(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-536718
(P2024-536718A)
(43)公表日　令和6年10月8日(2024.10.8)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 405/14	*(2006.01)*	C07D	405/14	4C085
A61K 31/496	*(2006.01)*	A61K	31/496	4C086
A61P 1/04	*(2006.01)*	A61P	1/04	4C188
A61P 25/08	*(2006.01)*	A61P	25/08	
A61P 25/00	*(2006.01)*	A61P	25/00	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全26頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-513990(P2024-513990)
(86)(22)出願日　令和4年9月1日(2022.9.1)
(85)翻訳文提出日　令和6年4月12日(2024.4.12)
(86)国際出願番号　PCT/EP2022/074263
(87)国際公開番号　WO2023/031311
(87)国際公開日　令和5年3月9日(2023.3.9)
(31)優先権主張番号　21194695.9
(32)優先日　令和3年9月3日(2021.9.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　591003013
エフ．ホフマン－ラ ロシュ アーゲー
Ｆ．ＨＯＦＦＭＡＮＮ－ＬＡ ＲＯＣＨＥ ＡＫＴＩＥＮＧＥＳＥＬＬＳＣＨＡＦＴ
スイス・シーエイチ－４０７０バーゼル・グレンツアーヘルストラツセ１２４
(71)出願人　508139000
エーテーハー・チューリッヒ
ＥＴＨ Ｚｕｒｉｃｈ
スイス国、ツェーハー－８０９２ チューリッヒ、レーミシュトラーセ １０１
(74)代理人　110001508
弁理士法人 津国
(72)発明者　ゴッビ，ルカ・クラウディオ
最終頁に続く

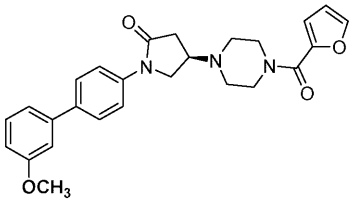
(54)【発明の名称】　ＭＡＧＬ阻害剤

(57)【要約】
本発明は、モノアシルグリセロールリパーゼ（ＭＡＧＬ）に関連する疾患又は症状の処置又は予防に有用な新たな可逆的ＭＡＧＬ阻害剤を提供する。本発明による可逆的ＭＡＧＬ阻害剤はまた、放射性同位元素で標識されてもよく、したがって、陽電子放射断層撮影法（ＰＥＴ）及び／又はオートラジオグラフィーなどの医用画像化に有用である。

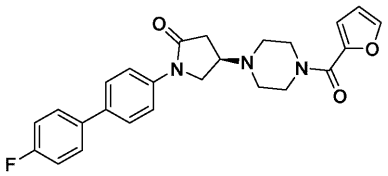
10

20

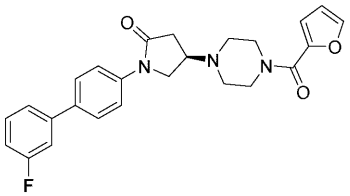
【特許請求の範囲】
【請求項１】
【化１】



Ｉ；

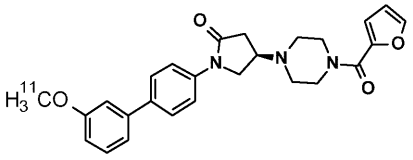


ＩＩ；及び

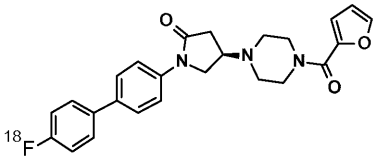


ＩＩＩ

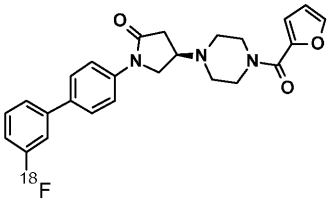
からなる群から選択される化合物又はその薬学的に許容され得る塩であって、前記化合物が任意に放射性標識を含む、化合物又はその薬学的に許容され得る塩。
【請求項２】
前記放射性標識が、^{11}Ｃ及び^{18}Ｆから選択される、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
【化２】



［^{11}Ｃ］－Ｉ；



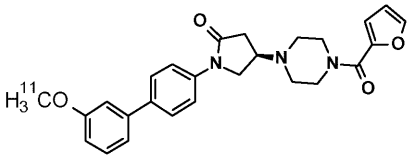
［^{18}Ｆ］－ＩＩ；及び



［^{18}Ｆ］－ＩＩＩ

からなる群から選択される請求項２に記載の化合物又はその薬学的に許容され得る塩。
【請求項４】

【化３】

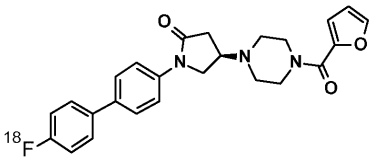


［^{11}Ｃ］－Ｉ

である請求項２に記載の化合物又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項５】

【化４】

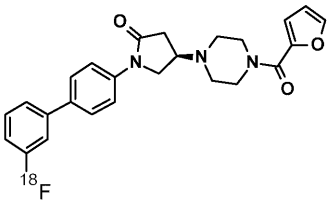


［^{18}Ｆ］－ＩＩ

である請求項２に記載の化合物又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項６】

【化５】



［^{18}Ｆ］－ＩＩＩ

である請求項２に記載の化合物又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項７】

請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容され得る塩と、薬学的に許容され得る添加物とを含む、医薬組成物。

【請求項８】

治療活性物質としての使用のための、請求項１に記載の化合物。

【請求項９】

哺乳動物の脳におけるモノアシルグリセロールリパーゼ（ＭＡＧＬ）の画像診断方法であって、

（ａ）検出可能な量の請求項１～６のいずれか一項に記載の放射性標識化合物若しくはその薬学的に許容され得る塩又は検出可能な量の請求項７に記載の医薬組成物を前記哺乳動物に投与することと、

（ｂ）ＭＡＧＬと会合している場合、前記放射性標識化合物を検出することと

を含む、方法。

【請求項１０】

モノアシルグリセロールリパーゼ（ＭＡＧＬ）占有率試験における使用のための、請求項１～６のいずれか一項に記載の放射性標識化合物若しくはその薬学的に許容され得る塩又は請求項７に記載の医薬組成物。

【請求項１１】

請求項９に記載の方法における使用のための、請求項１～６のいずれか一項に記載の放射性標識化合物若しくはその薬学的に許容され得る塩又は請求項７に記載の医薬組成物。

【請求項１２】

請求項９に記載の方法における、請求項１～６のいずれか一項に記載の放射性標識化合物若しくはその薬学的に許容され得る塩又は請求項７に記載の医薬組成物の使用。

【請求項１３】
哺乳動物の脳におけるモノアシルグリセロールリパーゼ（ＭＡＧＬ）の画像診断用の医薬の調製のための、請求項１～６のいずれか一項に記載の放射性標識化合物又はその薬学的に許容され得る塩の使用。
【請求項１４】
神経炎症、神経変性疾患、疼痛、がん、精神障害、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、神経毒性、脳卒中、てんかん、不安症、片頭痛、鬱病、炎症性腸疾患、腹痛、過敏性腸症候群に伴う腹痛、及び／又は内臓痛の処置又は予防における使用のための、請求項１に記載の化合物。
【請求項１５】
ここで上述したとおりの発明。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
発明の分野
本発明は、哺乳動物における治療又は予防に有用な有機化合物、特に哺乳動物におけるＭＡＧＬに関連する疾患又は症状を処置又は予防するためのモノアシルグリセロールリパーゼ（ＭＡＧＬ）阻害剤に関する。本発明は更に、ポジトロン放出断層撮影（ＰＥＴ）及び／又はオートラジオグラフィー等の医用画像化に有用な放射性標識ＭＡＧＬ阻害剤に関する。
【背景技術】
【０００２】
発明の背景
モノアシルグリセロールリパーゼ（ＭＡＧＬ）は、中枢神経系（ＣＮＳ）、並びにいくつかの末梢器官で高度に発現されるセリン加水分解酵素である（Ｋａｒｌｓｓｏｎ Ｍ，Ｃｏｎｔｒｅｒａｓ ＪＡ，Ｈｅｌｌｍａｎ Ｕ，Ｔｏｒｎｑｖｉｓｔ Ｈ，Ｈｏｌｍ Ｃ．ｃＤＮＡ Ｃｌｏｎｉｎｇ，Ｔｉｓｓｕｅ Ｄｉｓｔｒｉｂｕｔｉｏｎ，ａｎｄ Ｉｄｅｎｔｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ Ｃａｔａｌｙｔｉｃ Ｔｒｉａｄ ｏｆ Ｍｏｎｏｇｌｙｃｅｒｉｄｅ Ｌｉｐａｓｅ．Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ．１９９７；２７２：２７２１８－２７２２３；Ｄｉｎｈ ＴＰ，Ｃａｒｐｅｎｔｅｒ Ｄ，Ｌｅｓｌｉｅ ＦＭ，ｅｔ ａｌ．Ｂｒａｉｎ ｍｏｎｏｇｌｙｃｅｒｉｄｅ ｌｉｐａｓｅ ｐａｒｔｉｃｉｐａｔｉｎｇ ｉｎ ｅｎｄｏｃａｎｎａｂｉｎｏｉｄ ｉｎａｃｔｉｖａｔｉｏｎ．Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ．２００２；９９：１０８１９－１０８２４）。ＭＡＧＬは、生理学的及び病理学的症状におけるエンドカンナビノイド及び脂質レベルの調節において基本的役割を果たす（Ｂｌａｎｋｍａｎ ＪＬ，Ｓｉｍｏｎ ＧＭ，Ｃｒａｖａｔｔ ＢＦ．Ａ Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｐｒｏｆｉｌｅ ｏｆ Ｂｒａｉｎ Ｅｎｚｙｍｅｓ ｔｈａｔ Ｈｙｄｒｏｌｙｚｅ ｔｈｅ Ｅｎｄｏｃａｎｎａｂｉｎｏｉｄ ２－Ａｒａｃｈｉｄｏｎｏｙｌｇｌｙｃｅｒｏｌ．Ｃｈｅｍ Ｂｉｏｌ．２００７；１４：１３４７－１３５６）。その結果、ＭＡＧＬ阻害剤は非常に興味深いものであり、神経変性、精神障害及びがんを含む複数の疾患に対する処置のための潜在的な治療薬となる（Ｇｉｌ－Ｏｒｄｏｎｅｚ Ａ，Ｍａｒｔｉｎ－Ｆｏｎｔｅｃｈａ Ｍ，Ｏｒｔｅｇａ－Ｇｕｔｉｅｒｒｅｚ Ｓ，Ｌｏｐｅｚ－Ｒｏｄｒｉｇｕｅｚ ＭＬ．Ｍｏｎｏａｃｙｌｇｌｙｃｅｒｏｌ ｌｉｐａｓｅ（ＭＡＧＬ）ａｓ ａ ｐｒｏｍｉｓｉｎｇ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｔａｒｇｅｔ．Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２０１８；１５７：１８－３２）。
【０００３】
ポジトロン放出断層撮影（ＰＥＴ）は、非侵襲的画像化技術として、薬物－標的エンゲージメント、薬物占有へのアクセス、及び処置モニタリングに関する貴重な情報を提供することによって、創薬及び開発を支援している（Ｈｏｕ Ｌ，Ｒｏｎｇ Ｊ，Ｈａｉｄｅｒ Ａ，ｅｔ ａｌ．Ｐｏｓｉｔｒｏｎ Ｅｍｉｓｓｉｏｎ Ｔｏｍｏｇｒａｐｈｙ Ｉｍａ

ging of the Endocannabinoid System：Opportunities and Challenges in Radiotracer Development．２０２０；６）。初期に開発されたＭＡＧＬ放射性リガンドは、主に不可逆的なもの、例えば、［^{11}Ｃ］ＭＡ－ＰＢ（Ahamed M，Attili B，van Veghel D，et al．Synthesis and preclinical evaluation of［^{11}Ｃ］ＭＡ－ＰＢ－１ for in vivo imaging of brain monoacylglycerol lipase（ＭＡＧＬ）．Eur J Med Chem．２０１７；１３６：１０４－１１３）、［^{11}Ｃ］ＳＡＲ１２７３０３（Wang L，Mori W，Cheng R，et al．Synthesis and Preclinical Evaluation of Sulfonamido－based［^{11}Ｃ－Carbonyl］－Carbamates and Ureas for Imaging Monoacylglycerol Lipase．Theranostics．２０１６；６：１１４５－１１５９）、［^{11}Ｃ］ＰＦ－０６８０９２４７（Zhang L，Butler CR，Maresca KP，et al．Identification and Development of an Irreversible Monoacylglycerol Lipase（ＭＡＧＬ）Positron Emission Tomography（ＰＥＴ）Radioligand with High Specificity．Ｊ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ．２０１９；６２：８５３２－８５４３）、及び［^{18}Ｆ］ＰＦ－０６７９５０７１（Chen Z，Mori W，Fu H，et al．Design，Synthesis，and Evaluation of ^{18}Ｆ－Labeled Monoacylglycerol Lipase Inhibitors as Novel Positron Emission Tomography Probes．Ｊ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ．２０１９；６２：８８６６－８８７２）であり、これらは、薬物動態学モデリングにおいて薬物－標的相互作用の包括的な定量化を提供することがほとんどできなかった（Hou L，Rong J，Haider A，et al．Positron Emission Tomography Imaging of the Endocannabinoid System：Opportunities and Challenges in Radiotracer Development．Ｊ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ．２０２１；６４：１２３－１４９）。

【０００４】

［^{18}Ｆ］Ｔ－４０１は、現在、可逆的ＭＡＧＬ ＰＥＴ放射性トレーサーとして最も代表的な場合をとなっている（Hattori Y，Aoyama K，Maeda J，et al．Design，Synthesis，and Evaluation of（４Ｒ）－１－｛３－［２－（^{18}Ｆ）Ｆluoro－４－methylpyridin－３－yl］phenyl｝－４－［４－（１，３－thiazol－２－ylcarbonyl）piperazin－１－yl］pyrrolidin－２－one（［^{18}Ｆ］Ｔ－４０１）as a Novel Positron－Emission Tomography Imaging Agent for Monoacylglycerol Lipas．Ｊ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ．２０１９；６２：２３６２－２３７５）。しかしながら、［^{18}Ｆ］Ｔ－４０１は、脳取り込みが低く、ＣＮＳ透過放射性代謝産物が存在する。これらの特徴は、脳におけるＭＡＧＬの視覚化を妨げ、動的モデリングにおける特異的結合シグナルの定量化を複雑にする（Pike VW，PET radiotracers：crossing the blood－brain barrier and surviving metabolism．Trends Pharmacol Sci．２００９；３０：４３１－４４０）。適切な可逆的ＭＡＧＬ ＰＥＴトレーサーの欠如のために、治療的介入によるＭＡＧＬ占有又は病理学的症状下でのＭＡＧＬ変化は、これまで前臨床段階で報告されていない。まとめると、可逆的ＰＥＴトレーサーが、治療的ＭＡＧＬ阻害剤の標的関与を検証するために、並びに健康及び疾患条件下でＭＡＧＬ発現レベルを調べるために必要とされ続けている（Hou L，Rong J，Ha

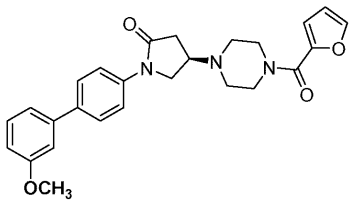
ｉｄｅｒ Ａ，ｅｔ ａｌ．Ｐｏｓｉｔｒｏｎ Ｅｍｉｓｓｉｏｎ Ｔｏｍｏｇｒａｐｈｙ Ｉｍａｇｉｎｇ ｏｆ ｔｈｅ Ｅｎｄｏｃａｎｎａｂｉｎｏｉｄ Ｓｙｓｔｅｍ：Ｏｐｐｏｒｔｕｎｉｔｉｅｓ ａｎｄ Ｃｈａｌｌｅｎｇｅｓ ｉｎ Ｒａｄｉｏｔｒａｃｅｒ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ．Ｊ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ．２０２１；６４：１２３－１４９）。

【発明の概要】

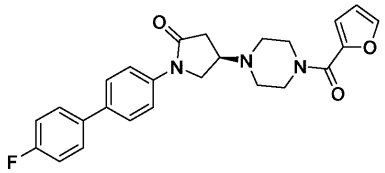
【０００５】

第１の態様では、本発明は、

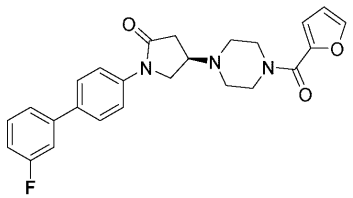
【化１】



Ｉ；



ＩＩ；及び



ＩＩＩ

からなる群から選択される化合物又はその薬学的に許容され得る塩であって、前記化合物が任意に放射性標識を含む、化合物又はその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【０００６】

更なる態様では、本発明は、治療活性物質としての使用のための、本明細書に記載の化合物を提供する。

【０００７】

更なる態様では、本発明は、ＭＡＧＬに関連する疾患又は症状の処置又は予防における使用のための本明細書に記載の化合物を提供する。

【０００８】

更なる態様では、本発明は、モノアシルグリセロールリパーゼ（ＭＡＧＬ）占有率試験における使用のための本明細書に記載の放射性標識化合物を提供する。

【０００９】

更なる態様では、本発明は、モノアシルグリセロールリパーゼ（ＭＡＧＬ）の画像診断における使用のための本明細書に記載の放射性標識化合物を提供する。

【００１０】

更なる態様では、本発明は、本明細書に記載の放射性標識化合物及び薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物を提供する。

【図面の簡単な説明】

【００１１】

【図１】図１は、ｍｏｕｓｅ．ｂｒａｉｎ－ｍａｐ．ｏｒｇ（実験：６９０１５２４２）から回収されたマウス脳における［^{11}Ｃ］－Ｉ（Ｃｘ＝皮質；Ｈｐ＝海馬；Ｃｂ＝小脳；Ｓｔ＝線条体；Ｔｈ＝視床）及びＭＡＧＬ ｍＲＮＡ発現のｉｎ ｖｉｔｒｏオートラジオグラムを示す。

【図２】図２は、ＭＡＧＬノックアウト（ＫＯ）マウス及び野生型（ＷＴ）マウスの脳における９．０分から５２．５分までの［^{11}Ｃ］－Ｉの平均化された代表的なＰＥＴ画像を示す。
【図３】ＭＡＧＬ　ＫＯマウス及びＷＴマウスの［^{18}Ｆ］－ＩＩ及び［^{18}Ｆ］－ＩＩＩの全脳における時間活性曲線（ＴＡＣ）を示す。
【図４】図４は、［^{18}Ｆ］－ＩＩによる受容体占有率を示し、これは、１回の注射ごとにモル活性によって計算され、飽和関数に含まれた。ＳＵＶ$_{0\sim90分}$を飽和関数にフィッティングし、データを受容体占有率に移した。○はＰＦ－０６７９５０７１を有する［^{18}Ｆ］－ＩＩを意味し、●は［^{18}Ｆ］－ＩＩ単独（ベースライン）を意味する。
【図５】ヒトＭＡＧＬに可逆的に結合した化合物－ＩＩのＸ線共結晶構造を示す。
【発明を実施するための形態】
【００１２】
発明の詳細な説明
定義
本発明の特定の態様、実施形態又は実施例に関連して記載される特徴、整数、特色、化合物、化学的部分又は基は、それらと両立しない場合を除き、本明細書に記載の任意の他の態様、実施形態又は実施例に適用可能であると理解されるべきである。本明細書（任意の添付の特許請求の範囲、要約、及び図面を含む）に開示された特徴の全て、及び／又はそのように開示された任意の方法若しくはプロセスの工程の全ては、そのような特徴及び／又は工程の少なくとも一部が相互に排他的である組合せを除き、任意の組合せで組み合わせることができる。本発明は、前述のいずれの実施形態の詳細にも限定されない。本発明は、本明細書（任意の添付の特許請求の範囲、要約及び図面を含む）に開示された特徴の任意の新規なもの若しくは任意の新規な組み合わせ、又はそのように開示された任意の方法若しくはプロセスの工程の任意の新規なもの若しくは任意の新規な組み合わせに及ぶ。
【００１３】
「薬学的に許容され得る塩」という用語は、生物学的に又は別様に望ましくないものではない、遊離塩基又は遊離酸の生物学的有効性及び特性を保持する塩を指す。塩は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等、特に塩酸、並びに有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸、Ｎ－アセチルシステイン等により形成される。また、これらの塩は、遊離酸に無機塩基や有機塩基を添加して調製してもよい。無機塩基から誘導される塩として、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム及びマグネシウム塩等が含まれるが、これらに限定されない。有機塩基に由来する塩には、第一級、第二級、及び第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環式アミン及び塩基性イオン交換樹脂、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、リジン、アルギニン、Ｎ－エチルピペリジン、ピペリジン、ポリイミン樹脂等の塩が含まれるがこれらに限定されない。
【００１４】
「ＭＡＧＬ」という略語は、酵素モノアシルグリセロールリパーゼを指す。「ＭＡＧＬ」及び「モノアシルグリセロールリパーゼ」という用語は、本明細書において互換的に使用される。
【００１５】
「哺乳動物」という用語は、ヒト、非ヒト霊長類、例えばチンパンジー及び他の類人猿及びサル種、家畜、例えばウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ及びブタ、家畜、例えばウサギ、イヌ及びネコ、実験動物、例えばげっ歯類、例えばラット、マウス及びモルモットを含む。特定の実施形態では、哺乳動物はヒトである。哺乳動物という用語は、特定の年齢又は性別を意味しない。

【００１６】
「放射性標識」及び「放射性同位元素」という用語は互換的に使用することができ、^{11}Ｃ、^{13}Ｎ、^{15}Ｏ、及び^{18}Ｆ等のＰＥＴ撮像に有用な放射性核種を指す。
【００１７】
「薬学的に許容され得る添加物」、及び「治療的に不活性な添加物」という用語は、互換的に使用可能であり、例えば、医薬製品を製造する際に使用される崩壊薬、結合剤、充填剤、溶媒、緩衝剤、等張化剤、安定剤、抗酸化剤、界面活性剤、担体、希釈剤又は潤滑剤といった、治療活性を有さず、投与される対象に対して非毒性である、医薬組成物中の任意の薬学的に許容される成分を指す。
【００１８】
「処置」という用語は、本明細書で使用される場合、以下を含む：（１）状態、障害又は状況を抑制すること（例えば、維持処置の場合、その少なくとも１つの臨床的症状又は無症状の疾患の発症又は再発の停止、低減又は遅延させること）、及び／又は（２）状況を緩和すること（すなわち、状態、障害若しくは状況、又はその臨床的症状若しくは無症状のうちの少なくとも１つの退行を引き起こすこと）。処置される患者に対する利益は、統計的に有意であるか、又は少なくとも患者若しくは医師にとって認識可能であるかのいずれかである。しかしながら、疾患を処置するために患者に医薬が投与される場合、転帰は必ずしも有効な処置でなくともよいことが理解されるであろう。
【００１９】
「予防」という用語は、本明細書で使用される場合、哺乳動物において、特に、状態、障害若しくは状況に罹患しているか又は罹患しやすいが、その状態、障害若しくは状況の臨床的症状又は無症状をまだ経験していないか又は示していないヒトにおいて発症する状態、障害又は状況の臨床的症状の出現を防止又は遅延させることを含む。
【００２０】
「神経炎症」という用語は、本明細書で使用される場合、神経系の２つの部分（中枢神経系（ＣＮＳ）の脳及び脊髄、及び末梢神経系（ＰＮＳ）の分岐末梢神経）の主要な組織成分である神経組織の急性及び慢性炎症に関する。慢性神経炎症は、アルツハイマー病、パーキンソン病、及び多発性硬化症等の神経変性疾患と関連している。急性神経炎症は、通常、例えば外傷性脳損傷（ＴＢＩ）の結果として、中枢神経系の損傷直後に起こる。
【００２１】
「外傷性脳損傷」（「ＴＢＩ」、「頭蓋内損傷」としても公知）という用語は、急速な加速若しくは減速、衝撃、爆風、又は発射体による貫通等の外部の機械的力に起因する、脳の損傷に関する。
【００２２】
「神経変性疾患」という用語は、ニューロンの死を含む、ニューロンの構造又は機能の進行性喪失に関連する疾患に関連する。神経変性疾患の例としては、以下に限定されるものではないが、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、及び筋萎縮性側索硬化症が挙げられる。
【００２３】
「精神障害」（精神疾病又は精神系障害とも呼ばれる）という用語は、生活において苦痛又は機能不良を引き起こす可能性のある行動又は精神パターンに関する。このような特徴は、持続性、再発性、及び寛解性、又は単回エピソードとして生じることがある。精神障害の例としては、不安症及び鬱病が挙げられるが、これらに限定されない。
【００２４】
「疼痛」という用語は、実際の又は潜在的な組織損傷に関連する不快な感覚的及び感情的経験に関する。疼痛の例としては、侵害受容性疼痛、慢性疼痛（特発性疼痛を含む）、化学療法誘発性神経障害を含む神経障害性疼痛、幻肢痛、及び心因性疼痛が挙げられるが、これらに限定されない。疼痛の特定の例は、神経障害性疼痛であり、これは、身体的感情（すなわち、体性感覚系）に関与する神経系のいずれかの部分に影響を及ぼす損傷又は疾患によって引き起こされる。一実施形態では、「疼痛」は、切断術又は開胸術から生じ

る神経障害性疼痛である。一実施形態では、「疼痛」は、化学療法誘発性神経障害である。

【００２５】

「神経毒性」という用語は、神経系における毒性に関連する。これは、天然又は人工の毒性物質（神経毒）に曝されると、神経系の正常な活動が変化して、神経組織に損傷が生じることで発生する。神経毒性の例としては、化学療法、放射線処置、薬物療法、薬物乱用、及び臓器移植に使用される物質への曝露、並びに重金属、ある特定の食品及び食品添加物、農薬、工業用及び／又は洗浄用溶媒、化粧品、及びいくつかの天然に存在する物質への曝露から生じる神経毒性が挙げられるが、これらに限定されない。

【００２６】

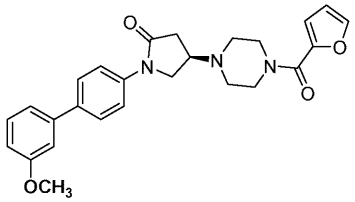
「がん」という用語は、新生物又は腫瘍の存在を特徴とする疾患であって、細胞の異常で制御不能な増殖に起因する疾患を指す（そのような細胞は「がん細胞」である）。本明細書で使用される場合、がんという用語は、明示的に、肝細胞癌腫、結腸発癌、及び卵巣がんを含むが、これらに限定されない。

【００２７】

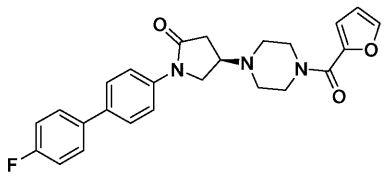
本発明の化合物

一態様において、本発明は、

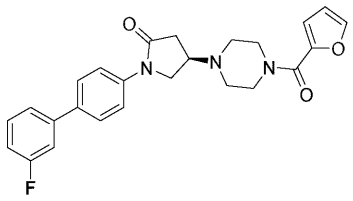
【化２】



Ｉ；



ＩＩ；及び



ＩＩＩ

からなる群から選択される化合物又はその薬学的に許容され得る塩であって、前記化合物が任意に放射性標識を含む、化合物又はその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【００２８】

一実施形態では、前記放射性標識は、^{11}Ｃ、^{13}Ｎ、^{15}Ｏ、及び^{18}Ｆから選択される。

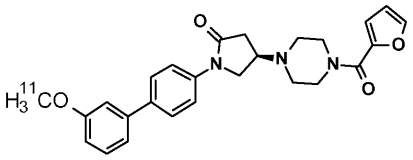
【００２９】

好ましい実施形態では、前記放射性標識は^{11}Ｃ及び^{18}Ｆから選択される。

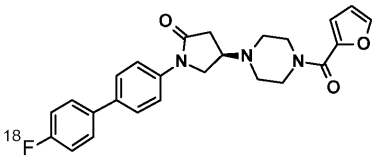
【００３０】

好ましい実施形態では、本発明は、

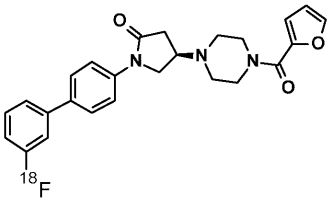
【化３】



［１１Ｃ］－Ｉ；



［１８Ｆ］－ＩＩ；及び



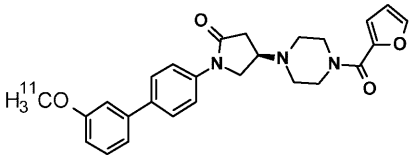
［１８Ｆ］－ＩＩＩ

からなる群から選択される放射性標識化合物又はその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【００３１】

一実施形態では、本発明による放射性標識化合物は、

【化４】



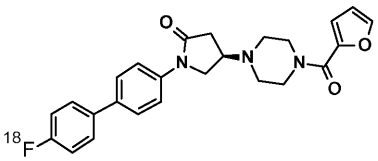
［１１Ｃ］－Ｉ

又はその薬学的に許容され得る塩である。

【００３２】

一実施形態では、本発明による放射性標識化合物は、

【化５】



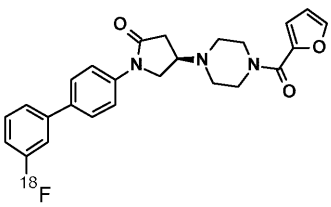
［１８Ｆ］－ＩＩ

又はその薬学的に許容され得る塩である。

【００３３】

一実施形態では、本発明による放射性標識化合物は、

【化６】



［１８Ｆ］－ＩＩＩ

又はその薬学的に許容され得る塩である。

【００３４】

本発明の化合物の使用

本発明の化合物は、ＭＡＧＬに関連する疾患又は症状の処置又は予防のために使用され得る強力な可逆的ＭＡＧＬ阻害剤である。ＭＡＧＬに関連し得る例示的な疾患又は症状は、神経炎症、神経変性疾患、疼痛、がん、精神障害、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、神経毒性、脳卒中、てんかん、不安症、片頭痛、鬱病、炎症性腸疾患、腹痛、過敏性腸症候群に伴う腹痛、及び／又は内臓痛である。

【００３５】

したがって、一態様では、本発明は、哺乳動物における神経炎症、神経変性疾患、疼痛、がん、精神障害、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、神経毒性、脳卒中、てんかん、不安症、片頭痛、鬱病、炎症性腸疾患、腹痛、過敏性腸症候群に伴う腹痛、及び／又は内臓痛を処置又は予防の方法を提供し、前記方法は、治療有効量の式Ｉ、ＩＩ若しくはＩＩＩの化合物又はその薬学的に許容され得る塩を前記哺乳動物に投与することを含む。

【００３６】

更なる態様では、本発明は、本明細書に記載の処置又は予防の方法における使用のための式Ｉ、ＩＩ若しくはＩＩＩの化合物又はその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【００３７】

更なる態様では、本発明は、本明細書に記載の処置又は予防の方法における式Ｉ、ＩＩ若しくはＩＩＩの化合物又はその薬学的に許容され得る塩の使用を提供する。

【００３８】

更なる態様では、本発明は、神経炎症、神経変性疾患、疼痛、がん、精神障害、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、神経毒性、脳卒中、てんかん、不安症、片頭痛、鬱病、炎症性腸疾患、腹痛、過敏性腸症候群に伴う腹痛、及び／又は内臓痛を処置又は予防するための医薬を製造するための式Ｉ、ＩＩ若しくはＩＩＩの化合物又はその薬学的に許容され得る塩の使用を提供する。

【００３９】

本発明の化合物を放射性標識し、例えば、非共有結合性可逆的ＰＥＴトレーサーとして使用して、治療的ＭＡＧＬ阻害剤の標的関与を検証し、並びに正常及び疾患条件下でＭＡＧＬレベルを調べることができる。

【００４０】

したがって、一態様では、本発明は、哺乳動物の脳におけるモノアシルグリセロールリパーゼ（ＭＡＧＬ）の画像診断方法であって、

（ａ）検出可能な量の本明細書に記載の放射性標識化合物又は検出可能な量の本明細書に記載の放射性標識化合物を含む医薬組成物を哺乳動物に投与することと、

（ｂ）ＭＡＧＬと会合している場合、放射性標識化合物を検出することと

を含む、方法を提供する。

【００４１】

更なる態様では、本発明は、モノアシルグリセロールリパーゼ（ＭＡＧＬ）占有率試験における使用のための、本明細書に記載の放射性標識化合物若しくはその薬学的に許容され得る塩又は本明細書に記載の放射性標識化合物を含む医薬組成物を提供する。

【００４２】

一実施形態では、前記モノアシルグリセロールリパーゼ（ＭＡＧＬ）占有率試験は、ＭＡＧＬを本明細書に開示される放射性標識化合物又はその薬学的に許容され得る塩と接触させることを含む。

【００４３】

更なる態様では、本発明は、哺乳動物の脳におけるモノアシルグリセロールリパーゼ（ＭＡＧＬ）の画像診断方法における使用のための、本明細書に記載の放射性標識化合物若

しくはその薬学的に許容され得る塩又は本明細書に記載の放射性標識化合物を含む医薬組成物を提供する。

【００４４】

更なる態様では、本発明は、哺乳動物の脳におけるモノアシルグリセロールリパーゼ（ＭＡＧＬ）の画像診断方法における、本明細書に記載の放射性標識化合物若しくはその薬学的に許容され得る塩又は本明細書に記載の放射性標識化合物を含む医薬組成物の使用を提供する。

【００４５】

更なる態様では、本発明は、哺乳動物の脳におけるモノアシルグリセロールリパーゼ（ＭＡＧＬ）の画像診断のための医薬を調製するための、本明細書に記載の放射性標識化合物又はその薬学的に許容され得る塩の使用を提供する。

【００４６】

一実施形態では、前記画像診断は、陽電子放射断層撮影法（ＰＥＴ）である。

【００４７】

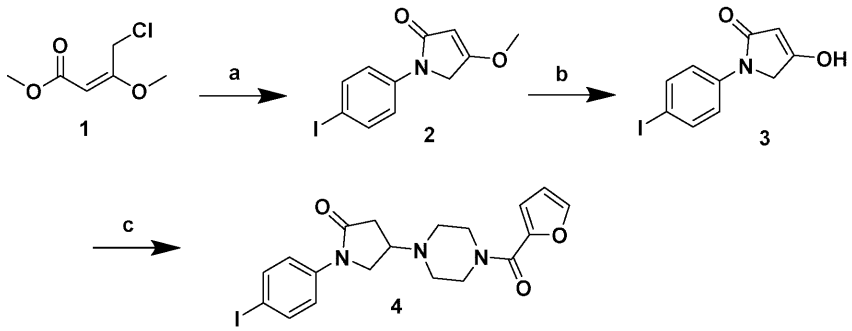
一実施形態では、哺乳動物の脳内のモノアシルグリセロールリパーゼ（ＭＡＧＬ）の前記画像診断は、モノアシルグリセロールリパーゼ（ＭＡＧＬ）を本明細書に開示される放射性標識化合物又はその薬学的に許容され得る塩と接触させることを含む。

【実施例】

【００４８】

実施例１－　中間体１～４の合成

【化７】



【００４９】

スキーム１．中間体２－４の合成．ａ）トリエチルアミン、ヨウ化テトラブチルアンモニウム、３－ヨードアニリン、CH_3CN／トルエン、５０℃、一晩、２４％；ｂ）濃度ヒドロクロリド酸、CH_3CN、５０℃、４～５時間、８５％；ｃ）シアノ水素化ホウ素ナトリウム、フラン－２－イル（ピペラジン－１－イル）メタノン、酢酸、無水ＴＨＦ、室温、一晩、４９％。

【００５０】

工程ａ－　１－（４－ヨードフェニル）－４－メトキシ－１，５－ジヒドロ－２Ｈ－ピロール－２－オン（２）の合成。

【００５１】

化合物１（４．１２ｇ、２５．０ｍｍｏｌ）、４－ヨードアニリン（４．００ｇ、１８．３ｍｍｏｌ）、テトラブチルアンモニウムヨージド（６７．５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（２．８０ｍＬ、２０．１ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（１５ｍＬ）に溶解した。氷浴中で１０分間撹拌した後、反応混合物を５０℃で１４時間加熱した。反応物を室温に冷却し、１Ｍ　ＨＣｌを添加してｐＨを３に調整した。得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣に、トルエン（１０ｍＬ）及び酢酸（１ｍＬ）を添加し、混合物を５０℃で４時間加熱した。反応物を濃縮し、生成物をメタノール／ジイソプロピルエーテル（１：１）で結晶化させた。ジイソプロピルエーテルで洗浄後、白色粉末（

１．４６ｇ、２５％）として所望の生成物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．６１（ｄ，Ｊ＝９．０　Ｈｚ，２Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝９．０　Ｈｚ，２Ｈ），５．１６（ｓ，１Ｈ），４．２１（ｓ，２Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ）．$C_{11}H_{11}INO_2^+$［Ｍ＋Ｈ］$^+$について計算されたＨＲＭＳ（ＥＳＩ）３１５．９８２９　ｍ／ｚ、実測値３１５．９８２８　ｍ／ｚ。

【００５２】

工程ｂ－　４－ヒドロキシ－１－（４－ヨードフェニル）－１，５－ジヒドロ－２Ｈ－ピロール－２－オン（３）の合成。

【００５３】

化合物２（１．３０ｇ、４．１４ｍｍｏｌ）を、６ｍＬの濃ＨＣｌを含む１０ｍＬのアセトニトリルに溶解した。ＬＣ－ＭＳによってモニターして２が消費されたら、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を更に精製することなく次の工程に直接適用した。

【００５４】

工程ｃ－　４－（４－（フラン－２－カルボニル）ピペラジン－１－イル）－１－（４－ヨードフェニル）ピロリジン－２－オン（４）の合成

【００５５】

１０ｍＬの無水ＴＨＦ中の化合物３（５７０ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）及びフラン－２－イル（ピペラジン－１－イル）メタオン（４０９ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ）を室温で１０分間撹拌した。次いで、酢酸（２１７μＬ、３．８ｍｍｏｌ）を、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム（３５７ｍｇ、５．６８ｍｍｏｌ）と共に滴下した。反応混合物を窒素保護下室温で２２時間撹拌した。水を添加して反応をクエンチし、得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィーをＥｔＯＡｃを用いて実行すると、表題化合物が白色粉末（５２３ｍｇ、５９％）として得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．６５（ｄ，Ｊ＝８．９　Ｈｚ，２Ｈ），７．４７（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．９　Ｈｚ，２Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝３．３　Ｈｚ，１Ｈ），６．４７（ｄｄ，Ｊ＝３．３，１．７　Ｈｚ，１Ｈ），３．９１－３．７２（ｍ，６Ｈ），３．２４（ｐ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，１Ｈ），２．８１－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．６７－２．５０（ｍ，５Ｈ）．$C_{19}H_{21}IN_3O_3^+$［Ｍ＋Ｈ］$^+$について計算されたＨＲＭＳ（ＥＳＩ）４６６．０６２２　ｍ／ｚ、実測値４６６．０６２８　ｍ／ｚ。

【００５６】

実施例２－　（Ｒ）－４－（４－（フラン－２－カルボニル）ピペラジン－１－イル）－１－（３’－メトキシ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）ピロリジン－２－オン（化合物（Ｉ））の合成

【００５７】

（３－メトキシルフェニル）ボロン酸（４３．０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、化合物４（１２０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（２１０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（２３．６ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及びＳｐｈｏｓ（２１．２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を二口フラスコに加えた。次いで、系を閉じ、窒素を充填した。予め窒素をパージしたＤＭＦ　５ｍＬをフラスコに添加し、得られた混合物を還流下で８５℃で一晩加熱した。化合物４が消費されたら、反応物を室温に冷却し、フィルタにかけ、濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物を無色固体として得た（８７ｍｇ、７６％）。超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）を使用してキラル分離を実施して、表題化合物を単離した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．６２（ｓ，４Ｈ），７．５１（ｄｄ，Ｊ＝１．８，０．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，１Ｈ），７．１８－７．１３（ｍ，２Ｈ），７．１１－７．０８（ｍ，１Ｈ），６．９３－６．８８（ｍ，１Ｈ），６．５３（ｄｄ，Ｊ＝３．５，１．８　Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｄｄ，Ｊ＝１１．１，

５．１　Ｈｚ，１Ｈ），４．２６－４．０５（ｍ，５Ｈ），３．９８－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），３．１９－３．０５（ｍ，４Ｈ），２．９８（ｄ，Ｊ＝７．３　Ｈｚ，２Ｈ）．$C_{26}H_{27}N_3NaO_4^+$［Ｍ＋Ｎａ］$^+$について計算されたＨＲＭＳ（ＥＳＩ）４６８．１８９４　ｍ／ｚ、実測値４６８．１８９４　ｍ／ｚ．

【００５８】

実施例３－　（Ｒ）－１－（３’－フルオロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－４－（４－（フラン－２－カルボニル）ピペラジン－１－イル）ピロリジン－２－オン（化合物（ＩＩＩ））の合成。

【００５９】

化合物（Ｉ）の合成について記載される手順を、３－フルオロベンゼンボロン酸（５７．９ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、化合物４（１７５ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（３０７ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（３４．５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及びＳｐｈｏｓ（３１ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）に適用して、キラル分離後に白色粉末として表題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．６６－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．６１－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．５２－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．４４－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．２３（ｍ　ロロホルムと重複－ｄ，１Ｈ），７．１６（ｄｄ，Ｊ＝３．６，０．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．０８－７．０１（ｍ，１Ｈ），６．５４（ｄｄ，Ｊ＝３．５，１．８　Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，５．０　Ｈｚ，１Ｈ），４．２５－４．１３（ｍ，５Ｈ），４．０８－３．９７（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．１０（ｍ，４Ｈ），３．０６－３．００（ｍ，２Ｈ）．$C_{25}H_{24}FN_3NaO_3^+$［Ｍ＋Ｎａ］$^+$について計算されたＨＲＭＳ（ＥＳＩ）４５６．１６９４　ｍ／ｚ、実測値４５６．１６９９　ｍ／ｚ。

【００６０】

実施例４－　（Ｒ）－１－（４’－フルオロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－４－（４－（フラン－２－カルボニル）ピペラジン－１－イル）ピロリジン－２－オン（化合物（ＩＩ））の合成。

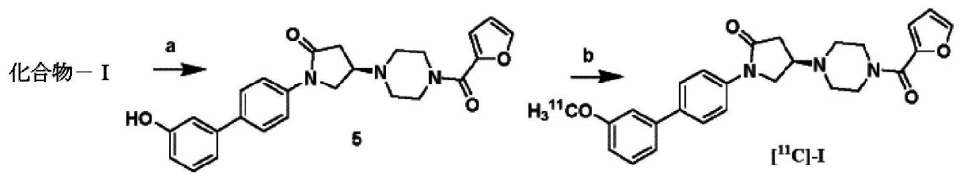
【００６１】

化合物（Ｉ）の合成について記載される手順を、４－フルオロベンゼンボロン酸（３３．１ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、化合物４（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１７５ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（１９．７ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）及びＳｐｈｏｓ（１７．７ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）に適用して、キラル分離後に白色粉末として表題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．６４（ｄ，Ｊ＝８．７　Ｈｚ，２Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．７　Ｈｚ，２Ｈ），７．５５－７．５１（ｍ，３Ｈ），７．１７－７．１２（ｍ，３Ｈ），６．５５（ｄｄ，Ｊ＝３．５，１．８　Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝１１．０，５．１　Ｈｚ，１Ｈ），４．２６－４．０２（ｍ，５Ｈ），３．９６（ｐ，Ｊ＝７．３　Ｈｚ，１Ｈ），３．１４（ｂｒ，４Ｈ），３．０５－２．９７（ｍ，２Ｈ）．$C_{25}H_{25}FN_3O_3^+$［Ｍ＋Ｈ］$^+$について計算されたＨＲＭＳ（ＥＳＩ）４３４．１８７４　ｍ／ｚ、実測値４３４．１８７５　ｍ／ｚ。

【００６２】

実施例５－　［^{11}Ｃ］－Ｉの合成

【化８】



【００６３】

スキーム２．前駆体５及び［^{11}Ｃ］－Ｉ．ａ）ＢＢｒ$_3$、無水ＤＣＭ、０℃、一晩の合成；ｂ）［^{11}Ｃ］ＣＨ$_3$Ｉ，Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$、５分、無水ＤＭＦ、９０℃。

【００６４】

工程ａ－　（Ｒ）－４－（４－（フラン－２－カルボニル）ピペラジン－１－イル）－１－（３’－ヒドロキシ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）ピロリジン－２－オン（５））の合成

【００６５】

５ｍＬの無水ジクロロメタン中の化合物（Ｉ）（１０７ｍｇ、０．２４１ｍｍｏｌ）の溶液に、ジクロロメタン中の１Ｍ三臭化ホウ素（１．９０ｍＬ、１．９３ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。次いで、反応混合物を試薬の消費時に室温で撹拌した。飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液を添加して反応をクエンチし、得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ＥｔＯＨ／ＣＨＣｌ$_3$＝１／３５～１／２０）によって精製した。表題化合物を白色固体（５４ｍｇ、７５％）として得た。超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）を使用してキラル分離を実施して、５をＲ－アイソフォームとして単離した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，Ａｃｅｔｏｎｅ－ｄ$_6$）δ　７．８３（ｄ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，２Ｈ），７．７１－７．６８（ｍ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｔ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．１５－７．１０（ｍ，２Ｈ），６．９７（ｄｄ，Ｊ＝３．４，０．７　Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄｄｄ，Ｊ＝８．１，２．２，１．０　Ｈｚ，１Ｈ），６．５８（ｄｄ，Ｊ＝３．４，１．８　Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｄｄ，Ｊ＝９．７，７．４　Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．６　Ｈｚ，１Ｈ），３．８０（ｂｒ，４Ｈ），３．４１－３．３０（ｍ，１Ｈ），２．７６（ｄｄ，Ｊ＝１６．６，８．１　Ｈｚ，１Ｈ），２．７０－２．５５（ｍ，５Ｈ）．Ｃ$_{25}$Ｈ$_{26}$Ｎ$_3$Ｏ$_4^+$［Ｍ＋Ｈ］$^+$について計算されたＨＲＭＳ（ＥＳＩ）４３２．１９１８　ｍ／ｚ、実測値４３２．１９２０　ｍ／ｚ。

【００６６】

工程ｂ－　（Ｒ）－４－（４－（フラン－２－カルボニル）ピペラジン－１－イル）－１－（３’－（メトキシ－^{11}Ｃ）－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）ピロリジン－２－オン（［^{11}Ｃ］－（Ｉ））の合成

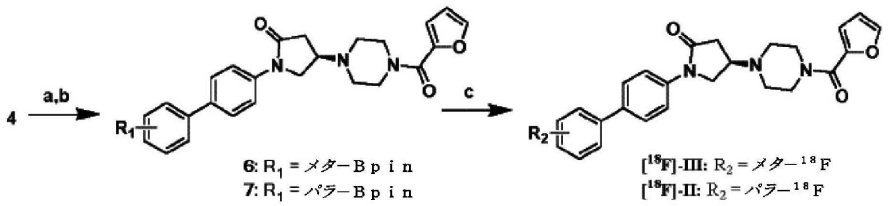
【００６７】

サイクロン１８／９サイクロトロン（１８　ＭｅＶ；ＩＢＡ，ベルギー）を使用して、０．５％酸素で強化された窒素ガスターゲットに衝撃を与えることによって、^{14}Ｎ（ｐ，α）^{11}Ｃ核反応を介して［^{11}Ｃ］ＣＯ$_2$を生成した。その後、ニッケル触媒を介した［^{11}Ｃ］ＣＯ$_2$の還元によって［^{11}Ｃ］ＣＨ$_4$を得て、気相ヨウ素化を用いて［^{11}Ｃ］ＣＨ$_3$Ｉを生成した。得られた［^{11}Ｃ］ＣＨ$_3$Ｉを、５ｍｇのＣｓ$_2$ＣＯ$_3$及び０．５ｍｇのフェノール前駆体（無水ＤＭＦ中１ｍｇ／ｍＬ、０．５ｍＬ）を含む反応バイアルにバブリングした。次いで、混合物を９０℃で３分間加熱した。１．６ｍＬの水で希釈した後、反応混合物を精製のためにセミ分取ＨＰＬＣにロードした。収集した画分を８ｍＬのＭｉｌｌｉ－Ｑ水で希釈し、プレコンディショニングしたＣ１８ライトカートリッジ（Ｗａｔｅｒｓ，ＷＡＴ０２３５０１）に通し、続いて５ｍＬのＭｉｌｌｉ－Ｑ水で洗浄した。０．５ｍＬのＥｔＯＨで溶出した後、最終放射性リガンドをリン酸緩衝生理食塩水（９．５ｍＬ、Ｇｉｂｃｏ）と配合して中和溶液を得た。放射性トレーサーの同一性は、分析ＨＰＬＣにおける化合物（Ｉ）との同時注入によって確認され、放射化学的純度は９９％超であった。

【００６８】

実施例６－　［^{18}Ｆ］－ＩＩ及び［^{18}Ｆ］－ＩＩＩの合成

【化９】



【００６９】

図３。前駆体６及び７の合成、並びに［１８Ｆ］－ＩＩ及び［１８Ｆ］－ＩＩＩの放射性合成。ａ）１，４－フェニルジボロン酸、酢酸カリウム、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム、無水ＤＭＦ、８０℃、４時間、６の場合、１，３－ビス（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゼン；７の場合、１，４－ビス（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゼン；ｂ）キラル超臨界流体クロマトグラフィー分離；ｃ）６又は７、［１８Ｆ］Ｆ－、Ｋｒｙｐｔｏｆｉｘ（登録商標）２２２、$K_2C_2O_4$、K_2CO_3及び$Cu(OTf)_2Py_4$、ＤＭＡ／ｎ－ＢｕＯＨ＝２／１、１１０℃、１０分。

【００７０】

工程ａ、ｂ－（Ｒ）－４－（４－（フラン－２－カルボニル）ピペラジン－１－イル）－１－（３’－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）ピロリジン－２－オン（６）の合成。

【００７１】

［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（７．９ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（６３．３ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）及び１，３－ビス（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゼン（１４２ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を窒素保護下で二口フラスコに添加した。５ｍＬの無水ＤＭＦに溶解した化合物４（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）をこのフラスコに一度に添加し、得られた混合物を後で８５℃で加熱した。化合物４が消費されたら、水を添加して反応をクエンチした。混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機層を$MgSO_4$、で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ＥｔＯＡｃ）によって精製すると、表題化合物が褐色粉末（４７ｍｇ、４１％）として得られた。超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）を使用してキラル分離を実施して、Ｒ－異性体として６を単離した：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．０２（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝７．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．６０（ｍ，５ＦＨ），７．５０－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．０７－６．９９（ｍ，１Ｈ），６．５４－６．４３（ｍ，１Ｈ），４．１３－３．６５（ｍ，６Ｈ），３．２９（ｐ，Ｊ＝７．６　Ｈｚ，１Ｈ），２．７９（ｄｄ，Ｊ＝１６．７，８．０Ｈｚ，１Ｈ），２．７２－２．４０（ｍ，５Ｈ），１．３６（ｓ，１２Ｈ）．$C_{31}H_{37}BN_3O_5^+$［Ｍ＋Ｈ］$^+$について計算されたＨＲＭＳ（ＥＳＩ）５４２．２８２６ｍ／ｚ、実測値５４２．２８２８　ｍ／ｚ。

【００７２】

工程ａ、ｂ－（Ｒ）－４－（４－（フラン－２－カルボニル）ピペラジン－１－イル）－１－（４’－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）ピロリジン－２－オン（７）の合成。

【００７３】

［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（１０ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（８２ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）及び１，４－ビス（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゼン（１８５ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）を窒素保護下で二口フラスコに添加した。５ｍＬ

の無水ＤＭＦに溶解した化合物４（１３０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）をこのフラスコに一度に添加し、得られた混合物を後で８５℃で加熱した。化合物４が消費されたら、水を添加して反応をクエンチした。混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機層を$MgSO_4$、で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ＥｔＯＡｃ）によって精製すると、表題化合物が褐色粉末（１４８ｍｇ、４９％）として得られた。超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）を使用してキラル分離を実施して、Ｒ－異性体として７を単離した：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．８７（ｄ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，２Ｈ），７．７３－７．６１（ｍ，４Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，２Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝３．３　Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｄｄ，Ｊ＝３．３，１．７　Ｈｚ，１Ｈ），４．０４－３．９４（ｍ，１Ｈ），３．９２－３．７２（ｍ，５Ｈ），３．３０（ｐ，Ｊ＝７．５　Ｈｚ，１Ｈ），２．８０（ｄｄ，Ｊ＝１６．７，８．１　Ｈｚ，１Ｈ），２．７３－２．５４（ｍ，５Ｈ），１．３６（ｓ，１２Ｈ）．$C_{31}H_{37}BN_3O_5^+$［Ｍ＋Ｈ］$^+$について計算されたＨＲＭＳ（ＥＳＩ）５４２．２８２６　ｍ／ｚ、実測値５４２．２８２８　ｍ／ｚ。

【００７４】

工程ｃ－　（Ｒ）－１－（３’－（フルオロ－^{18}Ｆ）－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－４－（４－（フラン－２－カルボニル）ピペラジン－１－イル）ピロリジン－２－オン（［^{18}Ｆ］－ＩＩＩ）の合成

【００７５】

［^{18}Ｆ］フッ化物イオンは、^{18}Ｏ（ｐ，ｎ）^{18}Ｆ核反応による９８％濃縮^{18}Ｏ水の衝撃によって生成された。水溶液をサイクロトロンからホットセルに移し、ＱＭＡカートリッジ（Ｗａｔｅｒｓ　ＳｅｐＰａｋ　Ａｃｃｅｌｌ　ＱＭＡカートリッジカーボネート）に捕捉した。ＭｅＣＮ／H_2O（４：１）中のＫｒｙｐｔｏｆｉｘ　２．２．２（６．３ｍｇ／ｍＬ）、$K_2C_2O_4$（１ｍｇ／ｍＬ）、及びK_2CO_2（０．１ｍｇ／ｍＬ）の混合物を適用して、放射能を反応バイアルに溶出させた。ＭｅＣＮ（０．８ｍＬ×３）との共沸乾燥後、ＤＭＡ／ｎ－ＢｕＯＨ（０．３ｍＬ、ｖ／ｖ＝２／１）に溶解した１４ｍｇのＣｕ（ＯＴｆ）$_2$（ｐｙ）$_4$を含む２～３ｍｇの前駆体６を残渣に添加し、反応混合物を通気針を用いて１１０℃で１０分間加熱した。２．７ｍＬの水で希釈した後、混合物を半分取ＨＰＬＣ精製に進めた。表題化合物を回収し、濃縮し、溶出し、上記と同じ手順を用いて中和した。

【００７６】

工程ｃ－　（Ｒ）－１－（４’－（フルオロ－^{18}Ｆ）－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－４－（４－（フラン－２－カルボニル）ピペラジン－１－イル）ピロリジン－２－オン（［^{18}Ｆ］－ＩＩ）の合成

【００７７】

２～３ｍｇの前駆体７を使用して、（［^{18}Ｆ］－ＩＩＩ）と同様の手順によって表題化合物を合成した。それらの同一性は、９９％を超える放射化学純度での分析ＨＰＬＣにおける対応する化合物の同時注入によって確認された。

【００７８】

実施例７－　ＭＡＧＬ阻害活性

アラキドン酸を生じる天然基質である２－アラキドノイルグリセロールの加水分解に続いて酵素活性を検出することで、ＭＡＧＬ阻害活性について化合物をプロファイリングし、続いて、質量分析を行ってもよい。このアッセイを、以下「２－ＡＧアッセイ」と略記する。

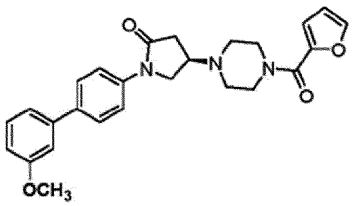
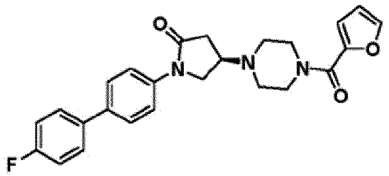
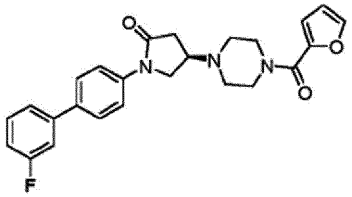
【００７９】

２－ＡＧアッセイを、３８４ウェルのアッセイプレート（ＰＰ、Ｇｒｅｉｎｅｒ、カタログ番号７８４２０１）中で、総体積２０μＬで実施した。化合物希釈物を、ポリプロピレンプレート中、１００％ＤＭＳＯ（ＶＷＲ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ　２３５００．２９７）中にて３倍希釈ステップで作成して、アッセイにおける最終濃度範囲を１２．５μＭ～

０．８ｐＭとした。０．２５μＬの化合物希釈物（１００％ＤＭＳＯ）を、アッセイ緩衝液（５０ｍＭ　ＴＲＩＳ（ＧＩＢＣＯ、１５５６７－０２７）、１ｍＭ　ＥＤＴＡ（Ｆｌｕｋａ、０３６９０－１００ｍｌ）、０．０１％（体積／体積）Ｔｗｅｅｎ）中の９μＬのＭＡＧＬに加えた。振盪後、プレートを室温で１５分間インキュベートした。反応を開始するために、アッセイ緩衝液中の１０μＬの２－アラキドノイルグリセロールを添加した。アッセイにおける最終濃度は、５０ｐＭ　ＭＡＧＬ及び８μＭ　２－アラキドノイルグリエロール（ａｒａｃｈｉｄｏｎｏｙｌｇｌｙｅｒｏｌ）であった。振盪後、室温で３０分間インキュベーションした後、４μＭのｄ８－アラキドン酸を含有する４０μＬのアセトニトリルを添加して、反応をクエンチした。アラキドン酸の量を、オンラインＳＰＥシステム（Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｒａｐｉｄｆｉｒｅ）をトリプル四重極質量分析計（Ａｇｉｌｅｎｔ　６４６０）と組み合わせて追跡した。Ｃ１８　ＳＰＥカートリッジ（Ｇ９２０５Ａ）を、アセトニトリル／水液体セットアップで使用した。質量分析計は、アラキドン酸について３０３．１→２５９．１、ｄ８－アラキドン酸について３１１．１→２６７．０の質量遷移に従って、負エレクトロスプレーモードで操作した。化合物の活性は、強度比［アラキドン酸／ｄ８－アラキドン酸］に基づいて算出した。

【００８０】

【表１】

化合物	構造	IC_{50}（マウス、ｎＭ）	IC_{50}（ヒト、ｎＭ）
Ｉ		４．３	６．５
ＩＩ		８．８	２０．０
ＩＩＩ		１１．３	１１．５

【００８１】

実施例８－　Ｉｎ　ｖｉｔｒｏオートラジオグラフィー

Ｗｉｓｔａｒ系ラット又はマウスの凍結脳組織をクライオスタット（Ｃｒｙｏ－Ｓｔａｒ　ＨＭ　５６０　ＭＶ；Ｍｉｃｒｏｍ、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、デラウェア州ウィルミントン）で１０μｍの厚みに切り出し、使用前に－２０℃で保存した。実験の前に、スライス片を氷上で１０分間解凍し、続いて、３％の脂肪酸を含まないウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）を含有する水性５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ緩衝液（ｐＨ７．４、３０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、１．２ｍＭ　$MgCl_2$、１１０ｍＭ　ＮａＣｌ、５ｍＭ　ＫＣｌ、２．５ｍＭ　$CaCl_2$）に０℃で１０分間プレコンディショニングのため浸漬した。乾燥したら、室温で３０分間、放射性トレーサーと共に加湿チャンバ内でインキュベーションを行った。遮断研究のために、１０μＭのＳＡＲ１２７３０３又は１０μＭのＰＦ－０６８０９２４７を使用した。インキュベーション後に切片をデカントし、洗浄手順を行った。スライスを乾燥させた後、蛍光体イメージャプレート（Ｆｕｊｉ、スイス国ディールス

ドルフ）に取り付け、曝露を６０分間続けた。フィルムを後にＢＡＳ５０００リーダー（Ｆｕｊｉ）によってスキャンし、ＡＩＤＡ　４．５０．０１０ソフトウェア（Ｒａｙｔｅｓｔ　Ｉｓｏｔｏｐｅｎｍｅｓｓｇｅｒａｅｔｅ　ＧｍｂＨ、ドイツ国シュトラウベンハルト）を使用してデータ分析を行った。

【００８２】

結果

［^{11}Ｃ］－Ｉ（約１ｎＭ）とマウス又はラットの脳切片とのインキュベーションは、げっ歯類におけるＭＡＧＬ発現パターンと一致する放射性シグナル蓄積の不均一な分布をもたらした（図１）。正確には、［^{11}Ｃ］－Ｉの最も高い蓄積が、高レベルのＭＡＧＬ発現が報告された皮質、海馬及び線条体において認められた（Ｄｉｎｈ　ＴＰ，Ｃａｒｐｅｎｔｅｒ　Ｄ，Ｌｅｓｌｉｅ　ＦＭ，ｅｔ　ａｌ．Ｂｒａｉｎ　ｍｏｎｏｇｌｙｃｅｒｉｄｅ　ｌｉｐａｓｅ　ｐａｒｔｉｃｉｐａｔｉｎｇ　ｉｎ　ｅｎｄｏｃａｎｎａｂｉｎｏｉｄ　ｉｎａｃｔｉｖａｔｉｏｎ．Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ．２００２；９９：１０８１９－１０８２４）。２つの不可逆的かつ強力なＭＡＧＬ阻害剤、ＳＡＲ１２７３０３及びＰＦ－０６８０９２４７を１０μＭの濃度で遮断して適用して、ラット脳切片上の［^{11}Ｃ］－Ｉと特異的結合を競合させた。放射能の実質的な減少及び均一な分布が両方の場合で観察され、ＭＡＧＬ　ＫＯ脳切片上でプローブを単純にインキュベートした。これらの結果は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでの［^{11}Ｃ］－Ｉの高い特異性及び選択性を裏付け、ｉｎ　ｖｉｖｏでのオフターゲット結合の可能性の低減を示唆する。

【００８３】

実施例９－　Ｉｎ　ｖｉｖｏ　ＰＥＴスキャン

イソフルランを使用して動物を麻酔し、ＰＥＴ／ＣＴスキャナ（Ｓｕｐｅｒ　Ａｒｇｕｓ、Ｓｅｄｅｃａｌ、スペイン国マドリード）に入れた。放射性トレーサーを静脈内注射し、注射の１分後にデータを取得した。動的ＰＥＴスキャンは、［^{11}Ｃ］－Ｉでは６０分間継続したが、［^{18}Ｆ］－ＩＩ及び［^{18}Ｆ］－ＩＩＩでは９０分間に延長された。得られたデータを、０．３８７５×０．３８７５×０．７７５mm^{3}のボクセルサイズを有するユーザ定義の時間フレームで再構成した。関心領域（ＲＯＩ）を、ＰＭＯＤ　ｖ４．００２（ＰＭＯＤ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、スイス国チューリッヒ）によって提供されるＭＲＩ　Ｔ２（Ｗ．Ｓｃｈｉｆｆｅｒ）テンプレート上に定義して、対応する時間活性曲線（ＴＡＣ）を生成した。脳全体及び異なる領域における放射能蓄積は、標準化された取り込み値（ＳＵＶ）として表され、これは、注入された放射能及び体重に対して正規化された減衰補正された領域放射能である。

【００８４】

結果

３つの放射性トレーサーは全て、血液脳関門を通過することができ、マウス脳において５分以内に最高蓄積レベルに達した。ＭＡＧＬ　ＫＯマウス及びＷＴマウスの脳における［^{18}Ｆ］－ＩＩ及び［^{18}Ｆ］－ＩＩＩからの代表的な全脳ＴＡＣを図３に示す。ＭＡＧＬ　ＫＯマウスでは、ＷＴマウスと比較して脳からの著しく速いクリアランスが観察され、ｉｎ　ｖｉｖｏでの特異的かつ選択的な結合を示している。［^{18}Ｆ］Ｔ－４０１（SUV_{max}約０．７（Ｈａｔｔｏｒｉ　Ｙ，Ａｏｙａｍａ　Ｋ，Ｍａｅｄａ　Ｊ，ｅｔ　ａｌ．Ｄｅｓｉｇｎ，Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，ａｎｄ　Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ　ｏｆ（４Ｒ）－１－｛３－［２－（^{18}Ｆ）Ｆｌｕｏｒｏ－４－ｍｅｔｈｙｌｐｙｒｉｄｉｎ－３－ｙｌ］ｐｈｅｎｙｌ｝－４－［４－（１，３－ｔｈｉａｚｏｌ－２－ｙｌｃａｒｂｏｎｙｌ）ｐｉｐｅｒａｚｉｎ－１－ｙｌ］ｐｙｒｒｏｌｉｄｉｎ－２－ｏｎｅ（［^{18}Ｆ］Ｔ－４０１）ａｓ　ａ　Ｎｏｖｅｌ　Ｐｏｓｉｔｒｏｎ－Ｅｍｉｓｓｉｏｎ　Ｔｏｍｏｇｒａｐｈｙ　Ｉｍａｇｉｎｇ　Ａｇｅｎｔ　ｆｏｒ　Ｍｏｎｏａｃｙｌｇｌｙｃｅｒｏｌ　Ｌｉｐａｓｅ．Ｊ　Ｍｅｄ　Ｃｈｅｍ．２０１９；６２：２３６２－２３７５）に報告されている））と比較して、［^{11}Ｃ］－Ｉ（１分ｐ．ｉでSUV_{max}約１．３２）、［^{18}Ｆ］－ＩＩ（１分ｐ．ｉでSUV_{max}約１．５６）及び［^{18}Ｆ］－ＩＩＩ（１分ｐ．ｉでSUV_{max}約１．６３）によって大幅に増加した脳取り込みが達成された。ｉ

ｎ　ｖｉｖｏでのプローブの不均一な分布は、マウス脳におけるＭＡＧＬ発現レベルと高度に一致していた。そのｉｎ　ｖｉｔｒｏオートラジオグラムによく似た［^{11}Ｃ］－Ｉの代表的なＰＥＴ画像を図２に示す。

【００８５】

実施例１０－　薬物占有率試験

［^{18}Ｆ］－ＩＩの有用性を調べるために、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ／ｖｉｖｏ特異性を検証した後に薬物占有率試験を行った。抗炎症処置のために最初に開発された強力かつ選択的な共有結合性ＭＡＧＬ阻害剤ＰＦ－０６７９５０７１をこの研究に適用した（ＭｃＡｌｌｉｓｔｅｒ　ＬＡ，Ｂｕｔｌｅｒ　ＣＲ，Ｍｅｎｔｅ　Ｓ，ｅｔ　ａｌ．Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　ｏｆ　Ｔｒｉｆｌｕｏｒｏｍｅｔｈｙｌ　Ｇｌｙｃｏｌ　Ｃａｒｂａｍａｔｅｓ　ａｓ　Ｐｏｔｅｎｔ　ａｎｄ　Ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ　Ｃｏｖａｌｅｎｔ　Ｍｏｎｏａｃｙｌｇｌｙｃｅｒｏｌ　Ｌｉｐａｓｅ（ＭＡＧＬ）Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ　ｆｏｒ　Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ　ｏｆ　Ｎｅｕｒｏｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ．Ｊ　Ｍｅｄ　Ｃｈｅｍ．２０１８；６１：３００８－３０２６）。ＰＦ－０６７９５０７１を、ＤＭＳＯ／Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ／生理食塩水（ｖ／ｖ／ｖ＝５／５／９０）のビヒクル中の透明溶液として調製した。動物を、［^{18}Ｆ］－ＩＩ（４．１５～１１．１３ＭＢｑ、６．８４～１３．１９ｎｍｏｌ／ｋｇ）の投与の１時間前に漸増用量のＰＦ－０６７９５０７１（０．００２、０．０１、０．０５、０．２及び２ｍｇ／ｋｇ）で処置した。ｉｎ　ｖｉｖｏ　ＰＥＴスキャン及びデータ再構成を実施例９に記載のように行った。Ｋｒａｍｅｒ　ｅｔ　ａｌ．によって以前に詳述されたように、受容体占有率試験においてＳＵＶ$_{0-90分}$を得るために、０～９０分について全脳ＴＡＣからのＳＵＶを平均した（Ｋｒａｍｅｒ　ＳＤ，Ｂｅｔｚｅｌ　Ｔ，Ｍｕ　Ｌ，ｅｔ　ａｌ．Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ　ｏｆ　^{11}Ｃ－Ｍｅ－ＮＢ１　ａｓ　ａ　Ｐｏｔｅｎｔｉａｌ　ＰＥＴ　Ｒａｄｉｏｌｉｇａｎｄ　ｆｏｒ　Ｍｅａｓｕｒｉｎｇ　ＧｌｕＮ２Ｂ－Ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ　ＮＭＤＡ　Ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ，Ｄｒｕｇ　Ｏｃｃｕｐａｎｃｙ，ａｎｄ　Ｒｅｃｅｐｔｏｒ　Ｃｒｏｓｓ　Ｔａｌｋ．Ｊ　Ｎｕｃｌ　Ｍｅｄ．２０１８；５９：６９８－７０３）。Ｄ$_{50}$値について、非線形曲線をＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ（バージョン８．３．４、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ　Ｉｎｃ）でフィッティングした。

【００８６】

結果

マウス脳における［^{18}Ｆ］－ＩＩ蓄積の用量依存的減少が、０．００２～２ｍｇ／ｋｇの範囲のＰＦ－０６７９５０７１で観察された。次いで、脳ＴＡＣ全体からの平均ＳＵＶ$_{0-90分}$を標的占有率に移し、飽和方程式に当てはめて薬物－標的エンゲージメントを決定した（図４）。ＰＦ－０６７９５０７１がマウス脳内で５０％ＭＡＧＬを占有するために必要な用量は０．０３４ｍｇ／ｋｇであった。この研究は、ｉｎ　ｖｉｖｏでの薬物－標的エンゲージメントを可視化し、非侵襲的に薬物占有率を定量化するための可逆的ＭＡＧＬ　ＰＥＴトレーサーとしての［^{18}Ｆ］－ＩＩの有用性を実証した。げっ歯類における可逆的ＭＡＧＬ　ＰＥＴトレーサーによる標的占有率は前例がない。これらの知見は、［^{18}Ｆ］－ＩＩが、ｉｎ　ｖｉｖｏで非侵襲的にＭＡＧＬを可視化するための非常に有望なＰＥＴプローブであり、臨床翻訳の大きな可能性を保持していることを示している。

【００８７】

実施例１１－　ＭＡＧＬに結合した化合物－ＩＩのＸ線構造

変異Ｌｙｓ３６Ａｌａ、Ｌｅｕ１６９Ｓｅｒ及びＬｅｕ１７６Ｓｅｒを有するヒトＭＡＧＬタンパク質を１０．８ｍｇ／ｍｌに濃縮した。結晶化試験を、２１℃でのシッティングドロップ蒸気拡散設定で行った。０．１Ｍ　ＭＥＳ　ｐＨ６．５、６～１３％ＰＥＧＭＭＥ５Ｋ、１２％イソプロパノールから２日以内に結晶が出現した。結晶を、１０ｍＭの化合物ＩＩを補充した結晶化溶液に１６時間浸漬した。データ収集のため、結晶を１００Ｋでフラッシュ冷却し、２０％エチレングリコールを凍結保護剤として浸漬溶液に添加した。Ｘ線回折データは、Ｓｗｉｓｓ　Ｌｉｇｈｔ　Ｓｏｕｒｃｅ（スイス・ビリゲン）

のビームラインＸ１０ＳＡにおいて、Ｅｉｇｅｒ２Ｘ　１６Ｍ検出器を用いて波長０．９９９９Åで収集した。データはＸＤＳ（Ｋａｂｓｃｈ　Ｗ，ＸＤＳ．Ａｃｔａ　Ｃｒｙｓｔ．Ｄ６６，１２５－１３２（２０１０））で処理され、ＳＡＤＡＢＳ（ＢＲＵＫＥＲ）でスケーリングされている。結晶は、ａ＝８９．９６Å、ｂ＝１２７．４５Å、ｃ＝６３．０３Åのセル軸を有する空間群$C222_1$に属し、１．６５Åの分解能で回折する。構造を、探索モデルとしてＰＤＢエントリー３ＰＥ６の座標を使用して（Ｓｃｈａｌｋ－Ｈｉｈｉ　Ｃ，Ｓｃｈｕｂｅｒｔ　Ｃ，Ａｌｅｘａｎｄｅｒ　Ｒ，Ｂａｙｏｕｍｙ　Ｓ，Ｃｌｅｍｅｎｔｅ　ＪＣ，Ｄｅｃｋｍａｎ　Ｉ，ＤｅｓＪａｒｌａｉｓ　ＲＬ，Ｄｚｏｒｄｚｏｒｍｅ　ＫＣ，Ｆｌｏｒｅｓ　ＣＭ，Ｇｒａｓｂｅｒｇｅｒ　Ｂ，Ｋｒａｎｚ　ＪＫ，Ｌｅｗａｎｄｏｗｓｋｉ　Ｆ，Ｌｉｕ　Ｌ，Ｍａ　Ｈ，Ｍａｇｕｉｒｅ　Ｄ，Ｍａｃｉｅｌａｇ　ＭＪ，ＭｃＤｏｎｎｅｌｌ　ＭＥ，Ｍｅｚｚａｓａｌｍａ　Ｈａａｒｌａｎｄｅｒ　Ｔ，Ｍｉｌｌｅｒ　Ｒ，Ｍｉｌｌｉｇａｎ　Ｃ，Ｒｅｙｎｏｌｄｓ　Ｃ，Ｋｕｏ　ＬＣ．Ｃｒｙｓｔａｌ　ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ　ｏｆ　ａ　ｓｏｌｕｂｌｅ　ｆｏｒｍ　ｏｆ　ｈｕｍａｎ　ｍｏｎｏｇｌｙｃｅｒｉｄｅ　ｌｉｐａｓｅ　ｉｎ　ｃｏｍｐｌｅｘ　ｗｉｔｈ　ａｎ　ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ　ａｔ　１．３５Å　ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎ．Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｓｃｉ．２０（４），６７０－８３（２０１１））、ＰＨＡＳＥＲによる分子置換（ＭｃＣｏｙ　ＡＪ，Ｇｒｏｓｓｅ－Ｋｕｎｓｔｌｅｖｅ　ＲＷ，Ａｄａｍｓ　ＰＤ，Ｗｉｎｎ　ＭＤ，Ｓｔｏｒｏｎｉ　ＬＣ，＆Ｒｅａｄ，Ｒ．Ｊ．Ｐｈａｓｅｒ　ｃｒｙｓｔａｌｌｏｇｒａｐｈｉｃ　ｓｏｆｔｗａｒｅ．Ｊ　Ａｐｐｌ　Ｃｒｙｓｔ．４０，６５８－６７４（２００７））によって決定した。

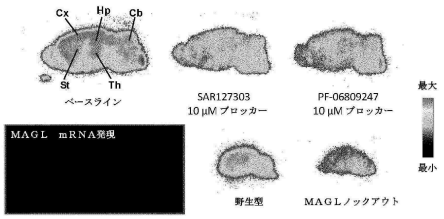
【００８８】

結果

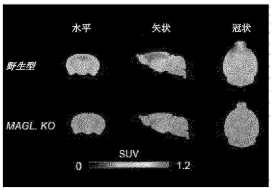
ヒトＭＡＧＬと化合物－ＩＩとの複合体構造により、化合物ＩＩと酵素との可逆的結合機構が確認された（図５）。ピロリジノン酸素は、触媒Ｓｅｒ１２２に近接して位置し、Ｍｅｔ１２３及びＡｌａ５１からの主鎖骨格アミドと水素結合を形成するオキシアニオンホールの方を指し示す。

【図面】

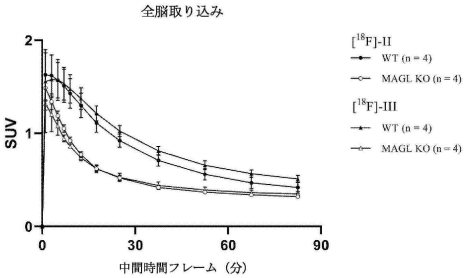
【図１】



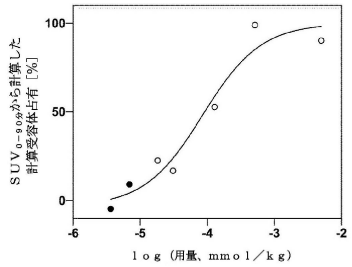
【図２】



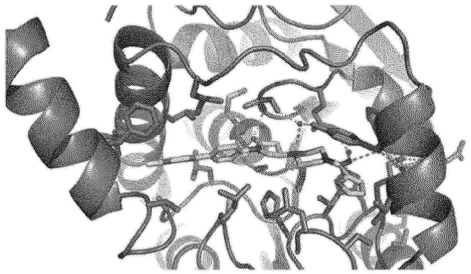
【図３】


全脳取り込み
SUV
中間時間フレーム（分）
[18F]-II
WT (n = 4)
MAGL KO (n = 4)
[18F]-III
WT (n = 4)
MAGL KO (n = 4)

【図４】


SUV0-90から計算した
計算受容体占有［%］
log（用量、mmol／kg）

【図５】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/074263

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K51/04 A61K31/496 C07B59/00 C07D405/12 C07D405/14
C07D409/14 G01N33/60 A61P25/00 A61K101/00 A61K101/02
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K C07B C07D G01N A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HATTORI YASUSHI ET AL: "Design, Synthesis, and Evaluation of (4R)-1-{3-[2-(18F)Fluoro-4-methylpyridin-3-yl]phenyl}-4-[4-(1,3-thiazol-2-ylcarbonyl)piperazin-1-yl]pyrrolidin-2-one ([18F]T-401) as a Novel Positron-Emission Tomography Imaging Agent for Monoacylglycerol Lipase", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 62, no. 5, 14 March 2019 (2019-03-14), pages 2362-2375, XP055888201, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b01576 cited in the application abstract figures 2-6 tables 1-3 page 2369, column 1, paragraph 4 -/--	1-15

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.
[x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 December 2022	16/12/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Monami, Amélie

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/074263

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2016/318864 A1 (KOIKE TATSUKI [JP] ET AL) 3 November 2016 (2016-11-03) table 1 Experimental Examples 1-3 paragraph [0066] paragraph [1372]	1-15

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2022/074263

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2016318864 A1	03-11-2016	EP 3087067 A1	02-11-2016
		JP 6454349 B2	16-01-2019
		JP 2017502957 A	26-01-2017
		US 2016318864 A1	03-11-2016
		WO 2015099196 A1	02-07-2015

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*25/24*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/24		
Ａ６１Ｐ	*25/28*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28		
Ａ６１Ｐ	*25/18*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/18		
Ａ６１Ｐ	*25/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/16		
Ａ６１Ｐ	*25/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/06		
Ａ６１Ｐ	*21/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/00		
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
Ａ６１Ｋ	*51/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	51/04	２００	
Ｇ０１Ｔ	*1/161*	*(2006.01)*	Ｇ０１Ｔ	1/161	Ｚ	
Ａ６１Ｋ	*101/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	101:02		
Ａ６１Ｋ	*101/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	101:00		

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

スイス国、４０７０ バーゼル、グレンツァッハーシュトラーセ １２４、ツェー／オー・エフ．ホフマン－ラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 グレター，ウーヴェ・ミヒャエル

スイス国、４０７０ バーゼル、グレンツァッハーシュトラーセ １２４、ツェー／オー・エフ．ホフマン－ラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 ヘ，インファン

スイス国、８０９２ チューリッヒ、レーミシュトラーセ １０１、ツェー／オー・エーテーハー・チューリッヒ

(72)発明者 クーン，ベルント

スイス国、４０７０ バーゼル、グレンツァッハーシュトラーセ １２４、ツェー／オー・エフ．ホフマン－ラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 ムゥ，リンジン

スイス国、８０９２ チューリッヒ、レーミシュトラーセ １０１、ツェー／オー・エーテーハー・チューリッヒ

Ｆターム（参考） 4C085 HH03 KA29 KB07 KB18 KB56 LL13 LL18

4C086 AA01 AA02 AA03 BC50 GA02 GA07 GA12 MA01 MA04 NA14
ZA02 ZA06 ZA12 ZA16 ZA18 ZA66 ZA94 ZB26 ZC20

4C188 EE02 FF07