



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101293878 B

(45) 授权公告日 2010. 12. 15

(21) 申请号 200710039985. 9

A61B 5/00 (2006. 01)

(22) 申请日 2007. 04. 25

A61B 6/00 (2006. 01)

(73) 专利权人 中国科学院上海应用物理研究所
地址 201808 上海市嘉定区宝嘉公路 2019 号

(56) 对比文件

CN 1535268 A, 2004. 10. 06, 权利要求 1-43, 说明书 49-51 页.

CN 1784392 A, 2006. 06. 07, 说明书第 9-21, 44-49 页; 权利要求 21-29.

(72) 发明人 尹端沚 郑明强 张岚 乔金平

W0 2006014381 A2, 2006. 02. 09, 说明书 11-19, 权利要求 1-18.

(74) 专利代理机构 上海智信专利代理有限公司
31002

W0 03068269 A1, 2003. 08. 21, 权利要求 1-8.

代理人 薛琦

审查员 彭斌

(51) Int. Cl.

C07D 277/66 (2006. 01)

A61K 49/10 (2006. 01)

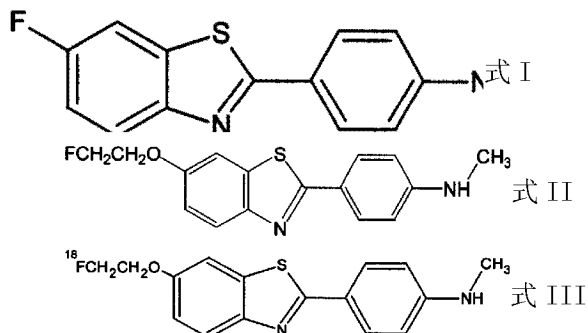
权利要求书 2 页 说明书 11 页 附图 5 页

(54) 发明名称

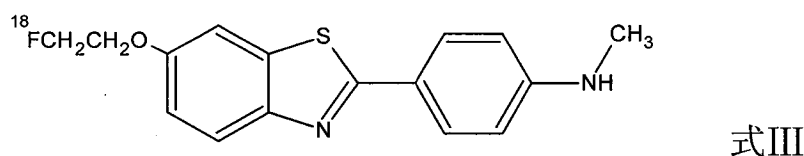
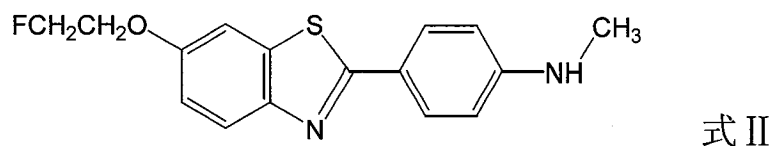
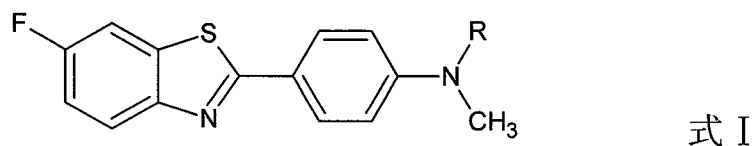
苯并噻唑苯胺类化合物及其制备方法和应用

(57) 摘要

一类如式 I-III 所示的苯并噻唑苯胺类化合物; 其中 R 为 H 或 CH₃。其具有比现有化合物 2-(4'-甲胺苯基)-6-羟基苯并噻唑更高的淀粉样蛋白特异结合活性。本发明还公开了其制备方法和在检测或显像淀粉样蛋白沉积和神经纤维缠结中的应用。该制备方法简单, 其中位置选择性的 ¹⁸F 标记方法为首次公开。该应用为首次采用 PET 成像技术成功显象活体啮齿类动物痴呆模型与正常样本脑内淀粉样蛋白沉积差异, 以及首次应用核黄素类衍生物同时靶向淀粉样蛋白沉积和神经纤维缠结。



1. 一类苯并噻唑苯胺类化合物：如式 I 所示的 2-(4'-(甲胺或二甲胺)苯基)-6-氟苯并噻唑，如式 II 所示的 2-(4'-甲胺苯基)-6-氟乙氧基苯并噻唑，及如式 III 所示的 [氟-18]2-(4'-甲胺苯基)-6-氟乙氧基苯并噻唑；



其中，R 为 H 或 CH₃。

2. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的 2-(4'-(甲胺或二甲胺)苯基)-6-氟苯并噻唑的制备方法，包括如下步骤：120 ~ 200℃ 下，将 2-氨基-5-氟苯硫醇与 4-甲胺苯甲酸或 4-(二甲胺)苯甲醛在惰性气体保护下，进行反应即可。

3. 如权利要求 1 所述的如式 II 所示的 2-(4'-甲胺苯基)-6-氟乙氧基苯并噻唑的制备方法，包括如下步骤：在非质子溶剂中，将物质的量比为 10 : 1 ~ 1 : 10 的 2-(4'-甲胺苯基)-6-羟基苯并噻唑和对甲基苯磺酸氟乙酯，加入无水碱金属碳酸盐，碱金属碘化物使反应溶剂饱和，进行反应，即可。

4. 如权利要求 3 所述的苯并噻唑苯胺类化合物的制备方法，其特征在于：所述的无水碱金属碳酸盐为碳酸钾，碳酸钠。

5. 如权利要求 3 所述的苯并噻唑苯胺类化合物的制备方法，其特征在于：所述的碱金属碘化物为碘化钾，碘化钠。

6. 如权利要求 3 所述的制备方法，其特征在于：所述的反应的温度为 80 ~ 120℃。

7. 如权利要求 1 所述的如式 III 所示的 [氟-18]2-(4'-甲胺苯基)-6-氟乙氧基苯并噻唑的制备方法，包括如下步骤：碱金属碳酸盐饱和的无水乙腈或 N, N 二甲基亚砜中，1 ~ 10mg 的 2-(4'-甲胺苯基)-6-羟基苯并噻唑，与新鲜制备的 1 ~ 1000mCi [氟-18] 氟乙基对甲苯磺酸酯进行反应，即可。

8. 如权利要求 7 所述的苯并噻唑苯胺类化合物的制备方法，其特征在于：所述的碱金属碳酸盐为碳酸钾或碳酸钠。

9. 如权利要求 7 所述的制备方法，其特征在于：所述反应温度为 80 ~ 160℃。

10. 如权利要求 7 所述的方法，其特征在于：所述反应的时间为 2 ~ 60 分钟。

11. 如权利要求 7 所述的方法，其特征在于：所述的反应完成后，将产物经高效液相色谱分离制备，即可。

12. 如权利要求 1 所述的苯并噻唑苯胺类化合物在制备检测或显像动物、人体或组织内淀粉样蛋白沉积的药物或其药物有效成分中的应用。

13. 如权利要求 12 所述的应用，其特征在于：所述的药物为正电子发射计算机断层成

像技术显像或荧光显像技术或磁共振显像技术药物。

苯并噻唑苯胺类化合物及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一类新颖的苯并噻唑苯胺类化合物, 以及其制备方法和在检测或显像动物或人体组织内淀粉样蛋白沉积中的应用。

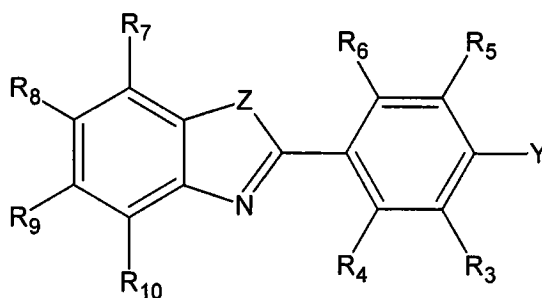
背景技术

[0002] 早老性痴呆 (Alzheimer's disease, AD) 是常见的一种老年性痴呆, 该类病人占痴呆病人总数的 60 ~ 70%, 其特征为不可逆的记忆损伤, 持续的认知衰退, 以及行为紊乱。发病后病人一般可活 5—20 年, 已成为继心脏病、肿瘤和中风之后的第四位死亡原因 (卢祖能等主编, 实用肌电图学. 北京: 人民卫生出版社, 2000, p878 ~ 880)。其病理学特征包括细胞外的 β -淀粉样蛋白 (β -amyloid, $A\beta$) 纤维沉积, 细胞内的由高度磷酸化 Tau 蛋白形成的神经纤维缠结, 以及神经递质的损伤 (Nordberg A., Neurology, 2004, 3, 519)。检测死者脑中是否存在大量的淀粉样蛋白沉积和神经纤维缠结是目前临床确诊老年性痴呆的唯一方法。

[0003] 核黄素-S (Thioflavin-S, TFS) 和核黄素-T (Thioflavin-T, TFT) 是针对脑切片中 β -淀粉样蛋白斑块的染料。核黄素曾被用作研发与 β -淀粉样蛋白结合化合物的药物载体。其衍生物如 ^3H -BTA-1 ([^3H]2-(4'-甲胺苯基)-6-氢苯并噻唑) 以及 ^{11}C -6-OH-BTA-1 (PIB) ([^{11}C -11]2-(4'-甲胺苯基)-6-羟基苯并噻唑), 在纳米尺径与早老性痴呆病人尸检脑组织的结合有潜力。多光子显微镜活体转基因鼠实验表明了有荧光发射的 PIB 能穿过血脑屏障, 标记淀粉样蛋白沉积, 然后从脑中清除。从核黄素-T 发展起来的 ^{125}I -TZDM ([^{125}I -125]2-(4'-二甲胺苯基)-6-碘苯并噻唑) 是目前为止与淀粉样蛋白 $A\beta_{1-40}$ 结合力最强的化合物 (0.06nM)。Kung 及其同事最近报道了一种新的核黄素衍生物 ^{125}I -IMPY ([^{125}I -125]6-碘-2-(4'-N,N-二甲胺) 苯基咪唑并 [1,2-a] 吡啶), 用于标记转基因鼠的老年斑获得成功, 此衍生物成为另一潜在单光子发射断层显像成像技术 (SPECT) 显像的淀粉样蛋白示踪剂 (Nichols L., Pike V. W., Cai L.-S., et al, Biol Psychiatry, 2006, 59, 940)。Makoto H. 等人利用含有 ^{19}F 元素并与淀粉样蛋白亲和力较高的化合物作为核磁共振成像增强剂, 在活体检测淀粉样斑块的实验中取得突破进展 (Makoto, H.; Iwata, N.; Matsuba, Y.; Sato, K.; Sasamoto, K.; Saido, T. C. Nature neuroscience 2005, 8, 4, 527)。但因为使用的化学量较大, 造成对活体的损伤, 故目前还没有可能进入临床研究, 在动物体内的研究有受到限制。

[0004] W. E. 克伦克和 C. A. 小马蒂斯 Y. 王在 2000 年 8 月 24 日申请了 US 申请 60/227601, 并在 2001 年 8 月 24 日申请了中国专利, 并于 2004 年 10 月 6 日公开。公开号 CN15352/68A。该专利公开了系列化合物, 及其制备方法和在成像体内淀粉样蛋白沉积中的医药用途。该专利涵盖了如下结构化合物:

[0005]



[0006] 结构 D(01817884.7 说明书第 6/51 页)

[0007] 其中 Z 是 S、NR'、O、或 C(R')₂; Y 是 NR¹R²、OR² 或 SR²; 其中每个 R³-R¹⁴ 分别选自 H、F、Cl、Br、I、低级烷基、(CH₂)_nOR' (其中 n = 1, 2 或 3)、CF₃、CH₂-CH₂X、O-CH₂CH₂X、O-CH₂CH₂CH₂X (其中 X = F、Cl、Br 或 I) 等; 在优选实施方案中, 结构 D 的取代基 R³-R¹⁴ 至少一个选自: ¹³¹I、¹²³I、⁷⁶Br、⁷⁵Br、¹⁸F、CH₂CH₂X*、O-CH₂-CH₂-CH₂X*、O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂X* (其中 X* = ¹³¹I、¹²³I、⁷⁶Br、⁷⁵Br、¹⁸F)、¹⁹F、¹²⁵I 等。该专利中虽包含了本发明的化合物结构, 但是在其尤其优选的实施方案和具体实施例中, 并不包括此类化合物, 同时该专利也没有提供本专利化合物具有的靶向神经纤维缠结的性质。

[0008] 该专利中仅有涉及 ¹¹C 标记的具体实施例, 并未有涉及到 ¹⁸F 标记的实验内容和数据, 且 ¹⁸F 标记与 ¹¹C 标记对于本技术领域人员来说是完全不同的两种技术, 位置选择性的 ¹⁸F 标记的方法也并非本领域常规技术。其具体实施例中, 合成噻唑环的方法步骤多, 条件相对苛刻, 不易应用于常规生产。

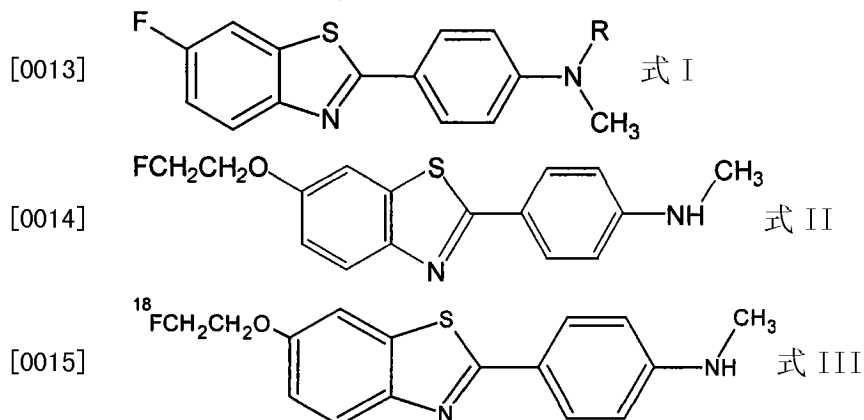
[0009] Lockhart A. 在近期的文献中评价了目前已进入临床, 用于早期诊断 AD 的 PET 小分子探针: [¹¹C]-PIB, [¹¹C]-SB13 和 [¹⁸F]-FDDNP (Lockhart A., DrugDiscovery Today, 2006. 12Volume11, Numbers3/24, :1093-1099)。[¹⁸F]-FDDNP 进入临床研究最早, 它能同时靶向淀粉样斑块和神经纤维缠结, 但在感兴趣区域的浓集只比参照区高出 30%, 特异性不强。[¹¹C]-PIB, [¹¹C]-SB13 显示出较高特异性 (高出 50-100%), 不过 [¹¹C]-PIB 临床患者数远远多于 [¹¹C]-SB13, 结果更加可靠。这三种化合物的优良性质使它们成为潜在的早期诊断 AD 的 PET 小分子探针, 尤其是 [¹¹C]-PIB。

[0010] 但是另人惊讶的是 [¹¹C]-PIB 在患者脑中的结果却没能模型动物中显现出来。Mathis C.A 等发表的文献 (Klunk W.E., Lopresti B.J., and Mathis C.A., et al; The Journal of Neuroscience, November 16, 2005 • 25 (46) :10598—10606) 中, 将 [¹¹C]-PIB 在早老基因 1/ 淀粉样前体蛋白转基因小鼠模型 (该小鼠脑内表达较多的淀粉样蛋白沉积) 脑中进行小动物 PET 显像实验表明, 模型小鼠脑中分布并未比正常小鼠脑中显著增加。体外实验表明, 该小鼠模型脑内的淀粉样蛋白沉积不能与 [¹¹C]-PIB 特异结合。

[0011] 现有技术在行为学和病理学均与痴呆病人相同的模型动物及其活体 (如大鼠或小鼠) 评价的研究中, 还未见有成功的采用 PET 成像其与正常样本差异成功的公开文献。

发明内容

[0012] 本发明的目的是公开了一类苯并噻唑苯胺类化合物: 如式 I 所示的 2-(4'-二甲胺苯基)-6-氟苯并噻唑 (F-N, N-Me, R = CH₃), 或 2-(4'-甲胺苯基)-6-氟苯并噻唑 (F-N-Me, R = H); 式 II 所示的 2-(4'-甲胺苯基)-6-氟乙氧基苯并噻唑 (O-FEt-PIB); 及如式 III 所示的 [氟-18]2-(4'-甲胺苯基)-6-氟乙氧基苯并噻唑 ([¹⁸F]O-FEt-PIB)。



[0016] 其中, R 为 H 或 CH₃。

[0017] 本发明的另一目的是公开如式 I 所示的 2-(4'-二甲胺苯基)-6-氟苯并噻唑类化合物的制备方法, 包括如下步骤: 120 ~ 200℃ 下, 将 2-氨基-5-氟苯硫醇与 4-甲胺苯甲酸或 4-(二甲胺)苯甲醛, 在惰性气体如氮气保护下进行反应即可。其中, 2-氨基-5-氟苯硫醇与 4-甲胺苯甲酸或 4-(二甲胺)苯甲醛的摩尔量比较佳的为 10:1 ~ 1:10; 反应的时间较佳的为 10 分 ~ 300 分钟。

[0018] 其中, 所述的 2-氨基-5-氟苯硫醇可由如下步骤制得: 在温度 160℃ ~ 180℃ 下, 将 2-氨基-6-氟苯并噻唑类化合物在碱性溶液中, 进行水解反应, 即可。所述的碱性溶液较佳的为质量百分比为 40 ~ 60% 的 KOH 水溶液。

[0019] 本发明的又一目的是公开如式 II 所示的 2-(4'-甲胺苯基)-6-氟乙氧基苯并噻唑的制备方法, 包括如下步骤: 在非质子溶剂中, 将物质的量比为 10:1 ~ 1:10 的 2-(4'-甲胺苯基)-6-羟基苯并噻唑和对甲基苯磺酸氟乙酯, 加入无水碱金属碳酸盐 (如碳酸钾, 碳酸钠等), 碱金属碘化物 (如碘化钾, 碘化钠等) 使反应溶剂饱和, 进行反应, 即可。

[0020] 其中, 所述的溶剂可选自 (二甲基甲酰胺, N, N-二甲基亚砜, 乙腈等), 较佳的为二甲基甲酰胺; 反应的温度较佳的为 80 ~ 120℃; 反应的时间可为 10 ~ 25 小时; 反应完成后, 较佳的再将产物过柱纯化。

[0021] 本发明的再一目的是公开如式 III 所示的 [氟-18]2-(4'-甲胺苯基)-6-氟乙氧基苯并噻唑的制备方法, 包括如下步骤: 碱金属碳酸盐 (如碳酸钾或碳酸钠) 饱和的无水乙腈或 N, N-二甲基亚砜中, 1 ~ 10mg 的 2-(4'-甲胺苯基)-6-羟基苯并噻唑, 与新鲜制备的 1 ~ 1000mCi [氟-18] 氟乙基对甲苯磺酸酯进行反应, 即可。

[0022] 其中, 反应的温度较佳的为 80 ~ 160℃; 反应的时间较佳的为 2 ~ 60min。

[0023] 其中, 所述的 [氟-18] 氟乙基可由下述方法制得: 1) 由加速器生产得到含氟-18 离子、K₂₂₂ 和 K₂CO₃ 的溶液; 或洗脱加速器生产 [18F]FDG ([氟-18] 脱氧葡萄糖) 后得到残留有氟-18 离子的 QMA 柱, 溶入含 K₂₂₂ 和 K₂CO₃ 的溶液; 2) 干燥氟-18 离子溶液, 然后加入溶解有对二苯甲磺酸乙二醇的乙腈, 吹干, 重复 3 次, 然后取出反应瓶冷却; 3) 加入 CH₃CN, 油浴加热反应, 温度较佳的为 90 ~ 110℃; 时间较佳的为 5 ~ 10 分钟; 产物较佳的再采用 C₁₈seppak 柱分离, 干燥后使用。

[0024] 其中, 反应完成后, 较佳的再将产物经高效液相色谱分离制备。较佳的高效液相色谱的条件为: 色谱柱为日本岛津公司的 Vydac C₁₈ 柱, 直径为 2.5mm, 长度为 250mm, 填料粒

径为 $10\mu\text{m}$; 流动相 A 为甲醇; 流动相 B 为 0.1% 三氟乙酸水溶液, $\text{pH} = 2.52$; 梯度条件为 0-2min 到 100% B, 之后 25min 到 30% B 的水溶液; 流速 $1\text{mL}/\text{min}$; 紫外 254nm 检测; 收集 9-11min 的流出液。

[0025] 本发明的进一步目的是公开本发明的苯并噻唑苯胺类化合物在制备检测或显像动物、人体或组织内淀粉样蛋白沉积的药物中的应用, 尤其是采用正电子发射计算机断层成像技术 (PET) 或荧光显像技术的药物中的应用。

[0026] 本发明的苯并噻唑苯胺类化合物可以和药学上可接受的任何载体制成药物组合物, 用于检测或显像动物、人体或组织内, 尤其是大脑内淀粉样蛋白沉积, 或用于诊断早老性痴呆、家庭早老性痴呆和载脂蛋白 APOE B4 等位基因的纯合体的疾病或综合症。给药方式可有多种, 如静脉注射给药; 之后可采用磁共振成像技术 (MRI)、正电子发射计算机断层成像技术 (PET) 或单光子发射断层显像成像技术 (SPECT) 等成像技术进行检测。显像结果的分析可通过比较药物中本发明的化合物与除小脑之外大脑区域的结合, 再与正常人的结合率进行比较。使用 PET 显像时, 可通过比较药物中本发明化合物中化合物与氟-18 脱氧葡萄糖在海马区域的分布之比率 (或称为海马模数), 建立标准, 获得诊断结果。

[0027] 本发明的化合物制备的药物用于活组织检查或死亡后人体或动物组织中检测淀粉样蛋白沉积时, 可采用如下方法: 含有本发明化合物的溶液与福尔马林固定或新鲜冷冻的或石蜡包埋好的组织切片共孵育, 然后使用荧光或磷屏显像的方法检测沉积位置; 其中, 溶液的溶剂为 5-95% 的乙醇水溶液。

[0028] 本发明所用试剂和化合物除特殊说明外均市售可得。

[0029] 本发明的积极进步效果在于:

[0030] (1) 本发明的苯并噻唑苯胺类化合物, 与淀粉样蛋白具有较高的特异结合活性, 且在动物或人体内容易穿过血脑屏障。本发明的化合物均表现出比已知文献化合物 [碳-11] PIB(2-(4'-甲胺苯基)-6-羟基苯并噻唑) 更高的特异结合活性。

[0031] (2) 本发明的化合物除了与淀粉样蛋白斑块结合, 还能与神经纤维缠结特异性结合, 这是在以往文献或专利中未曾提及的。

[0032] (3) 本发明的化合物为首次成功获得采用正电子发射计算机断层成像 (PET) 在活体啮齿类动物痴呆模型与正常样本脑中淀粉样蛋白沉积的显象差异, 这可为痴呆动物模型筛选以及痴呆病人临床诊断提供重要的参考信息。

[0033] (4) 本发明的式 I、II 中涉及的几种化合物因其与淀粉样蛋白和神经缠结均有强的结合能力, 可以减少用于体内的化学量, 因而可作为针对淀粉样蛋白的潜在的磁共振扫描增强剂, 同时避免因化学量太大而造成对活体的损伤。

[0034] (5) 本发明的制备方法简单, 无高温、高压或敏感试剂的特殊要求, 其中新颖的位置选择性的 ^{18}F 标记方法为首次公开。

附图说明

[0035] 图 1 为实施例 8 中 2-(4'-甲胺苯基)-6- ^{18}F 氟乙氧基苯并噻唑的放射性薄层色谱图, $R_f = 0.65$, 放化纯度 100%, 展开剂 5% 甲醇 / 二氯甲烷。

[0036] 图 2 为实施例 8 中 2-(4'-甲胺苯基)-6- ^{18}F 氟乙氧基苯并噻唑 (^{18}F O-FEt-PIB) 的放射性薄层色谱图, $R_f = 0.15$, 展开剂三氯甲烷。

[0037] 图 3 为实施例 8 中 2-(4'-甲胺苯基)-6-[^{18}F] 氟乙氧基苯并噻唑 ([^{18}F] O-FEt-PIB) 的放射性高效液相图, 保留时间 $K = 18.2\text{min}$, 高效液相条件见实施例 5。

[0038] 图 4 为效果实施例 1 中 2-(4'-甲胺苯基)-6- 氟苯并噻唑与 [^3H]PIB 在痴呆人脑匀浆中竞争结合实验的特异性结合 (每分钟衰变数) $\sim$ 2-(4'-甲胺苯基)-6- 氟苯并噻唑摩尔比对数图。

[0039] 图 5 为效果实施例 1 中 2-(4'-二甲胺苯基)-6- 氟苯并噻唑与 [^3H]PIB 在痴呆人脑匀浆中竞争结合实验的特异性结合 (每分钟衰变数) $\sim$ 2-(4'-二甲胺苯基)-6- 氟苯并噻唑摩尔比对数图实验图。

[0040] 图 6 为效果实施例 1 中 2-(4'-甲胺苯基)-6- 氟乙氧基苯并噻唑与 [^3H]PIB 在痴呆人脑匀浆中竞争结合实验的特异性结合 (每分钟衰变数) $\sim$ 2-(4'-甲胺苯基)-6- 氟乙氧基苯并噻唑摩尔比对数图。

[0041] 图 7 为效果实施例 1 中 [氟]2-(4'-甲胺苯基)-6- 羟基苯并噻唑 ([^3H]PIB) 与痴呆人脑匀浆饱和结合实验的特异性结合 (每分钟衰变数) $\sim$ [^3H]PIB 摩尔比对数图。

[0042] 图 8 为效果实施例 2 中 2-(4'-甲胺苯基)-6-[^{18}F] 氟乙氧基苯并噻唑与痴呆病人尸检脑海马组织中的淀粉样蛋白特异性结合的放射性自显影图。

[0043] 图 9 为效果实施例 3 中 F-N-Me 和硫磺素 S 与痴呆病人尸检脑组织淀粉样蛋白及神经纤维缠结特异性结合的荧光显像图

[0044] 图 10 为效果实施例 4 中 [^{18}F]FDG ([氟 -18] 脱氧葡萄糖) 与正常大鼠脑内淀粉样蛋白结合的正电子计算机断层成像 (PET) 扫描图。

[0045] 图 11 为效果实施例 4 中 2-(4'-甲胺苯基)-6-[^{18}F] 氟乙氧基苯并噻唑 ([^{18}F] O-FEt-PIB) 与痴呆模型大鼠脑内淀粉样蛋白结合的正电子计算机断层成像 (PET) 扫描图。

[0046] 图 12 为效果实施例 4 中 2-(4'-甲胺苯基)-6-[^{18}F] 氟乙氧基苯并噻唑 ([^{18}F] O-FEt-PIB) 与正常对照大鼠脑内淀粉样蛋白结合的正电子计算机断层成像 (PET) 扫描图。

具体实施方式

[0047] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明, 但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。

[0048] 实施例 12- 氨基 -5- 氟苯硫醇化合物的合成

[0049] 将 30.0g (合 178mmol) 2- 氨基 -6- 氟基苯并噻唑溶于 50wt % KOH (180gKOH 溶于 180ml 水中) 和 40ml 乙二醇中, 搅拌, 成悬浮浑浊液。该悬浮液加热, 回流, 固体全部溶解, 成浅黄色溶液。回流 48 小时后, 在冷却到室温时加入 300ml 甲苯, 再加入 180ml 的乙酸中和。分离有机相, 水相由另外 200ml 甲苯萃取。甲苯相由水洗后再用硫酸镁干燥。蒸干溶剂后得到浅黄色固体, 产率 50.1%, 鉴定结果如下:

[0050] ^1H NMR (丙酮 - d_6 , 500MHz), δ : 6.81 (dd, $J = 9, 2.5\text{Hz}$, 1H), 6.56 (t, 2H), 3.6 (br, s);

[0051] IR (KBr) ν : 3427, 2560, 1615, 1487, 1406, 1289, 1200, 1141, 864, 812, 685, 462 cm^{-1} ;

[0052] MS (m/z) (%) 142 (100), 98 (37). $\text{C}_6\text{H}_6\text{FNS}$, 计算值 C50.33, H4.22, F13.27, N9.78, S22.39; 测量值 C50.51, H4.82, N9.26, S22.17。

[0053] 实施例 22-(4'-甲胺苯基)-6- 氟基苯并噻唑的合成

[0054] 2-氨基-5-氟基苯硫醇 0.72g (5.0mmol) 和 4-甲胺苯甲酸 0.80g (7.0mmol), 加入约 1g 多聚磷酸, 机械搅拌, 通 N₂, 升高温度至 200℃, 反应 2h, 冷却, 向反应得到的固体中加入 10% 的碳酸钾水溶液中和, 并加乙酸乙酯萃取。旋干溶剂过 flash 柱 (正己烷 / 乙酸乙酯 = 4 : 1), 初分离后重结晶, 固体再次过 flash 柱, 最后得到 0.52g 黄色固体, 产率 21.6%, 鉴定结果如下:

[0055] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz), δ : 7.84 (3H, 1H 和 2H 重合), 7.44 (dd, J = 9.0, 2.5Hz, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.68 (d, J = 8.5Hz, 2H) 2.81 (s, 3H);

[0056] IR (KBr) ν : 3312, 3273, 3289, 1605, 1564, 1480, 1450, 1276, 1250, 1062, 1049, 1001, 902, 854, MS m/z (%) : 258 (100);

[0057] MS : C₁₄H₁₁FN₂S, 计算值 258.0627, 测定值 258.0631。

[0058] 实施例 32-(4'-二甲胺苯基)-6-氟基苯并噻唑的合成

[0059] 2-氨基-5-氟基苯硫醇 0.77g (5.4mmol) 和 4-(二甲胺)苯甲醛 0.799g (5.4mmol) 溶于 5ml 无水 DMSO 中, 加热到 120℃, 反应 25min, 冷却至室温, 倾入水中, 用 30ml 的乙酸乙酯萃取两次, 有机层用水洗并用硫酸镁干燥。旋干溶剂。flash 柱分离 (正己烷 / 乙酸乙酯 = 4 : 1), 得到 0.373g 淡黄色固体, 产率 37.5%, 鉴定结果如下:

[0060] ¹H NMR (acetone-d₆, 500MHz), δ : 7.88 (d, J = 8.9Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.5Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.9, 2.5Hz, 1H), 6.80 (2H), 3.05 (d, J = 9.0Hz, 6H);

[0061] IR (KBr) ν : 3447, 2972, 2917, 1607, 1489, 1455, 1365, 1222, 1166, 1065, 936, 819, 593cm⁻¹ MS (m/z) (%) 272 (100), 256 (13);

[0062] MS : C₁₅H₂₃FN₂S, 计算值 272.0783, 测定值 272.0781。

[0063] 实施例 42-(4'-二甲胺苯基)-6-氟基苯并噻唑的合成

[0064] 2-氨基-5-氟基苯硫醇 0.77g (5.4mmol) 和 4-(二甲胺)苯甲醛 1.598g (10.8mmol) 溶于 5ml 无水 DMSO 中, 加热到 180℃, 反应 20min, 冷却至室温, 倾入水中, 用 30ml 的乙酸乙酯萃取两次, 有机层用水洗并用硫酸镁干燥。旋干溶剂。flash 柱分离 (正己烷 / 乙酸乙酯 = 4 : 1), 得到淡黄色固体, 产率 39%, 鉴定结果同实施例 3。

[0065] 实施例 52-(4'-甲胺苯基)-6-氟乙氧基苯并噻唑 (O-FEt-PIB) 的合成

[0066] 将 103mg (0.4mmol) 2-(4'-甲胺苯基)-6-羟基苯并噻唑, 无水碳酸钾 (55.4mg, 0.4mmol), 碘化钾 (61mg, 0.4mmol) 和二甲基甲酰胺 (DMF) 10ml 依次加入三颈瓶中, 搅拌加热至 80℃, 滴加含有 (14.8mg, 0.06mmol) 对甲基苯磺酸氟乙酯的 DMF 溶液 30ml。滴毕, 恒温反应 20h, 趁热过滤, 滤液减压浓缩, 加水, 过滤, 水洗, 乙醇洗, 得到褐色固体。过 flash 柱 (硅胶, 正己烷 / 乙酸乙酯 = 4 : 1) 纯化, 得到 21mg 黄色 2-(4'-甲胺苯基)-6-氟乙氧基苯并噻唑, 鉴定结果如下:

[0067] 分析 HPLC 条件: Vydac C18 柱, 直径为 2.5mm, 长度为 250mm, 其中填料粒径为 10 μm (日本, 岛津公司), 条件 1: 流动相: V70/30 乙腈 / TEA 磷酸缓冲液 (pH = 7.20) 流速 0.5mL/min, 紫外 254nm 检测。保留时间 k = 6.98min, Purity 85%; 条件 2: 流动相: A: HPLC 甲醇, B: 0.1% 三氟乙酸水溶液 (pH = 2.52) 梯度条件为 0-2min 100% B, 25min, 30% 的 B, 40min 100% B。流速 1mL/min, 紫外 254nm 检测, 保留时间 K = 17.8min。

[0068] 薄层色谱 (展开剂: 三氯甲烷), R_f = 0.22。

[0069] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ : 8.21 (d, J = 8.5Hz, 2H), 8.12 (d, J = 9.0Hz, 1H),

7.38(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.34(d, J = 9.3Hz, 1H), 7.18(dd, J = 8.6, 2.5Hz, 2H), 4.75(dd, J = 5.5, 9.0Hz, 2H), 3.40(s, 3H);

[0070] IR(KBr) ν : 3443, 3265, 2958, 2924, 1744, 1720, 1609, 1561, 1543, 1489, 1460, 1446, 1333, 1261, 1227, 1208, 1181, 1083, 1021, 964, 940, 876, 802 cm^{-1} ; MS m/z (%) 302(42), 255(100), 227(16), 95(23);

[0071] MS: $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{OS}$, 计算值 302.0889, 测定值 302.0887。

[0072] 实施例 62-(4'-甲胺苯基)-6-氟乙氧基苯并噻唑 (O-FEt-PIB) 的合成

[0073] 将 103mg (0.4mmol) 2-(4'-甲胺苯基)-6-羟基苯并噻唑, 无水碳酸钾 (55.4mg, 0.4mmol), 碘化钾 (61mg, 0.4mmol) 和二甲基甲酰胺 (DMF) 10ml 依次加入三颈瓶中, 搅拌加热至 120 $^{\circ}\text{C}$, 滴加含有 (256mg, 1.2mmol) 对甲基苯磺酸氟乙酯的 DMF 溶液 30ml。滴毕, 恒温反应 20h, 趁热过滤, 滤液减压浓缩, 加水, 过滤, 水洗, 乙醇洗, 得到褐色固体。过 flash 柱 (硅胶, 正己烷 / 乙酸乙酯 = 4:1) 纯化, 得到黄色 2-(4'-甲胺苯基)-6-氟乙氧基苯并噻唑, 鉴定结果同时实施例 5。

[0074] 实施例 72-(4'-甲胺苯基)-6-氟乙氧基苯并噻唑 (O-FEt-PIB) 的合成

[0075] 将 14.5mg (0.06mmol) 2-(4'-甲胺苯基)-6-羟基苯并噻唑, 无水碳酸钾 (55.4mg, 0.4mmol), 碘化钾 (61mg, 0.4mmol) 和二甲基甲酰胺 (DMF) 10ml 依次加入三颈瓶中, 搅拌加热至 100 $^{\circ}\text{C}$, 滴加含有 (148mg, 0.6mmol) 对甲基苯磺酸氟乙酯的 DMF 溶液 30ml。滴毕, 恒温反应 20h, 趁热过滤, 滤液减压浓缩, 加水, 过滤, 水洗, 乙醇洗, 得到褐色固体。过 flash 柱 (硅胶, 正己烷 / 乙酸乙酯 = 4:1) 纯化, 得到黄色 2-(4'-甲胺苯基)-6-氟乙氧基苯并噻唑, 鉴定结果同时实施例 5。

[0076] 实施例 82-(4'-甲胺苯基)-6- ^{18}F 氟乙氧基苯并噻唑 (^{18}F O-FEt-PIB) 的合成

[0077] 1. 从加速器生产 ^{18}F FDG (^{18}F 氟-18 脱氧葡萄糖) 后得到残留有 ^{18}F - 的 QMA 柱, 测量活度 52.55mCi;

[0078] 2. 使用事先配好的含 40mg K_{222} 和 6mg K_2CO_3 的乙腈水溶液 (体积比 3.54:0.46, 共 4ml) 1.0ml, 缓慢淋洗, 做到逐滴落下, 测量活度 47.62mCi;

[0079] 3. 把反应瓶置入 100 $^{\circ}\text{C}$ 油浴中, 通入 N_2 10min, 吹干水分, 加入溶解有 8.6mg 的对二甲苯磺酸乙二醇的 400 μl 乙腈, 吹干, 重复 3 次, 然后取出反应瓶冷却;

[0080] 4. 加入 500 μl CH_3CN , 100 $^{\circ}\text{C}$ 油浴加热 10min。点板走薄层色谱 (展开剂: 三氯甲烷) 及放射性高效液相鉴定中间产物, 结果见图 1 和图 2。(条件: Vydac C18 柱, 直径为 2.5mm, 长度为 250mm, 其中填料粒径为 10 μm (日本, 岛津公司), 流动相: A: HPLC 甲醇, B: 0.1% 三氟乙酸水溶液 (pH = 2.52) 梯度条件为 0-2min 100% B, 25min, 30% 的 B。流速 1mL/min, 紫外 254nm 检测; 收集 9-11min 的流出液)。合成结束时, 加入 4ml 的水, 涡旋, 取出全部液体过 C18sep pak 柱, 去掉淋出的液体。用 2ml 5:1 正己烷 / 乙酸乙酯淋洗 C18sep pak 柱子, 再用 2ml 正己烷 / 乙酸乙酯淋洗, 收集全部淋出液, 测得淋洗液活度 3.95mCi。

[0081] 5. 置入 100 $^{\circ}\text{C}$ 油浴中, 通入 N_2 吹干, 冷却, 加入 200 μl 超干乙腈, 再加入 3mg 6-OH-BTA-1 (2-(4'-甲胺苯基)-6-羟基苯并噻唑)、200 μl 二甲基亚砷和适量 K_2CO_3 , 反应 20min, 点板, 走薄层色谱和放射性高效液相鉴定产物, 并利用高效液相分离提纯目标产物 (条件同上), 结果见图 3 和图 4。

[0082] 实施例 92-(4'-甲胺苯基)-6- ^{18}F 氟乙氧基苯并噻唑 (^{18}F O-FEt-PIB) 的合成

[0083] 1. 由加速器生产得到 F-18 离子 1Ci, 其中含 K_{222} 和 K_2CO_3 , 100 °C 油浴中, 通入 N_2 10min, 吹干水分, 加入溶解有 8.6mg 的对二苯甲磺酸乙二醇的 400uL 乙腈, 吹干, 重复 3 次, 然后取出反应瓶冷却;

[0084] 2. 加入 500 μ L CH_3CN , 110 °C 下加热 8min。合成结束时, 加入 4mL 的水, 涡旋, 取出全部液体过 C18sep pak 柱, 去掉淋出的液体。用 2mL 5:1 正己烷 / 乙酸乙酯淋洗 C18sep pak 柱子, 再用 2mL 正己烷 / 乙酸乙酯淋洗, 收集全部淋出液, 测得淋洗液活度 500mCi。

[0085] 3. 120 °C 下, 通入 N_2 吹干, 冷却, 加入 200 μ L 超干乙腈, 再加入 3mg 6-OH-BTA-1 (2-(4'-甲胺苯基)-6-羟基苯并噻唑)、100uL 二甲基亚砜和适量 K_2CO_3 , 反应 10min, 即得。

[0086] 实施例 102-(4'-甲胺苯基)-6-[^{18}F] 氟乙氧基苯并噻唑 ($[^{18}F]$ O-FEt-PIB) 的合成

[0087] 1. 由加速器生产得到 F-18 离子 2Ci, 其中含 K_{222} 和 K_2CO_3 , 100 °C 油浴中, 通入 N_2 10min, 吹干水分, 加入溶解有 8.6mg 的对二苯甲磺酸乙二醇的 400uL 乙腈, 吹干, 重复 3 次, 然后取出反应瓶冷却;

[0088] 2. 加入 500 μ L CH_3CN , 90 °C 油浴加热 5min。合成结束时, 加入 4mL 的水, 涡旋, 取出全部液体过 C18sep pak 柱, 去掉淋出的液体。用 2mL 5:1 正己烷 / 乙酸乙酯淋洗 C18sep pak 柱子, 再用 2mL 正己烷 / 乙酸乙酯淋洗, 收集全部淋出液, 测得淋洗液活度 1000mCi。

[0089] 3. 80 °C 下, 通入 N_2 吹干, 冷却, 加入 500uL 超干乙腈, 再加入 1mg 6-OH-BTA-1 (2-(4'-甲胺苯基)-6-羟基苯并噻唑)、300uL 二甲基亚砜和适量 K_2CO_3 , 反应 30min, 鉴定结果同实施例 8。

[0090] 效果实施例 1 苯并噻唑类化合物与 [3H]-PIB 针对早老性痴呆患者脑匀浆中淀粉样蛋白的竞争结合实验

[0091] 下列实验步骤以 2-(4'-甲胺苯基)-6-氟基苯并噻唑为例, 2-(4'-(二甲胺)苯基)-6-氟基苯并噻唑和 2-(4'-甲胺苯基)-6-氟乙氧基苯并噻唑的实验步骤与之相同。

[0092] 1. 溶液的配制

[0093] 1) 配制 $1 \times 10^{-3}M$ 的 2-(4'-甲胺苯基)-6-氟基苯并噻唑的二甲基亚砜溶液。

[0094] 根据表 1 配置各浓度的 2-(4'-甲胺苯基)-6-氟基苯并噻唑的二甲基亚砜溶液。

[0095] 表 12-(4'-甲胺苯基)-6-氟基苯并噻唑的二甲基亚砜溶液配制表

[0096]

原溶液浓度	二甲基亚砜用量	终浓度
0.45mL $10^{-3}M$	1.05mL	1.5mL $3 \times 10^{-4}M$
0.15mL $10^{-3}M$	1.35mL	1.5mL $1 \times 10^{-4}M$
0.45mL $10^{-4}M$	1.05mL	1.5mL $3 \times 10^{-5}M$
0.15mL $10^{-4}M$	1.35mL	1.5mL $1 \times 10^{-5}M$
0.45mL $10^{-5}M$	1.05mL	1.5mL $3 \times 10^{-6}M$
0.15mL $10^{-5}M$	1.35mL	1.5mL $1 \times 10^{-6}M$
0.45mL $10^{-6}M$	1.05mL	1.5mL $3 \times 10^{-7}M$
0.15mL $10^{-6}M$	1.35mL	1.5mL $1 \times 10^{-7}M$
0.45mL $10^{-7}M$	1.05mL	1.5mL $3 \times 10^{-8}M$
0.15mL $10^{-7}M$	1.35mL	1.5mL $1 \times 10^{-8}M$
0.45mL $10^{-8}M$	1.05mL	1.5mL $3 \times 10^{-9}M$

0.15mL 10^{-8} M	1.35mL	1.5mL 1×10^{-9} M
--------------------	--------	----------------------------

[0097] 2) 取 1ml 已匀浆好的人脑匀浆 (分装在 1.5ml 指形管中, -80°C 保存, 由美国 NIH 的蔡利生博士提供) 加入 1ml 磷酸缓冲液 (PBS) 稀释, 加入到 15ml 匀浆器中并手动来回匀浆 5 次 (来回算一次), 操作需在冰上完成。另外用 8ml PBS 淋洗匀浆器, 得到 10ml 溶液保存在 50ml 烧杯中;

[0098] 3) 取 $40 \mu\text{Ci}/\text{mL}$ [^3H]-PIB 溶液, 用 4.0ml 的乙醇稀释, 得到 4ml 比活度 $1.00 \mu\text{Ci}/100 \mu\text{L}$ 溶液;

[0099] (1) $280 \mu\text{LA}$ 溶液, 加入 6.72ml PBS 稀释, 得到 $4.00 \times 10^{-2} \mu\text{Ci}/100 \mu\text{L}$ 溶液保存在蛋形瓶中;

[0100] (2) 准备 4L PBS ($0.2\text{mol}/\text{l}$, $\text{pH} = 7.2 \sim 7.4$) 作细胞收集器淋洗液。

[0101] 2. 结合实验

[0102] (1) 装管

[0103] 按表 2 所示, 在 $12 \times 75\text{mm}$ 硼硅烷管中分别加入 10ul 不同浓度的 6-F-BTA-1 (2-(4'-甲胺苯基)-6-氟基苯并噻唑) 的二甲基亚砜溶液和 800ul PBS。涡旋, 直至液面离试管口一英寸的距离。加入 $100 \mu\text{L}$ [^3H]6-OH-BTA-1 (2-(4'-甲胺苯基)-6-羟基苯并噻唑) 的 PBS 溶液和 $100 \mu\text{L}$ 脑匀浆溶液。涡旋。注意, 6-F-BTA-1 可以直接加入管中, 其他的溶液应该从低于管口一英寸的地方沿着管壁加入, 管口用封口膜封好;

[0104] 表 2 结合实验溶液配制表

[0105]

试管号	6-F-BTA-1/DMSO or DMSO	PBS	[^3H]6-OH-BTA-1/ PBS	脑匀浆溶液
1-4	$10 \mu\text{L}$ DMSO	$800 \mu\text{L}$	$100 \mu\text{L}$	$100 \mu\text{L}$
5-8	$10 \mu\text{L}$ $1 \times 10^{-9}\text{M}$	$800 \mu\text{L}$	$100 \mu\text{L}$	$100 \mu\text{L}$
9-12	$10 \mu\text{L}$ $3 \times 10^{-9}\text{M}$	$800 \mu\text{L}$	$100 \mu\text{L}$	$100 \mu\text{L}$
13-16	$10 \mu\text{L}$ $1 \times 10^{-8}\text{M}$	$800 \mu\text{L}$	$100 \mu\text{L}$	$100 \mu\text{L}$
17-20	$10 \mu\text{L}$ $3 \times 10^{-8}\text{M}$	$800 \mu\text{L}$	$100 \mu\text{L}$	$100 \mu\text{L}$
21-24	$10 \mu\text{L}$ $1 \times 10^{-7}\text{M}$	$800 \mu\text{L}$	$100 \mu\text{L}$	$100 \mu\text{L}$
25-28	$10 \mu\text{L}$ $3 \times 10^{-7}\text{M}$	$800 \mu\text{L}$	$100 \mu\text{L}$	$100 \mu\text{L}$
29-32	$10 \mu\text{L}$ $1 \times 10^{-6}\text{M}$	$800 \mu\text{L}$	$100 \mu\text{L}$	$100 \mu\text{L}$
33-36	$10 \mu\text{L}$ $3 \times 10^{-6}\text{M}$	$800 \mu\text{L}$	$100 \mu\text{L}$	$100 \mu\text{L}$
37-40	$10 \mu\text{L}$ $1 \times 10^{-5}\text{M}$	$800 \mu\text{L}$	$100 \mu\text{L}$	$100 \mu\text{L}$
41-44	$10 \mu\text{L}$ $3 \times 10^{-5}\text{M}$	$800 \mu\text{L}$	$100 \mu\text{L}$	$100 \mu\text{L}$
45-48	$10 \mu\text{L}$ $1 \times 10^{-4}\text{M}$	$800 \mu\text{L}$	$100 \mu\text{L}$	$100 \mu\text{L}$

[0106] (2) 孵育

[0107] 37°C 水浴中, 管中液面高度低于水面高度, 以 60 次/每分钟的频率振荡两小时。同时, Whatman GF/B 滤纸上作上标记区分正反面, 用 0.5% 的聚亚胺浸泡;

[0108] (3) 用 1ml PBS 清洗细胞收集器管路, 滤纸贴在相应位置上。打开合适的通道, 开始收集;

[0109] (4) 用镊子取出附有蛋白的滤纸, 放入液闪测量瓶中, 各加入 4ml CytoScint™ 闪烁

液,另外三只瓶子放擦拭以检测有无沾污,再另外三只加入 $100\ \mu\text{L}$ $4.00\times 10^{-2}\ \mu\text{Ci}/100\ \mu\text{L}$ 的 $[^3\text{H}]\text{PIB}$,并各加入 4ml 闪烁液。每只管涡漩 1min ,静置避光过夜;

[0110] (5) 使用液体闪烁测量仪测量计数,实验数据通过 GraphPad Prism4 软件处理,用单位点拟合得到了一系列反 S 曲线 (2-(4'-甲胺苯基)-6-氟基苯并噻唑 (图 5), 2-(4'-(二甲胺)苯基)-6-氟基苯并噻唑 (图 6) 和 2-(4'-甲胺苯基)-6-氟乙氧基苯并噻唑 (图 7)),并计算出各化合物的最适 IC_{50} 值,再通过 $[^3\text{H}]\text{PIB}$ ($[^3\text{H}]$ 2-(4'-甲胺苯基)-6-羟基苯并噻唑) 与痴呆脑匀浆结合的饱和曲线 (图 8),得到各化合物 K_i 值,结果如表 3 所示。

[0111] 表 3 苯并噻唑苯胺类化合物与痴呆病人脑匀浆中淀粉样蛋白的亲合常数 K_i

[0112]

苯并噻唑苯胺类化合物	K_i (nmol)
2-(4'-甲胺苯基)-6-氟基苯并噻唑	0.20
2-(4'-(二甲胺)苯基)-6-氟基苯并噻唑	0.31
2-(4'-甲胺苯基)-6-氟乙氧基苯并噻唑 (O-FEt-PIB)	0.17
2-(4'-甲胺苯基)-6-羟基苯并噻唑 (PIB)	1.59

[0113] 由此表可见,PIB 的 K_i 值在上表中数值最大,比本发明的化合物约高出一个数量级。由此说明,本发明的几种化合物均表现出比已知文献化合物 PIB 更高的亲和力。

[0114] 效果实施例 2 $[^{18}\text{F}]\text{O-FEt-PIB}$ 与痴呆病人尸检脑海马组织中的淀粉样蛋白特异性结合的放射性自显影

[0115] $6\ \mu\text{m}$ 厚痴呆病人尸检脑海马组织石蜡连续切片,经二甲苯,乙醇脱蜡后,用中性树胶在组织边缘划圈,再浸入乙醇中除去多余的树胶,然后一半与 $200\ \mu\text{L}$ $60\ \mu\text{Ci}/200\ \mu\text{L}$ 的 $[^{18}\text{F}]\text{O-FEt-PIB}$ 的 PBS 溶液在室温下共孵育 25min ,另一半切片多加入 PIB 配成饱和溶液,其余相同。用 PBS 洗去表面的 PBS 溶液,再分别浸入乙醇和水中各 1min 。使用磷屏显像 10min ,结果如图 9 所示。图中黑色区域为放射性浓集区,左图未加 PIB。图中可明显看出加入 PIB 后放射性浓集区明显减少,表明 $[^{18}\text{F}]\text{O-FEt-PIB}$ 能与人脑组织中的淀粉样蛋白特异性结合。

[0116] 效果实施例 3 F-N-Me 和硫磺素 S 与痴呆病人尸检脑组织淀粉样蛋白及神经纤维缠结特异性结合的荧光显像图

[0117] 痴呆病人尸检脑组织处理同效果实施例 2,除去中性树胶的脑切片经磷酸缓冲液洗涤,在分别含有 $100\ \mu\text{M}$ F-N-Me 和硫磺素 S 的 40%乙醇和 60%蒸馏水, $\text{pH} = 10$ 的溶液中室温下孵育 10 分钟。用蒸馏水洗涤,再浸入含有 0.2% NaOH 的 80%的乙醇溶液中 2 分钟,然后再浸入蒸馏水中 10 分钟。片子晾干后在荧光显微镜下观察。如图 9 所示,左图为 F-N-Me 的荧光显像图,箭头所示为淀粉样斑块的位置,圆形区域为神经纤维缠结的位置。右图为硫磺素 S 的荧光显像图,箭头所示为淀粉样斑块,与中间图斑块位置吻合。

[0118] 效果实施例 4 $[^{18}\text{F}]\text{O-FEt-PIB}$ 在模型大鼠脑内的小动物正电子计算机断层成像 (PET) 实验

[0119] 在模型大鼠右半脑海马处注射 6 微克淀粉样蛋白,左半脑作为自体对照;正常对照组右半脑注射同等量的生理盐水。通过免疫组化检测其右脑是否表达过量的淀粉样蛋白,通过水迷宫实验检测其行为学上是否改变。结果表明该模型符合右脑淀粉样含量高于左脑,记忆力比正常对照差。

[0120] $2\text{mCi } [^{18}\text{F}]0\text{-Fet-PIB}$ 的 PBS 溶液由静脉注射到模型大鼠与正常对照中, 5min 后进行 microPET 扫描 10min, 结果如图 11 和 12 所示。由图可见, $[^{18}\text{F}]0\text{-Fet-PIB}$ 在模型鼠右脑中比在左脑中多出 0.0001mCi (左 0.0006379mCi , 右 0.0007445mCi), 而在正常对照组中左右脑分布基本相同 (左 0.0005269mCi , 右 0.0005372mCi)。图 10 为 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ ([氟 -18] 脱氧葡萄糖) 与正常大鼠脑内淀粉样蛋白结合的 PET 扫描图。由图 10、11 和 12 可以清楚地看出, $[^{18}\text{F}]0\text{-Fet-PIB}$ 显示了与 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ 不同的脑内分布, 后者是目前经美国 FDA 批准上市的一个唯一含 ^{18}F 的正电子放射性药物。

[0121] 本发明具体实施例中, 用于合成的试剂 2-氨基-6-氟-苯并噻唑、氨甲基苯甲酸购自 Fluka 化学试剂公司; 氨甲基苯甲酸购自 Aldrich Chemical Company; N, N-二甲基苯甲醛由浙江台州耀业医化有限公司免费提供; 痴呆病人脑匀浆由美国 NIH 蔡利生博士提供 (使用前再次匀浆); 模型大鼠由江苏原子医学研究所提供; 其它试剂均购自上海化学试剂公司 (使用前未经处理)。使用仪器为: AVANCE500 核磁共振仪 (BRUKER); AVATAR370FT-IR 红外光谱仪 (Thermo Nicolet); MicroMass GCT CA055 质谱仪; Beckman LC-6500 液体闪烁测量仪 (美国); ZT II 型多头细胞收集器。

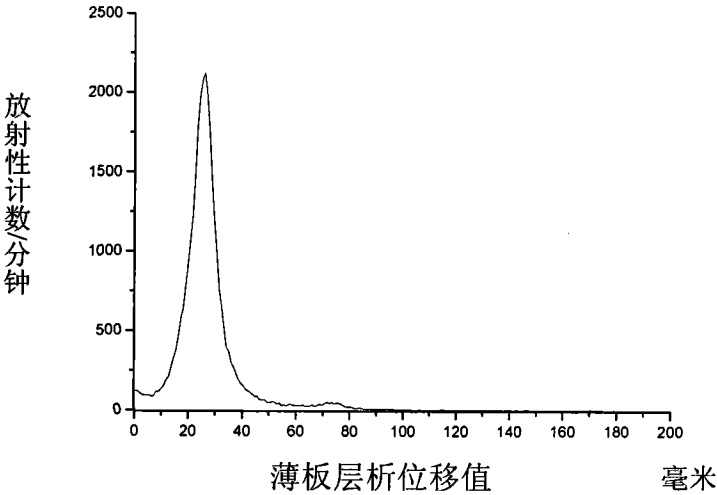


图 1

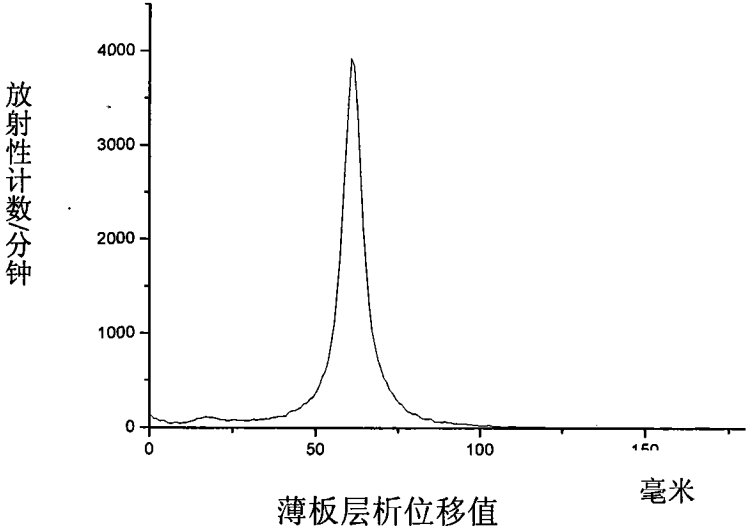


图 2

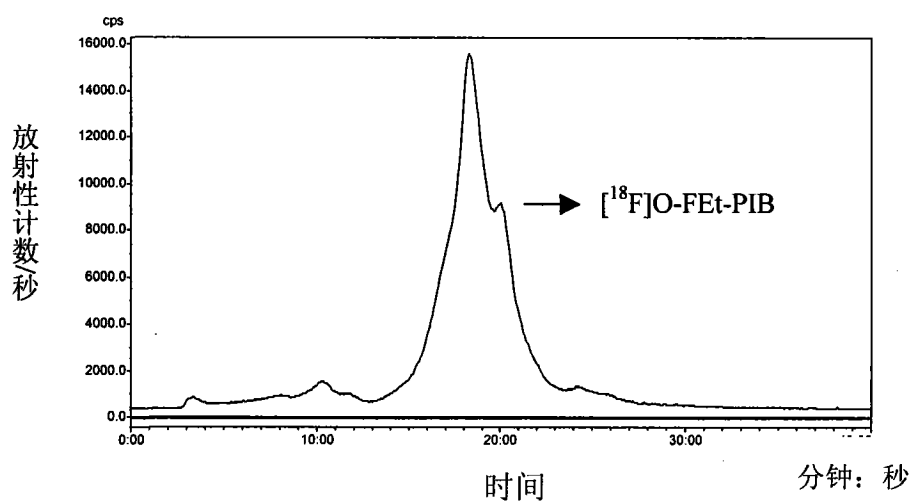


图 3

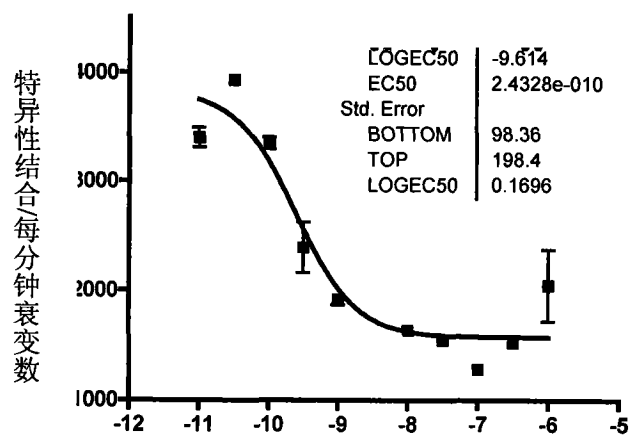
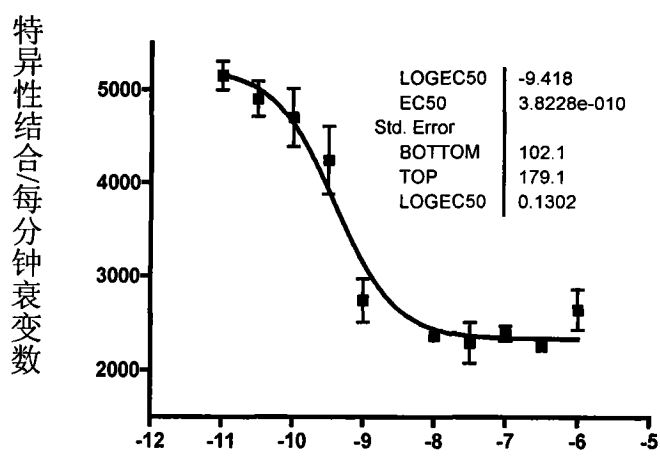
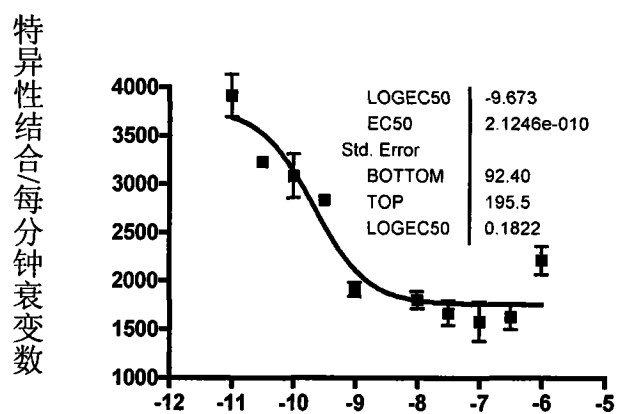


图 4



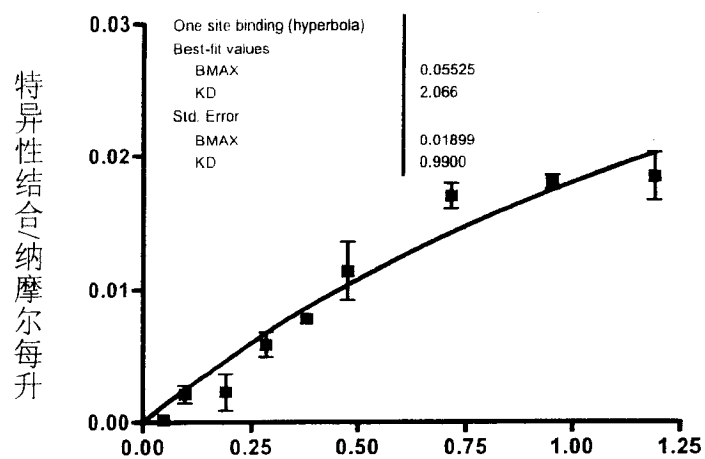
2-(4'-二甲胺苯基)-6-氟苯并噻唑的物质的量浓度的对数

图 5



2-(4'-甲胺苯基)-6-氟乙氧基苯并噻唑的物质的量浓度的对数

图 6



2-(4'-甲胺苯基)-6-羟基苯并噻唑的物质的量浓度/纳摩尔每升

图 7

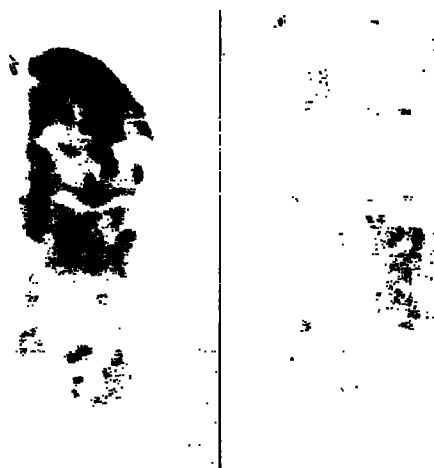


图 8



图 9

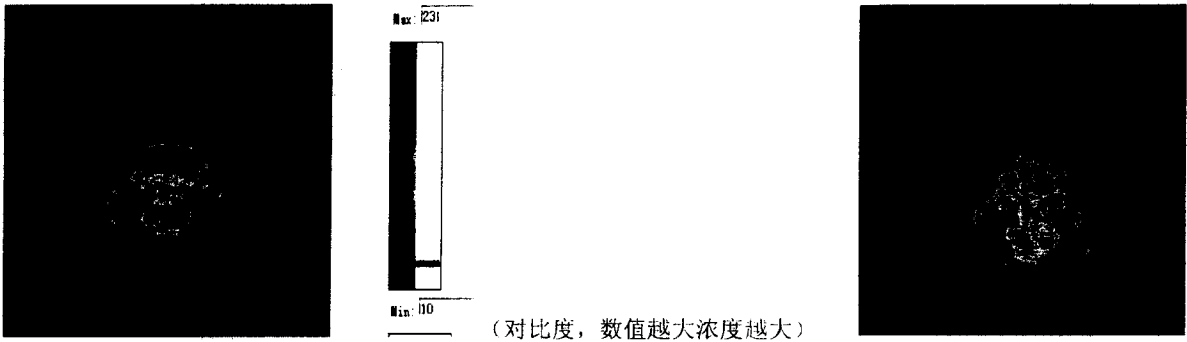


图 10

图 11

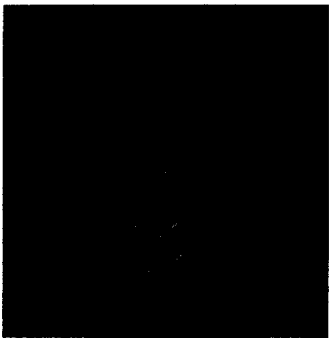
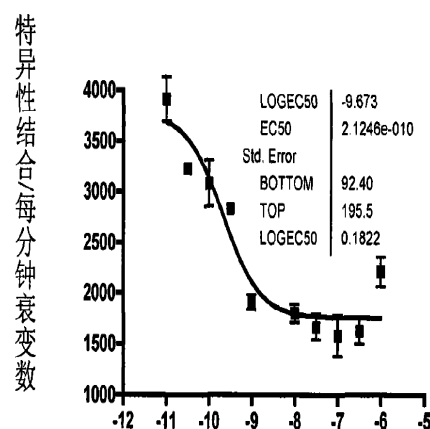


图 12

专利名称(译)	苯并噻唑苯胺类化合物及其制备方法和应用		
公开(公告)号	CN101293878B	公开(公告)日	2010-12-15
申请号	CN200710039985.9	申请日	2007-04-25
[标]申请(专利权)人(译)	中国科学院上海应用物理研究所		
申请(专利权)人(译)	中国科学院上海应用物理研究所		
当前申请(专利权)人(译)	上海原子科兴药业有限公司		
[标]发明人	尹端沚 郑明强 张岚 乔金平		
发明人	尹端沚 郑明强 张岚 乔金平		
IPC分类号	C07D277/66 A61K49/10 A61B5/00 A61B6/00		
代理人(译)	薛琦		
审查员(译)	彭斌		
其他公开文献	CN101293878A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

一类如式I-III所示的苯并噻唑苯胺类化合物；其中R为H或CH₃。其具有比现有化合物2-(4'-甲胺苯基)-6-羟基苯并噻唑更高的淀粉样蛋白特异结合活性。本发明还公开了其制备方法和在检测或显像淀粉样蛋白沉积和神经纤维缠结中的应用。该制备方法简单，其中位置选择性的¹⁸F标记方法为首次公开。该应用为首次采用PET成像技术成功显象活体啮齿类动物痴呆模型与正常样本脑内淀粉样蛋白沉积差异，以及首次应用核黄素类衍生物同时靶向淀粉样蛋白沉积和神经纤维缠结。



2-(4'-甲胺苯基)-6-氟乙氧基苯并噻唑的物质的量浓度的对数