(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2004-231647
(P2004-231647A)
(43)公開日　平成16年8月19日(2004.8.19)

(51)Int.Cl.[7]	F I		テーマコード（参考）
C07C 233/25	C07C 233/25		4C085
A61K 51/00	A61K 49/02	C	4H006
// C07M 5:00	C07M 5:00		

審査請求 未請求　請求項の数 4　ＯＬ　（全 9 頁）

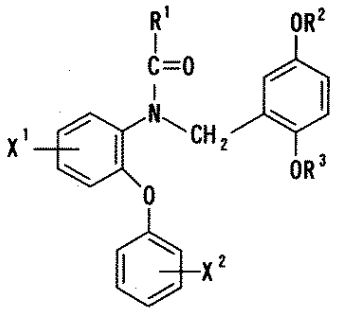
(21)出願番号　特願2004-1691(P2004-1691)
(22)出願日　平成16年1月7日(2004.1.7)
(31)優先権主張番号　特願2003-4251(P2003-4251)
(32)優先日　平成15年1月10日(2003.1.10)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

(71)出願人　301032942
独立行政法人放射線医学総合研究所
千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目９番１号
(71)出願人　000002819
大正製薬株式会社
東京都豊島区高田３丁目２４番１号
(71)出願人　000232623
日本農薬株式会社
東京都中央区日本橋１丁目２番５号
(74)代理人　100115406
弁理士　佐鳥　宗一
(74)代理人　100074114
弁理士　北川　富造
(74)代理人　100122437
弁理士　大宅　一宏

最終頁に続く

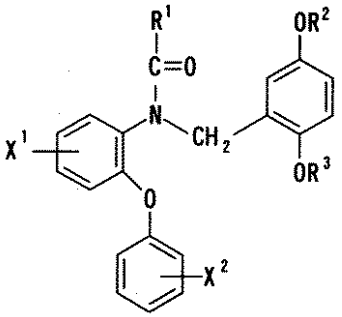
(54)【発明の名称】フェニルオキシアニリン誘導体

(57)【要約】
【課題】　強い親和性と高い選択性を有する末梢性ベンゾジアゼピン受容体のリガンドとしての有用な化合物を提供すること。
【解決手段】　式
【化５】

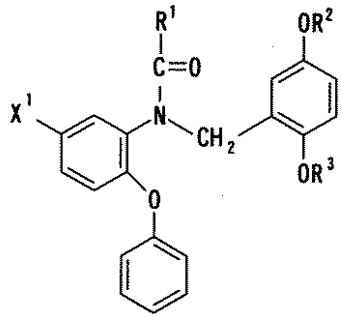


（式中、X^1及びX^2は同一若しくは異なって水素原子又はハロゲン原子であり、R^1及びR^2は同一若しくは異なって水素原子、炭素数１～１０のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数１～１０のアルキル基であり、R^3はハロゲン原子で置換された炭素数１～５のアルキル基である。）で表されるフェニルオキシアニリン誘導体又はその放射性同位体。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式
【化１】



（式中、X^1及びX^2は同一若しくは異なって水素原子又はハロゲン原子であり、R^1及びR^2は同一若しくは異なって水素原子、炭素数１～１０のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数１～１０のアルキル基であり、R^3はハロゲン原子で置換された炭素数１～５のアルキル基である。）で表されるフェニルオキシアニリン誘導体又はその放射性同位体。
【請求項２】
式
【化２】



（式中、X^1は水素原子又はハロゲン原子であり、R^1及びR^2は同一若しくは異なって水素原子、炭素数１～１０のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数１～１０のアルキル基であり、R^3はハロゲン原子で置換された炭素数１～５のアルキル基である。）で表されるフェニルオキシアニリン誘導体又はその放射性同位体。
【請求項３】
ハロゲン原子がフッ素原子、ヨウ素原子又は臭素原子である請求項１又は２記載のフェニルオキシアニリン誘導体又はその放射性同位体。
【請求項４】
請求項１～３のいずれか記載のフェニルオキシアニリン誘導体又はその放射性同位体の末梢性ベンゾジアゼピン受容体標識リガンドとしての利用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、末梢性ベンゾジアゼピン受容体に高い親和性を有する化合物に関する。
【背景技術】
【０００２】
ベンゾジアゼピン（ＢＺ）受容体は中枢性と末梢性に分けられている。末梢性ベンゾジアゼピン受容体（ＰＢＲ）は当初末梢で確認されたが、中枢にもその存在が認められた。さらに、ＰＢＲは中枢における密度が高く、同領域の中枢性ベンゾジアゼピン受容体（ＣＢＲ）と同等ないし高いことが明らかとなった。最近の研究により、ＰＢＲは脳内のミク

ログリア細胞中に存在し、脳内でミクログリアが活性化するアルツハイマー病などの精神神経疾患で増加することが報告されている。

【０００３】

従来のＰＢＲリガンドであるＮ－メチル－Ｎ－(１－メチルプロピル－)－１－(２－クロロフェニル)－イソキノリン－３－カルボキサミド（以下PK 11195）の^{11}Ｃ標識体では脳のグリオーマやアルツハイマー病の診断における有用性が報告されているが、このものは脳への集積が極めて低く、定量解析には問題があった。positron emission tomograph (PET) を用い生きたヒトの脳内ＰＢＲ分布を画像化するにあたって、高い信号の得られるＰＢＲリガンドの開発が望まれており、Ｎ－(２,５－ジメトキシベンジル)－Ｎ－(５－フルオロ－２－フェノキシフェニル)アセタミド（以下DAA1106）（特許文献１）が強い親和性と高い選択性を有することからこの目的に適していることが明らかになった。

【０００４】

【特許文献１】特開平１１－１７１８４４号

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００５】

本発明の目的は、強い親和性と高い選択性を有するＰＢＲのリガンドとしての有用な化合物を提供し、これまで十分な信号を得ることができなかったＰＢＲの体外計測において強い親和性と高い選択性を有するＰＢＲのリガンドをポジトロン核種で標識し、生体でのＰＢＲの測定を可能とすることにある。これによって、統合失調症、うつ病、てんかん、アルツハイマー病などの中枢性疾患の早期診断を可能とすることにある。また、従来のＢＺ類では満足できる治療効果が得られていない症状に対し有効で、かつＢＺ類で認められる過度の鎮静あるいは精神依存性などの副作用を示さない不安及びその関連疾患、うつ病、てんかんなどの中枢性疾患の治療作用及び予防効果を示すＰＢＲに高い親和性を有する薬物を提供することにある。

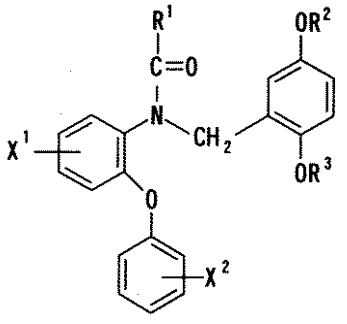
【課題を解決するための手段】

【０００６】

本発明者らは前記課題を解決する目的で鋭意探索研究した結果、特開平１１－１７１８４４号に記載の化合物のアルキル基をハロゲン化されたアルキル基とすることにより格段に優れたＰＢＲ親和性を示すことを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、下記式（１）

【０００７】

【化３】



(1)

【０００８】

（式中、X^1及びX^2は同一若しくは異なって水素原子又はハロゲン原子であり、R^1及びR^2は同一若しくは異なって水素原子、炭素数１～１０のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数１～１０のアルキル基であり、R^3はハロゲン原子で置換された炭素数１～５のアルキル基である。）で表されるフェニルオキシアニリン誘導体又はその放射性同位体を提供するものである。また他の本発明は、上記フェニルオキシアニリン誘導体又

はその放射性同位体の末梢性ベンゾジアゼピン受容体標識リガンドとしての利用に関する。

【０００９】

本発明においてハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、好ましくはフッ素原子、ヨウ素原子又は臭素原子であり、更に好ましくはフッ素原子又はヨウ素原子である。

炭素数１～１０のアルキル基とは直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、n－ヘプチル基などが挙げられる。

ハロゲン原子で置換された炭素数１～１０のアルキル基とはハロゲン原子の１～３個で水素原子が置換された直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味し、好ましくはフッ素原子又はヨウ素原子で置換されたアルキル基である。それらとしては、例えばフルオロメチル基、２－フルオロエチル基、２－ヨウ化エチル基、５－フルオロヘプチル基、６－ブロモヘキシル基などが挙げられる。ハロゲン原子で置換された炭素数１～５のアルキル基とはハロゲン原子の１～３個で水素原子が置換された直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味し、好ましくはフッ素原子又はヨウ素原子で置換されたアルキル基である。それらとしては、例えばフルオロメチル基、２－フルオロエチル基、２－ヨウ化エチル基、５－フルオロヘプチル基などが挙げられる。

【００１０】

本発明において、放射性同位体とは、式（１）中に含まれる原子を放射性同位元素で置換したものを意味する。すなわち、式（１）中のX^1、X^2、R^1、R^2及びR^3で定義されるアルキル基の炭素原子及びハロゲン原子の少なくとも１原子が放射性同位元素で置換したものであり、例えば^{11}C、^{18}F、^{123}Iなどで置換したものを挙げることができる。

【発明の効果】

【００１１】

本発明により、強い親和性と高い選択性を有するＰＢＲのリガンドとしての有用な化合物が提供された。これまで十分な信号を得ることができなかったＰＢＲの体外計測において強い親和性と高い選択性を有するＰＢＲのリガンドをポジトロン核種で標識し、生体でのＰＢＲの測定が可能となった。これによって、統合失調症、うつ病、てんかん、アルツハイマー病などの中枢性疾患の早期診断が可能となった。

【００１２】

また、本発明の化合物は、睡眠障害、筋硬直に伴う運動障害、摂食障害、循環障害、認知学習障害、薬物依存症、癌、脂質代謝障害、精神分裂病、脳梗塞、ＡＩＤＳ、アルツハイマー病及びハンチントン舞踏病などの治療薬として有用である。

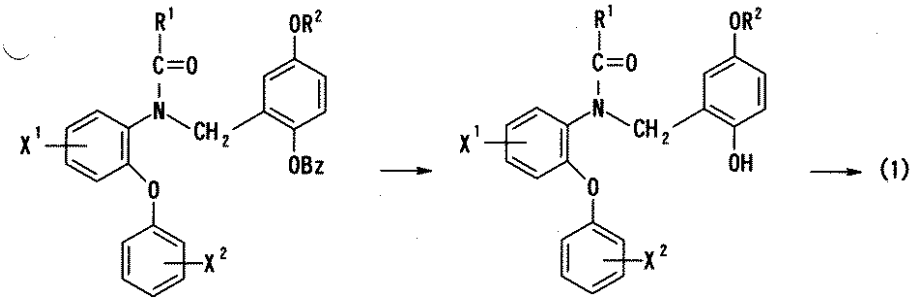
【発明を実施するための最良の形態】

【００１３】

本発明化合物は、特開平１１－１７１８４４号に記載の方法と同様に製造される化合物から、下記反応式で示される方法で製造することができる（反応式中、Bzはベンジル基であり、X^1、X^2、R^1、R^2及びR^3は前記と同意義である。）。

【００１４】

【化４】



【００１５】

すなわち、式（２）で表されるＮ－（２－ベンジルオキシ－５－アルコキシベンジル）－Ｎ－（フェノキシフェニル）アシルアミド化合物を、還元等の条件でベンジル基を外して式（３）で表されるＮ－（２－ヒドロキシ－５－アルコキシベンジル）－Ｎ－（フェノキシフェニル）アシルアミド化合物とし、次いで、これを式R^3－Ｘ（式中、R^3は前記と同意義であり、Ｘはアルキル化における脱離基である。）と塩基の存在下又は非存在下反応させることによって容易に得られる。アルキル化における脱離基とは、ヨウ素、臭素などのハロゲン原子、トルエンスルホニル基、パラトルエンスルホニル基、メタンスルホニル基などのスルホニル基などである。塩基とはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの有機アミン類、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、金属ナトリウムなどの無機塩基類、ナトリウムメトキシド、カリウム ｔ－ブトキシドなどの金属アルコラートなどである。

【実施例】

【００１６】

以下、実施例を挙げて本発明を更に詳しく説明する。

実施例１

Ｎ－（２－フルオロメチル－５－メトキシベンジル）－Ｎ－（５－フルオロ－２－フェノキシフェニル）アセタミド（以下FMDAA1106）の製造

Ｎ－（２－ヒドロキシ－５－メトキシベンジル）－Ｎ－（５－フルオロ－２－フェノキシフェニル）アセタミド（以下DAA1123）(18mg)をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（DMF 1.0mL）に溶解させた溶液に油性水素化ナトリウム（６０％）５.１mgを加えて０℃で攪拌した後、フルオロメチルヨーダイド（FCH_2I）１０mgを加えて、さらに０℃で１時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：ヘキサン：酢酸エチル＝１：３：１にて溶出）にて精製し、表記の化合物１６mgを得た。

融点　７１～７２℃

【００１７】

実施例２

Ｎ－（２－[^{18}Ｆ]フルオロメチル－５－メトキシベンジル）－Ｎ－（５－フルオロ－２－フェノキシフェニル）アセタミド（以下[^{18}F]FMDAA1106）の製造

[^{18}F]フッ素（[^{18}F]F^-）は２０atom%$H_2{}^{18}O$を用い、１８MeVプロトンの照射によって生産された。照射後、[^{18}F]F^-をターゲットから回収し、Dowex 1-X8アニオン交換樹脂により[^{18}O]H_2Oから分離した後、Kryptofix 2.2.2.(25mg)を含有したアセトニトリル(CH_3CN 1.5mL)と混合した後、照射室から合成セルに移送した。合成セルで[^{18}F]Fを乾燥したのち、130℃でジヨードメタン（CH_2I_2）を反応容器に注入した。注入と同時にヘリウムガスによって生成した[^{18}F]F CH_2IをDAA1123 １mgと水素化ナトリウム(6.8μL,0.5g/20mL)のDMF(300mL)溶液にバブリングした。バブリングが２分以内で終了し、混合物を室温で１０分間放置後、反応混合物を逆相セミ分離HPLC(YMCJ'sphere ODS-H80カラム，10mmID×250mm)

に注入した。移動相がCH_3CN／H_2O（６／４）で、流速が6mL/minで[^{18}F]FMDAA1106のフラクションを取得した。本フラクションに対し、減圧下で溶媒を除去し、生理食塩水(10mL)に溶解し、0.22μｍ ミリポアフィルターを通過し、[^{18}F]FMDAA1106(110MBq,n=3)を最終製剤として得ることができた。（照射条件：15min,15μA）。なお、合成時間が照射終了時から約４５分間を要した。

【００１８】

実施例３

Ｎ－［２－（２－フルオロ）エチル－５－メトキシベンジル］－Ｎ－（５－フルオロ－２－フェノキシフェニル）アセタミド（以下FEDAA1106）の製造

実施例１と同様な操作により、フルオロメチルヨーダイド（FCH_2I）に代わり１－フルオロ－２－トシロキシエタン（FCH_2CH_2OTs）を用い表記の化合物２０mgを得た。

融点　５４～５６℃

【００１９】

実施例４

Ｎ－［２－（２－[^{18}F]フルオロ）エチル－５－メトキシベンジル］－Ｎ－（５－フルオロ－２－フェノキシフェニル）アセタミド（以下[^{18}F]FEDAA1106）の製造

実施例２と同様な操作により、ジヨードメタン（CH_2I_2）の代わりに２－ブロモエチルトリフレート（$BrCH_2CH_2OTf$）を用い表記の化合物を得た。

【００２０】

試験例

Sihver, S.らのJ. Pharmacol. Exp. Ther. 1999, 290, 917.及びZhang, M.-RらのNucl. Med. Biol. 2002, 29, 469.に記載の従来法により、インビトロにおけるＰＢＲに対する親和性を調べた。

【００２１】

エーテル麻酔下で雄Sprague-Dawlayラット(250-300g,n=4)を屠殺後、脳を素早く切断し、ドライアイス中で凍結させた。Cryostat microtome(MICROM HM560, Carl Zeise GmbH,Germany)を使い、ラットの矢状型切片を作成した。この切片を50mM Tris buffer(pH=7.4)中で３０分間あらかじめインキュベーションを行った。その後切片を取り出し、以下の種々の試薬を含めた50mM Tris buffer(pH=7.4)中に再びインキュベーションを３７℃で３０分間で同時にそれぞれ行った。

【００２２】

試薬：

1. [^{11}C]DAA1106(1 nM)
2. [^{11}C]DAA1106(1 nM) + DAA1106(0.1 nM)
3. [^{11}C]DAA1106(1 nM) + DAA1106(0.33 nM)
4. [^{11}C]DAA1106(1 nM) + DAA1106(1 nM)
5. [^{11}C]DAA1106(1 nM) + DAA1106(3.3 nM)
6. [^{11}C]DAA1106(1 nM) + DAA1106(10 nM)
7. [^{11}C]DAA1106(1 nM) + DAA1106(33 nM)
8. [^{11}C]DAA1106(1 nM) + DAA1106(100 nM)
9. [^{11}C]DAA1106(1 nM) + DAA1106(1μM)
10. [^{11}C]DAA1106(1 nM) + DAA1106(10μM)

【００２３】

11. [^{11}C]DAA1106(1 nM) + PK 11195(0.1 nM)
12. [^{11}C]DAA1106(1 nM) + PK 11195 (0.33 nM)
13. [^{11}C]DAA1106(1 nM) + PK 11195(1 nM)
14. [^{11}C]DAA1106(1 nM) + PK 11195(3.3 nM)
15. [^{11}C]DAA1106(1 nM) + PK 11195(10 nM)
16. [^{11}C]DAA1106(1 nM) + PK 11195(33 nM)
17. [^{11}C]DAA1106(1 nM) + PK 11195(100 nM)

18. [^{11}C]DAA1106(1 nM) + PK 11195(1μM)
19. [^{11}C]DAA1106(1 nM) + PK 11195(10μM)

【００２４】

20. [^{11}C]DAA1106(1 nM) + FMDAA1106(0.1 nM)
21. [^{11}C]DAA1106(1 nM) + FMDAA1106(0.33 nM)
22. [^{11}C]DAA1106(1 nM) + FMDAA1106(1 nM)
23. [^{11}C]DAA1106(1 nM) + FMDAA1106(3.3 nM)
24. [^{11}C]DAA1106(1 nM) + FMDAA1106(10 nM)
25. [^{11}C]DAA1106(1 nM) + FMDAA1106(33 nM)
26. [^{11}C]DAA1106(1 nM) + FMDAA1106(100 nM)
27. [^{11}C]DAA1106(1 nM) + FMDAA1106(1μM)
28. [^{11}C]DAA1106(1 nM) + FMDAA1106(10μM)

【００２５】

29. [^{11}C]DAA1106(1 nM) + FEDAA1106(0.1 nM)
30. [^{11}C]DAA1106(1 nM) + FEDAA1106(0.33 nM)
31. [^{11}C]DAA1106(1 nM) + FEDAA1106(1 nM)
32. [^{11}C]DAA1106(1 nM) + FEDAA1106(3.3 nM)
33. [^{11}C]DAA1106(1 nM) + FEDAA1106(10 nM)
34. [^{11}C]DAA1106(1 nM) + FEDAA1106(33 nM)
35. [^{11}C]DAA1106(1 nM) + FEDAA1106(100 nM)
36. [^{11}C]DAA1106(1 nM) + FEDAA1106(1μM)
37. [^{11}C]DAA1106(1 nM) + FEDAA1106(10μM)

【００２６】

インキュベーションが終了後、切片を取り出し、氷冷したTris buffer中２分間２回浸した。また、これらの切片を氷冷した蒸留水に浸した後、乾燥した。前記切片をイメージングプレート(BAS-SR 127,富士写真フィルム社製)に１時間コンタクトした後、FUJIX BAS 1800 bioimaging analyzer(富士写真フィルム工業社製)にて切片上の放射能分布を調べた。関心領域(ROI)を嗅球と定め、放射能をphoto-stimulated-luminescence(PSL)/mm^2 regionに表した。異なる濃度のDAA1106、PK 11195、FMDAA1106及びFEDAA1106存在下の[^{11}C]DAA1106の特異結合を求め、probit法によってこれらの薬物のIC_{50}(nM)を算出した。

【００２７】

その結果を表１に示した。表１に示したように、FEDAA1106 はDAA1106より２倍高いPBR親和性を示した。一方、FMDAA1106 はDAA1106と同様な親和性を示した。この結果、メトキシ基のかわりに、フルオロエチル基は親和性の増強に起因し、フルオロメチル基は親和性に影響しなかった。また、FEDAA1106はもっとも使用されているPK 11195より親和性が10倍強かった。一方、CBRの選択的なリガンド[^{11}C]flumazenilを用いることによってFMDAA1106 とFEDAA1106の中枢性ベンゾジアゼピン受容体(CBR)に対する親和性を調べた（表１）。その結果、FEDAA1106 と FMDAA1106 はCBRの親和性が10μM以上で、PBRの親和性より１万倍弱かった。以上の結果より、FEDAA1106 とFMDAA1106は PBRに強い親和性を示しながら、CBRへの親和性をほぼ示さなかった。なお、二つのリガンドの分配係数(log D)はオクタノール／水（pH 7.4）分配法によって測定された。

【００２８】

【表１】

表1

試薬	IC_{50}（nM） PBR	CBR	log D
FMDAA1106	1.71	＞10000	3.70
FEDAA1106	0.77	＞10000	3.81
DAA1106	1.62	＞10000	3.65
PK 11195	8.26	＞10000	−

フロントページの続き

(72)発明者　鈴木　和年
千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目９番１号　独立行政法人放射線医学総合研究所内
(72)発明者　張　明栄
千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目９番１号　独立行政法人放射線医学総合研究所内
(72)発明者　須原　哲也
千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目９番１号　独立行政法人放射線医学総合研究所内
(72)発明者　中里　篤郎
東京都豊島区高田３丁目２４番１号　大正製薬株式会社内
(72)発明者　後藤　誠
東京都中央区日本橋１丁目２番５号　日本農薬株式会社内

Ｆターム(参考) 4C085 HH03　KA29　KB20　KB39　LL13
4H006 AA01　AA03　AB20　BJ50　BM10　BM30　BM71　BP30　BP60　BV25

【要約の続き】
【選択図】なし