

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分)

※ 申請案號：97141041

※ 申請日期：97.10.24 ※IPC 分類：C07C；C07

A61K	51/04.	2006.01
A61K	31/135	2006.01
C07D	307/52	2006.01
C07C	309/66	2006.01
C07B	59/00	2006.01
A61K	101/02	2006.01

一、發明名稱：(中文/英文)

用於中樞神經系統或腫瘤疾病的成像、診斷及/或治療之化合物
COMPOUNDS FOR USE IN IMAGING, DIAGNOSING AND/OR
TREATMENT OF DISEASES OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM
OR OF TUMORS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商拜耳先靈製藥公司
BAYER SCHERING PHARMA AG

代表人：(中文/英文)

1. 克羅斯
KLOSE
2. 諾艾斯克-約翰布魯特
NOESKE-JUNGBLUT

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國柏林市木勒街178號
178 MULLERSTRASSE D-13353 BERLIN, GERMANY

國籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

三、發明人：(共 7 人)

姓名：(中文/英文)

1. 露茲 拉赫曼
LEHMANN, LUTZ
2. 安德瑞斯 泰利
THIELE, ANDREA

3. 托比阿斯 亨利基
HEINRICH, TOBIAS
4. 湯瑪士 布朗比
BRUMBY, THOMAS
5. 克里斯特 何叮
HALLDIN, CHRISTER
6. 巴勒茲 蓋亞斯
GULYAS, BALAZS
7. 山葛漢 納克
NAG, SANGRAM

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY
2. 德國 GERMANY
3. 德國 GERMANY
4. 德國 GERMANY
5. 瑞典 SWEDEN
6. 瑞典 SWEDEN
7. 瑞典 SWEDEN

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 歐洲專利機構；2007年10月26日；07021042.2
- 2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明係關於適用於經 ^{18}F 標記或業經 ^{18}F 標記之新穎化合物，製備此化合物之方法，包含此等化合物之組合物，包含此等化合物或組合物之套組，及此等化合物、組合物或套組藉由正電子發射斷層攝影術 (positron emission tomography；PET) 進行診斷成像之用途。

六、英文發明摘要：

This invention relates to novel compounds suitable for labelling or already labelled by ^{18}F , methods of preparing such a compound, compositions comprising such compounds, kits comprising such compounds or compositions and uses of such compounds, compositions or kits for diagnostic imaging by positron emission tomography (PET).

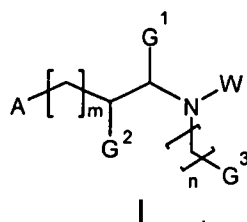
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

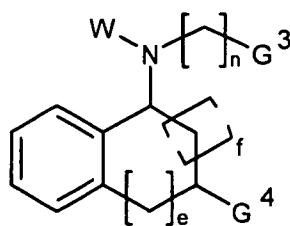
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式 Ia



式 Ib

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於適用於經 ^{18}F 標記或業經 ^{18}F 標記之新穎化合物，製備該化合物之方法，包含該等化合物之組合物，包含該等化合物或組合物之套組，及使用該等化合物、組合物或套組藉由正電子發射斷層攝影術(PET)進行診斷成像之用途。

【先前技術】

在腫瘤學、神經學及心臟病學之領域中，分子成像具有比最習知之方法更早偵測疾病進程或治療功效之潛力。在已開發之諸如光學成像、MRI、SPECT及PET之若干種有前途的分子成像技術中，PET因為其高敏感性及提供定量及動力學資料之能力而受到藥物開發之特別關注。

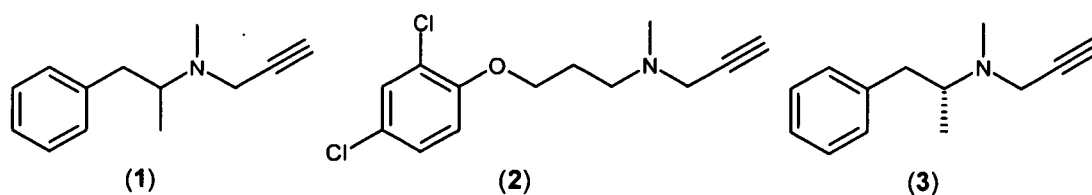
舉例而言，正電子發射同位素包括碳、碘、氮及氧。此等同位素可置換其在目標化合物中之非放射性對應物以產生具有生物學功能且在化學上與用於PET成像之原始分子一致的示蹤劑。在此等同位素中，由於 ^{18}F 之相對長之半衰期(110分鐘)而允許製備診斷示蹤劑及隨後研究生物化學過程，因此 ^{18}F 為最適宜之標記同位素。另外，其低 β^+ 能量(634 keV)亦為有利的。

親核性芳族及脂族 $[^{18}\text{F}]$ -氟-氟化反應對於 $[^{18}\text{F}]$ -氟-標記之放射性藥品(其用作以例如實體腫瘤或腦部疾病之疾病為目標且使該等疾病顯現之活體內成像劑)非常重要。由於 ^{18}F 同位素僅具有約110分鐘之短半衰期，因此在使用

[^{18}F]-氟-標記之放射性藥品時之極重要技術目標為快速製備及投與放射性化合物。

單胺氧化酶(MAO, EC, 1.4.3.4)為不同類型之胺氧化酶。MAO以兩種形式存在：亦即MAO A及MAO B (Med. Res. Rev. 1984, 4, 323-358)。已報導與配位體複合之MAO A及MAO B之晶體結構(J. Med. Chem. 2004, 47, 1767-1774及Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 2005, 102, 12684-12689)。

已積極進行對於兩種同功酶具選擇性之抑制劑之搜尋(例如J. Med. Chem. 2004, 47, 1767-1774及Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 2005, 102, 12684-12689)。鹽酸司來吉蘭(Deprenyl)(1)(Biochem Pharmacol. 1972, 5, 393-408)及氯吉靈(clorgyline)(2)為單胺氧化酶之有效抑制劑，其誘導對酶之不可逆抑制作用。鹽酸司來吉蘭(3)之L-異構體為比D-異構體更有效之抑制劑。

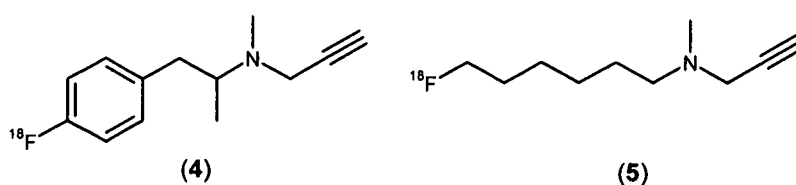


抑制劑之神經保護作用及其他醫藥作用亦已描述(Nature Reviews Neuroscience, 2006, 295, 295-309, Br. J. Pharmacol., 2006, 147, 5287-5296)。例如將MAO B抑制劑用於增加CNS中之DOPA含量(Progr. Drug Res. 1992, 38, 171-297)且基於與阿茲海默斑塊(Alzheimer plaques)相關之星形膠質細胞

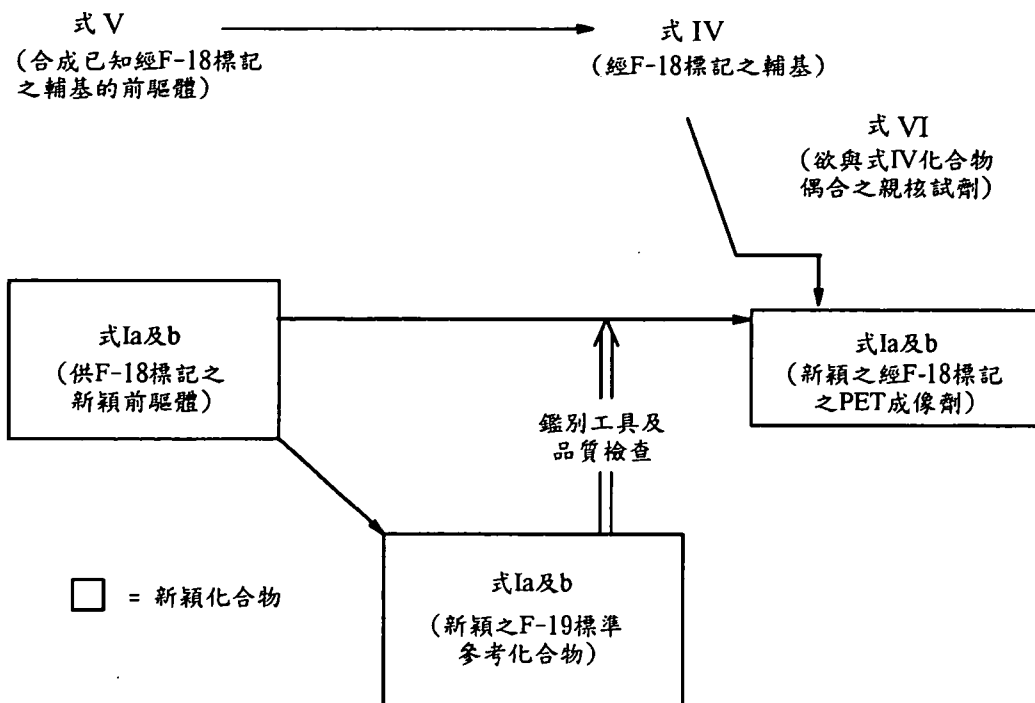
中涉及MAO B含量增加之事實，已將其用於治療阿茲海默氏病 (Alzheimer's disease) 之臨床試驗中 (Neuroscience, 1994, 62, 15-30)。

已合成氟化MAO抑制劑且對其進行生物化學評估(回顧：Kirk等人，付印中)。已在活體內研究經F-18及C-11標記之MAO抑制劑 (Journal of the Neurological Science, (2007), 255, 17-22; review: Methods 2002, 27, 263-277)。

亦已報導經F-18標記之鹽酸司來吉蘭及鹽酸司來吉蘭類似物4-5(分別於int. J. Radiat. Appl. instrument. Part A, Applied Radiat isotopes, 1991, 42, 121, J. Med. Chem. 1990, 33, 2015-2019及Nucl. Med. Biol. 1990, 26, 111-116中)。



希望使新穎性經F-18標記之化合物及方法可用於使伴隨MAO受體含量增加之疾病成像，尤其希望可獲得易於實現且能夠使特定程度之星形膠質細胞活化作用成像之成像劑及方法。此目標由以下發明完成：



【發明內容】

- 本發明提供式 Ia 及 Ib 之新穎化合物。若此等式 Ia 及 Ib 化合物未經 ^{18}F -標記或未經 ^{19}F -標記，但含有適當脫離基，則其為用於合成經 ^{18}F -標記或經 ^{19}F -標記之式 Ia 及 Ib 化合物之起始物質。經 ^{19}F -標記之式 Ia 及 Ib 化合物為合成經 ^{18}F -標記之式 Ia 及 Ib 化合物的標準參考化合物(作為鑑別工具及用於品質檢查)。在下文中，含有適當脫離基且不含有 ^{18}F 或 ^{19}F 之式 Ia 及 Ib 化合物亦稱為"具有式 Ia 或 Ib 之前驅體化合物"。此外，彼等含有 ^{19}F 而非適當脫離基之式 Ia 及 Ib 化合物亦稱為"具有式 Ia 或 Ib 之 ^{19}F 標準參考化合物"。此外，彼等含有 ^{18}F 且不含有適當脫離基之式 Ia 及 Ib 化合物亦稱為"經 ^{18}F -標記之式 Ia 或 Ib 化合物"。
- 本發明進一步提供使疾病成像之方法，該方法包含將可偵測量之經 ^{18}F -標記之式 Ia 或 Ib 化合物或其醫藥學上可

接受之鹽、酯、鹽胺或前藥引至患者體內。

- 本發明亦提供用作藥物之經 ^{18}F -標記或經 ^{19}F -標記之式Ia及Ib化合物。
- 本發明亦提供診斷組合物，其包含經放射性標記之式Ia及Ib化合物(較佳經 ^{18}F -標記之式Ia及Ib化合物)及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。
- 本發明之另一態樣係針對使用式Ia及Ib化合物用於製造藥物(尤其經 ^{18}F -或 ^{19}F -標記之式Ia或Ib化合物)之用途。
- 本發明亦提供由具有式Ia或Ib之前驅體化合物合成經 ^{18}F -標記之式Ia及Ib化合物之方法。
- 本發明亦提供由具有式Ia或Ib之前驅體化合物合成經 ^{19}F -標記之式Ia及Ib化合物之方法。
- 本發明亦提供藉由使式IV化合物與式VI化合物反應合成經 ^{18}F -標記之式Ia或Ib化合物之方法。式IV化合物可藉由使式V化合物經 ^{18}F -或 ^{19}F -氟化產生。
- 本發明亦提供用於製備放射性藥物製劑之套組，該套組包含密封瓶，其含有預定量之
 - 具有式Ia或Ib之前驅體化合物，或
 - 式V及VI之化合物。
- 本發明亦提供用於使疾病成像之套組。更特定言之，本發明化合物適用於使CNS疾病成像，該等CNS疾病包括(但不限於)發炎性及自體免疫疾病、過敏性、傳染性及毒素觸發及局部缺血觸發之疾病、具有病理生理相關性之藥理學觸發之炎症、神經發炎性、神經退化性疾

病。在另一實施例中，本發明化合物適用於進行組織(尤其腫瘤)成像。發炎性及自體免疫疾病之實例為慢性發炎性腸病(發炎性腸病、克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎)、關節炎、動脈粥樣化、動脈粥樣硬化、發炎性心肌症、天疱瘡、哮喘、多發性硬化症、糖尿病、I型胰島素依賴性糖尿病、類風濕性關節炎、狼瘡疾病及其他膠原性疾病、格雷氏病(Graves' disease)、橋本氏病(Hashimoto's disease)、"移植物抗宿主病"及移植排斥反應。過敏性、傳染性及毒素觸發及局部缺血觸發之疾病之實例為：類肉瘤病、哮喘、過敏性肺炎、敗血症、敗血性休克、內毒素休克、中毒性休克症候群、中毒性肝衰竭、ARDS(急性呼吸窘迫症候群)、子癇、惡病質、急性病毒感染(例如，單核白細胞增多症、暴發性肝炎)，及再灌注後器官損傷。具有病理生理相關性之藥理學觸發之炎症之實例為在投與抗T-細胞抗體(諸如OKT3)之後的"第一劑量反應"。至今仍不清楚起源之全身性發炎反應之一實例為子癇。與星形膠質細胞活化作用/MAO調控有關之神經退化性及神經發炎性疾病之實例為癡呆、AIDS型癡呆、肌萎縮性側索硬化、腦炎、神經痛、庫賈氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)、唐氏症候群(Down's syndrome)、彌漫性路易體疾病(diffuse Lewy body disease)、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、腦白質病、腦病、敗血性腦病、肝性腦病、多發性硬化症、帕金森氏病(Parkinson's disease)、匹克氏病(Pick's

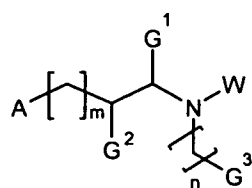
disease)、阿茲海默氏病、額顳葉型癡呆、海馬硬化、神經囊蟲病(neurocysticercosis)、癲癇症、中風、局部缺血、腦腫瘤、抑鬱症、精神分裂症、藥物濫用。因此，本發明亦係關於使用成像化合物供診斷此等疾病以及供分層治療及治療監測之用途。

在一較佳實施例中，本發明化合物適用於使以下疾病成像：多發性硬化症、阿茲海默氏病、額顳葉型癡呆、路易體癡呆、腦白質病、癲癇症、神經痛、肌萎縮性側索硬化、帕金森氏病、腦病、腦腫瘤、抑鬱症、藥物濫用、慢性發炎性腸病、動脈粥樣化、動脈粥樣硬化、關節炎、類風濕性關節炎、藥理學觸發之炎症、不清楚起源之全身性炎症。

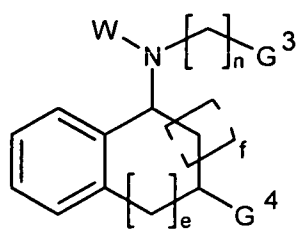
在一更佳實施例中，本發明化合物適用於使以下疾病成像：多發性硬化症、阿茲海默氏病、肌萎縮性側索硬化、帕金森氏病、腦白質病、腦病、癲癇症、腦腫瘤、藥物濫用、慢性發炎性腸病、動脈粥樣化、類風濕性關節炎、藥理學觸發之炎症及不清楚起源之全身性炎症。

【實施方式】

在第一態樣中，本發明係針對式Ia或式Ib化合物：



式 Ia



式 Ib

其中

W係選自包含以下基團之群：

$-C(U^1)(U^2)-C\equiv CH$ 及環丙基， U^1 及 U^2 係獨立地選自氫及氘；

A係選自包含以下基團之群：經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基(諸如呋喃基)、 (C_1-C_{10}) 烷基、 $G^4-(C_2-C_4)$ 炔基、 $G^4-(C_1-C_4)$ 烷氧基、 $(G^4-(C_1-C_4)$ 烷基)芳基、 $(G^4-(C_1-C_4)$ 烷氧基)芳基、 $(G^4-(C_1-C_4)$ 烷基)芳基及 $(G^4-(C_1-C_4)$ 烷氧基)芳基，雜芳基較佳為呋喃基，

式 Ia 及 式 Ib 中之 G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 在每次出現時獨立地且個別地選自包含以下基團之群：氫、 (C_1-C_4) 烷基(較佳甲基)、L 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基-L，

其限制條件為式 Ia 之 G^1 - G^4 恰僅有一者係選自 L 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基-L，及

其限制條件為式 Ib 之 G^3 及 G^4 恰僅有一者係選自 L 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基-L，

L 為脫離基，或 L 為 F，較佳 ^{18}F 或 ^{19}F ，其中，較佳地，若 L 為 ^{19}F ，則該化合物含有恰僅有一個與 sp^3 -雜化碳原子連接之 ^{19}F -原子，

在一實施例中，L為 ^{18}F ；

在另一實施例中，L為 ^{19}F ；

其中n為0至6，較佳1-3，更佳1-2之整數，

且其中m為0至4，較佳0至2，更佳0-1之整數，

且其中e及f為0至1之整數，其限制條件為e及f中之至少一者為1，

包括該化合物之所有異構形式，包括(但不限於)對映異構體及非對映異構體以及外消旋混合物，

及其任何醫藥學上可接受之鹽、酯、醃胺、錯合物或前藥。

在一實施例中，W為 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ 。

在一實施例中，A係選自包含以下基團之群：經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之呋喃基、 (C_1-C_4) 烷基、 $\text{G}^4-(\text{C}_3-\text{C}_4)$ 炔基、 $\text{G}^4-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷氧基、 $(\text{G}^4-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基)苯基、 $(\text{G}^4-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷氧基)苯基，其中，較佳地，A係選自包含以下基團之群：苯基、呋喃基、 $(\text{G}^4-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基)苯基、 $(\text{G}^4-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷氧基)苯基，較佳地，經取代之苯基、羥基-苯基、鹵基-苯基、甲氧基-苯基、二甲氧基-苯基、三氟甲基-苯基及 $((\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基)-苯基，且其中更佳地，A係選自包含以下基團之群：苯基、 $(\text{G}^4-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷氧基)苯基、羥基-苯基、氟苯基、甲氧基苯基及甲基苯基。更佳地，呋喃基為呋喃-2-基或呋喃-3-基。

在一實施例中，式Ia中之 G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 ，及式Ib中之 G^3 及 G^4 在每次出現時獨立地且個別地選自包含以下基團之

群：氫、 (C_1-C_4) 烷基(較佳甲基)、L及 $-(C_1-C_4)$ 烷基-L，

其限制條件為式Ia之 G^1-G^4 恰僅有一者及式Ib之 G^3-G^4 恰僅有一者係選自L及 $-(C_1-C_4)$ 烷基-L，其中，較佳地，式Ia中之 G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 ，及式Ib中之 G^3 及 G^4 在每次出現時獨立地且個別地選自包含以下基團之群：氫、甲基、L及 $-(C_1-C_2)$ 烷基-L，

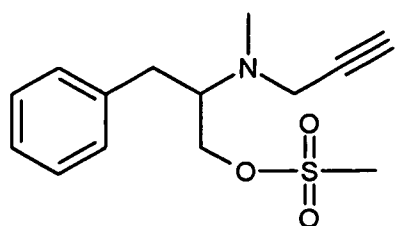
其限制條件為式Ia之 G^1-G^4 恰僅有一者及式Ib之 G^3-G^4 恰僅有一者係選自L及 $-(C_1-C_2)$ 烷基-L，且其中，更佳地，式Ia中之 G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 ，及式Ib中之 G^3 及 G^4 在每次出現時獨立地且個別地選自包含以下基團之群：氫、甲基、L及-甲基-L，

其限制條件為式Ia之 G^1-G^4 恰僅有一者及式Ib中 G^3-G^4 恰僅有一者係選自L及-甲基-L。

在一實施例中，L為選自包含以下基團之群之脫離基：鹵基(尤其氯、溴、碘)、甲磺醯氧基、甲苯磺醯氧基、三氟甲基磺醯氧基、九氟丁基磺醯氧基、(4-溴-苯基)磺醯氧基、(4-硝基-苯基)磺醯氧基、(2-硝基-苯基)磺醯氧基、(4-異丙基-苯基)磺醯氧基、(2,4,6-三異丙基-苯基)磺醯氧基、(2,4,6-三甲基-苯基)磺醯氧基、(4-第三丁基-苯基)磺醯氧基及(4-甲氧基-苯基)磺醯氧基。

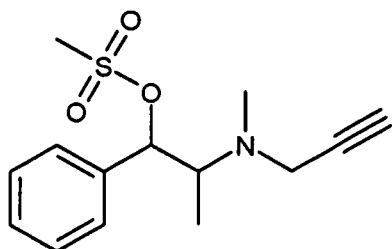
較佳地，L係選自包含以下基團之群：氯、溴、甲磺醯氧基、甲苯磺醯氧基、三氟甲基磺醯氧基、(4-溴-苯基)磺醯氧基、(4-硝基-苯基)磺醯氧基、(4-異丙基-苯基)磺醯氧基及(2,4,6-三異丙基-苯基)磺醯氧基。

較佳之"具有式 Ia 或 Ib 之前驅體化合物"為



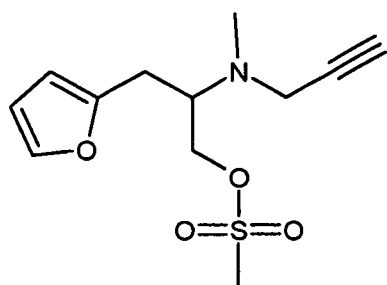
甲烷磺酸2-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-3-苯基-丙酯，

或



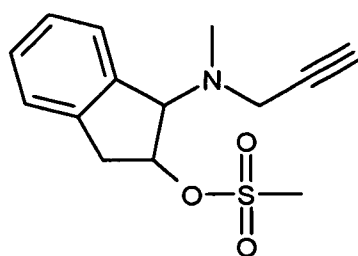
甲烷磺酸2-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-1-苯基-丙酯，

或



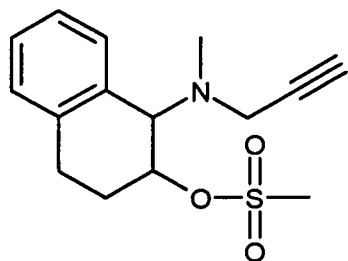
甲烷磺酸3-呋喃-2-基-2-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-丙酯，

或



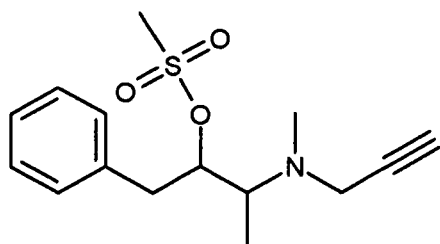
甲烷磺酸1-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-二氫茚-2-基酯，

或



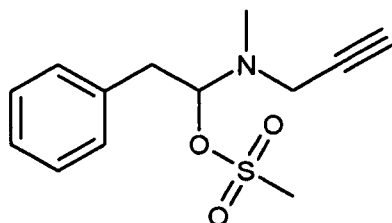
甲烷磺酸1-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-1,2,3,4-四氢-萘-2-基酯，

或



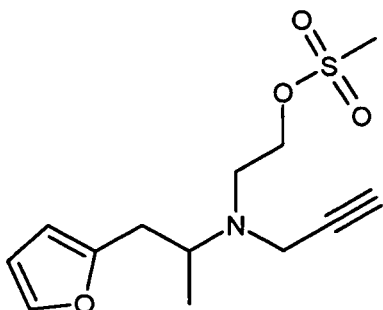
甲烷磺酸1-苄基-2-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-丙酯，

或



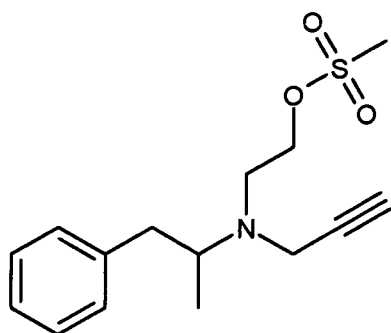
甲烷磺酸1-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-2-苄基-乙酯，

或



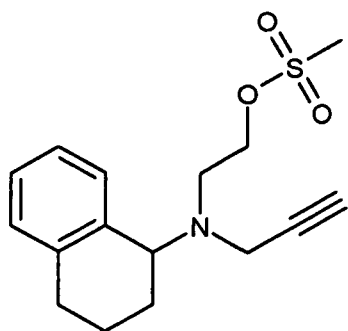
甲烷磺酸2-[(2-呋喃-2-基-1-甲基-乙基)-丙-2-炔基-胺基]-乙酯，

或



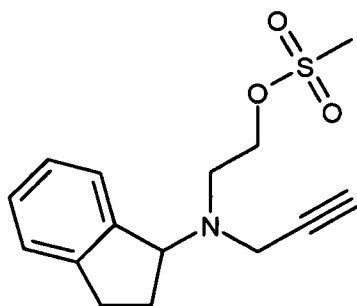
甲烷磺酸2-[(1-甲基-2-苯基-乙基)-丙-2-炔基-胺基]-乙酯，

或



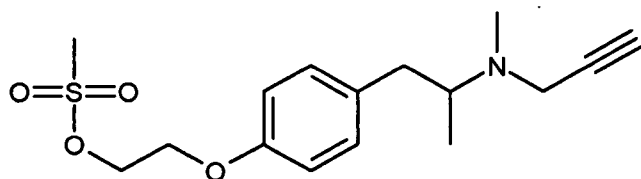
甲烷磺酸2-[丙-2-炔基-(1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-胺基]-乙酯，

或



甲烷磺酸2-(二氫茚-1-基-丙-2-炔基-胺基)-乙酯，

或



甲烷磺酸2-{4-[2-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-丙基]-苯氧基}-乙酯。

在通式 Ia 或 Ib 之一實施例中，L 不為 F，尤其不為 ^{18}F 且不為 ^{19}F ；此等化合物為上述"前驅體化合物"。

在通式 Ia 或 Ib 之另一實施例中，L 為 ^{18}F ，或在上文任何特定前驅體化合物中展示之甲磺醯氧基經 ^{18}F 置換。此等化合物為具有式 Ia 或 Ib 之經 ^{18}F -標記之化合物。

在通式 Ia 或 Ib 之另一實施例中，L 為 ^{19}F ，或在上文任何特定前驅體化合物中展示之甲磺醯氧基經 ^{19}F 置換。此等化合物為上述"具有式 Ia 或 Ib 之標準參考化合物"。

L 為對熟習此項技術者已知或顯而易見之脫離基，且其係取自(但不限於)以下文獻所述或所命名者：Synthesis (1982)，第 85-125 頁，表 2(第 86 頁)(此表 2 之最後條目需要校正："n-C₄F₉S(O)₂-O- 九氟丁磺酸酯"而非 "n-C₄H₉S(O)₂-O- 九氟丁磺酸酯")，Carey and Sundberg, Organische Synthese, (1995)，第 279-281 頁，表 5.8；或 Netscher, Recent Res. Dev. Org. Chem., 2003, 7, 71-83，流程 1、2、10 及 15。

應清楚，無論在本實施方式中何處使用術語"芳基"、"雜芳基"或稱為芳族系統之任何術語，此亦包括該芳族系統經一或多個適當取代基(諸如 OH、鹵基、烷基、NH₂、NO₂、SO₃等)取代之可能性。

如本文所使用單獨或作為另一基團之一部分之術語"芳基"係指在環部分中含有 6 至 12 個碳，較佳在環部分中含有 6-10 個碳之單環或雙環芳族基團，諸如苯基、萘基或四氫萘基，其自身可經一、二或三個獨立地且個別地選自包含

以下基團之群之取代基取代：鹵基、硝基、(C₁-C₆)羰基、氰基、腈、羥基、三氟甲基、(C₁-C₆)磺醯基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基及(C₁-C₆)硫烷基。如上所述，該"芳基"可另外經一或若干個取代基取代。

本文所使用之術語"雜芳基"係指具有5至14個環原子；在環陣列中共用6、10或14個Π (pi)電子；且含有碳原子(其可經鹵基、硝基、(C₁-C₆)羰基、氰基、腈、三氟甲基、(C₁-C₆)磺醯基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基或(C₁-C₆)硫烷基取代)及1、2、3或4個氧、氮或硫雜原子之基團(其中雜芳基之實例為：噻吩基、苯并[b]噻吩基、萘并[2,3-b]噻吩基、噻嗪基、呋喃基(furyl, furanyl)、哌喃基、異苯并呋喃基、苯并噁唑基、吡烯基、吡基、啡噁噻基、2H-吡咯基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、吡嗪基、異吡嗪基、3H-吡嗪基、吡嗪基、吡唑基、噁吟基、4H-喹啉基、異喹啉基、喹啉基、酞嗪基、嘧啶基、喹啉基、吡啶基、喋啶基、4aH-吡啶基、吡啶基、吡啶基、啡啶基、吡啶基、呋啶基、啡啶基、啡嗪基、異噻唑基、啡噻嗪基、異噻唑基、呋呋基及啡噻嗪基)。

雜芳基可經一、二或三個獨立地且個別地選自包含以下基團之群之取代基取代：鹵基、硝基、(C₁-C₆)羰基、氰基、腈、羥基、三氟甲基、(C₁-C₆)磺醯基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基及(C₁-C₆)硫烷基。如上所述，該"雜芳基"可另外經一或若干個取代基取代。

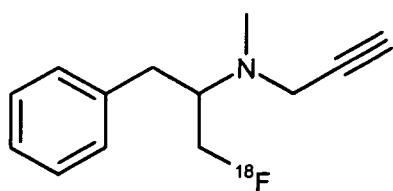
如下文本發明之描述中及申請專利範圍中所使用，單獨或作為另一基團之一部分之術語"烷基"係指具有1至10個碳原子之直鏈或支鏈烷基，諸如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、庚基、己基、癸基。烷基亦可諸如經鹵素原子、羥基、 C_1-C_4 烷氧基或 C_6-C_{12} 芳基(其又可諸如經1至3個鹵素原子取代)取代。烷基更佳為 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_4 烷基。

如下文本發明之描述中及申請專利範圍中所使用，術語炔基如對於烷基所類似定義，但分別含有至少一個碳-碳雙鍵或參鍵，更佳為 C_3-C_4 炔基。

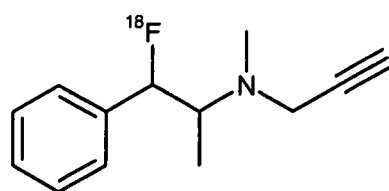
如下文本發明之描述中及申請專利範圍中所使用，術語"烷氧基(或烷基氧基)"係指分別由氧原子鍵聯之烷基，其中烷基部分係如上所定義。

無論何時使用術語"經取代"，其均意欲指示以使用"經取代"之表述指示之原子上之一或多個氫經來自指定之群的選擇置換，其限制條件為不超過指定原子之正常價數，且該取代產生化學穩定化合物，亦即足夠穩固以經受得住自反應混合物分離至適用純度，並調配成醫藥組合物之化合物。取代基可選自鹵素原子、羥基、硝基、 (C_1-C_6) 羰基、氰基、腈、三氟甲基、 (C_1-C_6) 磺醯基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基及 (C_1-C_6) 硫烷基。

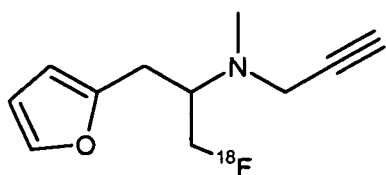
經 ^{18}F -標記之式Ia或Ib化合物之較佳實例為：



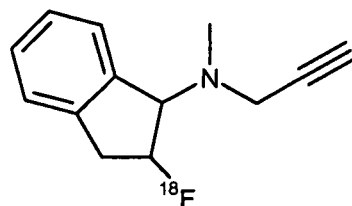
[F-18]-(1-氟甲基-2-苯基-乙基)-
甲基-丙-2-炔基-胺



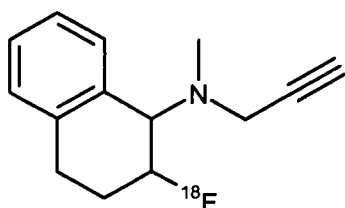
[F-18]-(2-氟-1-甲基-2-苯基-乙
基)-甲基-丙-2-炔基-胺



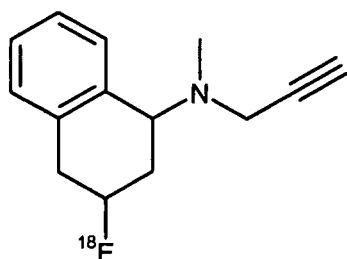
[F-18]-(1-氟甲基-2-呋喃-2-基-乙
基)-甲基-丙-2-炔基-胺



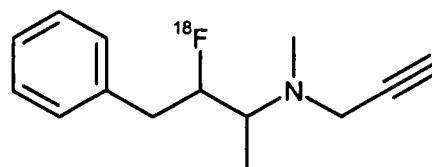
[F-18]-(2-氟-二氢茚-1-基)-甲基-
丙-2-炔基-胺



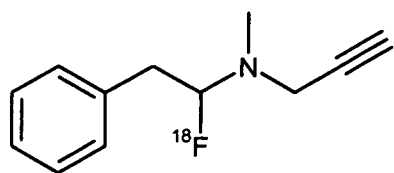
[F-18]-(2-氟-1,2,3,4-四氢-萘-1-
基)-甲基-丙-2-炔基-胺



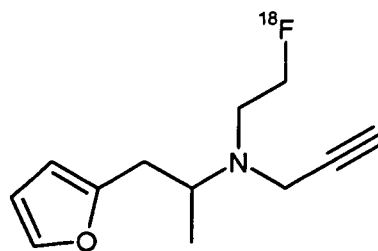
[F-18]-(3-氟-1,2,3,4-四氢-萘-1-
基)-甲基-丙-2-炔基-胺



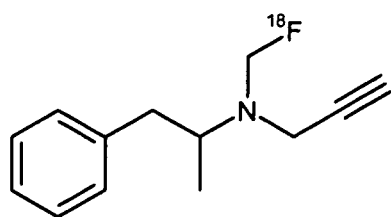
[F-18]-(2-氟-1-甲基-3-苯基-丙
基)-甲基-丙-2-炔基-胺



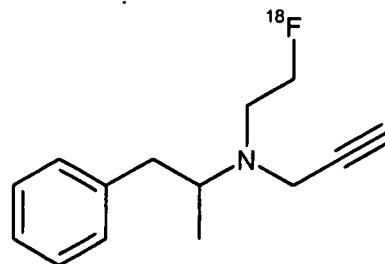
[F-18]-(1-氟-2-苯基-乙基)-甲基-丙-2-炔基-胺



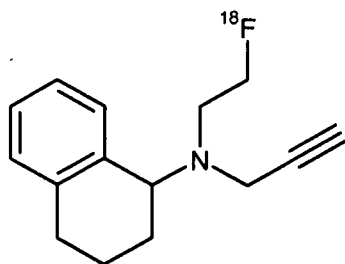
[F-18]-(2-氟-乙基)-(2-呋喃-2-基-1-甲基-乙基)-丙-2-炔基-胺



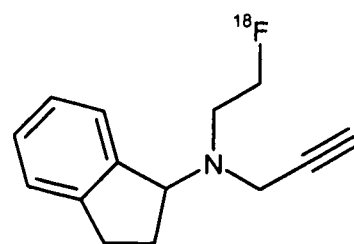
[F-18]-氟甲基-(1-甲基-2-苯基-乙基)-丙-2-炔基-胺



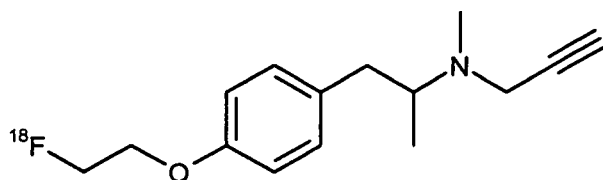
[F-18]-(2-氟-乙基)-(1-甲基-2-苯基-乙基)-丙-2-炔基-胺



[F-18]-(2-氟-乙基)-丙-2-炔基-(1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-胺



[F-18]-(2-氟-乙基)-二氫茚-1-基-丙-2-炔基-胺



[F-18]-{2-[4-(2-氟-乙氧基)-苯基]-1-甲基-乙基}-甲基-丙-2-炔基-胺

在本發明之第二態樣中，經 ^{18}F -標記之式Ia及Ib化合物及式Ia及Ib之 ^{19}F 標準參考化合物係作為藥劑或藥物提供。

本發明亦係關於經 ^{18}F -標記之式Ia及Ib化合物及式Ia及Ib之 ^{19}F 標準參考化合物用於製造供治療用之藥劑或藥物之用途。

在一更佳實施例中，該用途係關於治療CNS疾病。CNS疾病包括(但不限於)：發炎性及自體免疫疾病、過敏性、傳染性及毒素觸發及局部缺血觸發之疾病、具有病理生理相關性之藥理學觸發之炎症、神經發炎性及神經退化性疾病。

更佳地，CNS疾病係選自：多發性硬化症、阿茲海默氏病、額顳葉型癡呆、路易體癡呆、腦白質病、癲癇症、神經痛、肌萎縮性側索硬化、帕金森氏病、腦病、腦腫瘤、抑鬱症、藥物濫用、慢性發炎性腸病、動脈粥樣化、動脈粥樣硬化、關節炎、類風濕性關節炎、藥理學觸發之炎症、不清楚起源之全身性炎症。

本發明亦係針對治療如上所定義之中樞神經系統疾病之方法，其包含以下步驟：將適當量之式Ia或Ib化合物(較佳經 ^{18}F -標記之式Ia或Ib化合物，或式Ia或Ib之 ^{19}F 標準參考化合物)引至患者體內。

在本發明之第三態樣中，經 ^{18}F -標記之式Ia或Ib化合物係作為診斷成像劑或成像劑提供，較佳作為供PET應用之成像劑提供。

本發明亦係關於使用經 ^{18}F -標記之式Ia或Ib化合物來製

造成像劑之用途。

在一更佳實施例中，該用途係關於使CNS疾病成像。CNS疾病包括(但不限於)：發炎性及自體免疫疾病、過敏性、傳染性及毒素觸發及局部缺血觸發之疾病、具有病理生理相關性之藥理學觸發之炎症、神經發炎性、神經退化性疾病。

更佳地，CNS疾病係選自：多發性硬化症、阿茲海默氏病、額顳葉型癡呆、路易體癡呆、腦白質病、癲癇症、神經痛、肌萎縮性側索硬化、帕金森氏病、腦病、腦腫瘤、抑鬱症、藥物濫用、慢性發炎性腸病、動脈粥樣化、動脈粥樣硬化、關節炎、類風濕性關節炎、藥理學觸發之炎症、不清楚起源之全身性炎症。

本發明亦係針對成像之方法，其包含以下步驟：將可偵測量之經 ^{18}F -標記之式Ia或Ib化合物引至患者體內，及使該患者成像。

在本發明之第四態樣中，提供一種醫藥組合物，其包含式Ia或Ib化合物，較佳經 ^{18}F -標記之式Ia或Ib化合物，或式Ia或Ib之 ^{19}F 標準參考化合物或其醫藥學上可接受之無機酸鹽或有機酸鹽、其水合物、錯合物、酯、醃胺、溶劑合物或前藥。該醫藥組合物較佳包含生理學上可接受之載劑、稀釋劑、佐劑或賦形劑。

在一較佳實施例中，本發明之醫藥組合物包含為其醫藥學上可接受之水合物、錯合物、酯、醃胺、溶劑合物或前藥之式Ia或Ib化合物。

如下文本發明之描述中及申請專利範圍中所使用，術語

"無機酸"及"有機酸"係指礦物酸(mineral acid)，包括(但不限於)：諸如碳酸、硝酸、磷酸、鹽酸、過氯酸或硫酸之酸或其酸式鹽(諸如硫酸氫鉀)，或係指適當有機酸，其包括(但不限於)：諸如脂族酸、環脂族酸、芳族酸、芳脂族酸、雜環酸、羧酸及磺酸之酸，其實例分別為甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、丁二酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、蘋果酸、反丁烯二酸、丙酮酸、苯甲酸、鄰胺基苯甲酸、甲磺酸(mesylic)、反丁烯二酸、水楊酸、苯乙酸、扁桃酸、恩波酸(embonic)、甲烷磺酸(methansulfonic)、乙烷磺酸、苯磺酸、泛酸(phantothenic)、甲苯磺酸、三氟甲磺酸及對胺基苯磺酸。

在本發明之第五態樣中，提供個一種放射性醫藥組合物，其包含經 ^{18}F -標記之式Ia或Ib化合物或其醫藥學上可接受之無機酸鹽或有機酸鹽、其水合物、錯合物、酯、醯胺、溶劑合物或前藥。

該醫藥組合物較佳包含生理學上可接受之載劑、稀釋劑、佐劑或賦形劑。

本發明之化合物，較佳由本發明提供之經放射性標記之式Ia或Ib化合物可於任何醫藥學上可接受之載劑，例如習知介質(諸如水性生理食鹽水介質)或血漿介質中，以用於靜脈注射之醫藥組合物形式靜脈內投與。該介質亦可含有習知醫藥物質，諸如用以調節滲透壓之醫藥學上可接受之鹽、緩衝劑、防腐劑及其類似物。較佳介質為生理食鹽水溶液及血漿。

合適醫藥學上可接受之載劑為熟習此項技術者所已知。就此而言，可參考例如，Remington's Practice of Pharmacy，第13版及J. of. Pharmaceutical Science & Technology，第52卷，第5期，9月至10月，第238-311頁，該等文獻以引用的方式包括在本文中。

式Ia及Ib化合物，較佳本發明之經 ^{18}F -標記之化合物及醫藥學上可接受之載劑(例如)在水性介質中之濃度隨使用之特定領域而變化。該醫藥學上可接受之載劑中存在足夠量，此時可實現成像目標(例如腫瘤)之令人滿意之觀測。

本發明之化合物，尤其本發明之經 ^{18}F -放射性標記之化合物，亦即由本發明提供之經 ^{18}F -標記之式Ia或Ib化合物，可於任何醫藥學上可接受之載劑，例如習知介質(諸如水性生理食鹽水介質)或血漿介質中，以用於靜脈注射之醫藥組合物形式靜脈內投與。該介質亦可含有習知醫藥物質，諸如用以調節滲透壓之醫藥學上可接受之鹽、緩衝劑、防腐劑及其類似物。較佳介質為生理食鹽水及血漿。合適醫藥學上可接受之載劑為熟習此項技術者所已知。就此而言，可參考例如，Remington's Practice of Pharmacy，第11版及J. of. Pharmaceutical Science & Technology，第52卷，第5期，9月-10月，第238-311頁。

根據本發明，以單一單位可注射劑量投與呈與醫藥學上可接受之抗衡離子形成中性組合物或鹽形式的具有化學通式II之放射性標記之化合物。熟習此項技術者已知之任何常用載劑(諸如無菌生理食鹽水溶液或血漿)可在放射性標

記後用於製備可注射溶液以根據本發明對多種器官、腫瘤及其類似物進行診斷性成像。通常，對於診斷劑而言待投與之單位劑量具有約0.1 mCi至約100 mCi，較佳1 mCi至20 mCi之放射性。對於放射性治療劑而言，治療單位劑量之放射性為約10 mCi至700 mCi，較佳為50 mCi至400 mCi。待以單位劑量注射之溶液為約0.01 ml至約30 ml。出於診斷目的，在靜脈內投藥後，活體內器官或疾病之成像可在大約幾分鐘內進行。然而，若需要，則在注射至患者體內後數小時或甚至更長時間內進行成像。在大多數情況下，足夠量之投與劑量將在約0.1小時內在待成像之區域內聚積以允許獲取閃爍攝影影像。可根據本發明利用任何出於診斷目的之習知閃爍攝影成像方法。

如下文本發明之描述中及申請專利範圍中所使用，術語"前藥"意謂任何共價鍵結之化合物，其釋放根據式Ia或Ib之活性母體藥物，較佳經 ^{18}F 標記之式Ia或Ib化合物。

如本文通篇所使用之術語"前藥"意謂藥理學上可接受之衍生物，諸如酯、醯胺及磷酸酯，以使該衍生物之所得活體內生物轉化產物為如式(I)化合物中所定義之活性藥物。通常因此合併描述前藥之Goodman及Gilman之參考文獻(The Pharmacological Basis of Therapeutics，第8版，McGraw-Hill, Int.編1992，"Biotransformation of Drugs"，第13-15頁)。本發明之化合物的前藥係藉由以如下方式修飾存在於該化合物中之官能基來製備：以常規操作或活體內裂解該等修飾得到母體化合物。本發明之化合物的前藥

包括例如羥基(諸如不對稱碳原子上之羥基)或胺基與任何基團鍵結之彼等化合物，當將前藥投與患者時，該基團裂解以分別形成游離羥基或游離胺基。

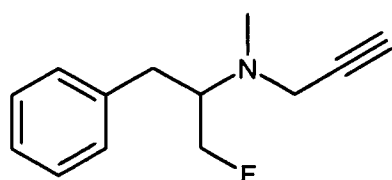
前藥之典型實例描述於(例如)WO 99/33795、WO 99/33815、WO 99/33793及WO 99/33792中，所有該等專利均以引用的方式併入本文中。

前藥之特徵在於優良之水溶性、增加之生物可用性及在活體內易於代謝成活性抑制劑。

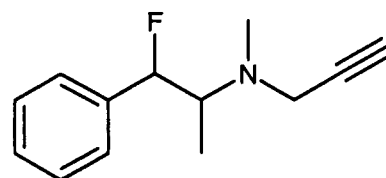
在第六態樣中，本發明係針對式Ia或Ib化合物，其中L為 ^{19}F ，其限制條件為該化合物含有恰僅有一個連接於 sp^3 -雜化之碳原子上之 ^{19}F -原子。

術語" sp^3 -雜化之碳原子"係指經由化學單鍵鍵聯至除上述[F-19]-氟原子以外之另外三個原子上之碳原子，以使此碳原子總共得到四個成鍵體(binding partner)。

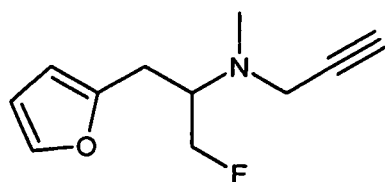
L為 ^{19}F 之較佳式Ia或Ib化合物為：



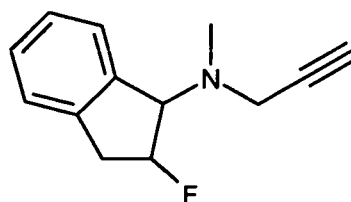
(1-氟甲基-2-苯基-乙基)-甲基-丙-2-炔基-胺



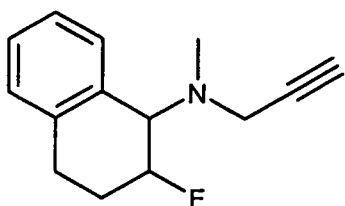
(2-氟-1-甲基-2-苯基-乙基)-甲基-丙-2-炔基-胺



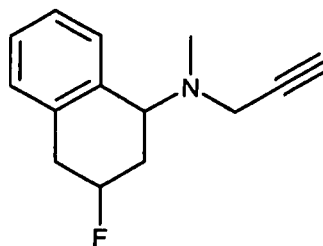
(1-氟甲基-2-呋喃-2-基-乙基)-甲基-丙-2-炔基-胺



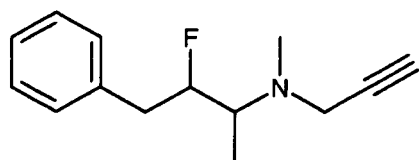
(2-氟-二氢茚-1-基)-甲基-丙-2-炔基-胺



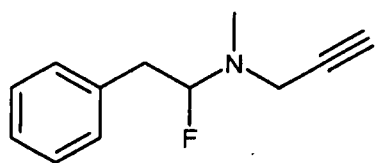
(2-氟-1,2,3,4-四氢-萘-1-基)-甲基-丙-2-炔基-胺



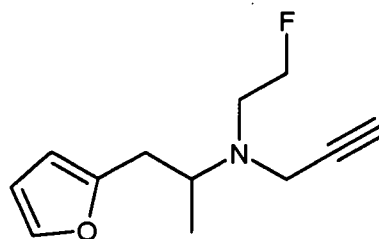
(3-氟-1,2,3,4-四氢-萘-1-基)-甲基-丙-2-炔基-胺



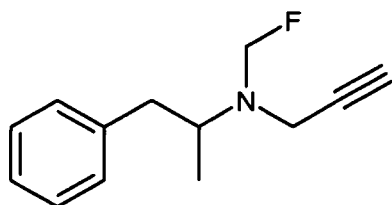
(2-氟-1-甲基-3-苯基-丙基)-甲基-丙-2-炔基-胺



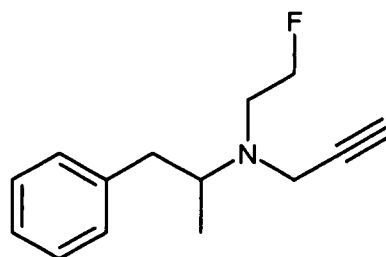
(1-氟-2-苯基-乙基)-甲基-丙-2-炔基-胺



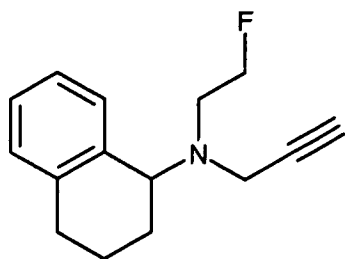
(2-氟-乙基)-(2-呋喃-2-基-1-甲基-乙基)-丙-2-炔基-胺



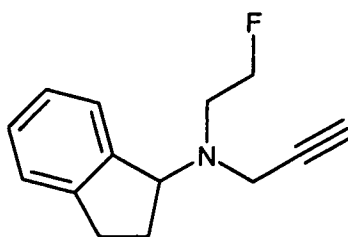
氟甲基-(1-甲基-2-苯基-乙基)-丙-2-炔基-胺



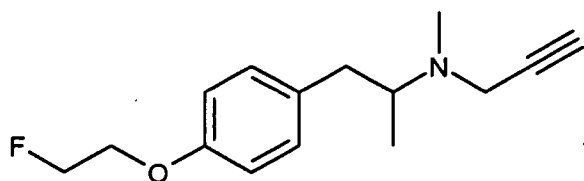
(2-氟-乙基)-(1-甲基-2-苯基-乙基)-丙-2-炔基-胺



(2-氟-乙基)-丙-2-炔基-(1,2,3,4-四
氫-萘-1-基)-胺



(2-氟-乙基)-二氫茚-1-基-丙-2-炔
基-胺



{2-[4-(2-氟-乙氧基)-苯基]-1-甲
基-乙基}-甲基-丙-2-炔基-胺

若在本發明之化合物中存在對掌性中心或其他形式之異構中心，則本文意欲涵蓋該異構體之所有形式，包括對映異構體及非對映異構體。含有對掌性中心之化合物可以外消旋混合物形式或以對映異構性富集混合物形式使用，或外消旋混合物可使用熟知技術分離且個別對映異構體可單獨使用。在化合物具有不飽和碳-碳雙鍵之情況下，順式異構體及反式異構體兩者皆在本發明之範疇內。在化合物可以互變異構形式(諸如酮-烯醇互變異構體)存在之情況下，預期各互變異構形式包括在本發明之範疇內，無論以平衡形式存在或主要以一種形式存在。

除非另有說明，否則當提及本發明本身之式之化合物以及其任何醫藥組合物時，本發明包括本發明化合物之所有水合物、溶劑合物、錯合物及前藥。前藥為任何共價鍵結之化合物，其釋放式Ia或Ib之活性母體藥物。

術語"鹵基"係指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)及碘(I)。

本發明之第七態樣係針對獲得式 Ia 或 Ib 化合物之方法，其中 L 為 ^{18}F 或 ^{19}F 。

已意外鑑別出兩種用於獲得該等化合物之方法。

在第一實施例中，使式 Ia 或 Ib 之前驅體化合物(其中 L 為如上所定義之脫離基)與 F-氟化劑反應。

該 F-氟化劑較佳為包含 F-陰離子之化合物，較佳為選自包含以下化合物之群之化合物：4,7,13,16,21,24-六氧雜-1,10-二氮雜雙環[8.8.8]-二十六烷 KF，亦即冠醚鹽 Kryptofix KF、KF、HF、KH F₂、CsF、NaF 及 F 之四烷基銨鹽，諸如 [^{18}F]-四丁基氟化銨，且其中 F= ^{18}F 或 ^{19}F 。

更特定言之，就 ^{18}F -標記之式 Ia 及 Ib 化合物而言，用於獲得經 ^{18}F -標記之式 Ia 或 Ib 化合物之放射性標記方法的第一實施例包含以下步驟：

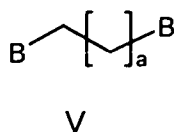
- 以氟化劑對具有適當脫離基之式 Ia 或 Ib 化合物進行 ^{18}F -放射性標記以獲得經 ^{18}F -標記之式 Ia 或 Ib 化合物，

如本文中所使用，術語對分子進行"放射性標記"通常係指將 ^{18}F -原子引入該分子中。

氟化劑係如上文所定義，其中 F= ^{18}F 。

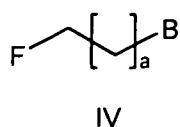
在第二實施例中，合成式 Ia 及 Ib 化合物(其中 L 為 ^{18}F 或 ^{19}F)之方法包含以下步驟：

- 以 F-氟化劑對式 V 化合物進行 F-氟化



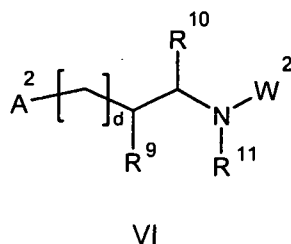
式 V

以得到式 IV 化合物，



式 IV

- 以式 VI 化合物取代該式 IV 化合物



式 VI

其中 F 為 ^{18}F 或 ^{19}F ，

a 為 0 至 4，較佳 0 至 2，更佳 0 至 1 之整數，

B 為脫離基，較佳為鹵基(尤其氯、溴、碘)、甲磺醯氧基、甲苯磺醯氧基、三氟甲基磺醯氧基、九氟丁基磺醯氧基、(4-溴-苯基)磺醯氧基、(4-硝基-苯基)磺醯氧基、(2-硝基-苯基)磺醯氧基、(4-異丙基-苯基)磺醯氧基、(2,4,6-三異丙基-苯基)磺醯氧基、(2,4,6-三甲基-苯基)磺醯氧基、(4-第三丁基-苯基)磺醯氧基及(4-甲氧基-苯基)磺醯氧基，

W^2 為如請求項 1-2 中任一項及上文中所定義之 W，

A^2 係選自包含以下基團之群： $\text{R}^{12}-\text{O}-$ 芳基、 $\text{R}^{12}-\text{O}-$ 雜芳基、芳基、雜芳基(諸如呋喃基)、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、 (C_2-C_4) 炔

基、(C₁-C₄)烷基、((C₁-C₄)烷基)芳基、((C₁-C₄)烷基)芳基，

其中R⁹及R¹⁰在每次出現時獨立地且個別地選自包含以下基團之群：(C₁-C₆)烷基及氫，

其中R¹¹係選自包含以下基團之群：(C₁-C₆)烷基及R¹²，

其中R¹²為氫，

其中d為0至4，較佳0-2，更佳0-1之整數，且

其中該F-氟化劑係如上文所之定義，

且其中F=¹⁸F或¹⁹F，

其限制條件為式VI化合物含有恰僅有一個R¹²。

B較佳係選自包含以下基團之群：碘、溴、氯、甲磺醯氧基、甲苯磺醯氧基、三氟甲基磺醯氧基及九氟丁基磺醯氧基。

A²較佳係選自包含以下基團之群：R¹²-O-苯基、苯基、呋喃基、(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₄)炔基、(C₁-C₃)烷氧基及經取代之苯基，更佳選自包含以下基團之群：R¹²-O-苯基、苯基、呋喃基、((C₁-C₃)烷氧基)苯基、羥基苯基、鹵基-苯基、甲氧基-苯基、二甲氧基-苯基、三氟甲基-苯基及((C₁-C₄)烷基)苯基，甚至更佳選自包含以下基團之群：R¹²-O-苯基、苯基、呋喃基、羥基苯基、氟-苯基、甲氧基-苯基及甲基-苯基。

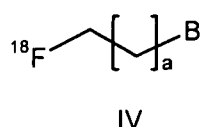
R⁹及R¹⁰較佳在每次出現時獨立地且個別地選自包含以下基團之群：(C₁-C₄)烷基及氫，較佳選自包含以下基團之群：甲基及氫。

R^{11} 較佳係選自包含以下基團之群： (C_1-C_4) 烷基及 R^{12} ，
較佳選自包含以下基團之群：甲基及 R^{12} 。

更特定言之，用於獲得經 ^{18}F -標記之式 Ia 或 Ib 化合物之
放射性標記方法的第二實施例包含以下步驟：

- 以氟化劑對式 V 化合物進行 ^{18}F 放射性標記以得到式
IV 化合物，及
- 以式 VI 化合物取代式 IV 化合物。

經 ^{18}F -標記之式 IV 化合物為：



或其醫藥學上可接受之無機酸鹽或有機酸鹽、其水合物、
錯合物、酯、鹽胺、溶劑合物或前藥，
其中

B 為脫離基；

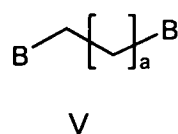
脫離基 B 對熟習此項技術者而言已知或顯而易見，且
其係取自(但不限於)以下文獻所述或所命名者：
Synthesis (1982)，第 85-125 頁，表 2(第 86 頁)；(此表 2
之最後條目需要校正："n-C₄F₉S(O)₂-O-九氟丁磺酸酯
"而非 "n-C₄H₉S(O)₂-O-九氟丁磺酸酯")，Carey and
Sundberg, Organische Synthese, (1995)，第 279-281
頁，表 5.8；或 Netscher, Recent Res. Dev. Org. Chem.,
2003, 7, 71-83，流程 1、2、10 及 15；

在一更佳實施例中，B 係選自包含以下基團之群：

- a) 碘，
- b) 溴，
- c) 氯，
- d) 甲磺醯氧基，
- e) 甲苯磺醯氧基，
- f) 三氟甲基磺醯氧基，及
- g) 九氟丁基磺醯氧基；

a 為 0 至 4 之整數，較佳 a 為 0 至 2 之整數且更佳 a 為 0 至 1 之整數；

式 V 化合物為



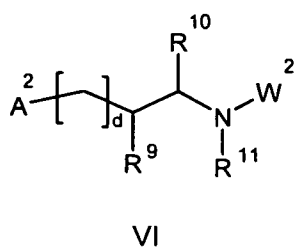
或其醫藥學上可接受之無機酸鹽或有機酸鹽、其水合物、錯合物、酯、醯胺、溶劑合物或前藥，
其中

B 係如上文對於式 IV 化合物所定義，且

a 係如上文對於式 IV 化合物所定義，

氟化劑係如上文所定義。

式 VI 化合物為



或其醫藥學上可接受之無機酸鹽或有機酸鹽、其水合物、錯合物、酯、醃胺、溶劑合物或前藥，

其中 A^2 係選自包含以下基團之群

- a) R^{12} -O-芳基，及
- b) R^{12} -O-雜芳基；
- c) 芳基，
- d) 雜芳基，
- e) (C_1-C_{10}) 烷基，
- f) (C_2-C_4) 炔基，
- g) (C_1-C_4) 烷氧基，
- h) $((C_1-C_4)$ 烷氧基)芳基，
- i) $((C_1-C_4)$ 烷基)芳基，及
- j) $((C_1-C_4)$ 烷氧基)芳基；

在一較佳實施例中， A^2 係選自包含以下基團之群

- a) R^{12} -O-苯基，
- b) 苯基，
- c) 呋喃基，
- d) (C_1-C_4) 烷基，
- e) (C_3-C_4) 炔基，
- f) (C_1-C_3) 烷氧基，及
- g) 經取代之苯基；

在一更佳實施例中， A^2 係選自包含以下基團之群

- a) R^{12} -O-苯基，
- b) 苯基，

- c) 呋喃基，
- d) ((C₁-C₃)烷氧基)苯基，
- e) 羥基-苯基，
- f) 鹵基-苯基，
- g) 甲氧基-苯基，
- h) 二甲氧基-苯基，
- i) 三氟甲基-苯基，及
- j) ((C₁-C₄)烷基)-苯基；

在一甚至更佳實施例中，A²係選自包含以下基團之群

- a) R¹²-O-苯基，
- b) 苯基，
- c) 呋喃基，
- d) 羥基-苯基，
- e) 氟-苯基，
- f) 甲氧基-苯基，及
- g) 甲基-苯基；

W²係選自包含以下基團之群

- a) -C(U³)(U⁴)-C≡CH，及
- b) 環丙基；

在一較佳實施例中，W²為-CH₂-C≡CH；

U³及U⁴獨立地且個別地選自包含以下基團之群

- a) 氫，及
- b) 氘；

在一較佳實施例中，U³及U⁴為氫；

R^9 及 R^{10} 係獨立地選自以下群

- a) (C_1-C_6) 烷基，及
- b) 氫；

在一較佳實施例中， R^9 及 R^{10} 係獨立地選自以下群

- a) (C_1-C_4) 烷基，及
- b) 氫；

在一更佳實施例中， R^9 及 R^{10} 係獨立地選自以下群

- a) 甲基，及
- b) 氫；

R^{11} 係選自包含以下基團之群

- a) (C_1-C_6) 烷基，及
- b) R^{12} ；

在一較佳實施例中， R^{11} 係選自包含以下基團之群

- a) (C_1-C_4) 烷基，及
- b) R^{12} ；

在一較佳實施例中， R^{11} 係選自包含以下基團之群

- a) 甲基，及
- b) R^{12} ；

d 為0-4之整數，在一較佳實施例中， m 為0-2之整數，在一更佳實施例中， m 為0-1之整數；

R^{12} 為氫；

其限制條件為式VI化合物含有恰僅有一個 R^{12} 。

在一較佳實施例中，氟化劑為氟放射性同位素衍生物。

更佳地，氟放射性同位素衍生物為 ^{18}F 衍生物。更佳地，

^{18}F 衍生物為 4,7,13,16,21,24-六氧雜-1,10-二氮雜雙環 [8.8.8]-二十六烷 K^{18}F (冠醚鹽 Kryptofix K^{18}F)、 K^{18}F 、 H^{18}F 、 KH^{18}F_2 、 Cs^{18}F 、 Na^{18}F 或 ^{18}F 之四烷基銨鹽(例如 [F-18] 四丁基氟化銨)。更佳地，氟化劑為 K^{18}F 、 H^{18}F 或 KH^{18}F_2 ，最佳為 K^{18}F (^{18}F 氟陰離子)。

舉例而言，可在熟習此項技術者已知之典型反應容器(例如 Wheaton 瓶)中或在微波反應器中進行放射性氟化反應。可藉由典型方法(例如油浴、加熱套或微波)對反應進行加熱。放射性氟化反應可在以碳酸鉀作為鹼及 "kryptofix" 作為冠醚之情況下在二甲基甲醯胺中進行。但亦可使用專家所熟知之其他溶劑。此等可能之條件包括(但不限於)：二甲亞砷及乙腈作為溶劑且碳酸四烷基銨及碳酸四烷基鎘作為鹼。水及/或醇可作為共溶劑包含在該反應中。放射性氟化反應進行 1 至 60 分鐘。較佳反應時間為 5 至 50 分鐘。進一步較佳反應時間為 10 至 40 分鐘。該放射性氟化作用之此條件及其他條件為專家所已知(Coenen, Fluorine-18 Labeling Methods: Features and Possibilities of Basic Reactions, (2006)，於：Schubiger P.A., Friebe M., Lehmann L.(編)，PET-Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging. Springer, Berlin Heidelberg，第 15-50 頁中)。放射性氟化作用可在"熱室(hot-cell)"中及/或藉由使用模組而進行(回顧：Krasikowa, Synthesis Modules and Automation in F-18 labeling (2006)，於：Schubiger P.A., Friebe M., Lehmann L.(編)，PET-Chemistry - The Driving

Force in Molecular Imaging. Springer, Berlin Heidelberg, 第289-316頁中), 其允許自動或半自動合成。

此外, 本發明提供一種包含本發明化合物及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑的組合物。

在一實施例中, 該化合物為經 ^{18}F -標記之化合物。

在另一實施例中, 該化合物為經 ^{19}F -標記之化合物。

在又一實施例中, 該化合物為前驅體化合物。

本發明亦提供一種本發明之化合物, 較佳經 ^{18}F -或 ^{19}F -標記之本發明化合物, 或本發明之組合物, 其係用作藥物或診斷劑或成像劑。

本發明亦提供本發明之化合物, 較佳經 ^{18}F -或 ^{19}F -標記之本發明化合物, 或本發明之組合物之用途, 其係用於製造供治療及/或診斷中樞神經系統(CNS)疾病及/或使中樞神經系統(CNS)疾病成像之藥劑。

本發明亦提供經 ^{18}F -標記之式Ia或Ib化合物或含有該化合物之組合物, 其係用作診斷劑或成像劑, 尤其適用於中樞神經系統疾病。

本發明亦提供一種套組, 其包含含有預定量化合物之密封瓶

- a) 該化合物為具有式Ia或Ib之前驅體化合物, 或
- b) 如上文所定義之式V化合物及式VI化合物。

本發明亦提供一種偵測患者體內單胺氧化酶之存在、較佳使患者之中樞神經系統疾病成像之方法, 其包含:

將可偵測量之經 ^{18}F -標記之本發明化合物或包含該化合

物之組合物引入患者體內，

及藉由正電子發射斷層攝影術(PET)偵測該化合物或該組合物。

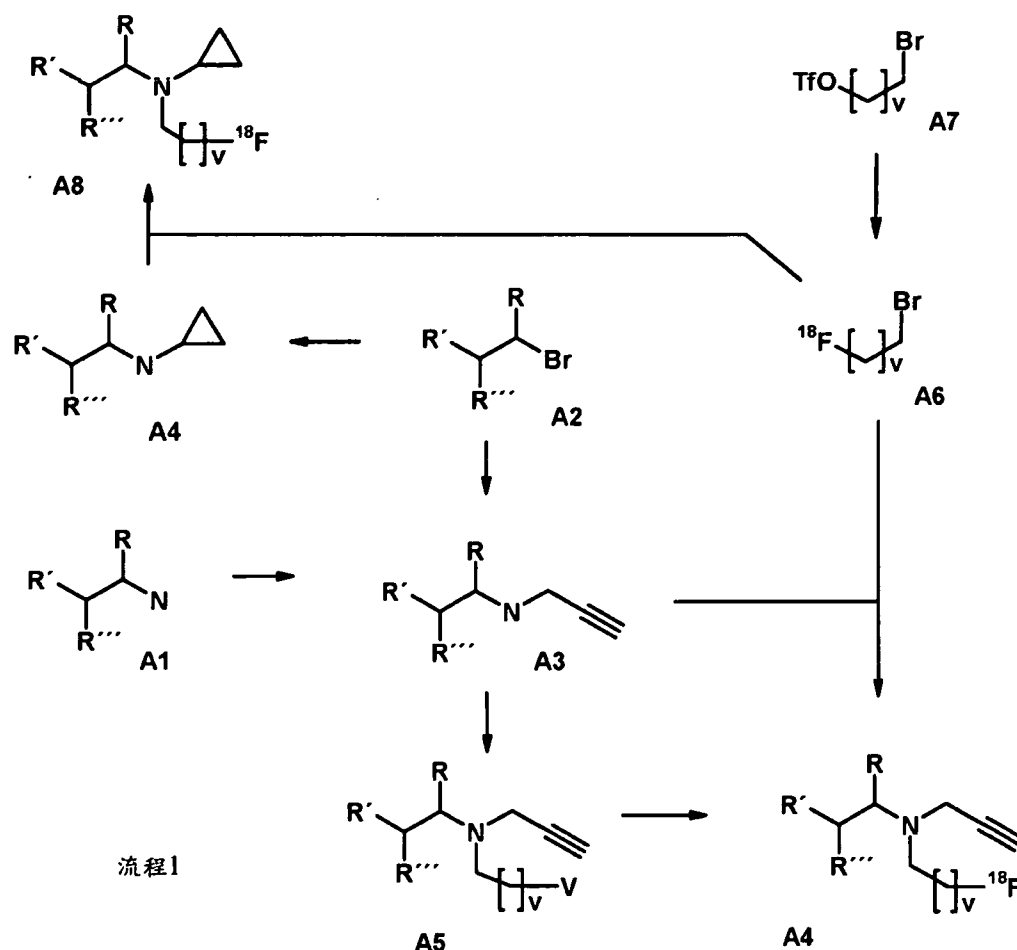
本發明亦提供一種治療中樞神經系統疾病之方法，其包含以下步驟：將適當量之本發明化合物(較佳經 ^{18}F -或 ^{19}F -標記之本發明化合物)引入患者體內。

化合物之合成

視氟原子(F-19或F-18)或脫離基(比較 G^1 至 G^4)所連接之式Ia化合物之不同碳原子而定，可能有不同合成策略：(以下編號為"1)"-"4)")。

1) 氟原子(F-19或F-18)或脫離基(比較 G^3)經由連接子連接於中心氮原子上：

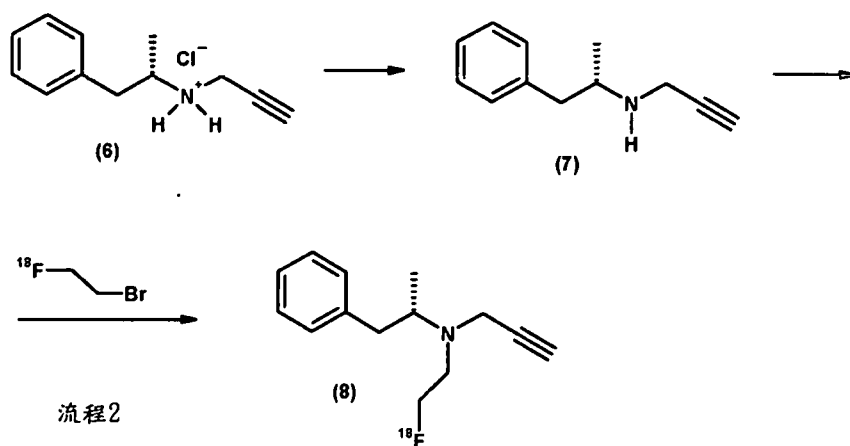
可購得一系列不同經適當 ω -取代之1-(烷基)烷基胺(A1)(參見流程1)，其係作為與(例如)炔丙基溴進行烷基化之起始物質。或者，經 ω -取代之2-溴-烷烴(A2)可作為與炔丙基胺或環丁基胺進行之化學反應中之親電子試劑。



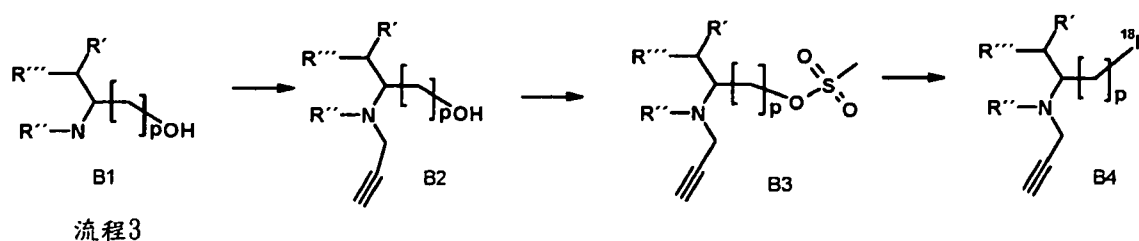
流程1

可以[F-18]- ω -氟-烷基-溴(A6)(其係由相應三氟甲磺酸酯(A7)產生)將化合物A3烷基化成化合物A4。化合物A3亦可以 ω -官能化基本組份(building block)烷基化成A5，從而接著稍後使A5之脫離基(V)轉化成化合物A4之[F-18]氟原子。

在流程2中展示流程1中之此方法之具體實例：藉由鹼性水溶液萃取使銨鹽6 (Sigma)釋出相應游離胺(7)。接著使用鹼(例如氫化鈉)以[F-18]-2-氟-乙基-溴將化合物7烷基化(Bioorg. Med. Chem.; 13; 20; 2005; 5779-5786)獲得化合物8。

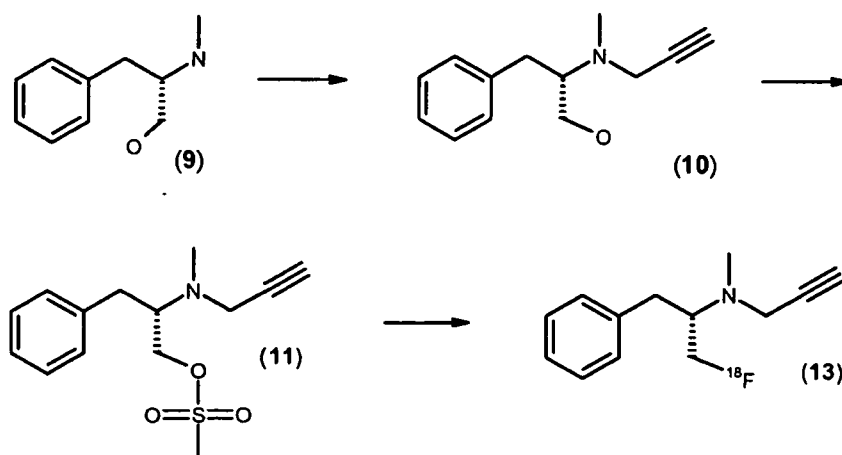


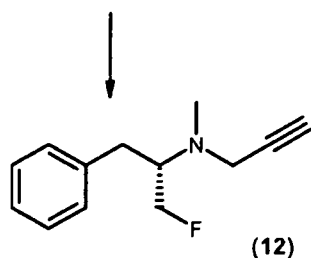
2) 氟原子(F-19或F-18)或脫離基(比較取代基 G^1)連接於中心氮原子之 α -位：



可以例如炔丙基溴將文獻中已知許多實例或市售之胺基醇(參見B1，流程3)烷基化成化合物B2。可藉由標準方法產生脫離基(所示甲磺醯氧基，但其他脫離基亦可能)之引入從而獲得化合物B3。藉由使用氟化劑取代化合物B3之脫離基從而獲得化合物B4。

根據流程3之合成之具體實例展示於流程4中





流程4

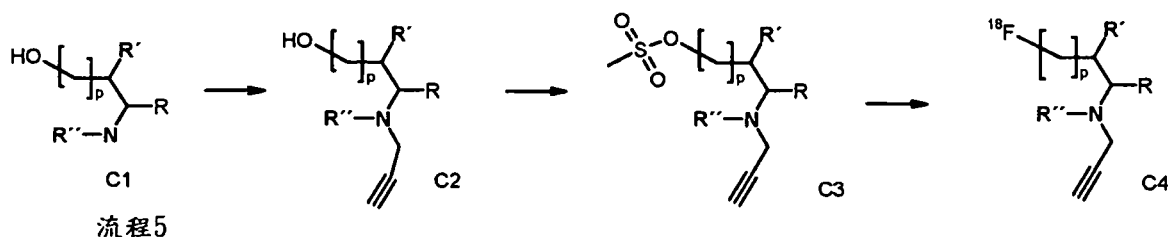
以炔丙基溴將化合物9 (比較J. Organomet. Chem.; 317; 1986; 93-104)進行N-烷基化。此反應可在二甲基甲醯胺及於二甲基甲醯胺中之碳酸鉀(例如Org. Lett.; 8; 14; 2006; 2945-2947)中進行從而獲得醇10。但亦可能使用其他鹼，包括(但不限於)碳酸銨或碳酸鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、氫氧化四烷基銨、氫化鈉，及其他溶劑，包括(但不限於)丙酮、四氫呋喃，最終與水混合。接著藉由使用例如甲磺醯氯、三乙胺及二氯甲烷將所得醇10轉化成化合物11。其他可能之溶劑及鹼包括(但不限於)：二氯乙烷、醚、乙酸乙酯、二異丙基乙胺、DABCO等。在某些環境下，甲磺酸酯11正好用作形成相應"原位"氮丙啶之中間物。接著由存在於溶液中之氯-陰離子-親核試劑打開此衍生物(未圖示)產生適當之氯-前驅體分子(比較流程11，化合物42與43)。因此，亦可考慮其他甲磺醯化試劑，如甲磺酸酐(比較例如Tetrahedron; 63; 25; 2007; 5470-5476)來產生作為穩定衍生物之甲磺酸酯。然而，氯前驅體化合物42及43亦適於產生經F-18標記之分子(比較流程11化合物13與39)。隨後使化合物11放射性氟化反應為化合物13在以碳酸鉀作為鹼及"kryptofix"作為冠醚情況下在二甲基甲

鹽胺中進行。但亦可使用專家所熟知之其他溶劑。此等可能之條件包括(但不限於)：二甲亞碲及乙腈作為溶劑且碳酸四烷基銨及碳酸四烷基鎘作為鹼。水及/或醇可作為共溶劑包含在該反應中。放射性氟化反應在105°C下進行約10分鐘。亦可將甲磺酸酯11轉化成非放射性氟化物12。此反應之適當試劑為於乙腈中之氟化鉀及"kryptofix"。視情況藉由微波技術加熱反應混合物。或者，亦可藉由以於二氯甲烷中之DAST處理由化合物10獲得化合物12。該領域之專家已知此程序(例如J. Med. Chem.; 49; 8; 2006; 2496-2511)。

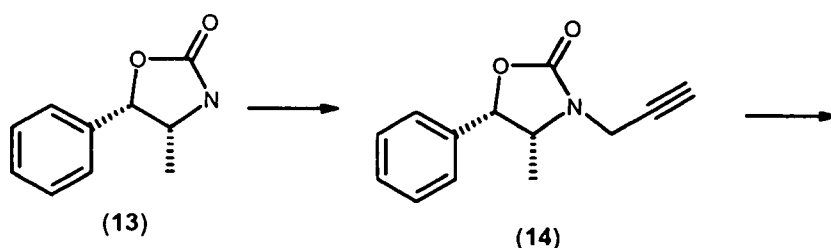
3) 氟原子(F-19或F-18)或脫離基(比較取代基G²)連接於中心氮原子之 β -位：

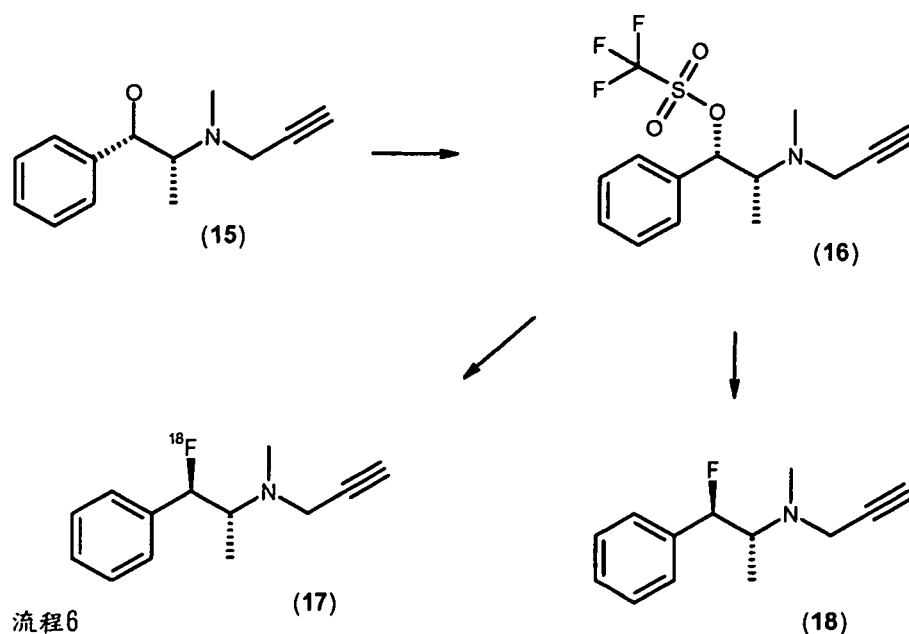
此方法與2)中所述之方法類似。可自文獻中已知或市售之胺基醇C1起始。胺基及醇基可同時被保護(未在流程5中展示，但在流程6中例示)。

可以例如炔丙基溴將C1烷基化成化合物C2。可藉由標準方法產生脫離基(所示甲磺酸鹽氧基，但其他脫離基亦可能)之引入從而獲得化合物C3。藉由使用氟化劑取代化合物C3之脫離基從而獲得化合物C4。

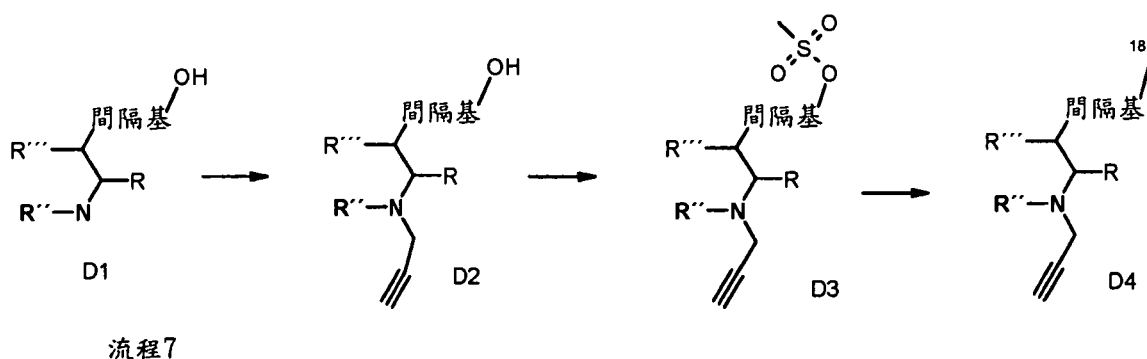


在流程6中展示此方法(流程5)之具體實例。藉由該領域之專家已知之方法以炔丙基鹵化物(例如炔丙基溴(Aldrich))將經保護為環狀胺基甲酸酯之胺基醇13 (Aldrich)烷基化(比較J. Org. Chem.; 71; 13; (2006); 5023-5026)。可例如在DMF或THF中使用強鹼(諸如氫化鈉)進行此反應獲得噁唑烷酮14。可以氫化鋰鋁將化合物14還原成醇15(類似於J. Carbohydr. Chem.; 24; 2; (2005); 187-197)。可藉由標準方法(其包含例如於二氯甲烷中之甲磺醯氯及作為鹼之三乙胺)將醇15轉化成甲磺酸酯16。三氟甲磺酸酯16用作放射性氟化作用之前驅體。因此,使用於乙腈中之氟化鉀及"kryptofix"進行至化合物17之轉化。化合物18用作所述放射性氟化反應之標準參考化合物。亦可將甲磺酸酯16轉化成非放射性氟化物16。此反應之適當試劑為於乙腈中之氟化鉀及"kryptofix"。視情況藉由微波技術加熱反應混合物。或者,亦可藉由以於二氯甲烷中之DAST處理由化合物15獲得化合物16。該領域之專家已知此程序(例如J. Med. Chem.; 49; 8; 2006; 2496-2511)。





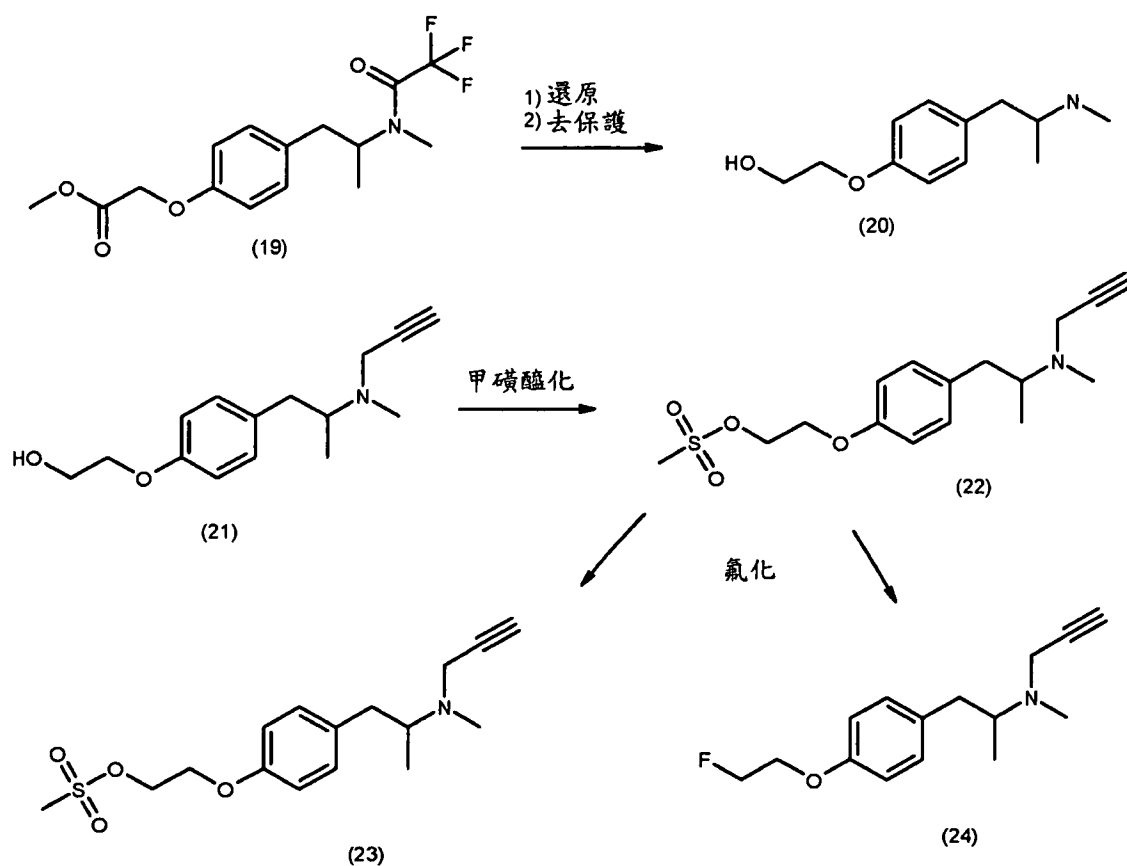
4) 氟原子 (F-19 或 F-18) 或脫離基 (比較取代基 G^4) 連接於中心氮原子之 ω -位：



可以例如炔丙基溴將文獻中已知許多實例或市售之胺基醇 (參見 D1, 流程 7 (羥基官能基可視情況經保護；"間隔基" 如式 Ia 中之取代基 A) 烷基化成化合物 D2。可藉由標準方法產生脫離基 (所示甲磺醯氧基，但其他脫離基亦可能) 之引入從而獲得化合物 D3。藉由使用氟化劑取代化合物 D3 之脫離基從而獲得化合物 D4。

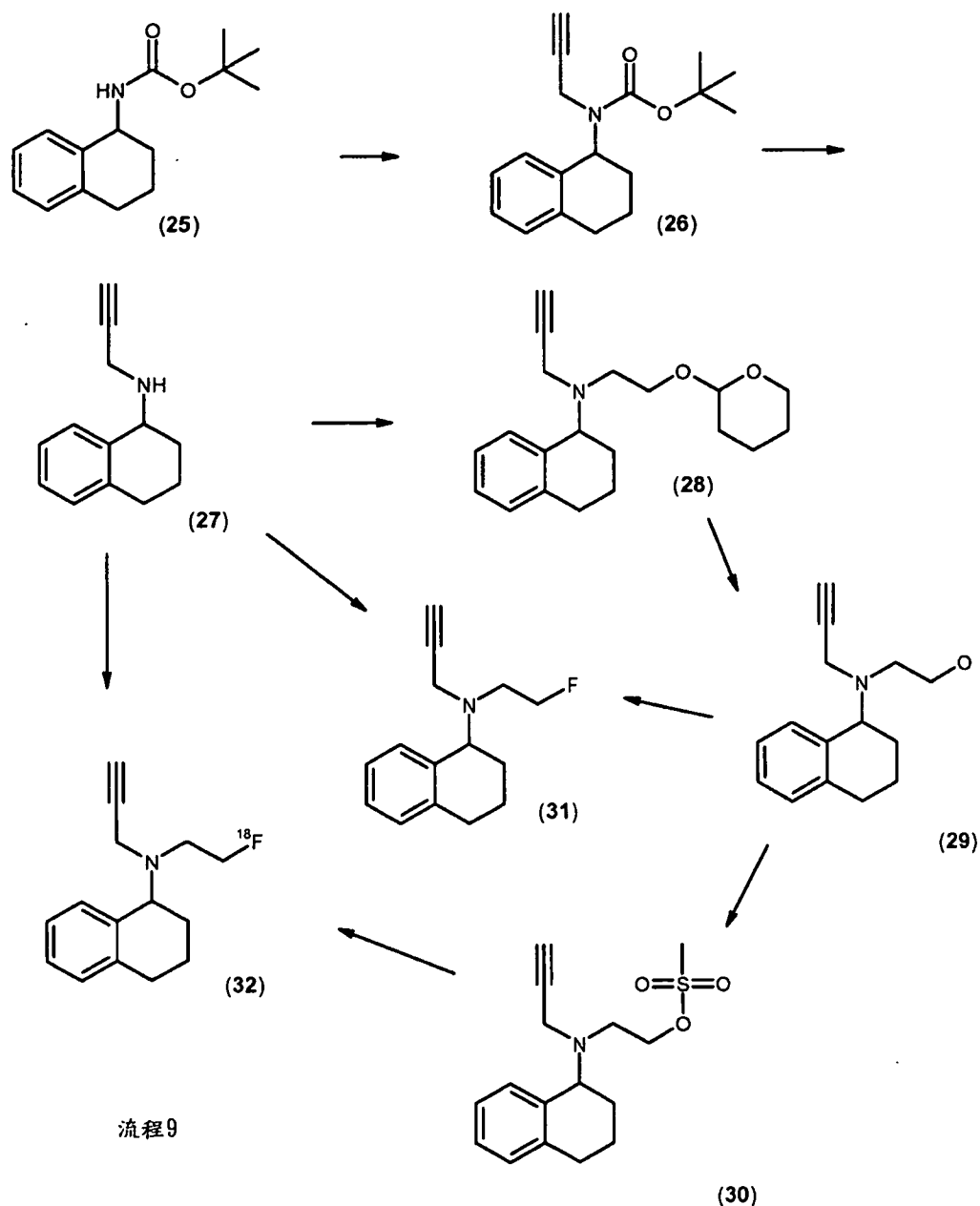
在流程 8 中展示此方法之具體實例：藉由使用硼氫化鈉

將甲酯 19 (Pharmazie (1997), 52, 12, 937) 還原成相應醇(例如 Tetrahedron; 63; 9; 2007; 2000-2008)。隨後藉由將中間物溶於 MeOH(水溶液)及鹼金屬(鈉或鉀)碳酸鹽中將胺基保護基移除(例如 J. Org. Chem., 53, (1988), 3108)。以於 DMF 中之炔丙基溴及碳酸鉀將化合物 20 之胺基烷基化(例如 Org. Lett.; 8; 14; 2006; 2945-2947)從而獲得化合物 21。將醇 21 轉化成相應甲磺酸酯 22, 藉由使用氟化劑將其氟化成 23 及 24。



流程8

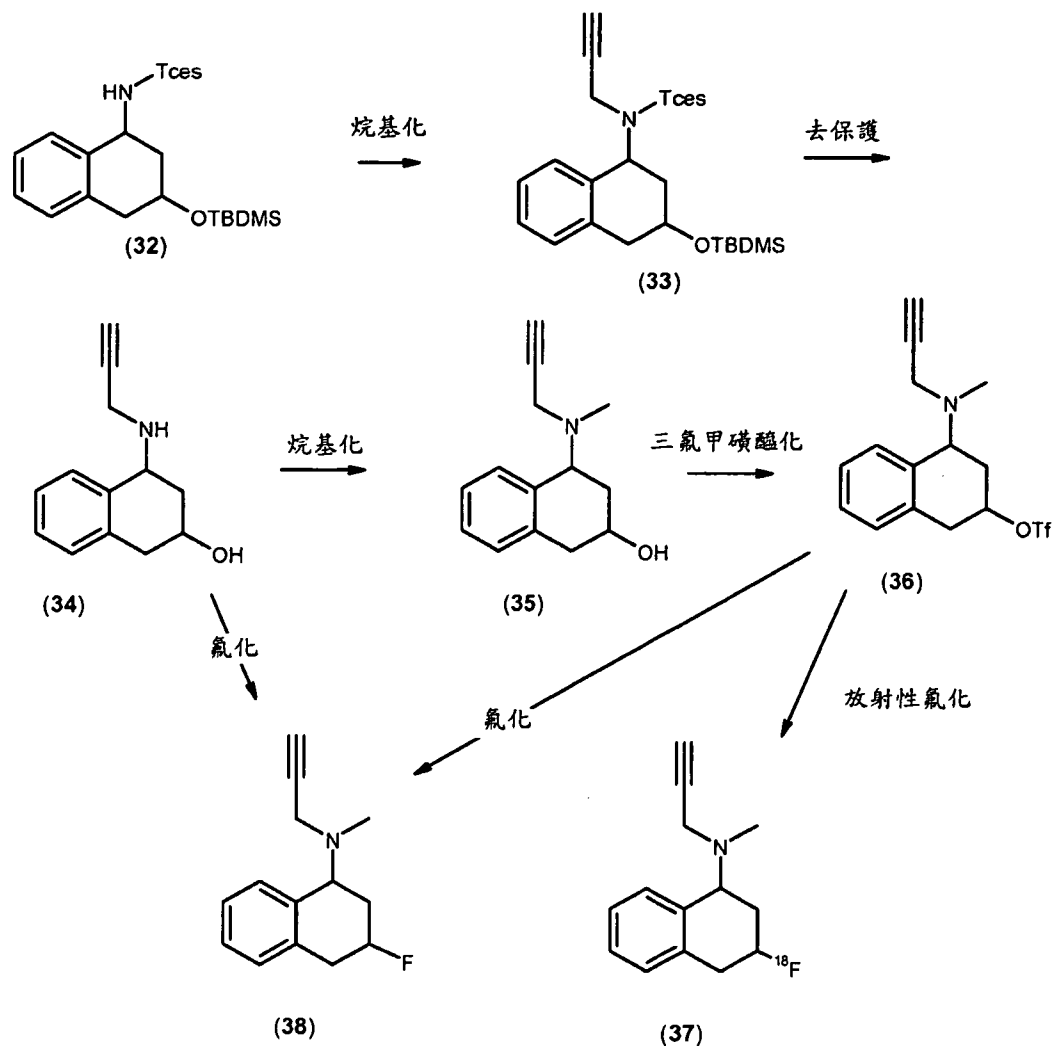
在流程 10 中展示合成式 Ib 化合物之一實例：



藉由使用炔丙基溴以氫化鈉作為鹼於DMF中將化合物25 (Chem. Europ. J.; 11; 19; 2005; 5777-5785)烷基化(比較例如 J. Org. Chem.; 71; 13; (2006); 5023-5026)。以三氟乙酸或其他酸將經Boc-保護之胺26去保護獲得化合物27。以[F-18]-氟乙基溴將此第二胺(27)烷基化(比較A6流程1)獲得化合物(32)。亦可藉由於DMF中之2-(2-四氫吡喃基氧基)-乙基溴(Aldrich)及碳酸鉀將化合物27烷基化。使用酸(例如於

二氯甲烷中之甲苯磺酸)移除保護基(THP)且接著使用於二氯甲烷中之甲磺醯氯及三乙胺將醇(29)轉化成甲磺酸酯30。藉由F-19及F-18氟化劑將化合物30轉化成化合物31或化合物32。視情況可藉由使用於二氯甲烷中之DAST將化合物29轉化成化合物31。

合成式Ib化合物之另一實例描述於流程10中：以於DMF中之炔丙基溴及氫化鈉將化合物32 (J. Am. Chem. Soc.; EN; 129; 3; 2007; 562-568)烷基化(比較例如J. Org. Chem.; 71; 13; (2006); 5023-5026)。使用Zn-Cu偶(Zn-Cu couple) (J. Am. Chem. Soc.; 129; 3; 2007; 562-568)及氟化氫移除Tces及TBDMS基團。以於乙腈中之碘甲烷及碳酸鈉將第二胺34烷基化從而獲得化合物35。藉由使用三氟甲基磺醯氯及作為鹼之三乙胺將醇35轉化成相應三氟甲磺酸酯36。使用典型[F-18]氟化劑將三氟甲磺酸酯36轉化成[F-18]-氟衍生物37。使用於DBU中之九氟丁基磺醯氯亦可將醇35轉化成氟化物38 (Tetrahedron Letters, 第36卷, 第15期, 第2611-2614頁, 1995)。



本發明之目的為尋找與現有技術相比經改良之經F-18標記之化合物，其可藉由以單胺氧化酶B為目標之PET成像用來偵測反應性星形膠質細胞。當與[¹¹C]鹽酸司來吉蘭(比較化合物3)及化合物5 ([¹⁸F]FHMP; Nuclear Medicine Biology, 第26卷, 第111-116頁, (1999))相比時，本發明之資料證明上述[¹⁸F]化合物13令人驚奇地展示經改良之代謝穩定性。

使用標準實驗方案以來自患有阿茲海默氏病之患者及正常對照組之人類腦部切片研究[¹⁸F]化合物13之結合。簡言之，在低溫恆溫器(Cryostat)(Leica, Germany)中將組織切

成18 μm 厚度，解凍置於載玻片上且在使用前保持於 -20°C 歷時至少48小時。其後，將載玻片移出且處於室溫。將該等切片在25 mM HEPES緩衝液中洗滌5分鐘，在增濕室中於室溫下以10 Bq/ μl [^{18}F]化合物13在25 mM HEPES/0.1% BSA中培育60分鐘，且再洗滌5次，每次以25 mM HEPES/0.1% BSA洗滌2分鐘。將該等切片兩次浸入冰冷蒸餾水中，在室溫下乾燥且曝露於磷光成像儀(PhosphorImager)板(FUJI BAS 5000)隔夜。為偵測信號之特異性，分別使用過量之(10 μM)鹽酸司來吉蘭、巴吉林(Pargylin)(均針對MAO B)及氯吉靈(針對MAO A)。曝露後，使用標準實驗方案以抗-GFAP抗體對該等切片進行免疫組織化學染色，以偵測反應性星形膠質細胞。使用如上所述之結合方案以BAY 949172偵測類澱粉 β 斑塊(Rowe CC 等人Lancet Neurol 2008; 7: 129-135)。在圖1及2中呈現[^{18}F]化合物13對於MAO B之特異性。圖3及4分別展示放射性信號與內在病理學，亦即類澱粉 β 斑塊(圖3)及反應性星形膠質細胞(圖4)之關係。

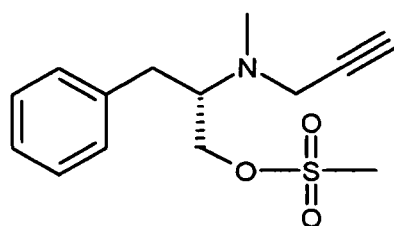
在體重25-31.5 g之NMRI小鼠中於五個時間點研究[^{18}F]化合物13之生物分布。對於每個時間點使用3隻小鼠。對各小鼠注射0.178 MBq [^{18}F]化合物13。在各別之時間點後將小鼠處死，取出器官且以 γ 計數器(gamma counter)量測。將結果進行衰變校正。如圖5中所示，該化合物展示對放射性有高的初始腦吸收($7.5\pm 0.04\%$ ID/g，以2分鐘p.i.)及放射性自腦部高的初始排出($2.10\pm 0.33\%$ ID/g，以30分鐘p.i.)，在4小時後減少至 $1.34\pm 0.26\%$ ID/g。

已在食蟹猴(cynomolgus monkey)體內測試 $[^{18}\text{F}]$ 化合物13。分別將155 MBq $[^{11}\text{C}]$ 鹽酸司來吉蘭及178 MBq $[^{18}\text{F}]$ 化合物13注射至同一猴子體內。當將 $[^{18}\text{F}]$ 化合物13與 $[^{11}\text{C}]$ 化合物比較時，藉由計算標準吸收值(SUV)監測時間活性曲線。監測血漿放射性隨時間之分布。如自圖8與9中母體化合物之曲線的比較可見，在30及45分鐘時間點觀測到， $[^{18}\text{F}]$ 化合物13之血漿放射性為 $[^{11}\text{C}]$ 鹽酸司來吉蘭之約兩倍。此外，已監測兩種配位體隨著時間在血漿中產生之代謝物(圖8及9)。如自圖8與圖9之比較可見， $[^{18}\text{F}]$ 化合物13比 $[^{11}\text{C}]$ 鹽酸司來吉蘭穩定。對於 $[^{18}\text{F}]$ 化合物13而言，產生之代謝物b含量為約10%，與 $[^{11}\text{C}]$ 鹽酸司來吉蘭之約25%形成對比。舉例而言，在30 min時間點處，代謝物b僅為對 $[^{11}\text{C}]$ 鹽酸司來吉蘭觀測到之三分之一。顯而易見，化合物13亦比化合物5(已報導其迅速降解成極性 $[^{18}\text{F}]$ -標記之代謝物)更適用於活體內成像。

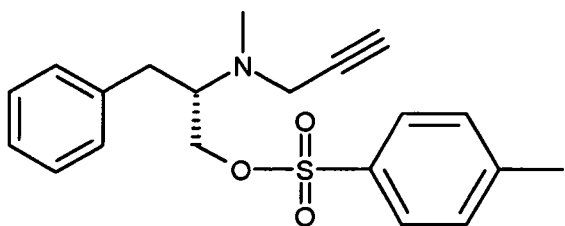
與 $[^{11}\text{C}]$ 鹽酸司來吉蘭相比， $[^{18}\text{F}]$ 化合物13在特定區域(例如紋狀體)中之吸收及富集約高10%(圖10)。

此外，在猴中之阻斷實驗展示猴腦中之染色具特異性。

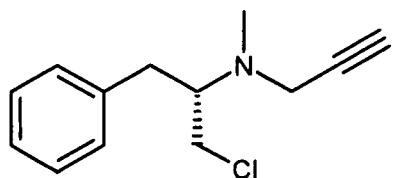
具有式Ia之較佳前驅體分子為



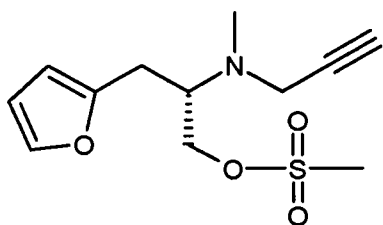
甲烷磺酸(2S)-2-[甲基(丙-2-炔-1-基)胺基]-3-苯基丙酯



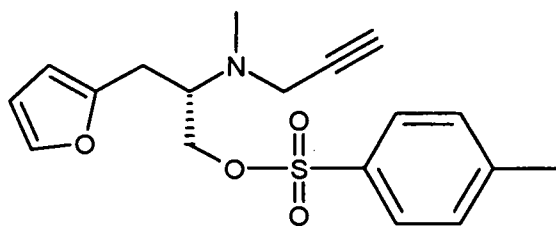
4-甲基苯磺酸(2S)-2-[甲基(丙-2-炔-1-基)氨基]-3-苯基丙酯



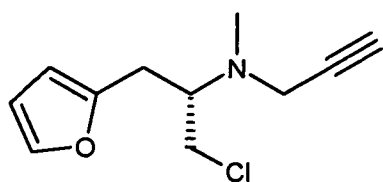
N-[(2S)-1-氯-3-苯基丙-2-基]-N-甲基丙-2-炔-1-胺



甲烷磺酸(2S)-3-(呋喃-2-基)-2-[甲基(丙-2-炔-1-基)氨基]丙酯

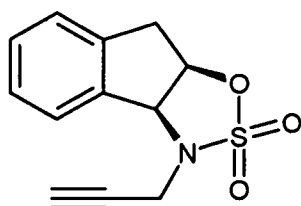


4-甲基苯磺酸(2S)-3-(呋喃-2-基)-2-[甲基(丙-2-炔-1-基)氨基]丙酯

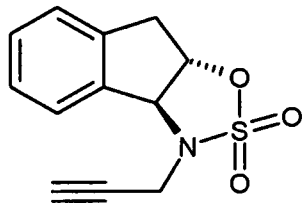


N-[(2S)-1-氯-3-(呋喃-2-基)丙-2-基]-N-甲基丙-2-炔-1-胺。

式Ib未涵蓋之較佳前驅體分子為

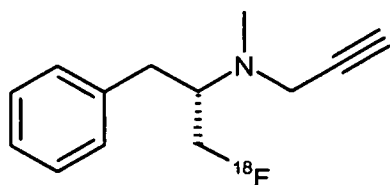


(3aS,8aR)-3-(丙-2-炔-1-基)-3,3a,8,8a-四氫茚并[1,2-d][1,2,3]噁噻唑2,2-二氧化物及

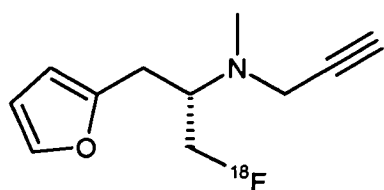


(3aS,8aS)-3-(丙-2-炔-1-基)-3,3a,8,8a-四氫茚并[1,2-d][1,2,3]噁噻唑2,2-二氧化物。

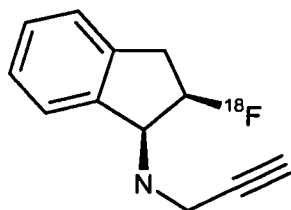
經¹⁸F-標記之式Ia或Ib化合物之較佳實例為



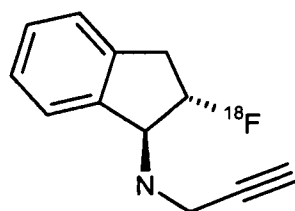
N-[(2S)-1-(¹⁸F)氯-3-苯基丙-2-基]-N-甲基丙-2-炔-1-胺



N-[(2S)-1-(^{18}F)氟-3-(呋喃-2-基)丙-2-基]-N-甲基丙-2-炔-1-胺

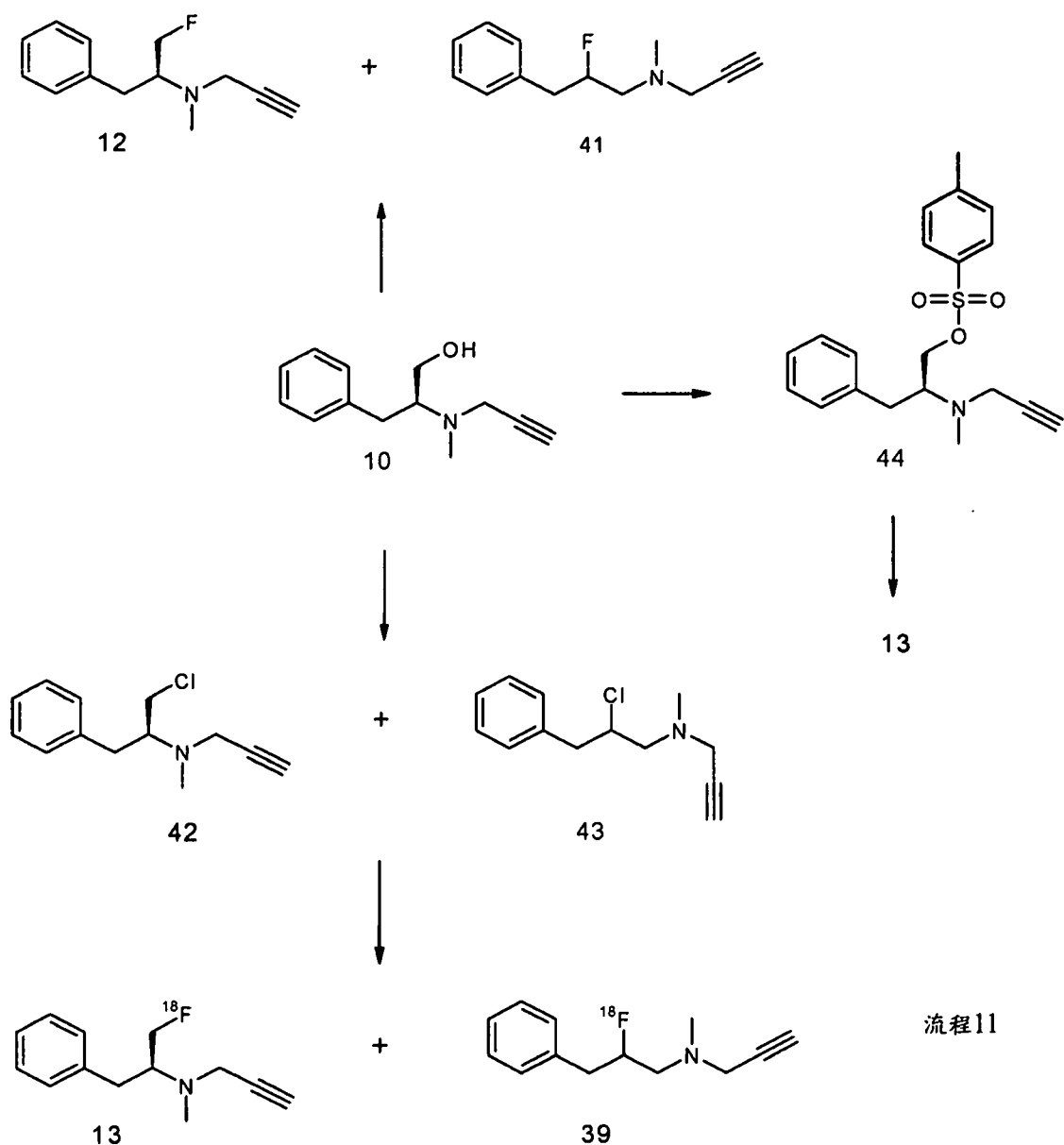


(1S,2R)-2-(^{18}F)氟-N-(丙-2-炔-1-基)-2,3-二氫-1H-茛-1-胺



(1S,2S)-2-(^{18}F)氟-N-(丙-2-炔-1-基)-2,3-二氫-1H-茛-1-胺。

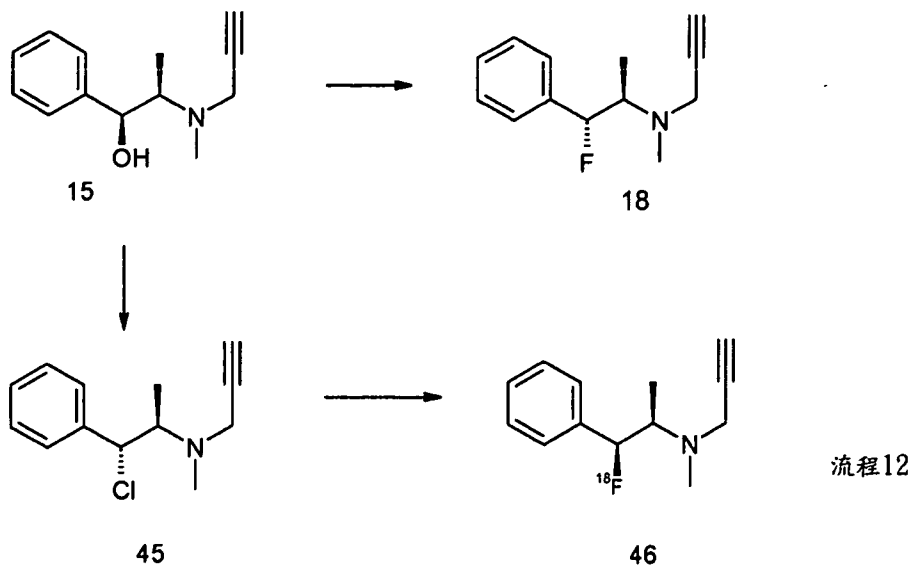
亦可將化合物10轉化成氟化物12與41之混合物，而化合物41為重排反應產物(流程11)。氟化物12與41可以管柱分離(比較TLC，圖15)。在特定環境下以甲磺醯氯使醇10轉化成氟化物42與43之混合物，該等氟化物42與43為放射性氟化成經F-18標記之化合物13及39之適當前驅體化合物對。經F-18標記之產物13及39可以HPLC管柱分離(比較圖11及圖12)且可單獨研究。



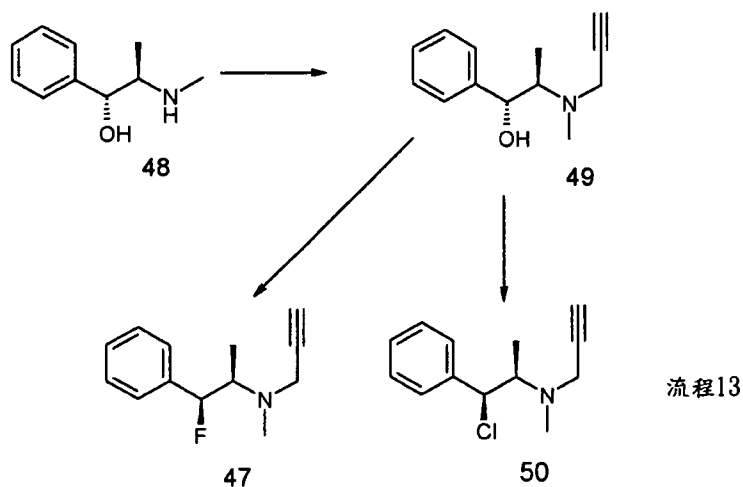
流程11

亦可使用甲苯磺酸酐將醇10轉化成甲苯磺酸酯44。此衍生物亦為用於放射性標記成化合物13之適當前驅體。

藉由使用DAST可將衍生物15轉化成化合物18(比較流程12)。使用甲磺醯氯實現將化合物15轉化成氯化物45。氯化物45為放射性氟化成化合物46之適當前驅體分子(比較圖14)。

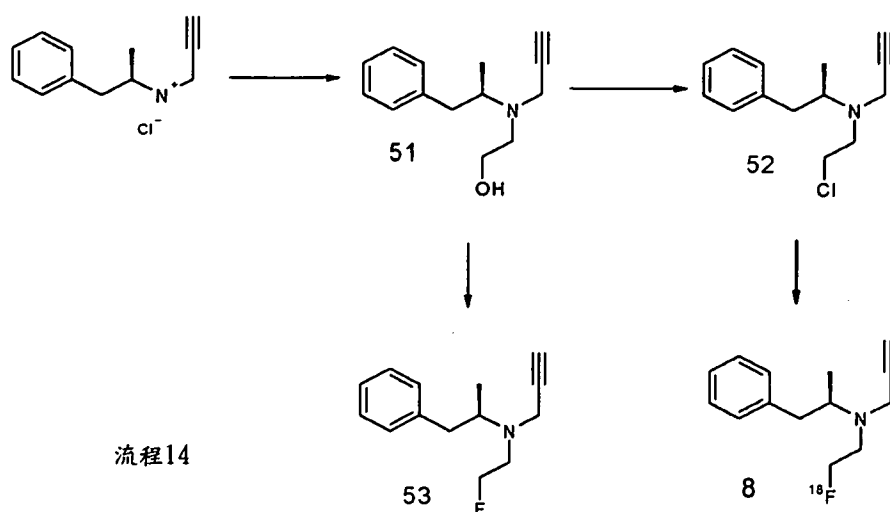


化合物 18 之非對映異構體為化合物 47，其由 (1R,2R) 偽麻黃鹼 48 在以下步驟中經由醇 49 合成 (參見流程 13)。藉由使用 DAST 實現醇 49 (其係藉由炔丙基溴之烷基化作用自 (1R,2R) 偽麻黃鹼合成) 至氟化物 47 之轉化。藉由使用甲磺醯氯亦可將化合物 49 轉化成前驅體分子 50。



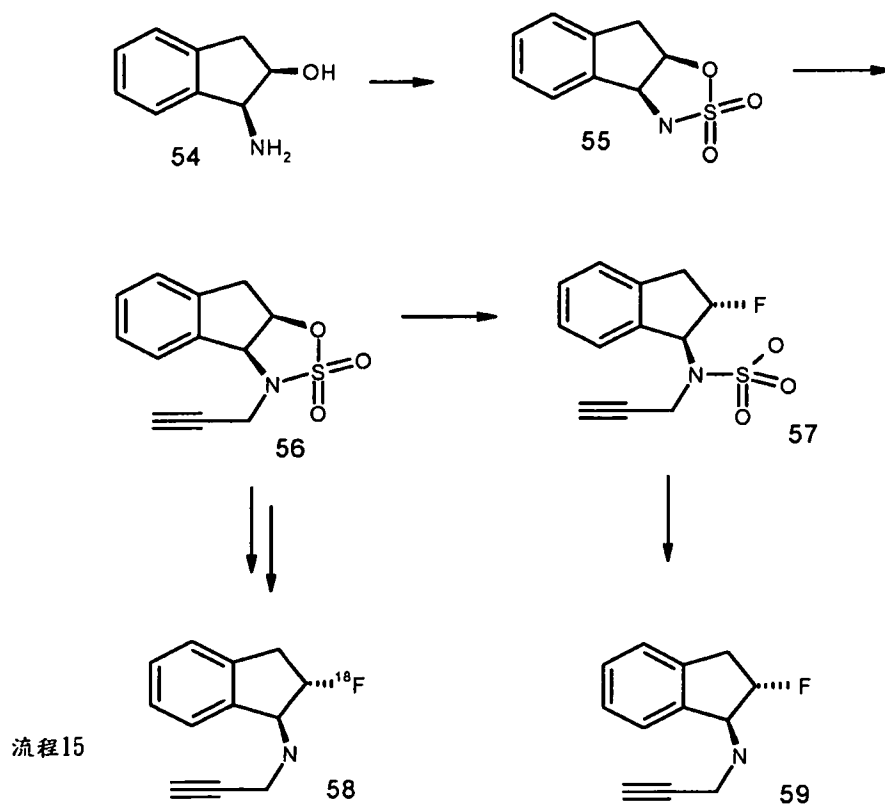
化合物 8 為氟化物 52 之放射性氟化產物。此前驅體氟化物係藉由使用甲磺醯氯衍生自醇 51。經 F-18 標記之氟化物 8 的冷參考化合物 (53) 亦展示於流程 14 中且可使用 DAST 自

醇 51 合成。



在流程 15 中描述合成經 [F-18] 標記之式 Ib 化合物之一實

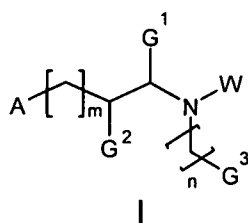
例：



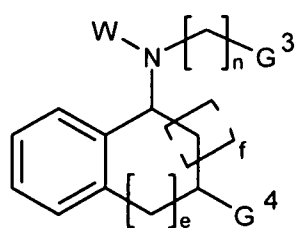
藉由使用 SO_2Cl_2 將胺基醇 54(市售)轉化成磺醯胺酯(sulfamidate) 55 (比較 Tetrahedron Assymetry (1990), 1, 12, 877-880)。使用丙-2-炔-1-醇、三苯基磷及(E)-二噁-1,2-二甲酸二丙-2-基酯之光信反應(Mitsunobu reaction)產生前驅體化合物 56，接著藉由以氫氧化四丁基銨進行 [^{18}F] 氟化作用及隨後使硫酸酯部分去保護(比較 F-19 類似物 57)將其轉化成化合物 58。可能使用類似方法來獲得相應 F-19 衍生物 59(比較：Posakony 等人，Synthesis (2002), 6, 766-770)。

此外，本發明係關於

1. 一種式 Ia 或式 Ib 化合物



式 Ia



式 Ib

其中

W 係選自包含以下基團之群

$-\text{C}(\text{U}^1)(\text{U}^2)-\text{C}\equiv\text{CH}$ 及環丙基， U^1 及 U^2 係獨立地選自氫及氘；

A係選自包含以下基團之群：經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基(諸如呋喃基)、 (C_1-C_{10}) 烷基、 $G^4-(C_2-C_4)$ 炔基、 $G^4-(C_1-C_4)$ 烷氧基、 $(G^4-(C_1-C_4)$ 烷基)芳基、 $(G^4-(C_1-C_4)$ 烷氧基)芳基、 $(G^4-(C_1-C_4)$ 烷基)芳基及 $(G^4-(C_1-C_4)$ 烷氧基)芳基，其中該雜芳基較佳為呋喃基，

式Ia及式Ib中之 G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 在每次出現時獨立地且個別地選自包含以下基團之群：氫、 (C_1-C_4) 烷基(較佳甲基)、L及 $-(C_1-C_6)$ 烷基-L，

其限制條件為式Ia之 G^1 - G^4 恰僅有一者係選自L及 $-(C_1-C_6)$ 烷基-L，及

其限制條件為式Ib之 G^3 及 G^4 恰僅有一者係選自L及 $-(C_1-C_6)$ 烷基-L，

L為脫離基，或L為F，較佳 ^{18}F 或 ^{19}F ，其中，較佳地，若L為 ^{19}F ，則該化合物含有恰僅有一個與 sp^3 -雜化碳原子連接之 ^{19}F -原子，

其中n為0至6，較佳1-3，更佳1-2之整數，

且其中m為0至4，較佳0至2，更佳0-1之整數，

且其中e及f為0至1之整數，其限制條件為e及f中之至少一者為1，包括該化合物之所有異構形式，包括(但不限於)對映異構體及非對映異構體以及外消旋混合物，

及任何其醫藥學上可接受之鹽、酯、醯胺、錯合物或前藥。

2. 如第1項之化合物，其中W為 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ 。

3. 如第1-2項中任一項之化合物，其中A係選自包含以下基團之群：經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之呋喃基(尤其呋喃-2-基、呋喃-3-基)、 (C_1-C_4) 烷基、 $\text{G}^4-(\text{C}_3-\text{C}_4)$ 、炔基、 $\text{G}^4-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷氧基、 $(\text{G}^4-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基)苯基、 $(\text{G}^4-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷氧基)苯基。

4. 如第3項之化合物，其中A係選自包含以下基團之群：經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之呋喃基、 $(\text{G}^4-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基)苯基、 $(\text{G}^4-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷氧基)苯基、羥基-苯基、鹵基-苯基、甲氧基-苯基、二甲氧基-苯基、三氟甲基-苯基及 $((\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基)-苯基。

5. 如第4項之化合物，其中A係選自包含以下基團之群：經取代或未經取代之苯基、 $(\text{G}^4-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷氧基)苯基、羥基-苯基、氟苯基、甲氧基苯基及甲基苯基。

6. 如前述各項中任一項之化合物，其中式Ia中之 G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 ，及式Ib中之 G^3 及 G^4 在每次出現時獨立地且個別地選自包含以下基團之群：氫、 (C_1-C_4) 烷基(較佳甲基)、L及 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基-L，

其限制條件為式Ia之 G^1-G^4 恰僅有一者及式Ib中 G^3-G^4 恰僅有一者係選自L及 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基-L。

7. 如第6項之化合物，其中式Ia中之 G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 ，及式Ib中之 G^3 及 G^4 在每次出現時獨立地且個別地選自包含以下基團之群：氫、甲基、L及 $-(\text{C}_1-\text{C}_2)$ 烷基-L，

其限制條件為式Ia中 G^1-G^4 恰僅有一者及式Ib中 G^3-G^4 恰僅

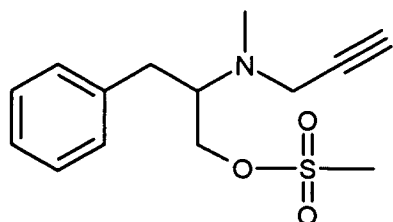
有一者係選自 L 及 $-(C_1-C_2)$ 烷基-L。

8. 如第 7 項之化合物，其中式 Ia 中之 G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 ，及式 Ib 中之 G^3 及 G^4 在每次出現時獨立地且個別地選自包含以下基團之群：氫、甲基、L 及 -甲基-L，其限制條件為式 Ia 之 G^1 - G^4 恰僅有一者及式 Ib 之 G^3 - G^4 恰僅有一者係選自 L 及 -甲基-L。

9. 如前述各項中任一項之化合物，其中 L 為選自包含以下基團之群之脫離基：鹵基(尤其氯、溴、碘)、甲磺醯氧基、甲苯磺醯氧基、三氟甲基磺醯氧基、九氟丁基磺醯氧基、(4-溴-苯基)磺醯氧基、(4-硝基-苯基)磺醯氧基、(2-硝基-苯基)磺醯氧基、(4-異丙基-苯基)磺醯氧基、(2,4,6-三異丙基-苯基)磺醯氧基、(2,4,6-三甲基-苯基)磺醯氧基、(4-第三丁基-苯基)磺醯氧基及(4-甲氧基-苯基)磺醯氧基。

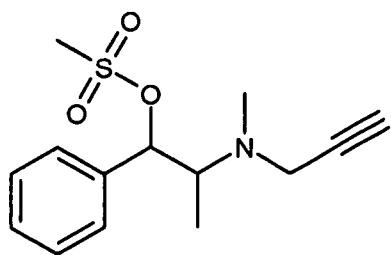
10. 如第 9 項之化合物，其中 L 係選自包含以下基團之群：氯、溴、甲磺醯氧基、甲苯磺醯氧基、三氟甲基磺醯氧基、(4-溴-苯基)磺醯氧基、(4-硝基-苯基)磺醯氧基、(4-異丙基-苯基)磺醯氧基及(2,4,6-三異丙基-苯基)磺醯氧基。

11. 如前述各項中任一項之化合物，其為



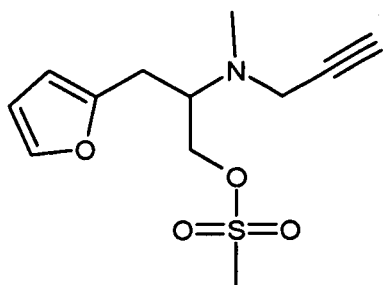
甲烷磺酸2-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-3-苯基-丙酯，

或



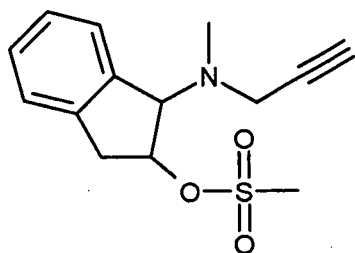
甲烷磺酸2-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-1-苯基-丙酯，

或



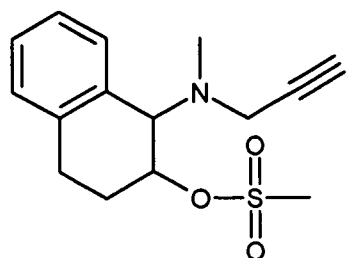
甲烷磺酸3-呋喃-2-基-2-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-丙酯，

或



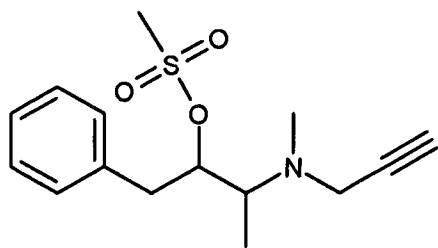
甲烷磺酸1-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-二氢茚-2-基酯，

或



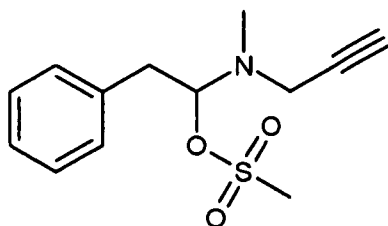
甲烷磺酸1-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-1,2,3,4-四氢-萘-2-基酯，

或



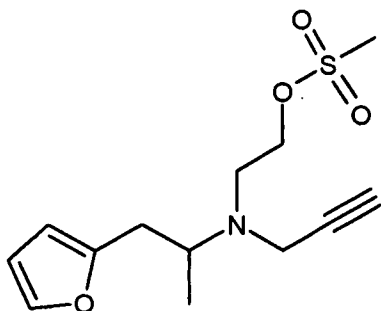
甲烷磺酸1-苄基-2-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-丙酯，

或



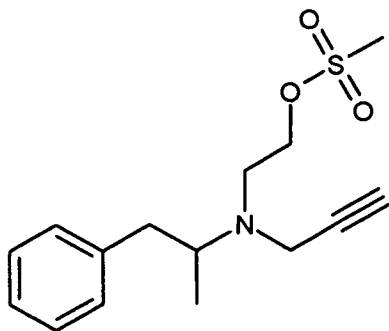
甲烷磺酸1-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-2-苯基-乙酯，

或



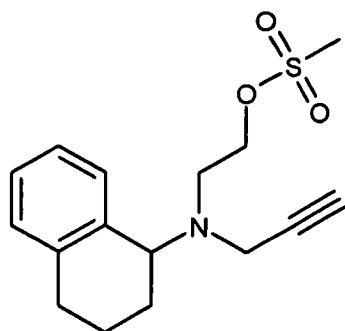
甲烷磺酸2-[(2-呋喃-2-基-1-甲基-乙基)-丙-2-炔基-胺基]-乙酯，

或



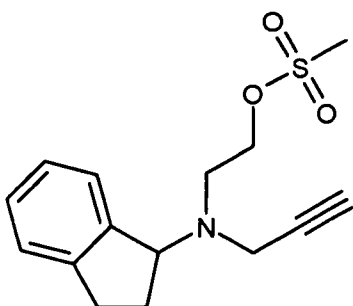
甲烷磺酸2-[(1-甲基-2-苯基-乙基)-丙-2-炔基-胺基]-乙酯，

或



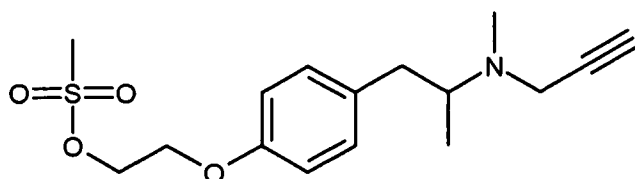
甲烷磺酸2-[丙-2-炔基-(1,2,3,4-四氢-萘-1-基)-胺基]-乙酯，

或



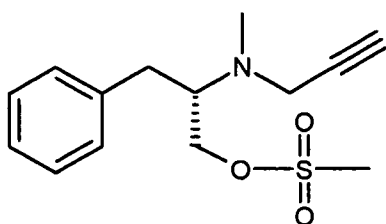
甲烷磺酸2-(二氢茚-1-基-丙-2-炔基-胺基)-乙酯，

或



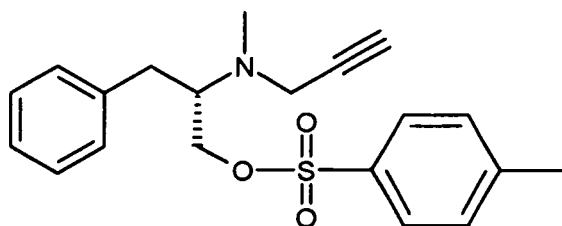
甲烷磺酸2-{4-[2-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-丙基]-苯氧基}-乙酯，

或



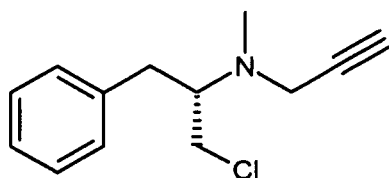
甲烷磺酸(2S)-2-[甲基(丙-2-炔-1-基)胺基]-3-苯基丙酯，

或



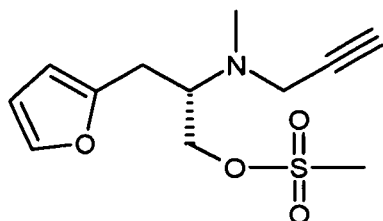
4-甲基苯磺酸(2S)-2-[甲基(丙-2-炔-1-基)胺基]-3-苯基丙酯，

或



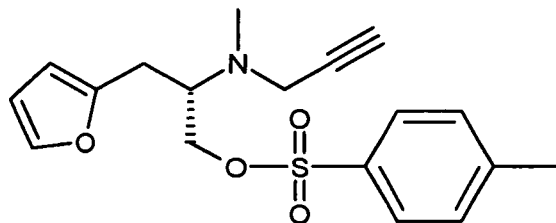
N-[(2S)-1-氯-3-苯基丙-2-基]-N-甲基丙-2-炔-1-胺，

或



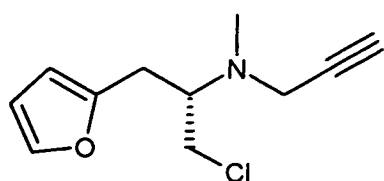
甲烷磺酸(2S)-3-(呋喃-2-基)-2-[甲基(丙-2-炔-1-基)胺基]丙酯，

或



4-甲基苯磺酸(2S)-3-(呋喃-2-基)-2-[甲基(丙-2-炔-1-基)胺基]丙酯，

或



N-[(2S)-1-氯-3-(呋喃-2-基)丙-2-基]-N-甲基
丙-2-炔-1-胺。

12. 如第1-10項中任一項之化合物，其中L不為F，尤其不為 ^{18}F 且不為 ^{19}F 。

13. 如第1-11項中任一項之化合物，其中L為 ^{18}F ，或其中在第11項之任何化合物中所示之甲磺醯氧基、氯及甲苯磺醯氧基經 ^{18}F 置換。

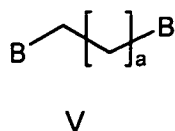
14. 如第1-11項中任一項之化合物，其中L為 ^{19}F ，或其中在第11項之任何化合物中所示之甲磺醯氧基、氯及甲苯磺醯氧基經 ^{19}F 置換。

15. 一種合成如第13項或第14項中所定義之化合物之方法，其中使如第9項或12項之化合物與F-氟化劑反應，其中 $\text{F} = ^{18}\text{F}$ 或 ^{19}F 。

16. 如第15項之方法，其中該F-氟化劑為包含F-陰離子之化合物，較佳為選自包含以下化合物之群之化合物：4,7,13,16,21,24-六氧雜-1,10-二氮雜雙環[8.8.8]-二十六烷KF，亦即冠醚鹽Kryptofix KF、KF、HF、KH F₂、CsF、NaF及F之四烷基銨鹽，諸如 ^{18}F 四丁基氟化銨，且其中 $\text{F} = ^{18}\text{F}$ 或 ^{19}F 。

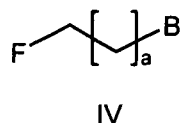
17. 一種合成如第13項或第14項中所定義之化合物之方法，其包含以下步驟：

- 以F-氟化劑對式V化合物進行F-氟化



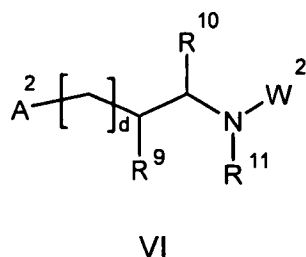
式 V

以得到式 IV 化合物，



式 IV

- 以式 VI 化合物取代該式 IV 化合物



式 VI

其中 F 為 ^{18}F 或 ^{19}F ，

a 為 0 至 4，較佳 0 至 2，更佳 0 至 1 之整數，

B 為脫離基，較佳鹵基(尤其氯、溴、碘)、甲磺醯氧基、
 甲苯磺醯氧基、三氟甲基磺醯氧基、九氟丁基磺醯氧基、
 (4-溴-苯基)磺醯氧基、(4-硝基-苯基)磺醯氧基、(2-硝基-
 苯基)磺醯氧基、(4-異丙基-苯基)磺醯氧基、(2,4,6-三異丙
 基-苯基)磺醯氧基、(2,4,6-三甲基-苯基)磺醯氧基、(4-第
 三丁基-苯基)磺醯氧基及(4-甲氧基-苯基)磺醯氧基，
 且其中 W^2 為如第 1-2 項中任一項所定義之 W，

其中 A^2 係選自包含以下基團之群： R^{12} -O-芳基、 R^{12} -O-雜芳基、芳基、雜芳基(諸如呋喃基)、 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_4) 炔基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 $((C_1-C_4)$ 烷氧基)芳基、 $((C_1-C_4)$ 烷基)芳基，

其中 R^9 及 R^{10} 在每次出現時獨立地且個別地選自包含以下基團之群： (C_1-C_6) 烷基及氫，

其中 R^{11} 係選自包含以下基團之群： (C_1-C_6) 烷基及 R^{12} ，

其中 R^{12} 為氫，

其中 d 為 0 至 4，較佳 0-2，更佳 0-1 之整數，且

其中該 F-氟化劑係如第 16 項中所定義，

且其中 $F = ^{18}F$ 或 ^{19}F ，

其限制條件為式 VI 化合物含有恰僅有一個 R^{12} 。

18. 如第 17 項之方法，其中 B 係選自包含以下基團之群：碘、溴、氯、甲磺醯氧基、甲苯磺醯氧基、三氟甲基磺醯氧基及九氟丁基磺醯氧基。

19. 如第 17-18 項中任一項之方法，其中 A^2 係選自包含以下基團之群： R^{12} -O-苯基、苯基、呋喃基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_4) 炔基、 (C_1-C_3) 烷氧基及經取代苯基，更佳選自包含以下基團之群： R^{12} -O-苯基、苯基、呋喃基、 $((C_1-C_3)$ 烷氧基)苯基、羥基苯基、鹵基-苯基、甲氧基-苯基、二甲氧基-苯基、三氟甲基-苯基及 $((C_1-C_4)$ 烷基)苯基，甚至更佳選自包含以下基團之群： R^{12} -O-苯基、苯基、呋喃基、羥基苯基、氟-苯基、甲氧基-苯基及甲基-苯基。

20. 如第 17-19 項中任一項之方法，其中 R^9 及 R^{10} 在每次

出現時獨立地且個別地選自包含以下基團之群：(C₁-C₄)烷基及氫，較佳選自包含以下基團之群：甲基及氫。

21. 如第17-20項中任一項之方法，其中R¹¹係選自包含以下基團之群：(C₁-C₄)烷基及R¹²，較佳選自包含以下基團之群：甲基及R¹²。

22. 一種組合物，其包含如第1-14項中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

23. 如第22項之組合物，其中該化合物為如第13項之化合物。

24. 如第22項之組合物，其中該化合物為如第14項之化合物。

25. 如第22項之組合物，其中該化合物為如第12項之化合物。

26. 如第1-14項中任一項之化合物，較佳如第13項或14項之化合物，或如第22、23、24或25項中任一項之組合物，其係用作藥物或診斷劑或成像劑。

27. 一種如第1-14項中任一項之化合物，較佳如第13項或14項之化合物，或如第22、23、24或25項中任一項之組合物之用途，其係用於製造供治療及/或診斷中樞神經系統(CNS)疾病及/或使中樞神經系統(CNS)疾病成像之藥劑。

28. 如第13項之化合物或如第23項之組合物，其係用作診斷劑或成像劑，尤其適用於中樞神經系統疾病。

29. 一種套組，其包含含有預定量之以下各物的密封瓶
a) 第12項之化合物或

b) 如第17-21項中任一項所定義之式V及VI化合物。

30. 一種偵測患者體內單胺氧化酶之存在、較佳使患者之中樞神經系統疾病成像之方法，其包含：

將可偵測量之如第13項之化合物或如第23項之組合物引入患者體內，

及藉由正電子發射斷層攝影術(PET)偵測該化合物或該組合物。

31. 一種治療中樞神經系統疾病之方法，其包含以下步驟：將適當量之如第1-14項中任一項之化合物，較佳如第13或14項之化合物引入患者體內。

實驗：

一般程序：

A：以非放射性[F-19]氟化物進行氟化

向0.25 mmol起始物質於0.5 ml乙腈中之溶液中添加16 mg (0.27 mmol)氟化鉀及104 mg (1.1當量) kryptofix。藉由微波(130°C，15分鐘)加熱反應混合物且再次冷卻至室溫。以10 ml乙醚及10 ml水稀釋反應混合物。分離有機相。將水相用10 ml乙醚萃取3次。以鹽水洗滌合併之有機相並經硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑且藉由管柱層析法以乙酸乙酯-己烷梯度純化殘餘物。

B：以放射性[F-18]氟化物進行氟化

向裝有於0.75 ml乙腈中之2.5 mg Kryptofix (2.2.2 Kryptand)及0.5 mg碳酸鉀之Wheaton瓶(5 ml)中添加含氟水(0.5-2.5 GBq，200-300 μ l)。藉由在氮氣流下於120°C下加

熱10分鐘移除溶劑。添加無水MeCN (1 ml)且如上文蒸發。再次重複此步驟。添加起始物質 (2 mg)於0.70 ml無水MeCN中之之溶液。在110°C下加熱30分鐘後。使用分析型HPLC分析粗反應混合物：ACE3-C18 50 mm×4,6 mm；溶劑梯度：7分鐘內起始5%乙腈-95%乙腈(於水中)，流速：2 ml/分鐘。藉由與相應非放射性F-19氟標準物共注射於分析型HPLC上而證實所要經F-18標記之產物。藉由製備型HPLC管柱純化粗產物(50-400 MBq)。藉由與非放射性F-19氟標準物共注射於分析型HPLC上再次證實獲得所要產物(15-200 MBq)。

C：以[F-18]氟化物進行氟化

將[¹⁸F]氟化物於[¹⁸O]富集水中之溶液經由Sep-Pak QMA輕型濾筒(以K₂CO₃ [0.5 M, 10 mL]、18 MΩ H₂O, 15 mL預處理)急驟層析以分離[¹⁸F]氟化物，接著以K₂CO₃ (7 μmol)、Kryptofix 2.2.2 (130 μmol)於水(18 MΩ, 43 μL)及乙腈(2 mL)中之溶液將其自濾筒中溶離。在連續氮氣流下於160°C下蒸發溶劑且留下[¹⁸F]F⁻/K₂CO₃/K_{2.2.2}之黃色殘餘物。接著將殘餘物冷卻至25°C並添加於DMSO (600 μL)之前驅體(約0.01 mmol, 約2 mg)。將封閉反應容器在120°C下加熱20分鐘並冷卻至室溫。通常將反應混合物以水稀釋至總體積5 mL，隨後進行HPLC純化。

例如，經F-18標記之化合物13、39、8及40亦藉由逆相HPLC經μ-Bondapak C-18管柱(300×7.8 mm, 10 μm；Waters Instruments)純化並使用流速為4 mL/分鐘之MeCN-H₃PO₄

(0.01 M)(15:85 v/v)作為溶離溶劑(比較圖 11、12、13及 14)。藉由與 GM 管放射性偵測器串聯之 UV 吸收偵測器($\lambda=214$ nm)監測溶離液。收集所要化合物之溶離份並蒸發至乾燥。將殘餘物溶於無菌磷酸氫二鈉磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS; pH=7.4; 10 mL)中且經由無菌過濾器(0.22 μm ; Millipore, Bedford, MA)過濾, 得到 [^{18}F]放射性配位體之無菌且熱解之溶液。藉由逆相 HPLC 經 μ -Bondapak C-18 管柱(300 $\times$ 3.9 mm, 10 μm ; Waters Instruments)分析各放射性配位體之放射化學純度且使用流速為 2 mL/分鐘之 MeCN- H_3PO_4 (0.01 M)(15:85 v/v)作為溶離溶劑。藉由與放射性偵測器(β -flow; Beckman, Fullerton, CA)串聯之 UV 吸收偵測器($\lambda=214$ nm)監測溶離液。所有三種化合物之放射化學純度均 >99%。或者, 將收集之 HPLC 溶離份以 40 mL 水稀釋且固定於 Sep-Pak Plus C18 濾筒(Waters)上, 將其以 5 mL 水洗滌且以 1 mL 乙醇溶離亦得到放射化學純度 >99% 之產物。

以 HPLC 及矽膠 TLC 分析穩定性及放射化學產率。以 AR-2000 成像掃描儀(Imaging Scanner)掃描 TLC 板且以 Winscan 2.2 軟體分析。氟化反應之合併產量自 40% 至 70% 不等。對於所有三種放射性配位體而言, 放射化學純度均大於 99%。在實驗期間, 發現放射性配位體在 PBS 緩衝溶液中穩定。在以 PBS 調配 3 h 後, 由 HPLC 及 TLC 測定之放射化學純度 >99%。或者, 亦經由製備型 HPLC 管柱及方法分離化合物 13 及 39(比較圖 11): ACE 5-C18-HL 250 mm $\times$ 10 mm,

Advanced Chromatography Technologies; 目錄編號: ACE 321-2510; 等度溶離, 35%乙腈於0.1%三氟乙酸中, 流速: 4 ml/分鐘; t_R =17.5分鐘。將收集之HPLC溶離份以40 ml水稀釋且固定於Sep-Pak Plus C18濾筒(Waters)上, 將其以5 ml水洗滌且以1 ml乙醇溶離得到化合物13, 其放射化學純度>99%。藉由與非放射性F-19氟標準物12共注射於分析型HPLC上來表徵所要產物13。

D: 以[F-18]標記之輔基對NH-胺基甲酸酯進行烷基化

向1 ml無水四氫呋喃(THF)及7.7 mmol氫化鈉(其已經己烷洗滌)之懸浮液中逐滴添加於1 ml THF中之7 mmol起始物質。將反應混合物攪拌20分鐘。將於四氫呋喃中之製備之[F-18]-氟-烷基溴化物(100-500 GBq; 由文獻中已知)滴入懸浮液中。將反應加熱至50°C歷時20分鐘。將劇烈攪拌之反應混合物冷卻至室溫。使用分析型HPLC分析粗反應混合物。藉由與無放射性F-19氟-標準共注射於分析型HPLC上證實所要經F-18標記之產物。

E: 使用氫氧化四丁基銨及隨後之去保護作用以[F-18]氟化物進行氟化

亦比較: J. Med. Chem. 2007, 50, 1028-1040。

將 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物轉移至先前已經氫氧化四丁基銨(2微升)處理之真空採血管(Vacutainer)中。藉由與乙腈(3次0.75 mL)、 N_2 及熱共沸蒸餾移除 $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ (比較Nucl. Med. Biol. 2003, 30, 397-404)。將前驅體(3.0微莫耳)添加至容器中且溶於DMSO (400微升)中。藉由微波照射(3次20秒)將所得

混合物加熱。使粗混合物與 CH_3CN (3 mL)通過二氧化矽吸管管柱(50 mg)，且接著用減壓移除揮發性有機物。將含有 ^{18}F 產物之粗混合物之瓶溶於 CH_3CN (500微升)中且以4 N硫酸(0.5 ml)處理。藉由微波照射(3次20秒)將所得混合物加熱。經由製備型HPLC管柱及方法(ACE 5-C18-HL 250 mm×10 mm, Advanced Chromatography Technologies; 目錄編號: ACE 321-2510; 等度溶離, 35%乙腈於0.1%三氟乙酸中, 流速: 4 ml/分鐘)分離所要產物。將收集之HPLC溶離份以40 ml水稀釋且固定於Sep-Pak Plus C18濾筒(Waters)上, 將其以5 ml水洗滌且以1 ml乙醇溶離得到化合物13, 其放射化學純度>99%。藉由與非放射性F-19氟標準物12共注射於分析型HPLC上來表徵所要產物13。

F: NH-胺基甲酸酯之烷基化作用

於 0°C 下向20 ml DMF及11 mmol氫化鈉(其已經己烷洗滌)之懸浮液中逐滴添加於5 ml DMF中之10 mmol起始物質。將反應混合物攪拌20分鐘。將以5 ml四氫呋喃稀釋之15 mmol烷基化劑逐滴添加至攪拌之懸浮液中。攪拌反應混合物16-10小時。將反應混合物傾倒至劇烈攪拌之冰水與乙醚之混合物上。分離有機相。將水相用30 ml乙醚萃取3次。以鹽水洗滌合併之有機相且以硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑且以乙酸乙酯-己烷梯度藉由管柱層析法純化殘餘物。

G: 以[F-18]標記之輔基對NH-胺進行烷基化作用

向2 mg第二胺(起始物質)及3 mg碳酸鉀於0.7 ml二甲基

甲醯胺中之溶液中添加由文獻實驗方案製備的於二甲基甲醯胺中之[F-18]氟-烷基化劑(約200-1000 MBq)。將反應混合物加熱至110°C歷時20分鐘。將反應混合物冷卻至室溫。藉由與非放射性F-19氟-標準物共注射於分析型HPLC上證實所要經F-18標記之產物。藉由製備型HPLC管柱純化粗產物(約50-400 MBq)。藉由與非放射性F-19氟標準物共注射於分析型HPLC上再次證實獲得所要產物(約15-200 MBq)。

● H：NH-胺(第二胺)或酚之烷基化作用

向2 mmol起始物質及0.415 g (3 mmol)碳酸鉀於6 ml二甲基甲醯胺中之攪拌溶液中添加2.5 mmol烷基化劑。藉由微波將反應混合物加熱至110°C歷時15分鐘。蒸發反應混合物之溶劑。添加水(8 ml)及乙醚或二氯甲烷/異丙醇混合物(1:10-8 ml)。分離有機相。將水相用30 ml乙醚萃取3次。以水(兩次約5 ml)、鹽水洗滌合併之有機相且以硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑且以乙酸乙酯-己烷梯度藉由管柱層析法純化殘餘物。

● I：醇轉化為相應O-磺酸酯(方案1)

在-10°C下向0.5 mmol起始物質及0.103 g (0.8 mmol)二異丙基乙胺於1.5 ml二氯甲烷中之溶液中逐滴添加於0.1 ml二氯甲烷中之(0.6 mmol)甲磺醯氯或甲磺酸酐。使攪拌之反應混合物經一段4,5 h之時間溫至室溫且以二氯甲烷稀釋。以飽和碳酸氫鈉溶液、水及鹽水洗滌有機相。以硫酸鎂乾燥有機相。藉由二氧化矽管柱層析法(乙酸乙酯-己烷

梯度)純化粗產物。

K：醇轉化為相應O-磺酸酯(方案2)

在-10℃下向3 mmol起始物質於5 ml二氯甲烷及5 ml吡啶中之溶液中逐滴添加於3 ml二氯甲烷中之(3.3 mmol)芳基磺醯氯。使攪拌之反應混合物經一段4,5 h之時間溫至室溫且以二氯甲烷稀釋。以0.5 N硫酸(三次)、飽和碳酸氫鈉溶液、水及鹽水洗滌有機相。以硫酸鎂乾燥有機相。藉由二氧化矽管柱層析法(乙酸乙酯-己烷梯度)純化粗產物。

M：酸不穩定保護基之去保護(方案1)

將5 mmol起始物質於含水三氟乙酸-二氯甲烷混合物(1:1)之溶液中攪拌4-7小時。蒸發反應混合物。將殘餘物溶於二氯甲烷中且將溶液再次蒸發。將最後步驟重複三次。藉由管柱層析法(二氯甲烷-戊烷梯度，胺基相)純化殘餘物。

N：酸不穩定保護基之去保護(方案2)

(根據J. Am. Chem. Soc., 6644, 92, (1970))

在0℃下向0.5 mmol起始物質於1 ml乙醇中之攪拌溶液中添加1 ml 3 N氯化氫水溶液。將溶液在室溫下攪拌16 h。以NaOH水溶液(4 N)處理反應直至pH=9.5。蒸發乙醇。添加水(10 ml)及二氯甲烷-異丙醇(10 ml; 10:1)。分離有機相。將水相以10 ml二氯甲烷-異丙醇(10:1)萃取3次。以鹽水洗滌合併之有機相並以硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑且藉由管柱層析法以乙醚-戊烷梯度或藉由製備型HPLC方法純化殘餘物。

P：經由混合酐將酸還原成醇

根據 *Journal of Medicinal Chemistry*, 2006, 第49卷, 第15期, 第4544頁, 化合物94。

在 -5°C 下向 11 mmol 羧酸(起始物質)及三乙胺(1.9 mL, 14 mmol)於 THF (300 mL) 中之攪拌溶液中添加氯甲酸乙酯(13 mL, 14 mmol)。將混合物攪拌 20 分鐘, 且接著連續添加硼氫化鈉(1.72 g, 44 mmol)及甲醇(32 mL)。將混合物在 -5°C 下攪拌 30 分鐘, 且接著添加飽和 NH_4Cl 以中止反應。以 Et_2O (約 50 mL) 萃取該混合物, 且將合併之有機層以鹽水洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。對殘餘物進行急驟層析(己烷/ AcOEt 1/1)得到所要產物。

Q：使噁唑烷酮還原為 N-甲基胺基-醇

在 0°C 下向 5 mmol 起始物質(噁唑烷酮)於 10 mL THF 中之攪拌溶液中添加 10 mmol 氫化鋰鋁。將反應懸浮液在室溫下攪拌 4 h。以 10 mL 1 M NaOH (水溶液) 溶液逐滴處理劇烈攪拌之反應混合物。將反應混合物攪拌 30 分鐘且過濾。濃縮濾液且藉由二氧化矽層析法(乙酸乙酯/己烷梯度)純化殘餘物。

S：使酯還原為醇

向 15 mmol (555 mg) NaBH_4 於 15 mL 水/THF (1:1) 中之溶液中逐滴添加溶於 20 mL THF 中之 10 mmol 酯(起始物質)。攪拌反應混合物 4 小時。將反應混合物傾入冰冷水與乙醚(200 mL, 1:1)之攪拌混合物中。分離有機相。將水相用 10 mL 乙醚萃取 3 次。以鹽水洗滌合併之有機相且以硫酸鎂乾

燥。蒸發溶劑且將殘餘物藉由管柱層析法以乙酸乙酯-己烷梯度純化。

T：醇轉化為相應三氟甲磺酸酯

根據 Chem. Eur. J. (2007), 13, 115-134：

在 -20°C 下將吡啶 (0.25 ml, 3.13 mmol) 及 Tf_2O (0.32 ml, 1.88 mmol) 相繼添加至起始物質 (1.34 mmol) 於 CH_2Cl_2 (50 mL) 中之溶液中且將所得混合物在該溫度下攪拌 1 h。將淺粉紅色溶液轉移至含有 KHSO_4 水溶液 (30 mL, 10%) 及冰之分離漏斗中。以 CH_2Cl_2 萃取含水層，經 Na_2SO_4 乾燥合併之有機相，且小心蒸發溶劑同時使溫度保持為 0°C 。使用乙酸乙酯己烷溶劑混合物將所要產物經由二氧化矽床過濾。

U：使甲磺酸酯還原為烷烴

類似於 Org. Lett.; 2004; 6(24) 第 4439-4442 頁：

在 0°C 下向起始物質 (0.5 mmol) 於無水乙醚 (20 mL) 中之溶液中添加氫化鋰鋁 (65 mg)，在相同溫度下攪拌 24 h。在 -10°C 下添加 0.263 ml 2 M NaOH 溶液後，將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘並過濾。濃縮濾液且殘餘物無需進一步純化即可使用。

V：第二醇之氟化作用 (DBU/NfF)：

根據 Tetrahedron Letters，第 36 卷，第 15 期，第 2611-2614 頁，1995：

在 0°C 攪拌下向第二醇 (2.5 mmol) 及 DBU (1.12 mL, 7.5 mmol) 於甲苯 (20 mmol) 中之經冷卻溶液中添加 $\text{C}_4\text{F}_9\text{SO}_2\text{F}$ (九氟-丁基-磺醯基-氟化物) (1.13 g, 3.75 mmol)。

在0℃下1 h後，在真空中蒸發反應混合物且將殘餘物經二氧化矽管柱以己烷/乙酸乙酯梯度進行層析。

對於以下實例，NMR光譜係在400 MHz、600 MHz (^1H)、100 MHz及151 MHz (^{13}C) NMR儀器上記錄。 ^1H NMR光譜以 CDCl_3 ($\delta^1\text{H}$ 7.26)為內部參考且 ^{13}C NMR光譜以 CDCl_3 ($\delta^{13}\text{C}$ 77.20)為內部參考。液相層析分析(LC)以Merck-Hitachi梯度泵及Merck-Hitachi, L-4000可變波長UV-偵測器來進行。以流速2 ml/分鐘使用 μ -Bondapak C-18管柱(300×7.8 mm, 10 μm ; Waters Instruments)。使用與Waters Acquity UPLC儀器耦合之Waters Quattro-Tof Premier微質譜進行LC-MS。所使用之離子化模式為電噴霧正離子化(ESI+)。以0.25 mm矽膠板進行分析型TLC。

所有溶劑及化學品均自商業來源獲得且未經進一步純化而使用。

實例1

a) 合成((S)-1-羥基甲基-2-苯基-乙基)-甲基-胺基甲酸第三丁酯(1a)

根據一般方法P將(S)-2-(第三丁氧羰基-甲基-胺基)-3-苯基-丙酸(Fluka)還原以80%產率獲得化合物1a (8.8 mmol, 2.34 g)。

MS-ESI: 266 ($\text{M}^+ + 1$, 100)。

元素分析：

計算值： C 67.90% H 8.74% N 5.28%

測定值： C 67.87% H 8.72% N 5.27%

b) 合成(S)-2-甲基胺基-3-苯基-丙-1-醇(1b)

根據一般程序M將化合物1a去保護以77%產率獲得化合物1b (630 mg, 3.8 mmol)。

MS-ESI: 166 ($M^+ + 1$, 100)。

元素分析:

計算值: C 72.69% H 9.15% N 8.48%

測定值: C 72.66% H 9.13% N 8.47%

c) 合成(S)-2-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-3-苯基-丙-1-醇(1c)

根據一般程序H使用2.5 mmol炔丙基溴(298 mg)自起始物質1b合成化合物1c。所要化合物以60%產率獲得(243 mg, 1.2 mmol)。

MS-ESI: 204 ($M^+ + 1$, 100)。

元素分析:

計算值: C 76.81% H 8.43% N 6.89%

測定值: C 76.77% H 8.42% N 6.88%

d) 合成甲磺酸(S)-2-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-3-苯基-丙酯(1d)

藉由一般程序I自起始物質1c合成化合物1d, 產率為91% (126 mg, 0.45 mmol)。

MS-ESI: 282 ($M^+ + 1$, 100)。

元素分析:

計算值: C 59.76% H 6.81% N 4.98%

測定值: C 59.78% H 6.82% N 4.99%

e) 合成((S)-1-氟甲基-2-苯基-乙基)-甲基-丙-2-炔基-胺(1e)

藉由一般程序A自起始物質1d合成化合物1e，產率為48% (24 mg，0.12 mmol)。

MS-ESI：206 ($M^+ + 1$, 100)。

元素分析：

計算值：C 76.07% H 7.86% N 6.82%

測定值：C 76.04% H 7.85% N 6.83%

f) 合成((S)-[^{18}F]1-氟甲基-2-苯基-乙基)-甲基-丙-2-炔基-胺(1e)

藉由一般程序B自化合物1e製備化合物1f。以起始自1.12 GBq F-18氟化物之254 MBq獲得所要產物1e(衰變校正)。

g) 合成(2S)-2-(甲基胺基)-3-苯基丙-1-醇(1b)

在 -5°C 下向N-甲基-L-苯丙胺酸(Sigma, 10 g, 55.8 mmol)於無水THF (600 mL)中之溶液中添加3.18 g (83.7 mmol)氫化鋰鋁。將反應混合物攪拌隔夜且冷卻至 -5°C 。再添加2.12 g (55.8 mmol)氫化鋰鋁。使反應混合物回流隔夜且接著冷卻至 -5°C 。向此混合物中逐滴添加21.5 mL NaOH溶液(2 N)，且在室溫下再攪拌30分鐘。過濾混合物且將濾餅以乙醚(50 mL)洗滌。將濾液經 MgSO_4 乾燥且在減壓下移除溶劑以獲得呈淺黃色固體狀之產物1b。

MS-ESI：204 ($M^+ + 1$, 100)。

元素分析：

計算值：C 72.69% H 9.15% N 8.48%

測定值：C 72.65% H 9.13% N 8.45%

h) 合成 N-[(2S)-1-氯-3-苯基丙-2-基]-N-甲基丙-2-炔-1-胺 (1h) 與 N-(2-氯-3-苯基丙基)-N-甲基丙-2-炔-1-胺 (1i) 之混合物

將 1c (100 mg, 0.49 mmol) 及三乙胺 (1.0 mmol) 於 THF (2 ml) 中之攪拌溶液在室溫下攪拌 30 分鐘。在 -7°C 下向攪拌混合物中逐滴添加甲磺醯氯 (0.60 mmol) 且將反應混合物在室溫下再攪拌 30 分鐘。添加飽和 Na₂CO₃ 溶液 (1 mL) 並再攪拌 30 分鐘。將有機層在 CH₂Cl₂ (15 ml) 與水 (10 ml) 之間分溶。分離有機相且以飽和 NaHCO₃ (10 ml) 及鹽水 (10 ml) 洗滌並經 MgSO₄ 乾燥且過濾。在減壓下移除溶劑以得到呈淺黃色油狀之粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析法 (己烷/乙醚 3:1) 純化且藉由 NMR、HPLC 及 LC-MS 分析。最終產物作為 1h 與 1i 之混合物而獲得。

1h:

¹H NMR (600 MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.21 (t, J=2.38 Hz, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 2.73 (d, J=6.97 Hz, 2 H) 2.95 (dd, J=14.31, 8.07 Hz, 1 H) 3.23 (dd, J=14.31, 4.77 Hz, 1 H) 3.43 (dd, J=10.45, 2.38 Hz, 2 H) 4.10-4.18 (m, 1 H) 7.28-7.35 (m, 5 H)

¹³C NMR (151 MHz, 氯仿-d) δ ppm 34.77 (1 C) 38.29 (1 C) 43.58 (1 C) 44.24 (s, 1 C) 64.28 (1 C) 73.37 (1 C) 79.24 (1 C) 126.38 (1 C) 128.54 (1 C) 129.24 (1 C) 138.86 (1 C)

1i

¹H NMR (600 MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.21 (t, J=2.38 Hz, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 2.73 (d, J=6.97 Hz, 2 H) 2.95 (dd, J=14.31, 8.07 Hz, 1 H) 3.23 (dd, J=14.31, 4.77 Hz, 1 H) 3.43 (dd, J=10.45,

2.38 Hz, 2 H) 4.10-4.18 (m, 1 H) 7.28-7.35 (m, 5 H)

^{13}C NMR (151 MHz, 氯仿-d) δ ppm 42.08 (1 C) 42.33 (1 C) 45.94 (1 C) 60.43 (1 C) 61.52 (1 C) 73.49 (1 C) 77.98 (1 C) 126.76 (1 C) 128.33 (1 C) 129.50 (1 C) 138.94 (1 C)

i) 合成 N-[(2S)-1-氟-3-苯基丙-2-基]-N-甲基丙-2-炔-1-胺 (1e) 及 N-(2-氟-3-苯基丙基)-N-甲基丙-2-炔-1-胺 (1k)

在 -5°C 下向 1c (300 mg, 1.48 mmol) 於二氯甲烷 (5 mL) 中之攪拌溶液中逐滴添加 DAST (2.0 mmol) 且在相同溫度下將反應混合物再攪拌 20 分鐘。添加飽和碳酸鈉 (4.0 mL) 以中止未處理之 DAST。將有機層在 CH_2Cl_2 (25 mL) 與水 (15 mL) 之間分溶。分離有機相且以鹽水 (10 mL) 洗滌並經 MgSO_4 乾燥且過濾。在減壓下移除溶劑以得到呈淺黃色油狀之粗產物。藉由矽膠管柱層析法 (己烷/乙醚 3:1) 純化粗產物獲得作為經分離產物之 1e 及 1k (比較 TLC: 圖 15)。

1e:

^1H NMR (600 MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.27 (t, 1 H) 2.52 (s, 3 H) 2.74 (dd, $J=13.39, 10.09$ Hz, 1 H) 2.97-3.03 (m, 1 H) 3.03-3.14 (m, 1 H) 3.53 (t, $J=2.75$ Hz, 2 H) 4.38 (ddd, $J=47.32, 10.09, 4.95$ Hz, 1 H) 4.51 (ddd, $J=48.05, 10.27, 2.57$ Hz, 1 H)。

^{13}C NMR (151 MHz, 氯仿-d) δ ppm 32.91 (d, $J=6.13$ Hz, 1 C) 38.20 (d, $J=1.67$ Hz, 1 C) 43.94 (d, $J=2.23$ Hz, 1 C) 63.83 (d, $J=17.54$ Hz, 1 C) 72.83 (1 C) 80.15 (s, 1 C) 82.27 (d, $J=172.08$ Hz, 1 C) 126.31 (1 C) 128.51 (1 C) 129.24 (1

C) 139.01 (1 C)。

1k:

^1H NMR (600 MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.21 (t, $J=2.38$ Hz, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 2.59-2.72 (m, 2 H) 2.90-3.01 (m, 2 H) 3.41 (dd, $J=4.95, 2.38$ Hz, 2 H) 4.75-4.89 (m, 1 H) 7.20-7.32 (m, 5H)。

^{13}C NMR (151 MHz, 氯仿-d) δ ppm 39.66 (d, $J=21.44$ Hz, 1 C) 42.40 (d, $J=1.39$ Hz, 1 C) 46.30 (d, $J=1.67$ Hz, 1 C) 58.53 (d, $J=20.88$ Hz, 1 C) 73.37 (s, 1 C) 78.22 (s, 1 C) 92.84 (d, $J=173.19$ Hz, 1 C) 126.63 (1 C) 128.45 (1 C) 129.37 (1 C) 136.85 (d, $J=4.46$ Hz, 1 C)。

j) 合成 N-[(2S)-1-(^{18}F) 氟-3-苯基丙-2-基]-N-甲基丙-2-炔-1-胺 (1f) 及 N-[2-(^{18}F) 氟-3-苯基丙基]-N-甲基丙-2-炔-1-胺 (1m)

根據一般程序 C 獲得粗產物 1f 及 1m。根據一般程序 C 分離產物 1f 及 1m 且在 HPLC 分離後分別研究 (比較 HPLC 層析圖 11 及圖 12)。

實例 2

a) 合成 (4R,5S)-4-甲基-5-苯基-3-丙-2-炔基-噁唑烷-2-酮 (2a)

化合物 2a 係自 (4R,5S)-(+)-4-甲基-5-苯基-2-噁唑烷酮 (Aldrich) 根據一般程序 F 使用 15 mmol (1.79 g) 炔丙基溴 (Aldrich) 合成。化合物 2a 以 76% 產率 (7.6 mmol, 1.61 g) 獲得。

MS-ESI : 216 ($M^+ + 1$, 100)。

元素分析：

計算值： C 72.54% H 6.09% N 6.51%

測定值： C 72.52% H 6.11% N 6.52%

b) 合成 (1S,2R)-2-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-1-苯基-丙-1-醇 (2b)

化合物 2b 係藉由一般程序 Q 自起始物質 2a 合成，產率為 89% (0.91 g, 4.5 mmol)。

MS-ESI : 204 ($M^+ + 1$, 100)。

元素分析：

計算值： C 76.81% H 8.43% N 6.89%

測定值： C 76.82% H 8.41% N 6.88%

c) 合成 甲烷磺酸 (1S,2R)-2-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-1-苯基-丙酯 (2c)

化合物 2c 係藉由一般程序 T 自起始物質 2b 合成，產率為 78% (352 mg, 1.05 mmol)。

MS-ESI : 336 ($M^+ + 1$, 100)。

元素分析：

計算值： C 50.14% H 4.81% N 4.18%

測定值： C 50.17% H 4.82% N 4.16%

d) 合成 ((1R,2R)-[^{18}F]-2-氟-1-甲基-2-苯基-乙基)-甲基-丙-2-炔基-胺 (2d)

化合物 2d 係藉由一般程序 B 自化合物 2c 製備。以起始自 1.09 GBq ^{18}F -18 氟化物之 198 MBq 獲得所要產物 2d (衰變校

正)。

e) 合成((1R,2R)-2-氯-1-甲基-2-苯基-乙基)-甲基-丙-2-炔基-胺(2e)

化合物 2e 係藉由一般程序 V 自起始物質 2b 合成，產率為 58% (297mg, 1.45 mmol)。

MS-ESI: 206 ($M^+ + 1$, 100)。

元素分析：

計算值： C 76.07% H 7.86% N 6.82%

測定值： C 76.04% H 7.84% N 6.83%

f) 合成 N-[(1R,2R)-1-氯-1-苯基丙-2-基]-N-甲基丙-2-炔-1-胺(2f)

將 2b (120 mg, 0.54 mmol) 及三乙胺 (1.0 mmol) 於 THF (2 ml) 中之攪拌溶液在室溫下攪拌 30 分鐘。在 -7°C 下向攪拌混合物中逐滴添加甲磺醯氯 (0.60 mmol) 且將反應混合物在室溫下再攪拌 30 分鐘。添加飽和 Na_2CO_3 溶液 (1 mL) 並再攪拌 30 分鐘。將有機層在 CH_2Cl_2 (15 ml) 與水 (10 ml) 之間分溶。分離有機相且以飽和 NaHCO_3 (10 ml) 及鹽水 (10 ml) 洗滌並經 MgSO_4 乾燥且過濾。在減壓下移除溶劑以得到呈淺黃色油狀之粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析法 (己烷/乙醚 3:1) 純化。

MS-ESI: 221 ($M^+ 35\text{Cl} + 1$, 82)。

元素分析：

計算值： C 70.42% H 7.27% Cl 15.99% N 6.32%

測定值： C 70.38% H 7.25% Cl 15.97% N 6.30%

g) 合成 N-[(1S,2R)-1-(^{18}F) 氟-1-苯基丙-2-基]-N-甲基丙-2-炔-1-胺 (2g)

根據一般程序 C 自 2f 獲得所要產物 (2g)。

實例 3

a) 合成 4-呋喃-2-基甲基-3-丙-2-炔基-噁唑烷-2-酮 (3a)

化合物 3a 係根據一般程序 F 以 4 mmol 規模自起始物質 4-呋喃-2-基甲基-噁唑烷-2-酮合成 (J. Am. Chem. Soc.; 125; 42; 2003; 12694-12695)。使用 6 mmol 炔丙基溴作為烷基化劑獲得所要化合物 3a，產率為 60% (2.4 mmol)。

MS-ESI: 205 ($\text{M}^+ + 1$, 100)。

元素分析：

計算值： C 64.38% H 5.40% N 6.83%

測定值： C 64.41% H 5.41% N 6.82%

b) 合成 3-呋喃-2-基-2-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-丙-1-醇 (3b)

化合物 3b 係藉由一般程序 Q (一半比例) 自起始物質 3a 合成，產率為 70% (338 mg, 1.75 mmol)。

MS-ESI: 194 ($\text{M}^+ + 1$, 100)。

元素分析：

計算值： C 68.37% H 7.82% N 7.25%

測定值： C 68.37% H 7.81% N 7.26%

c) 甲烷磺酸 3-呋喃-2-基-2-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-丙酯 (3c)

化合物 3c 係藉由一般程序 I 自起始物質 3b 合成，產率為 88% (120 mg, 0.44 mmol)。

MS-ESI: 272 ($M^+ + 1$, 100)。

元素分析：

計算值： C 53.12% H 6.32% N 5.16%

測定值： C 53.15% H 6.34% N 5.18%

d) 合成 1-氟甲基-2-呋喃-2-基-乙基)-甲基-丙-2-炔基-胺
(3d)

化合物 3d 係藉由一般程序 A 自起始物質 3c 合成，產率為 61% (29.9 mg, 0.153 mmol)。

MS-ESI: 196 ($M^+ + 1$, 100)。

元素分析：

計算值： C 67.67% H 7.23% N 7.17%

測定值： C 67.67% H 7.23% N 7.18%

e) 合成 (1-氟甲基-2-呋喃-2-基-乙基)-甲基-丙-2-炔基-胺
(3e)

化合物 3e 係藉由一般程序 A 自起始物質 3c 與 F-18 氟化物 0.96 GBq 合成。獲得所要化合物 (124 MBq)。

實例 4

a) 合成 (S)-4-苄基-3-丙-2-炔基-噁唑烷-2-酮 (4a)

化合物 4a 係藉由一般程序 F 自起始物質 (S)-4-苄基-噁唑烷-2-酮 (Aldrich) 合成，產率為 72% (1.58 g, 7.2 mmol)。

MS-ESI: 216 ($M^+ + 1$, 100)。

元素分析：

計算值： C 72.54% H 6.09% N 6.51%

測定值： C 72.51% H 6.08% N 6.53%

b) (S)-2-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-3-苯基-丙-1-醇(4b)

化合物4b係藉由一般程序Q自4a合成，產率為68% (690 mg, 3.4 mmol)。

MS-ESI: 204 ($M^+ + 1$, 100)。

元素分析：

計算值： C 76.81% H 8.43% N 6.89%

測定值： C 76.78% H 8.41% N 6.90%

c) 4-溴-苯磺酸(S)-2-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-3-苯基-丙酯(4c)

化合物4c係藉由一般程序K自4b對溴苯磺醯氯合成，產率為47% (1.58 g, 1.41 mmol)。

MS-ESI: 424 ($M^{+Br-同位素} + 1$, 76)。

元素分析： C 54.03% H 4.77% N 3.32%

測定值： C 54.03% H 4.77% N 3.32%

實例5

a) 合成(S)-4-[4-(2-甲氧基甲氧基-乙氧基)-苄基]-噁唑烷-2-酮(5a)

化合物5a係藉由一般程序H自(S)-(-)-4-(4-羥基苄基)-2-噁唑烷酮(Tetrahedron; EN; 57; 39; 2001; 8313-8322)及2-溴-乙基-甲氧基-甲基-醚(Aldrich)以10倍比例合成，產率為77% (15.4 mmol, 4.33 g)。

MS-ESI: 282 ($M^+ + 1$, 100)。

元素分析：

計算值： C 59.78% H 6.81% N 4.98%

測定值： C 59.81% H 6.83% N 4.97%

b) 合成(S)-4-[4-(2-甲氧基甲氧基-乙氧基)-苄基]-3-丙-2-炔基-噁唑烷-2-酮(5b)

化合物 5b 係藉由一般程序 F 自化合物 5a 合成，產率為 65% (6.5 mmol, 2.07 g)。

MS-ESI：320 ($M^+ + 1$, 100)。

元素分析：

計算值： C 63.94% H 6.63% N 4.39%

測定值： C 63.92% H 6.64% N 4.40%

c) 合成(S)-3-[4-(2-甲氧基甲氧基-乙氧基)-苄基]-2-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-丙-1-醇(5c)

化合物 5c 係藉由一般程序 Q 自化合物 5b 合成，產率為 74% (3.7 mmol, 1.14 g)。

MS-ESI：308 ($M^+ + 1$, 100)。

元素分析：

計算值： C 66.43% H 8.20% N 4.56%

測定值： C 66.46% H 8.21% N 4.55%

d) 合成{(R)-2-[4-(2-甲氧基甲氧基-乙氧基)-苄基]-1-甲基-乙基}-甲基-丙-2-炔基-胺(5d)

化合物 5d 係藉由一般連續程序 I (以 5 倍比例) 及 U 自化合物 5c 經兩步合成，產率為 81% (2.02 mmol, 589 mg)。

MS-ESI：292 ($M^+ + 1$, 100)。

元素分析：

計算值： C 70.07% H 8.65% N 4.81%

測定值： C 70.11% H 8.63% N 4.82%

e) 合成 2-{4-[(R)-2-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-丙基]-苯氧基}-乙醇(5e)

化合物 5e 係藉由一般連續程序 N(以 4 倍比例)自化合物 5d 合成，產率為 88% (1.76 mmol, 436 mg)。

MS-ESI：248 ($M^+ + 1$, 100)。

元素分析：

計算值： C 72.84% H 8.56% N 5.66%

測定值： C 72.81% H 8.55% N 5.67%

f) 甲烷磺酸 2-{4-[(R)-2-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-丙基]-苯氧基}-乙酯(5f)

化合物 5f 係藉由一般連續程序 I 自化合物 5e 合成，產率為 93% (0.47 mmol, 153 mg)。

MS-ESI：326 ($M^+ + 1$, 100)。

元素分析：

計算值： C 59.05% H 7.12% N 4.30%

測定值： C 59.07% H 7.11% N 4.30%

g) 合成 {(R)-2-[4-(2-氟-乙氧基)-苯基]-1-甲基-乙基}-甲基-丙-2-炔基-胺(5g)

化合物 5g 係藉由一般程序 A 自化合物 5f 合成，產率為 61% (0.153 mmol, 38 mg)。

MS-ESI：250 ($M^+ + 1$, 100)。

元素分析：

計算值： C 72.26% H 8.09% N 5.62%

測定值： C 72.22% H 8.07% N 5.60%

h) 合成 [F-18]{(R)-2-[4-(2-氟-乙氧基)-苯基]-1-甲基-乙基}-甲基-丙-2-炔基-胺(5h)

化合物 5h 係藉由一般程序 B 自化合物 5f 合成 (自 1.41 GBq 分離之 210 MBq)。

實例 6

a) 合成 ((R)-1-甲基-2-苯基-乙基)-丙-2-炔基-胺 (6a)

將 840 mg (4 mmol)((R)-1-甲基-2-苯基-乙基)-丙-2-炔基-胺鹽酸鹽 (Sigma) 溶於 10 ml 二氯甲烷及 1 M 碳酸鈉水溶液中。分離有機相。將水相用 10 ml 二氯甲烷萃取 3 次。將合併之有機相以鹽水洗滌且經硫酸鎂乾燥。粗產物 6a 未經進一步純化即使用。

b) (2-氟-乙基)-((R)-1-甲基-2-苯基-乙基)-丙-2-炔基-胺 (6b)

化合物 6b 係藉由一般程序 H 自化合物 6a 合成，產率為 60% (1.2 mmol, 262 mg)。

MS-ESI: 220 ($M^+ + 1$, 100)。

元素分析：

計算值： C 76.68% H 8.27% N 6.39%

測定值： C 76.66% H 8.26% N 6.38%

c) [F-18](2-氟-乙基)-((R)-1-甲基-2-苯基-乙基)-丙-2-炔基-胺 (6c)

化合物 6c 係藉由一般程序 G 自化合物 6a 及 [F-18]-2-氟-乙基-溴化物 (Bioorg. Med. Chem.; 13; 20; 2005; 5779-5786)

合成。以起始自 1.98 GBq F-18 氟化物之 178 MBq 獲得所要產物 6c (衰變校正)。

d) 合成 2-{[(2R)-1-苯基丙-2-基](丙-2-炔-1-基)胺基}乙醇 (6d)

在室溫下將去甲鹽酸司來吉蘭 (desmethyldeprenyl) (Sigma, 150 mg, 0.72 mmol) 及 NaOH (60 mg, 1.5 mmol) 於 MeCN (5 ml) 中之混合物攪拌 30 分鐘。向攪拌之混合物中添加 1-溴乙醇 (1.0 mmol) 且使反應混合物回流隔夜。將反應混合物冷卻至室溫且在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物在 CH₂Cl₂ (20 ml) 與水 (10 ml) 之間分溶。分離有機相且以飽和 NaHCO₃ (10 ml) 及鹽水 (10 ml) 洗滌。將有機層經 MgSO₄ 乾燥且過濾。在減壓下移除溶劑得到呈淺黃色液體狀之粗產物。藉由矽膠管柱層析法 (己烷/乙醚 8:2) 純化粗產物。

MS-ESI: 218 (M⁺ + 1, 100)。

元素分析:

計算值: C 77.38% H 8.81% N 6.45% O 7.36%

測定值: C 77.35% H 8.79% N 6.43% O 7.35%

e) 合成 N-(2-氯乙基)-N-[(2R)-1-苯基丙-2-基]丙-2-炔-1-胺 (6e)

在室溫下將 2 (150 mg, 0.69 mmol) 及三乙胺 (1.5 mmol) 於 THF (3 ml) 中之混合物攪拌 30 分鐘。在 -7°C 下向攪拌混合物中逐滴添加甲磺醯氯 (1.4 mmol) 且將反應混合物在室溫下再攪拌 30 分鐘。添加飽和 Na₂CO₃ 溶液 (2 mL) 且再攪拌 30 分鐘。將有機層在 CH₂Cl₂ (20 ml) 與水 (10 ml) 之間分溶。

分離有機相且以飽和 NaHCO_3 (10 ml)及鹽水(10 ml)洗滌並經 MgSO_4 乾燥且過濾。在減壓下移除溶劑得到呈淺黃色油狀之粗產物。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙醚3:1)純化粗產物。

MS-ESI: 235 ($\text{M}^+ \text{Cl}^{35}$, 100)。

元素分析：

計算值： C 71.33% H 7.70% N 5.94%

測定值： C 71.30% H 7.68% N 5.92%

f) 合成 N-(2-氟乙基)-N-[(2R)-1-苯基丙-2-基]丙-2-炔-1-胺(6b)

向氯化 N-[(2R)-1-苯基丙-2-基]丙-2-炔-1-胺(Sigma, 100 mg, 0.578 mmol)於無水DMF (2 mL)之溶液中添加氫化鈉(48.0 mg, 2 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌30分鐘，其後添加1-溴-2-氟乙烷(0.85 mg, 0.603 mmol)。將反應混合物攪拌隔夜，以水(10 mL)稀釋並以 CH_2Cl_2 (3×15 mL)萃取。分離有機相且以飽和 NaHCO_3 (15 ml)及鹽水(15 ml)洗滌並經 MgSO_4 乾燥且過濾。在減壓下移除溶劑以得到呈淺黃色油狀之粗產物。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙醚80:20)純化粗產物並藉由NMR、HPLC及LC-MS分析。

MS-ESI: 220 ($\text{M}^+ +1$, 100)。

元素分析：

計算值： C 76.68% H 8.27% N 6.39%

測定值： C 76.65% H 8.25% N 6.36%

g) 合成 N-[2-(^{18}F)氟乙基]-N-[(2R)-1-苯基丙-2-基]丙-2-

炔-1-胺(6c)

根據一般程序C自6e獲得所要產物6c。

實例7

a) 合成(1R,2R)-2-[甲基(丙-2-炔-1-基)胺基]-1-苯基丙-1-醇(7a)

在室溫下將(1R,2R)偽麻黃鹼(150 mg, 0.72 mmol)及NaOH (60 mg, 1.5 mmol)於MeCN (5 ml)中之混合物攪拌30分鐘。向攪拌混合物中添加炔丙基溴(1.0 mmol)且將反應混合物回流隔夜。將反應混合物冷卻至室溫且在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物在CH₂Cl₂ (20 ml)與水之間分溶(10 ml)。分離有機相且以飽和NaHCO₃ (10 ml)及鹽水(10 ml)洗滌。將有機層經MgSO₄乾燥且過濾。在減壓下移除溶劑得到呈淺黃色液體狀之粗產物。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙醚8:2)純化粗產物7a。

MS-ESI: 204 (M⁺ + 1, 100)。

元素分析：

計算值： C 76.81% H 8.43% N 6.89%

測定值： C 76.78% H 8.42% N 6.88%

b) 合成N-[(1S,2R)-1-氟-1-苯基丙-2-基]-N-甲基丙-2-炔-1-胺(7b)

在-5℃下向7a (150 mg, 0.74 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加DAST (1.0 mmol)且將反應混合物在相同溫度下再攪拌20分鐘。添加飽和碳酸鈉(2.0 mL)以中止未處理之DAST。將有機層在CH₂Cl₂ (15 ml)與水(10 ml)

之間分溶。分離有機相且以鹽水(10 ml)洗滌並經MgSO₄乾燥且過濾。在減壓下移除溶劑以得到呈淺黃色油狀之粗產物。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙醚4:1)純化粗產物。

MS-ESI: 206 ($M^+ + 1$, 100)。

元素分析：

計算值： C 76.07% H 7.86% N 6.82%

測定值： C 76.02% H 7.85% N 6.81%

c) 合成 N-[(1S,2R)-1-氯-1-苯基丙-2-基]-N-甲基丙-2-炔-1-胺 (7c)

向 7a (120 mg, 0.54 mmol) 於 THF (2 ml) 中之攪拌溶液中添加三乙胺 (1.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。在 -7°C 下向攪拌混合物中逐滴添加甲磺醯氯 (0.60 mmol) 且將反應混合物在室溫下再攪拌 30 分鐘。添加飽和 Na₂CO₃ 溶液 (1 mL) 且再攪拌 30 分鐘。將有機層在 CH₂Cl₂ (15 ml) 與水 (10 ml) 之間分溶。分離有機相且以飽和 NaHCO₃ (10 ml) 及鹽水 (10 ml) 洗滌並經 MgSO₄ 乾燥且過濾。在減壓下移除溶劑得到呈淺黃色油狀之粗產物。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙醚3:1)純化粗產物 7c。

MS-ESI: 221 ($M^+ 35Cl + 1$, 70)。

元素分析：

計算值： C 70.42% H 7.27% Cl 15.99% N 6.32%

測定值： C 70.39% H 7.25% Cl 15.97% N 6.30%

實例 8

a) 合成 (3aS,8aR)-3,3a,8,8a-四氫茚并[1,2-d][1,2,3]噁嗪

2,2-二氧化物(8a)

在 -65°C 下向5 g (33 mmol)市售(1S,2R)-1-胺基-2,3-二氫-1H-茛-2-醇於200 ml二氯甲烷及9.3 ml(67 mmol)三乙胺中之攪拌溶液中添加於80 ml二氯甲烷中之3.25 ml (40 mmol)磺醯氯(SO_2Cl_2)。將反應混合物攪拌3 h並緩慢溫至室溫且在此溫度下攪拌18小時。過濾沈澱且將濾液相繼以水及鹽水洗滌三次，經硫酸鎂乾燥並濃縮。將殘餘物稀釋於少許二氯甲烷中且在己烷中重結晶。藉由管柱層析法(乙酸乙酯：己烷 0:100 $\rightarrow$ 100:0)純化產物獲得2.2 g所要產物8a。

MS-ESI：212 (M^++1)

元素分析：

計算值：C 51.17% H 4.29% N 6.63%

測定值：C 57.20% H 4.30% N 6.61%

b) 合成(3aS,8aR)-3-(丙-2-炔-1-基)-3,3a,8,8a-四氫茛并[1,2-d][1,2,3]噁嗪啞2,2-二氧化物(8b)

向2.2 g (10.4 mmol) 8a於120 ml二甲基甲醯胺中之攪拌溶液中添加1.35 ml (22.8 mmol)丙-2-炔-1-醇及6 g (22.8 mmol)三苯基磷及4.42 ml (22.8 mmol)(E)-二嗪-1,2-二甲酸二丙-2-基酯。將反應混合物攪拌2 h並濃縮。藉由兩次連續之管柱層析(乙酸乙酯：己烷1:20 $\rightarrow$ 2:1)純化殘餘物獲得970 mg (37%)所要產物8b。

MS-ESI：250 (M^++1)

元素分析：

計算值：C 57.82% H 4.45% N 5.62%

測定值： C 57.85% H 4.46% N 5.61%

c) 合成 [(1S,2S)-2-氟-2,3-二氫-1H-茛-1-基]丙-2-炔-1-基胺基磺酸(8c)

向 100 mg (0.4 mmol) 8b 於 2 ml 無水 THF 中之攪拌溶液中添加 139 mg (0.44 mmol) 四丁基氟化銨。將反應混合物攪拌 90 分鐘並濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC 純化。所要產物 8c 以 10% 之產率獲得，含有少量 TBAF。

d) 合成 (1S,2S)-2-氟-N-(丙-2-炔-1-基)-2,3-二氫-1H-茛-1-胺(8d)

在 0°C 下向 100 mg (0.4 mmol) 8b 於 2 ml 無水 THF 中之攪拌溶液中添加 139 mg (0.44 mmol) 四丁基氟化銨。將反應混合物攪拌 90 分鐘並濃縮。添加 2 ml 3 N 硫酸且將溶液在微波爐中加熱 10 分鐘。將溶液傾入 20 ml 冰冷且劇烈攪拌之 0.35 N 氫氧化鈉溶液中。以二氯甲烷-異丙醇混合物 (10:1) 萃取水相且將有機相經硫酸鎂乾燥並濃縮。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物獲得 14 mg 量批次之化合物 8d。

e) 合成 (1S,2S)-2-(¹⁸F) 氟-N-(丙-2-炔-1-基)-2,3-二氫-1H-茛-1-胺(8e)

根據一般程序 E 獲得所要產物 8e。

單獨及以其任何組合形式的於說明書、申請專利範圍及/或隨附圖式中揭示之本發明特徵可為以其各種形式實現本發明之材料。

【圖式簡單說明】

圖 1：使用 [¹⁸F] 化合物 13 對來自診斷患有阿茲海默氏病

之四個患者腦之人腦切片進行的自動放射攝影術。(A)在曝露於磷光成像儀板後之自動放射攝影信號。注意組織切片中相當於具有類澱粉 β 斑塊之區域之黑點(參見圖3中之實例)。(B)及(C)信號可分別被鹽酸司來吉蘭及巴吉林阻斷，展示 $[^{18}\text{F}]$ 化合物13對於MAO B之特異性。

圖2：使用 $[^{18}\text{F}]$ 化合物13對來自診斷患有阿茲海默氏病之四個患者腦之人腦切片進行的自動放射攝影術。(A)在曝露於磷光成像儀板後之自動放射攝影信號。注意組織切片中相當於具有類澱粉 β 斑塊之區域之黑點(參見圖3中之實例)。(B)信號可被鹽酸司來吉蘭完全阻斷但如(C)中所見不被氯吉靈(MAO A抑制劑)完全阻斷，展示 $[^{18}\text{F}]$ 化合物13對於MAO B之特異性。

圖3：來自患有阿茲海默氏病之三個患者腦之組織樣品，其經處理用於 $[^{18}\text{F}]$ 化合物13自動放射攝影術且隨後用於與類澱粉偵測物質BAY 949172結合。(A)及(B)在腦切片中標示之正方形以較高放大率展示於(a)及(b)中，顯示內在類澱粉 β 病理學。(C)在腦切片中標示兩個方塊，(a)及(b)且以較高放大率展示於(a')及(b')中。(c)及(d)代表在該等以較高放大率展示之區域中之類澱粉 β 病理學。注意信號密度及強度與類澱粉 β 斑塊負荷相一致。在自動放射攝影術中方塊(b)缺乏特異性信號亦確實未展示BAY 949172結合(d)。

圖4：說明自動放射攝影信號與反應性星形膠質細胞之相關性。(A)在來自患有AD之患者之人腦切片上，展示

[^{18}F]化合物13結合。(B)以較高之放大率展示在A中標記之方塊。在此區域中，展示反應性星形膠質細胞之GFAP之免疫反應性顯示於(C)中。

圖5：展示在4小時之時間範圍內經由 γ -偵測器偵測腦及血液中[^{18}F]化合物13之分布。

圖6：展示在120分鐘時間內在食蟹猴之腦中以標準吸收值(SUV%)表述之[^{11}C]鹽酸司來吉蘭(C-11標記之化合物3)之時間活性曲線。

圖7：展示在120分鐘時間內在食蟹猴之腦中以標準吸收值(SUV%)表述之[^{18}F]化合物13之時間活性曲線。

圖8：例示在食蟹猴體內[^{11}C]鹽酸司來吉蘭(C-11標記之化合物3)之活體內代謝。展示母體化合物[^{11}C]鹽酸司來吉蘭(C-11標記之化合物3)以及代謝物a及b。

圖9：例示在食蟹猴體內[^{18}F]化合物13之活體內代謝。展示母體化合物(C-11標記之化合物3)以及代謝物a及b。

圖10：在注射以下各物後，同一食蟹猴之腦之三個平面(橫向、冠狀及矢狀)之影像：(A) [^{11}C]鹽酸司來吉蘭(C-11標記之化合物3)及(B) [^{18}F]化合物13。在猴腦之紋狀體及小腦中(a) [^{11}C]鹽酸司來吉蘭(C-11標記之化合物3)及(b) [^{18}F]化合物13之時間活性曲線。

圖11：粗產物經ACE 5-C18-HL 250 mm×10 mm管柱(Advanced Chromatography Technologies；目錄編號：ACE 321-2510；等度溶離，35%乙腈於0.1%三氟乙酸中，流速：4 ml/分鐘； t_R =17.5分鐘)之放射性層析圖(自42及43起

始至化合物 13 及 39)。

圖 12：化合物 13 以 μ -Bondapak C-18 管柱 (300×3.9 mm, 10 μ m; Waters Instruments) 且使用流速為 2 mL/分鐘之 MeCN- H_3PO_4 (0.01 M) (15:85 v/v) 作為溶離溶劑進行逆相 HPLC 之分析型層析圖。藉由與放射性偵測器 (β -flow; Beckman, Fullerton, CA) 串聯之 UV 吸收偵測器 ($\lambda=214$ nm) 來監測溶離液。

圖 13：化合物 8 以 μ -Bondapak C-18 管柱 (300×3.9 mm, 10 μ m; Waters Instruments) 且使用流速為 2 mL/分鐘之 MeCN- H_3PO_4 (0.01 M) (15:85 v/v) 作為溶離溶劑進行逆相 HPLC 之分析型層析圖。藉由與放射性偵測器 (β -flow; Beckman, Fullerton, CA) 串聯之 UV 吸收偵測器 ($\lambda=214$ nm) 來監測溶離液。

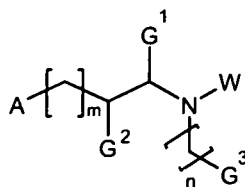
圖 14：化合物 40 以 μ -Bondapak C-18 管柱 (300×3.9 mm, 10 μ m; Waters Instruments) 且使用流速為 2 mL/分鐘之 MeCN- H_3PO_4 (0.01 M) (15:85 v/v) 作為溶離溶劑進行逆相 HPLC 之分析型層析圖。藉由與放射性偵測器 (β -flow; Beckman, Fullerton, CA) 串聯之 UV 吸收偵測器 ($\lambda=214$ nm) 來監測溶離液。

圖 15：自化合物 10 起始至化合物 12 及 41 之氟化反應的 TLC 分析 (矽膠, 磷鉬酸潛水浴 (molybdate phosphoric acid diving bath); 乙酸乙酯: 己烷: 1:2)。(a): 所述反應之起始物質 (10) (具有雜質 ("循環"))。(b): 含有主要化合物 41 之管柱溶離份。(c): 含有化合物 12 及 41 之管柱溶離份。

(d)：含有主要化合物 12 之管柱溶離份。(e)：含有化合物 12 及 41 之管柱溶離份。

十、申請專利範圍：

1. 一種式 Ia 化合物，



式 Ia

及任何其醫藥學上可接受之鹽或酯，其中

W 係 $-C(U^1)(U^2)-C \equiv CH$ ， U^1 及 U^2 係獨立地選自氫及氟；

A 係選自包含以下基團之群：苯基及呋喃基，

式 Ia 中之 G^1 、 G^2 及 G^3 在每次出現時獨立地且個別地選自包含以下基團之群：氫、 (C_1-C_4) 烷基、L 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基-L，

其限制條件為式 Ia 中之 G^1-G^3 恰僅有一者係選自 L 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基-L，及

L 為選自包含以下基團之群之脫離基：甲磺醯氧基、甲苯磺醯氧基及氟，或 L 為 F，

其中 n 為 0-3，

且其中 m 為 0-1，

包括該化合物之對映異構體、非對映異構體以及外消旋混合物，

其限制條件為式 Ia 化合物不為 $W = -CH_2-C \equiv CH$ ，A = 苯基， $m=0$ ， $n=1$ ， G^1 = 甲基， G^2 = 氟基且 G^3 = 氫之化合物。

2. 如請求項1之化合物，其中n為1-2。
3. 如請求項1之化合物，其中A為苯基。
4. 如請求項1之化合物，其中A為呋喃-2-基或呋喃-3-基。
5. 如請求項1之化合物，其中式Ia中之 G^1 、 G^2 及 G^3 在每次出現時獨立地且個別地選自包含以下基團之群：氫、 (C_1-C_4) 烷基、L及 $-(C_1-C_4)$ 烷基-L，

其限制條件為式Ia之 G^1 - G^3 恰僅有一者係選自L及 $-(C_1-C_4)$ 烷基-L。

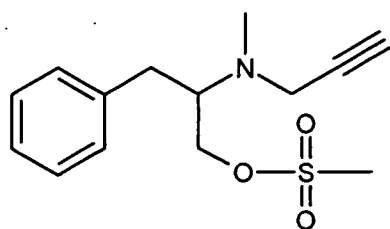
6. 如請求項5之化合物，其中式Ia中之 G^1 、 G^2 及 G^3 在每次出現時獨立地且個別地選自包含以下基團之群：氫、甲基、L及 $-(C_1-C_2)$ 烷基-L，

其限制條件為式Ia之 G^1 - G^3 恰僅有一者係選自L及 $-(C_1-C_2)$ 烷基-L。

7. 如請求項6之化合物，其中式Ia中之 G^1 、 G^2 及 G^3 在每次出現時獨立地且個別地選自包含以下基團之群：氫、甲基、L及-甲基-L，

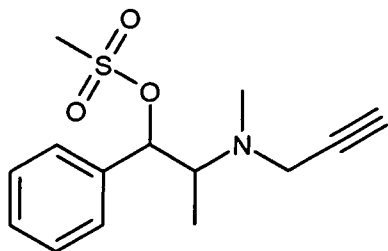
其限制條件為式Ia之 G^1 - G^3 恰僅有一者係選自L及-甲基-L。

8. 如請求項1至7中任一項之化合物，其為



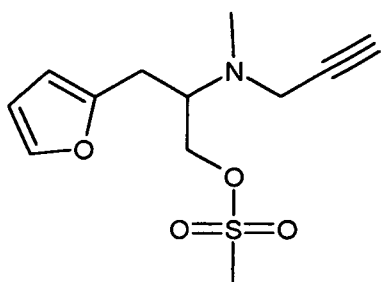
甲烷磺酸2-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-3-苯基-丙酯，

或



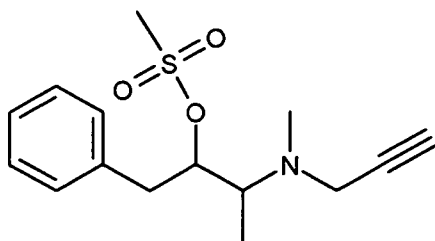
甲烷磺酸2-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-1-苯基-丙酯，

或



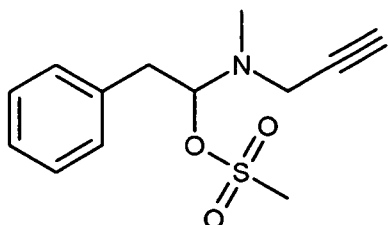
甲烷磺酸3-呋喃-2-基-2-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-丙酯，

或



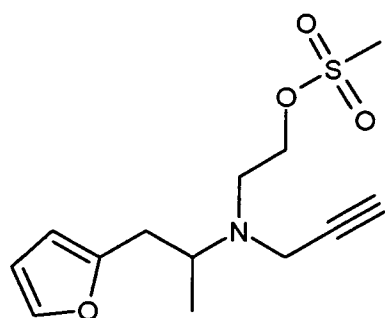
甲烷磺酸1-苄基-2-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-丙酯，

或



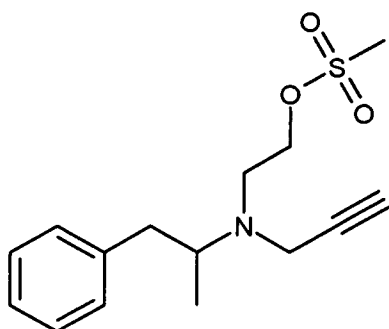
甲烷磺酸1-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-2-苯基-乙酯，

或



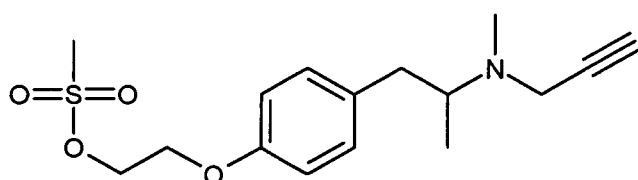
甲烷磺酸2-[(2-呋喃-2-基-1-甲基-乙基)-丙-2-炔基-胺基]-乙酯，

或



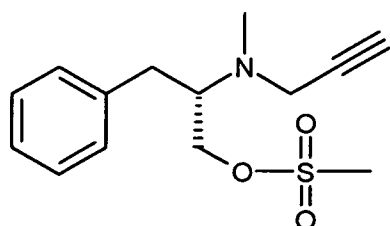
甲烷磺酸2-[(1-甲基-2-苯基-乙基)-丙-2-炔基-胺基]-乙酯，

或



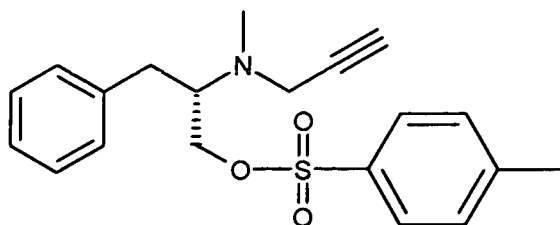
甲烷磺酸2-{4-[2-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-丙基]-苯氧基}-乙酯，

或



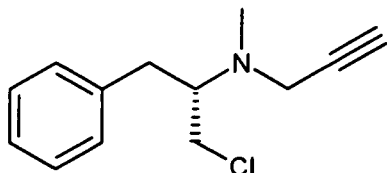
甲烷磺酸(2S)-2-[甲基(丙-2-炔-1-基)胺基]-3-苯基丙酯，

或



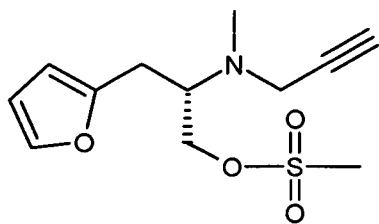
4-甲基苯磺酸(2S)-2-[甲基(丙-2-炔-1-基)胺基]-3-苯基丙酯，

或



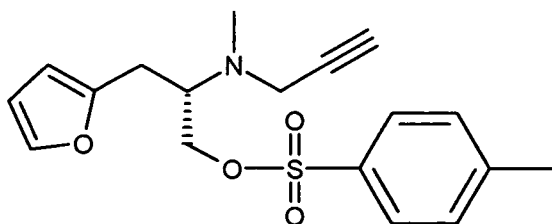
N-[(2S)-1-氯-3-苯基丙-2-基]-N-甲基丙-2-炔-1-胺，

或



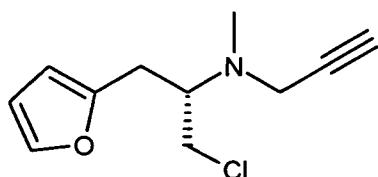
甲烷磺酸(2S)-3-(呋喃-2-基)-2-[甲基(丙-2-炔-1-基)胺基]丙酯，

或



4-甲基苯磺酸(2S)-3-(呋喃-2-基)-2-[甲基(丙-2-炔-1-基)胺基]丙酯，

或



N-[(2S)-1-氯-3-(呋喃-2-基)丙-2-基]-N-甲基丙-2-炔-1-胺。

9. 如請求項1至7中任一項之化合物，其中L不為F。
10. 如請求項9之化合物，其中L不為 ^{18}F 或 ^{19}F 。
11. 如請求項1至7中任一項之化合物，其中L為 ^{18}F 。
12. 如請求項8之化合物，其中甲磺醯氧基、氯及甲苯磺醯氧基係經 ^{18}F 置換。
13. 如請求項1至7中任一項之化合物，其中L為 ^{19}F 。
14. 如請求項8之化合物，其中甲磺醯氧基、氯及甲苯磺醯氧基係經 ^{19}F 置換。
15. 如請求項1至7中任一項之化合物，其係用作診斷劑或成像劑。
16. 如請求項15之化合物，其係用作適用於中樞神經系統疾病之診斷劑或成像劑。
17. 如請求項11之化合物，其係用作適用於中樞神經系統疾病之診斷劑或成像劑。
18. 一種合成如請求項11之化合物之方法，其中使如請求項9之化合物與F-氟化劑反應，其中F為 ^{18}F 。
19. 一種合成如請求項13之化合物之方法，其中使如請求項9之化合物與F-氟化劑反應，其中F為 ^{19}F 。
20. 如請求項18之方法，其中該F-氟化劑為選自包含以下化合物之群之化合物：4,7,13,16,21,24-六氧雜-1,10-二氮雜雙環[8.8.8]-二十六烷KF(亦即冠醚鹽 Kryptofix KF)、KF、HF、 KH F_2 、CsF、NaF及F之四烷基銨鹽，且其中F為 ^{18}F 。
21. 如請求項19之方法，其中該F-氟化劑為選自包含以下化

合物之群之化合物：4,7,13,16,21,24-六氧雜-1,10-二氮雜雙環[8.8.8]-二十六烷KF(亦即冠醚鹽 Kryptofix KF)、KF、HF、KH F₂、CsF、NaF及F之四烷基銨鹽，且其中F為¹⁹F。

22. 如請求項20之方法，其中該F-氟化劑為[¹⁸F]四丁基氟化銨。
23. 一種組合物，其包含如請求項1至14中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。
24. 如請求項23之組合物，其中該化合物為如請求項11之化合物。
25. 如請求項23之組合物，其中該化合物為如請求項13之化合物。
26. 如請求項23之組合物，其中該化合物為如請求項9之化合物。
27. 如請求項23至26中任一項之組合物，其係用作診斷劑或成像劑。
28. 如請求項27之組合物，其係用作適用於中樞神經系統疾病之診斷劑或成像劑。
29. 一種如請求項1至14中任一項之化合物之用途，其係用於製造供診斷中樞神經系統(CNS)疾病及/或使中樞神經系統(CNS)疾病成像之藥劑。
30. 一種如請求項23至26中任一項之組合物之用途，其係用於製造供診斷中樞神經系統(CNS)疾病及/或使中樞神經

系統(CNS)疾病成像之藥劑。

31. 一種套組，其包含含有預定量之如請求項9之化合物的密封瓶。
32. 一種如請求項11之化合物之用途，其係用於製造供藉由正電子發射斷層攝影術(positron emission tomography; PET)偵測個體內單胺氧化酶之成像劑。
33. 一種如請求項24之組合物之用途，其係用於製造供藉由正電子發射斷層攝影術(positron emission tomography; PET)偵測個體內單胺氧化酶之成像劑。