

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710166634.4

[51] Int. Cl.

A61K 51/04 (2006.01)

A61K 31/541 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07B 59/00 (2006.01)

C07D 279/20 (2006.01)

A61K 101/00 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 5 月 7 日

[11] 公开号 CN 101172162A

[22] 申请日 2004.9.27

[21] 申请号 200710166634.4

分案原申请号 200480035011.8

[30] 优先权

[32] 2003.9.29 [33] GB [31] 0322756.8

[71] 申请人 阿伯丁大学董事会

地址 英国阿伯丁郡

[72] 发明人 L·F·施魏格尔 S·A·克拉布

A·E·韦尔奇 P·F·夏普

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隋晓平

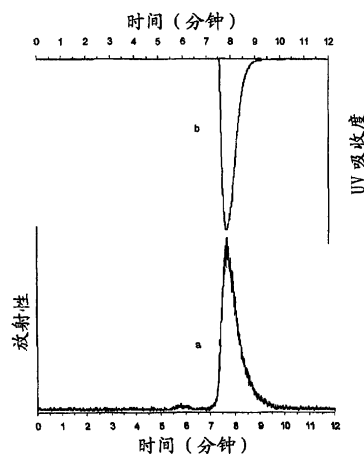
权利要求书 2 页 说明书 35 页 附图 1 页

[54] 发明名称

[¹¹C] - 放射性标记吩噻嗪和吩噻嗪样化合物的方法

[57] 摘要

本发明涉及 [¹¹C] - 放射性标记吩噻嗪和吩噻嗪样化合物的方法, 所述化合物带有侧基(其为伯氨基; 阳离子伯亚氨基; 仲氨基; 阳离子仲亚氨基; 伯亚氨基; 或仲亚氨基), 该方法通过与也称为 [¹¹C] 三氟甲烷磺酸甲酯的 [¹¹C] 三氟甲磺酸甲酯 (CF₃SO₂O¹¹CH₃) 反应来实现。该反应将所述侧基转化成 [¹¹C] 甲基 - 标记的侧基。所得的 [¹¹C] - 放射性标记产物是有用的, 例如, 作为体内正电子发射断层扫描 (PET) 示踪物, 例如, 用于患有黑素瘤、最严重形式的皮肤癌和 tau 蛋白病 (例如阿尔茨海默病) 的患者。本发明还涉及所得的 [¹¹C] - 放射性标记的产物、包含它们的组合物、它们在 (例如 PET) 成像方法中的用途、它们在医疗和诊断方法中的用途等。



1. 如下(i)和(ii)在制备用于治疗皮肤癌(例如黑素瘤)或 tau 蛋白病(例如阿尔茨海默病)的药物中的用途:

(i) 吩噻嗪化合物或吩噻嗪样化合物, 其中:

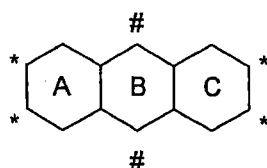
所述的化合物具有以线性方式稠合在一起且表示为 A-环、B-环和 C-环的三个 6-元环的多环母核, 其中 B-环为“中间”环;

所述的多环母核是部分-芳族或完全-芳族的;

所述的多环母核具有 14 个环原子, 包括确切地为 1 个或确切地为 2 个的环杂原子, 它们各自独立地选自 N、O 和 S;

所述环原子中的其余环原子为 C;

所述确切地为 1 个或确切地为 2 个的环杂原子形成 B-环的组成部分, 但不形成 A-环或 C-环的组成部分, 并且因此位于以下多环母核描述中由散列井号(#)表示的“中心”位置之一或两者上:



所述的化合物带有与所述多环母核的环原子共价连接的侧基;

所述的侧基独立地为:

伯氨基;

阳离子伯亚氨基;

仲氨基;

阳离子仲亚氨基;

伯亚氨基; 或

仲亚氨基;

和

(ii) [^{11}C]三氟甲磺酸甲酯($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}^{11}\text{CH}_3$).

2. 如下(i)和(ii)在制备用于诊断或预测皮肤癌(例如黑素瘤)或 tau 蛋白

病(例如阿尔茨海默病)的药物(例如诊断或预测试剂)中的用途:

(i) 吩噻嗪化合物或吩噻嗪样化合物, 其中:

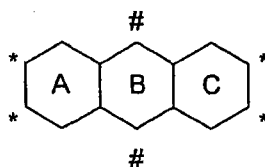
所述的化合物具有以线性方式稠合在一起且表示为 A-环、B-环和 C-环的三个 6-元环的多环母核, 其中 B-环为“中间”环;

所述的多环母核是部分-芳族或完全-芳族的;

所述的多环母核具有 14 个环原子, 包括确切地为 1 个或确切地为 2 个的环杂原子, 它们各自独立地选自 N、O 和 S;

所述环原子中的其余环原子为 C;

所述确切地为 1 个或确切地为 2 个的环杂原子形成 B-环的组成部分, 但不形成 A-环或 C-环的组成部分, 并且因此位于以下多环母核描述中由散列井号(#)表示的“中心”位置之一或两者上:



所述的化合物带有与所述多环母核的环原子共价连接的侧基;

所述的侧基独立地为:

伯氨基;

阳离子伯亚氨基;

仲氨基;

阳离子仲亚氨基;

伯亚氨基; 或

仲亚氨基;

和

(ii) [^{11}C]三氟甲磺酸甲酯($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}^{11}\text{CH}_3$).

[11C]-放射性标记吩噻嗪和吩噻嗪样化合物的方法

本申请为 2004 年 9 月 27 日提交的、发明名称为 “[11C]-放射性标记吩噻嗪和吩噻嗪样化合物的方法” 的 PCT 申请 PCT/GB2004/004153 的分案申请，所述 PCT 申请进入中国国家阶段的日期为 2006 年 5 月 26 日，申请号为 200480035011.8。

相关申请

本申请涉及 2003 年 9 月 23 日提交的英国专利申请 GB 0322756.8，将该文献的全部内容引入本文作为参考。

技术领域

一般而言，本发明涉及放射化学合成领域，更具体而言，本发明涉及 [11C]-放射性标记 “吩噻嗪” 和 “吩噻嗪样” 化合物的方法，所述化合物带有侧基(其为伯氨基；阳离子伯亚氨基；仲氨基；阳离子仲亚氨基；伯亚氨基；或仲亚氨基)，该方法通过与也称为 [11C] 三氟甲烷磺酸甲酯的 [11C] 三氟甲磺酸甲酯(CF₃SO₂O¹¹CH₃)反应来实现。该反应将所述侧基转化成 [11C] 甲基-标记的侧基。所得 [11C]-放射性标记产物是有用的，例如，作为体内正电子发射断层扫描术(PET)示踪物，例如，用于患有黑素瘤、最严重形式的皮肤癌和 tau 蛋白病(tauopathy)(例如阿尔茨海默病)的患者。本发明还涉及所得的 [11C]-放射性标记的产物、包含它们的组合物、它们在(例如 PET)成像方法中的用途、它们在医疗和诊断方法中的用途等。

背景技术

在本说明书中，包括其后的任意权利要求中，除非另有说明，否则术

语“包含”和其变化形式如“包括”和“含有”应理解为指包括所述的整体或步骤或者整体或步骤组，但并不排除任意其它整体或步骤或者整体或步骤组。

必须注意的是，除非另有明确说明，否则说明书和任意所附权利要求中所用的单数形式也包括提及物的复数。因此，例如，对“药用载体”的提及也包括两种或更多种这类载体的混合物等。

在本文中范围经常被表示为“约”一个特定值和/或至“约”另一个特定值。当表述这类范围时，另一个实施方案包括一个特定值和/或至另一个特定值。类似地，当通过使用前缀“约”将值表示为近似值时，应当理解所述的特定值形成另一个实施方案。

黑素瘤

黑素瘤是最严重形式的皮肤癌，在英国该病每年导致约 2,000 人死亡(例如，参见 Cancer Research UK Website)。

根据 Cancer Research UK (例如，参见 Cancer Research UK Website) 所述，恶性黑素瘤在女性中是第 11 种最常见的癌症，在男性中是第 12 种最常见的癌症，其中在英国每年有超过 5,700 个新的黑素瘤病例。

黑素瘤从产生黑色素的细胞发生，所述的黑色素是防止皮肤深层受到阳光损害作用的色素。

亚甲蓝

亚甲蓝(3,7-双(二甲氨基)吩噻嗪-5-磺氯化物)是一种低分子量的水溶性三环有机化合物，它通过细胞膜扩散并且在黑素瘤细胞中选择性蓄积(例如，参见 Link 等，1998)。

亚甲蓝通过与色素形成电荷转移络合物而对黑色素具有极高的亲和力(例如，参见 Potts，1964)。

在过去几年内，Link 等已经针对亚甲蓝进行了临床研究，在所述研究中亚甲蓝用相对长寿命的放射性同位素进行了标记，如 ^{211}At (^{211}At ，半衰期($t_{1/2}$) = 7.2 小时)， ^{123}I (^{123}I ， $t_{1/2}$ = 13.2 小时)和 ^{131}I (^{131}I ， $t_{1/2}$ = 8 天)(例如，参见 Link 等，1998)。

他们将 α -粒子发射体化合物 $[^{211}\text{At}]$ 亚甲蓝作为治疗剂进行了研究,并且能够证实当给予荷有人-黑素瘤的动物时这种放射性化合物可防止黑素瘤的转移扩散并且控制黑素瘤的生长(例如,参见 Link 等, 1998)。他们还研究了用于播散性黑素瘤(disseminated melanoma)诊断目的的发射- γ 的 ^{123}I 和发射- β 的 $[^{131}\text{I}]$ 亚甲蓝化合物。他们使用 γ 照相机推断 ^{131}I 标记的化合物特别适合于检测黑素瘤转移(例如,参见 Link 等, 1998)。

对另外的和更有效的放射性标记的吩噻嗪和吩噻嗪样化合物如亚甲蓝存在巨大需求。

本发明人已经发现了快速和有效合成用短寿命正电子发射 ^{11}C 同位素 ($t_{1/2} = 20.4$ 分钟)标记的新吩噻嗪和吩噻嗪样化合物的新方法。

令人惊奇和出人意料的是,该合成方法是快速的(例如足以补偿短半衰期)和有效的(例如足以提供充分可用的放射性产量)。

^{11}C -标记的亚甲蓝在结构上与未标记的亚甲蓝相同,因此将表现出相同的生物分布,这对 PET 研究而言是重要的。因此, $[\text{N-甲基-}^{11}\text{C}]$ 亚甲蓝极为有用,特别是作为用于患有黑素瘤、最严重形式的皮肤癌、tau 蛋白病(例如阿尔茨海默病)和其它疾病的患者的体内 PET 示踪物。

发明内容

本发明的一个方面涉及 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记吩噻嗪化合物或吩噻嗪样化合物的方法,其中:

所述的化合物具有以线性方式稠合在一起且表示为 A-环、B-环和 C-环的三个 6-元环的多环母核,其中 B-环为“中间”环;

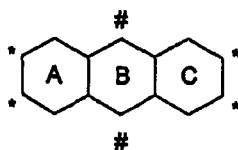
所述的多环母核为部分-芳族或完全-芳族的;

所述的多环母核具有 14 个环原子,包括确切地为 1 个或确切地为 2 个的环杂原子,它们各自独立地选自 N、O 和 S;

所述环原子中的其余环原子为 C;

所述确切地为 1 个或确切地为 2 个的环杂原子形成 B-环的组成部分,但不形成 A-环或 C-环的组成部分,并且因此位于以下多环母核描述中由

散列井号(#)表示的“中心”位置之一或两者上:



所述的化合物带有与所述多环母核的环原子共价连接的侧基;

所述的侧基独立地为:

伯氨基;

阳离子伯亚氨基;

仲氨基;

阳离子仲亚氨基;

伯亚氨基; 或

仲亚氨基;

所述方法包括以下步骤:

使所述的吩噻嗪化合物或吩噻嗪样化合物与 $[^{11}\text{C}]$ 三氟甲磺酸甲酯($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}^{11}\text{CH}_3$)反应;

由此将所述的侧基分别转化成相应的 $[^{11}\text{C}]$ 甲基-标记的侧基:

$[^{11}\text{C}]$ 甲基-标记的仲氨基;

$[^{11}\text{C}]$ 甲基-标记的阳离子仲亚氨基;

$[^{11}\text{C}]$ 甲基-标记的叔氨基;

$[^{11}\text{C}]$ 甲基-标记的阳离子叔亚氨基;

$[^{11}\text{C}]$ 甲基-标记的仲亚氨基; 或

$[^{11}\text{C}]$ 甲基-标记的阳离子叔亚氨基;

从而得到 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物。

本发明的另一个方面涉及如本文所述的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物。

本发明的另一个方面涉及通过本文所述的方法获得的或可通过本文所述的方法获得的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物。

本发明的另一个方面涉及包含如本文所述的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻

噻或吩噻噻样化合物的组合物(例如药物组合物)。

本发明的另一个方面涉及 PET 成像方法, 该方法使用如本文所述的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻噻或吩噻噻样化合物。

本发明的另一个方面涉及如本文所述的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻噻或吩噻噻样化合物, 其用在通过疗法治疗人或动物体的方法中。

本发明的另一个方面涉及如本文所述的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻噻或吩噻噻样化合物在制备用于治疗例如皮肤癌(例如黑素瘤)或 tau 蛋白病(例如阿尔茨海默病)的药物中的用途。

本发明的另一个方面涉及如本文所述的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记吩噻噻或吩噻噻样化合物的方法作为制备用于治疗例如皮肤癌(例如黑素瘤)或 tau 蛋白病(例如阿尔茨海默病)的药物的方法的组成部分的用途。

本发明的另一个方面涉及如下(i)和(ii)在制备用于治疗例如皮肤癌(例如黑素瘤)或 tau 蛋白病(例如阿尔茨海默病)的药物中的用途:

(i) 未标记的吩噻噻化合物或未标记的吩噻噻样化合物, 其中:

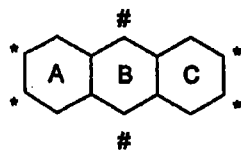
所述的化合物具有以线性方式稠合在一起的且表示为 A-环、B-环和 C-环的三个 6-元环的多环母核, 其中 B-环为“中间”环;

所述的多环母核为部分-芳族或完全-芳族的;

所述的多环母核具有 14 个环原子, 包括确切地为 1 个或确切地为 2 个的环杂原子, 它们各自独立地选自 N、O 和 S;

所述环原子中的其余环原子为 C;

所述确切地为 1 个或确切地为 2 个的环杂原子形成 B-环的组成部分, 但不形成 A-环或 C-环的组成部分, 并且因此位于以下多环母核描述中由散列井号(#)表示的“中心”位置之一或两者上:



所述的化合物带有与所述多环母核的环原子共价连接的侧基;

所述的侧基独立地为:

伯氨基;
阳离子伯亚氨基;
仲氨基;
阳离子仲亚氨基;
伯亚氨基; 或
仲亚氨基;

和

(ii) $[^{11}\text{C}]$ 三氟甲磺酸甲酯($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}^{11}\text{CH}_3$)。

本发明的另一个方面涉及治疗患者的例如皮肤癌(例如黑素瘤)或 tau 蛋白病(例如阿尔茨海默病)的方法, 其包括对所述患者施用治疗有效量的如本文所述的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物。

本发明的另一个方面涉及在对人或动物体实施的诊断或预测方法中使用的如本文所述的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物。

本发明的另一个方面涉及诊断或预测方法(例如皮肤癌(例如黑素瘤)或 tau 蛋白病(例如阿尔茨海默病)的诊断或预测方法), 该方法使用如本文所述的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物。

本发明的另一个方面涉及如本文所述的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物在制备用于诊断或预测、例如皮肤癌(例如黑素瘤)或 tau 蛋白病(例如阿尔茨海默病)的诊断或预测的药物(例如诊断或预测试剂)中的用途。

本发明的另一个方面涉及如本文所述的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物的方法作为制备用于诊断或预测、例如皮肤癌(例如黑素瘤)或 tau 蛋白病(例如阿尔茨海默病)的诊断或预测的药物(例如诊断或预测试剂)的方法的组成部分的用途。

本发明的另一个方面涉及如下(i)和(ii)在制备用于诊断或预测、例如皮肤癌(例如黑素瘤)或 tau 蛋白病(例如阿尔茨海默病)的诊断或预测的药物(例如诊断或预测试剂)中的用途:

(i) 吩噻嗪化合物或吩噻嗪样化合物, 其中:

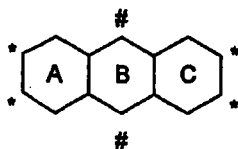
所述的化合物具有以线性方式稠合在一起的且表示为 A-环、B-环和 C-环的三个 6-元环的多环母核，其中 B-环为“中间”环；

所述的多环母核为部分-芳族或完全-芳族的；

所述的多环母核具有 14 个环原子，包括确切地为 1 个或确切地为 2 个的环杂原子，它们各自独立地选自 N、O 和 S；

所述环原子中的其余环原子为 C；

所述确切地为 1 个或确切地为 2 个的环杂原子形成 B-环的组成部分，但不形成 A-环或 C-环的组成部分，并且因此位于以下多环母核描述中由散列井号(#)表示的“中心”位置之一或两者上：



所述的化合物带有与所述多环母核的环原子共价连接的侧基；

所述的侧基独立地为：

伯氨基；

阳离子伯亚氨基；

仲氨基；

阳离子仲亚氨基；

伯亚氨基；或

仲亚氨基；

和

(ii) [^{11}C]三氟甲磺酸甲酯($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}^{11}\text{CH}_3$)。

正如本领域技术人员可以理解的，本发明一个方面的特征和优选实施方案还涉及本发明的其它方面。

附图说明

图 1 为(a)[N-甲基- ^{11}C]亚甲蓝的放射性-色谱图(98%，7.8 分钟)(在 5.8 分钟处的小峰未被鉴定)和(b)非放射性亚甲蓝的 UV-色谱图(7.8 分钟)。

具体实施方式

本发明既涉及 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记某些化合物的方法，又涉及所得的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的化合物。

本发明的一个方面涉及 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记“吩噻嗪”和“吩噻嗪样”化合物的方法，所述化合物带有侧基，该侧基独立地为：

伯氨基；

阳离子伯亚氨基；

仲氨基；

阳离子仲亚氨基；

伯亚氨基；或

仲亚氨基；

该方法通过与又称为 $[^{11}\text{C}]$ 三氟甲烷磺酸甲酯的 $[^{11}\text{C}]$ 三氟甲磺酸甲酯($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}^{11}\text{CH}_3$)反应来进行。该反应(即 ^{11}C -甲基化)将所述侧基分别转化成相应的 $[^{11}\text{C}]$ 甲基-标记的侧基：

$[^{11}\text{C}]$ 甲基-标记的仲氨基；

$[^{11}\text{C}]$ 甲基-标记的阳离子仲亚氨基；

$[^{11}\text{C}]$ 甲基-标记的叔氨基；

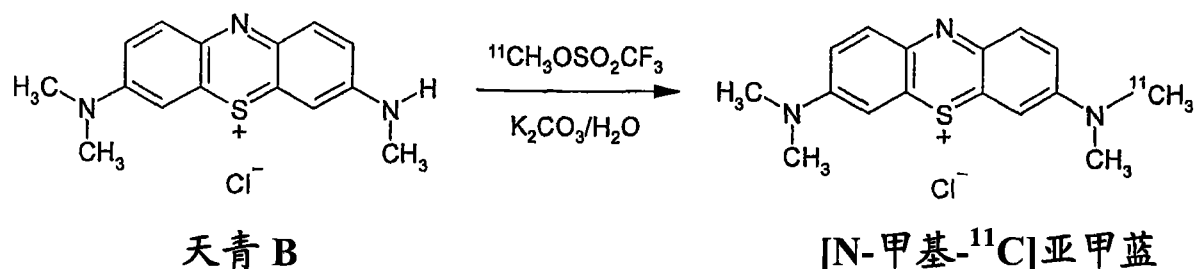
$[^{11}\text{C}]$ 甲基-标记的阳离子叔亚氨基；

$[^{11}\text{C}]$ 甲基-标记的仲亚氨基；或

$[^{11}\text{C}]$ 甲基-标记的阳离子叔亚氨基。

本发明的新方法的一个特别优选的实施方案为 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记天青(Azure) B (带有侧仲氨基的“吩噻嗪”化合物；(未标记的)吩噻嗪化合物或(未标记的)吩噻嗪样化合物的一个实例)以产生[N-甲基- ^{11}C]亚甲蓝的方法，该方法通过与 $[^{11}\text{C}]$ 三氟甲磺酸甲酯反应来进行。在另一个优选的实施方案中，该反应在处于 H_2O 中的 K_2CO_3 存在下进行，如例如以下流程图所示。

流程图 1



试剂、反应条件和纯化

在一个实施方案中，该反应在合适的布朗斯台德碱(Bronsted base)存在下进行。合适的布朗斯台德碱的实例包括但不限于碳酸盐和碳酸氢盐，例如碱金属碳酸盐和碳酸氢盐，例如碳酸钠和碳酸钾以及碳酸氢钠和碳酸氢钾，例如碳酸钾(K_2CO_3)。

在一个实施方案中，该反应在含水介质中进行。例如，在一个实施方案中，将 $[^{11}C]$ 三氟甲磺酸甲酯导入吩噻嗪或吩噻嗪样化合物和(任选地)合适的布朗斯台德碱、例如碳酸钾(K_2CO_3)的水性溶液(或混悬液)中而形成反应混合物。

在一个实施方案中，将反应混合物($[^{11}C]$ 三氟甲磺酸甲酯、吩噻嗪或吩噻嗪样化合物和任选地布朗斯台德碱的混合物)进行混合(例如搅拌)，例如混合(例如搅拌)约 1-30 分钟(例如约 1-10 分钟；例如约 5 分钟)的时间。

在一个实施方案中，该反应在环境温度或室温(例如 $20^{\circ}C$ - $25^{\circ}C$)下进行。

在一个实施方案中，该反应在惰性气氛(例如氩气)下进行。

例如，向安装了磁力搅拌棒的充氩气的管形瓶中装入吩噻嗪或吩噻嗪样化合物和 K_2CO_3 在无菌水中的溶液，随后在轰击(EOB)结束前 5 分钟放在磁力搅拌器上。然后在紫色溶液中截留 $[^{11}C]$ 三氟甲磺酸甲酯。截留量通常在 15 分钟后(距 EOB)达到最大值(平均为 2.6 GBq)。然后启动磁力搅拌器并且将该溶液在室温下(例如 $20^{\circ}C$ - $25^{\circ}C$)搅拌 5 分钟，导致吩噻嗪或吩噻嗪样化合物被 $[^{11}C]$ 三氟甲磺酸甲酯 $[^{11}C]$ 甲基化。

在一个实施方案中，使用离子交换法、例如使用离子交换介质、例如使用阳离子交换法、例如使用阳离子交换介质、例如阳离子交换柱、例如小型的一次性阳离子交换柱纯化所得的 $[^{11}C]$ -放射性标记的产物。

例如, 将该反应混合物转移入阳离子交换柱(固定 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的产物), 然后将其例如用乙醇和无菌水洗涤。洗涤不仅可以除去未反应的原料, 而且还可以除去高达 98% 的放射性 $[^{11}\text{C}]$ 副产物。然后, 将柱例如用氯化钠溶液、例如无菌 0.9% w/v 氯化钠溶液洗脱, 以便释放 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的产物。

合成(和任选地纯化)易于极快地很容易地进行, 从轰击(EOB)结束开始, 例如在小于 60 分钟内, 例如在小于 45 分钟内, 例如在小于 40 分钟内, 例如在小于 35 分钟内, 例如在 10-60 分钟内, 例如在 10-45 分钟内, 例如在 10-40 分钟内, 例如在 10-35 分钟内, 例如在 15-60 分钟内, 例如在 15-45 分钟内, 例如在 15-40 分钟内, 例如在 15-35 分钟内, 例如在 20-60 分钟内, 例如在 20-45 分钟内, 例如在 20-40 分钟内, 例如在 20-35 分钟内。

预计通过最优化、例如将轰击时间和强度、反应溶剂、反应条件(例如温度)等最优化可以进一步改善合成产率和产物纯度。

可以使用例如 HPLC 测定 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的产物(溶液)的放射化学纯度和比活性。

可以例如通过与相应的未标记产物共同进样并且发现二者的保留时间相同来证实 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的产物的身份。

在一个实施方案中, 该方法提供了大于 90%、优选大于 95%、优选大于 96%、优选大于 97% 的放射化学纯度。

在一个实施方案中, 该方法提供了至少 2%、优选至少 3%、优选至少 4%、例如 4-10%、例如 4-6% 的放射化学产率。

在一个实施方案中, 该方法提供了具有至少 0.5GBq/ μmol 、优选至少 1.0GBq/ μmol 、优选至少 1.5GBq/ μmol 的比平均活性的产物。

吩噻嗪和吩噻嗪样化合物

本发明涉及 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记“吩噻嗪”和“吩噻嗪样”化合物的方法。

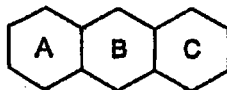
这类化合物的特征在于以线性方式稠合在一起的三个 6-元环的多环母核, 所述的多环母核具有 14 个环原子, 包括确切地为 1 个或确切地为 2 个的环杂原子, 它们各自独立地选自 N、O 和 S; 且其余环原子为 C。更

具体而言，环原子中的一个独立地为 N、O 或 S；环原子中的另一个独立地为 C、N、O 或 S；且其余环原子为 C。没有其它环与该多环母核稠合。

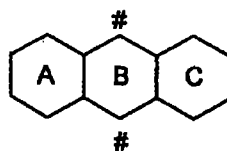
在一个实施方案中，所述的多环母核具有 14 个环原子，包括确切地为 1 个的选自氮、氧和硫的环杂原子；且其余环原子为 C。更具体而言，环原子中的一个独立地为 N、O 或 S；且其余环原子为 C。

在一个实施方案中，所述的多环母核具有 14 个环原子，包括确切地为 2 个的选自氮、氧和硫的环杂原子；且其余环原子为 C。更具体而言，环原子中的一个独立地为 N、O 或 S；环原子中的另一个独立地为 N、O 或 S；且其余环原子为 C。

三个 6-元环以线性方式稠合在一起并且表示为 A-环、B-环和 C-环，其中 B-环为“中间”环，如以下多环母核的描述所示。



确切地为 1 个或确切地为 2 个的环杂原子形成 B-环的组成部分，但不形成 A-环或 C-环的组成部分，并且因此位于以下多环母核描述中由散列井号(#)表示的“中心”位置之一或两者上。



在一个实施方案中，所述的母核确切地具有 1 个环杂原子。

在一个实施方案中，所述的母核确切地具有 1 个环杂原子，其独立地选自 O、N 和 S。

在一个实施方案中，所述的母核确切地具有 1 个环杂原子，其独立地选自 O 和 N。

在一个实施方案中，所述的母核确切地具有 1 个环杂原子：O。

在一个实施方案中，所述的母核确切地具有 1 个环杂原子：N。

在一个实施方案中，所述的母核确切地具有 1 个环杂原子：S。

在一个实施方案中，所述的母核确切地具有 2 个环杂原子。

在一个实施方案中,所述的母核确切地具有 2 个环杂原子,它们各自独立地选自 O、N 和 S。

在一个实施方案中,所述的母核确切地具有 2 个环杂原子,它们各自独立地选自 N 和 S。

在一个实施方案中,所述的母核确切地具有 2 个环杂原子: N 和 S。

在一个实施方案中,所述的母核确切地具有 2 个环杂原子: N 和 O。

在一个实施方案中,所述的母核确切地具有 2 个环杂原子: N 和 N。

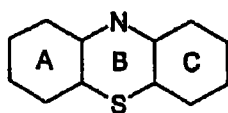
在一个实施方案中,所述的母核确切地具有 2 个环杂原子: O 和 O。

在一个实施方案中,所述的母核确切地具有 2 个环杂原子: O 和 S。

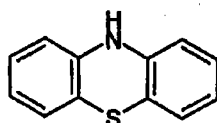
在一个实施方案中,所述的母核确切地具有 2 个环杂原子: S 和 S。

多环母核为部分芳族的(即并非所有的环原子均对多环母核的芳族特性有贡献)或完全芳族的(即所有的环原子均对多环母核的芳族特性有贡献)。在一个实施方案中,多环母核为完全芳族的。

在一个特别优选的实施方案中,确切地为 1 或 2 个的杂原子是 N 和 S (且在本文中称为“吩噻嗪”化合物):



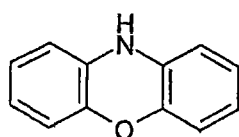
这类多环母核的一个实例是吩噻嗪:



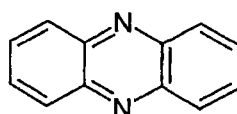
吩噻嗪

在其它实施方案中,确切地为 1 或 2 个的杂原子如本文所定义,但不是 N 和 S (且在本文中称为“吩噻嗪样”化合物)。

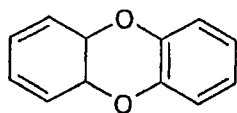
这类多环母核的实例有以下化合物:



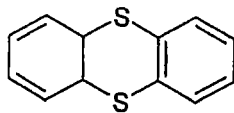
吩噻嗪



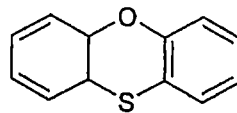
吩嗪



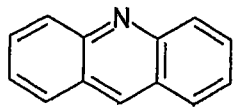
oxanthrene



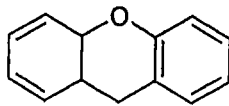
噻蒽



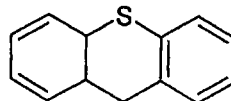
phenoxathiine



吡啶



咕吨



噻吨

侧基

吩噻嗪和吩噻嗪样化合物带有侧基，其独立地为：

伯氨基；

阳离子伯亚氨基；

仲氨基；

阳离子仲亚氨基；

伯亚氨基；或

仲亚氨基。

本文所用的术语“侧基”是指与吩噻嗪化合物或吩噻嗪样化合物的多环母核的环原子共价连接的基团。例如，侧基不形成吩噻嗪化合物或吩噻嗪样化合物的多环母核的环的组成部分(即不与之稠合)。

伯氨基侧基为式-NH₂的基团。

阳离子伯亚氨基侧基为=N⁽⁺⁾H₂。

仲氨基侧基为式-NHR的基团。

阳离子仲亚氨基侧基为=N⁽⁺⁾HR。

伯亚氨基侧基为式=NH的基团。

仲亚氨基侧基为式=NR的基团。

因此，在一个实施方案中，侧基独立地选自：-NH₂、-NHR、=N⁽⁺⁾H₂、=N⁽⁺⁾HR、=NH和=NR。

在一个实施方案中，侧基独立地为仲氨基或阳离子仲亚氨基。

在一个实施方案中，侧基独立地选自：-NHR和=N⁽⁺⁾HR。

[¹¹C]甲基放射性标记的侧基

在与放射性标记的甲基化试剂 $[^{11}\text{C}]$ 三氟甲磺酸甲酯($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}^{11}\text{CH}_3$); $[^{11}\text{C}]$ 三氟甲烷磺酸甲酯)反应后, 侧基被转化成相应的 $[^{11}\text{C}]$ 甲基-标记的侧基。

因此, $[^{11}\text{C}]$ 甲基-放射性标记的吩噻嗪和吩噻嗪样化合物带有独立地为以下基团的侧基:

$[^{11}\text{C}]$ 甲基-标记的仲氨基;

$[^{11}\text{C}]$ 甲基-标记的阳离子仲亚氨基;

$[^{11}\text{C}]$ 甲基-标记的叔氨基;

$[^{11}\text{C}]$ 甲基-标记的阳离子叔亚氨基;

$[^{11}\text{C}]$ 甲基-标记的仲亚氨基; 或

$[^{11}\text{C}]$ 甲基-标记的阳离子叔亚氨基。

伯氨基侧基($-\text{NH}_2$)产生相应的 $[^{11}\text{C}]$ 甲基-标记的仲氨基: $-\text{NH}-(^{11}\text{CH}_3)$ 。

阳离子伯亚氨基($=\text{N}^{(+)}\text{H}_2$)产生相应的 $[^{11}\text{C}]$ 甲基-标记的阳离子仲亚氨基: $=\text{N}^{(+)}\text{H}-(^{11}\text{CH}_3)$ 。

仲氨基侧基($-\text{NHR}$)产生相应的 $[^{11}\text{C}]$ 甲基-标记的叔氨基: $-\text{NR}-(^{11}\text{CH}_3)$ 。

阳离子仲亚氨基侧基($=\text{N}^{(+)}\text{HR}$)产生相应的 $[^{11}\text{C}]$ 甲基-标记的阳离子叔亚氨基: $=\text{N}^{(+)}\text{R}-(^{11}\text{CH}_3)$ 。

伯亚氨基侧基($=\text{NH}$)产生相应的 $[^{11}\text{C}]$ 甲基-标记的仲亚氨基: $=\text{N}-(^{11}\text{CH}_3)$ 。

仲亚氨基侧基($=\text{NR}$)产生相应的 $[^{11}\text{C}]$ 甲基-标记的阳离子叔亚氨基: $=\text{N}^{(+)}\text{R}-(^{11}\text{CH}_3)$ 。

下表中概括了侧基向相应的 $[^{11}\text{C}]$ 甲基-标记的侧基的转化。

表 1			
侧基		相应的 $[^{11}\text{C}]$ 甲基-标记的侧基	
伯氨基	$-\text{NH}_2$	$-\text{NH}-(^{11}\text{CH}_3)$	$[^{11}\text{C}]$ 甲基-标记的仲氨基
阳离子伯亚氨基	$=\text{N}^{(+)}\text{H}_2$	$=\text{N}^{(+)}\text{H}-(^{11}\text{CH}_3)$	$[^{11}\text{C}]$ 甲基-标记的阳离子仲亚氨基
仲氨基	$-\text{NHR}$	$-\text{NR}-(^{11}\text{CH}_3)$	$[^{11}\text{C}]$ 甲基-标记的

			叔氨基
阳离子仲亚氨基	$=N^{(+)}HR$	$=N^{(+)}R-(^{11}CH_3)$	[^{11}C]甲基-标记的 阳离子叔亚氨基
伯亚氨基	$=NH$	$=N-(^{11}CH_3)$	[^{11}C]甲基-标记的 仲亚氨基
仲亚氨基	$=NR$	$=N^{(+)}R-(^{11}CH_3)$	[^{11}C]甲基-标记的 阳离子叔亚氨基

因此, 在一个实施方案中, [^{11}C]甲基-标记的侧基独立地选自: $-NH-(^{11}CH_3)$ 、 $-NR-(^{11}CH_3)$ 、 $=N^{(+)}H-(^{11}CH_3)$ 、 $=N^{(+)}R-(^{11}CH_3)$ 和 $=N-(^{11}CH_3)$ 。

在一个实施方案中, [^{11}C]甲基-标记的侧基独立地为仲氨基或相应的阳离子亚氨基。

在一个实施方案中, [^{11}C]甲基-标记的侧基独立地选自: $-NR-(^{11}CH_3)$ 和 $=N^{(+)}R-(^{11}CH_3)$ 。

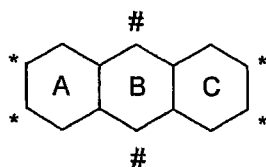
侧基: 位置

在一个实施方案中, 侧基独立地连接在吩噻嗪或吩噻嗪样化合物的多环母核的环碳原子上。

在一个实施方案中, 侧基独立地连接在吩噻嗪或吩噻嗪样化合物的多环母核的 A-环或 C-环的环碳原子上。

在一个实施方案中, 侧基独立地连接在吩噻嗪或吩噻嗪样化合物的多环母核的 A-环或 C-环的环碳原子上, 但不连接在 B-环的环碳原子上。

在一个实施方案中, 侧基独立地连接在吩噻嗪或吩噻嗪样化合物的多环母核的 A-环或 C-环的“远端”位置之一上, 该位置在以下多环母核描述中用星号(*)表示:



侧基: 取代基 R

在一个实施方案中, R 独立地选自: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 链烯基、 C_{1-6} 炔基、 C_{1-6} 环烷基和 C_{1-6} 环烯基, 并且任选地被一个或多个(例如 1、2、3、4 个

等)选自卤素(例如氟、氯、溴、碘)、羟基和 C_{1-4} 烷氧基的基团取代。

在一个实施方案中, R 独立地为 C_{1-6} 烷基。

在一个实施方案中, R 独立地为 C_{1-4} 烷基。

在一个实施方案中, R 独立地为 -Me、-Et、-nPr、-iPr、-nBu、-iBu、-sBu 或 -tBu。

在一个实施方案中, R 独立地为 -Me 或 -Et。

在一个实施方案中, R 独立地为 -Et。

在一个实施方案中, R 独立地为 -Me。

另外的取代基

除了上述侧基外, 吩噻嗪或吩噻嗪样化合物还任选地带有一个或多个(例如 1、2、3、4 个等)另外的取代基, 所述取代基例如选自: 氨基(-NH₂)、甲氨基(-NHMe)、二甲氨基(-NMe₂)、乙氨基(-NH₂Et)、二乙氨基(-NEt₂)、亚氨基(=NH)、甲基亚氨基(=NMe)、乙基亚氨基(=NEt)、甲基(-Me)、乙基(-Et)、氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、氧代(=O)、羟基(-OH)、羧基(-COOH)及其质子化和脱质子化形式。

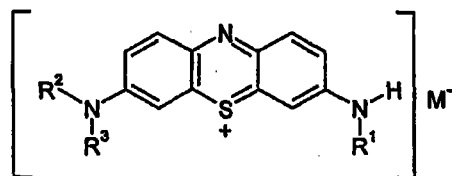
离子、盐和溶剂合物形式

此外, 吩噻嗪或吩噻嗪样化合物可以为任意离子(例如含有合适的抗衡离子)、盐(例如酸加成盐, 例如盐酸盐)或溶剂合物(例如水合物)的形式。

例如, 氨基(-NH₂)可以为 HCl 加成盐形式: -NH₂·HCl (或 -N⁽⁺⁾H₃Cl)。

一些优选的吩噻嗪化合物

在一个实施方案中, 吩噻嗪或吩噻嗪样化合物为具有下式的化合物:



其中 R¹、R² 和 R³ 各自独立地为 -H 或如上文对 R 所定义的那样; 且 M 为阴离子(例如为了实现电中性)。

在一个实施方案中, R¹ 独立地如上文对 R 所定义的那样。

在一个实施方案中, -NHR¹ 独立地为 -NHMe。

在一个实施方案中, $-\text{NR}^2\text{R}^3$ 独立地为 $-\text{NH}_2$ 。

在一个实施方案中, $-\text{NR}^2\text{R}^3$ 独立地为 $-\text{NHMe}$ 。

在一个实施方案中, $-\text{NR}^2\text{R}^3$ 独立地为 $-\text{NMe}_2$ 。

在一个实施方案中, M^- 独立地为卤素离子。

在一个实施方案中, M^- 独立地为 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 或 I^- 。

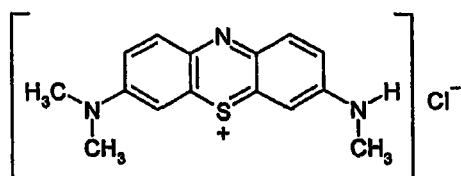
在一个实施方案中, M^- 独立地为 Cl^- 、 Br^- 或 I^- 。

在一个实施方案中, M^- 独立地为 Cl^- 。

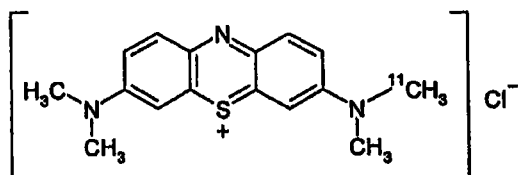
在一个实施方案中, M^- 独立地为 Br^- 。

在一个实施方案中, M^- 独立地为 I^- 。

在一个特别优选的实施方案中, 吩噻嗪或吩噻嗪样化合物为天青 B (其中 $-\text{NHR}^1$ 为 $-\text{NHMe}$; $-\text{NR}^2\text{R}^3$ 为 $-\text{NMe}_2$; 且 M^- 为 Cl^-)。



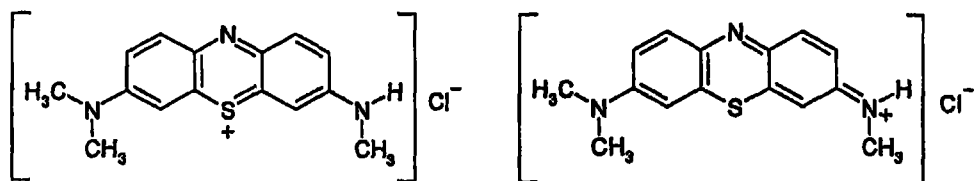
且所得的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物为 $[\text{N-甲基-}^{11}\text{C}]$ 亚甲基蓝:



共振结构

注意到许多化学部分和化合物具有共振特性。可以认为这些种类在两种或多种共振结构之间交替变化或共振。这些不同共振结构中的任意一种可以用于准确代表所述的种类。通常, 但并非毫无例外地, 在能量上最具稳定性的共振被用于描述所述种类。正如本领域技术人员可以理解的, 本文所示的结构经常为许多可能的共振结构之一, 其可以以图示描述相同化合物。如本文所用的那样并且另有说明除外, 对一种结构的提及应认为是对所有可能的相应共振结构的提及。

例如,就天青B而言,存在许多共振结构,包括如下所示的结构。它们各自等同地代表相同的化合物。



一些具体实例

吩噻嗪和吩噻嗪样化合物的一些具体实例包括但不限于以下化合物:

天青 B	天青 A
甲苯胺蓝 0	硫堇
盐酸吡啶黄素	酚藏花红
中性红	酚藏花红

放射性标记的甲基化试剂: $[^{11}\text{C}]$ 三氟甲磺酸甲酯的制备

本发明的方法使用甲基化试剂 $[^{11}\text{C}]$ 三氟甲磺酸甲酯 ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}-^{11}\text{CH}_3$), 其也称为 $[^{11}\text{C}]$ 三氟甲烷磺酸甲酯。

注意到 $[^{11}\text{C}]$ 甲基碘不仅在亲核取代($\text{S}_{\text{N}}2$)反应如 N-、O-和 S-甲基化过程中是反应最快的甲基卤化物(例如, 参见 Bolton, 2001), 而且其还被视为制备 ^{11}C -放射性示踪物最常用的标记试剂(例如, 参见 Nagren 等, 1995)。然而, 将 $[^{11}\text{C}]$ 甲基碘用作天青 B 的甲基化试剂的尝试已经证实不能令人满意, 其导致极低的放射性产率和放射化学纯度: 最高放射化学产率低于 0.5%。

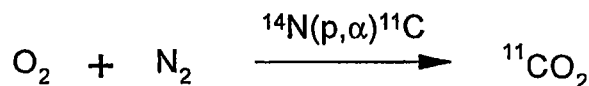
$[^{11}\text{C}]$ 三氟甲磺酸甲酯已经被用于放射性标记反应(例如, 参见 Bolton, 2001; Jewett, 1992; Iwata 等, 2001; Nagren 等, 1995; Lundkvist 等, 1998; Nagren 等, 1998)。这些出版物中无一教导或提示了 $[^{11}\text{C}]$ 三氟甲磺酸甲酯在本文所述方法中的应用。

如本文所证实的那样, $[^{11}\text{C}]$ 三氟甲磺酸甲酯作为甲基化试剂的应用不仅显著提高了放射性产率, 而且提高了放射化学纯度。

$[^{11}\text{C}]$ 三氟甲磺酸甲酯可以例如使用如下所述的方法制备。

在第一步(“照射”)中, 使用高能(例如约 5-20 MeV, 例如约 10 MeV)质子对在高压下(例如约 1-5 MPa, 例如约 2 MPa)的氮与氧的混合物进行轰击, 从而经由 $^{14}\text{N}(\text{p}, \alpha)^{11}\text{C}$ 核反应形成了 $^{11}\text{CO}_2$ 。约 10-100 μA (例如约 30 μA)的束流和约 1-120 分钟(例如约 10 分钟)的照射时间是合适的。

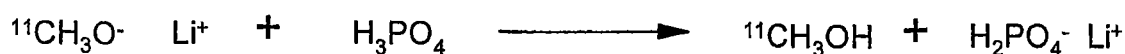
流程图 2



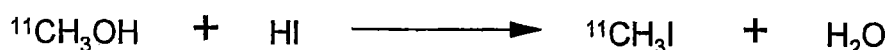
在第二步(“甲醇化物阴离子形成”)中, 使用合适的还原剂、例如氢化铝锂(LiAlH_4 , LAH)将所得的 $^{11}\text{CO}_2$ 还原成 $^{11}\text{CH}_3\text{O}^-$ 。例如, 参见 Crouzel 等, 1987。在“轰击结束”(EOB)时, $^{11}\text{CO}_2$ 将被例如在氦气流中转移入 LAH 溶液中, 例如冷却的 0.1M 的 LAH 的四氢呋喃(THF)溶液。使 $^{11}\text{CO}_2$ 与 LAH 反应, 产生 $^{11}\text{CH}_3\text{O}^-$ 。溶剂(例如 THF)可以通过加热例如至 130 $^\circ\text{C}$ 而被除去。

流程图 3

在第三步(“中和”)中,使用例如布郎斯台德酸、例如磷酸中和所得的 $^{11}\text{CH}_3\text{O}^-$,形成相应的醇 $^{11}\text{CH}_3\text{OH}$ 。例如,在除去溶剂后,将 $^{11}\text{CH}_3\text{O}^-$ 冷却例如至 0°C ,加入磷酸(例如1ml 10%磷酸)。

流程图 4

然后,在第四步(“碘化”)中,使所得的 $^{11}\text{CH}_3\text{OH}$ 与氢碘酸(HI)反应。例如,将 $^{11}\text{CH}_3\text{OH}$ 转移、例如蒸馏至含HI的另一个反应中,并且加热例如至 $100-150^\circ\text{C}$ (例如 135°C),产生 $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ 。

流程图 5

然后,在第五步(“三氟甲磺酸酯形成”)中,使所得的 $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ 与合适的三氟甲磺酸盐、例如三氟甲磺酸银(AgCF_3SO_3)反应。该反应可以便利地使用柱法、例如使用填充了三氟甲磺酸银的柱进行。例如,参见Jewett, 1992。例如,将合适的柱(例如不锈钢HPLC C-18 Luna柱($250 \times 3 \text{ mm}$))疏松地填充粗三氟甲磺酸银,用例如玻璃棉保持固定。使用前,将该柱例如在氩气流、 300°C 下适当调节30分钟。然后使 $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ 在载气流、例如氩气流中通过加热至适当温度、例如约 $100-300^\circ\text{C}$ (例如约 200°C)的柱,从而产生所需的 $\text{CF}_3\text{S}(=\text{O})_2\text{O}-^{11}\text{CH}_3$ 。

流程图 6

在一个实施方案中, $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记吩噻嗪化合物或吩噻嗪样化合物的方法进一步包括(5)三氟甲磺酸酯形成的早期步骤。

在一个实施方案中,所述方法进一步包括(4)碘化和(5)三氟甲磺酸酯形成的早期步骤。

在一个实施方案中,所述方法进一步包括(3)中和、(4)碘化和(5)三氟甲磺酸酯形成的早期步骤。

在一个实施方案中,所述方法进一步包括(2)甲醇化物阴离子形成、(3)中和、(4)碘化和(5)三氟甲磺酸酯形成的早期步骤。

在一个实施方案中,所述方法进一步包括(1)照射、(2)甲醇化物阴离子形成、(3)中和、(4)碘化和(5)三氟甲磺酸酯形成的早期步骤。

自动化

在一个实施方案中, [^{11}C]-放射性标记吩噻嗪化合物或吩噻嗪样化合物的方法是部分或完全自动化的。

在一个实施方案中,所述方法是完全自动化的。

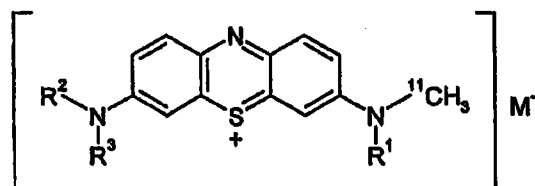
可以使用众所周知的仪器和技术使所述方法自动化。

[^{11}C]-放射性标记的吩噻嗪化合物或吩噻嗪样化合物

本发明的一个方面涉及通过本文所述的方法获得的或可通过本文所述的方法获得的 [^{11}C]-放射性标记的吩噻嗪和吩噻嗪样化合物。

本发明的一个方面涉及如本文所述的 [^{11}C]-放射性标记的吩噻嗪和吩噻嗪样化合物。

在一个实施方案中,所述的化合物为具有下式的 [^{11}C]-放射性标记的吩噻嗪化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 M^- 如本文所定义:



在一个实施方案中, $-\text{NHR}^1$ 独立地为 $-\text{NHMe}$ 。

在一个实施方案中, $-\text{NR}^2\text{R}^3$ 独立地为 $-\text{NH}_2$ 。

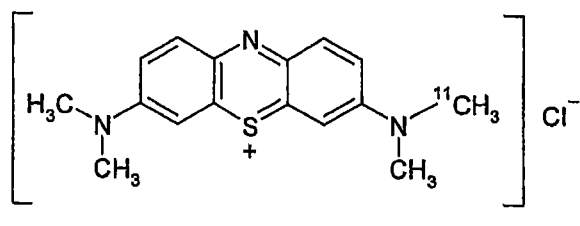
在一个实施方案中, $-\text{NR}^2\text{R}^3$ 独立地为 $-\text{NHMe}$ 。

在一个实施方案中, $-\text{NR}^2\text{R}^3$ 独立地为 $-\text{NMe}_2$ 。

在一个实施方案中, M^- 独立地为卤素离子。

在一个实施方案中, M^- 独立地为 Cl^- 。

在一个特别优选的实施方案中,所述的化合物为[N-甲基- ^{11}C]亚甲蓝:



组合物

本发明的一个方面涉及包含如本文所述的[^{11}C]-放射性标记的吩噻嗪和吩噻嗪样化合物的组合物。

本发明的一个方面涉及包含通过本文所述的方法获得的或可通过本文所述的方法获得的[^{11}C]-放射性标记的吩噻嗪和吩噻嗪样化合物的组合物。

在一个实施方案中,该组合物进一步包含药学上可接受的载体。

成像方法

本发明的一个方面涉及(例如 PET)成像方法,该方法使用如本文所述的[^{11}C]-放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物。

本发明的一个方面涉及(例如 PET)成像方法,该方法使用通过本文所述的方法获得的或可通过本文所述的方法获得的[^{11}C]-放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物。

本发明的一个方面涉及(例如 PET)成像方法,该方法包括本文所述的[^{11}C]-放射性标记吩噻嗪或吩噻嗪样化合物的方法的步骤作为另外的在先步骤。

在一个实施方案中,成像方法包括以下步骤:

- (i) 将[^{11}C]-放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物引入受试者;
- (ii) 对受试者(例如部分、整体)成像。

在一个实施方案中,(ii)对受试者成像的步骤为(ii)确定[^{11}C]-放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物在受试者(例如部分、整体)内存在和/或位置和/或量的步骤。

PET 成像方法是众所周知的。例如,参见 Czernin 等,2002; Goh 等,2003; Van Heertum 等,2003; Fowler 等,1999; Kennedy 等,1997。

例如, 在一个实施方案中, 该方法为包括以下步骤的 PET 成像方法:

- (i) 使用权利要求 1 至 45 中任意一项所述的方法制备 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物;
- (ii) 将所述化合物引入受试者; 和
- (iii) 对受试者(例如部分、整体)进行 PET 成像。

医疗方法

本发明的一个方面涉及如本文所述的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物, 其用在通过疗法治疗人或动物体(例如疾病情况)的方法中。

本发明的一个方面涉及通过本文所述的方法获得的或可通过本文所述的方法获得的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物, 其用在通过疗法治疗人或动物体(例如疾病情况)的方法中。

本发明的一个方面涉及如本文所述的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物在制备用于治疗疾病情况的药物中的用途。

本发明的一个方面涉及通过本文所述的方法获得的或可通过本文所述的方法获得的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物在制备用于治疗疾病情况的药物中的用途。

本发明的一个方面涉及如本文所述的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记吩噻嗪或吩噻嗪样化合物的方法作为制备用于治疗疾病情况的药物的方法的组成部分的用途。

本发明的一个方面涉及制备用于治疗疾病情况的药物的方法, 该方法包括如本文所述的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记吩噻嗪或吩噻嗪样化合物的步骤。

本发明的一个方面涉及如下(i)和(ii)在制备用于治疗疾病情况的药物中的用途:

- (i) 如本文所述的(未标记的)吩噻嗪化合物或(未标记的)吩噻嗪样化合物; 和
- (ii) $[^{11}\text{C}]$ 三氟甲磺酸甲酯($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}^{11}\text{CH}_3$)。

本发明的一个方面涉及治疗患者疾病情况的方法, 该方法包括对所述患者施用治疗有效量的如本文所述的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪

样化合物。

本发明的一个方面涉及治疗患者疾病情况的方法，该方法包括对所述患者施用治疗有效量的通过本文所述的方法获得的或可通过本文所述的方法获得的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物。

本发明的一个方面涉及治疗患者疾病情况的方法，该方法包括对所述患者施用治疗有效量的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物，并且该方法包括如本文所述的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记吩噻嗪或吩噻嗪样化合物的方法的步骤作为另外的在先步骤。

在一个实施方案中，所述的疾病情况为皮肤癌。

在一个实施方案中，所述的疾病情况为黑素瘤。

在一个实施方案中，所述的疾病情况为 tau 蛋白病。

在一个实施方案中，所述的疾病情况为阿尔茨海默病(AD)。

tau 蛋白病

如 Wischik 等, 2002 中所述, 本文所述类型的标记的吩噻嗪和吩噻嗪样化合物可以与“双股螺旋形细丝”(PHFs)结合并且可用作 tau 聚集物的配体。

因此, 这类化合物可以用在标记聚集的 PHF tau 的方法中, 例如, 目的在于诊断或预测 tau 蛋白病如阿尔茨海默病(AD)。

值得注意的是, tau 蛋白(及其异常功能或加工)可能在其中发挥作用的并不仅仅是阿尔茨海默病。神经变性疾病如皮-尼病和进行性核上麻痹(PSP)的发病机制似乎与病理性截断的 tau 聚集物分别在齿状回和新皮质的星形锥体细胞中蓄积有关。其它的痴呆包括: 额颞叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD); 与第 17 条染色体相关的帕金森综合征(FTDP-17); 脱抑制-痴呆-帕金森综合征-肌萎缩复合体(DDPAC); 苍白球-脑桥-黑质变性(PPND); Guam-ALS 综合征; 苍白球-黑质-底丘脑核变性(pallido-nigro-luysian degeneration, PNLD); 皮质基底节变性(CBD)等(例如, 参见 Wischik 等, 2000, 尤其是其中的表 5.1)。这些疾病中的每一种均主要或部分以异常 tau 聚集为特征, 其在本文中被称为“tau 蛋白病”。

特别地，所述的化合物可用于评价例如可能被认为患有任意一种上述疾病的受试者的与 tau 蛋白病相关的神经元纤维变性。

诊断或预测方法

本发明的一个方面涉及如本文所述的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物，其用在对人或动物体实施的诊断或预测方法(例如疾病情况的诊断或预测方法)中。

本发明的一个方面涉及通过本文所述的方法获得的或可通过本文所述的方法获得的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物，其用在对人或动物体实施的诊断或预测方法(例如疾病情况的诊断或预测方法)中。

本发明的一个方面涉及诊断或预测方法(例如疾病情况的诊断或预测方法)，该方法使用如本文所述的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物。

本发明的一个方面涉及诊断或预测方法(例如疾病情况的诊断或预测方法)，该方法使用通过本文所述的方法获得的或可通过本文所述的方法获得的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物。

本发明的一个方面涉及诊断或预测方法(例如疾病情况的诊断或预测方法)，该方法使用如本文所述的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物，并且该方法包括如本文所述的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记吩噻嗪或吩噻嗪样化合物的方法的步骤作为另外的在先步骤。

本发明的一个方面涉及如本文所述的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物在制备用于诊断或预测疾病情况的药物(例如诊断或预测试剂)中的用途。

本发明的一个方面涉及通过本文所述的方法获得的或可通过本文所述的方法获得的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物在制备用于诊断或预测疾病情况的药物(例如诊断或预测试剂)中的用途。

本发明的一个方面涉及如本文所述的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记吩噻嗪或吩噻嗪样化合物的方法作为制备适于用在诊断或预测方法(例如疾病情况的诊断或预测方法)中的诊断或预测试剂的方法的组成部分的用途。

本发明的一个方面涉及制备用于诊断或预测(例如疾病情况的诊断或预测)的药物的方法,该方法包括如本文所述的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记吩噻嗪或吩噻嗪样化合物的步骤。

本发明的一个方面涉及如下(i)和(ii)在制备用于诊断或预测疾病情况的药物(例如诊断或预测试剂)中(例如在其制备方法中)的用途:

(i) 如本文所述的(未标记的)吩噻嗪化合物或(未标记的)吩噻嗪样化合物; 和

(ii) $[^{11}\text{C}]$ 三氟甲磺酸甲酯($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}^{11}\text{CH}_3$)。

在一个实施方案中,所述的疾病情况为 tau 蛋白病。

在一个实施方案中,所述的疾病情况为阿尔茨海默病(AD)。

在一个实施方案中,所述的诊断或预测方法将确定受试者的 AD 状态。

在一个实施方案中,所述的诊断或预测方法包括如本文所述的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记吩噻嗪或吩噻嗪样化合物的方法的步骤作为另外的在先步骤。

在一个实施方案中,所述的诊断或预测方法包括以下步骤:

(i) 将 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物引入受试者;

(ii) 测定 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物在受试者体内的存在和/或位置和/或量;

(iii) 将(ii)中所进行的测定的结果与受试者的疾病情况相关联。

在一个实施方案中,在如本文所述的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记吩噻嗪或吩噻嗪样化合物的方法后,进行以下另外的步骤:

(i) 将 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物引入受试者;

(ii) 测定 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物在受试者体内的存在和/或位置和/或量;

(iii) 将(ii)中所进行的测定的结果与受试者的疾病情况相关联。

例如,在一个实施方案中,tau 蛋白病的诊断或预测方法包括以下步骤:

(i) 将 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物引入受试者;

(ii) 测定与受试者脑中聚集的 PHF tau 结合的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻

噻或吩噻嗪样化合物的存在和/或量;

(iii) 将(ii)中所进行的测定的结果与受试者的 tau 蛋白病(例如 AD)状态相关联。

在一个实施方案中,在如本文所述的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记吩噻嗪或吩噻嗪样化合物的方法后,进行以下另外的步骤:

(i) 将 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物引入受试者;

(ii) 测定与受试者脑中聚集的 PHF tau 结合的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物的存在和/或量;

(iii) 将(ii)中所进行的测定的结果与受试者的 tau 蛋白病(例如 AD)状态相关联。

治疗

在治疗病情的上下文中,本文所用的术语“治疗”一般涉及对人或对动物(例如在兽医应用中)的治疗和疗法,其中获得了一些所需的治疗作用,例如抑制病情发展,并且包括减缓发展速度、使发展速度停止、使病情消退、改善病情和治愈病情。还包括作为预防措施的治疗(即预防、防止)。

本文所用的术语“治疗有效量”涉及活性化合物或包括活性化合物的物质、组合物或剂型的量,当按照所需治疗方案进行施用时可有效地产生与合理的有益作用/风险比相称的一些所需的治疗作用。

术语“治疗”包括组合治疗和疗法,其中两种或更多种治疗或疗法被例如依次或同时组合使用。治疗和疗法的实例包括但不限于化疗(施用活性剂,包括例如药物、抗体(例如在免疫疗法中)、前体药物(例如在光动力疗法、GDEPT、ADEPT 中等);手术;放疗;和基因疗法。

施用途径

可以通过任意便利的施用途径对受试者/患者施用 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物或包含它的药物组合物,无论是全身施用/外周施用还是局部施用(即在所需作用的部位施用)均可。

施途径包括但不限于:口服(例如通过摄入);口含;舌下;透皮(包括例如通过贴剂、硬膏剂等);穿粘膜(包括例如通过贴剂、硬膏剂等);鼻

内(例如通过鼻腔喷雾剂);眼(例如通过滴眼剂);肺(例如通过吸入或吹入疗法,使用例如气雾剂,例如通过口或鼻);直肠(例如通过栓剂或灌肠剂);阴道(例如通过阴道栓);胃肠外,例如通过注射,包括皮下、真皮内、肌肉内、静脉内、动脉内、心内、鞘内、脊柱内、囊内、囊下、眼眶内、腹膜内、气管内、表皮下、关节内、蛛网膜下和胸骨内(包括例如管内(intracatheter)注射入脑);植入长效制剂或贮库制剂,例如皮下或肌肉内植入。

受试者/患者

受试者/患者可以是动物、哺乳动物、有胎盘类哺乳动物、有袋类动物(例如袋鼠、袋熊)、单孔类动物(例如鸭嘴兽)、啮齿类动物(例如豚鼠、仓鼠、大鼠、小鼠)、鼠科动物(例如小鼠)、兔类动物(例如兔)、鸟类(例如鸟)、犬科动物(例如犬)、猫科动物(例如猫)、马科动物(例如马)、猪类(例如猪)、羊类(例如绵羊)、牛类(例如奶牛)、灵长类、猿猴类(例如猴或猿)、猴类(例如狒猴、狒狒)、猿(例如大猩猩、黑猩猩、猩猩、长臂猿)或人。

此外,所述的受试者/患者可以为其任意发育形式,例如胎儿。

在一个优选的实施方案中,所述的受试者/患者为人。

制剂

尽管可能单独使用(例如施用) [^{11}C]-放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物,但是经常优选将其制成制剂。

本发明的一个方面涉及包含通过本文所述的方法获得的或可通过本文所述的方法获得的 [^{11}C]-放射性标记的吩噻嗪和吩噻嗪样化合物以及载体的组合物。

本发明的一个方面涉及包含如本文所述的 [^{11}C]-放射性标记的吩噻嗪和吩噻嗪样化合物以及载体的组合物。

在一个实施方案中,所述组合物为包含如本文所述的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物(例如制剂、制品、药剂)。

在一个实施方案中,所述组合物为一种药物组合物,其包含至少一种如本文所述的化合物以及本领域技术人员众所周知的一种或多种其它药学

上可接受的成分,包括但不限于药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂、佐剂、填充剂、缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、润滑剂、稳定剂、增溶剂、表面活性剂(例如湿润剂)、掩蔽剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。

在一个实施方案中,所述组合物进一步包含其它活性剂,例如其它治疗剂或预防剂。

合适的载体、稀释剂、赋形剂等可以在标准药学教科书中找到。例如,参见: *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 第2版 (M. Ash 和 I. Ash 编辑), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, New York, USA); *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第20版, pub. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; 和 *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 第2版, 1994。

本发明的另一个方面涉及制备药物组合物的方法,其包括将至少一种如本文所述的 $[^{11}\text{C}]$ -放射性标记的吩噻嗪或吩噻嗪样化合物与本领域技术人员众所周知的一种或多种其它药学上可接受的成分例如载体、稀释剂、赋形剂等混合。如果配制成离散单元(例如片剂等),则每个单元含有预定量(剂量)的活性化合物。

本文所用的术语“药学上可接受的”涉及在健康医学判断范围内适用于接触所述受试者(例如人)的组织、但没有过度毒性、刺激、变态反应或其它问题或并发症、与合理的有益作用/风险比相称的化合物、成分、物质、组合物、剂型等。各载体、稀释剂、赋形剂等也必须是“可接受的”,其含义是与制剂中的其它组分相容。

可以通过制药领域众所周知的任意方法制备制剂。这类方法包括将活性化合物与构成一种或多种辅助成分的载体合并在一起的步骤。一般而言,通过将活性化合物与载体(例如液体载体、固体细粉载体等)均匀和紧密地合并在一起且如果需要,然后使产物成形来制备制剂。

可以将制剂配制成提供快速释放或缓慢释放;立即释放、延迟释放、定时释放或持续释放;或其组合。

适合于胃肠外施用(例如通过注射进行胃肠外施用)的制剂包括水性或

非水性的、等张的、无热原的、无菌液体(例如溶液、混悬液), 其中活性成分被溶解、混悬或以其它方式提供(例如在脂质体或其它微粒中)。这类液体还可以含有其它药学上可接受的成分, 如抗氧化剂、缓冲剂、防腐剂、稳定剂、抑菌剂、助悬剂、增稠剂和使制剂与预期接受者的血液(或其它相关体液)等张的溶质。赋形剂的实例包括例如水、醇、二醇、甘油、植物油等。用于这类制剂的合适的等张载体的实例包括氯化钠注射液、林格氏液或乳酸林格氏注射液。通常, 活性成分在液体中的浓度为约 1ng/ml 至约 10 μ g/ml, 例如约 10ng/ml 至约 1 μ g/ml。制剂可以存在于单元剂量或多剂量密封容器中, 例如安瓿和小瓶, 并且可以以冷冻干燥(冻干)的状态贮存, 其仅需在使用前即刻加入无菌液体载体例如注射用水即可使用。临时注射溶液和混悬液可以由无菌粉末、颗粒和片剂制备。

剂量

本领域技术人员可以理解的是, 活性化合物和包含活性化合物的组合物的适当剂量可以因患者而异。确定最佳剂量一般包括平衡治疗有益作用的水平与任何风险或有害副作用。选择的剂量水平取决于多种因素, 包括但不限于具体化合物的活性、施用途径、施用时间、化合物的排泄速率、治疗持续时间、组合使用的其它药物、化合物和/或物质、病情的严重程度以及患者的种类、性别、年龄、体重、总体健康状况和既往医疗史。化合物的量和施用途径最终由医师、兽医或临床医师慎重决定, 但是一般而言, 所选择的剂量应在作用部位达到可产生所需作用、但不会导致重大有害或不良副作用的局部浓度。

在整个治疗过程中, 所述施用可以以一个剂量、连续或间断地(例如以适当时间间隔施用的分剂量)来实现。确定最有效的施用手段和剂量的方法是本领域技术人员众所周知的, 并且将随用于疗法的制剂、疗法目的、所治疗的靶细胞和所治疗的受试者的不同而改变。可以用治疗医师、兽医或临床医师选择的剂量水平和模式进行单次或多次施用。

一般而言, 活性化合物的合适剂量在约 100ng 至约 25mg (更通常地约 1 μ g 至约 10mg)/千克受试者体重/天的范围内。如果活性化合物为盐、酯、

酰胺、前体药物等，则所施用的量基于母体化合物进行计算，从而所用的实际重量成比例增加。

实施例

提供以下实施例仅用于对本发明进行举例说明，而不用来限定如本文所述的本发明的范围。

化学物质和溶剂

除非另有说明，否则所有试剂均购自 Sigma-Aldrich 且不需进一步纯化直接使用。按照标准操作步骤将所用的所有溶剂纯化并脱气。

分析方法

标记的化合物的所有分析均用 GynkotheK HPLC 系统(P580 泵)和与 BIOSCAN NaI 检测器(B-FC-3200)串联的可变波长 UV/VIS 检测器(在 664 nm 下)进行。使用 Phenomenex Luna C-18 柱(150 × 3.0 mm, 粒径: 5 μ m)操作 HPLC 系统。通过将 0.75% 乙酸和 0.25% 甲磺酸加入到 HPLC 级乙腈和蒸馏水的混合物(1:4)中制备洗脱液。将洗脱液过滤并在使用前用氮脱气。将流速设定在 1 ml/分钟。

三氟甲磺酸银柱的制备

按照 Jewett, 1992 所述的方法制备三氟甲磺酸银(三氟甲烷磺酸银)柱。将粗三氟甲磺酸银(1.0g)和 Graphpac-GC 80/100(2.0g, Alltech)研磨成均匀混合物。用所述混合物在中心区疏松填充(10cm 长)空不锈钢 HPLC C-18 Luna 柱(250 × 3 mm), 为了束缚填充物质, 然后在填柱的两端装上玻璃棉。在第一次反应前, 将柱插入管形炉(Carbolite 炉)并且在 300℃、氩气流下调节 30 分钟。

[¹¹C]二氧化碳放射合成

利用 ¹⁴N(p, α)¹¹C 核反应通过对气体混合物(98% N₂, 2% O₂)进行质子轰击制备 [¹¹C]二氧化碳。将气体靶标加压至 270psi (1.9MPa), 在苏格兰阿柏丁的 John Mallard Scottish P. E. T. Centre 用 CTI RDS-111 回旋加速器

所产生的 11 MeV 质子进行照射。通常使用用 27 μ A 束流进行照射 10 分钟。

[¹¹C]甲基碘放射合成

按照常规的氢化铝锂(LAH)/氢碘酸(HI)法(例如, 参见 Crouzel 等, 1987)制备[¹¹C]甲基碘。在“轰击结束”(EOB)时, 将[¹¹C]二氧化碳从处于氦气流中的靶标转移至遥控的自动化[¹¹C]甲基碘组件中, 在其中使它通入 200 μ l 冷却的 0.1M LAH 的四氢呋喃(THF)溶液。使[¹¹C]二氧化碳与 LAH 反应, 生成[¹¹C]甲醇化物阴离子。然后将第一个反应容器加热至 130 $^{\circ}$ C 以蒸发溶剂。在完全蒸发 THF 后, 将反应容器的内含物冷却至 0 $^{\circ}$ C 并加入 1ml 10%磷酸以合成[¹¹C]甲醇。然后将[¹¹C]甲醇蒸馏入含有 600 μ l 氢碘酸(HI)的第二个容器中。将第二个反应容器加热至 135 $^{\circ}$ C 以产生平均 4.8GBq 的[¹¹C]甲基碘。平均比活性为 780GBq/mmol。

[¹¹C]三氟甲磺酸甲酯放射合成

按照 Jewett, 1992 所述的方法制备[¹¹C]三氟甲磺酸甲酯([¹¹C]三氟甲烷磺酸甲酯)。在氦气流中, 使[¹¹C]甲基碘通过与[¹¹C]甲基碘组件串联的三氟甲磺酸银 graphpac 柱。将该柱插入在 200 $^{\circ}$ C 下操作的管形炉中, 从而合成了平均 2.0GBq 的[¹¹C]三氟甲磺酸甲酯。

[N-甲基-¹¹C]亚甲蓝放射合成

使用[¹¹C]三氟甲磺酸甲酯由天青 B 制备[N-甲基-¹¹C]亚甲蓝。在含有天青 B (1mg, 3.27 μ mol)和碳酸钾(K₂CO₃) (20mg, 144.72 μ mol)在 1.5mL 蒸馏水中的溶液的反应容器中截留[¹¹C]三氟甲磺酸甲酯。在收集[¹¹C]三氟甲磺酸甲酯后, 将溶液在室温下(RT, 20 $^{\circ}$ C)搅拌 5 分钟。

将溶液转移至阳离子交换柱(Waters, Sep-Pak Accell Plus CM)上, 用 5ml 乙醇和 15ml 蒸馏水洗涤。然后用 10ml 无菌 0.9% w/v 氯化钠溶液洗脱该柱, 得到[N-甲基-¹¹C]亚甲蓝。通过 HPLC 测定最终溶液的放射化学纯度和比活性。

通过与商购亚甲蓝样品共同进行证实了放射性标记的产物的身份。UV-色谱图中的保留时间与放射性色谱图中的[N-甲基-¹¹C]亚甲蓝的保留时间相同。

在所有情况下,基于 $[^{11}\text{C}]$ 甲基碘以平均 4-6%的放射化学产率获得了放射化学纯度大于 97%的[N-甲基- ^{11}C]亚甲蓝。平均比活性为 $1.5\text{GBq}/\mu\text{mol}$ 。

分析型 HPLC 显示产物的放射化学纯度 >97%,放射化学产率为 4-6%,并且在 7.8 分钟的相同保留时间时与商购亚甲蓝样品共同洗脱(参见图 2)。

平均而言,正如 UV 检测光谱所测定的那样,在产物洗涤物中发现仅有 7-10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的天青 B。

从 EOB 开始的总合成时间为 35 分钟。

上文已经描述了本发明的原理、优选实施方案和操作方式。然而,不应将本发明曲解为仅限于所述的特定实施方案。而应将上述实施方案看作非限制性的举例说明,并且应当理解的是,本领域技术人员可以在不脱离所附权利要求所定义的本发明范围的情况下对那些实施方案进行改变。

参考文献

上文引述了许多专利和出版物,目的在于更完整地描述和披露本发明和本发明所涉及领域的状态。下文提供了这些参考文献的完整引述。将这些参考文献的全部内容引入本发明的公开内容作为参考,其引用程度将如同将每篇参考文献具体地和逐一地引入作为参考。

Bolton R, 2001, “同位素甲基化” J. Labelled Comp. Radiopharm., 第 44 卷, 第 701-736 页。

Cancer Research UK Website. <http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/specificcancers/15216>.

Crouzel C, Långström B, Pike VW, Coenen H, 1987, “对 $[^{11}\text{C}]$ 甲基碘实际生产的建议” Appl. Radiat. Isot., 第 38 卷, 第 601-603 页。

Czernin J 等, 2002, “正电子发射断层扫描: 目前和未来的应用” Annual Review of Medicine, 第 53 卷, 第 89-112 页。

Fowler JS 等, 1999, “PET 和药物研究与开发” Journal of Nuclear Medicine, 第 40 卷, 第 7 期, 第 1154-1163 页。

- Goh ASW 等, 2003, “临床正电子发射断层成像-目前的应用” Annals Academy of Medicine Singapore, 第 32 卷, 第 4 期, 第 507-517 页。
- Iwata R, Pascali C, Bogni A, Miyake Y, Yanai K, Ido T, 2001, “由 $[^{11}\text{C}]$ 三氟甲磺酸甲酯自动化制备 $[^{11}\text{C}]$ 雷氯必利的简单环法” Appl. Radiat. Isot., 第 55 卷, 第 17-22 页。
- Jewett DM, 1992, “ $[^{11}\text{C}]$ 三氟甲磺酸甲酯的简单合成” Appl. Rad. Isot., 第 43 卷, 第 1383-1385 页。
- Kennedy SH 等, 1997, “情感障碍中的功能性神经成像综述: 正电子发射断层扫描术和抑郁症” Canadian Journal of Psychiatry-Revue Canadienne de Psychiatrie, 第 42 卷, 第 5 期, 第 467-475 页。
- Link EM, Blower PJ, Costa DC, Lane DM, Lui D, Brown RSD, EII PJ, Spittle MF, 1998, “用放射性碘化的亚甲蓝早期检测黑素瘤转移” Eur. J. Nucl. Med., 第 25 卷, 第 1322-1329 页。
- Lundkvist C, Sandell J, Någren K, Pike VW, Halldin C, 1998, “通过使用 $[^{11}\text{C}]$ 三氟甲磺酸甲酯对 PET 放射性配体 $[^{11}\text{C}]$ FLB 457、 $[^{11}\text{C}]$ MDL 和 $[^{11}\text{C}]\beta\text{-CIT-FE}$ 进行改进合成” J. Labelled Comp. Radiopharm., 第 41 卷, 第 545-556 页。
- Någren K, Halldin C, 1998, “用 $[^{11}\text{C}]$ 三氟甲磺酸甲酯进行酰胺和硫醇官能团的甲基化, 以 $[^{11}\text{C}]\text{NMSP}$ 、 $[^{11}\text{C}]\text{氟马西尼}$ 和 $[^{11}\text{C}]\text{甲硫氨酸}$ 为例” J. Labelled Comp. Radiopharm., 第 41 卷, 第 831-841 页。
- Någren K, Müller L, Halldin C, Swahn CG, Lehtikainen P, 1995, “通过使用 $[^{11}\text{C}]$ 三氟甲磺酸甲酯对一些常用的 PET 放射性配体进行改进合成” Nucl. Med. Biol., 第 22 卷, 第 235-239 页。
- Potts AM, 1964, “葡萄膜色素与多环化合物的反应” Invest. Opthmol. Visual. Sci., 第 3 卷, 第 405-416 页。
- Van Heertum RL 等, 2003, “痴呆评价中的正电子发射断层扫描术和单光子发射计算机断层扫描术脑成像” Seminars in Nuclear Medicine, 第 33 卷, 第 1 期, 第 77-85 页。

Wischik 等, 2000, “阿尔茨海默病的神经生物学” The Molecular and Cellular Neurobiology Series, Dawbarn 等编辑, (Bios Scientific Publishers, Oxford).

Wischik 等, 2002, “神经原纤维标记” 2002 年 9 月 26 日公开的公开号为 WO 02/075318 的国际(PCT)专利申请。

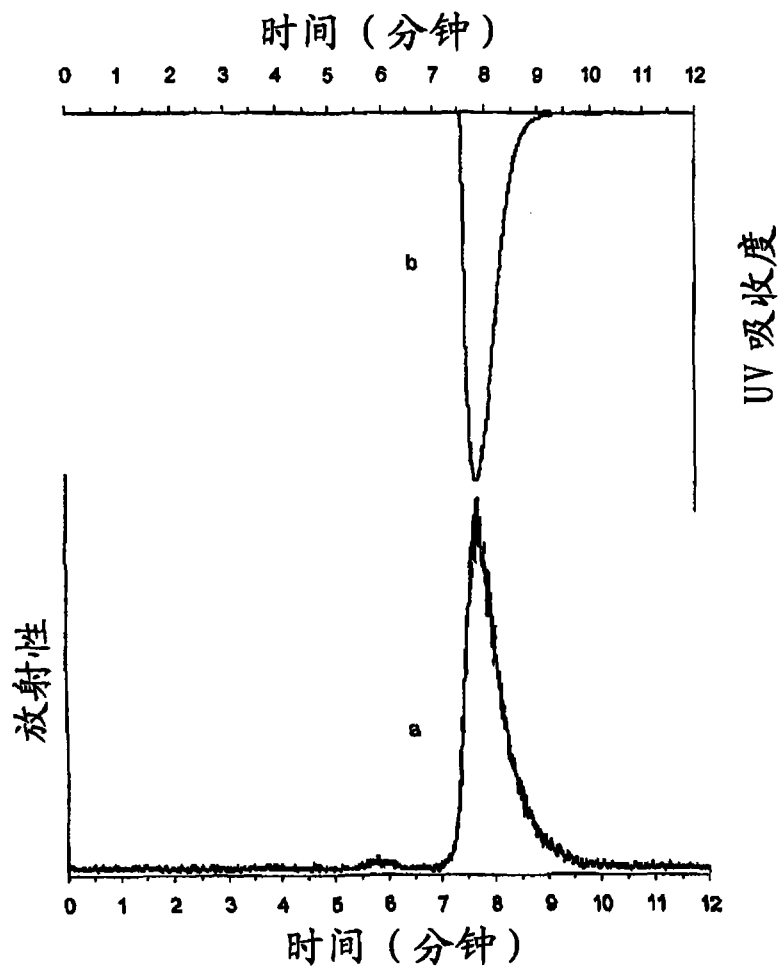


图 1