^{18}F 。

[0085]



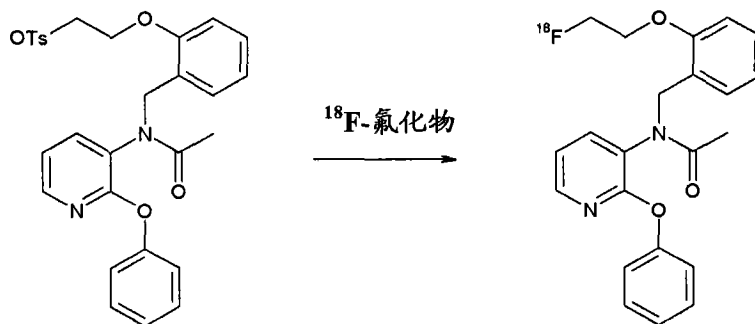
[0086] 成像剂 1 也可经由下述路径得到：

[0087]



[0088] 仍参照方案 3, 同一体内成像剂 (k) 可通过用包含离去基团的前体化合物的 ^{18}F -氟化物直接标记得到的。这种直接标记的前体 (其中离去基团为甲苯磺酸根) 可通过使 (j) 与特定烷二醇二甲苯磺酸酯的反应以产生 (j1) 来得到。接着, (j1) 可用 ^{18}F -氟化物直接标记以得到 ^{18}F -氟乙氧基化合物 (k)。成像剂 1 也可经由该路径得到：

[0089]



成像剂 1

[0090] 为了得到其中放射性同位素为放射性碘的本发明的体内成像剂, 优选的前体化合物为包含经历亲电或亲核碘化或经历与标记的醛或酮的缩合的衍生物的前体化合物。第一类的实例有:

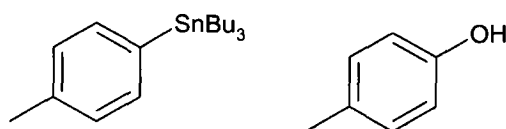
[0091] (a) 有机金属衍生物, 诸如三烷基锡烷 (例如, 三甲基锡烷基或三丁基锡烷基) 或三烷基硅烷 (例如, 三甲基甲硅烷基) 或有机硼化合物 (例如硼酸酯或有机三氟硼酸酯);

[0092] (b) 对于亲电碘化活化的芳环 (例如, 酚) 和对于亲核碘化活化的芳环 (例如, 芳基碘鎓盐、芳基重氮盐、芳基三烷基铵盐或硝基芳基衍生物)。

[0093] 对于放射性碘化, 所述前体化合物优选包括: 芳基碘或溴化物 (以容许放射性碘交换); 活化的前体化合物芳环 (例如, 酚基); 有机金属前体化合物 (例如, 三烷基锡、三烷基甲硅烷基或有机硼化合物); 或有机前体化合物, 诸如三氮烯或用于亲核取代的优良的离去基团, 诸如碘鎓盐。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。合适的硼酸酯有机硼化合物及其制备由 Kabalka 等 (Nucl. Med. Biol., 2002 ;29 :841-843 和 2003 ;30 :369-373) 描述。合适的有机三氟硼酸酯及其制备由 Kabalka 等 (Nucl. Med. Biol., 2004 ;31 :935-938) 描述。用于放射性碘化的优选的前体化合物包括有机金属前体化合物, 最优选为三烷基锡。

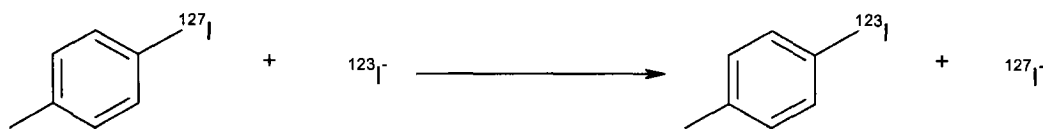
[0094] 放射性碘可连接的芳基的实例如下:

[0095]



[0096] 两者都含有容许放射性碘容易地取代到芳环上的取代基。含有放射性碘的供选取代基可通过经放射性卤素交换的直接碘化合成, 例如:

[0097]



[0098] 例如, 在适于得到本发明的放射性碘化的体内成像剂的前体化合物中, 式 III 的 R^{21} 或 R^{23} 中的任一个连同其所连接的芳基一起形成:

[0099] (i) 被有机金属衍生物或有机硼化合物取代的芳环;

[0100] (ii) 对于亲电放射性碘化活化的芳环 (例如, 酚); 或

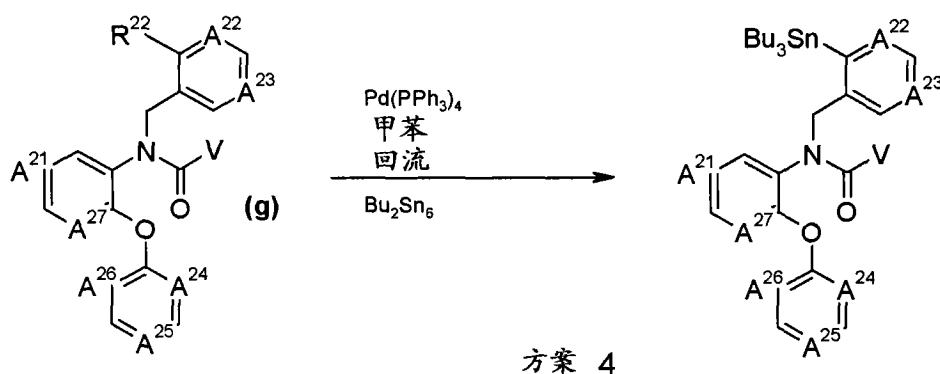
[0101] (iii) 对于亲核放射性碘化活化的芳环 (例如, 芳基碘鎓盐、芳基重氮盐、芳基三

烷基铵盐或硝基芳基衍生物)。

[0102] 这些前体化合物可通过放射性碘取代容易地转化为本发明的放射性碘化的体内成像剂。

[0103] 具有与本发明的体内成像剂类似结构的放射性碘化化合物由 Zhang 等 (2007 J. Med. Chem. ;50 :848-55) 描述。这些化合物通过经由三丁基锡烷前体化合物的放射性碘化将放射性碘引入苯环上来得到。可使用类似方法来得到本发明的放射性碘化的体内成像剂,如下文方案 4 中所说明,其中 (g) 的 R^{22} 为溴化物 (其中方案 4 为上文方案 1 的继续)。

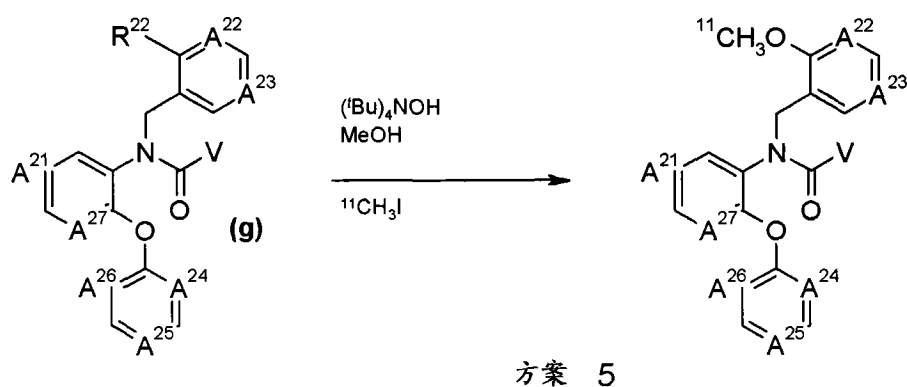
[0104]



[0105] 式 I 化合物 (其中 R^2 或 R^3 为放射性溴) 可通过如上文对于式 I 的放射性碘化化合物所述的前体化合物的放射性溴化来得到。Kabalka 和 Varma 已经综述了用于合成包括放射性溴化化合物的放射性卤化化合物的各种方法 (Tetrahedron 1989 ;45 (21) :6601-21)。

[0106] 本发明的 ^{11}C - 标记的体内成像剂可通过使前体化合物 (其为所述体内成像剂的去甲基化型式) 与 ^{11}C 碘化甲烷反应而以直接方式合成。这种方法由 Briard 等 (2008 J. Med. Chem. ;51 :17-30) 描述以得到 ^{11}C - 标记的芳氧基酰苯胺 (aryloxyanilide) 化合物。由 Briard 描述的方法可使用不同原料容易地修改以得到本发明的 ^{11}C - 标记的体内成像剂。下文方案 5 (其为上文方案 1 的继续) (其中 (g) 的 R^{22} 为羟基) 说明了可如何修改 Briard 等的教导来得到本发明的体内成像剂,其中放射性同位素为 ^{11}C :

[0107]



[0108] 还可以通过使所要体内成像剂的特定烃的格利雅 (Grignard) 试剂与 $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ 反应来得到与前体化合物中的胺基反应的 ^{11}C 试剂来结合 ^{11}C , 从而产生目标 ^{11}C - 标记的体内成像剂。格利雅试剂包含在放射性标记的所要部位处的卤化镁前体基团。

[0109] 因为 ^{11}C 的半衰期仅有 20.4 分钟,重要的是 ^{11}C 标记中间体具有高比活性且因此使用尽可能迅速的反应方法生成。这类 ^{11}C - 标记技术的透彻评述可见于 Antoni 等,“Aspects

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

[0110] 本发明的前体化合物理想地以无菌不致热的形式提供。所述前体化合物因此可用于制备包含体内成像剂以及适于哺乳动物给药的生物相容的载体的药物组合物。所述前体化合物还适合作为组分包括在用于制备这类药物组合物的试剂盒中。

[0111] 在一个优选的实施方案中,所述前体化合物以溶液形式提供或作为试剂盒或设计用于自动合成设备中的盒的一部分而提供。这些方面在关于本发明的其他方面的下文中更详细地论述。

[0112] 在另一优选的实施方案中,所述前体化合物结合到固相。所述前体化合物优选经供给以共价连接到固体载体基质上。以这种方式,所要产物以溶液形式形成,而原料和杂质保持与固相结合。作为这类体系的实例,用 ^{18}F - 氟化物进行固相亲电氟化的前体化合物描述在 WO 03/002489 中,且用 ^{18}F - 氟化物进行固相亲核氟化的前体化合物描述在 WO 03/002157 中。

[0113] 用于本发明的制备方法的最优选的前体化合物包括选自烷基溴、甲磺酸烷基酯、对甲苯磺酸烷基酯、三烷基锡烷、三烷基硅烷或有机硼化合物的前体。这些最优选的前体化合物本身形成本发明的单独方面。

[0114] 放射性药物组合物

[0115] 在另一方面,本发明提供“放射性药物组合物”,其为以适合哺乳动物给药形式的包含本发明的体内成像剂以及生物相容的载体的组合物。

[0116] “生物相容的载体”为流体,特别是液体,可以将体内成像剂悬浮或溶解在其中,以使放射性药物组合物生理学耐受,即可以在无毒性或没有过度不适的情况下给予哺乳动物身体。所述生物相容的载体合适地为可注射的载液,诸如无菌、无热原的注射用水;水溶液,诸如盐水(其可有利地平衡,以使得注射用最终产品是等渗而不是低渗的);一种或多种张力调节物质(例如,血浆阳离子与生物相容的抗衡离子的盐)、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)或其他非离子多元醇材料(例如,聚乙二醇、丙二醇和类似物)的水溶液。所述生物相容的载体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亲油的化合物或制剂。优选所述生物相容的载体为无热原的注射用水、等渗盐水或乙醇水溶液。静脉注射用的生物相容的载体的 pH 合适地在 4.0-10.5 范围内。

[0117] 本文已经描述了在包含在本发明的放射性药物组合物中时所述体内成像剂的合适和优选的实施方案。

[0118] 所述放射性药物组合物可胃肠外给药,即通过注射给药,且其最优选为水溶液。这类组合物可任选含有其他成分,诸如缓冲剂;药学上可接受的助溶剂(例如,环糊精或表面活性剂,诸如普卢兰尼克(Pluronic)、吐温(Tween)或磷脂);药学上可接受的稳定剂或抗氧化剂(诸如,抗坏血酸、龙胆酸或对氨基苯甲酸)。在本发明的体内成像剂作为放射性药物组合物提供的情况下,用于制备所述体内成像剂的方法包括得到放射性药物组合物所需要的步骤,例如,除去有机溶剂、加入生物相容的缓冲剂和任何任选的其他成分。对于肠胃外给药,还需要采用确保放射性药物组合物为无菌且不致热的步骤。

[0119] 试剂盒和盒

[0120] 在一个优选的实施方案中,用于制备本发明的体内成像剂的方法借助于试剂盒或使用可插进自动合成器中的盒进行。这些试剂盒和盒继而形成本发明的其他方面,且特别便于制备如本文定义的本发明的放射性药物组合物。

[0121] 本发明的试剂盒包含在密封容器中的本发明的前体化合物。“密封容器”优选容许保持无菌完整性和/或放射安全性,以及任选有惰性顶空气体(例如氮气或氩气),同时容许通过注射器加入和取出溶液。优选的密封容器为隔封小瓶,其中用顶封(overseal)(通常为铝)压接上气密盖子。这类密封容器具有闭封可经受住真空(如果需要)例如以改变顶空气体或脱气溶液的另外优势。

[0122] 本文已经描述了在用于本发明的试剂盒中时所述前体化合物的合适和优选的实施方案。

[0123] 供试剂盒使用的前体化合物可在无菌制造条件下使用以得到所要无菌无热原的材料。所述前体化合物或者可在非无菌条件下使用,接着使用例如 γ 照射、热压处理、干热或化学处理(例如用环氧乙烷)来最终杀菌。优选所述前体化合物以无菌无热原形式提供。最优选所述无菌无热原化合物提供在如上所述的密封容器中。

[0124] 优选所述试剂盒的部件为一次性的以使试验之间污染可能性最小并确保无菌和品质保证。

[0125] 另一方面,本发明提供可插进用于合成本发明的体内成像剂的适当改造的自动合成器中的盒。具体地说, ^{18}F -放射性示踪剂现在常在自动放射合成设备上方便地制备。存在这类设备的数种市售实例,包括 TracerlabTM和 FASTlabTM(二者都购自 GE Healthcare)。放射化学通过将盒安装到自动合成设备上而在该设备上进行。所述盒通常包括流体路径、反应容器和用于接收试剂小瓶的口以及放射性合成清除步骤后使用的任何固相提取柱筒(cartridge)。

[0126] 用于自动合成本发明的体内成像剂的盒包括:

[0127] (i) 含有如本文定义的前体化合物的容器;和

[0128] (ii) 用于用适于体内成像的放射性同位素的合适来源洗脱容器的装置。

[0129] 所述盒另外可包括:

[0130] (iii) 用于除去过量的所述放射性同位素的离子交换柱筒;和任选的

[0131] (iv) 用于使所得放射性标记的产物脱保护以形成如本文定义的体内成像剂的柱筒。

[0132] 自动合成需要的试剂、溶剂和其他消耗品还可连同诸如光盘传播软件的数据媒体一起包括,其允许自动合成器以满足浓度、体积、传送时间等的最终用户需求的方式操作。

[0133] 使用方法

[0134] 在又一方面,本发明提供用于确定受试者中 PBR 表达的分布和/或程度的体内成像方法,其包括:

[0135] (i) 给予所述受试者如本文定义的体内成像剂;

[0136] (ii) 让所述体内成像剂结合到所述受试者体内的 PBR;

[0137] (iii) 通过由所述体内成像剂的放射性同位素发射的体内成像程序信号检测;

[0138] (iv) 产生表示所述信号的位置和/或量的图像;和

[0139] (v) 测定所述受试者中 PBR 表达的分布和程度,其中所述表达与由所述体内成像剂发射的所述信号直接相关。

[0140] 对于本发明的体内成像方法,所述体内成像剂的合适和优选的方面如在说明书中早先定义。

[0141] “给予”体内成像剂优选以非胃肠形式进行且最优选在静脉内进行。静脉内路径代表将体内成像剂递送至整个受试者身体、因此还穿过血脑屏障 (BBB) 并与表达在所述受试者体内的 PBR 相接触的最有效的方式。本发明的体内成像剂优选作为如本文定义的本发明的药物组合物给药。本发明的体内成像方法还可被理解为包括对已预给予本发明的体内成像剂的受试者进行的上文定义的步骤 (ii)-(v)。

[0142] 在给药步骤之后且在检测步骤之前,让体内成像剂结合到 PBR。例如,当受试者为完整的哺乳动物时,体内成像剂将动态地穿过哺乳动物身体,与其中的各种组织接触。体内成像剂一旦接触到 PBR,则发生特异性相互作用使得体内成像剂从具有 PBR 的组织中的清除比从没有 PBR 或具有较少 PBR 的组织中的清除耗时久。将到达某一时间点,在该时间点能根据结合到具有 PBR 的组织的体内成像剂与在没有 PBR 或具有较少 PBR 的组织中结合的体内成像剂之比来检测体内成像剂与 PBR 的特异性结合。该比率理想地为 2 : 1 或更大。

[0143] 本发明方法的“检测”步骤包括借助于对由放射性同位素发射的信号敏感的检测器来检测所述信号。该检测步骤也可被理解为信号数据的获取。单光子发射断层摄影 (SPECT) 和正电子发射断层摄影 (PET) 是供本发明方法用的最合适的体内成像程序。PET 是供本发明方法用的优选的体内成像程序。

[0144] 本发明方法的“产生”步骤通过计算机进行,其对所获取的数据信号施行重建算法以产生数据集。随后利用该数据集来产生表示由所述放射性同位素发射的信号的位置和/或量的图像。所发射的信号与 PBR 的表达直接相关,使得“测定”步骤可通过评估所产生的图像来进行。

[0145] 本发明的“受试者”可为任何人类或动物受试者。优选本发明的受试者为哺乳动物。最优选所述受试者为完整的哺乳动物身体体内。在一个特别优选的实施方案中,本发明的受试者为人类。所述体内成像方法可用来研究健康受试者或已知或怀疑具有与 PBR 异常表达相关的病理性状况 (“PBR 疾病”) 的受试者中的 PBR。优选所述方法涉及已知或怀疑具有 PBR 疾病的受试者的体内成像,因此可用作诊断所述疾病的方法的一部分。其中体内成像将有用的这类 PBR 疾病的实例包括神经病理学疾病,诸如帕金森氏症、多发性硬化、阿尔茨海默氏症和亨廷顿氏病,其中存在神经炎症。可用本发明的化合物成像的其他 PBR 疾病包括神经痛、关节炎、哮喘、动脉粥样硬化以及诸如结肠直肠癌和乳腺癌的恶性疾病。本发明的体内成像剂特别适于使中枢神经系统 (CNS) 中的 PBR 表达体内成像。

[0146] 在一个供选的实施方案中,本发明的体内成像方法可在对所述受试者的治疗方案过程中重复进行,所述方案包括给予药物以抗击 PBR 疾病。例如,本发明的体内成像方法可在用药物治疗以抗击 PBR 疾病之前、期间和之后进行。以这种方式,可随时间监测所述治疗的效果。对于该实施方案来说,优选所述体内成像程序为 PET。PET 具有优良的灵敏性和分辨率,以使得随时间可以观察到病变的甚至相当小的改变,这对于治疗监测有利。PET 扫描器通常测量皮摩尔范围内的放射性活性浓度。微 PET 扫描器现在逼近约 1mm 的空间分辨率,且临床扫描器的空间分辨率约为 4-5mm。

[0147] 在另一方面,本发明提供诊断 PBR 疾病的方法。本发明的诊断方法包括如上定义的体内成像方法以及使 PBR 表达的分布和程度归于特定临床现象的另一步骤 (vi) (即推定医学决策阶段)。

[0148] 另一方面,本发明提供用于本文定义的诊断方法的如本文定义的体内成像剂。

[0149] 在又一方面,本发明提供供制造用于如本文定义的诊断方法的如本文定义的放射性药物组合物用的如本文定义的体内成像剂。

[0150] 现在通过一系列非限制性实例说明本发明。

[0151] 实施例简述

[0152] 实施例 1 描述非放射性成像剂 1 的合成。

[0153] 实施例 2 描述非放射性成像剂 18 的合成。

[0154] 实施例 3 描述非放射性成像剂 19 的合成。

[0155] 实施例 4 描述用于成像剂 1 的直接标记的前体化合物的合成。

[0156] 实施例 5 描述成像剂 1 的合成。

[0157] 实施例 6 描述用于确定成像剂对 PBR 的结合亲和力的体外效能测定。

[0158] 实施例 7 描述用于在静脉内给药之后确定成像剂的生物分布的动物模型。

[0159] 实施例中使用的缩写表

[0160] °C 摄氏温度

[0161] aq 水溶液

[0162] DMF 二甲基甲酰胺

[0163] DMSO 二甲亚砜

[0164] g 克

[0165] h 小时

[0166] K_i 半最大抑制所需要的化合物的浓度

[0167] MBq 兆贝可勒尔 (megabequerels)

[0168] mg 毫克

[0169] min 分钟

[0170] ml 毫升

[0171] mM 毫摩尔浓度

[0172] mmol 毫摩尔

[0173] n 实验编号

[0174] NMR 核磁共振

[0175] PBR 外周苯并二氮杂~~草~~受体

[0176] RT 室温

[0177] TLC 薄层色谱

[0178] Tris 三(羟甲基)氨基甲烷

[0179] UV 紫外线

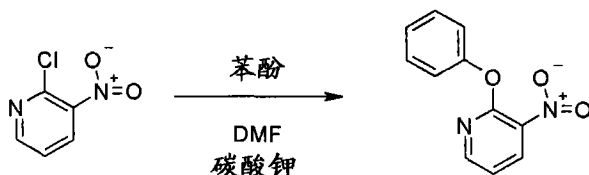
实施例

[0180] 实施例 1:合成 N-[2(2- 氟乙氧基) 苄基]-N-(2- 苯氧基吡啶-3- 基) 乙酰胺 (非

放射性成像剂 1)

[0181] 1(i) 2-苯氧基-3-硝基吡啶

[0182]



[0183] 在 70℃ 下将在 DMF (50ml) 中的 2-氯-3-硝基吡啶 (10g, 63mmol) 用苯酚 (8g, 85mmol) 和碳酸钾 (15.4g, 1.76mmol) 处理 2 小时, 随后在室温下搅拌过夜。随后将反应物在高真空下浓缩成胶状物且用乙酸乙酯 (50ml) 和水 (150ml) 的混合物稀释并搅拌。将乙酸乙酯溶液分离, 经硫酸镁干燥并在真空中浓缩成胶状物。将水溶液另外用 50ml 乙酸乙酯再萃取, 将乙酸乙酯层分离, 经加到先前乙酸乙酯萃取物中的硫酸镁干燥并在真空中浓缩以得到黄色结晶固体。将固体用乙醚 (20ml) 洗涤并通过过滤收集以得到 2-苯氧基-3-硝基吡啶 (10.49g, 46.5mmol, 73.8%) 的晶体。将母液弃去。

[0184] ^1H NMR (CDCl_3) 7.18 (3H, m, ArH), 7.3 (1H, m, ArH), 7.45 (2H, t, ArH), 8.34 (2H, m, ArH).

[0185] ^{13}C NMR (CDCl_3) 118.3, 121.6, 125.7, 129.6, 134.5, 135.4, 151.7, 152.5, 155.8。

[0186] 1(ii) 2-苯氧基-3-氨基吡啶

[0187]



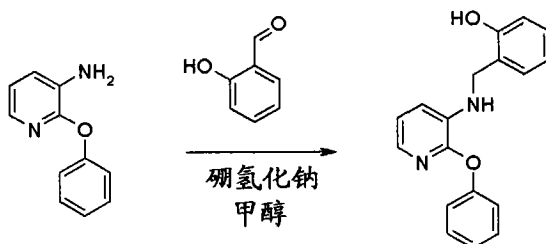
[0188] 在氢气氛下在 30℃ 下将在甲醇 (250ml) 中的 2-苯氧基-3-硝基吡啶 (8.0g, 37mmol) 用披钼炭 (800mg) 处理 2 小时。存在氢气的迅速吸收且在回落之前随着温度升高到 48℃ 存在可检测的放热量。随后反应物经硅藻土过滤以得到无色溶液, 将无色溶液在高真空下浓缩以得到在静置时结晶的油状物 2-苯氧基-3-氨基吡啶 (6.8g, 36mmole, 98%)。

[0189] ^1H NMR (CDCl_3) 3.96 (2H, brs, NH_2), 6.86 (1H, m, ArH), 7.00 (1H, m, ArH); 7.16 (3H, m, ArH), 7.36 (2H, m, ArH), 7.39 (1H, m, ArH).

[0190] ^{13}C NMR (CDCl_3) 119.4, 120.6, 122.0, 124.2, 129.5, 131.9, 135.6, 151.6, 154.2。

[0191] 1(iii) 2-[(2-苯氧基-吡啶-3-基氨基)-甲基]-苯酚

[0192]



[0193] 在氮气氛下在剧烈搅拌下将 2-苯氧基-3-氨基吡啶 (6g, 32.25mmol) 用邻水杨醛 (即 2-羟基-苯甲醛) (6g, 50mmol) 和甲苯 (10ml) 处理且在 90℃ 下加热 1 小时。溶液变

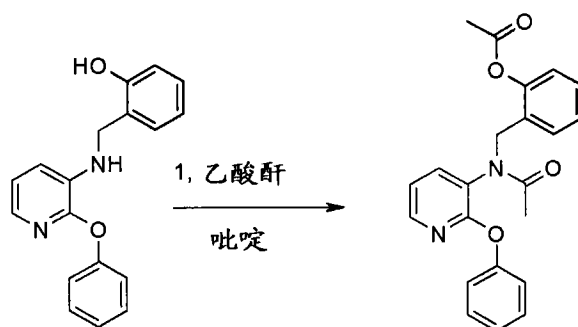
黄色且均匀。随后将反应物冷却到 0℃, 此时其凝固, 且将其用甲醇 (100ml) 稀释, 此时固体全部溶解, 且将其经 20 分钟的时间用逐份的硼氢化钠 (3.7g, 97.5mmol) 处理。在此期间形成白色沉淀物。随后让反应物升至室温并另外搅拌 30 分钟。加入甲酸 (3ml) 且另外搅拌反应物 18 小时。使固体从反应物中结晶, 通过过滤收集 (7.568g) 且在真空中干燥。将母液在真空中浓缩到约 30ml 且随后收集另一批晶体 (2.2568g)。使固体从氯仿中重结晶以得到 2-[(2-苯氧基-吡啶-3-基氨基)甲基]-苯酚 (8.5g, 29.1mmol, 90%)。

[0194] ^1H NMR (CDCl_3) 1.69 (1H, brs, NH); 4.45 (2H, s, CH_2N); 4.75 (1H, brs, OH), 6.8-7.7 (12H, m, ArH)。

[0195] ^{13}C NMR (CDCl_3) 46.9, 116.5, 119.3, 120.2, 120.4, 121.0, 121.5, 124.7, 128.8, 129.3, 129.6, 131.5, 133.0, 151.5, 152.0, 156.0。

[0196] 1(iv) 乙酸 2-[(2-苯氧基-吡啶-3-基乙酰基氨基)-甲基]-苯酚酯

[0197]



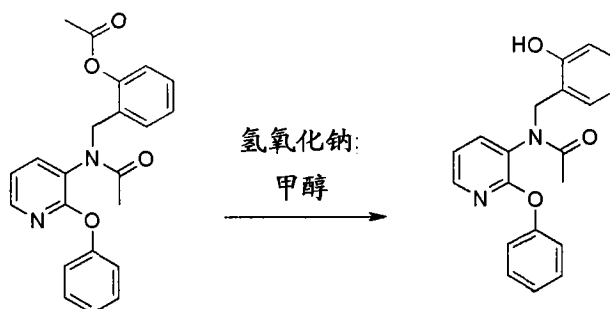
[0198] 在氮气氛下将在二氯甲烷 (10ml) 中的 2-[(2-苯氧基-吡啶-3-基氨基)-甲基]-苯酚 (1g, 3.42mmol) 用乙酸酐 (1.39g, 13.6mmol) 和吡啶 (1.074g, 13.6mmol) 处理且在 20℃ 下搅拌 18 小时。随后将反应物用二氯甲烷 (50ml) 稀释且用 5N 盐酸 (20ml) 洗涤以除去吡啶, 将分离的有机层经硫酸镁干燥且在高真空中浓缩成在静置时结晶的胶状物。从乙醚和石油醚中重结晶以得到白色固体乙酸 2-[(2-苯氧基-吡啶-3-基乙酰基氨基)-甲基]-苯酚酯 (1.05g, 2.79mmol, 81%)。

[0199] ^1H NMR (CDCl_3) 1.93 (3H, s, CH_3), 2.25 (3H, s, CH_3), 4.37 (2H, d, CH) 和 5.54 (2H, d, CH) 以及 CH_2N , 6.5-7.5 (10H, m, ArH), 8.0 (1H, d, ArH)。

[0200] ^{13}C NMR (CDCl_3) 20.9, 22.1, 45.4, 118.8, 121.2, 122.7, 125.1, 125.7, 125.9, 128.8, 129.0, 129.6, 131.9, 140.0, 147.0, 1249.5, 153.1, 159.4, 169.7, 170.1。

[0201] 1(v) N-(2-羟基苄基)-N-(2-苯氧基-吡啶-3-基)-乙酰胺

[0202]



[0203] 将在甲醇 (20ml) 中的 N-(2-乙酰氧基苄基)-N-(2-苯氧基-吡啶-3-基)-乙酰胺 (0.5g, 1.71mmol) 用氢氧化钠 (212mg, 5.3mmol) 处理并在室温下搅拌 30 分钟。在二氧化硅

上用 20% 乙酸乙酯 / 二氯甲烷进行的薄层色谱表明乙酸酯 (令人惊讶地) 完全转化为洗脱更快的苯酚。随后反应物用乙酸 (约 318mg, 5.3mmol) 调节到中性 (通过石蕊试纸监测) 并在真空中浓缩以得到白色固体。使固体在二氯甲烷 (50ml) 和水 (50ml) 之间分配。将二氯甲烷层分离, 经硫酸镁干燥且在真空中浓缩, 得到固体 N-(2-羟基苄基)-N-(苯氧基吡啶-3-基)-乙酰胺 (411mg, 1.22mmol, 91%)。

[0204] ^1H NMR (CDCl_3) 2.01 (3H, s, CH_3), 4.63 (1H, s), 5.02 (1H, s) 以及 CH_2N , 6.6-7.4 (11H, m, ArH), 8.17 (1H, d, ArH), 9.34 (1H, s, OH)。

[0205] ^{13}C NMR (CDCl_3) 21.7, 49.7, 117.7, 118.9, 119.25, 121.3, 121.6, 125.3, 125.5, 129.6, 130.3, 131.3, 138.8, 147.7, 152.7, 156.1, 159.1, 173.4。

[0206] 1(vi) N-[2(2-氟乙氧基)苄基]-N-(2-苯氧基吡啶-3-基)乙酰胺

[0207]



[0208] 在氮气氛围下将在 DMF (10ml) 中的 N-[2(2-羟基)苄基]-N-(2-苯氧基吡啶-3-基)乙酰胺 (300mg, 0.898mmol) 用氢化钠 (96mg, 2.4mmol) 和甲苯磺酸 2-氟乙酯 (527g, 2.4mmol) 处理且在 30°C 下搅拌 1 小时。通过在紫外光下目测用 20% 乙酸乙酯 / 二氯甲烷进行的 TLC 来监测反应。这表明在 1 小时之后完成洗脱缓慢的斑点的形成。反应物随后通过加入乙酸 (1ml) 淬灭且在高真空中浓缩以得到油状物。使油状物在乙酸乙酯 (100ml) 和碳酸氢钠溶液 (50ml) 之间分配。将乙酸乙酯溶液分离, 经硫酸镁干燥并在真空中浓缩成胶状物。将胶状物在二氧化硅上用 5-20% 乙酸乙酯 / 二氯甲烷中梯度洗脱以得到两个级分。收集主要在空体积中洗脱的级分 1: 甲苯磺酸氟乙酯, 在约 6 个柱体积之后洗脱的级分 2 为 N-[2(2-氟乙氧基)苄基]-N-(2-苯氧基吡啶-3-基)乙酰胺 (332mg, 0.87mmole, 97%)。

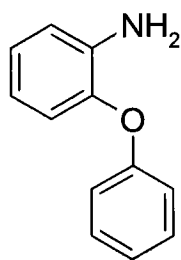
[0209] ^1H NMR (CDCl_3) 1.98 (3H, s, CH_3), 3.67 (3H, s, OCH_3), 3.9 (2H, brm, CH_2O), 4.44 和 4.60 (2H, 各 m, CH_2F), 4.86 (1H, d), 和 5.23 (1H, d) 以及 CH_2N , 6.67-7.37 (10H, m, ArH), 8.0 (1h, s, ArH)

[0210] ^{13}C NMR (CDCl_3) 22.3, 45.6, 55.6, 67.9, 68.1, 80.7, 83.0, 112.8, 113.7, 116.7, 118.6, 121.3, 125.0, 126.7, 129.5, 139.1, 146.6, 150.5, 153.2, 153.9, 159.6, 170.5。

[0211] 实施例 2: 合成 N-[2(2-氟-乙氧基)-吡啶-3-基甲基]-N-(2-苯氧基苄基)-乙酰胺 (非放射性成像剂 19)

[0212] 2(i) 2-氨基二苯基醚

[0213]



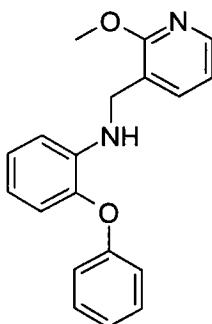
[0214] 在氢气氛下在 20-50℃下将在甲醇 (250ml) 中的 2-硝基二苯基醚 (16g, 74mmol) 与披钨炭 (1.6g) 一起振荡 30 分钟。存在氢气的迅速吸收且在最后回落之前随着温度迅速升高存在可检测的放热 20-50℃。使振荡停止短时间以控制温度以免升到高于 50℃。随后将反应物经硅藻土过滤并在高真空下浓缩以得到静置时结晶的油状物 2-氨基二苯基醚 (13.5g, 72.9mmole, 98%)。

[0215] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ_{H} 3.8 (2H, brs, NH), 6.7-6.75 (1H, m, ArH), 6.8-6.94 (2H, m, ArH), 6.94-7.1 ((4H, m, ArH), 7.25-7.4 (2H, m, ArH)。

[0216] ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) : δ_{C} 116.4, 117.1, 118.7, 120.2, 122.06, 124.9, 129.7, 138.7, 143.0, 157.5。

[0217] 2(ii) (2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-(2-苯氧基-苯基)-胺

[0218]



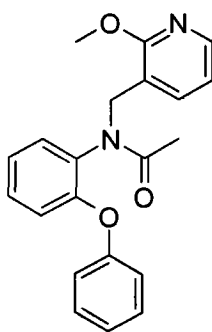
[0219] 在氮气下在 90℃下将得自步骤 2(i) 的 2-氨基二苯基醚 (1.80g, 9.8mmol) 和 2-甲氧基-3-吡啶甲醛 (2.0g, 14.6mmol) 的混合物加热 1 小时。将反应混合物冷却到 0℃且加入 MeOH (20mL), 接着经 20 分钟逐份加入硼氢化钠 (1.11g, 29.4mmol)。在室温下搅拌混合物 24 小时。加入甲酸 (2.4g, 53.0mmol, 2.0mL) 且搅拌混合物 15 分钟。在真空中除去溶剂, 将残余物用 10% 碳酸氢钠水溶液 (100mL) 淬灭, 用 DCM (2x 30mL) 萃取, 经硫酸镁干燥, 过滤且在真空下除去溶剂。粗品通过硅胶色谱用 DCM(A) : 乙酸乙酯 (B) (2% (B), 80g, 2.0CV, 60mL/min) 洗脱来纯化以得到不纯的产物。使样品从甲醇中结晶以得到 2.2g (73%) 白色固体状的 (2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-(2-苯氧基-苯基)-胺。

[0220] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ_{H} 3.90 (3H, s, OCH_3), 4.33 (2H, d, $J = 6\text{Hz}$, NCH_2), 4.73 (1H, m, NH), 6.61-6.68 (2H, m, Ph), 6.77-7.09 (6H, m, Ph), 7.27-7.34 (2H, m, Ph), 7.48 (1H, m, Ph), 和 8.03 (1H, dd, $J = 2$ 和 5Hz, Ph)。

[0221] LC-MS : m/z $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ 的计算值 : 306.1 ; 实验值 : 307.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0222] 2(iii) N-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-N-(2-苯氧基-苯基)-乙酰胺

[0223]

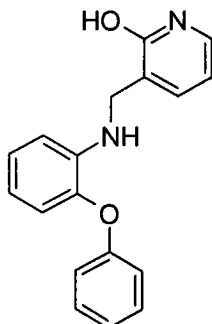


[0224] 向得自步骤 2(ii) 的 (2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-(2-苯氧基-苯基)-胺 (1.0g, 3.26mmol) 溶解于无水 DCM(15mL) 中的溶液中加入 4-(二甲氨基)吡啶 (0.01g, 0.08mmol)。将反应物冷却到 0℃ 且加入乙酰氯 (1.54g, 19.6mmol, 1.40mL)。在室温下搅拌混合物 3 小时。真空除去溶剂, 将残余物用 1N 氢氧化钠水溶液 (5mL) 淬灭, 用 DCM(2x 20mL) 萃取, 经硫酸镁干燥, 过滤且在真空中除去溶剂。粗品通过硅胶色谱法用 DCM(A) : 甲醇 (B) (5% (B), 80g, 2.0CV, 60mL/min) 洗脱来纯化以提供 1.1g (97%) 无色油状的 N-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-N-(2-苯氧基-苯基)-乙酰胺。

[0225] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ_{H} 1.97 (3H, s, COCH_3), 3.74 (3H, s, OCH_3), 4.73 (1H, d, $J = 15\text{Hz}$, NCH), 4.99 (1H, d, $J = 15\text{Hz}$, NCH), 6.72-6.91 (4H, m, Ph), 6.98-7.37 (6H, m, Ph), 7.65 (1H, dd, $J = 2$ 和 7Hz , Ph), 和 8.00 (1H, dd, $J = 2$ 和 5Hz , Ph)。

[0226] 2(iv) 3-[(2-苯氧基-苯基氨基)-甲基]-吡啶-2-醇

[0227]



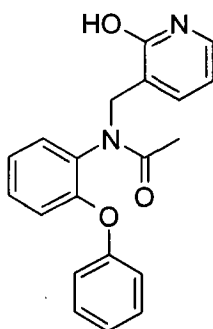
[0228] 在氮气下在 100℃ 下将得自步骤 2(iii) 的 N-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-N-(2-苯氧基-苯基)-乙酰胺 (0.60g, 1.72mmol) 在 48% 氢溴酸水溶液 (44.7g, 552.0mmol, 30mL) 中的溶液加热 24 小时。在真空中除去溶剂, 将残余物用 10% 碳酸钾水溶液 (50mL) 淬灭, 用 DCM(2x 30mL) 萃取, 经硫酸镁干燥, 过滤且在真空中除去溶剂以提供 0.51g (100%) 胶状的 3-[(2-苯氧基-苯基氨基)-甲基]-吡啶-2-醇。

[0229] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ_{H} 4.32 (2H, s, NCH_2), 4.90 (1H, s, br, NH), 6.22 (1H, t, $J = 7\text{Hz}$, Ph), 和 6.60-7.44 (12H, m, Ph)。

[0230] LC-MS : m/z $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ 的计算值 : 292.1 ; 实验值 : 293.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0231] 2(v) N-(2-羟基-吡啶-3-基甲基)-N-(2-苯氧基-苯基)-乙酰胺

[0232]



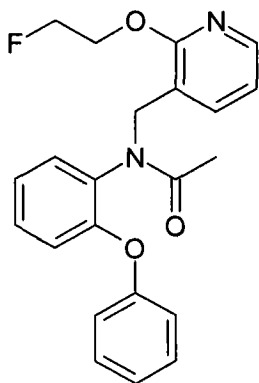
[0233] 向得自步骤 2(iv) 的 3-[(2-苯氧基-苯基氨基)-甲基]-吡啶-2-醇 (0.51g, 1.74mmol) 溶解于无水 DCM(20mL) 中的溶液中加入 4-(二甲氨基)吡啶 (0.01g, 0.08mmol)。将反应物冷却到 0℃ 且加入乙酰氯 (1.6g, 20.8mmol, 1.5mL)。在室温下搅拌混合物 24 小时。在真空中除去溶剂且将在甲醇 (10mL) 中的饱和氢氧化锂加到残余物中。在搅拌 10 分钟之后, 加入水 (20mL) 且在真空中除去甲醇。水溶液用 DCM(2x 20mL) 萃取, 将合并的有机物用盐水 (20mL) 洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤且在真空中除去溶剂。粗品通过硅胶色谱法用 DCM(A) : 甲醇 (B) (10% (B), 12g, 1.0CV, 30mL/min) 洗脱来纯化以提供不纯的产物。样品通过硅胶色谱法用 DCM(A) : 甲醇 (B) (2-10% (B), 40g, 8.0CV, 40mL/min) 洗脱来重纯化以提供 0.35g (59%) 白色泡沫状的 N-(2-羟基-吡啶-3-基甲基)-N-(2-苯氧基-苯基)-乙酰胺。

[0234] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) : δ_{H} 2.01 (3H, s, COCH_3), 4.75 (1H, d, $J = 16\text{Hz}$, NCH), 4.88 (1H, d, $J = 16\text{Hz}$, NCH), 6.12 (1H, t, $J = 7\text{Hz}$, Ph), 6.80-7.38 (10H, m, Ph), 7.62 (1H, d, $J = 7\text{Hz}$, Ph), 和 12.66 (1H, s, br, OH)。

[0235] LC-MS : m/z $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ 的计算值 334.1 ; 实验值 : 357.0 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 。

[0236] 2(vi) 非放射性体内成像剂 19

[0237]



[0238] 在室温下在氮气下将得自步骤 2(v) 的 N-(2-羟基-吡啶-3-基甲基)-N-(2-苯氧基-苯基)-乙酰胺 (0.15g, 0.45mmol) 溶解于无水 DMF(2mL) 中。加入碳酸钾 (0.19g, 1.35mmol) 和甲苯磺酸 2-氟乙酯 (0.20g, 0.89mmol) 且在 70℃ 下加热混合物 24 小时。在真空中除去 DMF, 将残余物用水 (40mL) 淬灭, 用 DCM(2x 20mL) 萃取, 经硫酸镁干燥, 过滤且在真空中除去溶剂。粗品通过硅胶色谱法用 DCM(A) : 甲醇 (B) (2-5% (B), 40g, 3.0CV 和 7.0CV, 40mL/min) 洗脱来纯化以提供不纯的 O-烷基和 N-烷基产物。O-烷基样品通过硅胶色谱法用 DCM(A) : 甲醇 (B) (1% (B), 40g, 4.0CV, 40mL/min) 洗脱来重纯化以提供不纯的产物。样品通过硅胶色谱法用 DCM(A) : 乙酸乙酯 (B) (10-90% (B), 40g, 18.0CV, 40mL/min)

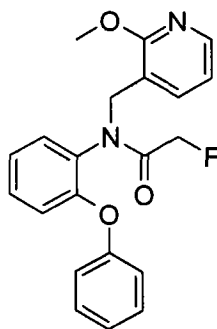
洗脱来重纯化以提供 35mg (20%) 无色油状的非放射性体内成像剂 19。

[0239] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ_{H} 1.96 (3H, s, COCH_3), 4.24-4.65 (4H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$), 4.74 (1H, d, $J = 15\text{Hz}$, NCH), 5.05 (1H, d, $J = 15\text{Hz}$, NCH), 6.75-7.36 (10H, m, Ph), 7.70 (1H, dd, $J = 2$ 和 7Hz , Ph), 和 7.97 (1H, dd, $J = 2$ 和 5Hz , Ph)。

[0240] LC-MS : m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_3$ 计算值 : 380.2 ; 实验值 : 381.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0241] 实施例 3 : 合成 2-氟-N-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-N-(2-苯氧基-苯基)-乙酰胺 (非放射性体内成像剂 18)

[0242]



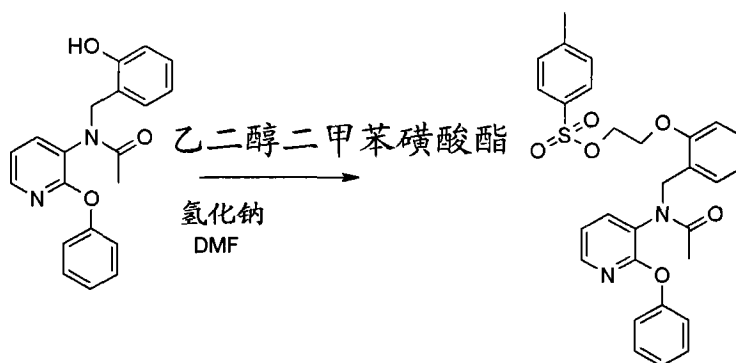
[0243] 向溶解于无水 DCM (5mL) 中的如步骤 2(iii) 得到的 N-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-N-(2-苯氧基-苯基)-乙酰胺 (0.31g, 1.0mmol) 的溶液中加入 4-(二甲氨基)吡啶 (0.01g, 0.08mmol)。将反应物冷却到 0°C 且加入氟乙酰氯 (0.58g, 6.0mmol, 0.40mL)。在室温下搅拌混合物 3 小时。在真空中除去溶剂, 将残余物用 1N 氢氧化钠水溶液 (5mL) 淬灭, 用 DCM (2x 20mL) 萃取, 经硫酸镁干燥, 过滤且在真空中除去溶剂。粗品通过硅胶色谱法用 DCM(A) : 甲醇 (B) (1-5% (B), 80g, 6.0CV, 60mL/min) 洗脱来纯化以提供 0.26g (71%) 的白色固体状的非放射性成像剂 18。

[0244] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ_{H} 3.72 (3H, s, OCH_3), 4.69 (1H, s, FCH_2), 4.79 (1H, d, $J = 15\text{Hz}$, NCH), 4.84 (1H, s, FCH_2), 5.02 (1H, d, $J = 15\text{Hz}$, NCH), 6.72-6.88 (4H, m, Ph), 6.98-7.38 (6H, m, Ph), 7.64 (1H, dd, $J = 2$ 和 7Hz , Ph), 和 8.02 (1H, dd, $J = 2$ 和 5Hz , Ph) ; ^{19}F NMR (283MHz, CDCl_3) : δ_{F} -226.9。

[0245] LC-MS : m/z $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3$ 计算值 : 366.1 ; 实验值 : 367.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0246] 实施例 4 : 合成 2-[(苯氧基-吡啶-3-基乙酰基氨基)-甲基苯酚] 2-乙酯 (成像剂 1 的直接标记前体化合物)

[0247]



[0248] 在氮气氛下将在 DMF (30ml) 中的 2-[(苯氧基-吡啶-3-基乙酰基氨基)-甲基-苯酚 (1g, 3.0mmol) 用氢化钠 (60%) (478mg, 2.4mmol) 和二甲苯磺酸乙二醇酯 (2.77g,

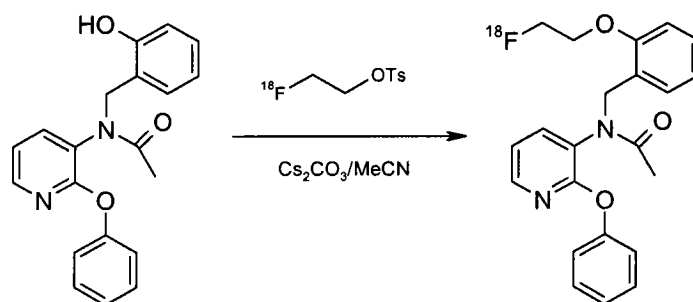
7.5mmol) 处理并在 20℃ 下搅拌 1 小时。通过在紫外光下目测用 50% 乙酸乙酯 / 汽油洗脱进行 TLC 来监测反应。这表示原料消失和洗脱较慢材料出现。过量的二甲苯磺酸乙二醇酯作为比原料略快洗脱的斑点而洗脱。1 小时后, TLC 证实反应完成。反应随后通过逐滴加入乙酸 (450mg) 淬灭, 此时有氢气剧烈放出。随后在真空中浓缩反应物以得到油状物。使油在乙酸乙酯 (100ml) 与碳酸氢钠溶液 (50ml) 之间分配。将乙酸乙酯溶液分离, 经硫酸镁干燥且在真空中浓缩成胶状物。一些过量的乙二醇二甲苯磺酸酯结晶出来, 通过用乙醚湿磨来分离并过滤。将胶状物在二氧化硅上用 5-20% 乙酸乙酯 / 汽油梯度洗脱以得到三个级分。收集级分 1: 二甲苯磺酸乙二醇酯, 级分 2 为少量收集的原料且级分 3 为所需要的化合物 (1.246g, 2.34mmole, 78%)。

[0249] ^1H NMR (CDCl_3) δ , 2.0 (3H, s, CH_3), 2.45 (3H, s, CH_3), 3.9-4.2 (4H, m, 2CH_2), 4.87 和 5.04 (1H, d, 以及 CH_2N), 6.62 (1H, d, ArH), 6.8-6.95 (4H, m, ArH), 7.1-7.54 (8H, m, ArH), 7.77 (2H, d, ArH), 8.0 (1H, d, ArH)。

[0250] ^{13}C NMR CDCl_3 δ , 21.49, 22.18, 45.7, 65.3, 67.9, 110.9, 118.6, 121.2, 124.9, 125.1, 126.4, 127.7, 128.7, 129.4, 129.8, 131.1, 132.6, 139, 145.0, 146.4, 153.0, 155.8, 159.4, 170.4。

[0251] 实施例 5: 间接标记合成成像剂 1

[0252]



[0253] 将 Kryptofix 2.2.2 (4mg, 10.6 μmol)、碳酸钾 (0.1mol dm^{-3} , 50 μl , 0.7mg, 5 μmol) 和乙腈 (0.5mL) 的混合物加到在反应容器中的 $^{18}\text{F}\text{F}^-/\text{H}_2\text{O}$ (约 400MBq, 100-300 μl) 中。通过在氮气流下在 100℃ 下加热 15-20 分钟除去溶剂。加入二甲苯磺酸乙二醇酯 (3-5mg, 8-13.5 μmol) 在乙腈 (1mL) 中的溶液且在 100℃ 下加热混合物 10 分钟。冷却之后, 除去反应物; 将反应容器用水 (1000 μl) 漂洗并加到主要的粗反应物中。甲苯磺酸 ^{18}F 氟乙酯通过 HPLC (ACE C18 (2) 管柱, 5 μ , 100x 10mm, 5ml 回路, 泵速度 3ml/min, 波长 254nm, 流动相水: MeOH: 0-1min 50% MeOH; 1-25min 50-95% MeOH; 25-30min 95% MeOH; 30-31min 95-50% MeOH; 31-33min 50% MeOH) 纯化。甲苯磺酸 ^{18}F 氟乙酯的 t_R 为 7.5min。甲苯磺酸 ^{18}F 氟乙酯的放射性化学产率: 约 40%, 非衰变校正产率。

[0254] 将甲苯磺酸 ^{18}F 氟乙酯级分峰 (cut peak) 用 H_2O 稀释到体积为约 20ml, 将其装载到经调节光的 t-C18sep pak 上并用 H_2O (1x 2ml) 冲洗。将已装载的 sep pak 在高流动性 N_2 线路上干燥 15-20 分钟。

[0255] 在室温下搅拌装有搅拌器、在 CH_3CN (100 μl) 中的 N-(2-羟基苄基)-N-(苯氧基-吡啶-3-基)-乙酰胺 (2-4mg, 6-12 μmol , 根据实施例 1(v) 制备)、 Cs_2CO_3 (8-10mg, 24-30 μmol) 的 Wheaton 小瓶 (1ml) 1-2 小时。将在干燥的 lite t-C18sep pak 上的活性物用 CH_3CN (0.5ml) 洗脱到 Wheaton 小瓶中。密封 Wheaton 小瓶, 在油浴中在 120-130℃ 下加热并

搅拌反应物 15 分钟。此后,将反应物冷却并用水 (500m μ l) 淬灭。成像剂 1 通过 HPLC (ACE C18(2) 管柱, 5 μ , 100x 10mm, 5ml 回路, 泵速度 3ml/min, 波长 254nm, 流动相水: MeOH: 0-1min 50% MeOH; 1-20min 50-95% MeOH; 20-25min 95% MeOH; 25-26min 95-50% MeOH; 26-28min 50% MeOH) 纯化。

[0256] 实施例 6: 体外效能测定

[0257] 对 PBR 的亲合力使用由 Le Fur 等 (Life Sci. 1983 ;USA 33 :449-57) 修改的方法筛选。所测试的化合物为非放射性成像剂 1 和现有技术化合物 FE-PBR28 的非放射性型式。

[0258] 各种测试化合物 (溶解于 50mM Tris-HCl 中, pH 7.4, 10mM MgCl₂, 含有 1% DMSO) 相对于 0.3nM [3H]PK-11195 竞争结合到 Wistar 鼠心脏 PBR。反应在 25℃ 下在 50mM Tris-HCl, pH 7.4 10mM MgCl₂ 中进行 15 分钟。

[0259] 各种测试化合物在 6 种不同浓度下在 300 倍浓度范围上围绕估计的 Ki 筛选。发现非放射性成像剂 1 的 Ki 为 4.24nM, 且发现 FE-PBR28 的 Ki 为 0.056nM。

[0260]

化合物	Ki (nM)
FE-PBR28	0.056
非放射性成像剂 1	4.24
非放射性成像剂 18	3.77
非放射性成像剂 19	1.02

[0261] 实施例 7: 体内生物分布方法

[0262] 在体内生物分布模型中测试体内成像剂 1 和现有技术化合物 [¹⁸F]-FE-PBR28 (根据 Wilson 等, Nuc. Med. Biol. 2008 ;35 :305-14 制备) 且比较其相应的生物分布。

[0263] 将 1-3MBq 体内成像剂经由侧尾部静脉注入成年雄性 Wistar 大鼠 (200-300g)。在注射后的 2、10、30 或 60 分钟 (n = 3), 使大鼠安乐死且对组织或体液取样以便在 γ 计数管上进行放射性测量。图 1 示出所得到的数据。更具体地讲, 在注射成像剂之后, 检查在注射后 2 分钟嗅球 (OB) 的摄取, 以及在注射后 30 分钟在 OB 中的摄取与在纹状体中的摄取的比率。这些特定测量的原理在于与鼠脑的其他区域相比已知 OB 表达更高水平的 PBR (参见 Tarter 的“Handbook of Substance Abuse”, Ammerman and Ott; Springer 1998 :398-99)。

[0264] 下表 1 比较成像剂 1 与 [¹⁸F]-FE-PBR28 :

[0265]

成像剂	OB*摄取 (ID/g* @2min)	对 PBR 的选择性 (OB*:纹状体@30min)
成像剂 1	0.71	3.08
[¹⁸ F]-FE-PBR28	0.83	2.17

[0266] *ID/g = 注射剂量 / 克 ; OB = 嗅球

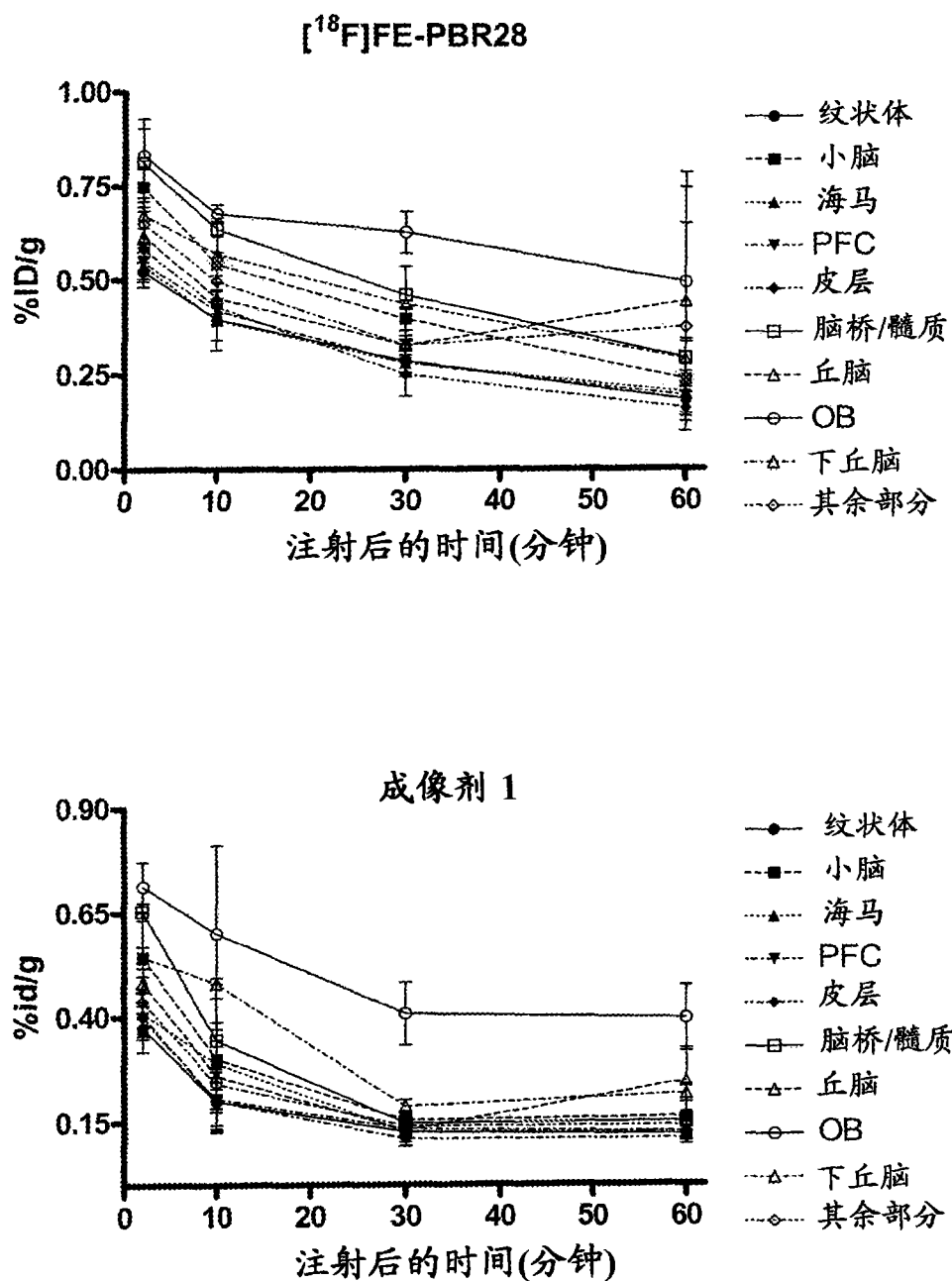


图 1 : [¹⁸F]-FE-PBR28 (顶部) 与成像剂 1 (底部) 的脑生物分布比较