

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7284490号
(P7284490)

(45)発行日 令和5年5月31日(2023.5.31)

(24)登録日 令和5年5月23日(2023.5.23)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	C S P
A 6 1 K 51/04 (2006.01)	A 6 1 K 51/04	2 0 0
A 6 1 P 21/02 (2006.01)	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	

請求項の数 8 (全52頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-148863(P2018-148863)
 (22)出願日 平成30年8月7日(2018.8.7)
 (65)公開番号 特開2020-23455(P2020-23455A)
 (43)公開日 令和2年2月13日(2020.2.13)
 審査請求日 令和3年8月6日(2021.8.6)
 前置審査

(73)特許権者 504157024
 国立大学法人東北大学
 宮城県仙台市青葉区片平二丁目1番1号
 (74)代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74)代理人 100150500
 弁理士 森本 靖
 (72)発明者 原田 龍一
 宮城県仙台市青葉区片平二丁目1番1号
 国立大学法人東北大学内
 (72)発明者 古本 祥三
 宮城県仙台市青葉区片平二丁目1番1号
 国立大学法人東北大学内
 (72)発明者 工藤 幸司
 宮城県仙台市青葉区片平二丁目1番1号
 最終頁に続く

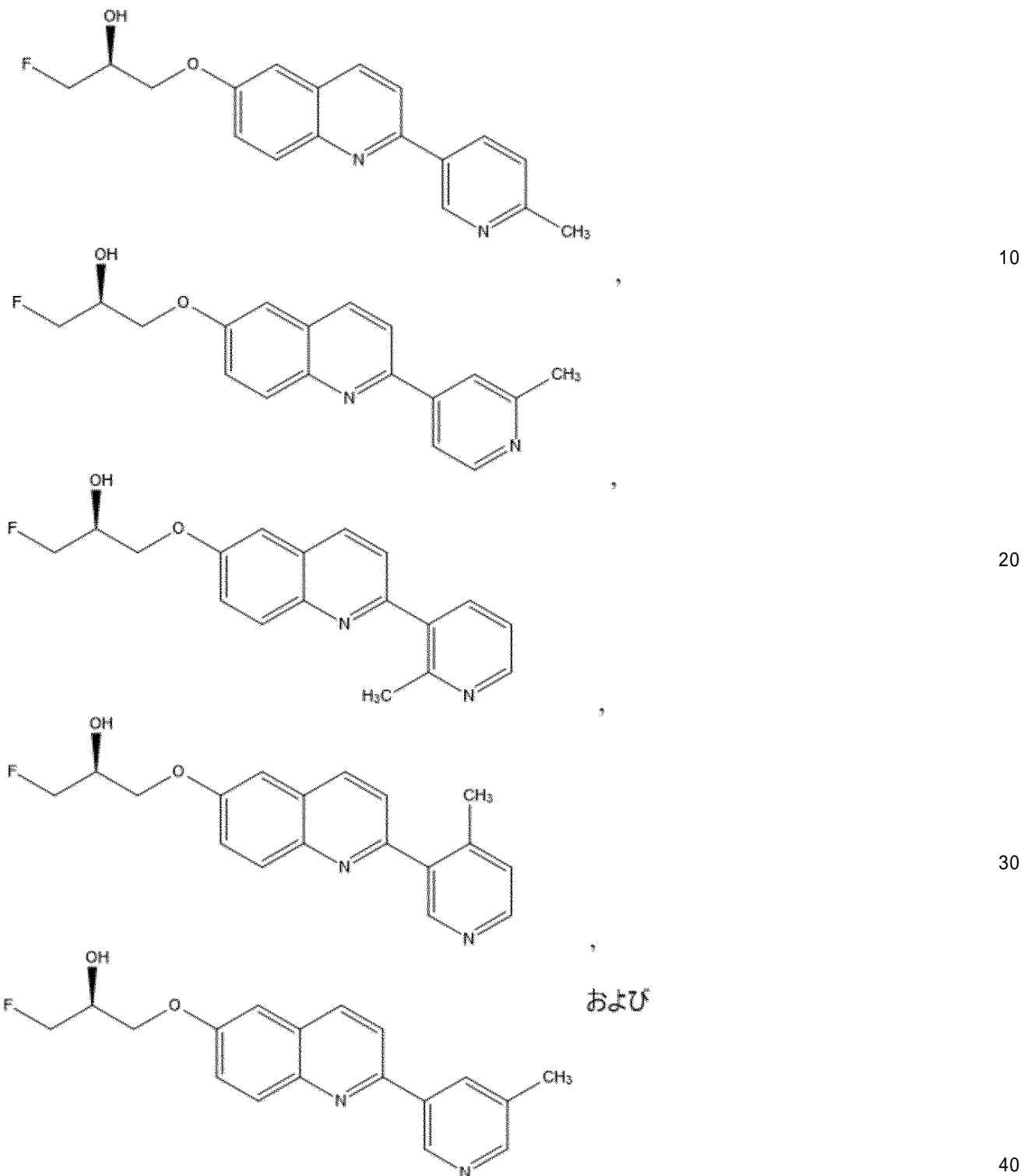
(54)【発明の名称】 モノアミノオキシダーゼBイメージングプローブ

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記化合物：

【化1】



からなる群から選ばれるいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項2】

放射性核種または陽電子放出核種のいずれか1種で標識化された請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項3】

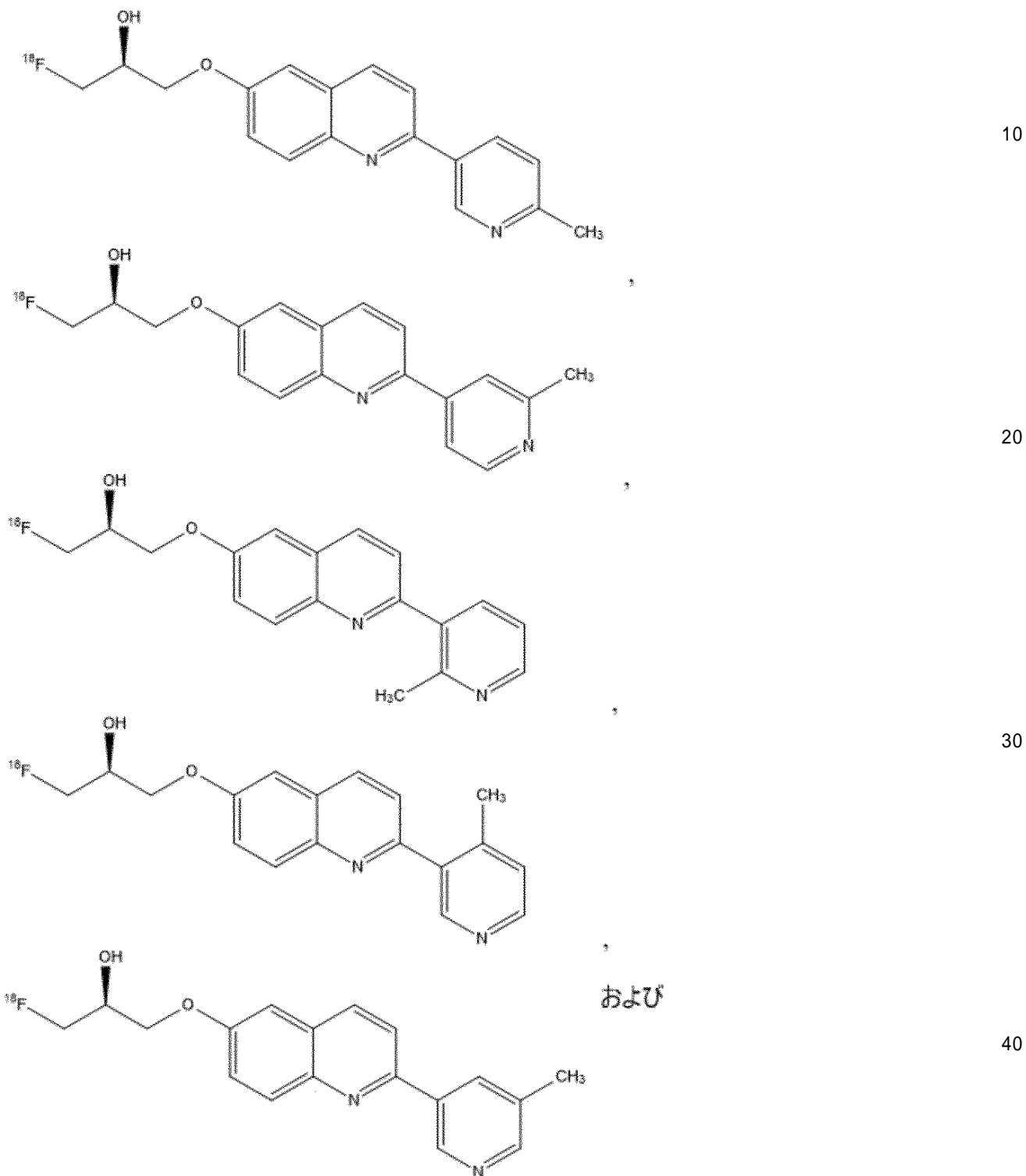
放射性核種が³H、¹⁴C、および¹²⁵Iからなる群から選択され、陽電子放出核種が、¹¹C、¹³N、¹⁵O、¹⁸F、^{34m}Cl、⁷⁶Br、⁴⁵Ti、⁴⁸V、⁶⁰Cu、⁶¹Cu、⁶²Cu、⁶⁴Cu、⁶⁶Ga、⁸⁹Zr、^{94m}Tcおよび¹²⁴Iからなる群から

選択されるものである、請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 4】

下記化合物：

【化 2】



からなる群から選ばれるいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 5】

請求項 1 乃至 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および薬学的に許容される担体含有する、モノアミンオキシダーゼ B 関連

神経疾患の画像診断用医薬組成物。

【請求項 6】

請求項 1 乃至 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を必須の構成要素として含む、モノアミンオキシダーゼ B 関連神経疾患の画像診断用キット。

【請求項 7】

モノアミンオキシダーゼ B 関連神経疾患が、アルツハイマー病、パーキンソン病、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症、多系統萎縮症、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、前頭側頭葉変性症、ハンチントン病、アレキサンダー病、脳血管障害、外傷性脳損傷、中枢神経感染症、てんかん、統合失調症、大うつ病等からなる群から選ばれる 1 つ以上の疾患である、請求項 5 に記載の画像診断用医薬組成物、または請求項 6 に記載の画像診断用キット。

10

【請求項 8】

下記化合物：

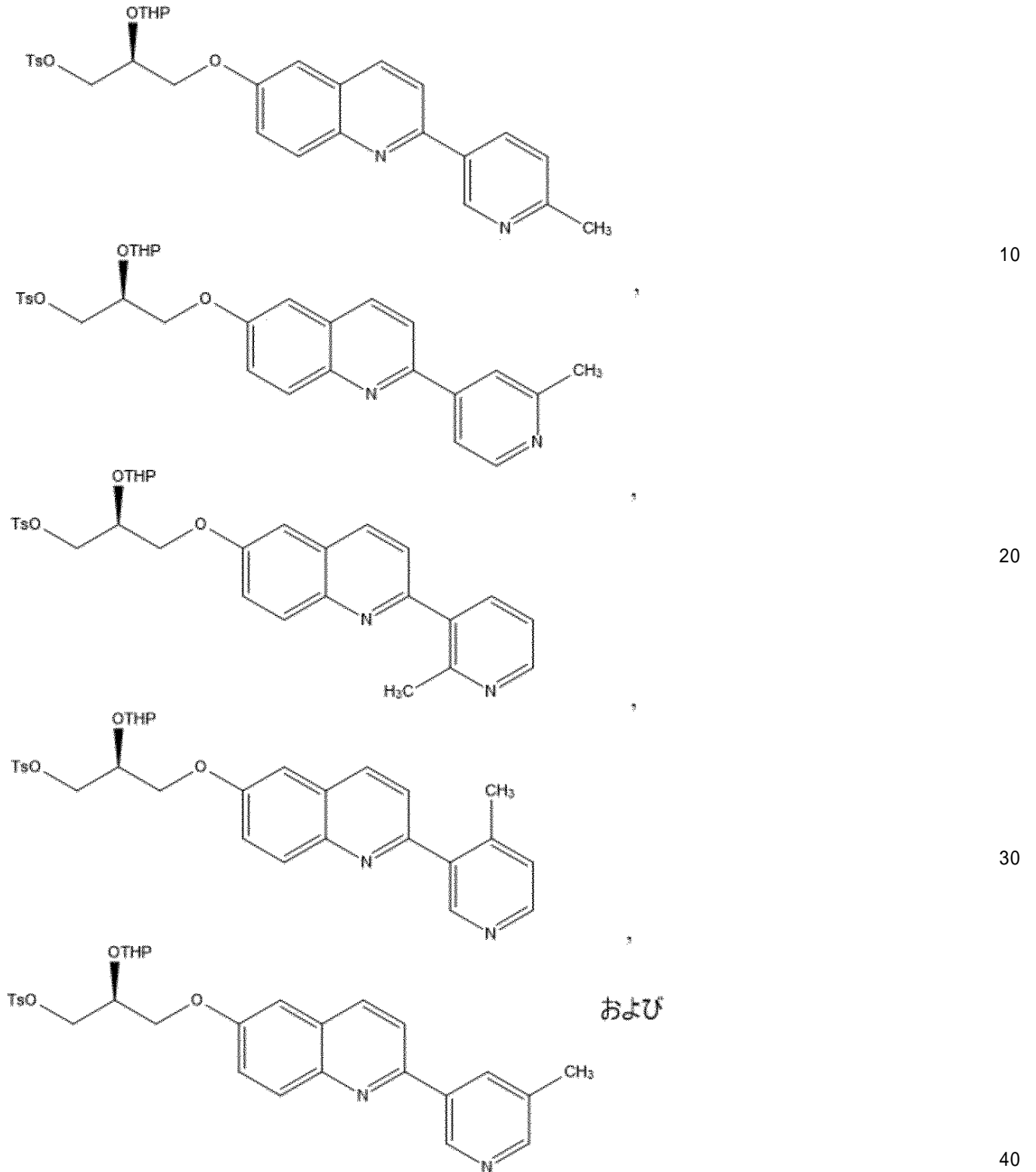
20

30

40

50

【化3】



からなる群から選ばれるいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願発明は、広範な神経疾患の鑑別診断を可能とするモノアミンオキシダーゼBイメージングプローブに関する。具体的には、本願発明は、ピリジン置換キノリン化合物誘導体、標識化された該化合物を含む画像診断用医薬組成物、および該標識化された該化合物を用いる画像診断方法に関する。

【背景技術】

【0002】

神経変性疾患の画像診断法として、それぞれの疾患特有の脳内に蓄積するタンパク質を検出する方法が有用と考えられ、アミロイドPETプローブやタウPETプローブが実用化されている。この疾患特有のタンパク質を検出する方法によれば、例えばパーキンソン病（およびレビー小体型認知症）ではアルファ-シヌクレインを検出するプローブが必要であるが、アルファ-シヌクレインプローブは未だ開発されていない。また、筋委縮性側索硬化症（ALS）においては病因タンパク質としてTDP-43が特定されているが、現時点ではTDP-43を検出するプローブは開発されていない（非特許文献1）。

【0003】

モノアミンオキシダーゼB（MAO-B）は主として脳内の非神経細胞、例えばアストロサイトおよび放射状（radial）グリア細胞において見出され、モノアミンオキシダーゼBレベルは、ヒトおよびマウスの両方において年齢依存的に、また神経疾患と関連して、増加することが知られている（非特許文献2乃至3）。

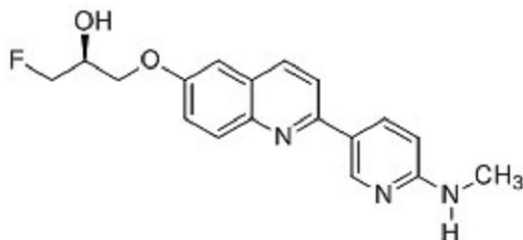
【0004】

一方で、これら神経変性疾患のほか、脳血管障害、外傷性脳損傷、てんかん等の様々な神経疾患においてはアストロサイトの増加がみられ（非特許文献4）、アストロサイト中ではモノアミンオキシダーゼBが発現していることが知られる（非特許文献5）。よって、モノアミンオキシダーゼBに特異的または選択的に結合するプローブは、広範な神経疾患について、各神経疾患を診断するとともに、アストロサイトの定量化を通じた病態の把握をも可能となることが期待される。

【0005】

これまでに、本発明者等は、タウイメージングプローブとして有用な化合物（例えば、THK5351）を見出し、報告している（特許文献1乃至2）。本発明者等が開発した当該タウPETプローブとしてのTHK5351は、アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症、意味性認知症や進行性非流暢性失語症などの前頭側頭葉変性症、様々な神経変性疾患で疾患特異的な集積パターンを示した。しかし、タウ病理像が存在しない大脳基底核に集積が見られること、そしてタウ病変が出現しないと考えられる意味性認知症で高集積を認めたことから、タウ蛋白とは異なる標的への結合をも疑われた（非特許文献6）。詳細な解析により、当該THK5351はモノアミンオキシダーゼBへの高い結合親和性を有していることが明らかとなった（特許文献3）。

【化1】



THK-5351

【0006】

当該THK5351はモノアミンオキシダーゼBに対しても結合性を有しているものの、タウに対する結合性を有しているため、非選択的にモノアミンオキシダーゼBに結合する。従って、アストロサイトの定量化のためには、タウとの結合性を排し、モノアミンオキシダーゼBに特異的な結合性を示すプローブを開発することが必要である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【文献】WO2012/057312

10

20

30

40

50

WO 2015 / 060365

WO 2017 / 103257

【非特許文献】

【0008】

【文献】 Mathis et al., 2017 Semin Nucl Med. 47(5):553-575

Tong et al., 2013 J Cereb Blood Flow Metab. 33(6):863-871

Tong et al., 2017 Brain. 140(9):2460-2474

Pekny et al., 2016 Acta Neuropathol 131: 323-345

Ekblom et al., 1993 Glia 8: 122-132

Okamura et al., 2018 Clin Transl Imaging 6: 305-316

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本願発明は、モノアミノオキシダーゼBに対する特異性および選択性が高い、すなわちタウなどのミスフォールディング蛋白質には結合せず、良好な感度にてモノアミノオキシダーゼBをイメージングすることができる化合物を提供することを目的とする。従って、本願発明は、モノアミノオキシダーゼB関連の広範な神経疾患の診断を可能とし、またアストロサイトの定量化をも可能とするモノアミノオキシダーゼBイメージングプローブを提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

20

【0010】

本発明者等は、上記課題に鑑みて鋭意研究を重ねた結果、式(I) ((I')) を含む) で示される化合物は、モノアミノオキシダーゼBに対する特異性および選択性が高く、タウなどのミスフォールディング蛋白質には結合せず、良好な感度にてモノアミノオキシダーゼBをイメージングすることができ、しかも脳移行性が高い、化合物であることを見出した。また、式(II) ((II')) を含む) で示される化合物が、式(I)で示される化合物の前駆体として使用することもできることを見出した。結果、本発明者等は本願発明を完成させるに至った。

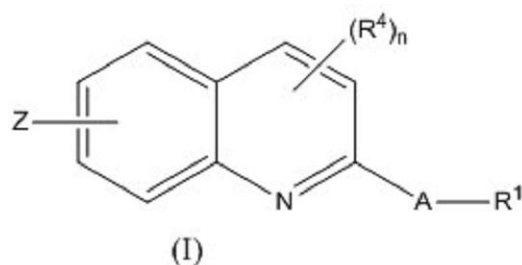
【0011】

すなわち、本願発明は、以下の態様を含むが、これらに限定されるものではない。

30

項[1] 式(I) :

【化2】

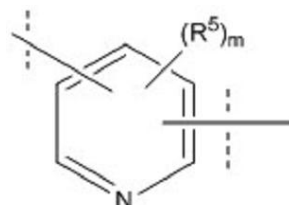


40

[式中、

Aは、式：

【化3】



50

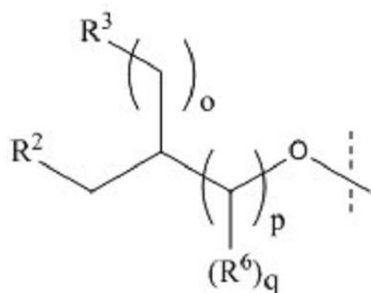
で示される環状の基であって、

環 A は、非置換であるか、あるいは適宜 1 個以上の R^5 で置換されていてもよく、各 R^5 は独立して、C 1 - C 6 アルキル基、または C 3 - C 6 シクロアルキル基であり；

R^1 基は、C 1 - C 6 アルキル基、または C 3 - C 6 シクロアルキル基であり；

Z は、式：

【化 4】



10

で示される基であり、

式中、

R^2 は、ハロゲン原子であり、

R^3 は、ヒドロキシ基であり、

各 R^6 は独立して、C 1 - C 6 アルキル基、または C 3 - C 6 シクロアルキル基であり、

20

o は、0 ~ 1 の整数であり、

p は、0 ~ 1 の整数であり、

q は、0 ~ 2 の整数であり；

R^4 は各々独立して、C 1 - C 6 アルキル基、または C 3 - C 6 シクロアルキル基であり；

m は、0 ~ 3 の整数であり；

n は、0 ~ 5 の整数であり；そして、

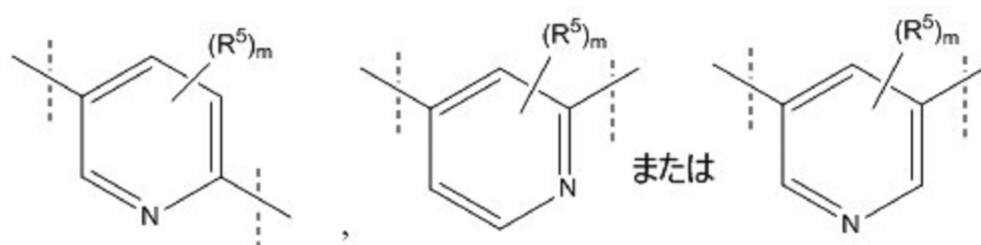
上記点線が交差する線はいずれも上記式 (I) の他の構造部分との結合手を意味する。」

で示される化合物 (以下、本明細書中、「本発明の化合物」と呼称することがある)、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

30

項 [2] 環 A が、式：

【化 5】



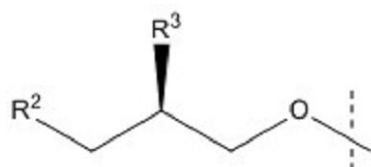
40

で示されるいずれかの環状の基であり；

R^1 が、C 1 - C 3 アルキル基であり；

Z が、式：

【化 6】



50

で示される基であり、

式中、

R^2 および R^3 が、項 [1] に定義する通りであり；

R^4 および R^5 がそれぞれ独立して、C 1 - C 3 アルキル基であり；

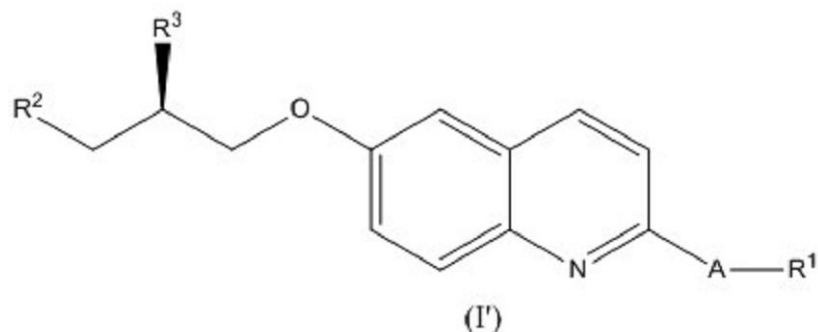
m が、0 ~ 1 の整数であり；そして、

n が、0 ~ 1 の整数である、

項 [1] に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

項 [3] 式 (I ') :

【化 7】



10

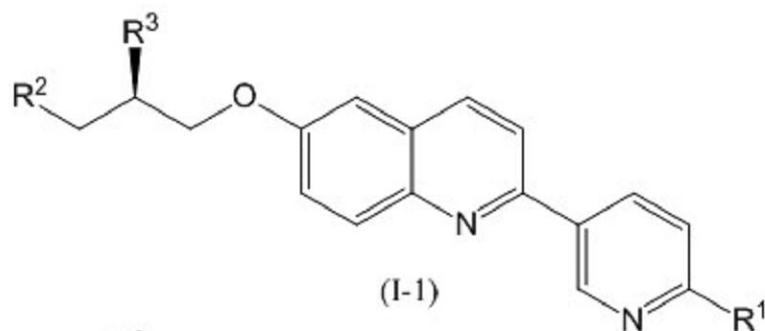
[式中、

A、 R^1 、 R^2 および R^3 が、項 [1] に定義する通りである]

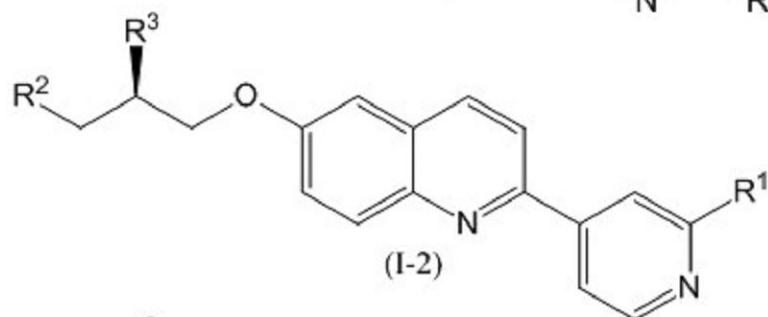
で示される項 [1] に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

項 [4] 式 (I - 1)、(I - 2) または (I - 3) :

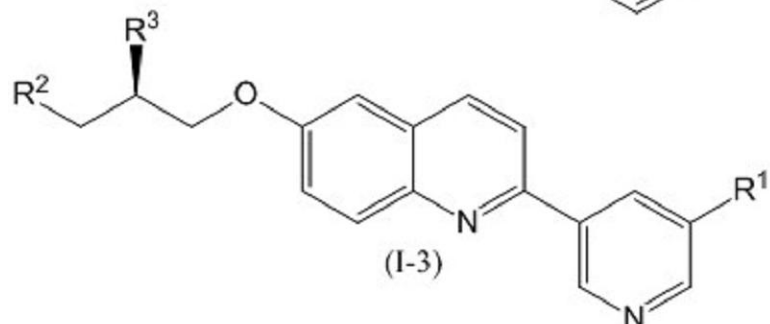
【化 8】



30



40



50

式中、

R¹が、C₁ - C₃アルキル基であり、

R²が、フッ素原子である、そして

R³が、ヒドロキシ基であり、

項 [1] 乃至項 [3] のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

項 [4 - 2] R¹が、メチル基またはエチル基である、項 [1] 乃至項 [3] のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

項 [4 - 3] R¹が、メチル基である、項 [1] 乃至項 [3] のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

項 [5] 下記化合物：

10

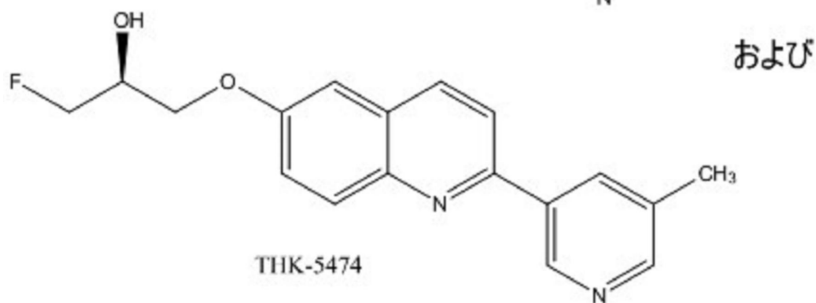
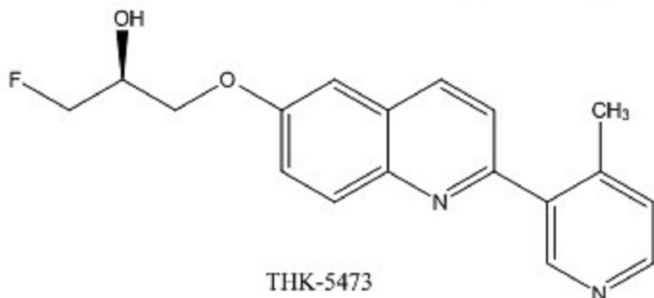
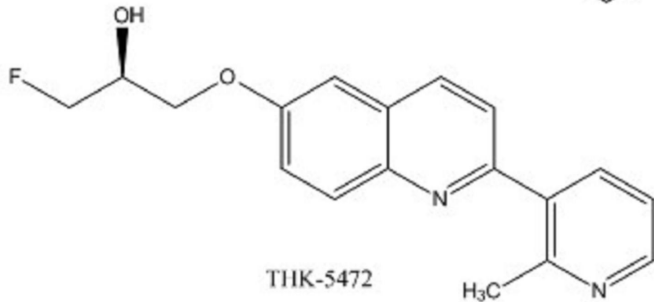
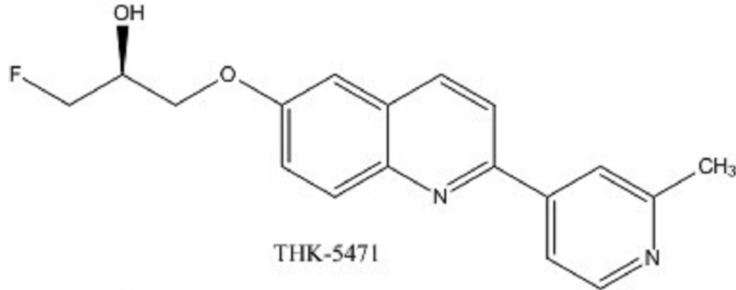
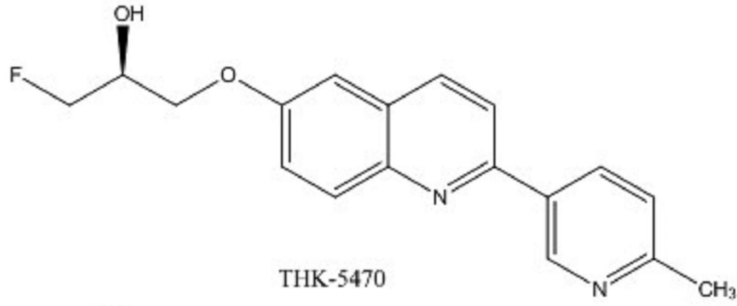
20

30

40

50

【化 9】



からなる群から選ばれる、項 [1] に記載の化合物、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【 0 0 1 2 】

項 [6] 放射性核種または陽電子放出核種のいずれか 1 種で標識化された項 [1] 乃至 [5] のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

項 [7] 陽電子放出核種が、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 、 ^{34}mCl 、 ^{76}Br 、 ^{45}Ti 、 ^{48}V 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{66}Ga 、 ^{89}Zr 、 $^{94\text{m}}\text{Tc}$ および ^{124}I からなる群から選択されるものである、項 [6] に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

10

20

30

40

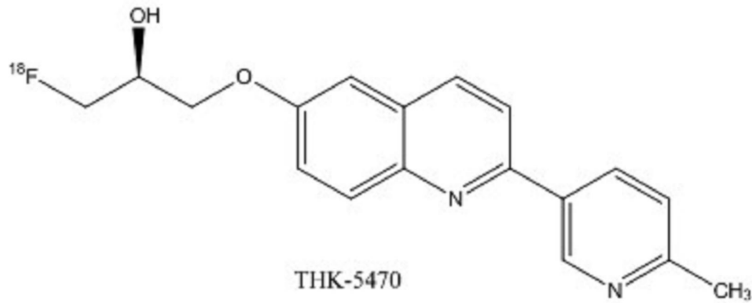
50

項 [7 - 2] 陽電子放出核種が ^{11}C または ^{18}F である、項 [6] に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

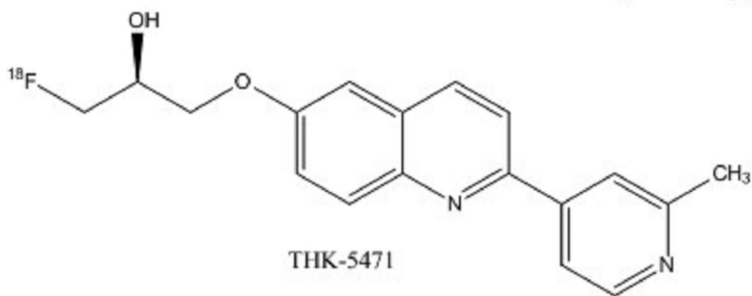
項 [8] R^2 が ^{18}F である、項 [1] 乃至項 [7] のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

項 [9] 下記化合物：

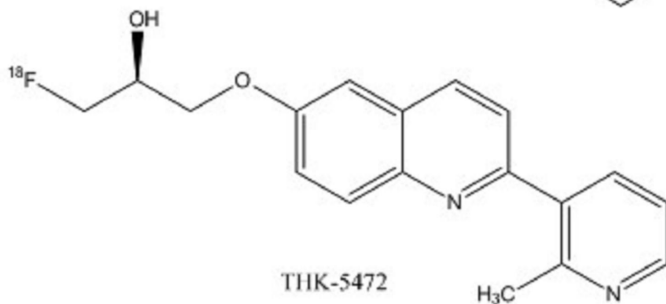
【化 10】



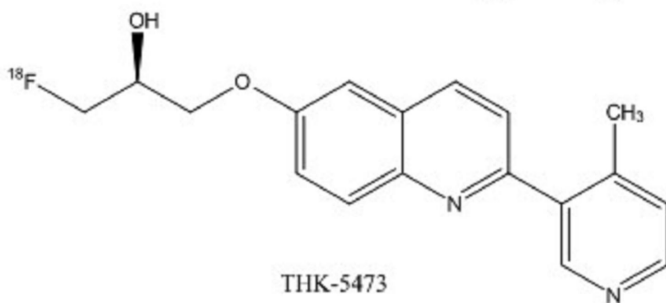
10



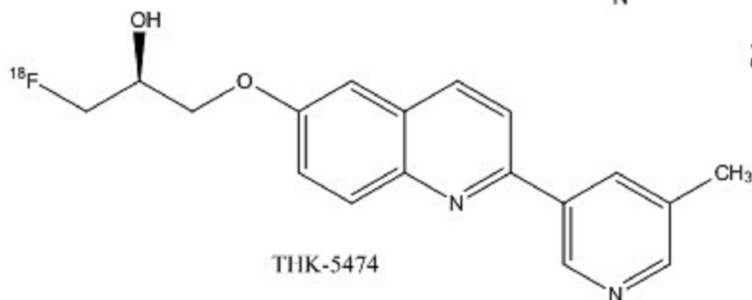
20



30



および



40

からなる群から選ばれる、項 [6] 乃至 [8] のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【0013】

(画像診断)

50

項 [1 0] 項 [1] 乃至 [9] (例えば、項 [6] 乃至 [9]) のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および薬学的に許容される担体を含有する、モノアミンオキシダーゼ B 関連神経疾患の画像診断用医薬組成物。

項 [1 0 - 2] モノアミンオキシダーゼ B 関連神経疾患の識別診断用の、項 [1 0] に記載の画像診断用医薬組成物。

項 [1 1] 項 [1] 乃至 [9] (例えば、項 [6] 乃至 [9]) のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を必須の構成要素として含む、モノアミンオキシダーゼ B 関連神経疾患の画像診断用キット。

【 0 0 1 4 】

(モノアミンオキシダーゼ B 関連神経疾患)

10

項 [1 2] モノアミンオキシダーゼ B 関連神経疾患が、アルツハイマー病、パーキンソン病、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症、多系統萎縮症、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、前頭側頭葉変性症、ハンチントン病、アレキサンダー病、脳血管障害、外傷性脳損傷、中枢神経感染症、てんかん、統合失調症、大うつ病等からなる群から選ばれる 1 つ以上の疾患である、項 [1 0] に記載の画像診断用医薬組成物または項 [1 1] に記載の画像診断用キット。

項 [1 2 - 2] 項 [1] 乃至 [5] のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および薬学的に許容される担体を含有する、モノアミンオキシダーゼ B 関連神経疾患を治療および/または予防するための医薬組成物。

項 [1 2 - 3] モノアミンオキシダーゼ B 関連神経疾患が、アルツハイマー病、パーキンソン病、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症、多系統萎縮症、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、前頭側頭葉変性症、ハンチントン病、アレキサンダー病、脳血管障害、外傷性脳損傷、中枢神経感染症、てんかん、統合失調症、大うつ病等からなる群から選ばれる 1 つ以上の疾患である、項 [1 2 - 2] に記載の医薬組成物。

20

【 0 0 1 5 】

(画像診断方法)

項 [1 3] 項 [1] 乃至 [9] (例えば、項 [6] 乃至 [9]) のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、対象におけるモノアミンオキシダーゼ B 関連神経疾患の画像診断方法。

項 [1 3 - 2] 項 [1] 乃至 [9] (例えば、項 [6] 乃至 [9]) のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を用いて試料を染色することにより、試料中のモノアミンオキシダーゼ B を検出または染色することを含む、画像診断方法。

30

【 0 0 1 6 】

項 [1 3 - 3] 対象におけるモノアミンオキシダーゼ B 関連疾患の画像診断用医薬組成物またはキットを製造するための、項 [1] 乃至 [9] (例えば、項 [6] 乃至 [9]) のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

項 [1 3 - 4] モノアミンオキシダーゼ B を検出または染色するための画像診断医薬組成物またはキットを製造するための、項 [1] 乃至 [9] (例えば、項 [6] 乃至 [9]) のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

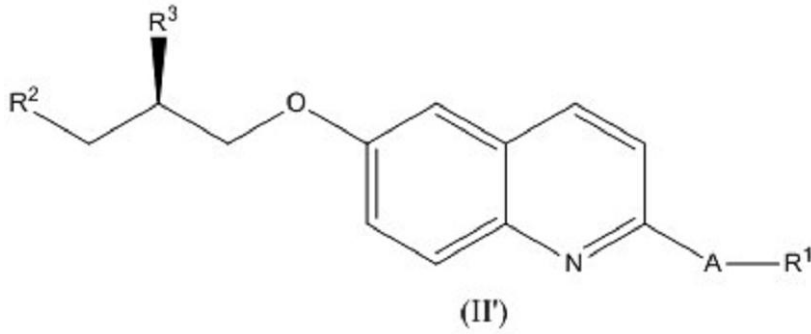
40

【 0 0 1 7 】

(製造方法および中間体)

項 [1 4] 式 (I I ') :

【化 1 1】



10

[式中、

A および R¹ は、項 [1] において定義する通りであり、R² は、脱離基であり、そして、R³ は、ヒドロキシ保護基である]

で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物（以下、本明細書中、「前駆体」と呼称することがある）。

項 [1 4 - 2] R² が、メタンスルホニルオキシ（メシルオキシ；Ms - O - ）基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ（Tf - O - ）基、p - トルエンスルホニルオキシ（Ts - O - ）基であり、好ましくは p - トルエンスルホニルオキシ（Ts - O - ）基である、項 [1 4] に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

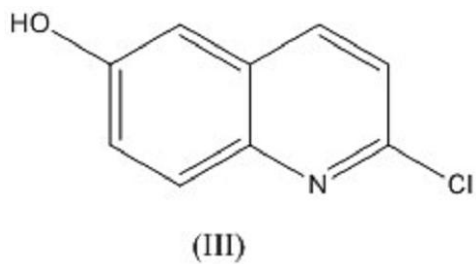
20

項 [1 4 - 3] R³ が、2 - テトラヒドロピラニル（THP）基、または t - ブチルジメチルシリル（TBS）基であり、好ましくは 2 - テトラヒドロピラニル（THP）基である、項 [1 4] または項 [1 4 - 2] に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

項 [1 5] 項 [1] 乃至項 [5] に記載のいずれか 1 項に記載の式 (I) で示される化合物の製造方法であって、

工程 (i) 式 (III) :

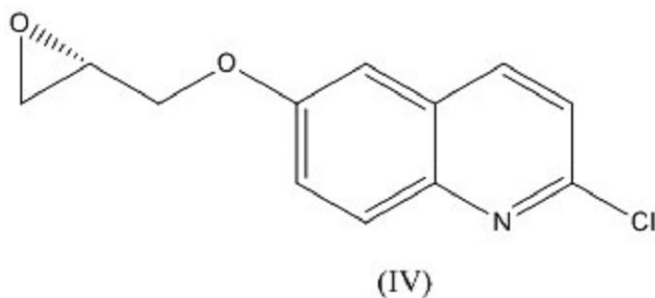
【化 1 2】



30

で示される化合物を、(R) - (+) - グリシドールと反応させて光延反応させることにより、式 (IV) :

【化 1 3】



40

で示される化合物を得る；

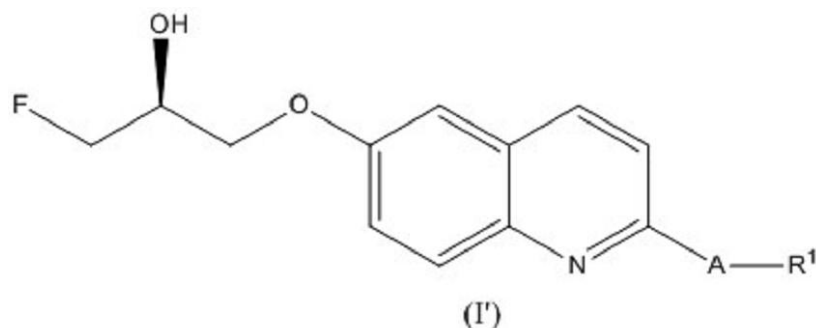
50

工程 (iii) 式 (I I') で示される化合物をトリフルオロ酢酸と反応させて、OTBS基を脱保護し、次いで、3,4-ジヒドロ-2H-ピランと反応させて、R³をOTHP基に変換する；

工程 (iv) 工程 (iii) で得られた化合物中のR³のOTHP基を脱保護して、R³をヒドロキシ基に変換する；

工程 (v) 工程 (iv) で得られた化合物中のR²の脱離基をフッ化剤と反応させて、R²をフッ素原子に変換して、式 (I')：

【化22】



10

[式中、AおよびR¹は、前記項[1]に定義のとおりである]

で示される化合物を製造することを含む、製造方法。

20

【発明の効果】

【0018】

本願発明によれば、モノアミンオキシダーゼBに対する高い特異性および選択性を有する化合物、並びにその前駆体が提供される。該本発明の化合物は、脳移行性が高く、骨集積性が低いあるいは認められない。従って、本発明の化合物を用いて、モノアミンオキシダーゼBに関連する各神経疾患の画像診断、あるいはアストロサイトの定量化を可能とする、モノアミンオキシダーゼBイメージングプローブを得ることができる。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】図1は、本願発明に係る化合物((S)-[¹⁸F]THK-5470)と、対照化合物((S)-[¹⁸F]THK-5174、または(S)-[¹⁸F]THK-5351)を用いて、ヒト剖検脳に対するIn vitroオートラジオグラフィ画像、および隣接切片におけるMAO-B、A、タウ免疫(IHC; immunohistochemistry)染色を示す図面である。矢印はタウへの結合を示している。

30

【図2】図2は、本願発明に係る化合物((S)-[¹⁸F]THK-5470)と、対照化合物((S)-[¹⁸F]THK-5174、または(S)-[¹⁸F]THK-5351)を用いて、正常マウスの脳、血液、または骨における集積分布に基づく動態評価を示す図面である。

【発明を実施するための形態】

【0020】

40

(定義)

本発明の化合物は、以下に説明する式(I)(式(I'))、式(I-1)、式(I-2)および式(I-3)を含む)で示される化合物、またはその塩もしくは溶媒和物である。本明細書において、「本発明の化合物」、「本発明に係る化合物」という場合には、特に断らない限り、式(I)の化合物、並びにそれらの塩および溶媒和物を包含するものとする。

【0021】

本明細書において、「C1-C6アルキル基」とは、炭素数1乃至6の直鎖または分岐を有するアルキル基を意味し、具体的には、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペ

50

ンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、1, 1 - ジメチルプロピル基、1 - メチルブチル基、2 - メチルブチル基、3 - メチルブチル基、1, 2 - ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1 - メチルペンチル基、2 - メチルペンチル基、3 - メチルペンチル基、1, 1 - ジメチルブチル基、1, 2 - ジメチルブチル基、2, 2 - ジメチルブチル基、1, 3 - ジメチルブチル基、2, 3 - ジメチルブチル基、3, 3 - ジメチルブチル基、1 - エチルブチル基、2 - エチルブチル基、1, 2, 2 - トリメチルプロピル基、1 - エチル - 2 - メチルプロピル基等が挙げられる。C 1 - C 6 アルキル基は、C 1 - C 4 アルキル基が好ましく、C 1 - C 3 アルキル基がより好ましい。メチル基またはエチル基が一層より好ましく、メチル基が特に好ましい。

【0022】

本明細書において、「C 3 - C 6 シクロアルキル基」とは、炭素数 3 乃至 6 の環状アルキル基を意味し、具体的には、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、およびシクロヘキシル基が挙げられる。

【0023】

本明細書において、「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を意味する。フッ素および塩素が好ましく、フッ素が特に好ましい。

【0024】

本明細書において、「モノアミンオキシダーゼ」とは、神経伝達物質であるモノアミン（例えば、ドーパミン、チラミン、ノルアドレナリン、セロトニン、及びアドレナリン）の代謝酸化を促進させる酵素を意味する。ヒトにおいて、モノアミンオキシダーゼとしては、モノアミンオキシダーゼ A（「MAO - A」と略す）およびモノアミンオキシダーゼ B（「MAO - B」と略す）を挙げられる。

【0025】

「モノアミンオキシダーゼ B（MAO - B）」を含むアストロサイトは、様々な神経機能の変化に関与し、よって神経疾患の病態に関与する。

【0026】

神経疾患とモノアミンオキシダーゼ B およびアストロサイトとの関連は、文献において報告されている（Pekny et al., 2016 *Acta Neuropathol* 131: 323-345, Tong et al., 2017 *Brain* ;140.2460-2474）。

例えば、アルツハイマー病については、側頭葉などの大脳皮質におけるモノアミンオキシダーゼ B の発現レベルの上昇が観察される（Gulyas et al., 2011 *Neurochem Int*; 58(1): 60-68）。

また、パーキンソン病については、前頭葉(frontal cortex)において著明なモノアミンオキシダーゼ B レベルの上昇がみられる（Tong et al., 2017 *.Brain* ;140.2460-2474）。

また、進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy ; PSP）については、尾状核(caudate)、被殻（putamen）、前頭葉(frontal cortex)、黒質(substantia nigra)において著明なモノアミンオキシダーゼ B レベルの上昇がみられる（Tong et al., 2017 *.Brain* ;140.2460-2474）。

また、多系統萎縮症（Multiple system atrophy; MSA）については、被殻（putamen）において著明な程度の、黒質においては軽度のモノアミンオキシダーゼ B レベルの上昇がみられる（Tong et al., 2017 *.Brain* ;140.2460-2474）。

さらに、筋萎縮性側索硬化症については、脊髄の前角（ventral horn）および皮質脊髄路（corticospinal tract）において著明なモノアミンオキシダーゼ B レベルの上昇がみられる（Ekblom et al., 1993 *.Glia* ;8.122-132）。

従って、生体内におけるモノアミンオキシダーゼ B イメージング用プローブの空間的分布（＝アストロサイトの空間的分布）の局在の違いから、各神経性疾患を診断するとともに、広範な神経疾患の鑑別診断をも可能となる。

【0027】

神経疾患以外にも、外傷性脳損傷、脳血管障害、中枢神経感染症、てんかんなどの多様

10

20

30

40

50

な疾患においてアストロサイトの増加がみられる。また、統合失調症、大うつ病などの精神疾患でもアストロサイトの異常が指摘されており、アストロサイトの定量化によって、これらの疾患の病態把握をも可能となる。

【 0 0 2 8 】

本明細書において、「神経疾患」とは、脳や脊髄にある神経細胞のなかで、ある特定の神経細胞群（例えば、認知機能に関係する神経細胞や運動機能に関係する細胞）が損傷を受け、機能障害を生ずる疾患をいう。具体的には、アルツハイマー病、パーキンソン病、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症、多系統萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭葉変性症、ハンチントン病、アレキサンダー病、脳血管障害、外傷性脳損傷、中枢神経感染症、てんかん、統合失調症、大うつ病を含むが、これらに限定されるものではない。

10

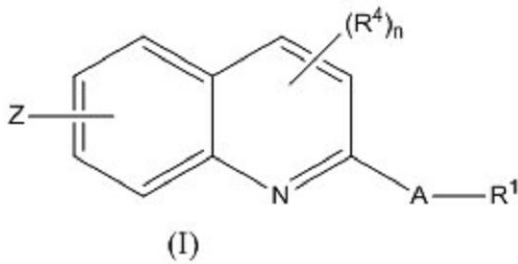
【 0 0 2 9 】

(本発明の化合物)

本発明の化合物を説明する。

本発明の化合物の1態様によれば、本発明は、モノアミノオキシダーゼBに対する、高い特異性および選択性を示す、式(I)：

【化23】

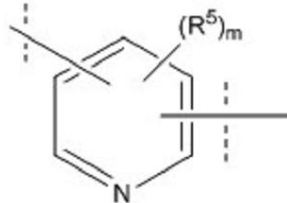


20

[式中、

Aは、式：

【化24】



30

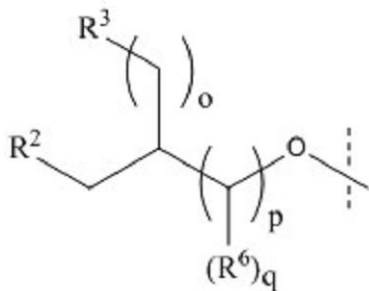
で示される環状の基であって、

環Aは、非置換であるか、あるいは適宜1個以上のR⁵で置換されていてもよく、各R⁵は独立して、C1 - C6アルキル基、またはC3 - C6シクロアルキル基であり；

R¹基は、C1 - C6アルキル基、またはC3 - C6シクロアルキル基であり；

Zは、式：

【化25】



40

で示される基であり、

50

式中、

R^2 は、ハロゲン原子であり、

R^3 は、ヒドロキシ基であり、

各 R^6 は独立して、 $C1 - C6$ アルキル基、または $C3 - C6$ シクロアルキル基であり、

o は、 $0 \sim 1$ の整数であり、

p は、 $0 \sim 1$ の整数であり、

q は、 $0 \sim 2$ の整数であり；

R^4 は各々独立して、 $C1 - C6$ アルキル基、または $C3 - C6$ シクロアルキル基であり；

m は、 $0 \sim 3$ の整数であり；

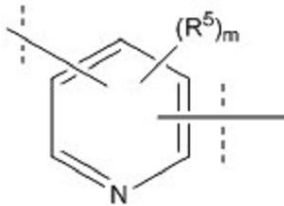
n は、 $0 \sim 5$ の整数であり；そして、

上記点線が交差する線はいずれも上記式 (I) の他の構造部分との結合手を意味する。」
で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、を提供する。

【0030】

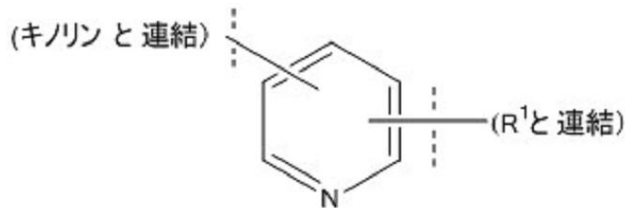
式 (I) 中、A は、式：

【化26】



で示される環状の基であり、ここで、点線が交差する線はいずれも上記式 (I) の他の構造部分との結合手を意味する。すなわち、上記式において、各結合手は、下記の式に示す通りそれぞれ、キノリンとの連結、または R^1 との連結を意味する。例えば、下式：

【化27】



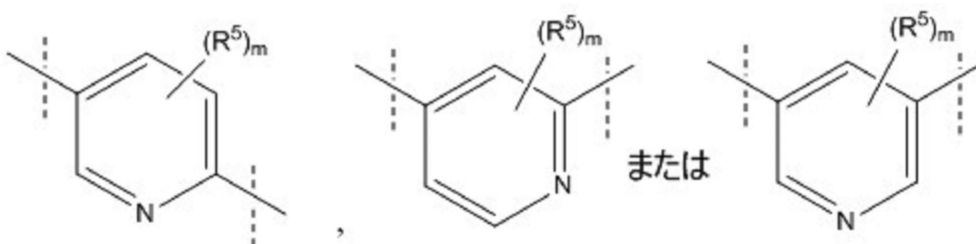
に示す通り、左側の結合手はキノリンと連結し、一方で、右側の結合手は R^1 と連結する。

当該環 A は、非置換であるか、あるいは適宜 1 個以上の R^5 基で置換されていてもよく、各 R^5 基は独立して、 $C1 - C6$ アルキル基、または $C3 - C6$ シクロアルキル基である。

【0031】

本発明の化合物の 1 実施態様によれば、A は、好ましくは、式：

【化28】



で示されるいずれかの環状の基である。

【0032】

本発明の化合物の1実施態様によれば、環Aは、非置換であるか、あるいは適宜1個以上（例えば、1～3個、好ましくは1個）の置換基 R^5 で置換され得る。

【0033】

本発明の化合物の1実施態様によれば、置換基 R^5 は各々独立して、C1 - C6アルキル基、またはC3 - C6シクロアルキル基である。

【0034】

本発明の化合物の1実施態様によれば、置換基 R^5 は各々独立して、C1 - C6アルキル基であり、例えばC1 - C3アルキル基である。

【0035】

本発明の化合物の1実施態様によれば、置換基 R^5 は存在せず、環Aは無置換である。

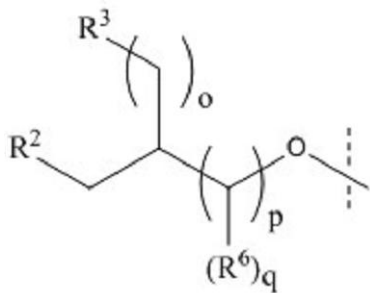
【0036】

本発明の化合物の1実施態様によれば、式中、 R^1 基は、C1 - C6アルキル基またはC3 - C6シクロアルキル基であり、C1 - C6アルキル基が好ましく、C1 - C3アルキル基がより好ましく、C1 - C2アルキル基がさらに好ましく、メチルが特に好ましい。

【0037】

本発明の化合物の1実施態様によれば、式中、Z基は、式：

【化29】



で示される基であり、

式中、

R^2 は、ハロゲン原子であり、

R^3 は、ヒドロキシ基であり、

R^6 は各々独立して、C1 - C6アルキル基、またはC3 - C6シクロアルキル基であり；

*o*は、0～1の整数であり、

*p*は、0～1の整数であり、

*q*は、0～2の整数である。

【0038】

本発明の化合物の1実施態様によれば、 R^6 基は存在しないか、あるいは、各 R^6 基は独立して、C1 - C6アルキル基である。 R^6 基が存在する場合、 R^6 基は、C1 - C3アルキル基が好ましい。

【0039】

本発明の化合物の1実施態様によれば、Z基は、*q*が0であって、且つ*o*は0の整数であるとき、*p*は1の整数であるか、または*o*は1の整数であるとき、*p*は0の整数である、ことが好ましい。具体的には、Z基は、式：

10

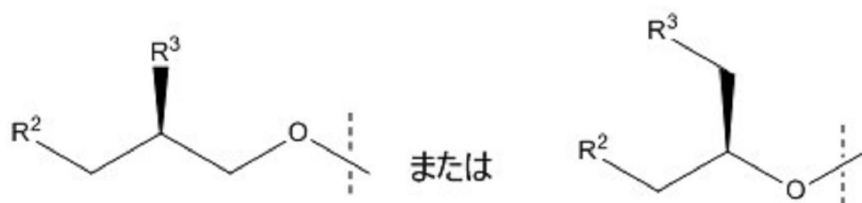
20

30

40

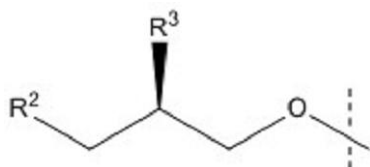
50

【化30】



[式中、R² および R³ が、上記式 (I) に定義する通りである]、
 で示される基であることが好ましい。Z 基は、式：

【化31】



[式中、R² および R³ が、上記式 (I) に定義する通りである]、
 で示される基であることがより好ましい。

【0040】

ここで、本発明の化合物の1実施態様によれば、式中の記号「*」は、不斉炭素のキラ
 ル中心を指し、これはS体であることを意味する。

【0041】

本発明の化合物の1実施態様によれば、R⁴ は存在しないか、あるいは、各々独立して
 、C1 - C6アルキル基、またはC3 - C6シクロアルキル基である。

【0042】

本発明の化合物の1実施態様によれば、置換基R⁵ は各々独立して、C1 - C6アルキ
 ル基であり、例えばC1 - C3アルキル基である。

【0043】

本発明の化合物の1実施態様によれば、oは0 ~ 1の整数であり、好ましくは、oは0
 である。

【0044】

本発明の化合物の1実施態様によれば、pは0 ~ 1の整数であり、好ましくは、pは1
 である。

【0045】

本発明の化合物の1実施態様によれば、qは0 ~ 2の整数であり、好ましくは、qは0
 である。

【0046】

本発明の化合物の1実施態様によれば、mはピリジン環上のR⁵置換基の数を表し、0
 ~ 3の整数であり、好ましくは、mは0 ~ 1の整数であり、より好ましくは、mは0の整
 数である。

【0047】

本発明の化合物の1実施態様によれば、nはキノリン環上のR⁴置換基の数を表し、0
 ~ 5の整数であり、好ましくは、nは0 ~ 1の整数であり、より好ましくは、nは0の整
 数である。

【0048】

本発明の化合物の1実施態様によれば、式 (I) 中、
 A基が、式：

10

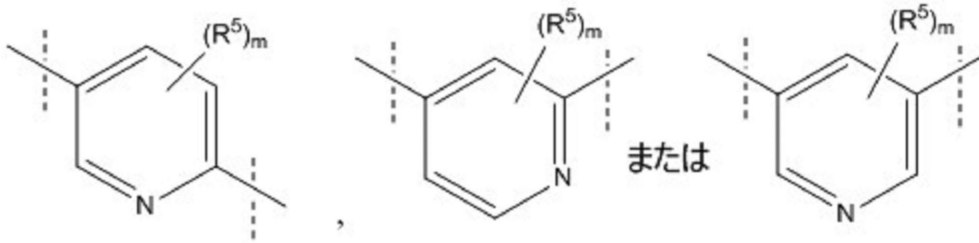
20

30

40

50

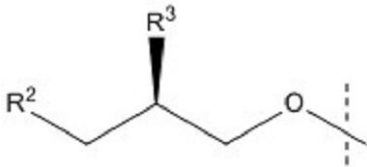
【化32】



で示されるいずれかの環状の基であり；
 R^1 が、C1 - C3アルキル基であり；
 Z基が、式：

10

【化33】



で示される基であり；

20

式中、

R^2 は、ハロゲン原子であり、

R^3 は、ヒドロキシ基であり、

R^4 および R^5 がそれぞれ独立して、C1 - C3アルキル基であり；

m が、0 ~ 1の整数であり；そして、

n が、0 ~ 1の整数である、

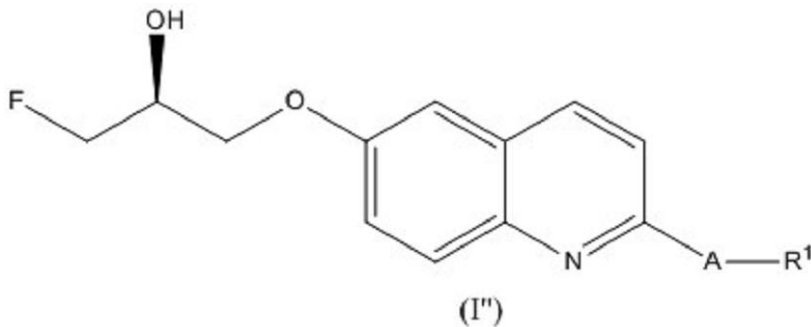
化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が挙げられる。

【0049】

本発明の化合物の1実施態様によれば、式(I')：

【化34】

30



40

[式中、

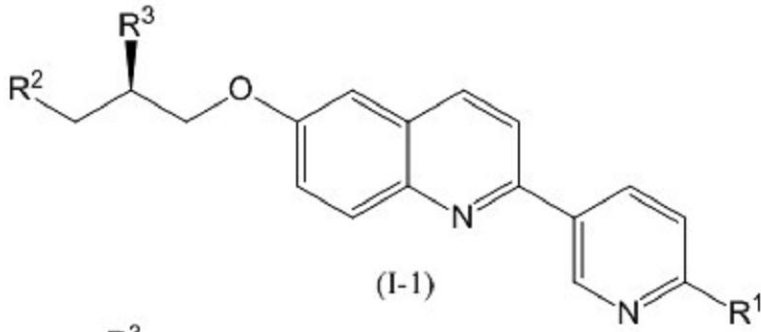
A および R^1 は、上記式(I)で定義する通りである」で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が挙げられる。

【0050】

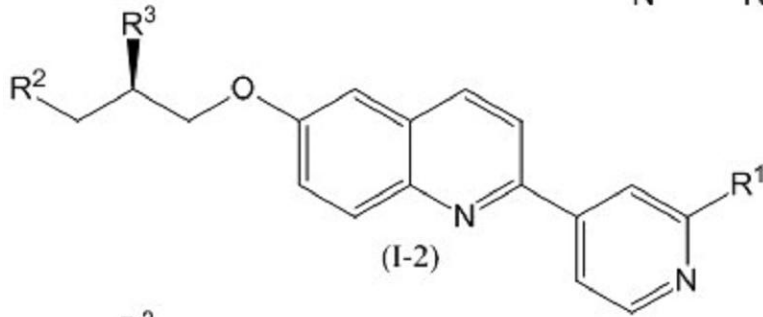
本発明の化合物の1実施態様によれば、式(I-1)、(I-2)または(I-3)：

50

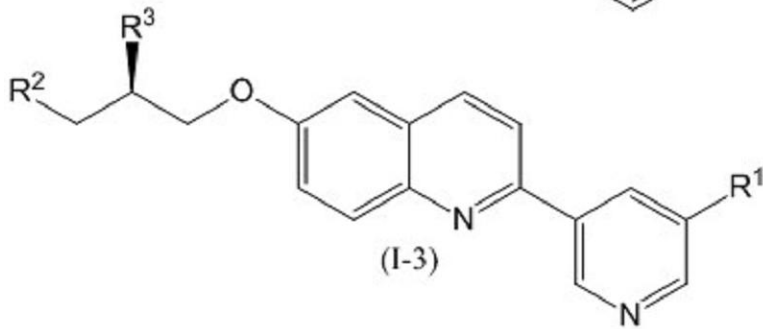
【化 3 5】



10



20



式中、

R^1 が、C 1 - C 3 アルキル基であり、

R^2 が、フッ素原子である、そして

R^3 が、ヒドロキシ基である、

30

で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が挙げられる。

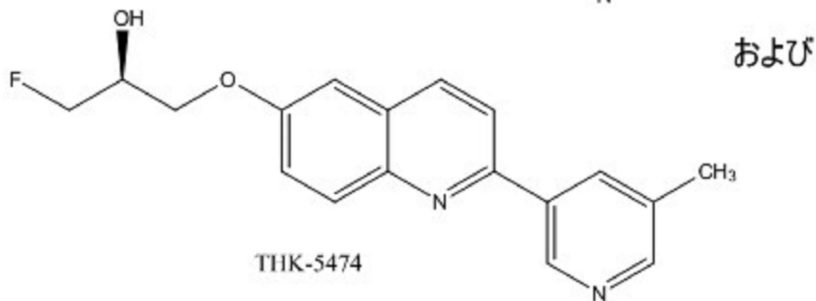
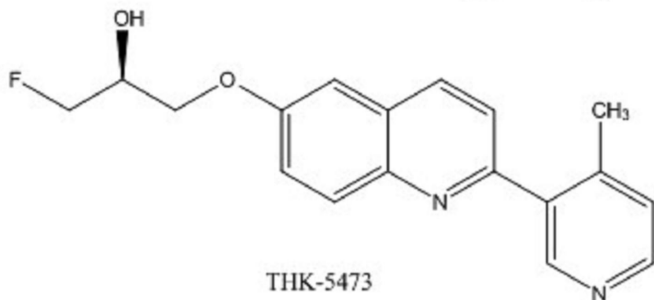
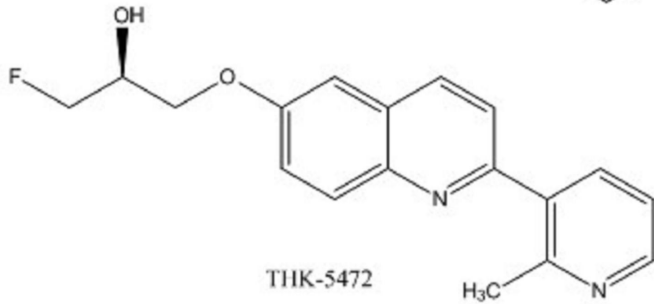
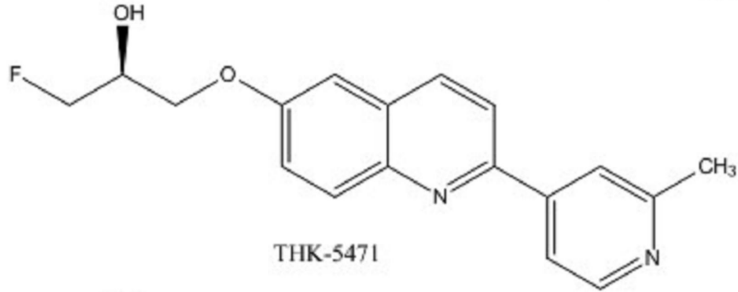
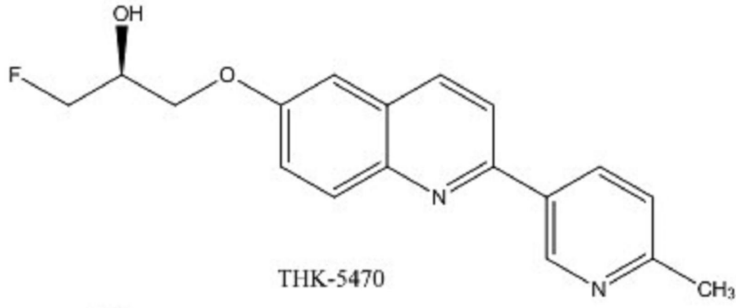
【 0 0 5 1】

本発明の化合物の 1 実施態様によれば、具体的な化合物として、下記化合物：

40

50

【化 3 6】



からなる群から選ばれる化合物または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0052】

本発明の化合物の1実施態様によれば、好ましい具体的な化合物として、下記化合物：

10

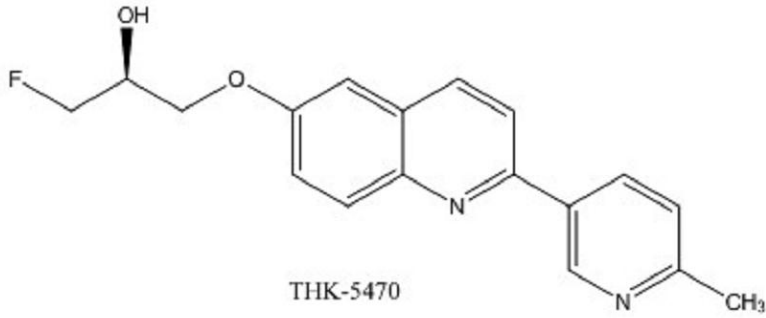
20

30

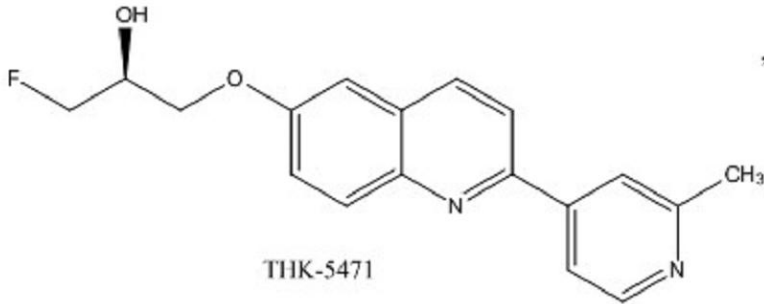
40

50

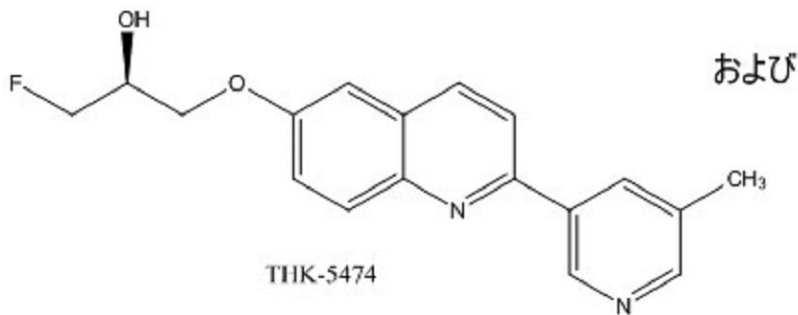
【化 3 7】



10



20



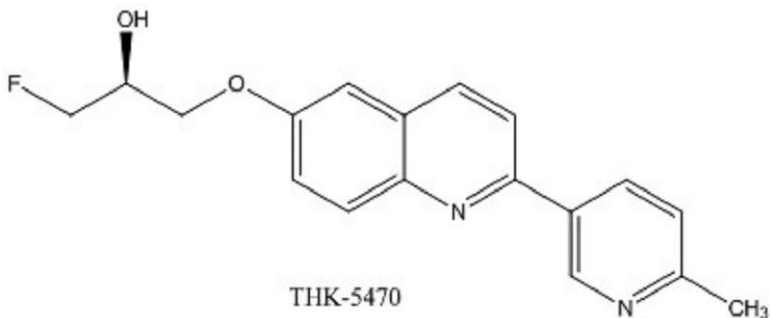
からなる群から選ばれる化合物または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が挙げられる。

30

【 0 0 5 3】

本発明の化合物の 1 実施態様によれば、特に好ましい具体的な化合物として、下記化合物：

【化 3 8】



40

、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が挙げられる。

【 0 0 5 4】

本発明の化合物としての、式 (I) で示される化合物は、インピボにおいて有用な、モノアミンオキシダーゼ (M A O - B) をイメージングするプローブとして有用であるのに必要な下記の要件を有する。

50

1. MAO-B に対して、高い特異性および選択性を持って結合すること。
2. MAO-B 以外の酵素（特に、MAO-A）、受容体にはほとんど結合しないこと。
3. タウなどのミスフォールディング蛋白質には結合しないこと。
4. 生体に静脈内投与されたプローブは、速やかに血液および脳関門を透過して脳へ移行すること。
5. 脳内に移行したプローブは、MAO-B に結合すること。
6. MAO-B に結合しないプローブは、比較的速やかに脳からウォッシュアウトされること。

【0055】

従って、生体における MAO-B イメージング用プローブの空間的分布（すなわち、アストロサイトの空間的分布）の局在の違いから、広範な神経疾患を診断することが可能となるとともに、アストロサイトの定量化をも可能となる。

10

特に、本発明の式（I）の化合物は、モノアミンオキシダーゼ B との結合の画像診断、特に PET を用いた画像診断に適している。従って、式（I）の化合物を用いて、モノアミンオキシダーゼ B の増加に関連する神経疾患（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症、多系統萎縮症、筋委縮性側索硬化症、前頭側頭葉変性症、ハンチントン病、アレキサンダー病、脳血管障害、外傷性脳損傷、中枢神経感染症、てんかん、統合失調症、大うつ病など）の早期における正確な発見、診断、効果的な治療および予防が可能となる。

【0056】

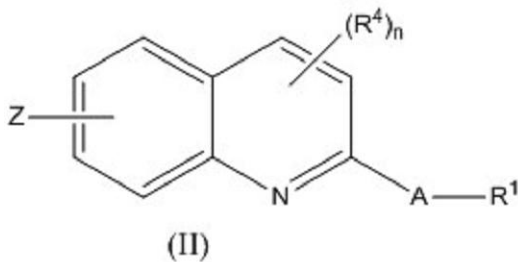
20

（前駆体）

本発明における前駆体を説明する。

次に、本発明化合物である式（I）で示される化合物のための前駆体として、式（II）：

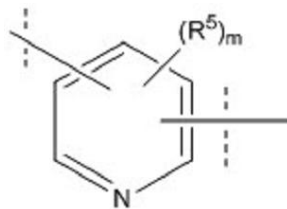
【化39】



30

A は、式：

【化40】



40

[式中、

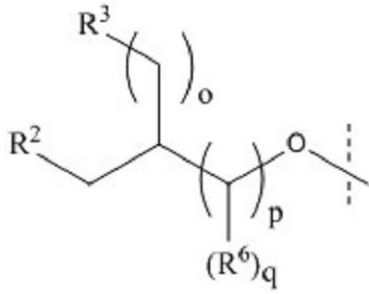
環 A および R⁵ は、上記式（I）で定義するとおりである]
で示され、

R¹ は、上記式（I）で定義する通りであり、

Z は、式：

50

【化 4 1】



[式中、

R² は、ハロゲン原子または脱離基であり、

R³ は、ヒドロキシ基またはヒドロキシ保護基であり、

但し、R² がハロゲン原子である場合には、R³ がヒドロキシ基でない；

R⁶、o、p および q は、上記式 (1) に定義する通りである]

によって示される基であり；

R⁴、m および n は、上記式 (1) に定義する通りである。」

で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、を挙げられる。

【 0 0 5 7】

本明細書において、「脱離基」とは、フッ素アニオンの求核置換反応に対して脱離基として働く官能基であり、例えば、p - トルエンシルホニルオキシ基 (O T s)、メタンスルホニルオキシ基 (O M s)、クロロメタンスルホニルオキシ基、およびトリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 5 8】

本明細書において、「ヒドロキシ保護基」とは、フッ素アニオンの求核置換反応に対して耐性を示すとともに、酸性またはアルカリ性条件下で除去できるヒドロキシ基に対する保護基であり、例えば、2 - テトラヒドロピラニル (2 - T H P) 基、メトキシメチル基、2 - メトキシエトキシメチル基、エトキシエチル基、アセチル基、およびピバロイル基等が挙げられるが、俺らに限定されない。

【 0 0 5 9】

本発明の前駆体の 1 実施態様によれば、式 (I I) で示される化合物において、R² が、ハロゲン原子または脱離基である場合に、R³ がヒドロキシ保護基である化合物、および R² が脱離基である場合に、R³ がヒドロキシ基またはヒドロキシ保護基である化合物を挙げられる。

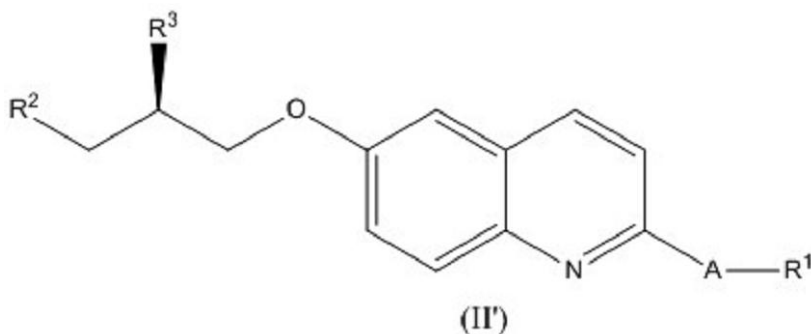
【 0 0 6 0】

本発明の前駆体の 1 実施態様によれば、式 (I I) で示される化合物において、R² が脱離基であり、そして、R³ がヒドロキシ基である、化合物が挙げられる。

【 0 0 6 1】

本発明の前駆体の 1 実施態様によれば、下記式 (I I ') :

【化 4 2】



(II')

10

20

30

40

50

[式中、

A および R^1 は、上記式 (1) において定義する通りであり、

R^2 は、脱離基であり、そして、

R^3 は、ヒドロキシ保護基である」

で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を挙げる事ができる。

【 0 0 6 2 】

本発明の 1 実施態様によれば、式 (I I) または式 (I I ') において、 R^2 は、メタン
スルホニルオキシ (メシルオキシ ; $Ms - O -$) 基、トリフルオロメタンスルホニルオキ
シ ($Tf - O -$) 基、*p* - トルエンスルホニルオキシ ($Ts - O -$) 基であり、好ましく
は *p* - トルエンスルホニルオキシ ($Ts - O -$) 基である。

10

【 0 0 6 3 】

本発明の 1 実施態様によれば、式 (I I) または式 (I I ') において、 R^3 は、2 - テ
トラヒドロピラニル (THP) 基、または *t* - ブチルジメチルシリル (TBS) 基であり
、好ましくは 2 - テトラヒドロピラニル (THP) 基である。

【 0 0 6 4 】

本発明の前駆体である、式 (I I) または式 (I I ') で示される化合物の具体的な化合
物として、下記化合物：

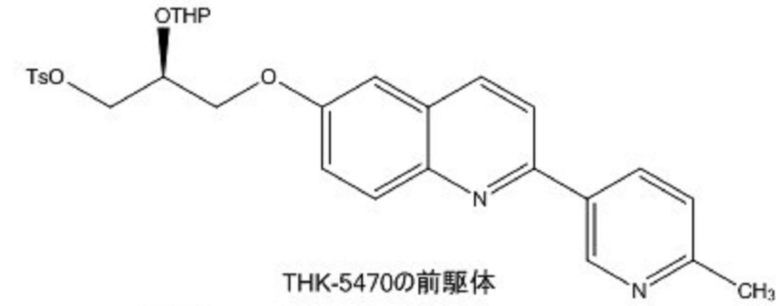
20

30

40

50

【化43】



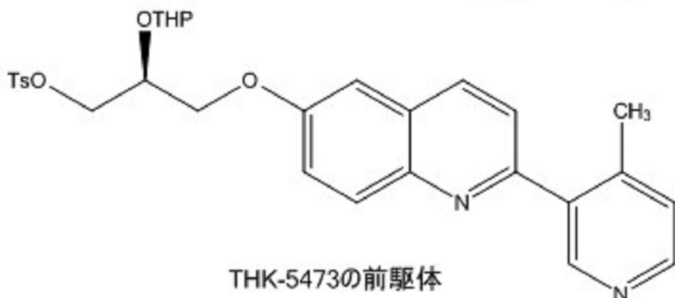
10



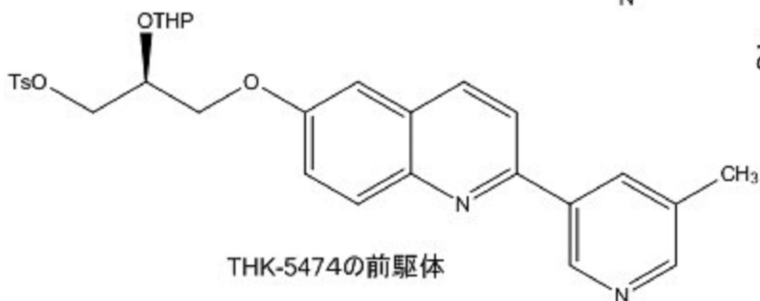
20



30



および



40

からなる群から選ばれる化合物、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0065】

式(II)の化合物は、式(I)の化合物の合成前駆体として使用することができる。式(II)の化合物から式(I)の化合物への変換方法は当業者によく知られており、容易に式(I)の化合物を得ることができる。

【0066】

本発明の化合物の塩も本発明に包含される。当該塩は、本発明によって提供される式(I)(式(I'))、式(I-1)、式(I-2)、または式(I-3)を含む)で示される

50

化合物を用いて、常法にしたがって製造することができる。

【0067】

具体的には、上記式(I)の化合物が、当該分子内に例えば、アミノ基、ピリジル基等に由来する塩基性基を有している場合には、当該化合物を酸で処理することにより、相当する塩に変換することができる。

【0068】

本明細書において「薬学的に許容される塩」とは、酸付加塩または塩基付加塩が挙げられる。

【0069】

本発明の化合物または前駆体が、塩基性基を当該構造式内に有している場合、当該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、炭酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；およびグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸等の有機酸塩、である酸付加塩を挙げることができる。

10

【0070】

また、本発明の化合物または前駆体が、酸性基を当該構造式内に有している場合、当該塩基付加塩としては、例えばカルボキシル基等を有している場合には、当該化合物を塩基で処理することによっても、相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。また、当該塩基付加塩としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、グアニジン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン等の有機塩基等の有機塩基塩、である塩基付加塩による塩が挙げられる。

20

【0071】

さらに本発明の化合物は、遊離化合物またはその塩の任意の水和物または溶媒和物として存在してもよい。

【0072】

本明細書に記載の方法で本発明の化合物に変換する出発化合物および前駆体において、存在するアミノ、チオール、カルボキシルおよびヒドロキシ基のような官能基は、所望により、調製用有機化学において一般的な慣用の保護基で保護してよい。保護されたアミノ、チオール、カルボキシルおよびヒドロキシ基は、緩和な条件下で、分子骨格が破壊されるかまたは他の望ましくない副次反応が起こることなく、遊離アミノ、チオール、カルボキシルおよびヒドロキシ基に変換できるものである。

30

【0073】

保護基を挿入する目的は、所望の化学的変換を行うために使用する条件下で、反応成分との望ましくない反応から官能基を守るためである。特定の反応のための保護基の必要性および選択は、当業者に既知であり、保護すべき官能基の性質(ヒドロキシ基、アミノ基など)、該置換基がその一部である分子の構造および安定性、および反応条件に依存する。例えば、保護基として、テトラヒドロピラニルオキシ(OTHP)、メトキシメチル、アセチルオキシ(OAc)が挙げられる。保護基は、酸性条件下で脱離されるものが好ましい。

40

【0074】

モノアミノオキシダーゼB(MAO-B)関連の神経疾患の診断においては、本発明の化合物を標識せずにプローブとして用いることができる。例えば、生検試料に本発明の化合物を接触させて、染色される部分の有無を調べてもよい。しかしながら、標識した本発明の化合物をモノアミノオキシダーゼB(MAO-B)関連の神経疾患の診断用プローブとして使用するのが一般的である。標識には、蛍光物質、アフィニティー物質、酵素基質、放射性核種等がある。モノアミノオキシダーゼB(MAO-B)関連の神経疾患の画

50

像診断には通常、放射性核種で標識したプローブを使用する。当該分野においてよく知られた方法により種々の放射性核種で本発明の化合物を標識することができる。例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{131}I 等は以前から使用されている放射性核種であり、インビトロでの利用が多い。画像診断プローブおよびその検出手段に求められる一般的要件としては、インビボで画像診断できること、患者へのダメージが少ないこと（特に、非侵襲的であること）、検出感度が高いこと、半減期が適当な長さであること（標識プローブ調製時間、診断時間が適当であること）等が挙げられる。そこで最近では、高い検出感度と物質透過性を示す γ 線を利用した陽電子断層撮影法（PET）または γ 線放出核種によるコンピュータ断層撮影法（SPECT）が用いられるようになってきた。このうち、PETは、陽電子放出核種から正反対の方向に放射される2本の γ 線を1対の検出器により同時計数法により検出するので、解像力や定量性に優れた情報が得られるので好ましい。SPECT用には、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{67}Ga 、 ^{201}Tl 、 ^{123}I 、 ^{133}Xe 等の γ 線放出核種で本発明の化合物を標識することができる。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ および ^{123}I がSPECT用によく用いられている。PET用には ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 、 ^{34}mCl 、 ^{45}Ti 、 ^{48}V 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{66}Ga 、 ^{76}Br 、 ^{89}Zr 、 $^{94\text{m}}\text{Tc}$ および ^{124}I 等の陽電子放出核種で本発明の化合物を標識することができる。陽電子放出核種のなかでも、半減期が適当であること、標識しやすさ等の点から、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F が好ましく、 ^{18}F および ^{11}C がより好ましく、 ^{18}F が特に好ましい。放射性核種、例えば、陽電子放出核種、 γ 線放出核種等の放射線放出核種での本発明の化合物の標識位置はいずれの位置であってもよいが、好ましい標識位置は化合物中のアルキル基/キノリン環（フェニル環を含む）上である。このような標識された本発明の化合物も本発明に含まれる。例えば、本発明の化合物を ^{18}F で標識する場合、側鎖のいずれかの基が ^{18}F で標識されていてもよく、あるいは環上の水素が ^{18}F で置換されていてもよい。また、例えば、アルキル置換基のいずれかに含まれる水素を ^{18}F で置換してもよい。また、本発明の化合物を ^{11}C で標識する場合、側鎖のアルキル置換基のいずれかに含まれる炭素を ^{11}C で置換してもよい。なお、当業者には自明であるが、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ のmとは準安定状態の核異性体を示す。

本発明に係る化合物に用いられる放射性核種はサイクロトロンまたはジェネレーターと呼ばれる装置により産生される。当業者は、産生核種に応じた産生方法および装置が選択可能である。そのようにして産生された核種を用いて本発明の化合物を標識することができる。

【0075】

これらの放射性核種で標識された標識化合物の製造方法は当該分野においてよく知られている。代表的な方法としては、化学合成法、同位体交換法および生合成法がある。化学合成法は従来から広く用いられており、放射性の出発物質を用いること以外は通常の方法と本質的に変わらない。この方法により種々の核種が化合物に導入されている。同位体交換法は、簡単な構造の化合物中の ^3H 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等を複雑な構造の化合物中に移して、これらの核種で標識された複雑な構造の化合物を得る方法である。生合成法は、 ^{14}C 、 ^{35}S 等で標識した化合物を微生物等の細胞に与えてこれらの核種が導入された代謝産物を得る方法である。 ^{18}F の場合は、サイクロトロンにより高比放射能で大量に製造が可能なフッ素アニオンの化学形で標識合成に用いられることが多く、求核性を高めた ^{18}F アニオンの塩を標識化剤として、脱離基を有する化合物（標識前駆体）と求核置換反応を行うことで ^{18}F で標識化された本発明の化合物を得ることができる。該求核置換反応は、有機溶媒中で行うことが好ましく、無水高極性溶媒（例えば、DMSO、アセトニトリル、DMFなど）中で反応させることがより好ましい。反応温度は、特に限定されるものではないが、例えば室温から加温条件下であってよく、例えば使用する反応溶媒の沸点近くの高温が好ましい。反応時間は数分から数日間で行うことができ、例えば数分から数時間で達成し得る。

該求核置換反応後に、得られた生成物中の水酸基の保護基を酸性もしくはアルカリ性条件下で除去することによって、目的の ^{18}F 標識化された化合物を得ることができる。

また、本発明の標識前駆体化合物を含有する溶液を ^{18}F -を担持したイオン交換樹脂と接触させることによっても、 ^{18}F -で標識化された本発明の化合物を得てもよい。

【0076】

標識位置については、通常の合成と同様に合成スキームを目的に応じて設計することにより、所望位置に標識を導入することができる。かかる設計は当業者によく知られている。

【0077】

また、例えば、比較的半減期の短い ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 等の陽電子放出核種を用いる場合、病院等の施設内の設置された(超)小型サイクロトロンから所望核種を得て、上記の方法により所望化合物を所定位置で標識して、即座に診断、検査等に使用することも可能となっている。

10

【0078】

これらの当業者に公知の方法により、本発明の化合物の所望位置に所望核種を導入して標識することができる。

【0079】

本発明の1実施態様において、標識化された化合物の具体例としては、下記化合物：

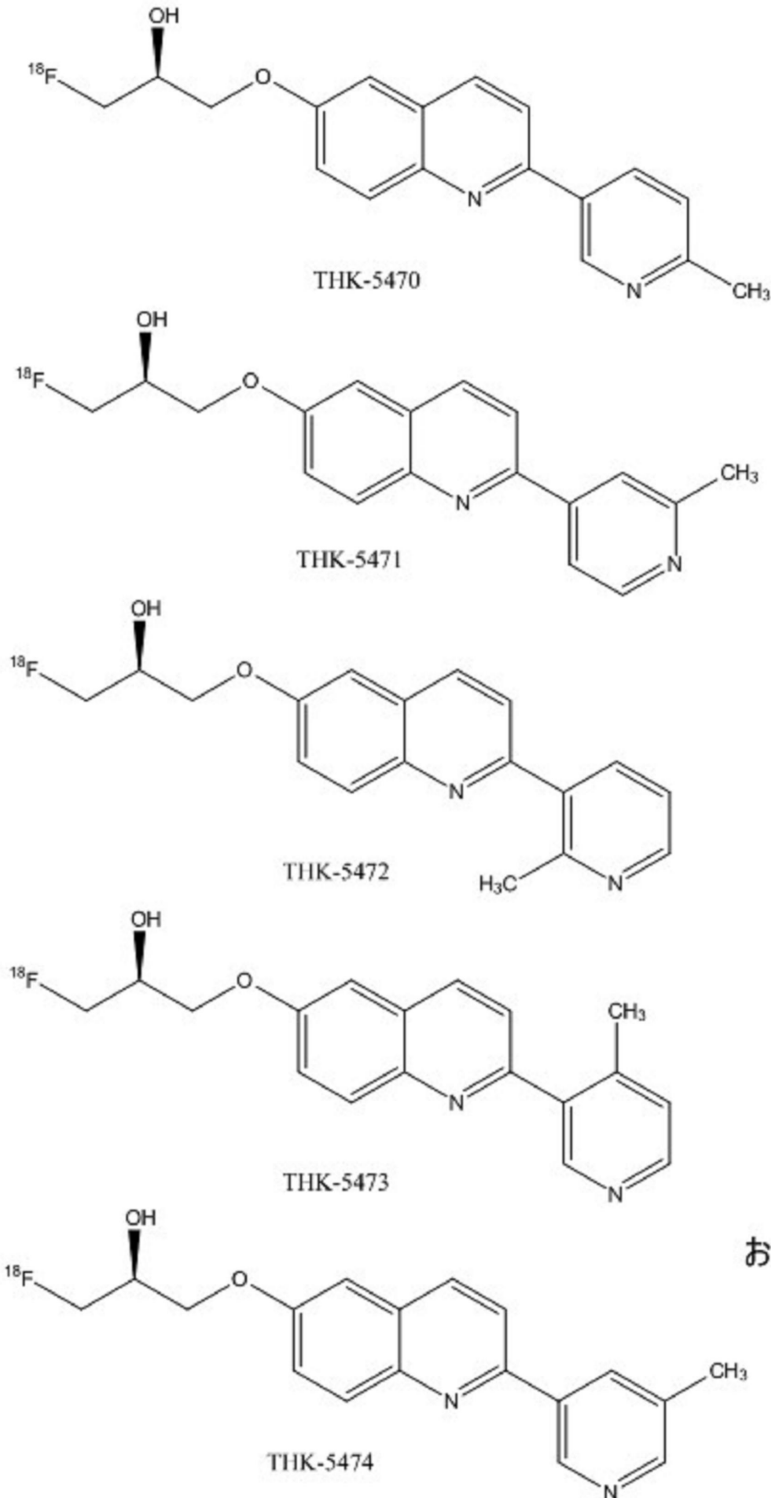
20

30

40

50

【化 4 4】



10

20

30

40

からなる群から選ばれる化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を挙げることができる。

【0080】

本発明の標識化合物の対象への投与は局所的であってもよく、あるいは全身的であってもよい。投与経路としては、皮内、腹腔内、静脈、動脈、もしくは脊髄液への注射または輸液等があるが、疾病の種類、使用核種、使用化合物、対象の状態、検査部位の要因により選択できる。本発明プローブを投与して、MAO-Bへの結合および崩壊のための十分な時間経過後、PET、SPECT等の手段で検査部位を調べることができる。これらの手段は、疾病の種類、使用核種、使用化合物、対象の状態、検査部位等の要因に応じて適

50

宜選択できる。

【0081】

放射性核種で標識された本発明の化合物の用量は、疾病の種類、使用核種、使用化合物、対象の年齢、身体的状態、性別、疾病の程度、検査部位等により様々である。特に、対象の被爆量については十分注意する必要がある。例えば、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F のごとき陽電子放出核種により標識された本発明の化合物の放射エネルギーは、通常には、3.7メガベクレル乃至3.7ギガベクレル、好ましくは1.8メガベクレル乃至740メガベクレルの範囲である。

【0082】

本発明の化合物またはその塩もしくは溶媒和物には、以下に述べるMAO-B関連の神経疾患の診断方法、診断用組成物、診断用キット、これらの組成物およびキットを製造するための使用、ならびにその他の使用に適している。本発明の化合物は、脳内への移行性に優れると同時に、MAO-Bと結合しないものは脳内から速やかに消失（ウォッシュアウト）する性質を有するため、ポジトロン核種、好ましくは ^{18}F で標識した当該化合物は、PETにより脳内のMAO-Bを感度よく画像化するプローブとして適している。また、骨への集積が極めて低いか、ほとんど無く、人体への投与に適している。

【0083】

本発明は、本発明の化合物を含む、MAO-B関連神経疾患の画像診断用組成物を提供する。本発明組成物は、本発明の化合物および薬学的に許容される担体を含む。組成物中の本発明の化合物は標識されていることが好ましい。上記のごとき標識法は様々であるが、インビボでの画像診断用途には放射性核種（特にPET用には ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F のごとき陽電子放出核種）で標識されていることが望ましい。本発明組成物の形態は、その目的からすれば注射あるいは輸液可能な形態であることが好ましい。したがって、薬学的に許容される担体は液体であるものが好ましく、リン酸カリウム緩衝液、生理食塩水、リンゲル液、蒸留水等のごとき水性溶媒、あるいはポリエチレングリコール、植物性油脂、エタノール、グリセリン、ジメチルスルホキシド、プロピレングリコール等のごとき非水性溶媒があるが、これらに限らない。担体と本発明の化合物の配合比率は、適用部位、検出手段等に応じて適宜選択できるが、通常には10万対1乃至2対1の比率であり、好ましくは1万対1乃至10対1の比率である。また本発明組成物はさらに公知の抗菌剤（例えば、抗生剤等）、局所麻酔剤（例えば、塩酸プロカイン等）、バッファー（例えば、トリス-塩酸バッファー、ヘスペスバッファー等）、浸透圧調節剤（例えば、グルコース、ソルビトール、塩化ナトリウム等）等を含有していてもよい。

【0084】

さらに本発明は、本発明の化合物を必須の構成成分として含む、MAO-B関連神経疾患の画像診断用キットを提供する。通常には、キットは、本発明の標識化合物またはその標識前駆体、それを溶解する溶剤、標識合成で使用する試薬またはその溶液、バッファー、浸透圧調節剤、抗菌剤、局所麻酔剤、溶解補助剤、放射線分解予防剤等の各成分を別個に、あるいはいくつかを一緒にしてそれぞれの容器に入れたものをひとまとめたものである。本発明の化合物は未標識であっても、標識されていてもよい。未標識の場合、キットには本発明の標識前駆体が含まれ、その標識前駆体を用いて上記で説明したような通常の方法により、使用前に本発明の標識化合物を標識合成することができる。また、本発明の化合物は凍結乾燥粉末等の固形として提供してもよく、あるいは適当な溶媒中に溶解して提供してもよい。溶剤としては上述の本発明組成物に用いる担体と同様のものでもよい。また、バッファー、浸透圧調節剤、抗菌剤、局所麻酔剤等の各成分も上述の本発明組成物に使用するものと同様のものでもよい。容器は種々のものを適宜選択できるが、本発明の化合物への標識導入操作に適した形状とすることもでき、化合物の性質に応じて遮光性の材質のものとしてもよく、あるいは、患者への投与に便利なようにバイアル、または注射器等の形状とすることもできる。また、キットは、標識合成で使用する容器や器具類、例えばバイアル、注射器、三方活栓、注射針、固相抽出カートリッジ、滅菌フィルター等を適宜含んでいてもよい。さらに診断に必要な器具類、例えば、注射器、輸液

10

20

30

40

50

セット、あるいはPET装置やSPECT装置に使用する器具等を適宜含んでもよい。通常、キットには説明書を添付する。

【0085】

さらに、本発明の化合物がMAO-Bに特異的に結合することから、本発明の化合物を未標識のまま、あるいは標識して、インビトロにて試料標本と接触させることにより、標本中のMAO-Bの検出、定量等に使用することもできる。例えば、顕微鏡標本のMAO-B染色、試料中のMAO-Bの比色定量、あるいはシンチレーションカウンターを用いたMAO-Bの定量等に本発明の化合物を使用してもよい。顕微鏡標本の調製ならびに本発明の化合物を用いた染色は、当業者に知られた通常の方法により行うことができる。

【0086】

先にも述べたように、本発明の化合物はMAO-Bに特異性が高い。したがって、本発明の化合物は、例えば、MAO-B蓄積性疾患の研究あるいは生前または死後における診断等に有用であり、例えば、MAO-B関連の神経疾患（例えば、アルツハイマー病）患者脳のMAO-Bの染色剤として有用と考えられる。本発明の化合物を用いた標本、例えば脳切片の染色は、当業者に知られた通常の方法で行うことができる。

【0087】

本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む試料中のMAO-Bの染色用組成物、ならびに本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を必須の構成成分として含む、試料中のMAO-Bの染色用キットに関する。さらに、本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を用いることを特徴とする試料中のMAO-Bの染色方法にも関する。これらの染色に適した試料は、脳切片である。

【0088】

かかる組成物（医薬組成物を含む）の形態は特に限定されないが、液体処方が好ましく、特に注射用処方が好ましい。かかる注射用処方を脳内に直接注入することもでき、あるいは、実施例に示すように本発明の化合物は血液/脳関門透過性が高いので、上記組成物を静脈注射または静脈点滴用に処方して投与することもできる。かかる液体処方の調製は当該分野にて、公知の方法で行うことができる。溶液の調製は、例えば、本発明の化合物を適当な担体、注射用水、生理食塩水、リンゲル液等に溶解し、フィルター等で滅菌し、その後、適当な容器、例えば、バイアルまたはアンプルに充填する。また、溶液を凍結乾燥させ、使用時に適当な担体で再度溶液に復元することも可能である。懸濁液の調製は、例えば、本発明の化合物を例えばエチレンオキサイドにさらすことにより滅菌し、次いで、滅菌済み液体担体に懸濁することにより行うことができる。

【0089】

かかる組成物を液体処方、特に注射用処方として用いる場合、本発明に係るキノリン誘導体に溶解補助剤を加えて、注射剤とすることができる。

【0090】

該溶解補助剤としては、当該技術分野で用いられる非イオン界面活性剤、陽イオン界面活性剤、両性界面活性剤等を用いることができる。これらのうち、溶解補助剤としては、ポリソルベート80、ポリエチレングリコール、エタノールまたはプロピレングリコールが好ましく、ポリソルベート80がより好ましい。

【0091】

上記治療方法、予防方法、および使用における本発明の化合物のヒト対象への投与量は、患者の病状、性別、年齢、体重等に左右されるが、一般的には、体重70kgの成人の場合、1日あたり0.1mg乃至1g、好ましくは1mg乃至100mg、より好ましくは5mg乃至50mgである。一定期間かかる投与量で処置を行い、結果により投与量を増減することができる。

【0092】

さらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、MAO-B関連の神経疾患の診断プローブとして、好ましくは放射線核種にて標識された画像診

10

20

30

40

50

断プローブとしても使用できる。

【0093】

さらに、本発明は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を作製するためのキットであって、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、標識化剤、および所望により、標識を実施するための説明書を含むキットを提供する。例えば、標識化剤は放射性核種、または陽電子放出核である。例えば、放射性核種は線放出核種である。例えば、陽電子放出核は、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 、 $^{35\text{m}}\text{Cl}$ 、 ^{76}Br 、 ^{45}Ti 、 ^{48}V 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{66}Ga 、 ^{89}Zr 、 $^{94\text{m}}\text{Tc}$ および ^{124}I からなる群より選択されるものである。好ましくは、陽電子放出核は ^{11}C または ^{18}F である。標識化剤とは、化合物を標識するために標識核種が適当な化学形を有する薬剤であり、当業者に公知である。

10

【0094】

(本発明の化合物の製造方法)

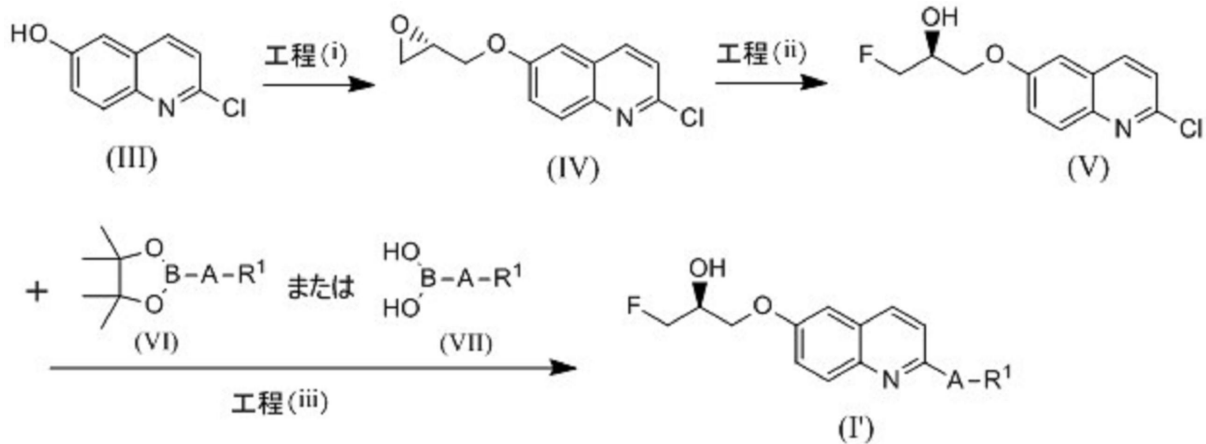
次に、本発明の化合物の製造法を下記に説明するが、これらの製造法に限定されるものではない。

【0095】

製造方法1

中間体として、下記式(IV)または式(V)で示される化合物を経由して、本発明の化合物(式(I'))で示される化合物)を得ることができる。

【化45】



20

30

【0096】

工程(i)

式(III)で示される化合物を、トリフェニルホスフィンおよびアジド試薬の存在下で、(R)-(+) -グリシドールを用いて光延反応を行うことにより、式(V)で示される化合物を得る。

反応は、通常溶媒の存在下で行われる。反応に用いられる溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えば、ハロゲン化炭化水素類(例えば、ジクロロエタン)、エーテル類(例えば、THF)、芳香族炭化水素類(例えば、トルエン)、水、またはそれらの2種以上の混合溶媒を挙げられる。

40

光延反応の反応条件であれば特に限定されるものではないが、例えば、アジド化試薬(例えば、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA))を、アゾジカルボン酸ジエステル(例えば、アゾジカルボン酸ジエチル(DEAD)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(DIAD))、およびトリフェニルホスフィン(Ph_3P)の存在下で行う)で行うことができる。

反応には、式(III)で示される化合物1モルに対して、(R)-(+) -グリシドールが通常1モル~過剰モル量、例えば1モル~1.5モルの割合で用いられる。

反応温度は、例えば-78 ~ 100、好ましくは0 ~ 50で進行する。反応時

50

間は、通常 0.1 時間～数日間、例えば 1～24 時間の範囲内である。

反応終了後は、反応混合物を後処理操作（例えば、クロマトグラフィー精製、再結晶）を行うことにより、式（IV）で示される化合物を単離することができる。

【0097】

工程（ii）

式（iv）で示される化合物を、フッ化試薬および還元剤と反応させて、式（V）で示される化合物を得る。

反応は、通常溶媒の存在下で行われる。反応に用いられる溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、エーテル類（例えば、THF）、芳香族炭化水素類（例えば、クロルベンゼン）、またはそれらの2種以上の混合溶媒を挙げられる。

フッ化試薬および還元試薬の組み合わせとしては、例えば KHF_2 および $\text{Bu}_4\text{N} \cdot \text{H}_2\text{F}_3^-$ との組み合わせが挙げられる。

反応には、式（IV）で示される化合物 1 モルに対して、 KHF_2 と $\text{Bu}_4\text{N} \cdot \text{H}_2\text{F}_3^-$ とを 1 モル～5 モル、例えば 1.5 モル～3 モルの割合で用いられる。

反応温度は、例えば -78 ～反応溶媒の還流温度（例えば、120）、好ましくは室温～120 で進行する。反応時間は、通常 0.1～24 時間、例えば 1～12 時間の範囲内である。

反応終了後は、反応混合物を後処理操作（例えば、クロマトグラフィー精製、再結晶）を行うことにより、式（V）で示される化合物を単離することができる。

【0098】

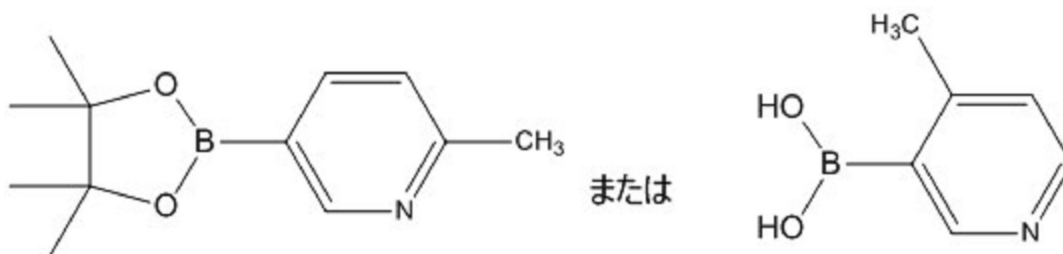
工程（iii）

式（V）で示される化合物を、式（VI）または式（VII）で示されるホウ素試薬とを用いて、パラジウム触媒および塩基の存在下、鈴木カップリング反応を行うことにより、式（I'）で示される化合物を得る。

反応は、通常溶媒の存在下で行われる。反応に用いられる溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えば、ハロゲン化炭化水素類（例えば、1,2-ジメトキシエタン）、エーテル類（例えば、THF）、芳香族炭化水素類（例えば、トルエン）、脂肪族炭化水素類（例えば、ヘキサン）等、またはそれらの2種以上の混合溶媒が挙げられる。

式（VI）または式（VII）で示されるホウ素試薬としては、式中、A および R^1 が前記式（I）で定義する通りである化合物が挙げられ、例えば、下記式：

【化46】



で示される化合物が挙げられる。

鈴木カップリング反応の反応条件であれば特に限定されるものではないが、例えば、パラジウム触媒（例えば、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド）および塩基（例えば、炭酸ナトリウム）の存在下で行うことができる。

反応は、式（V）で示される化合物 1 モルに対して、式（VI）または式（VII）で示される化合物が通常 1 モル～過剰モル量、例えば 1 モル～1.5 モルの割合で用いられ、パラジウム触媒が触媒量（例えば、 10^{-1} ～ 10^{-3} モル）で、塩基が通常 1 モル～5 モル、例えば 1.5～3 モルの割合で用いられる。

反応温度は、例えば室温～反応溶媒の還流温度（例えば、90）、好ましくは室温～100 で進行する。反応時間は、通常 0.1～24 時間、例えば、1～12 時間の範囲

10

20

30

40

50

内である。

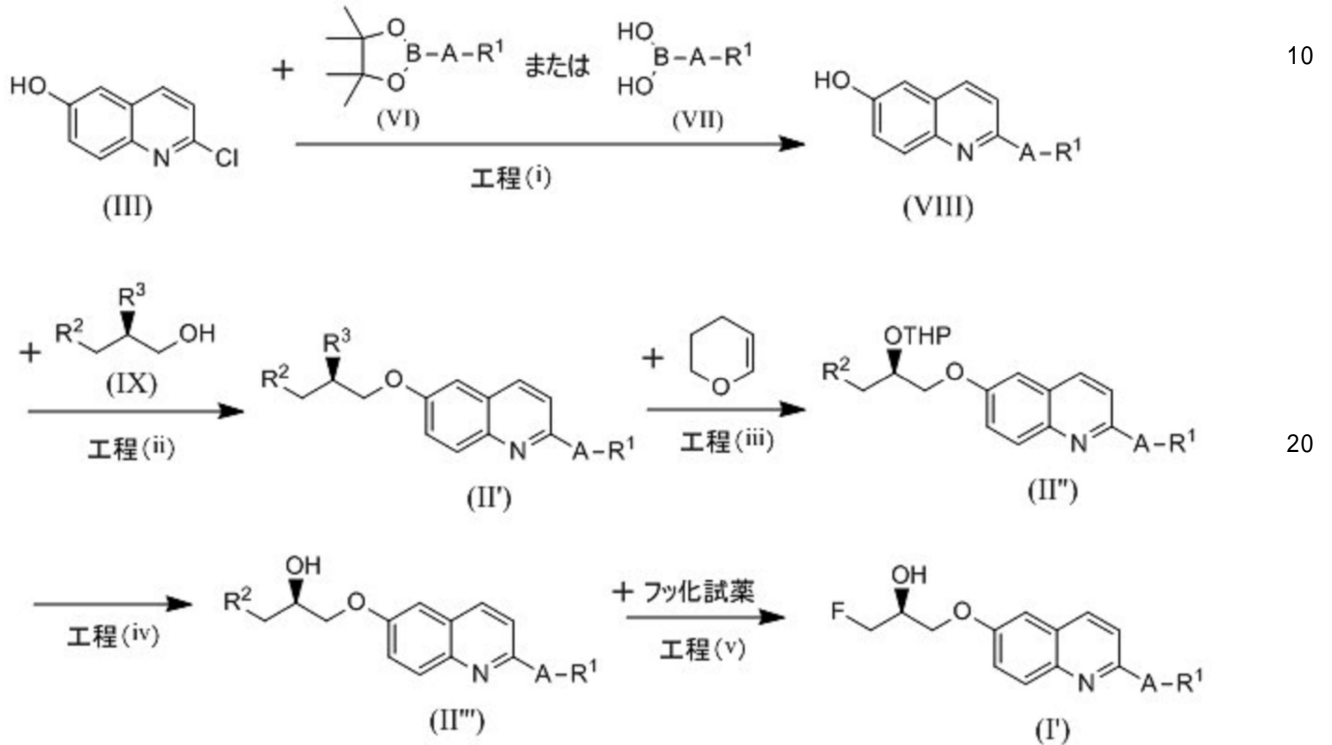
反応終了後は、反応混合物を後処理操作（例えば、クロマトグラフィー精製、再結晶）を行うことにより、化合物（I I'）で示される化合物を単離することができる。

【0099】

製造方法2

別製造法として、下記式（II）で示される化合物を経由して、本発明の化合物（式（I'）で示される化合物）を得ることもできる。

【化47】



【0100】

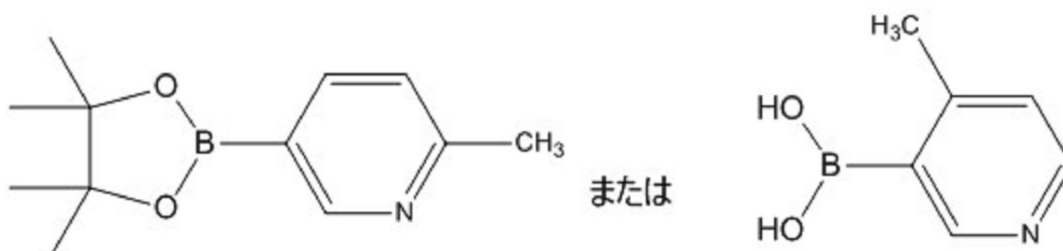
工程(i)

式（III）で示される化合物を、式（VI）または式（VII）で示されるホウ素試薬とを用いて、パラジウム触媒および塩基の存在下、鈴木カップリング反応を行うことにより、式（VIII）で示される化合物を得る。

反応は、通常溶媒の存在下で行われる。反応に用いられる溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えば、ハロゲン化炭化水素類（例えば、1,2-ジメトキシエタン）、エーテル類（例えば、THF）、芳香族炭化水素類（例えば、トルエン）、脂肪族炭化水素類（例えば、ヘキサン）等、またはそれらの2種以上の混合溶媒が挙げられる。

式（VI）または式（VII）で示されるホウ素試薬としては、式中、AおよびR¹が前記式（I）で定義する通りである化合物が挙げられ、例えば、下記式：

【化48】



で示される化合物が挙げられる。

鈴木カップリング反応の反応条件であれば特に限定されるものではないが、例えば、パラジウム触媒（例えば、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ II ）ジクロリド）および塩基（例えば、炭酸ナトリウム）の存在下で行うことができる。

反応は、式（ III ）で示される化合物 1 モルに対して、式（ V ）または式（ VI ）で示される化合物が通常 1 モル～過剰モル量、例えば 1 モル～1.5 モルの割合で用いられ、パラジウム触媒が触媒量（例えば、 10^{-1} ～ 10^{-3} モル）で、塩基が通常 1 モル～5 モル、例えば 1.5～3 モルの割合で用いられる。

反応温度は、例えば室温～反応溶媒の還流温度（例えば、 90 ）、好ましくは室温～ 100 で進行する。反応時間は、通常 0.1 ～24 時間、例えば、1～12 時間の範囲内である。

10

反応終了後は、反応混合物を後処理操作（例えば、クロマトグラフィー精製、再結晶）を行うことにより、式（ VII ）で示される化合物を単離することができる。

【0101】

工程（ ii ）

式（ $VIII$ ）で示される化合物を、トリフェニルホスフィンおよびアジド試薬の存在下で、（式（ ix ）で示される化合物を用いて光延反応を行うことにより、式（ II' ）で示される化合物を得る。

反応は、通常溶媒の存在下で行われる。反応に用いられる溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えば、ハロゲン化炭化水素類（例えば、ジクロロエタン）、エーテル類（例えば、THF）、芳香族炭化水素類（例えば、トルエン）、水、またはそれらの2種以上の混合溶媒を挙げられる。

20

光延反応の反応条件であれば特に限定されるものではないが、例えば、アジド試薬（例えば、ジフェニルホスホリルアジド（ $DPPA$ ）を、アゾジカルボン酸ジエステル（例えば、アゾジカルボン酸ジエチル（ $DEAD$ ）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（ $DIAD$ ））、およびトリフェニルホスフィン（ Ph_3P ）の存在下で行う）で行うことができる。

反応には、式（ $VIII$ ）で示される化合物 1 モルに対して、式（ ix ）で示される化合物が通常 1 モル～過剰モル量、例えば 1 モル～1.5 モルの割合で用いられる。

反応温度は、例えば -78 ～ 100 、好ましくは 0 ～ 50 で進行する。反応時間は、通常 0.1 時間～数日間、例えば 1～24 時間の範囲内である。

30

反応終了後は、反応混合物を後処理操作（例えば、クロマトグラフィー、再結晶）を行うことにより、式（ II' ）で示される化合物を単離することができる。

【0102】

工程（ iii ）

式（ II' ）で示される化合物を、3,4-ジヒドロ-2H-ピランと反応させて、 R^3 が $OTHP$ 基に変換された、式（ II'' ）で示される化合物を得る。

反応は、通常溶媒の存在下で行われる。反応に用いられる溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えば、ハロゲン化炭化水素類（例えば、クロロホルム）、エーテル類（例えば、THF）、芳香族炭化水素類（例えば、トルエン）、またはそれらの2種以上の混合溶媒を挙げられる。

40

反応は、酸（例えば、トリフルオロ酢酸）の存在下で行ってもよい。

反応には、式（ II' ）で示される化合物 1 モルに対して、3,4-ジヒドロ-2H-ピランが通常 1 モル～100 モル、例えば 5～20 モルの割合で用いられる。

反応温度は、例えば -78 ～ 100 、好ましくは 0 ～室温で進行する。反応時間は、通常 1 時間～数日間、例えば 1～24 時間の範囲内である。

反応終了後は、反応混合物を後処理操作（例えば、クロマトグラフィー、再結晶）を行うことにより、式（ II'' ）で示される化合物を単離することができる。

【0103】

工程（ iv ）

50

式 (I I ' ') で示される化合物を、酸の存在下、水と反応させることにより、式 (I I ' ' ') で示される化合物を得る。

反応は、通常溶媒の存在下で行われる。反応に用いられる溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであって、水と混和することができる溶媒であればよく、エーテル溶媒 (例えば、T H F)、ケトン (例えば、アセトン)、またはそれらの2種以上の混合溶媒を挙げられる。

酸としては、例えばトリフルオロ酢酸、およびパラトルエンスルホン酸等が挙げられる。

反応には、式 (I I ' ') で示される化合物 1 モルに対して、大過剰モル量の水を用いる。

反応には、式 (I I ' ') で示される化合物 1 モルに対して、触媒量 ~ 過剰モル量、例えば $10^{-1} \sim 10^2$ モルの割合で用いられる。

10

反応温度は、例えば室温 ~ 100°C 、好ましくは室温 ~ 80°C で進行する。反応時間は、通常 1 ~ 24 時間、例えば 1 ~ 12 時間の範囲内である。

反応終了後は、反応混合物を後処理操作 (例えば、クロマトグラフィー、再結晶) を行うことにより、式 (I I ' ' ') で示される化合物を単離することができる。

【0104】

工程 (v)

式 (I I ' ' ') で示される化合物を、フッ化試薬と反応させて、² がフッ素原子に変換された、式 (I ') で示される化合物を得る。

反応は、通常溶媒の存在下で行われる。反応に用いられる溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えば、ハロゲン化炭化水素 (例えば、ジクロロエタン)、エーテル類 (例えば、ジエチルエーテル)、ニトリル類 (例えば、アセトニトリル)、またはそれらの2種以上の混合溶媒を挙げられる。

20

フッ化試薬としては、例えばフッ化テトラブチルアンモニウム (T B A F)、フッ化水素酸 (H F)、およびフッ化セシウム (C s F) などを挙げられる。

反応には、式 (I I ' ' ') で示される化合物 1 モルに対して、フッ化試薬が通常 1 ~ 10 モル、例えば 1 ~ 5 モルの割合で用いられる。

反応温度は、例えば $0^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0^\circ\text{C} \sim$ 室温で進行する。反応時間は、通常 1 時間 ~ 数日間、例えば 1 ~ 24 時間の範囲内である。

反応終了後は、反応混合物を後処理操作 (例えば、クロマトグラフィー、再結晶) を行うことにより、式 (I ') で示される化合物を単離することができる。

30

【実施例】

【0105】

以下、本発明を、本発明化合物の製造例、中間体の製造例、および試験例によりさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの例のみに限定されるものではない。

ここで、すべての試薬は市販のものを精製せずに使用した。中圧分取液体クロマトグラフィー装置には、山善株式会社製の自動設定中圧分取液体クロマトグラフシステム (A I - 5 8 0 S) と HiFlash および Universal column を用いた。マススペクトルは、E I 法または M A L D I 法をそれぞれ JEOL JMS-DX3030 (日本電子)、MALDI LTQ XL (Thermo Scientific) を用いて測定した。¹H - NMR は、JEOL ECA-600 (日本電子) または Bruker AVANCE600 (Bruker) を用いて測定し、すべての化学シフトはテトラメチルシラン (0 ppm) を内部標準とした。¹⁸F]フルオロエチルハルミン (Fluoroethyl harmine)、および ¹⁸F]T H K - 5 3 5 1 は、Blom E et al., Synthesis and in vitro evaluation of ¹⁸F- -carboline alkaloids as PET ligands. Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals. 2008, 51 27-282 に記載の方法に従って製造した。

40

【0106】

本発明の化合物の製造例を記載する。

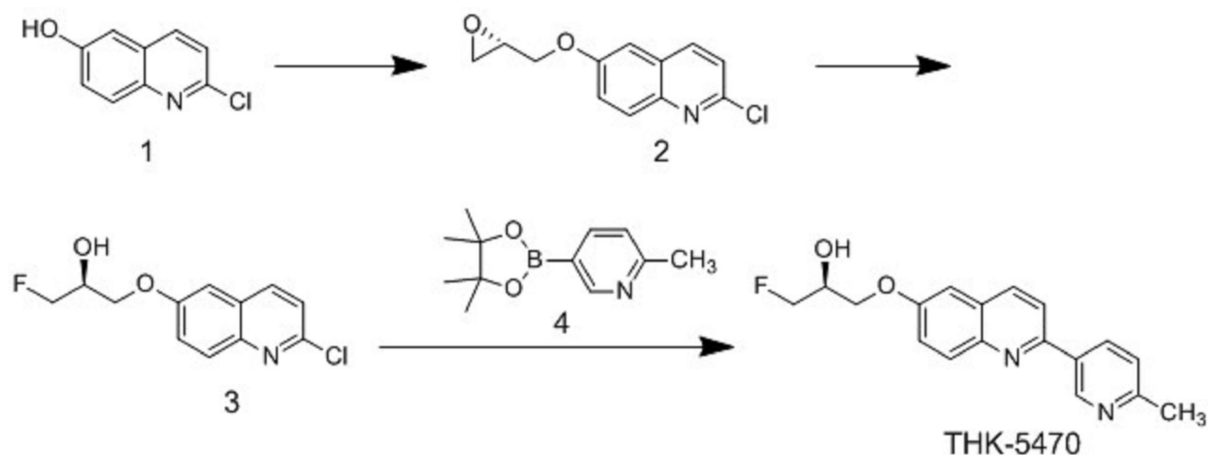
製造例 1

T H K - 5 4 7 0 の製造

化合物 T H K - 5 4 7 0 の 1 製造法を記載する。

50

【化 4 9】



10

【 0 1 0 7】

工程 1：化合物 2 の製造

化合物 1 (500 mg、2.78 mmol)、(R) - (+) グリシドール (184 μL、2.78 mmol)、トリフェニルホスフィン (860 mg、3.34 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 懸濁液に、氷冷撹拌下、ジエチルアゾカルボキシレート (1.5 mL、3.34 mmol) のトルエン溶液を 10 分かけて滴下し、得られた混合物を氷冷で 1 時間および室温で 24 時間撹拌した。反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶出溶媒：酢酸エチル / n - ヘキサン 16 / 64 37 / 53) にて精製し、溶媒を減圧留去して、粗生成物としての白色固体の化合物 2 (457.7 mg) を得た。

20

【 0 1 0 8】

工程 2：化合物 3 の製造

化合物 2 (436 mg)、KHF₂ (216 mg、2.77 mmol)、Bu₄N · H₂F₃⁻ (1.85 mmol)、クロルベンゼン (1 mL) の混合物を、120 °C で 7 時間撹拌した。反応終了後に、反応混合物に氷冷下、炭酸カリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後に、ろ過し、ろ液を減圧留去し、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル / n - ヘキサン 27 / 73 48 / 52) により精製して、白色固体の化合物 3 (203 mg、工程 1 および工程 2 の総計として 42.8%) を得た。

30

MALDI MS m/z = 256 [M+H]⁺

【 0 1 0 9】

工程 3：化合物 THK - 5470 の製造

化合物 3 (202 mg、0.79 mmol)、化合物 4 (208 mg、0.95 mmol) の 1,2 - ジメトキシエタン溶液 (1.7 mL) に炭酸ナトリウム (251 mg、2.37 mmol)、水 (0.75 mL)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (5.6 mg、0.008 mmol) を加えて、反応混合物を 90 °C で 5 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで放冷し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。該抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥して、ろ過し、ろ液を減圧留去した。得られた残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル) で精製して、白色固体の化合物 THK - 5470 (112 mg、0.36 mmol) を得た。

40

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) 9.18 (s, 1H), 8.41-8.34 (m, 1H), 8.11 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 4.74-4.65 (m, 1H), 4.65-4.56 (m, 1H), 4.40-4.29 (m, 1H), 4.27-4.19 (m, 2H), 2.64 (s, 3H).

MALDI MS m/z = 313 [M+H]⁺

【 0 1 1 0】

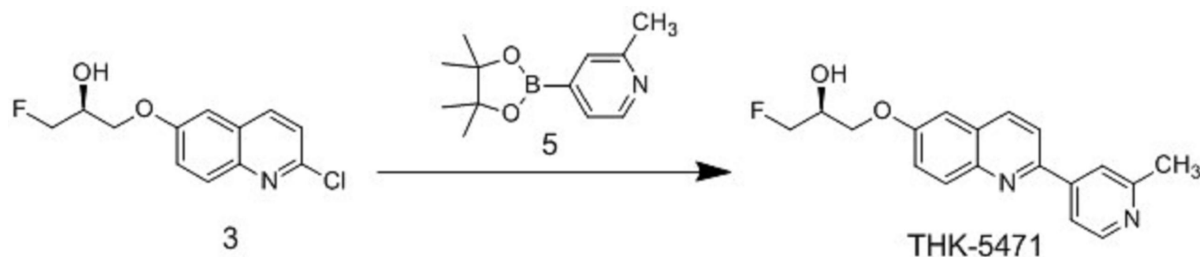
50

製造例 2

THK - 5471 の製造

化合物 THK - 5471 の 1 製造法を記載する。

【化 50】



10

【0111】

化合物 THK - 5471 の製造

化合物 3 (製造例 1 に記載の方法に従って製造) (79.3 mg、0.31 mmol)、化合物 5 (67.9 mg、0.31 mmol) の 1, 2 - ジメトキシエタン溶液 (1.7 mL) に、炭酸ナトリウム (98.6 mg、0.93 mmol)、水 (0.75 mL)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (5.8 mg、0.008 mmol) を加えて、混合物を 90 で 2 時間加熱還流した。反応混合物を室温にまで放冷し、水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧留去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル)で精製して、白色固体の化合物 THK - 5471 (28.9 mg、0.09 mmol、29.8%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) 8.65 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 2.7$, 1H), 4.73-4.68 (m, 1H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.38-4.33 (m, 1H), 4.25-4.24 (m, 2H), 2.69 (s, 3H).

MALDI MS $m/z = 313$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

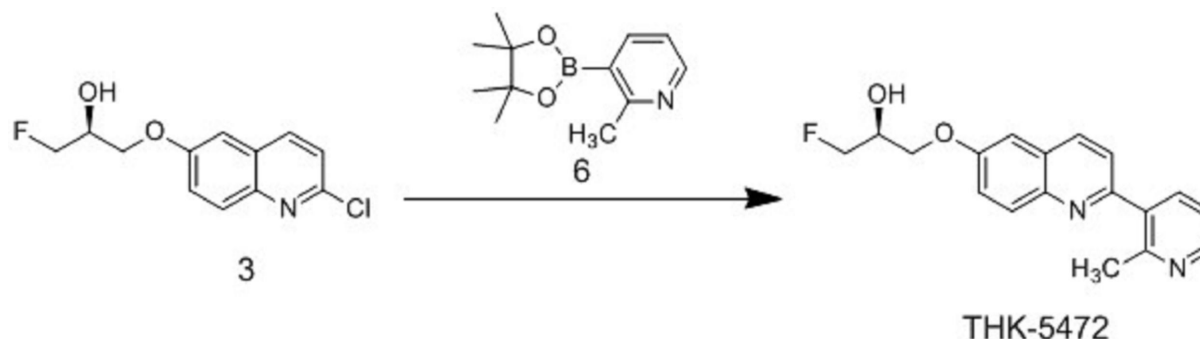
【0112】

製造例 3

THK - 5472 の製造

化合物 THK - 5472 の 1 製造法を記載する。

【化 51】



40

【0113】

化合物 THK - 5472 の製造

化合物 3 (製造例 1 に記載の方法に従って製造) (143 mg、0.56 mmol)、化合物 6 (147 mg、0.67 mmol) の 1, 2 - ジメトキシエタン溶液 (1.7 mL) に、炭酸ナトリウム (178 mg、1.68 mmol)、水 (0.75 mL)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (5.8 mg、0.008 mmol) を加えて、混合物を 90 で 12 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで放冷

50

し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧留去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル：メタノール = 100 / 0 90 / 10）で精製し、白色固体の化合物 THK - 5472（37.3 mg、0.12 mmol、21.3%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) 8.54 (m, 1H), 8.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.90-7.89 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 1H), 5.5 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.62-4.57 (m, 1H), 4.54-4.49 (m, 1H), 4.18-4.11 (m, 3H), 2.57 (s, 3H).

MALDI MS $m/z = 313$ [M+H] $^+$

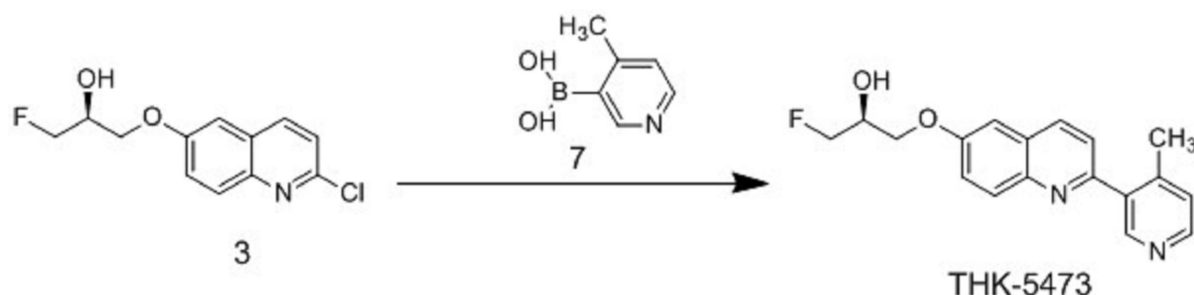
【0114】

製造例 4

THK - 5473 の製造

化合物 THK - 5473 の 1 製造法を記載する。

【化 5 2】



【0115】

化合物 THK - 5473 の製造

化合物 3（製造例 1 に記載の方法に従って製造）（156.5 mg、0.60 mmol）、化合物 7（98.6 mg、0.7 mmol）の 1,2 - ジメトキシエタン溶液（1.7 mL）に炭酸ナトリウム（190.7 mg、1.8 mmol）、水（0.75 mL）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド（8.8 mg、0.007 mmol）を加えて、混合物を 90 で 24 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで放冷し、水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧留去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル：メタノール = 100 / 0 90 / 10）で精製し、白色固体の化合物 THK - 5473（13.7 mg、0.004 mmol、7.3%）を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) 8.65 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.5 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.62-4.56 (m, 1H), 4.54-4.49 (m, 1H), 4.17-4.12 (m, 3H), 2.43 (s, 3H).

MALDI MS $m/z = 313$ [M+H] $^+$

【0116】

製造例 5

THK - 5474 の製造

化合物 THK - 5474 の 1 製造法を記載する。

10

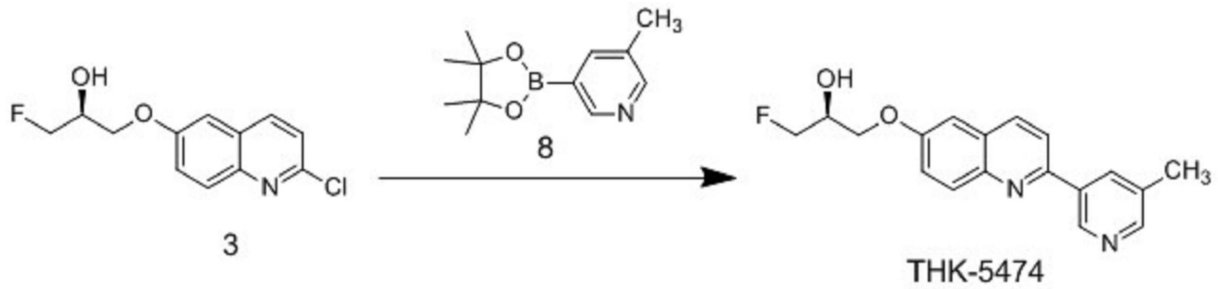
20

30

40

50

【化53】



10

【0117】

化合物 THK - 5474 の製造

化合物 3 (製造例 1 に記載の方法に従って製造) (159.7 mg、0.62 mmol)、化合物 8 (163 mg、0.74 mmol) の 1,2 - ジメトキシエタン溶液 (1.7 mL) に炭酸ナトリウム (178 mg、1.68 mmol)、水 (0.75 mL)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロリド (4.3 mg、0.006 mmol) を加えて、混合物を 90 で 2 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで放冷し、水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧留去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル: メタノール = 100/0 90/10) で精製し、白色固体の化合物 THK - 5474 (7.7 mg、0.025 mmol、4%) を製造した。

20

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) 9.10 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 4.73-4.68 (m, 1H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H), 2.47 (s, 3H).

MALDI MS $m/z = 313$ [M+H] $^+$

【0118】

次に、本発明の化合物の製造のための前駆体の製造例を記載する。

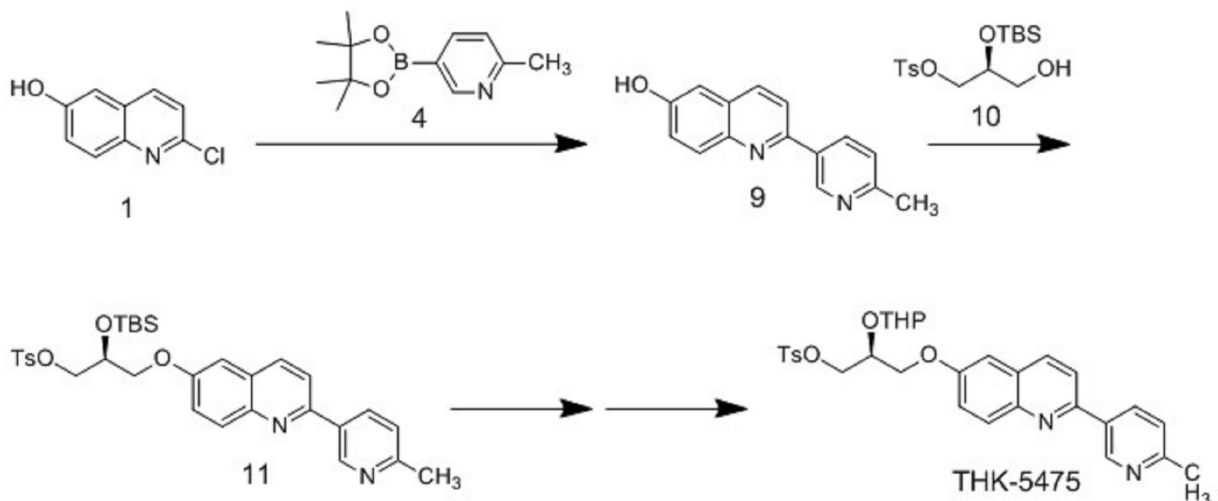
製造例 6

THK - 5475 (THK - 5470 の前駆体) の製造

30

化合物 THK - 5475 の 1 製造法を記載する。

【化54】



40

【0119】

工程 1: 化合物 9 の製造

化合物 1 (1.12 g、6.24 mmol)、化合物 4 (1.64 mg、7.49 mmol)、炭酸ナトリウム (1.32 g、12.5 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)

50

ン)パラジウム(II)ジクロリド(42.5 mg、0.006 mmol)を、水、エタノール、および1,2-ジメトキシエタン混合溶液(20 mL)に加えて、混合物を90で2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで放冷し、水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧留去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/n-ヘキサン=32/68 47/53)で精製し、白色固体の化合物5(1.09 g、74%)を得た。

EI-MS m/z 236 [M]⁺.

【0120】

工程2:化合物11の製造

化合物9(57 mg、0.24 mmol)、化合物10(86.5 mg、0.24 mmol)、トリフェニルホスフィン(75.5 mg、0.29 mmol)のジクロロメタン(3 mL)の懸濁液に、氷冷撹拌下、ジエチルアゾカルボキシレート(133 μL、0.29 mmol)のトルエン溶液を10分間かけて滴下し、混合物を氷冷下で1時間、および室温で24時間撹拌した。反応液をフラッシュクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/メタノール100/0 93/7)にて精製して、溶媒を減圧留去し、白色固体の化合物11(108.8 mg、0.18 mmol、78%)を得た。

MALDI MS m/z = 579[M]⁺.

【0121】

工程3および4:化合物THK-5475の製造

得られた白色固体の化合物11(108.8 mg、0.18 mmol)のクロロホルム(1.5 mL)溶液に、氷冷撹拌下、トリフルオロ酢酸(1 mL)を滴下し、水(0.25 mL)を加えて、混合物を室温で24時間撹拌した。反応混合物に適量の氷水を加え、炭酸カリウム水溶液でpH8とした調節後に、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後に、フラッシュクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル)にて精製した。得られた油状物(58.4 mg)をクロロホルム(3 mL)に溶解させ、該混合物に3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(233 μL、2.5 mmol)、パラトルエンスルホン酸一水和物(43 mg、0.25 mmol)を加え、混合物を室温で10分間撹拌した。反応混合物をトリエチルアミンを用いてpH8に調節し、溶媒を減圧留去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/n-ヘキサン89/11 100/0)にて精製して、白色固体の化合物THK-5475(22.6 mg、0.04 mmol、工程3および工程4をあわせて計21%)を得た。

¹H-NMR (597 MHz, CDCl₃) 9.18 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 8.39 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.00-8.04 (m, 1H), 7.85-7.64 (m, 4H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 3H), 5.51-5.17 (m, 1H), 4.42-4.17 (m, 2H), 4.17-4.05 (m, 4H), 2.64 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.38 (s, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 1H).

MALDI MS m/z = 549[M+H]⁺.

【0122】

また、本発明の化合物の標識化合物の製造例を記載する。

製造例7

標識化合物 [¹⁸F] THK-5470の製造

サイクロトロンHM12(住友重機械工業)で加速した12 eVの陽子ビームを同位体純度98%以上の[¹⁸O]H₂Oに照射して¹⁸F⁻を製造した。続いてその溶液を陽イオン交換樹脂(AG1-X8)に通して¹⁸F⁻を樹脂上に捕捉し、33 mM K₂CO₃溶液で溶出させた。この¹⁸F⁻含有K₂CO₃水溶液200 μL(3.2 GBq)を褐色バイアルにとり、Kryptofix 222(16 mg)、アセトニトリル(2.3 mL)を加えて、110でHeガスを吹き付け、共沸乾燥させた。THK-5475 3 mgをDMSO溶液(0.70 mL)に溶解させ、反応バイアルに加え、110で10分間反応させた。その後、反応液に塩酸(2 M、0.5 mL)を添加してさらに110で5分間反応させた後、酢酸カリウム溶液(4 M、0.25 mL)と蒸留水(7.0 mL)

10

20

30

40

50

で反応液を希釈して、Sep-Pak tC18カートリッジ (Waters) にロードし、蒸留水 (5.0 mL) でカートリッジを洗浄後、粗生成物をアセトニトリルで溶出した。最も放射能の高い画分を蒸留水で希釈してセミ分取高速液体クロマトグラフィー (カラム: Inertsil ODS-4 (10 × 250 mm)、移動相: アセトニトリル / 20 mM NaH₂PO₄ = 35 / 65、流速: 5.0 mL / min、波長: 340 nm) にかき、精製を行った。放射性ピークを回収し、蒸留水 15 mL で希釈し、Sep-Pak Plus Short tC18カートリッジに通した。蒸留水 10 mL で洗浄し、エタノール 1.5 mL で溶出した。この溶液を、In-vitro オートラジオグラフィー実験で使用した。体内分布実験では、エタノール溶液にポリソルベート 80 を加えて、エバポレーターでエタノールを留去した後、[¹⁸F] THK-5470 を含む同フラスコ内の放射性残渣を生理食塩水に溶解して、注射液とした。同様に、[¹⁸F] THK-5351 を、文献 (Harada R et al., ¹⁸F-THK5351: A Novel PET Radiotracer for Imaging Neurofibrillary Pathology in Alzheimer Disease. Journal of Nuclear Medicine. 2016, 57(2): 208-214) に記載の方法に従って放射合成を実施した。

【0123】

更に、本発明の化合物の試験例を記載する。

試験例 1

モノアミンオキシダーゼ B (MAO-B)、およびモノアミンオキシダーゼ A (MAO-A) に対する結合親和性

MAO-B (M7441) は、Sigma Aldrich 社 (St. Louis, MO) より購入した。MAO-B 膜画分 (0.5 μg)、非標識試験化合物としての 0.1 - 10,000 nM の [³H] THK-5351 (1 μM) を混合し (200 μL)、混合物を室温で 2 時間反応させた。反応液を MultiScreen HTS 96-well 0.65 μm filtration plate (Millipore, Billerica, MA) に移し、MultiScreen HTS Vacuum Manifold により B/F 分離を行い、Dulbecco's PBS、0.1% BSA で 3 回洗浄を行い、フィルターを 2 mL の Scintillation fluid (Emulssifer-Safe; Perkin Elmer, Boston, MA) でインキュベートした後、ベータカウンター (LS 6500 liquid scintillation counter, Beckman Counter, Brea, CA) を用いて測定した。IC₅₀ 値は、Graph Pad Prism Version 7 (GraphPad Software, San Diego, CA) を用いて算出した。

MAO-A (M7316) は、Sigma Aldrich 社 (St. Louis, MO) より購入した。MAO-B 膜画分 (0.5 μg)、非標識試験化合物としての 0.1 - 10,000 nM の [¹⁸F] Fluoroethyl harmine (10 μCi / mL、2 nM) を混合し (200 μL)、混合物を室温で 1 時間反応させた。反応液を MultiScreen HTS 96-well 0.65 μm filtration plate (Millipore, Billerica, MA) に移し、MultiScreen HTS Vacuum Manifold により B/F 分離を行い、Dulbecco's PBS、0.1% BSA で 3 回洗浄を行い、フィルターに含まれる放射能をガンマカウンター (AccFLEX 7000, ALOKA) を用いて測定した。IC₅₀ 値は、MAO-B の場合と同様に算出した。

AD 脳に含まれるタウに対する結合親和性は、アルツハイマー病脳 (Braak stage VI) と標識リガンドとして [³H] MK-6240 (メルク社) を用いて実施した。IC₅₀ 値は、MAO-B の場合と同様に算出した。

【0124】

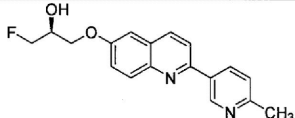
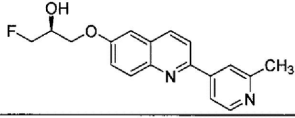
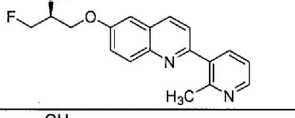
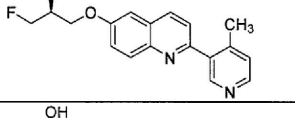
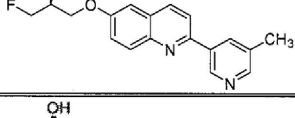
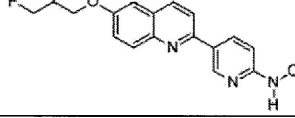
(結果)

MAO-B、MAO-A およびタウに対する競合結合試験の結果を、下記表 1 に示す。対照化合物である THK-5351 は MAO-B に対して高い結合性を示したが、タウに対しても結合性を示した。本発明化合物 THK-5470、THK-5471、THK-

5472、THK-5473、およびTHK-5474はいずれも、MAO-Aおよびタウに対する結合性は低かった。一方で、これら本発明化合物はMAO-Bに対して高い結合性を示し、例えばTHK-5470、化合物THK-5471、およびTHK-5474はいずれも、MAO-Bに対して有意に高い結合性を示した。特に、本発明化合物THK-5470は、MAO-Bに対して $IC_{50} = 4.2$ nMときわめて高い結合親和性を示し、タウに対して $IC_{50} = 4462$ nMと低い結合性を示し、MAO-B/タウの結合選択性比は1000倍以上であった。

【表1】

表1

Entry	Chemical structure	MAO-B (IC_{50} , nM)	MAO-A (IC_{50} , nM)	Tau (IC_{50} , nM)
THK-5470		4.2	713	4,462
THK-5471		12.9	1,745	191.5
THK-5472		550.0	>10,000	>10,000
THK-5473		294.0	>10,000	>10,000
THK-5474		12.2	>10,000	9,626
THK-5351		5.0	>10,000	150

【0125】

(結論)

以上の結果より、上述の本発明化合物はいずれもMAO-Aやタウと比較して、MAO-Bに対して顕著に高い結合性を示し、このことより、選択的結合性および高親和性を有することが分かった。

【0126】

試験例2

ヒト部検脳に対するIn vivoオートラジオグラフィ

正常部検脳(55歳男性)およびアルツハイマー病部検脳(77歳男性、神経原線維変化ステージがBraak stage VI)の12 μm薄切凍結切片を室温で乾燥させた後、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)を加えて30分間ウェットイング30分間を行った。1%ウシ血清アルブミン(BSA)を含むPBS用いて30分間プレ-インキュベートした。¹⁸F標識化合物の1%BSAを含むPBS(370 kBq/mL)を当該切片に滴下し、室温で30分間反応させた。MAO-Bへの特異的結合を評価するため、MAO-B選択的阻害剤ラゼベミド(Lazabemide)(10 μM)の存在下で上記と同様に反応させた。その後、当該切片を1%BSAを含むPBS中に5分間、さらにPBS中に5分間2回浸漬させて洗浄させた。切片を室温で乾燥させた後、イメージングプレート(GE

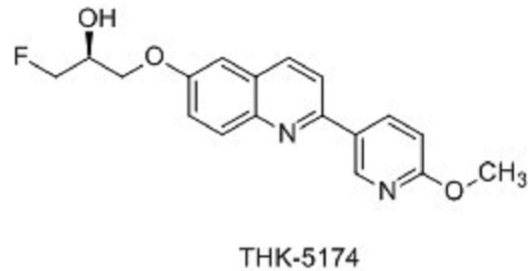
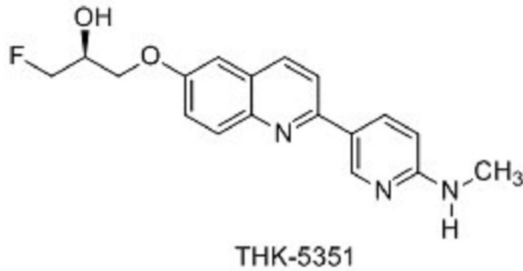
ヘルスケア、BAS-MS2025)に露光させ、FLA-9500イメージングアナライザープレート(GEヘルスケア)にて画像(空間分解能 $25\mu\text{m} \times 25\mu\text{m}$)を取得した。隣接切片をMAO-B(Sigma Aldrich)、AT8 tau(Innogenetics)、6F/3D6-アミロイド(DAKO)抗体を用いて免疫染色を行い、トレーサーの結合分布との比較を行った。比較化合物としては、下記構造式をそれぞれ有する、(S)-[^{18}F]THK-5174(WO2017/103257A1)、および(S)-[^{18}F]THK-5351に関しても同様に実施した。

【0127】

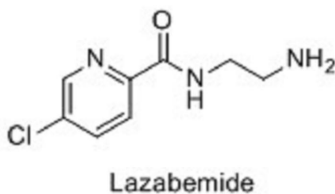
本明細書で示したTHK-5470、比較化合物としてのTHK-5470に類似構造を有するTHK-5351およびTHK-5174、並びにラゼベミドの各化学構造を下記に示す。これらTHK-5351およびTHK-5174は、WO2017/103257A1中に記載されている。

10

【化55】



20



【0128】

(結果)

30

オートラジオグラフィーの結果を図1に示す。比較化合物である(S)-[^{18}F]THK-5351はアルツハイマー病(AD)前頭葉切片で高い集積を示し、MAO-B選択的阻害剤ラゼベミド存在下で結合の減少が確認されたが、ラミナー状の集積の残存が確認され、その分布はタウの免疫染色のものと一致した(矢印)。すなわち、[^{18}F]THK-5351はMAO-Bとタウの両方に結合していることが分かった。一方で、比較化合物である(S)-[^{18}F]THK-5174は、白質ミエリン線維に対して非特異的結合が高く(図1中段)、MAO-Bに対する特異的結合は認められなかった。

一方で、本発明化合物である(S)-[^{18}F]THK5470はコントロールとして前頭葉切片と比較して、ADの前頭葉切片において高い集積を示した。この結合はラゼベミドによって完全に置換されたことから、MAO-Bに対する選択的かつ特異的結合であると判断された。

40

以上の結果より、本発明化合物[^{18}F]THK-5470は、MAO-Bに対して選択的かつ特異的に結合することが示され、このことより、MAO-B PETプローブとして優れた特性を有していることが分かった。

【0129】

試験例3

正常マウスにおける、本発明化合物[^{18}F]THK-5470の体内動態評価

本発明化合物[^{18}F]THK-5470、および比較化合物である(S)-[^{18}F]THK-5174または[^{18}F]-5351である ^{18}F 標識化合物を含有する生理食塩水(740kBq)を、雄性ICR系マウス(6週齢)に尾静脈内注射による投与を行い

50

、2分、10分、30分、60分、120分後において、イソフルラン麻酔下で頸椎脱臼を行い、脳を含む各臓器を摘出し、各臓器の重量と放射能をガンマカウンター（AccuFLEX y7000、ALOKA製）で測定した。放射能集積の評価は、全投与放射能に対する組織の単位重量当たりの放射能の割合（%注入用量/組織g；%ID/g）を指標とした。一群4匹で実施した。

【0130】

（結果）

正常マウスにおける体内分布の結果（脳、血液、骨）の結果を図2に示す。本発明化合物である $[^{18}\text{F}]$ THK-5470は投与2分後に、7.9%ID/gと高い脳移行性が確認され、その後の消失も速かった。

一方で、比較化合物である(S)- $[^{18}\text{F}]$ THK-5174は投与2分後における脳への取り込みは9.5%ID/gと高いものの、その後の消失は緩やかであった。

本発明化合物 $[^{18}\text{F}]$ THK-5470は、2分/30分比、2分/60分比、2分/120分比がそれぞれ25、39、57と、比較化合物 $[^{18}\text{F}]$ THK-5351より優れていた。

また、比較化合物 $[^{18}\text{F}]$ THK-5351と同様に、骨への脱フッ素をも確認されなかった。

以上の結果より、本発明化合物 $[^{18}\text{F}]$ THK-5470は、MAO-B PETトレーサーとして優れた薬物動態を示した。

【産業上の利用可能性】

【0131】

本発明の化合物は、モノアミンオキシダーゼB（MAO-B）に対する特異性および選択性が高く、よって、MAO-B関連の広範な神経疾患の診断、およびアストロサイトの定量化において極めて有用であり、従って、MAO-BイメージングプローブおよびMAO-B画像診断方法の開発および研究などに利用可能である。

10

20

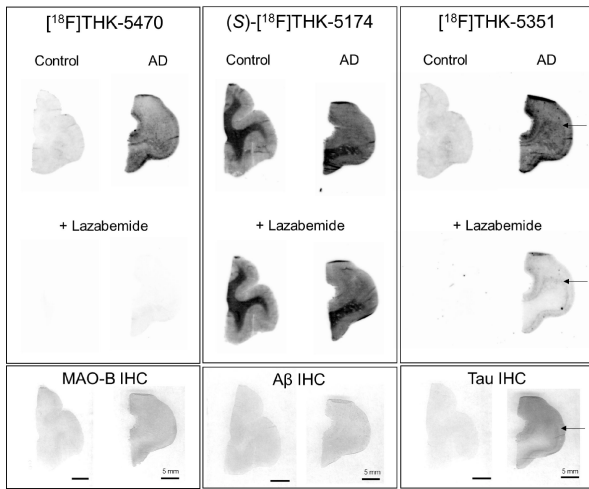
30

40

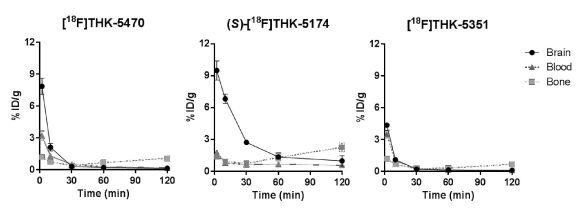
50

【 図面 】

【 図 1 】



【 図 2 】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類		F I		
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 B	53/00 (2006.01)	C 0 7 B	53/00	G
C 0 7 B	59/00 (2006.01)	C 0 7 B	59/00	

国立大学法人東北大学内

(72)発明者 岡村 信行
宮城県仙台市青葉区小松島4 - 4 - 1

審査官 長谷川 莉慧霞

(56)参考文献 国際公開第2017/103257 (WO, A1)
国際公開第2012/057312 (WO, A1)
CAMILLE G. WERMUTH, Part III 構造活性相関研究の基礎, 最新 創薬化学 上巻
THE PRACTICE OF MEDICINAL CHEMISTRY, 第1版, 大塚 賢一郎 株式会社テクノミック
日薬理誌 (Folia Pharmacol. Jpn.), 2017年09月30日, 150巻, 4号, pp.172-176

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)
C 0 7 D
A 6 1 K
A 6 1 P
C 0 7 B
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)