

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-529044

(P2010-529044A)

(43) 公表日 平成22年8月26日 (2010. 8. 26)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 217/04 (2006. 01)	C O 7 D 217/04 C S P	4 C O 3 4
A 6 1 K 51/00 (2006. 01)	A 6 1 K 49/02 A	4 C O 8 5

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 42 頁)

(21) 出願番号	特願2010-510556 (P2010-510556)	(71) 出願人	597025806 ワシントン・ユニバーシティ Washington University School of Medicine アメリカ合衆国63130ミズーリ州セント・ルイス、ワン・ブルッキングズ・ドライブ
(86) (22) 出願日	平成20年6月2日 (2008. 6. 2)	(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(85) 翻訳文提出日	平成22年2月1日 (2010. 2. 1)	(74) 代理人	100084146 弁理士 山崎 宏
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/065555	(74) 代理人	100116311 弁理士 元山 忠行
(87) 国際公開番号	W02009/025914		
(87) 国際公開日	平成21年2月26日 (2009. 2. 26)		
(31) 優先権主張番号	11/757, 246		
(32) 優先日	平成19年6月1日 (2007. 6. 1)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 画像診断における放射性標識フルオロベンズアミドアナログ、それらの合成および使用

(57) 【要約】

シグマ 2 受容体に選択的に結合するフルオロアルコキシベンズアミド化合物を開示する。これらの化合物は、 ^{18}F で標識化される場合、ポジトロン放出断層撮影 (PET) による腫瘍の造影のための放射性トレーサとして使用することができる。さらに、これらの化合物は、 ^{123}I で標識化される場合、単光子放出コンピュータ断層撮影 (SPECT) による腫瘍の造影のための放射性トレーサとして使用することができる。これらの化合物を合成する方法も開示する。

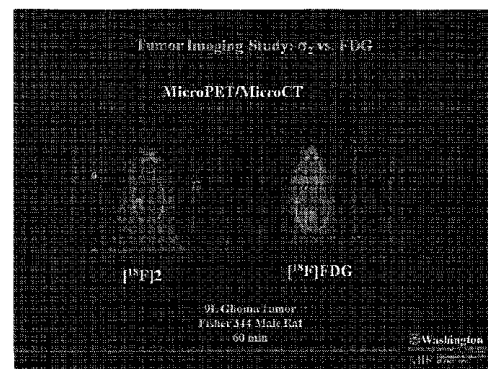


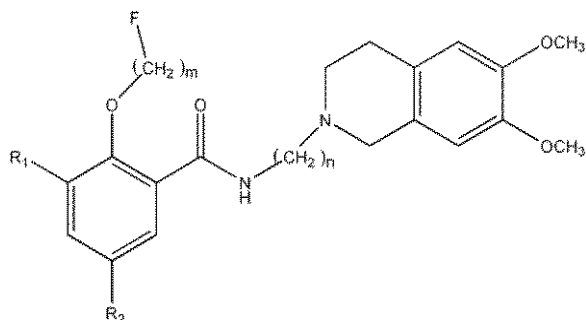
Fig. 9

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式：

【化 1】



10

[式中：

m は 1 ～ 約 10 の整数であり、n は 1 ～ 約 10 の整数であり、R₁ および R₂ の各々は、H、I、Br、Cl および F からなる群より選択されるハロゲン、C₁ - 4 アルコキシ、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 フルオロアルキル、C₁ - 4 フルオロアルコキシ、CF₃、OCF₃、SCH₃、SCF₃、および NH₂ からなる群より独立して選択される] で示されるフルオロアルコキシベンズアミド化合物またはそれらの塩。

20

【請求項 2】

m = 2 であり、n = 4 であり、R₁ が H であり、R₂ が CH₃ である、請求項 1 記載のフルオロアルコキシベンズアミド化合物またはその塩。

【請求項 3】

m = 2 であり、n = 4 であり、R₁ が H であり、R₂ が Br である、請求項 1 記載のフルオロアルコキシベンズアミド化合物またはその塩。

【請求項 4】

m = 2 であり、n = 4 であり、R₁ が H であり、R₂ が I である、請求項 1 記載のフルオロアルコキシベンズアミド化合物またはその塩。

【請求項 5】

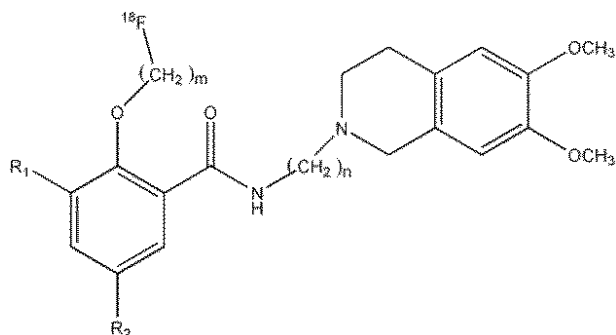
m = 2 であり、n = 4 であり、R₁ が OCH₃ であり、R₂ が I である、請求項 1 記載のフルオロアルコキシベンズアミド化合物またはその塩。

30

【請求項 6】

構造式：

【化 2】



40

[式中、

m は 1 ～ 約 10 の整数であり、n は 1 ～ 約 10 の整数であり、R₁ および R₂ の各々は、H、I、Br、Cl および F からなる群から選択されるハロゲン、C₁ - 4 アルコキシ、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 フルオロアルキル、C₁ - 4 フルオロアルコキシ、CF₃、OCF₃、SCH₃、SCF₃、および NH₂ からなる群より独立して選択される] で示される放射性標識フルオロアルコキシベンズアミド化合物、またはそれらの塩。

【請求項 7】

50

m = 2 であり、n = 4 であり、R₁ が H であり、R₂ が CH₃ である、請求項 6 記載の放射性標識フルオロアルコキシベンズアミド化合物またはその塩。

【請求項 8】

m = 2 であり、n = 4 であり、R₁ が H であり、R₂ が Br である、請求項 6 記載の放射性標識フルオロアルコキシベンズアミド化合物またはその塩。

【請求項 9】

m = 2 であり、n = 4 であり、R₁ が H であり、R₂ が I である、請求項 6 記載の放射性標識フルオロアルコキシベンズアミド化合物またはその塩。

【請求項 10】

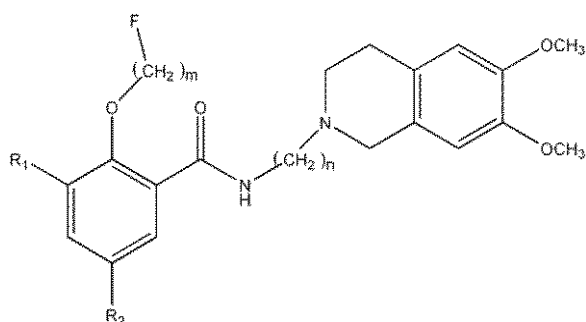
m = 2 であり、n = 4 であり、R₁ が OCH₃ であり、R₂ が I である、請求項 6 記載の放射性標識フルオロアルコキシベンズアミド化合物またはその塩。

10

【請求項 11】

構造式：

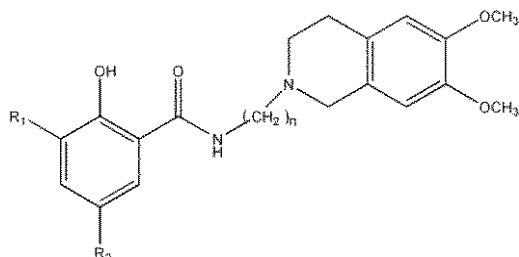
【化 3】



20

で示されるフルオロアルコキシベンズアミド化合物を合成するための方法であって、

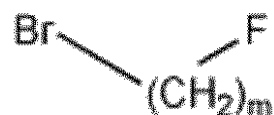
【化 4】



30

で示される化合物を

【化 5】



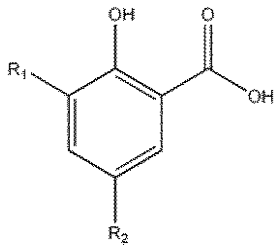
で示される化合物と反応させるステップを含み、式中、m が 1 ~ 約 10 の整数であり、n が 1 ~ 約 10 の整数であり、R₁ および R₂ が、H、Br、Cl および F からなる群から選択されるハロゲン、C₁ - 4 アルコキシ、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 フルオロアルキル、C₁ - 4 フルオロアルコキシ、CF₃、OCF₃、SCH₃、SCF₃、および NH₂ からそれぞれ独立して選択される、方法。

40

【請求項 12】

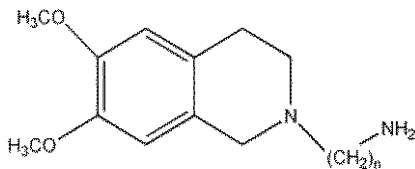
請求項 11 に記載のフルオロアルコキシベンズアミド化合物を合成するための方法であって、

【化 6】



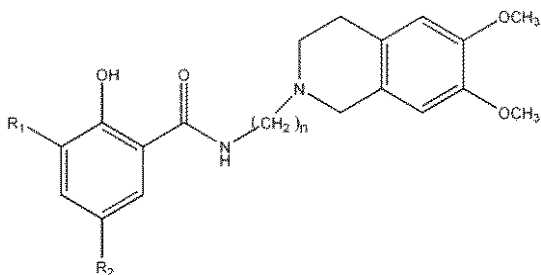
および

【化 7】



を接触させ、それによって

【化 8】



を形成するステップと、をさらに含む、方法。

【請求項 1 3】

$m = 2$ であり、 $n = 2$ であり、 R_1 が H であり、 R_2 が CH_3 である、請求項 1 1 記載のフルオロアルコキシベンズアミド化合物を合成するための方法。

【請求項 1 4】

$m = 2$ であり、 $n = 4$ であり、 R_1 が OCH_3 および H から成る群から選択され、 R_2 が Br、 CH_3 、および I から成る群から選択される、請求項 1 1 記載のフルオロアルコキシベンズアミド化合物を合成するための方法。

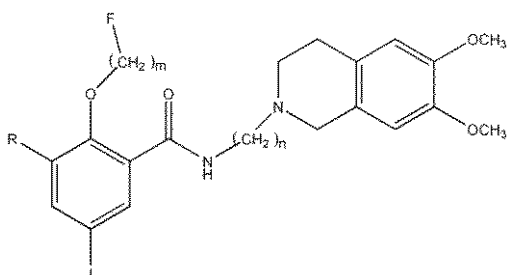
【請求項 1 5】

$m = 2$ であり、 $n = 4$ であり、 R_1 が H であり、 R_2 が I である、請求項 1 1 記載のフルオロアルコキシベンズアミド化合物を合成するための方法。

【請求項 1 6】

構造式：

【化 9】



の化合物を合成するための方法であって、構造式：

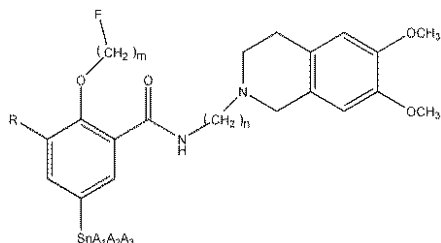
10

20

30

40

【化 1 0】



の化合物をヨウ化するステップを含み、式中、 m が1～約10の整数であり、 n が1～約10の整数であり、 A_1 、 A_2 および A_3 が、それぞれ独立して C_{1-4} アルキルであり、 R がHおよび C_{1-4} アルコキシから成る群から選択される、方法。

10

【請求項 1 7】

$m = 2$ であり、 $n = 4$ である、請求項 1 6 記載の方法。

【請求項 1 8】

A_1 、 A_2 および A_3 の少なくとも1つが、 n -ブチル部分、 i s*o*-ブチル部分、 s ec-ブチル部分、および*ter*t-ブチル部分からなる群から選択されるブチル部分である、請求項 1 6 記載の方法。

【請求項 1 9】

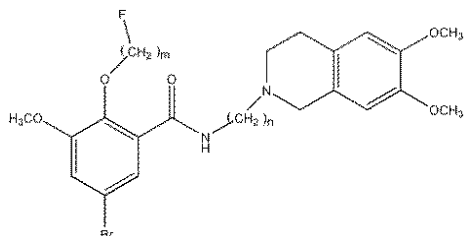
A_1 、 A_2 および A_3 が、それぞれ n -ブチル部分であり、 $m = 2$ であり、 $n = 4$ であり、 R がメトキシである、請求項 1 6 記載の方法。

20

【請求項 2 0】

構造式：

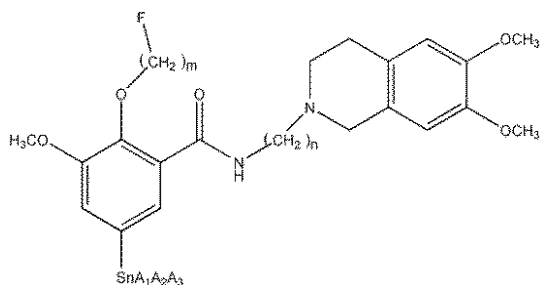
【化 1 1】



30

の化合物をスタニル化して、構造式：

【化 1 2】



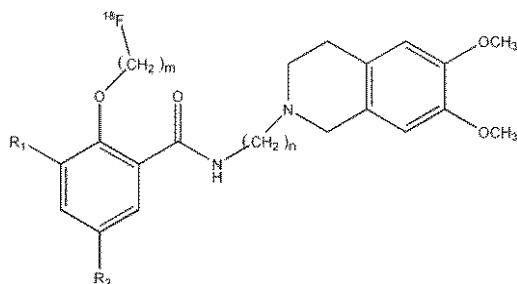
40

の化合物を形成するステップをさらに含む、請求項 1 6 記載の方法。

【請求項 2 1】

構造式：

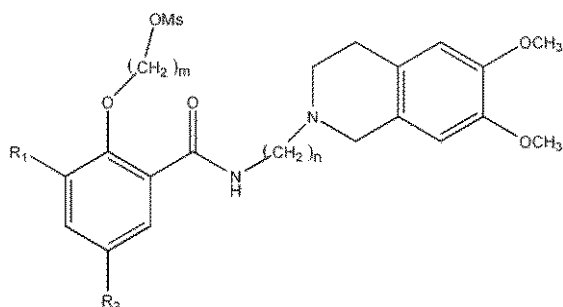
【化 1 3】



の放射性標識フルオロアルコキシベンズアミド化合物を合成するための方法であって、
i) 有機溶媒、ii) 構造

10

【化 1 4】



20

の化合物、iii) ^{18}F -、iv) 4, 7, 13, 16, 21, 24 - ヘキサオキサ - 1, 10 - ジアザピシクロ [8 . 8 . 8] - ヘキサコサン、および v) カリウム塩を含む混合物を形成するステップを含み、式中、m が 1 ~ 約 10 の整数であり、n が 1 ~ 約 10 の整数であり、 R_1 および R_2 が、H、Br、Cl および F から成る群から選択されるハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 CF_3 、 OCF_3 、 SCH_3 、 SCF_3 、および NH_2 からそれぞれ独立して選択される、方法。

【請求項 2 2】

m = 2 であり、n = 4 であり、 R_1 が H および OCH_3 から成る群から選択され、 R_2 が CH_3 、Br および I から成る群から選択される、請求項 2 1 記載の放射性標識フルオロアルコキシベンズアミド化合物を合成するための方法。

30

【請求項 2 3】

m = 2 であり、n = 4 であり、 R_1 が OCH_3 であり、 R_2 が I である、請求項 2 1 記載の放射性標識フルオロアルコキシベンズアミド化合物を合成するための方法。

【請求項 2 4】

前記カリウム塩が K_2CO_3 である、請求項 2 1 記載の放射性標識フルオロアルコキシベンズアミド化合物を合成するための方法。

【請求項 2 5】

前記有機溶媒がジメチルスルホキシドである、請求項 2 1 記載の放射性標識フルオロアルコキシベンズアミド化合物を合成するための方法。

40

【請求項 2 6】

前記有機溶媒がアセトニトリルである、請求項 2 1 記載の放射性標識フルオロアルコキシベンズアミド化合物を合成するための方法。

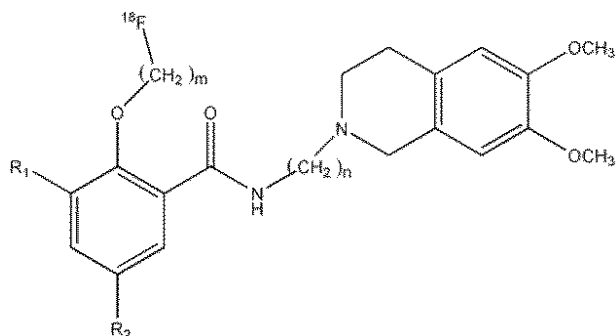
【請求項 2 7】

前記混合物を加熱するステップをさらに含む、請求項 2 1 記載の放射性標識フルオロアルコキシベンズアミド化合物を合成するための方法。

【請求項 2 8】

哺乳動物における腫瘍を造影する方法であって、
構造式：

【化 15】



10

[式中、 m は1～約10の整数であり、 n は1～約10の整数であり、 R_1 および R_2 は、H、I、Br、ClおよびFからなる群から選択されるハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 CF_3 、 OCF_3 、 SCH_3 、 SCF_3 、および NH_2 からなる群より独立して選択される]で示される放射性標識フルオロアルコキシベンズアミド化合物またはその塩を哺乳動物に投与するステップと、

前記哺乳動物をポジトロン放出断層撮影 (PET) 走査に供するステップと、を含む、方法。

【請求項 29】

$m = 2$ であり、 $n = 4$ であり、 R_1 がHおよび OCH_3 からなる群から選択され、 R_2 が CH_3 、BrおよびIから成る群から選択される、請求項28記載の腫瘍を造影する方法。

20

【請求項 30】

$m = 2$ であり、 $n = 4$ であり、 R_1 がHであり、 R_2 が CH_3 である、請求項28記載の腫瘍を造影する方法。

【請求項 31】

$m = 2$ であり、 $n = 4$ であり、 R_1 がHであり、 R_2 がBrである、請求項28記載の腫瘍を造影する方法。

【請求項 32】

$m = 2$ であり、 $n = 4$ であり、 R_1 がHであり、 R_2 がIである、請求項28記載の腫瘍を造影する方法。

30

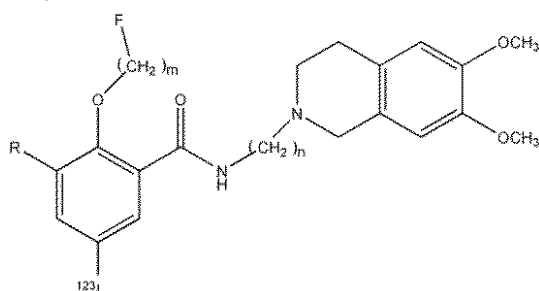
【請求項 33】

$m = 2$ であり、 $n = 4$ であり、 R_1 が OCH_3 であり、 R_2 がIである、請求項28記載の腫瘍を造影する方法。

【請求項 34】

構造式：

【化 16】



40

[式中、 m は1から約10の整数であり、 n は1から約10の整数であり、 R はH、I、Br、ClおよびFからなる群から選択されるハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 CF_3 、 OCF_3 、 SCH_3 、 SCF_3 、および NH_2 からなる群より選択される]で示される化合物またはそれらの塩。

50

【請求項 35】

$m = 2$ であり、 $n = 4$ である、請求項 34 記載の化合物またはその塩。

【請求項 36】

R が H および C_{1-4} アルコキシから成る群から選択される、請求項 34 に記載の化合物またはその塩。

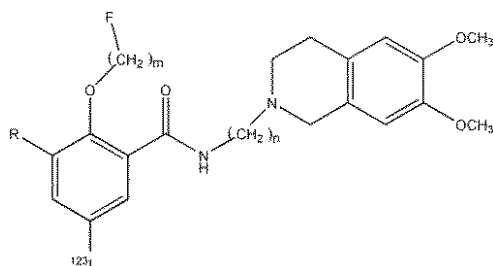
【請求項 37】

前記 C_{1-4} アルコキシがメトキシである、請求項 34 記載の化合物またはその塩。

【請求項 38】

構造式：

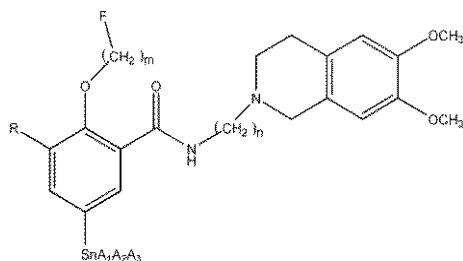
【化 17】



10

の化合物を合成するための方法であって、構造式：

【化 18】



20

[式中、 m は 1 ~ 約 10 の整数であり、 n は 1 ~ 約 10 の整数であり、 A_1 、 A_2 および A_3 は、それぞれ独立して C_{1-4} アルキルであり、R は H、I、Br、Cl および F からなる群から選択されるハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 CF_3 、 OCF_3 、 $SC H_3$ 、 $SC F_3$ 、および NH_2 からなる群から選択される]

30

で示される化合物を $[^{123}I]NaI$ および酸化剤と反応させるステップを含み、方法。

【請求項 39】

$m = 2$ であり、 $n = 4$ である、請求項 38 記載の方法。

【請求項 40】

R が H および C_{1-4} アルコキシからなる群から選択される、請求項 38 記載の方法。

【請求項 41】

前記 C_{1-4} アルコキシがメトキシである、請求項 40 記載の方法。

【請求項 42】

A_1 、 A_2 および A_3 の少なくとも 1 つが、 n -ブチル部分、 iso -ブチル部分、 sec -ブチル部分、および $tert$ -ブチル部分から成る群から選択されるブチル部分である、請求項 38 記載の方法。

40

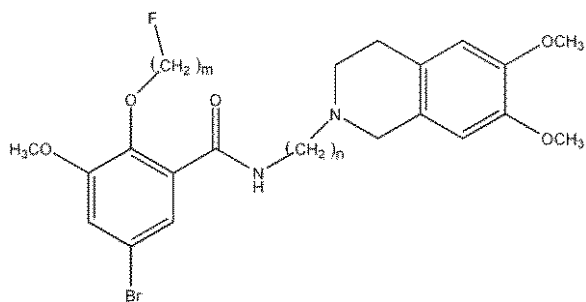
【請求項 43】

A_1 、 A_2 および A_3 が、それぞれ n -ブチル部分であり、 $m = 2$ であり、 $n = 4$ である、請求項 38 記載の方法。

【請求項 44】

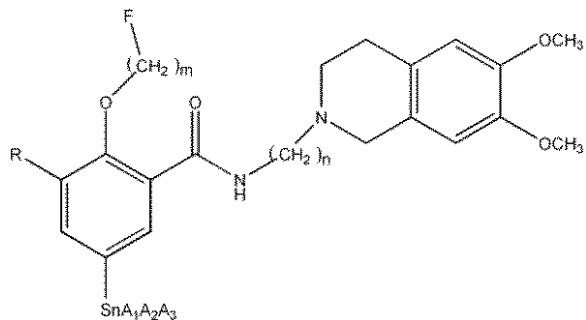
構造式：

【化 19】



の化合物をスタンイル化して、構造式：

【化 20】



の化合物を形成するステップをさらに含む、請求項 38 記載の方法。

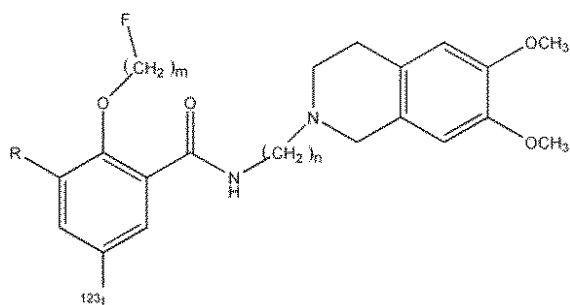
【請求項 45】

前記酸化剤が、過酢酸、過酸化水素、クロラミン T (N クロロ p トルエンスルホンアミドナトリウム塩) およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 38 記載の方法。

【請求項 46】

哺乳動物における固体腫瘍を造影する方法であって、構造式：

【化 21】



[式中、m は 1 ~ 約 10 の整数であり、n は 1 ~ 約 10 の整数であり、R は、H、Br、Cl、および F からなる群から選択されるハロゲン、C₁ - 4 アルコキシ、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 フルオロアルキル、C₁ - 4 フルオロアルコキシ、CF₃、OCF₃、SCH₃、SCF₃、および NH₂ からなる群より選択される]

で示される放射性標識フルオロアルコキシベンズアミド化合物またはその塩を前記哺乳動物に投与するステップと、

前記哺乳動物をポジトロン放出断層撮影 (PET) 走査に供するステップと、を含む、方法。

【請求項 47】

m = 2 であり、n = 4 であり、R が H およびメトキシから成る群から選択される、請求項 46 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

20

30

40

50

関連出願の相互参照

本出願は、2003年7月31日に提出された米国仮出願第60/491,582号に対する優先権を主張する、2004年7月30日に提出された米国出願第10/903,771号の一部継続出願である、2007年6月1日に提出された米国非仮出願第11/757,246号からの優先権を主張する。これらの出願は、参照することによってそれら全体が本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

シグマ受容体は、肝臓、腎臓、内分泌腺、および中枢神経系(CNS)(Walker, J. M., et al. Pharmacol Rev 42:355-402 1990)を含む、多くの正常組織において発現される受容体のクラスである。少なくとも2つの種類のシグマ受容体、シグマ-1(σ_1)およびシグマ-2(σ_2)があることはよく確立されている(Walker, J. M., et al. Pharmacol Rev 42, 355-402, 1990)。 σ_2 受容体の過剰発現は、種々のヒトおよびマウス腫瘍において報告されている(Bem, W. T., et al., Cancer Res 51:6558-6562, 1991、Vilner, B. J., et al., In: Multiple sigma and PCP receptor ligands: mechanisms for neuromodulation and neuroprotection?, Kamenka, J. M., and Domino, E. F., ed, Ann Arbor (Mich), 7 NPP Books, p. 341-353, 1992、Mach, R. H., et al., Cancer Res. 57:156-161, 1997)。

10

20

【0003】

σ_2 選択的リガンドの検索は、 σ_2 対 σ_1 受容体に対して中度から高度の選択性を有するいくつかの化合物の同定につながった(図5)。これらは、CB-184(10)、CB-64D(11)、BIMU-1(12)(Bowen, W. D., et al., Eur. J. Pharmacol. 278:257-260, 1995、Bonhaus, D. W., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 267:96, 1993)およびPB-167(13)(Colabufo, N. A., et al., J. Pharmacy and Pharmacology 57:1453-1459, 2005、Kassiou, M., et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry, 13:3623-3626, 2005、Bernardi, F., et al., J. Med. Chem. 2004, 47:2308-2317)、ならびに所定のベンズアミドアナログ(14-16)(Mach, R. H., et al., Bioorg. Med. Chem. 11:225, 2003、Huang, Y., et al., J. Med. Chem. 44:1815, 2001、Mach et al.に対する米国特許出願第10/903,771号)を含む。我々は、雌のEMT 6腫瘍担持Balb/cマウスを使用していくつかの ^{11}C 、 ^{76}Br および ^{125}I 放射性標識構造的可撓性ベンズアミドアナログの評価を以前に報告した(Tu, Z., et al., Nucl. Med. Biol. 32:423-430, 2005、Xu, J., et al., Eur. J. Pharmacol. 21:525(1-3):8-17, 2005、Hou, C., et al., Nucl. Med. Biol. Feb, 33:203-9, 2006)。5-メチル-2-[^{11}C]-メトキシ-N-[2-(6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-ブチル]-ベンズアミドおよび5-[^{76}Br]-プロモ-2,3-ジメトキシ-N-[2-(6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-ブチル]-ベンズアミドの初期の体内研究は、これらの化合物が、ポジトロン放出断層撮影(PET)により固体腫瘍およびそれらの増殖状態を造影するための潜在的放射性医薬品であったこと、を示した。しかしながら、 ^{76}Br および ^{11}C の放射性核種の特性のために、これらのアイソトープがPET造影に非理想的になった。例えば、 ^{76}Br を放射性ト

30

40

50

レーサとして使用するPETによって作製される画像は、明瞭でない場合が多く(Laforest, R., et al., IEEE Transactions on Nuclear Science, 49:2119-2126, 2002)、 ^{11}C ($t_{1/2} = 20.4$ 分)の短い半減期は、トレーサ合成にかかる時間および走査セッションの期間を制限する。腫瘍と正常組織との対比は、 ^{11}C で標識された 2 選択的放射性トレーサがPET造影に使用される場合、満足できるものとは言えない。したがって、PET造影において放射性トレーサとして使用するための代替 2 選択的リガンドが必要である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

10

【特許文献1】米国特許出願第10/903,771号

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Walker, J.M., et al. Pharmacol Rev 42:355-402 1990

【非特許文献2】Bem, W.T., et al., Cancer Res 51:6558-6562, 1991

【非特許文献3】Vilner, B.J., et al., In: Multiple sigma and PCP receptor ligands: mechanisms for neuromodulation and neuroprotection
Kamenka, J.M., and Domino, E.F., ed, Ann Arbor (Mich), 7 NPP Books, p.341-353, 1992

20

【非特許文献4】Mach, R.H., et al., Cancer Res. 57:156-161, 1997

【非特許文献5】Bowen, W.D., et al., Eur. J. Pharmacol. 278:257-260, 1995

【非特許文献6】Bonhaus, D.W., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 267:96, 1993

【非特許文献7】Colabufo, N.A., et al., J. Pharmacy and Pharmacology 57:1453-1459, 2005

30

【非特許文献8】Kassiou, M., et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry, 13:3623-3626, 2005

【非特許文献9】Berardi, F., et al., J. Med. Chem. 2004, 47:2308-2317

【非特許文献10】Mach, R.H., et al., Bioorg. Med. Chem. 11:225, 2003

【非特許文献11】Huang, Y., et al., J. Med. Chem. 44:1815, 2001

【非特許文献12】Tu, Z., et al., Nucl. Med. Biol. 32:423-430, 2005

40

【非特許文献13】Xu, J., et al., Eur. J. Pharmacol. 21:525(1-3):8-17, 2005

【非特許文献14】Hou, C., et al., Nucl. Med. Biol. Feb, 33:203-9, 2006

【非特許文献15】Laforest, R., et al., IEEE Transactions on Nuclear Science, 49:2119-2126, 2002

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

50

本発明者らは、画像診断、特に腫瘍のポジトロン放出断層撮影（PET）のための放射性標識として使用できる一連の化合物を開発した。該化合物は、選択的にシグマ受容体に結合し、特にシグマ₁受容体に優先してシグマ₂に結合する。該化合物は、選択的に腫瘍細胞にも結合し、したがって、腫瘍細胞を検出するためのトレーサとして使用することもできる。さらに、いくつかの実施形態では、該化合物は放射性同位体¹⁸Fを含むため、PETを使用して腫瘍を造影するための放射性トレーサとして使用することができる。

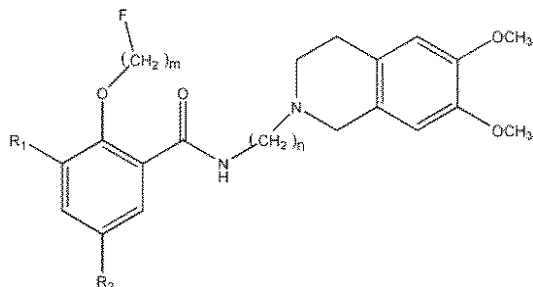
【課題を解決するための手段】

【0007】

いくつかの実施形態では、本教示のトレーサは、構造：

10

【化1】



を有するフルオロアルコキシベンズアミド化合物であって、

20

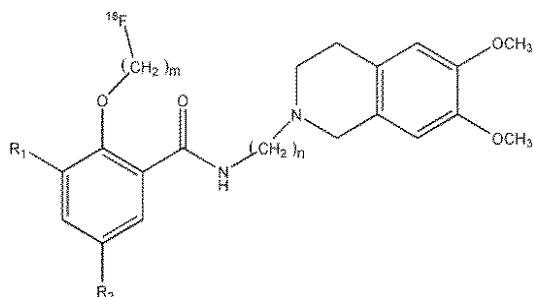
式中、mは1～約10の整数であり、nは1～約10の整数であり、R₁およびR₂はそれぞれ独立して、H、I、Br、Cl、およびFから成る群から選択されるハロゲン、C₁～4アルコキシ、C₁～4アルキル、C₁～4フルオロアルキル、C₁～4フルオロアルコキシ、CF₃、OCF₃、SCH₃、SCF₃、およびNH₂、またはそれらの塩から選択される。

【0008】

いくつかの実施形態では、本教示の化合物は、少なくとも1つの¹⁸Fアイソトープを含み得る。これらの実施形態の化合物は、構造：

【化2】

30



を有する放射性標識フルオロアルコキシベンズアミド化合物であり得、

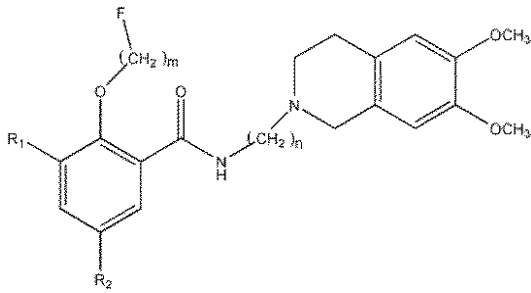
40

式中、mは1～約10の整数であり、nは1～約10の整数であり、R₁およびR₂はそれぞれ独立して、H、I、Br、Cl、およびFから成る群から選択されるハロゲン、C₁～4アルコキシ、C₁～4アルキル、C₁～4フルオロアルキル、C₁～4フルオロアルコキシ、CF₃、OCF₃、SCH₃、SCF₃、およびNH₂、またはそれらの塩から選択される。

【0009】

本教示の他の実施形態は、構造：

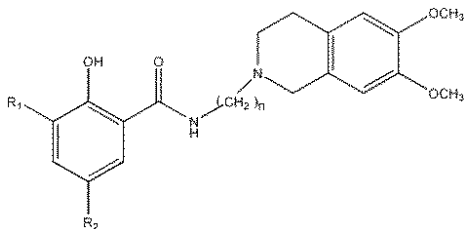
【化 3】



のフルオロアルコキシベンズアミド化合物を合成する諸方法を含む。

これらの方法は、構造：

【化 4】



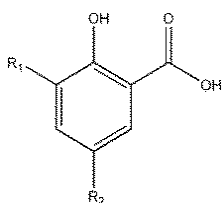
の化合物を

【化 5】



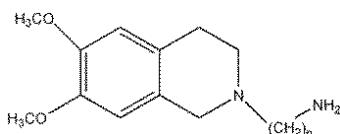
等のフッ素化合物と反応させるステップを含み、式中、 m は1～約10の整数であり、 n は1～約10の整数であり、 R_1 および R_2 はそれぞれ独立して、H、Br、Cl、およびFから成る群から選択されるハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 CF_3 、 OCF_3 、 SCH_3 、 SCF_3 、および NH_2 から選択される。これらの実施形態のいくつかの態様では、 m は2であり得、 n は2であり得、 R_1 はHであり得、および R_2 は CH_3 であり得る。いくつかの態様では、これらの方法は、

【化 6】



を

【化 7】



と反応させて、それによって

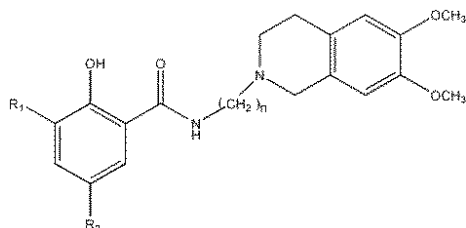
10

20

30

40

【化 8】



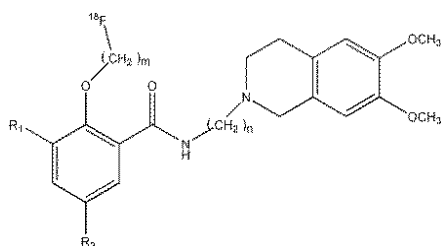
を作製するステップをさらに含み得る。他の態様では、 m は2であり得、 n は4であり得、 R_1 は、 OCH_3 およびHから成る群から選択され得、 R_2 はBr、 CH_3 、およびIから成る群から選択され得る。さらに他の態様では、 $m=2$ 、 $n=4$ 、 R_1 はH、および
 R_2 はIである。

10

【0010】

本教示のさらに他の実施形態では、本発明者らは、構造：

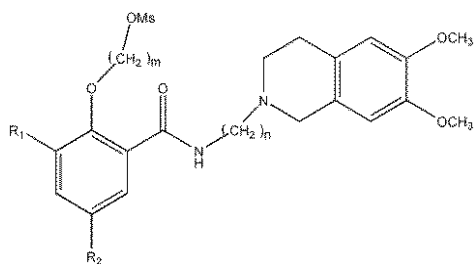
【化 9】



20

の放射性標識フルオロアルコキシベンズアミド化合物を合成するための諸方法を開示する。これらの方法は、i) 有機溶媒、ii) 構造：

【化 10】



30

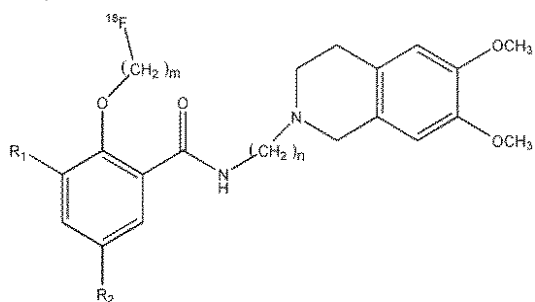
の化合物、iii) ^{18}F -、iv) 4, 7, 13, 16, 21, 24 - ヘキサオキサ - 1, 10 - ジアザピシクロ[8.8.8] - ヘキサコサンおよびv) カリウム塩を含む混合物を作製するステップを含み、式中、 m は1～約10の整数であり、 n は1～約10の整数であり、 R_1 および R_2 はそれぞれ独立して、H、Br、Cl、およびFから成る群から選択されるハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 CF_3 、 OCF_3 、 SCH_3 、 SCF_3 、および NH_2 から選択される。これらの方法のいくつかの態様では、 m は2であり得、 n は4であり得、 R_1 は、Hおよび OCH_3 から成る群から選択され得、 R_2 は CH_3 、Br、およびIから成る群から選択され得る。これらの方法のさらに他の態様では、 $m=2$ 、 $n=4$ 、 R_1 は OCH_3 、および R_2 はIである。さらに、種々の側面において、カリウム塩は K_2CO_3 であり得、有機溶媒はジメチルスルホキシド、またはアセトニトリル、またはそれらの組み合わせであり得る。さらに、種々の側面において、該方法は、混合物を加熱するステップを含み得る。

40

【0011】

本教示の追加実施形態では、本発明者らは、ヒト等の哺乳動物における腫瘍を造影する諸方法を開示する。これらの方法は、該哺乳動物に構造：

【化 1 1】



の放射性標識フルオロアルコキシベンズアミド化合物を投与するステップを含み、式中、
 m は 1 ~ 約 10 の整数であり、 n は 1 ~ 約 10 の整数であり、 R_1 および R_2 はそれぞれ
 独立して、H、Br、Cl、および F から成る群から選択されるハロゲン、 C_{1-4} アル
 コキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、
 CF_3 、 OCF_3 、 SCH_3 、 SCF_3 、および NH_2 、またはそれらの塩から選択され
 るステップと、該哺乳動物をポジトロン放出断層撮影 (PET) 走査に供するステップと
 、を含む。いくつかの態様では、 m は 2 であり得、 n は 4 であり得、 R_1 は、H および OCH_3
 から成る群から選択され得、 R_2 は CH_3 、Br、および I から成る群から選択され
 得る。 R_1 は、H および OCH_3 から成る群から選択され得、 R_2 は、 CH_3 、Br、
 および I から成る群から選択され得る。

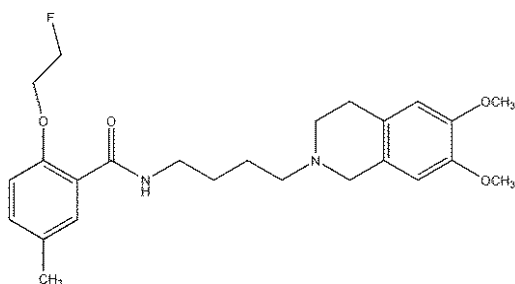
10

20

【0012】

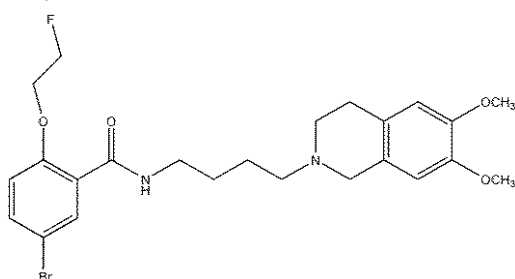
上記実施形態の種々の側面では、フルオロアルコキシベンズアミド化合物またはそれら
 の塩は、

【化 1 2】



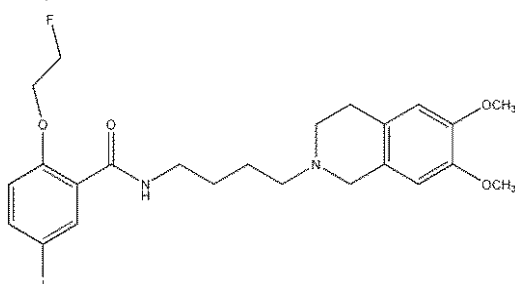
30

【化 1 3】

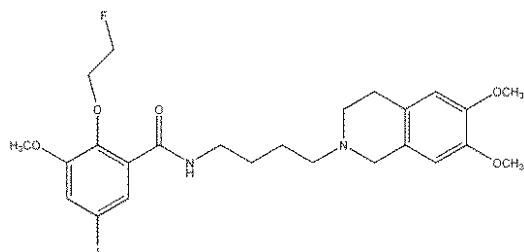


40

【化 1 4】



【化 1 5】

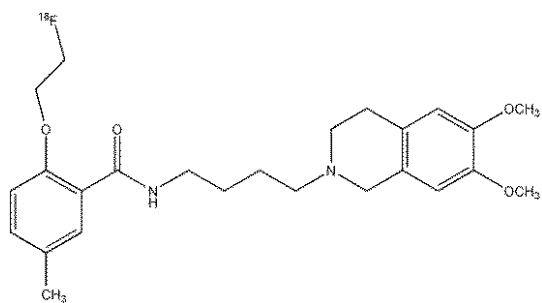


またはそれらの塩等の特定の分子種を含み得る。

【 0 0 1 3】

これらの実施形態の種々の側面では、放射性標識フルオロアルコキシベンズアミド化合物またはそれらの塩は、

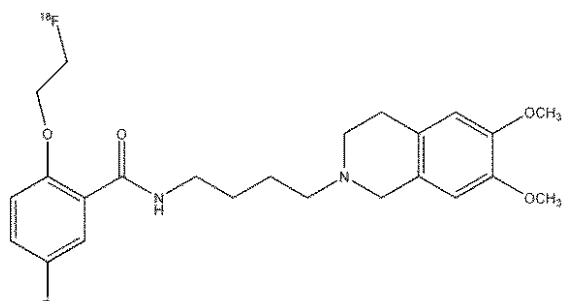
【化 1 6】



10

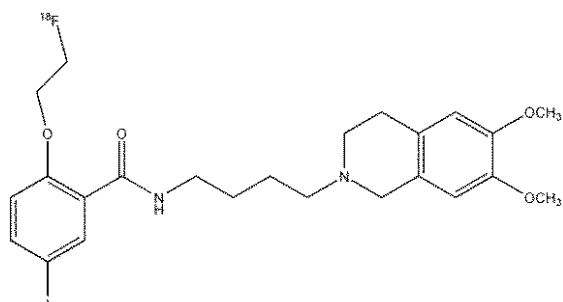
20

【化 1 7】



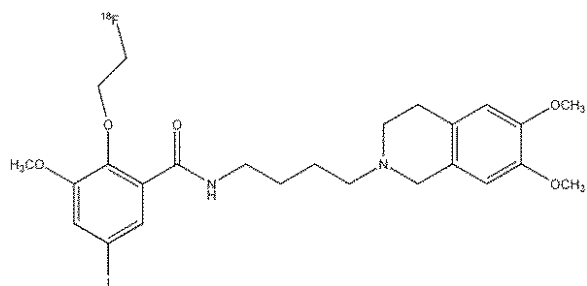
30

【化 1 8】



40

【化 1 9】



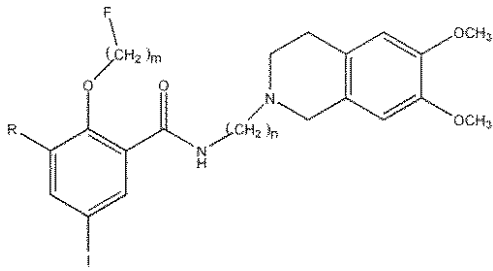
またはそれらの塩等の特定の分子種を含み得る。

【 0 0 1 4】

50

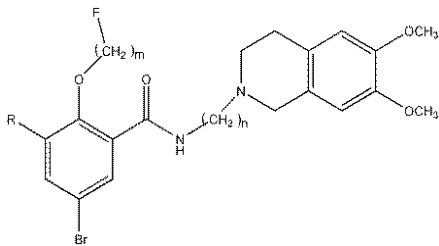
本教示の追加実施形態では、本発明者らは、構造：

【化 2 0】



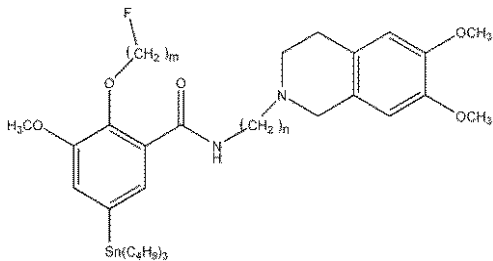
の化合物を合成するための諸方法を開示し、式中、mは1～約10の整数であり、nは1～約10の整数であり、RはHまたはメトキシ等のC₁～4アルコキシである。これらの方法は、構造：

【化 2 1】



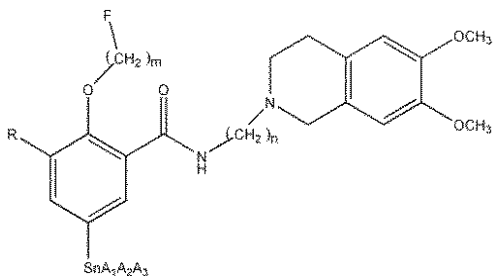
の化合物をスタンニル化して、構造：

【化 2 2】



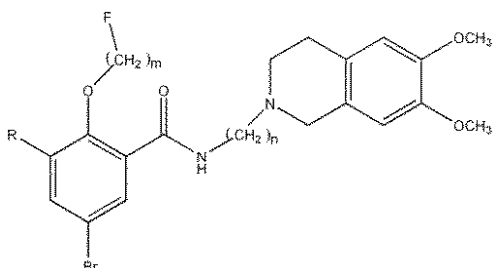
の化合物を作製するステップと、構造：

【化 2 3】



の化合物をヨウ化するステップと、を含む。いくつかの構成では、スタンニル化化合物は、構造：

【化 2 4】



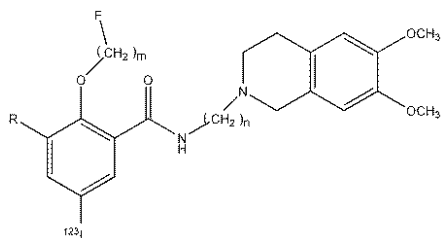
の化合物をスタンニル化することによって作製することができる。これらの方法のいくつ

かの態様では、 m は 2 であり得、 n は 4 であり得る。

【 0 0 1 5 】

本教示のさらに他の実施形態では、本発明者らは、構造：

【 化 2 5 】



10

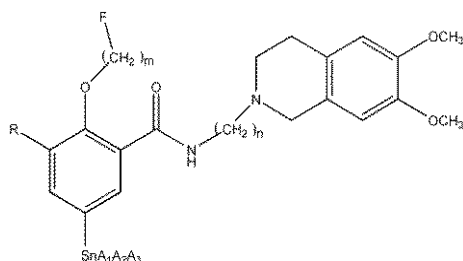
のヨウ素 - 1 2 3 放射性標識フルオロアルコキシベンズアミド化合物を開示し、式中、 m は 1 ~ 約 1 0 の整数であり、 n は 1 ~ 約 1 0 の整数であり、 R は H 、 I 、 Br 、 Cl および F から成る群から選択されるハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 CF_3 、 OCF_3 、 SCH_3 、 SCF_3 、および NH_2 、およびそれらの塩であり得る。種々の構成では、 m は 2 であり得、 n は 4 であり得、 R は H またはメトキシ等の C_{1-4} アルコキシであり得る。

【 0 0 1 6 】

関連実施形態では、本発明者らはこれらの放射性ヨウ化化合物を合成するための諸方法を開示する。種々の構成では、これらの方法は、構造：

20

【 化 2 6 】



の化合物を $[^{123}I]NaI$ および酸化剤と反応させるステップを含み、式中、 m は 1 ~ 約 1 0 の整数であり、 n は 1 ~ 約 1 0 の整数であり、 A_1 、 A_2 および A_3 は、それぞれ独立して、 C_{1-4} アルキルであり、 R は H から成る群、 I 、 Br 、 Cl および F から成る群から選択されるハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 CF_3 、 OCF_3 、 SCH_3 、 SCF_3 、および NH_2 であり得る。種々の側面では、 R は H またはメトキシ等の C_{1-4} アルコキシであり得、 A_1 、 A_2 および A_3 は、それぞれ独立して、 n -ブチル部分、 i so-ブチル部分、 sec -ブチル部分、および $tert$ -ブチル部分から選択されるブチル部分であり得る。いくつかの構成では、 A_1 、 A_2 、および A_3 は、それぞれ n -ブチル部分であり得、 m は 2 であり得、および n は 4 であり得る。さらに、種々の側面では、該酸化剤は、過酢酸、過酸化水素、クロラミン T (N-クロロ-p-トルエンスルホンアミドナトリウム塩) またはそれらの組み合わせであり得る。

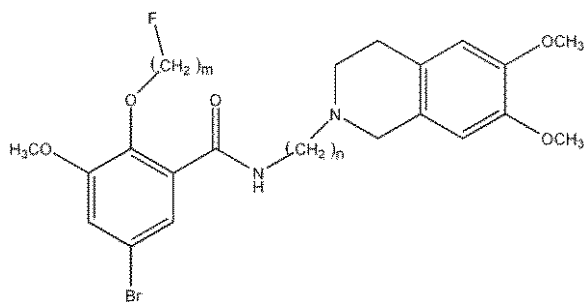
30

40

【 0 0 1 7 】

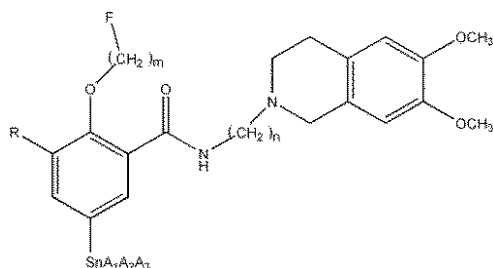
これらの実施形態のいくつかの態様では、その諸方法は、構造：

【化 2 7】



の化合物をスタンニル化して、構造：

【化 2 8】



の化合物を作製するステップをさらに含み得る。

【0018】

さらに他の実施形態では、本教示は、ヒト等の哺乳動物における固体腫瘍を造影する諸方法を含む。種々の構成では、これらの方法は、上述の放射性ヨウ化化合物を該哺乳動物に投与するステップと、該哺乳動物を単光子放出コンピュータ断層撮影 (SPECT) 造影に供するステップと、を含む。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図 1】本教示のいくつかの化合物の合成に関するスキーム I を示す。

【図 2】本教示のいくつかの化合物の合成に関するスキーム II を示す。

【図 3】本教示のいくつかの化合物の合成に関するスキーム III を示す。

【図 4】本教示のいくつかの化合物の合成に関するスキーム IV を示す。

【図 5】いくつかの $_2$ 選択的リガンドの構造および特性を示す。

【図 6】E M T - 6 腫瘍を担持する雌 B a l b / c マウスへの静脈注射後 1 時間 (上図) および 2 時間 (下図) の ^{18}F 標識 $_2$ 選択的リガンド、3 c - f の腫瘍：臓器比を示す。

【図 7】担体が添加されていない場合、ならびに $_1$ および $_2$ 受容体が、1 m g / k g の Y U N 1 4 3 で遮断 (ブロック) される場合の $[^{18}\text{F}] 3 \text{ c}$ または $[^{18}\text{F}] 3 \text{ f}$ の腫瘍：脂肪および腫瘍：筋肉比の比較を示す。すべての値は、放射性トレーサの注射から 1 時間後に得た。

【図 8】雌 B a l b / c マウスにおける E M T - 6 腫瘍のマイクロ P E T およびマイクロ C T 画像を示す。すべてのマイクロ P E T 画像は、 $[^{18}\text{F}] 3 \text{ c}$ または $[^{18}\text{F}] 3 \text{ f}$ のいずれかを静脈注射した 1 時間後に取得した。

【図 9】 $[^{18}\text{F}] \text{ F D G}$ と比較した本教示の $[^{18}\text{F}] 3 \text{ f}$ を使用する、神経膠腫の画像を示す。

【発明を実施するための形態】

【0020】

本発明者らは、画像診断、特に腫瘍のポジトロン放出トモグラフィー (P E T) 造影のための放射性標識として使用できる、一連の化合物を開発した。該化合物は、シグマ受容体に選択的に結合し、特に、シグマ 2 受容体にシグマ 1 受容体に優先して結合する。該化合物は、腫瘍細胞にも選択的に結合し、したがって、腫瘍細胞を検出するためのトレーサとして使用することができる。理論に制限されることなく、概して、多くの種類の腫瘍細胞

10

20

30

40

50

胞は、高密度のシグマ2受容体を有し、したがって、本教示の化合物は、シグマ2受容体の化合物の親和性に基づいて腫瘍を検出するための有効なトレーサであると考えられる。さらに、いくつかの実施形態では、該化合物は放射性同位体 ^{18}F を含むため、ポジトロン放出トモグラフィー(PET)による造影のための好適な同位体は、ヒトまたは他の哺乳動物において、腫瘍をPET造影するための放射性トレーサとして有効である。さらに、いくつかの実施形態では、該化合物は、放射性同位体 ^{123}I 、単光子放出コンピュータ断層撮影(SPECT)によって造影するために好適な同位体を含む。これらの化合物は、ヒトまたは他の哺乳動物において、腫瘍をSPECT造影するための放射性トレーサとして有効である。

【0021】

本発明者らは、 μ_2 受容体に対して中度から高度の結合親和性および選択性を有するいくつかの新規立体配座可撓性ベンズアミドアナログを合成した(表I)。これらの化合物のうちの4つを、 ^{18}F 標識PETプローブを開発して、固体腫瘍の μ_2 受容体状態を造影するための候補として選択した。 $[^{18}\text{F}]3\text{c}$ 、 $[^{18}\text{F}]3\text{d}$ 、 $[^{18}\text{F}]3\text{e}$ 、および $[^{18}\text{F}]3\text{f}$ を成功裏に合成し、雌Balb/cマウスにおけるEMT-6腫瘍を造影するための潜在的放射性トレーサとして評価した。4つの ^{18}F 標識アナログのうち、 $[^{18}\text{F}]3\text{c}$ および $[^{18}\text{F}]3\text{f}$ は、最善の生体内分散動態および腫瘍：正常組織比を有した。遮断研究は、 $[^{18}\text{F}]3\text{c}$ および $[^{18}\text{F}]3\text{f}$ の取り込みが、 μ_2 受容体媒介であったことを確認した。当研究は、 $[^{18}\text{F}]3\text{c}$ および $[^{18}\text{F}]3\text{f}$ を含む、本教示の種々の化合物が、固体腫瘍およびそれらの μ_2 受容体状態をPETを用いて検出および造影するために許容し得る薬剤であることを示した。

【0022】

本発明は、本教示の μ_2 選択的リガンドを生成するための設計方策を考案した。本方策は、スキームI(図1)および以下の実施例に示されるように、 ^{11}C -標識ベンズアミドアナログ(Xu, J., et al., Eur. J. Pharmacol. 21; 525 (1-3): 8-17, 2005)のオルトメトキシ基を2-フルオロエチル基と置換するステップを含む。

【0023】

以下の実施例は、本教示の種々の実施形態の例示である。実施例は、請求項の範囲を制限するもことを意図しない。本明細書に記載の方法は、熟練者によく知られる研究室技術を利用し、ガイドンスは、Sambrook, J., et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 2001、Spector, D.L. et al., Cells: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1998、およびHarlow, E., Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1999、Hedrickson et al., Organic Chemistry 3rd edition, McGraw Hill, New York 1970、Carruthers, W., and Coldham, I., Modern Methods of Organic Synthesis (4th Edition), Cambridge University Press, Cambridge, U.K., 2004、Curati, W.L., Imaging in Oncology, Cambridge University Press, Cambridge, U.K., 1998、Welch, M.J., and Redvanly, C.S., eds. Handbook of Radiopharmaceuticals: Radiochemistry and Applications, J. Wiley, New York, 2003等の研究室マニュアルおよび教科書において見出すことができる。

10

20

30

40

50

【0024】

本明細書に記載される実験では、すべての試薬を市販業者から購入し、特に指定のない限りさらに精製することなく使用した。テトラヒドロフラン (THF) は、使用する直前に水素化ナトリウムから蒸留した。無水トルエンは、使用する直前にナトリウム/トルエンから蒸留した。すべての無水反応は、特に指定のない限り、不活性窒素雰囲気下で、オープン乾燥ガラス器具の中において実行した。該反応にジクロロメタン (CH_2Cl_2)、またはクロロホルム (CHCl_3)、または酢酸エチル (EtOAc)、またはエチルエーテル (Et_2O) を用いる抽出が含まれる場合、有機溶媒を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下、回転蒸発器で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、シリカゲル 60a「40 Micron Flash」[32 - 63 μm] (Scientific Adsorbents, Inc.) を使用して行った。MEL-TEMP 3.0 機器を使用して、溶解点を決定し、訂正しなかった。 ^1H NMR スペクトルは、 CDCl_3 を溶媒として、テトラメチルシラン (TMS) を内部標準として使用し、300 MHz で Varian Mercury-VX スペクトロメータで記録した。すべての化学シフト値は、ppm () で報告される。元素分析 (C、H、N) は、Atlantic Microlab, Inc. によって決定された。

実施例 1

【0025】

本実施例は、フルオロアルコキシ 2 - ヒドロキシベンズアミドアナログを生産する反応を示す。図 1 に示されるように、スキーム I は、化合物 1a および 1b を置換サリチル酸で凝縮して、対応する置換 2 - ヒドロキシベンズアミドアナログ 2a - e を生じるステップを含む。カルボン酸カリウムを塩基として使用して、オルトヒドロキシ基を 2 - ブロモ - 1 - フルオロエタンでアルキル化し、3a - e を中度から高度の収率で生産した。化合物 3f は、標準スタニル化反応条件を使用して 3b から調整された、対応するスズ前駆体 3g のヨード化によって調整した。次いで、化合物 3a - f を体外 $_1$ および $_2$ 受容体結合アッセイのための塩酸またはシュウ酸塩のいずれかに変換した。

実施例 2

【0026】

本実施例は、本教示の ^{18}F 標識化合物を生成するための合成ステップを説明する。本実施例では、化合物 3c - f は、スキーム II - IV (それぞれ図 2、3 および 4) に示されるように、 ^{18}F で放射性標識した。スキーム II (図 2) は、放射性標識手順に必要なメシル化前駆体の合成を概説する。1 酢酸プロモエチルを用いる化合物 2c - e のオルトヒドロキシ基のアルキル化に続いて酢酸基の加水分解によって、対応する 2 - ヒドロキシエチルアナログ 4c - e を良好な収率で生産した。次いで、化合物 4c - e は、トリエチルアミンを酸スカベンジャーとして使用してジクロロメタン中の塩化メタンスルホンで処理することによって、対応するメシル酸 5c - e に変換した。

実施例 3

【0027】

本実施例は、スキーム III (図 3) に示されるように、対応する 5 - ヨードアナログに対する前駆体の合成を説明する。5 - ブロモ - 2 - メトキシサリチル酸のエステル化に続いて、1 - 酢酸プロモエチルによるオルトヒドロキシ基のアルキル化、次いで、酢酸および安息香酸エステルの加水分解は、対応する 2 - ヒドロキシエチルアナログ 9 を生産した。アミンとの 9 の凝縮により 1b を生産して、アミド 4f を生じ、アナログ 5c - e のための上述の条件を使用して、対応するメシル酸 5f に変換した。

実施例 4

【0028】

本実施例は、メシル酸前駆体からの ^{18}F 3c、 ^{18}F 3d、 ^{18}F 3e、および ^{18}F 3f の合成を説明する。スキーム IV (図 4) に示されるように (図 4)、メシル酸前駆体である化合物 5c - f は、スルホン酸ジメチル (DMSO) を溶媒として使用し、 ^{18}F フルオリド/炭酸カリウムおよび 4, 7, 13, 16, 21

10

20

30

40

50

、24-ヘキサオキサ-1,10-ジアザビシクロ[8.8.8]-ヘキサコサン(Kryptofix 222(登録商標)、Acros Organics N.V., Fairlawn, NJ)で処理した。該反応混合物は、マイクロ波オープンにおいて30~40秒照射し、C-18逆相Sep-Pak(登録商標)カートリッジ(Waters Corp., Milford, MA)およびメタノールを溶出剤として使用して、未処理の $[^{18}\text{F}]$ フルオリドから粗生成物を単離した。次いで、C-18逆相カラムを使用し、高性能液体クロマトグラフィー(HPLC)によって粗生成物を精製した。全操作には約2時間を要し、放射性化学収率は、減衰を合成の開始に訂正して20~30%であった。比放射能は1500~2500 Ci/mmolの範囲であった。

実施例 5

【0029】

本実施例は、本教示の化合物を用いた体外結合研究を説明する。本実施例では、 $_1$ および $_2$ 受容体に対する標的化合物の親和性を測定するために体外結合研究を行った。

【0030】

これらのアッセイでは、新規シグマリガンドをN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、またはDMSO、またはエタノールに溶解し、次いで、150 mM NaClおよび100 mM EDTAを含有する50 mM Tris-HCl緩衝液中、pH 7.4で希釈した後、 $_1$ および $_2$ 受容体結合アッセイを行った。膜ホモジネートを単離し、 $_1$ および $_2$ 受容体結合アッセイを行う諸手順が、以前に詳述されている(Xu, J., et al., Eur. J. Pharmacol. 21:525(1-3):8-17, 2005)。つまり、モルモット脳膜ホモジネート(約300 μg タンパク質)および約5 nM $[^3\text{H}]$ (+)-ペンタゾシン(34.9 Ci/mmol、Perkin Elmer, Boston, MA)を使用し、96ウェルプレートにおいて、 $_1$ 受容体結合アッセイを行った。該総培養時間は室温で90分であった。非特異的結合は、10 μM の冷ハロペリドルを含有する試料から決定した。90分後、96チャンネルトランスファピペット(Fisher Scientific, Pittsburgh, PA)を使用し、150 μL の氷冷洗浄緩衝液(10 mM Tris-HCl、150 mM NaCl、pH 7.4)を添加することによって該反応を終了した。該試料を採取し、pH 8.0の50 mM Tris-HCl緩衝液100 μL に1時間予浸されている96ウェルファイバーガラスろ板(Millipore, Billerica, MA)を介して迅速にろ過した。200 μL の氷浴洗浄緩衝液で各フィルタを3回洗浄し、該フィルタをWallac 1450 MicroBeta液体シンチレーションカウンタにおいてカウントした(Perkin Elmer, Boston, MA)。

【0031】

$_2$ 受容体結合アッセイは、 $_1$ 部位を遮断するための1 μM (+)-ペンタゾシンの存在下で、ラット肝臓膜ホモジネート(約300 μg タンパク質)および約5 nMの $[^3\text{H}]$ DTG(58.1 Ci/mmol、Perkin Elmer, Boston, MA)を使用して実施した。該培養時間は室温で120分であった。非特異的結合は、10 μM の冷ハロペリドルを含有する試料から決定した。すべての他の手順は、上記の $_1$ 受容体結合アッセイに関して説明したものと同一であった。

【0032】

競合的阻害実験から得たデータは、非線形回帰分析を使用してモデル化し、放射性リガンド(IC₅₀値)の特異的結合の50%を阻害する濃度を決定した。競合的曲線は、1サイトフィットに最善に適合し、擬Hill係数0.6~1.0を付与した。Ki値は、ChengおよびPrusoff(Biochem. Pharmacol. 22:3099-3108, 1973)の方法を使用して計算し、平均 \pm 1 SEMとして表わされる。これらの計算の場合、 $[^3\text{H}]$ (+)-ペンタゾシンおよびモルモット脳にはKd値7.89 nMを使用し、 $[^3\text{H}]$ DTGおよびラット肝臓には30.73 nM 20を使用した。

【0033】

10

20

30

40

50

該結合アッセイは、 σ_1 受容体の場合、 $[^3\text{H}] (+) - \text{ペンタゾシン}$ を使用し、 σ_2 受容体の場合、 $100\text{ nM} (+) - \text{ペンタゾシン}$ の存在下で、 $[^3\text{H}] 1, 3 - \text{ジ} (2 - \text{トリル}) \text{グアニジン} ([^3\text{H}] \text{DTG})$ を使用した。該 K_i 値は、スキャッチャード (Scatchard) プロットから決定した。化合物 3a ~ f の結合アッセイの結果を表 I に示す。2 炭素 (3a) から 4 炭素 (3c) のスペーサ基の長さを増大することによって、 σ_1 受容体に対する親和性において 69 倍の増大、 σ_2 受容体に対する親和性において 15 倍の増大、および化合物の親油性の尺度であるログ D 値において 0.5 単位の増加をもたらす (表 I)。4 つの炭素スペーサを持つ 5 つの化合物 (3c ~ f) のうちの 4 つは、2 つの炭素スペーサ ($K_i = 22, 750\text{ nM}$) を有する化合物 (3a) よりも σ_1 受容体に対して高い親和性を有したが (それらの K_i 値は $330 \sim 2, 150\text{ nM}$ の範囲)、 σ_2 受容体に対する 3c ~ f の親和性は、比例してさらに増加し (それらの K_i 値は $0.26 \sim 6.95\text{ nM}$ の範囲)、それらの $\sigma_2 : \sigma_1$ 比における実質的な増加に至る (表 I)。

【0034】

化合物 3c ~ f の $\sigma_2 : \sigma_1$ 比は、48 ~ 8, 190 まで異なった。化合物 3c ~ f の優れた σ_2 受容体親和性および中度から高度の $\sigma_2 : \sigma_1$ 比は、それらの対応する ^{18}F 標識アナログが、PET を用いた固体腫瘍の σ_2 受容体状態を造影するための有用な放射性トレーサとなることを示した。またそれらの親油性の尺度であるこれらの化合物のログ D 値は、固体腫瘍において高い取り込みに至るべき範囲内である (Xu, J., et al., Eur. J. Pharmacol. 21: 525 (1-3): 8-17, 2005)。

【0035】

【表 1】

表 I. 体外アッセイされた σ_1 および σ_2 受容体に対するベンズアミドアナログ 6a ~ e の親和性 (K_i)

	K _i 値 (nM)			ログ D ^a (pH=7.4)
	σ_1	σ_2	$\sigma_1 : \sigma_2$ 比	
3a	22,750 ± 3,410	102 ± 4	222	2.54
3b	15,300 ± 2,305	386 ± 93	40	3.56
3c	330 ± 25	6.95 ± 1.63	48	3.06
3d	1,076 ± 88	0.65 ± 0.22	1,656	3.89
3e	1,300 ± 225	1.06 ± 0.30	1,230	4.13
3f	2,150 ± 410	0.26 ± 0.07	8,190	3.46

a : プログラム ACD / ログ D を使用して計算した

実施例 6

【0036】

本実施例は、本教示の化合物の体内評価を説明する。すべての動物実験は、ワシントン大学動物研究委員会 (Washington University's Animal Studies Committee) によって確立された研究動物のケアおよび使用のためのガイドライン (Guidelines for the Care and Use of Research Animals) に準拠して行った。EMT-6 マウス乳腺癌細胞 (リン酸緩衝生理食塩水 $100\text{ }\mu\text{L}$ 中 5×10^5 細胞) を雌 Balb/c マウスの肩甲骨領域に皮下的に移植した (およそ 2 カ月齢および $17 \sim 22\text{ g}$ 、Charles River Laboratories)。生体内分布研究は、腫瘍サイズがおよそ 0.2 cm^3 (約 200 mg) である場合に、移植から 7 ~ 10 日後に開始した。

【0037】

生体内分布研究の場合、100～150 μ Lの生理食塩水中、10～120 μ Ciの $[^{18}\text{F}]3\text{c}$ 、 $[^{18}\text{F}]3\text{d}$ 、 $[^{18}\text{F}]3\text{e}$ または $[^{18}\text{F}]3\text{f}$ を、尾静脈を介して、EMT-6腫瘍を担持する雌Balb/cマウスに注射した。少なくとも4匹のマウス群を各時点に使用した。注射から5分、30分、60分および120分後に、マウスを安楽死させ、血液、肺、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、心臓、脳、骨、および腫瘍の試料を除去し、計量して、Beckman Gamma 8000ウェルカウンタにおいてカウントした。カウントした後、組織のグラム当たりの注射用量のパーセンテージ(%ID/g)を計算した。腫瘍/臓器比は、腫瘍の%ID/gを各臓器の%ID/gで割ることによって計算した。

10

【0038】

EMT-6腫瘍を担持するBalb/cマウスにおける生体内分布研究の結果を表IIに示す。すべての4つの標識化合物は、注射後5分で良好な腫瘍取り込みを示し、値はグラム当たりの注射容量の2.5～3.7%(%ID/g)の範囲であった。注射1時間後の腫瘍取り込みは、リガンド $[^{18}\text{F}]3\text{c}$ 、 $[^{18}\text{F}]3\text{d}$ 、 $[^{18}\text{F}]3\text{e}$ および $[^{18}\text{F}]3\text{f}$ のそれぞれに対して高く維持され(それぞれ1.14、2.09、2.72、および2.15%ID/g)、正常組織、脂肪および筋肉のそれと比較して、注射2時間において比較的に高く維持された(それぞれ0.64、0.96、1.92および1.15%ID/g)。これは、PET造影研究のための許容し得る腫瘍：正常組織比をもたらし、例えば、それぞれ注射後2時間で、腫瘍：筋肉比は3～4の範囲、腫瘍：脂肪比は4.5～8の範囲となった。また4つの標識化合物すべての低い骨取り込みも、30分から1時間の時点の間に減少を続け、これらの化合物が体内で有意な脱フッ素を経ないことを示唆する。

20

【0039】

化合物 $[^{18}\text{F}]3\text{f}$ は、静脈注射から2時間後に最高の腫瘍：筋肉比(約8)および腫瘍：脂肪比(約7)を有した(図6)。 $[^{18}\text{F}]3\text{c}$ および $[^{18}\text{F}]3\text{d}$ の腫瘍：脂肪比も高く、静脈注射から2時間後、それぞれ約8および約6に至った。しかしながら、 $[^{18}\text{F}]3\text{c}$ および $[^{18}\text{F}]3\text{d}$ の腫瘍：筋肉比は、 $[^{18}\text{F}]3\text{f}$ のそれよりもはるかに低かった。 $[^{18}\text{F}]3\text{d}$ および $[^{18}\text{F}]3\text{e}$ の腫瘍取り込みは、注射から1時間後および2時間後の両方において $[^{18}\text{F}]3\text{c}$ のそれより高いが、これらの放射性トレーサは、 $[^{18}\text{F}]3\text{c}$ よりも血液からはるかにゆっくりと除去され(表II)、PET造影剤として $[^{18}\text{F}]3\text{c}$ よりも望ましくない。中度から高度の腫瘍：正常組織比および $[^{18}\text{F}]3\text{c}$ および $[^{18}\text{F}]3\text{f}$ の迅速な血液からの除去は、これらの放射性トレーサがPETを用いる固体腫瘍の造影に対する最善の候補である可能性が高いことを示唆する。その結果、これら2つの放射性トレーサをさらなる研究のために選択して、PETを用いて固体腫瘍を検出し、それらの $_{2}$ 受容体を造影することに対する適切性を評価する。

30

【0040】

【表 2】

表 I I . E M T - 6 腫瘍を担持する雌 B a l b / c マウスにおける $[^{18}\text{F}]$ 3 c - f の生体内分布

	5分	30分	60分	120分	5分	30分	60分	120分			
		$[^{18}\text{F}]\text{3c}$				$[^{18}\text{F}]\text{3d}$					
血液	2.49 ± 0.49	1.16 ± 0.10	0.56 ± 0.08	0.35 ± 0.05	3.57 ± 0.43	2.81 ± 0.32	1.69 ± 0.63	0.52 ± 0.10	10		
肺	10.26 ± 0.71	2.36 ± 0.19	0.88 ± 0.12	0.43 ± 0.07	12.08 ± 1.98	3.08 ± 0.23	1.60 ± 0.27	0.51 ± 0.08			
肝臓	23.33 ± 4.22	10.51 ± 0.87	4.14 ± 0.55	2.05 ± 0.43	32.60 ± 3.96	13.12 ± 1.39	5.69 ± 0.54	2.30 ± 0.33			
腎臓	29.18 ± 1.92	6.86 ± 0.45	2.51 ± 0.51	0.87 ± 0.13	42.94 ± 3.34	17.55 ± 2.75	6.92 ± 1.61	1.12 ± 0.16			
筋肉	1.86 ± 0.08	0.70 ± 0.19	0.34 ± 0.05	0.24 ± 0.08	1.95 ± 0.19	0.98 ± 0.18	0.58 ± 0.11	0.28 ± 0.10	20		
脂肪	1.95 ± 0.33	0.59 ± 0.13	0.22 ± 0.04	0.08 ± 0.02	2.85 ± 0.47	0.96 ± 0.13	0.38 ± 0.05	0.15 ± 0.06			
心臓	3.73 ± 0.15	1.15 ± 0.06	0.55 ± 0.07	0.27 ± 0.04	3.74 ± 0.37	1.55 ± 0.11	1.04 ± 0.21	0.40 ± 0.07			
脳	0.76 ± 0.06	0.27 ± 0.05	0.18 ± 0.03	0.12 ± 0.02	1.09 ± 0.11	0.40 ± 0.03	0.32 ± 0.05	0.20 ± 0.03			
骨	2.49 ± 0.19	0.96 ± 0.15	0.55 ± 0.07	0.45 ± 0.11	2.90 ± 0.39	1.17 ± 0.06	1.12 ± 0.16	1.28 ± 0.28	30		
腫瘍	3.67 ± 0.45	2.54 ± 0.27	1.14 ± 0.10	0.64 ± 0.10	3.28 ± 0.41	2.59 ± 0.19	2.09 ± 0.28	0.96 ± 0.24			
		$[^{18}\text{F}]\text{3e}$				$[^{18}\text{F}]\text{3f}$					
血液	4.60 ± 0.44	4.30 ± 0.59	3.39 ± 0.29	1.92 ± 0.59	1.82 ± 0.25	1.23 ± 0.28	0.65 ± 0.09	0.28 ± 0.01			
肺	9.71 ± 0.83	4.07 ± 0.46	2.34 ± 0.12	1.36 ± 0.24	18.47 ± 3.07	3.75 ± 0.58	1.51 ± 0.13	0.74 ± 0.03	40		
肝臓	37.26 ± 4.88	17.35 ± 2.72	7.31 ± 0.98	4.25 ± 1.56	15.21 ± 2.21	10.73 ± 2.98	5.57 ± 0.31	2.61 ± 0.69			
腎臓	36.07 ± 2.28	17.43 ± 1.95	9.36 ± 0.90	3.92 ± 0.98	19.98 ± 1.66	7.73 ± 2.25	3.50 ± 0.80	1.34 ± 0.10			
筋肉	1.52 ± 0.10	1.12 ± 0.05	0.83 ± 0.04	0.60 ± 0.11	2.50 ± 0.33	0.73 ± 0.14	0.40 ± 0.07	0.15 ± 0.01			
脂肪	2.32 ± 0.46	1.04 ± 0.06	0.62 ± 0.10	0.44 ± 0.08	4.13 ± 0.86	1.36 ± 0.50	0.47 ± 0.07	0.17 ± 0.05	40		
心臓	3.22 ± 0.27	2.37 ± 0.29	1.61 ± 0.11	1.00 ± 0.23	5.60 ± 0.45	1.54 ± 0.31	0.69 ± 0.06	0.39 ± 0.04			
脳	0.55 ± 0.04	0.44 ± 0.04	0.36 ± 0.02	0.37 ± 0.06	0.71 ± 0.09	0.27 ± 0.04	0.14 ± 0.02	0.08 ± 0.01			
骨	2.59 ± 0.28	1.31 ± 0.14	0.99 ± 0.07	1.67 ± 0.27	2.23 ± 0.56	2.01 ± 0.53	0.93 ± 0.16	0.59 ± 0.09			
腫瘍	2.54 ± 0.62	2.81 ± 0.62	2.72 ± 0.13	1.92 ± 0.10	3.05 ± 0.43	3.11 ± 0.16	2.15 ± 0.25	1.15 ± 0.23			

本実施例は、本教示の化合物による α_2 受容体の体内結合の特異性を説明する。

【0042】

[^{18}F] 3c および [^{18}F] 3f の体内結合が α_2 受容体に特異的であることを示すために、担体無添加用量のこれらの放射性トレーサを、EMT-6 腫瘍を担持するマウスに、 α_1 および α_2 受容体に対する高い親和性を示すシグマリガンドの N-(4-フルオロベンジル)ピペリジニル-4-(3-プロモフェニル)アセトアミド(YUN-143)と、混注した。YUN-143 と [^{18}F] 3c または [^{18}F] 3f のいずれかを混注することによって、注射後 1 時間における腫瘍：筋肉比および腫瘍：脂肪比が有意に減少した(約 50%) (図 7)。

【0043】

腫瘍担持マウスにおけるこれらの遮断研究は、1 mg/kg の低温の N-(4-フルオロベンジル)ピペリジニル-4-(3-プロモフェニル)アセトアミド(YUN-143)を [^{18}F] 3c または [^{18}F] 3f と混注することによって行った。YUN-143 は、 α_1 および α_2 受容体両方に対して高い親和性を有し、シグマ受容体遮断研究に日常的に使用される(Mach, R. H., et al., Nucl Med Biol. 28: 451-458, 2001; Bowen, W. D. et al., Eur. J. Pharmacol. 278: 257-260, 1995; Bonhaus, D. W. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 267: 961, 1993)。すべてのマウスを放射性トレーサの注射 60 分後に安楽死させ、腫瘍：臓器比は、前述のように決定した。図 7 に表されるデータは、[^{18}F] 3c および [^{18}F] 3f 両方が、体内で選択的に α_2 受容体に結合することを示す。

実施例 8

【0044】

本実施例は、造影剤としての本教示の放射性リガンドの使用を説明する。

【0045】

本教示の放射性リガンドを、固体腫瘍の α_2 受容体状態を決定するための PET 造影剤として使用する実行可能性を確認するために、EMT-6 腫瘍を担持する雌 Balb/c マウスにおいて [^{18}F] 3c または [^{18}F] 3f のいずれかを使用する CT/PET 研究をマイクロ PET-F220 (CTI-Concorde Microsystems Inc.) および MicroCAT-II システム (ImTek Inc.) で行った。該マイクロ PET 研究の場合、各マウスに約 0.25 mCi の [^{18}F] 3c または [^{18}F] 3f のいずれかを尾静脈を介して注射し、1 時間後に造影した。MicroCAT 画像も PET 画像とともに取得および重ね合わせて、放射性トレーサの正確な解剖学的位置を決定した。

【0046】

これらの研究において、EMT-6 腫瘍は、どちらの放射性リガンドを使用しても容易に同定でき、したがってこれらの放射性リガンドが固体腫瘍を検出し、それらの α_2 受容体の状態を PET で造影するために許容される薬剤であることを示している(図 8)。

実施例 9

【0047】

本実施例は、置換 2-ヒドロキシ安息香酸アミド類、化合物 2a-e、特に化合物 2a の合成のための一般的な方法を説明する。

【0048】

N-[2-(6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-エチル]-2-ヒドロキシ-5-メチル-ベンズアミド(化合物 2a)を合成するために、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(432.6 mg、2.1 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(283.8 mg、2.10 mmol)を、氷水浴で冷却した、30 ml ジクロロメタン中の 1a(472.0 mg、2.0 mmol)および 2-ヒドロキシ-5-メチル-安息香酸(152 mg、2.0 mmol)溶液に添加した。該反応混合物を一晩攪拌した後、20%メタノールおよび 80%エチルエーテルを移

10

20

30

40

50

動相として用いる薄層クロマトグラフィーを使用する産生物の解析は、該反応が完了したことを示した。該反応の完了後、別の50mlジクロロメタンを該混合物に添加した。次いで、有機溶媒を水性飽和NaHCO₃溶液および塩水で連続して洗浄した。該有機溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒の除去後に、20%メタノールおよび80%エチルエーテルを移動相として用いるカラムクロマトグラフィーで粗生成物を精製した。2aの収率は37.1%であった。精製された生成物の¹H-NMRスペクトル(300MHz、CDCl₃)は、2.25(s, 3H)、2.75-2.95(m, 6H)、3.58-3.65(m, 4H)、3.82-3.83(s, 6H)、6.48-6.51(s, 1H)、6.62-6.63(s, 1H)、6.82-6.85(d, 1H)、7.02(s, 1H)、7.08(s, 1H)、7.20(d, 1H)であった。LCMS m/e: 371.2 (M+H)。

実施例10

【0049】

本実施例は、5-ブロモ-N-[4-(6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-ブチル]-2-ヒドロキシ-3-メトキシ-ベンズアミド(化合物2b)の合成を説明する。

【0050】

化合物2bは、2aに関して前述のように、5-ブロモ-2-ヒドロキシ-3-メトキシ-安息香酸および1bから調製した。2bの収率は16.7%であった。精製された生成物の¹H-NMRスペクトル(300MHz、CDCl₃)は、1.73-1.76(m, 4H)、2.57-2.59(m, 2H)、2.76-2.81(m, 4H)、3.45-3.47(m, 2H)、3.58-3.61(m, 2H)、3.82(s, 3H)、3.86(s, 3H)、3.88(s, 3H)、6.48-6.51(t, 1H)、6.56-6.59(t, 1H)、6.97-7.00(m, 1H)、7.07-7.10(m, 1H)であった。LCMS m/e: 493.10 (M+H)。

実施例11

【0051】

本実施例は、N-[4-(6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-ブチル]-2-ヒドロキシ-5-メチル-ベンズアミド(化合物2c)の合成を説明する。

【0052】

化合物2cは、2aに関して前述のように、2-ヒドロキシ-5-メチル安息香酸および1bから調製した。2cの収率は45%であった。精製された生成物の¹H-NMRスペクトル(300MHz、CDCl₃)は、1.75(m, 4H)、2.12(s, 3H)、2.58(m, 2H)、2.75-2.77(m, 2H)、2.82-2.84(m, 2H)、3.40-3.50(m, 2H)、3.58(s, 2H)、3.83(s, 3H)、3.85(s, 3H)、6.50(s, 1H)、6.60(s, 1H)、6.85-6.88(d, 1H)、7.06(s, 1H)、7.13-7.16(d, 2H)、7.61(s, 1H)であった。LCMS m/e: 399.20 (M+H)。

実施例12

【0053】

本実施例は、N-[4-(6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-ブチル]-2-ヒドロキシ-5-ブロモ-ベンズアミド(化合物2d)の合成を説明する。

【0054】

化合物2dは、2aに関して前述のように、5-ブロモ-2-ヒドロキシ-安息香酸および1bから調製した。2dの収率は28.0%であった。精製された生成物の¹H-NMRスペクトル(300MHz、CDCl₃)は、1.71-1.81(m, 4H)、2.55-2.85(m, 6H)、3.44-3.48(m, 2H)、3.58-3.60(m, 2H)、3.82(s, 3H)、3.89(s, 3H)、6.50(s, 1H)、6

・ 5.9 (s, 1H)、6.82-6.84 (d, 1H)、7.30-7.40 (d, 1H)、7.52 (d, 1H)、8.30 (s, 1H)であった。Anal. (C₂₂H₂₇BrN₂O₄・1.25H₂O) C、H、N。

実施例 13

【0055】

本実施例は、N-[4-(6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-yl)-ブチル]-2-ヒドロキシ-5-ヨード-ベンズアミド(2e)の合成を説明する。

【0056】

化合物 2e は、2a に関して前述のように、2-ヒドロキシ-5-ヨード-安息香酸および 1b から調製した。2e の収率は、27.0%であった。精製された生成物の ¹H-NMR スペクトル (300 MHz、CDCl₃) は、1.69-1.81 (m, 4H)、2.54-2.65 (m, 2H)、2.75-2.83 (m, 2H)、3.44-3.48 (m, 2H)、3.58 (s, 2H)、3.82 (s, 3H)、3.85 (s, 3H)、6.50 (s, 1H)、6.58 (s, 1H)、6.70-6.74 (d, 1H)、7.54-7.55 (d, 1H)、7.65-7.67 (d, 1H)、8.20 (s, 1H) であった。Anal. (C₂₂H₂₇IN₂O₄・0.75H₂O) C、H、N。

実施例 14

【0057】

本実施例は、置換 2-(2-フルオロエトキシ)安息香酸アミド類、3a-e、特に化合物 3a の合成のための一般的な方法を説明する。

【0058】

[N-(6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-エチル]-2-(2-フルオロ-エトキシ)-5-メチル-ベンズアミド(化合物 3a) を合成するために、炭酸カリウム (792.5 mg、4.88 mmol) を、アセトン (60 mL) 中の 2a (278 mg、0.75 mmol) および 2-ブロモ-1-フルオロエタン (620 mg、4.88 mmol) の溶液に添加した。5%メタノールおよび 95%エチルエーテルを移動相として用いる薄層クロマトグラフィーによって反応の完了が決定されるまで、該反応混合物を 48 時間還流させた。該溶媒を蒸発させて、水 30 mL をフラスコに添加し、次いで、ジクロロメタン (25 mL × 3) を用いて混合物を抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、5%メタノールおよび 95%エチルエーテルを移動相として使用する、カラムクロマトグラフィーによって粗生成物を精製した。3a の収率は 90%であった。精製された生成物の ¹H-NMR スペクトル (300 MHz、CDCl₃) は、2.33 (s, 3H)、2.64-2.80 (m, 6H)、3.63-3.75 (m, 4H)、3.84 (s, 3H)、3.86 (s, 3H)、4.16 (m, 1H)、4.21 (m, 1H)、4.41 (m, 1H)、4.60 (m, 1H)、6.55 (s, 1H)、6.61 (s, 1H)、6.78-6.81 (d, 1H)、7.20 (d, 1H)、8.00 (s, 1H)、8.28 (s, 1H) であった。LCMS m/e: 417.22 (M+H)。体外結合実験の場合は、遊離基を塩酸塩に変換した。m.p. 159-161。Anal. (C₂₃H₃₀ClFN₂O₄)。C、H、N。

実施例 15

【0059】

本実施例は、5-ブロモ-N-[4-(6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-ブチル]-2-(2-フルオロ-エトキシ)-3-メトキシ-ベンズアミド(化合物 3b) の合成を説明する。

【0060】

化合物 3b は、3a に関して前述のように、2b から調製した。収率は 50%であった。精製された生成物の ¹H-NMR スペクトル (300 MHz、CDCl₃) は、1.64 (m, 4H)、2.48-2.52 (t, 3H)、2.64-2.66 (t, 3H)、2.74-2.78 (t, 3H)、3.42-3.55 (m, 4H)、3.79-3.8

7 (m, 9H)、4.19 - 4.22 (t, 2H)、4.29 - 4.32 (t, 2H)、4.58 - 4.61 (t, 2H)、4.74 - 4.77 (t, 2H)、6.47 (s, 1H)、6.54 (s, 1H)、7.07 (d, 1H)、7.78 (d, 1H)、8.10 (s, 1H)であった。体外結合実験の場合は、遊離基をシュウ酸塩に変換した。m.p. 127 - 129。LCMS m/e: 590.30 (M+Li)。Anal. (C₂₆H₃₃BrFN₂O₇)。

実施例 16

【0061】

本実施例は、N-[6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル-ブチル]-2-(2-フルオロ-エトキシ)-5-メチル-ベンズアミド(化合物3c)の合成を説明する。

10

【0062】

化合物3cは、3aに関して前述のように、2cから調製した。3cの収率は67%であった。精製された生成物の¹H-NMRスペクトル(300MHz、CDCl₃)は、1.67-2.00 (m, 4H)、2.33 (s, 3H)、2.51-2.56 (t, 3H)、2.67-2.72 (t, 3H)、2.78-2.82 (t, 3H)、3.48-3.54 (m, 4H)、3.82 (s, 3H)、3.83 (s, 3H)、4.21-4.24 (t, 1H)、4.30-4.33 (t, 1H)、4.68-4.71 (t, 1H)、4.84-4.87 (t, 1H)、6.49 (s, 1H)、6.57 (s, 1H)、6.79-6.82 (d, 1H)、7.20 (m, 1H)、7.96 (s, 1H)、7.99-7.80 (d, 1H)であった。LCMS m/e: 445.25 (M+H)。体外結合実験の場合は、遊離基をシュウ酸塩に変換した。m.p. 131-133。Anal. (C₂₆H₃₄FN₂O₆)。

20

実施例 17

【0063】

本実施例は、N-[4-(6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-ブチル]-2-(2-フルオロ-エトキシ)-5-プロモ-ベンズアミド(化合物3d)の合成を説明する。

【0064】

化合物3dは、3aに関して前述のように、2dから調製した。3dの収率は38.90%であった。精製された生成物の¹H-NMRスペクトル(300MHz、CDCl₃)は、1.57-1.80 (m, 4H)、2.62-2.66 (m, 3H)、2.78-2.82 (m, 3H)、3.48-3.51 (m, 2H)、3.60-3.64 (m, 2H)、3.82 (s, 3H)、3.83 (s, 3H)、4.21-4.25 (t, 1H)、4.31-4.35 (t, 1H)、4.70-4.74 (t, 1H)、4.86-4.90 (t, 1H)、6.49 (s, 1H)、6.57 (s, 1H)、6.78-6.82 (d, 1H)、7.48-7.52 (d, 1H)、7.96 (s, 1H)、8.26 (d, 1H)であった。LCMS m/e: 509.1 (M+H)。体外結合実験の場合は、遊離基をシュウ酸塩に変換した。m.p. 119-121。Anal. (C₂₅H₃₁BrFN₂O₆)。

30

40

実施例 18

【0065】

本実施例は、N-[4-(6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-ブチル]-2-(2-フルオロ-エトキシ)-5-ヨード-ベンズアミド(化合物3e)の合成を示す。

【0066】

化合物3eは、3aに関して前述のように、2eから調製した。3eの収率は41.4%であった。精製された生成物の¹H-NMRスペクトル(300MHz、CDCl₃)は、1.61-1.72 (m, 4H)、2.46-2.52 (m, 2H)、2.67-2.71 (m, 2H)、2.76-2.78 (m, 2H)、3.41-3.47 (m, 2H)、

50

3.52 (t, 2H)、3.80 (s, 3H)、3.83 (s, 3H)、4.19-4.21 (m, 1H)、4.27-4.31 (m, 1H)、4.67-4.71 (m, 1H)、4.83-4.86 (m, 1H)、6.46 (s, 1H)、6.55 (s, 1H)、6.62-6.66 (d, 1H)、7.62-7.67 (m, 1H)、7.87 (s, 1H)、8.40-8.41 (d, 1H)であった。LCMS m/e: 557.13 (M+H)。体外結合実験の場合は、遊離基をシュウ酸塩に変換した。m.p. 121-123。Anal. (C₂₅H₃₁FIN₂O₆)。

実施例 19

【0067】

本実施例は、置換5-プロモ-安息香酸誘導体をそれらの置換5-トリブチルスタンニル安息香酸誘導体、特に化合物3gに合成するための一般的な方法を説明する。

【0068】

N-[4-(6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-ブチル]-2-(2-フルオロ-エトキシ)-3-メトキシ-5-トリブチルスタンニル-ベンズアミド(化合物3g)を合成するために、20mlの新たに蒸留したトルエン中の3b(200mg, 0.371mmol)の溶液を介して、窒素を5~10分間泡立てた。該システム全体をアルミホイルで被覆した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)[(PPh₃)₄Pd(0)](42mg, 0.036mmol)およびビス(トリブチルスズ)[Sn(C₄H₉)₃]₂(575mg, 0.99mmol)を反応混合物に添加し、油浴を用いて110℃で一晩加熱した。45%ヘキサン、45%エチルエーテル、および10%メタノールを移動相として用いる薄層クロマトグラフィーを使用して、該反応がいつ完了したか評価した。該反応を停止させた後、粗生成物をシリカゲルカラム上で精製し、スズ中間物3gを単離した。3gの収率は64%であった。精製された生成物の¹H-NMRスペクトル(300MHz、CDCl₃)は、0.87-1.58(m, 27H)、1.61-1.69(m, 4H)、2.56(s, 2H)、2.72(s, 2H)、2.81-2.82(s, 2H)、3.47-3.49(d, 2H)、3.57(s, 2H)、3.83(s, 6H)、3.88(s, 3H)、4.25(d, 1H)、4.37(s, 1H)、4.62-4.65(s, 1H)、4.78-4.81(s, 1H)、6.51(s, 1H)、6.58(s, 1H)、7.81(s, 1H)、8.07(s, 1H)であった。LCMS m/e: 747.60 (M-H)であった。

実施例 20

【0069】

本実施例は、安息香酸誘導体のスズ前駆体をそれらの対応するヨード置換安息香酸誘導体、特に化合物3fに変換するための一般的な方法を説明する。

【0070】

(N-[4-(6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-ブチル]-2-(2-フルオロ-エトキシ)-3-メトキシ-5-ヨード-ベンズアミド(3f)を合成するために、溶液の色が持続するまで、CHCl₃(5mL, 0.5M)中のヨード溶液を、20ml CH₂Cl₂中のスズ前駆体3g(258mg, 0.34mmol)の溶液に滴下添加した。該反応物を室温で30分間攪拌し、該溶液が無色になるまで、5%水性NaHSO₃の溶液を添加した。該混合物をCH₂Cl₂で抽出し、有機層を塩水で洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥させた。次いで、該有機層を真空下で濃縮し、シリカゲルカラムを使用して15%メタノールおよび85%エーテルを移動相として用いて精製し、3fを単離した。3fの収率は36%であった。精製された生成物の¹H-NMRスペクトル(300MHz、CDCl₃)は、1.60-1.80(m, 2H)、1.80-2.10(m, 4H)、3.19-3.2(m, 2H)、3.40-3.50(m, 2H)、3.68(m, 2H)、3.83(m, 2H)、3.92(s, 3H)、3.95(s, 3H)、3.99(s, 3H)、4.26(t, 1H)、4.37(s, 1H)、4.65(s, 1H)、4.80(s, 1H)、6.50(s, 1H)、

6.58 (s, 1H)、7.28 (d, 1H)、8.02 (d, 1H)、8.21 (s, 1H)であった。LCMS m/e: 587.14 (M+H)。体外結合実験の場合は、遊離基をシュウ酸塩に変換した。m.p. 125 - 127。Anal. (C₂₆H₃₃FIN₂O₇)。

実施例 2 1

【0071】

本実施例は、置換 2 - ヒドロキシ安息香酸誘導体をそれらの置換 2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 安息香酸アミド、特に化合物 4 c に変換するための一般的な方法を説明する。

【0072】

N - [4 - 6, 7 - ジメトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル - ブチル] - 2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 5 - メチル - ベンズアミド (化合物 4 c) を合成するために、無水炭酸カリウム (546.0 mg, 3.26 mmol) を 60 mL のアセトン中の 2 c (200.0 mg, 0.5 mmol) および 2 - 酢酸プロモエチル (547.0 mg, 3.27 mmol) の溶液に添加した。窒素下で、48 時間、該反応混合物を還流させた。48 時間後、15%メタノールおよび85%エーテルを移動相として用いる薄層クロマトグラフィーは、該反応が完了したことを示した。該溶媒を蒸発させた後、残渣を 30 mL の水に溶解し、酢酸エチル (20 x 3 mL) で抽出した。次いで、有機構成要素を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮し、最終産物を精製して 2 - {2 - [4 - (6, 7 - ジメトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル) - ブチルカルバモイル] - 4 - メチル - フェノキシ} - エチルエステルを単離した。この中間物の収率は 82.2% であった。精製された生成物の ¹H - NMR スペクトル (300 MHz、CDCl₃) は、1.70 (m, 4H)、2.01 (s, 3H)、2.33 (s, 3H)、2.56 (m, 2H)、2.71 - 2.73 (m, 2H)、2.81 (m, 2H)、3.50 - 3.52 (m, 2H)、3.55 (s, 2H)、3.83 (s, 3H)、3.84 (s, 3H)、4.23 (t, 2H)、4.50 (t, 2H)、6.50 (s, 1H)、6.58 (s, 1H)、6.78 - 6.82 (d, 1H)、7.18 - 7.25 (d, 1H)、7.95 (s, 1H)、8.02 (s, 1H) であった。

【0073】

20 mL のメタノールおよび 10 mL の水中のこの中間物 (182 mg, 0.375 mmol) の溶液に、NaOH (30 mg, 0.75 mmol) を添加した。反応が完了するまで反応混合物を一晩撹拌した。次いで、0.375 mL の 2N HCl を添加して、溶液を中和した。該溶媒を蒸発させた後、残渣を 60 mL の酢酸エチルに溶解した。該溶液を最初に水、次いで、塩水で洗浄し、最後に無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。該溶媒を蒸発させた後、粗生成物をシルカゲルカラム上で精製した。4 c の収率は 96% であった。精製された生成物の ¹H - NMR スペクトル (300 MHz、CDCl₃) は、1.68 - 1.85 (m, 4H)、2.39 (s, 3H)、2.45 (s, 1H)、2.51 - 2.61 (m, 2H)、2.80 - 2.87 (m, 4H)、3.45 - 3.61 (m, 4H)、3.76 - 3.80 (t, 2H)、3.83 (s, 3H)、3.85 (s, 3H)、3.83 (s, 3H)、4.05 - 4.08 (t, 2H)、6.49 (s, 1H)、6.60 (s, 1H)、6.79 - 6.83 (d, 1H)、7.15 - 7.19 (d, 2H)、7.93 (s, 1H)、8.30 (s, 1H) であった。

実施例 2 2

【0074】

本実施例は、5 - プロモ - N - [4 - (6, 7 - ジメトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル) - ブチル] - 2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - ベンズアミド (化合物 4 d) の合成を示す。

【0075】

化合物 4 d は、4 c に関して前述のように、2 d から調製した。化合物 4 d の収率は 70% であった。精製された生成物の ¹H - NMR スペクトル (300 MHz、CDCl₃)

) は、1.65 - 1.90 (m, 4H)、2.66 - 2.70 (m, 2H)、2.92 (m, 4H)、3.51 - 3.54 (m, 2H)、3.72 (m, 2H)、3.72 - 3.81 (t, 2H)、3.83 (s, 3H)、3.85 (s, 3H)、4.05 - 4.09 (t, 2H)、6.51 (s, 1H)、6.60 (s, 1H)、6.77 - 6.81 (d, 1H)、7.44 - 7.48 (d, 2H)、8.17 (s, 1H)、8.30 (s, 1H) であった。

実施例 23

【0076】

本実施例は、N - [4 - (6 , 7 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - ブチル] - 2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 5 - ヨード - ベンズアミド (化合物 4 e) の合成を説明する。

10

【0077】

化合物 4 e は、4 c に関して前述のように、2 e から調製した。4 e の収率は 77 % であった。精製された生成物の ^1H - NMR スペクトル (300 MHz、 CDCl_3) は、1.60 - 1.90 (m, 4H)、2.63 - 2.66 (m, 3H)、2.90 (s, 2H)、3.52 - 3.55 (m, 2H)、3.70 (m, 2H)、3.79 - 3.82 (t, 2H)、3.83 (s, 3H)、3.85 (s, 3H)、4.08 - 4.10 (t, 2H)、6.50 (s, 1H)、6.60 (s, 1H)、6.67 - 6.70 (d, 1H)、7.60 - 7.70 (d, 1H)、8.30 (s, 1H)、8.40 - 8.41 (d, 1H) であった。

20

実施例 24

【0078】

本実施例は、本教示の置換 2 - ヒドロキシ - エトキシ安息香酸アミドをそれらのメタンスルホン酸エステル、特に化合物 5 c に変換するための一般的な方法を説明する。

【0079】

2 - (2 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) ブチルカルバモイル) - 4 - メチルフェノキシ) エチルメタンスルホン酸 (化合物 5 c) を合成するために、塩化メタンスルホン酸 (120 mg , 1.04 mmol) を氷浴冷却した 30 ml ジクロロメタン中の 4 c (354 mg , 0.8 mmol) およびトリエチルアミン (242 mg , 2.4 mmol) の溶液に添加した。5 % メタノールおよび 95 % ジクロロメタンを移動相として使用する薄層クロマトグラフィーが該反応の完了を示すまで、該反応混合物を 3 時間撹拌した。3 時間後、20 mL のジクロロメタンを添加し、溶液を最初に飽和炭酸ナトリウム水溶液 (20 mL \times 3)、次いで、塩水で洗浄し、最後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した。該溶媒を蒸発させた後、粗生成物をシリカゲルカラム上で精製し、5 c を単離した。5 c の収率は 81.6 % であった。精製された生成物の ^1H - NMR スペクトル (300 MHz、 CDCl_3) は、2.07 - 2.10 (m, 4H)、2.71 (s, 3H)、2.80 - 3.00 (m, 2H)、3.08 - 3.20 (m, 4H)、3.40 (m, 3H)、3.80 - 4.00 (m, 4H)、4.20 (s, 3H)、4.22 (s, 3H)、4.60 - 4.68 (t, 2H)、4.95 - 4.97 (t, 2H)、6.88 (s, 1H)、6.95 (s, 1H)、7.15 - 7.18 (d, 1H)、7.50 - 7.60 (d, 1H)、8.20 (s, 1H)、8.19 (s, 1H) であった。Anal. ($\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$) C、H、N。

30

40

実施例 25

【0080】

本実施例は、2 - (4 - ブロモ - 2 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) ブチルカルバモイル) フェノキシ) エチルメタンスルホン酸エチル (化合物 5 d) の合成を説明する。

【0081】

化合物 5 d は、5 c に関して前述のように、4 d から調製した。5 d の収率は 77 % であった。精製された生成物の ^1H - NMR スペクトル (300 MHz、 CDCl_3) は、

50

1.72-1.75 (m, 4H)、2.61-2.68 (m, 2H)、2.85 (s, 3H)、3.05 (s, 2H)、3.42-3.58 (m, 4H)、3.68 (s, 2H)、3.82 (s, 3H)、3.83 (s, 3H)、4.29 (t, 2H)、4.60 (t, 2H)、6.50 (s, 1H)、6.57 (s, 1H)、6.70-6.77 (d, 1H)、7.45-7.55 (d, 1H)、7.95 (s, 1H)、8.20-8.22 (d, 1H)であった。LCMS m/e: 585.10 (M+H)。

実施例 26

【0082】

本実施例は、2-(2-(4-(6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブチルカルバモイル)-4-ヨードフェノキシ)メタンスルホン酸エチル(化合物5e)の合成を説明する。

10

【0083】

化合物5eは、5cに関して前述のように、4eから調製した。5eの収率は80%であった。精製された生成物の¹H-NMRスペクトル(300MHz、CDCl₃)は、1.60-1.80 (m, 4H)、2.52-2.55 (m, 2H)、2.67-2.70 (m, 2H)、2.70-2.78 (m, 2H)、3.02 (s, 3H)、3.46-3.52 (m, 4H)、3.82 (s, 3H)、3.83 (s, 3H)、4.23-4.26 (t, 2H)、4.56-4.60 (t, 2H)、6.48 (s, 1H)、6.55 (s, 1H)、6.60-6.64 (d, 1H)、7.64-7.68 (d, 1H)、7.85 (s, 1H)、8.38-8.39 (d, 1H)であった。LCMS m/e: 633.10 (M+H)。

20

実施例 27

【0084】

本実施例は、2-(2-アセトキシ-エトキシ)-5-ブロモ-3-メトキシ-安息香酸メチルエステル(化合物7)の合成を説明する。

【0085】

本化合物を調製するために、最初に1.0mLの98%濃縮硫酸を、50mLのメタノール中5-ブロモ-2-ヒドロキシ-3-メトキシ-安息香酸(化合物6)(1.0g, 4.0mmol)溶液に添加した。20%酢酸エチルおよび80%ヘキサンを移動相として使用する薄層クロマトグラフィーが該反応の完了を示すまで、該反応混合物を一晩還流させた。メタノールを蒸発させた後、残渣を60mLの酢酸エチルに溶解し、飽和NaHCO₃水溶液および次いで、塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、該溶液を濃縮し、粗生成物をシルカゲルカラム上で精製して、中間物5-ブロモ-2-ヒドロキシ-3-メトキシ-安息香酸メチルエステルを単離した。この中間物の収率は94%であった。精製された生成物の¹H-NMRスペクトル(300MHz、CDCl₃)は、3.88 (s, 3H)、3.95 (s, 3H)、7.09 (d, 1H)、7.55 (t, 1H)、10.96 (d, 1H)であった。

30

【0086】

炭酸カリウム(2.90g, 21.0mmol)を60mLのアセトン中の上記中間物(0.84g, 3.23mmol)および2-酢酸プロモエチル(3.5g, 20.96mmol)の溶液に添加した。20%酢酸エチルおよび80%ヘキサンを移動相として使用する薄層クロマトグラフィーが該反応の完了を示すまで、該反応混合物を72時間還流させた。該溶媒を蒸発させた後、残渣を30mLの水に溶解し、次いで、酢酸エチルで抽出した(25mL×3)。該有機溶媒を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、再懸濁して、シリカゲル上で精製した。7の収率は78%であった。精製された生成物の¹H-NMRスペクトル(300MHz、CDCl₃)は、2.10 (s, 3H)、3.86 (s, 3H)、3.88 (s, 3H)、4.21-4.24 (t, 2H)、4.38-4.41 (t, 3H)、7.14 (s, 1H)、7.45 (s, 1H)であった。

40

実施例 28

【0087】

50

本実施例は、2 - (2 - アセトキシ - エトキシ) - 5 - ヨード - 3 - メトキシ - 安息香酸メチルエステル (化合物 8) の合成を説明する。

【0088】

化合物 8 を合成するために、20 mL の新たに蒸留されたトルエン中の 2 - (2 - アセトキシ - エトキシ) - 5 - ブロモ - 3 - メトキシ - 安息香酸メチルエステル (化合物 7) (270 mg、0.778 mmol) を介して、窒素を 5 ~ 10 分間泡立てた。該反応システムは、アルミホイルで被覆した。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) [(PPh₃)₄Pd (0)] (100 mg、0.087 mmol) およびビス (トリブチルスズ) [Sn (C₄H₉)₃]₂ (899 mg、1.55 mmol) を該反応混合物に添加し、撹拌しながら油浴中 110 °C で一晩撹拌した。停止後、15 % 酢酸エチルおよび 85 % ヘキサンを移動相として使用する薄層クロマトグラフィーが該反応の完了を示した。次いで、産生物をシリカゲルカラム上で精製し、スズ前駆体 2 - (2 - アセトキシ - エトキシ) - 3 - メトキシ - 5 - トリブチルスタンニル - 安息香酸メチルエステルを単離した。該スズ前駆体の収率は 37.3 % であった。精製された生成物の ¹H - NMR スペクトル (300 MHz、CDCl₃) は、0.8 - 1.75 (m, 27H)、2.10 (s, 3H)、3.87 (s, 3H)、3.89 (s, 3H)、4.24 - 4.27 (t, 2H)、4.38 - 4.41 (t, 2H)、7.09 - 7.30 (s, 1H)、7.35 (s, 1H) であった。

10

【0089】

CHCl₃ (5 mL、0.5 M) 中のヨード溶液を、20 mL の CH₂Cl₂ 中の上記スズ前駆体 (680 mg、1.22 mmol) 溶液に、該溶液の色が持続するまで滴下添加した。次いで、該反応物を室温で 30 分間撹拌し、該溶液が無色になるまで 5 % 水性 NaHSO₃ のクエンチ溶液を添加した。該混合物を CH₂Cl₂ で抽出し、有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。次いで、該有機層を真空下で凝縮し、シリカゲルカラムを使用して、15 % 酢酸エチルおよび 85 % ヘキサンを移動相として用いて精製した。化合物 8 の収率は 90 % であった。精製された生成物の ¹H - NMR スペクトル (300 MHz、CDCl₃) は、2.10 (s, 3H)、3.85 (s, 3H)、3.88 (s, 3H)、4.21 - 4.25 (t, 2H)、4.37 - 4.41 (t, 2H)、7.29 - 7.30 (s, 1H)、7.63 (s, 1H) であった。

20

実施例 29

30

【0090】

本実施例は、2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 5 - ヨード - 3 - メトキシ - 安息香酸 (化合物 9) の合成を説明する。

【0091】

化合物 9 は、置換 2 - ヒドロキシ安息香酸誘導体をそれらの置換 2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 安息香酸アミドに変換するための一般的な方法において説明されるように、化合物 8 から調製した (実施例 21)。化合物 9 の収率は 81 % であった。精製された生成物の ¹H - NMR スペクトル (300 MHz、CDCl₃) は 3.89 (s, 3H)、3.93 - 3.96 (t, 2H)、4.33 - 4.36 (t, 2H)、7.08 (s, 1H)、7.62 (s, 1H) であった。

40

実施例 30

【0092】

この実施例は、N - [4 - (6, 7 - ジメトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル) - ブチル] - 2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 5 - ヨード - 3 - メトキシ - ベンズアミド (化合物 4f) の合成を説明する。

【0093】

化合物 4f は、置換 2 - ヒドロキシ安息香酸アミド (実施例 9) の合成のための一般的な方法において記載されるように、9 および 1b から調製した。4f の収率は 29 % であった。精製された生成物の ¹H - NMR スペクトル (300 MHz、CDCl₃) は、1.72 - 1.75 (m, 4H)、2.56 (m, 2H)、2.75 - 2.77 (m, 2H)

50

、2.81-2.83 (m, 2H)、3.49-3.51 (m, 2H)、3.55 (s, 2H)、3.56-3.60 (t, 2H)、3.82 (s, 3H)、3.83 (s, 3H)、3.85 (s, 3H)、4.06-4.10 (t, 2H)、6.47 (s, 1H)、6.57 (s, 1H)、6.90 (s, 1H)、7.57 (s, 1H)、7.70-7.80 (s, 1H)であった。

実施例 3 1

【0094】

本実施例は、2 - (2 - (4 - (6, 7 - ジメトキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル)ブチルカルバモイル) - 4 - ヨード - 6 - メトキシフェノキシ)メタンスルホン酸エチル (化合物 5 f) の合成を説明する。

10

【0095】

化合物 5 f は、本教示の置換 2 - ヒドロキシ - エトキシ安息香酸アミドをそれらのメタンスルホン酸エステル (実施例 2 4) に変換するための一般的な方法において記載されるように、4 f から調製した。5 f の収率は 61% であった。精製された生成物の ^1H - NMR スペクトル (300 MHz、 CDCl_3) は、1.72 (m, 4H)、2.55 (s, 2H)、2.70 (d, 2H)、2.76 (d, 2H)、3.05 (s, 3H)、3.85 (m, 9H)、4.26 (m, 2H)、4.49 (m, 2H)、6.49 (s, 1H)、6.55 (s, 1H)、6.93 (d, 1H)、7.51 (m, 1H)、8.02 (s, 1H) であった。LCMS m/e: 663.20 (M+H)。Anal. ($\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{FIN}_2\text{O}_5$) C: 算出値 51.20、実測値 36.61、C: 算出値 5.50、実測値 4.34、N: 算出値 4.78、実測値 3.12。

20

実施例 3 2

【0096】

本実施例は、 $[\text{}^{18}\text{F}]$ フルオリドの生産を説明する。

【0097】

$[\text{}^{18}\text{F}]$ フルオリドは、JSW BC-16/8 (Japan Steel Works) または CS-15 シクロトロン (Cyclotron Corp) のいずれかを使用し、濃縮 18O 水 (95%) [反応: $18\text{O}(\text{p}, \text{n})\text{}^{18}\text{F}$] のプロトン照射によって、当施設で生産した。

実施例 3 3

30

【0098】

本実施例は、置換 2 - (2 - フルオロエトキシ)安息香酸アナログを、 ^{18}F 、特に $[\text{}^{18}\text{F}]$ (N - [4 - (6, 7 - ジメトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル) - ブチル] - 2 - (2 - フルオロ - エトキシ) - 3 - メトキシ - 5 - ヨード - 安息香酸 (化合物 $[\text{}^{18}\text{F}]$ 3 f) で標識化するための一般的な方法を説明する。

【0099】

この合成の場合、 $[\text{}^{18}\text{F}]$ フッ化物 (100 ~ 150 mCi) を 5 - 6 mg の Kryptofix 222 および 0.75 mg の K_2CO_3 を含有する 10 mL Pyrex ネジキャップチューブに添加した。HPLC グレードのアセトニトリル (3 x 1.0 mL) を使用して、アルゴン気流下 110 ° で、この混合物から水を共沸的に蒸発させた。すべての水を除去した後、DMSO (0.2 mL) 中の前駆体 5 f (1.5 ~ 2.0 mg) 溶液を ^{18}F / Kryptofix 混合物を含有する反応容器に添加した。3 mm ガラスビードを該反応容器に添加して、試料をマイクロ波で照射する場合の均一な熱分散を保証し、特異的に設計された遠隔操作キャッピングステーション上で、該容器が固くキャップされるようにする。ボルテックスした後、25% メタノールおよび 75% ジクロロメタン移動相を用いる薄層クロマトグラフィー走査が、取り込み収率が 40 ~ 60% であることを示すまで、該反応混合物をマイクロ波で 30 ~ 40 秒間、媒体電力 (60 ワット) で照射した。

40

【0100】

6 mL の水を添加および振動させた後、水 (5 ~ 8 mL) の 5% メタノール溶液で以前

50

に洗浄されているC-18逆相Waters Oasisカートリッジ(HLB-6cc)に該溶液を注入した。次いで、該試料を6mLの水で3回洗浄し、未反応のフッ化物を排除した。保持された活性物を5~8mLのアセトニトリルで溶出した。アセトニトリルを容積0.5mL未満になるまで蒸発させた後、該試料をC-18Alltech econosil半分取HPLCカラム(250×10μm)上に載置した。29%アセトニトリルおよび71%の0.1Mギ酸アンモニウム緩衝液を用いて、流速4.5mL/分で生成物を溶出した。[¹⁸F]3fの滞留時間は約33分であった。[¹⁸F]3fを含有する溶液を濃縮し、生理食塩水中で再懸濁して、100μLアリコートを生体内分布および画像研究に使用する前に、品質管理解析に送った。全操作には約2時間を要した。

【0101】

Alltech econosil逆相C-18カラム(250×4.6mm)から成る分析的HPLCシステム上で、pH4.0~4.5の35%アセトニトリルおよび65%0.1Mギ酸アンモニウム緩衝液の移動相を用いて、品質管理解析を行った。流速1.2mL/分で、[¹⁸F]3fは、99%より高い放射性化学的純度で、13.2分で溶出した。標識収率は約30%(減衰訂正)であって、比放射能は2000Ci/mmol以上であった。

実施例34

【0102】

本実施例は、[¹⁸F](N-[4-(6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-ブチル]-2-(2-フルオロ-エトキシ)-5-メチル-ベンズアミド(化合物[¹⁸F]3c)の合成を示す。

【0103】

以下の例外を除いて、化合物[¹⁸F]3cは、[¹⁸F]3fに関して前述のように、5cから調製した。半分取HPLC移動相は、39%のメタノールおよび61%の0.1Mギ酸塩緩衝液であった。流速3.5mL/分において、[¹⁸F]3cは、99%以上の放射性化学的純度で、約33分で溶出した。標識収率は約35%(減衰訂正)であって、比放射能は1500Ci/mmol以上であった。全操作には約2時間を要した。

【0104】

[¹⁸F]3cの化学的特性が、非放射性の標準3cと同一であることを確認するために、両方の化合物を分析的HPLCシステム上で、52%メタノールおよび48%の0.1Mギ酸塩緩衝液の移動相を用いて調べた。流速1.5mL/分において、2つの化合物は滞留時間最大4.7分で共溶出した。

実施例35

【0105】

本実施例は、[¹⁸F](N-[4-(6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-ブチル]-2-(2-フルオロ-エトキシ)-5-プロモ-ベンズアミド(化合物[¹⁸F]3d)の合成を示す。

【0106】

以下の例外を除いて、化合物[¹⁸F]3dは、[¹⁸F]3fに関して前述のように、5dから調製した。半分取HPLC移動相は、13%のTHFおよび87%の0.1Mギ酸塩緩衝液であった。流速3.5mL/分において、[¹⁸F]3dは、98%以上の高い放射性化学的純度で、約20分で溶出した。標識収率は約30%(減衰訂正)であって、比放射能は1500Ci/mmol以上であった。全操作には約2時間を要した。

【0107】

[¹⁸F]3dの化学的特性が、非放射性の標準3dと同一であることを確認するために、両方の化合物を分析的HPLCシステム上で、38%アセトニトリルおよび62%の0.1Mギ酸塩緩衝液の移動相を用いて調べた。流速1.5mL/分において、2つの化合物は滞留時間約8分で共溶出した。

実施例36

【0108】

10

20

30

40

50

本実施例は、 $[^{18}\text{F}]$ (N - [4 - (6 , 7 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - ブチル] - 2 - (2 - フルオロ - エトキシ) - 5 - ヨード - ベンズアミド (化合物 $[^{18}\text{F}]$ 3 e) の合成を説明する。

【 0 1 0 9 】

以下の例外を除いて、化合物 $[^{18}\text{F}]$ 3 e は、 $[^{18}\text{F}]$ 3 f に関して前述のように、5 e から調製した。半分取 H P L C 移動相は、15 % T H F および 85 % 0 . 1 M ギ酸塩緩衝液であった。流速 6 . 0 m L / 分で、 $[^{18}\text{F}]$ 3 e は、99 % 以上の放射性化学的純度で、約 35 分で溶出した。標識収率は、約 30 % (減衰訂正) であり、比放射能は 1500 Ci / m m o l 以上であった。全操作には約 2 時間を要した。

【 0 1 1 0 】

$[^{18}\text{F}]$ 3 e の化学的特性が、非放射性の標準 3 e と同一であることを確認するために、両方の化合物を分析的 H P L C システム上で、13 % アセトニトリルおよび 87 % の 0 . 1 M ギ酸塩緩衝液の移動相を用いて調べた。流速 2 . 0 m L / 分において、2 つの化合物は滞留時間 15 . 2 分で共溶出した。

実施例 3 7

【 0 1 1 1 】

本実施例は、本教示の種々の化合物の元素分析を提供する。該データを表 V に表す。

【 表 3 】

表 V . 元素分析

化合物	化学式	算出値			測定値		
		C	H	N	C	H	N
2d	$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_4 \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$	54.38	6.12	5.77	54.44	5.74	5.69
2e	$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{IN}_2\text{O}_4 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$	50.44;	5.48	5.35	50.45	5.27	5.24
5c	$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$	59.98	6.97	5.38	59.89	6.94	5.49
3a	$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{ClFN}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	58.66	6.85	5.95	58.94	6.65	6.01
3b	$\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{BrFN}_2\text{O}_7 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$	52.62	5.77	4.72	53.29	6.27	3.98
3c	$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{FN}_2\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$	61.52	7.15	5.52	61.84	6.95	5.27
3d	$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{BrFN}_2\text{O}_6 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$	51.64	5.89	4.82	51.32	5.47	4.59
3e	$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{FIN}_2\text{O}_6 \cdot 1.75\text{H}_2\text{O}$	47.44	5.49	4.43	47.07	5.09	4.11

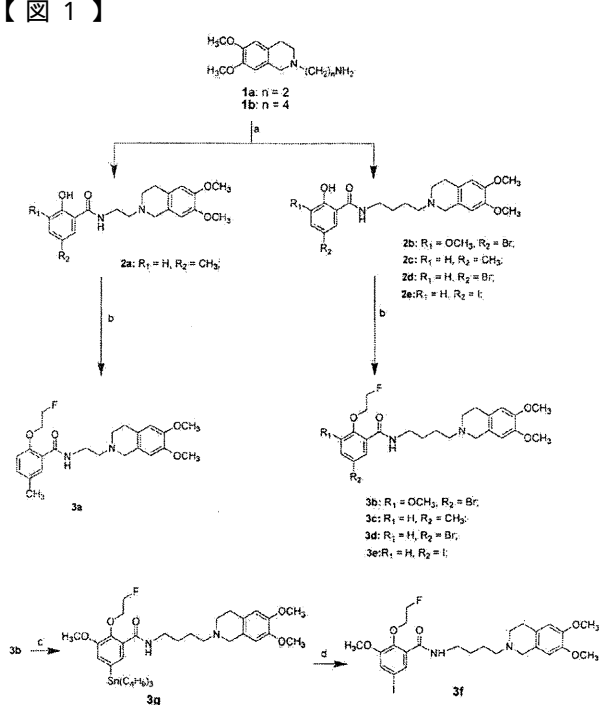
実施例 3 8

【 0 1 1 2 】

本実施例は、図 9 において、 $[^{18}\text{F}]$ F D G と比較した本教示の $[^{18}\text{F}]$ 3 f を使用した神経膠腫の画像を示す。化合物 $[^{18}\text{F}]$ 3 f を放射性トレーサとして使用する場合にコントラストがより優れていることに留意されたい。

本明細書で論じられる特許および発行物は、参照することによって本明細書に組み込まれる。

【 図 1 】



試薬：(a) $RCOOH$, BOP/CH_2Cl_2 または DCC/CH_2Cl_2 、室温、18時間；(b) $BrCH_2CH_2F$, K_2CO_3 /アセトン還流、48時間以上；(c) 110℃での $[Sn(C_4H_9)_3]$, $12-Pd(PPh_3)_4$ (O)/トルエン；(d) I_2/CH_2Cl_2 室温；

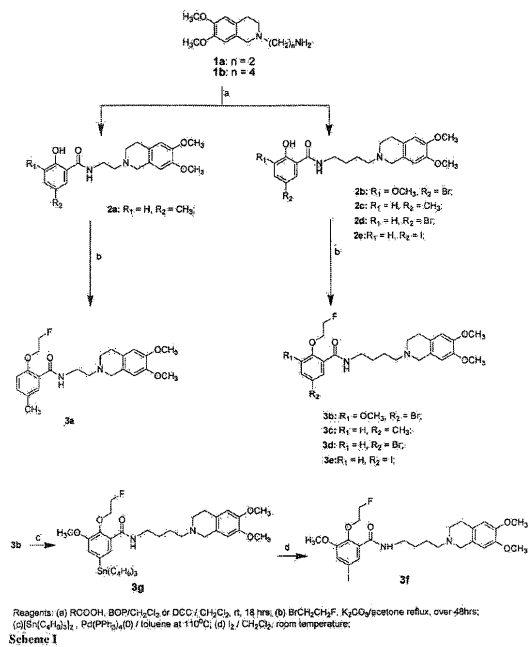
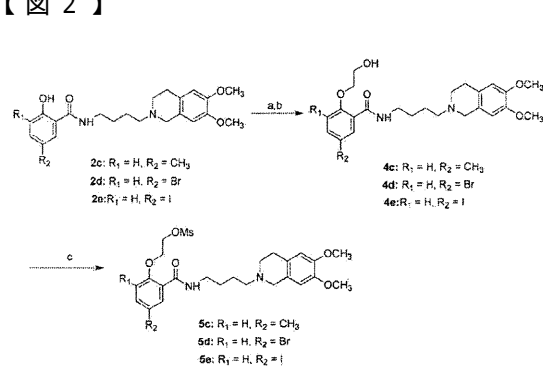
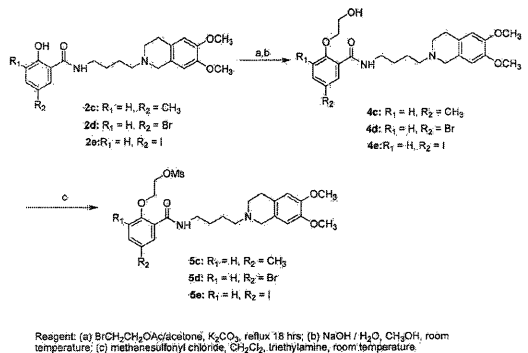


Fig. 1

【 図 2 】



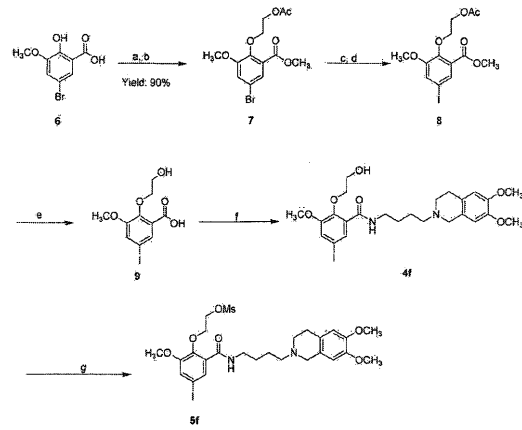
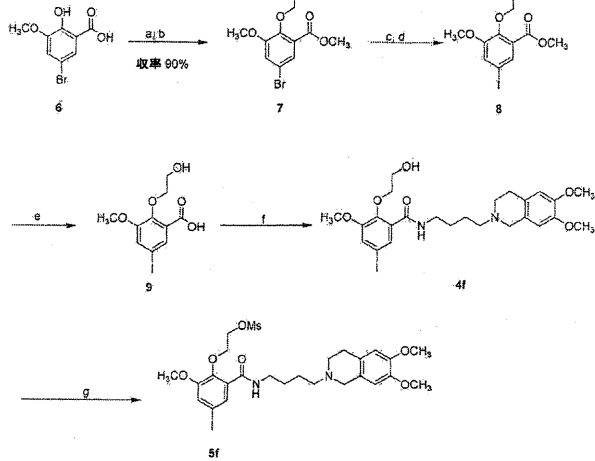
試薬：(a) $BrCH_2CH_2OAc$ /アセトン、 K_2CO_3 、還流18時間；(b) $NaOH/H_2O$, CH_3OH 、室温；(c) 塩化メタンスルホニル、 CH_2Cl_2 、トリエチルアミン、室温。



Scheme II.

Fig. 2

【図3】

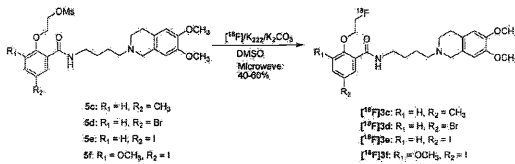


Scheme III.

Fig. 3

【図4】

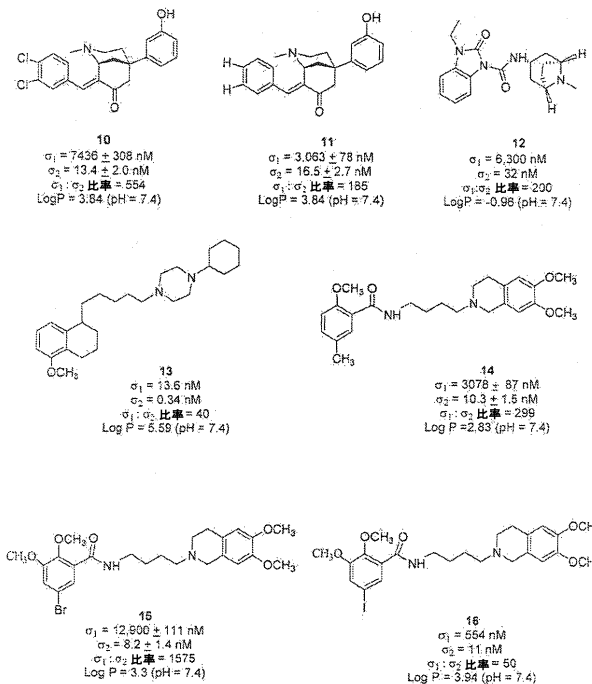
試薬: (a) メタノール / 98% H_2SO_4 還流 18 時間; (b) $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$ / アセトン、 K_2CO_3 、還流 18 時間; (c) 110°C における $[\text{Sn}(\text{O}_2\text{H}_9)_3]_2$; $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (O) / トルエン; (d) I_2 / CH_2Cl_2 、室温; (e) NaOH / H_2O 、 CH_3OH 、室温; (f) 1b, BOP / CH_2Cl_2 または DCC / CH_2Cl_2 、室温; 18 時間; (g) 塩化メタンスルホニル、 CH_2Cl_2 、トリエチルアミン、室温、18 時間。



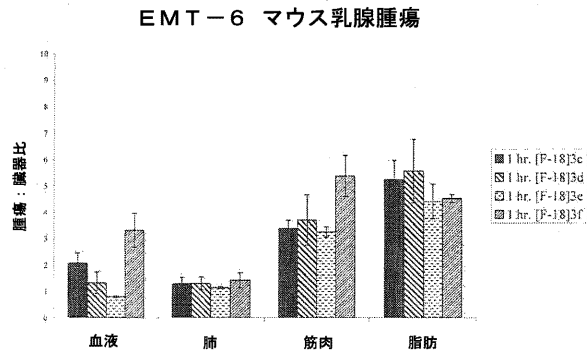
Scheme IV.

Fig. 4

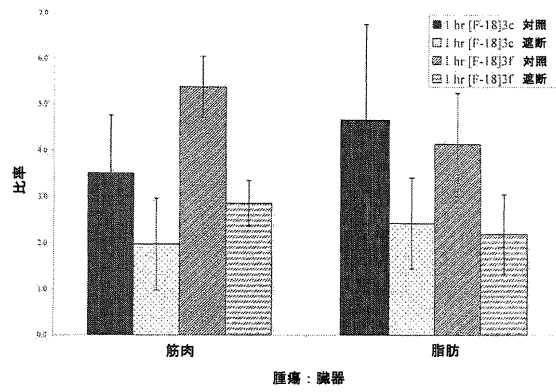
【図5】



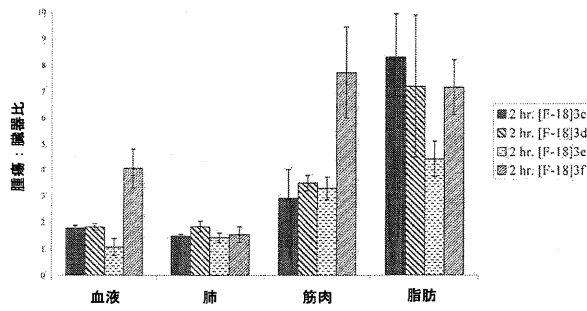
【図 6】



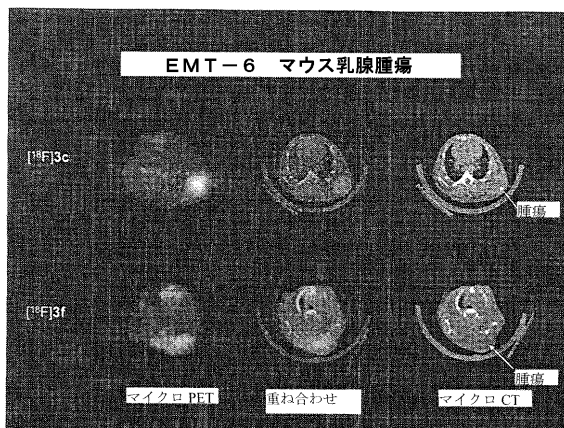
【図 7】



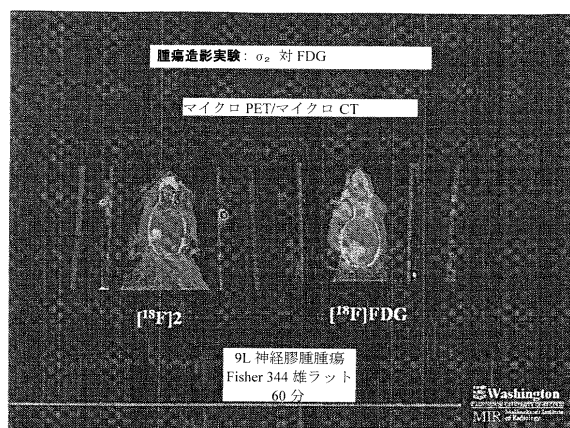
EMT-6 マウス乳腺腫瘍



【図 8】



【図 9】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 08/65555
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 43/40 (2009.01) USPC - 514/327 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) USPC: 514/327		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/327,330;546/217,225		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST (USPT, PGPB, EPAB, JPAB); Google Scholar Search Terms: fluoroalkoxybenzamide, benzamide, alkoxybenzamide, isoquinolin, quinolin, radiolabel, radiolotope, radiotracer, analogue, derivative, PET Imaging		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/0107398 A1 (MACH et al) 19 May 2005 (19.05.2005); entire document, especially abstract, para [0097]-[0102]	1-47
P,A	US 2008/0161343 A1 (MACH et al) 03 July 2008 (03.07.2008) entire document	1-47
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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 "d" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 January 2009 (22.01.2009)		Date of mailing of the international search report 03 MAR 2009
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . P Y R E X

(74)代理人 100122301

弁理士 富田 憲史

(74)代理人 100156100

弁理士 西野 満

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 ロバート・エイチ・マッハ

アメリカ合衆国 6 3 0 2 5 ミズーリ州ユーリカ、メラメック・ビュー・ドライブ 5 1 9 番

(72)発明者 トゥ・ジュデ

アメリカ合衆国 6 3 0 2 5 ミズーリ州ユーリカ、レジェンズ・ビュー・ドライブ 6 5 6 番

Fターム(参考) 4C034 AB10

4C085 HH03 KA29 KB20 KB56 LL18