

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 97119789

※ 申請日期： 97.5.29

※IPC 分類：

A61K 51/04 (2006.01)

A61K 101/60 (2006.01)

A61K 101/02 (2006.01)

## 一、發明名稱：(中文/英文)

苯氧基苯胺於心血管疾病攝影之用途

USE OF PHENYLOXYANILINE DERIVATIVES FOR IMAGING  
CARDIOVASCULAR DISEASES

## 二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

拜耳先靈製藥股份有限公司

BAYER SCHERING PHARMA AG

代表人：(中文/英文)

1. 湯梅爾/THOMAIER, J.

2. 貝魯德/BEYREUTHER, S.

3. 艾德隆/ATZORN, M.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國柏林米勒街 178 號

Muellerstrasse 178, 13353 Berlin, Germany

國 籍：(中文/英文)

德國/Germany

## 三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 李安德/LIPPOLDT, ANDREA

2. 貝克勞/BACHER-STIER, CLAUDIA

國 籍：(中文/英文)

1.及 2.均為德國/Germany

**四、聲明事項：**

主張專利法第二十二條第二項  第一款或  第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

歐洲專利公約；西元 2007 年 5 月 30 日；07010701.6

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

5 本發明有關於一種如下述之對周邊苯二氮平受體 (peripheral benzodiazepine receptor) 具有一高親和力的特定化合物於心臟與心血管疾病攝影的用途，對於其來說發炎和/或粒線體障礙以及造成 PBR 活化的任何其他病理生理學過程是主要影響因子。

### 【先前技術】

10 經估算 2004 年有 79,400,000 位美國人具有一或多種帶有兩種主要要素的心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD)：

- 心臟的疾病(心臟的)
- 血管的疾病(血管的)

15 要被考量的心臟疾病為冠狀動脈疾病 (coronary artery disease)、缺血性或其他心肌病 (ischemic or other cardiomyopathy)、發炎性心臟瓣膜疾病 (inflammatory valvular heart disease)、發炎性心囊疾病 (inflammatory pericardial disease)、具有不同起因的心臟衰竭 (heart failure)、心肌炎 (myocarditis)。

20 一些研究已顯示血管的發炎是增加心臟病(包括動脈粥樣硬化 (atherosclerosis)(動脈的阻塞)、中風 (stroke) 以及心肌梗塞 (myocardial infarction) 或心臟病發作 (heart attack)) 發生率的主要因素之一。

要被考量的血管疾病 (blood vessel disorders) 包括任何血

管的動脈硬化(arteriosclerosis)以及動脈粥樣硬化、高血壓、中風、動脈瘤(aneurysm)、周邊動脈疾病、脈管炎(vasculitis)、靜脈閉鎖不全(venous incompetence)、靜脈栓塞(venous thrombosis)、淋巴水腫(lymphedema)。

5 要被考量的腎病(kidney disease)有缺血-再灌注損傷(ischemia-reperfusion injury)、急性和/或慢性腎衰竭、腎硬化(nephrosclerosis)、影響腎臟的自體免疫疾病。

要落在本專利案的自體免疫疾病例如類風濕性關節炎、MS 以及其他者。

10 在心血管系統中，PBRs 在血液細胞(例如血小板、淋巴球，以及單核細胞)中被表現。此外，此受體是線粒體傳導孔(mitochondrial transition pore)的部分並且也被知曉為在心臟細胞(亦即橫紋心肌細胞與血管平滑肌細胞)、肥胖細胞還有內皮細胞中被表現。發炎和/或粒線體障礙涉入大多數的心血管疾病還有在許多其他心臟、血管與腎臟疾病。因此，如同任何損傷(創傷、缺血)的一個結果，帶有周邊苯二氮平受體的免疫細胞浸潤入(infiltrate into)個別的器官(亦即心臟、腎臟、血管壁)中並且在活化之後向上調節 PBR 受體。除此之外，心臟細胞以及血管壁中的 PBRs 在造成粒線體障礙的事件(如同在  
15 缺血-再灌注損傷)中被改變。  
20

在腎臟中，PBRs 在近側、遠側小管系統(proximal, distal tubular system)(包括亨利的枝(limb of Henle))中被表現。PBR 表現是在因為缺氧或缺血性事件的急性腎衰竭之後被調節。

苯二氮平(benzodiazepine, BZ)受體被分類為中樞以及周

邊苯二氮平受體。一種周邊苯二氮平受體(PBR)首先在周邊被  
確認但是它在中樞神經系統中的存在也被注意到。被進一步  
澄明的是：PBR 在中樞神經系統中具有一高的密度且該密度  
是相同於或甚至高於那個一中樞苯二氮平受體(CBR)在相同  
5 區域中所具有者。依據近來的研究，PBR 已被報導出現在腦  
的小神經膠質細胞(microglia cell)並且在神經退化性疾病(諸  
如阿茲海默症)以及自體免疫疾病(諸如多發性硬化症  
(multiple sclerosis))中增加，其中小神經膠質細胞(microglia)  
還有巨噬細胞在腦中被活化。

10 Leducq 等人(JPET, vol 306, N°3, 828-837, 2003)揭示周邊  
苯二氮平受體在心臟缺血-再灌注損傷的調節中扮演一個主要  
的角色。一種嗒吡-吡啉衍生物 SSR 180575 被視為是一種新  
穎的周邊苯二氮平受體配位子。

15 已被發現的是，對於周邊苯二氮平受體來說，帶有一個  
高親和力的苯氧基苯胺衍生物(phenyloxyaniline derivatives)可  
以被使用於心血管疾病攝影，對於其來說發炎和/或粒線體障  
礙是(are)/是(is)一個主要的影響因子。

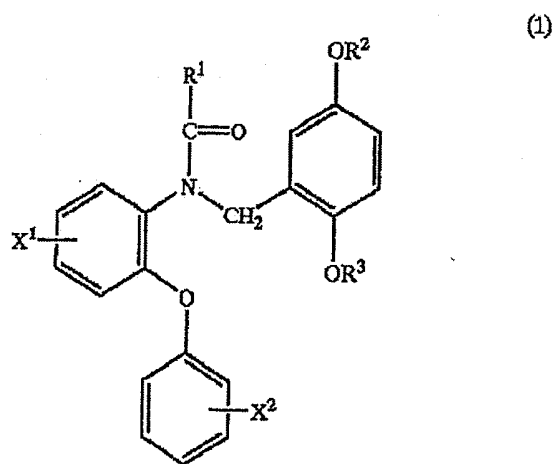
### 【發明內容】

20 本發明之目的在於提供一種化合物的用途，該化合物是  
應用於作為針對 PBR 的一個配位子，具有強的親和力以及一  
高的選擇性以及，在一 PBR 的外部測量(external  
measurement)(其中直至目前一足夠的訊號尚未被得到)中藉  
由一正子核種(positron nuclide)來標記一具有高的親和力以及

一高的選擇性之 PBR 的配位子，藉此在一活體內的 PBR 測量可以用作為心血管疾病攝影，特別地血管、心臟以及腎臟疾病，對於其來說發炎和/或粒線體障礙是主要影響因子。此等疾病為例如動脈瘤、動脈粥樣硬化、心肌病以及一些其他心臟病、心臟衰竭、發炎性心臟瓣膜疾病、冠狀動脈疾病、心內膜炎(endocarditis)、動脈粥狀瘤(atheroma)、動脈硬化、心臟的發炎性疾病例如心肌炎、發炎性心肌病、腎病、自體免疫疾病以及腎硬化。

#### 10 發明的詳細說明

本發明涉及具有化學式 1 的化合物於血管、心臟，以及腎臟疾病攝影的用途，對於其來說發炎和/或粒線體障礙是主要影響因子。



15 其中 X1 以及 X2 彼此獨立地為一個氫原子或一個鹵素原子，R1 以及 R2 彼此獨立地為一個氫原子、具有 1 至 10 個碳的烷基基團、一個具有 1 至 10 個碳或放射性同位素之鹵素-取代的烷基基團，且 R3 是一個具有 1 至 5 個碳或其一放射性同位素

的鹵素取代的烷基基團。

在具有化學式 1 之化合物的一個較佳具體例中，R3 中的鹵素原子是氯原子，碘原子或溴原子且，更佳地，氯原子或碘原子。

5 在具有化學式 1 之化合物的一個較佳具體例中，本發明中的放射性同位素為  $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{123}\text{I}$  以及更佳地  $^{18}\text{F}$ 。

在用途的一個較佳具體例中，此等疾病是選自於動脈瘤、動脈粥樣硬化、心肌病以及一些其他心臟病、心臟衰竭、發炎性心臟瓣膜疾病、冠狀動脈疾病、心內膜炎、動脈粥狀  
10 瘤、動脈硬化、心臟的發炎性疾病，諸如心肌炎、發炎性心肌病、腎病、自體免疫疾病以及腎硬化。

在用途的一個較佳具體例中該腎病是選自於缺血-再灌注損傷、急性和/或慢性腎衰竭、腎硬化、影響腎臟的自體免疫疾病。

15 在一個更佳的具體例中該疾病是選自於心肌炎、動脈粥狀瘤、動脈硬化。

在用途的一個較佳具體例中，該化合物 1 是 N-(2-[ $^{18}\text{F}$ ]氟甲基-5-甲氧基苄基-N-(5-氟-2-苯氧基苄基)乙醯胺(之後，被意指為 [ $^{18}\text{F}$ ]FMDAA1106)。

20 N-[2-(2-[ $^{18}\text{F}$ ]氟)乙基-5-甲氧基苄基]-N-(5-氟-2-苯氧基苄基)乙醯胺(之後，被意指為 [ $^{18}\text{F}$ ]FEDAA1106)。

具有至 1 至 10 個碳的烷基基團表示一個線性或分支的烷基基團且其實例是一甲基基團、一乙基基團、一正-丙基基團、一異丙基基團、一正-丁基基團以及一正-庚基基團。

一個具有 1 至 10 個碳之鹵素-取代的烷基基團表示一個線性或分支的烷基基團，其中 1 至 3 個鹵素原子是(is)/是(are)用於取代一氫原子且，較佳地，它是一個被取代以氟或碘原子的烷基基團。其實例是一氟甲基基團、一 2-氟乙基基團、一 2-碘乙基基團、一 5-氟庚基基團以及一 6-溴己基基團。具有 1 至 5 個碳之鹵素-取代的烷基基團表示一個線性或分支的烷基基團，其中 1 至 3 個鹵素原子是(is)/是(are)用於取代一氫原子且，較佳地，它是一個被取代以氟或碘原子的烷基基團。其實例是氟甲基基團、一 2-氟乙基基團、一 2-碘乙基基團以及一 5-氟庚基基團。

在本發明的一個第二方面，本發明有關於具有化學式 1 的化合物於周邊發炎性疾病攝影的用途，該周邊發炎性疾病的特徵在於白血球的浸潤 (infiltration)(例如骨髓炎 (osteomyelitis) 或類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis)，對於其來說發炎和/或粒線體障礙是主要影響因子)。

在本發明的一個第三方面，本發明有關於具有化學式 1 的化合物於自體免疫疾病攝影的用途。在一更佳的具體例中該自體免疫疾病是選自於多發性硬化症、類風濕性關節炎、肌萎縮性偏側硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)，以及其他。

### 【實施方式】

本發明將藉由下面實施例的方式更為詳細地被說明。

#### 實施例 1

N-(2-氟甲基-5-甲氧基苄基)-N-(5-氟-2-苯氧基苄基)乙醯胺(之後，被意指為 FMDAA1106)的製造

5 一油狀氫化鈉(sodium hydride)(60%)(5.1 mg)被加入到 N-(2-羥基-5-甲氧基苄基)-N-(5-氟-2-苯氧基苄基)乙醯胺(之後，被意指為 DAA1123) (18 毫克)於 N,N-二甲基甲醯胺 (DMF; 1.0 毫升)的溶液中，接著於 0°C 下被攪拌，10 毫克的 10 碘氟甲烷(fluoromethyl iodide)(FCH<sub>2</sub>I)被加入且該混合物於 0°C 下被進一步攪拌歷時 1 小時。水被加入到該反應溶液中，該混合物以乙酸乙酯(ethyl acetate)萃取且有機層以飽和鹽水 10 予以洗滌並且在無水硫酸鎂上被乾燥。溶劑在減壓下被蒸發且所生成的粗產物藉由一矽膠管柱層析法而被純化(氯仿：己烷：乙酸乙酯=1：3：1)以給予 16 毫克的上面定義的化合物。熔點：71 至 72°C。

#### 實施例 2

15 N-(2-[<sup>18</sup>F]氟甲基-5-甲氧基苄基)-N-(5-氟-2-苯氧基苄基)乙醯胺(之後，被意指為 [<sup>18</sup>F]FMDAA1106)的製造

[<sup>18</sup>F]氟 < [<sup>18</sup>F]F > 藉由使用 20 原子% H<sub>2</sub><sup>18</sup>O 之 18 MeV 質子的照射而被生成。在照射之後，[<sup>18</sup>F]F 從一標的被復原、從 [<sup>18</sup>O]H<sub>2</sub>O 藉由一陰離子-交換樹脂 Dowex 1-X8 被分離、與 20 含有 Kryptofix 2.2.2. (25 毫克)的乙腈(CH<sub>3</sub>CN, 1.5 毫升)混合並且從一照射室被轉移到一合成室(synthetic cell)。在 [<sup>18</sup>F]F 在一合成室中被乾燥之後，二碘甲烷(CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub>)於 130°C 下被注入一反應器中。連同注射，由氬氣所生成的 [<sup>18</sup>F]CH<sub>2</sub>I 被吹入一溶於 DMF (300 毫升)的具有 1 毫克之 DAA1123 以及氫化鈉

(6.8 $\mu$ L, 0.5 克/20 毫升)的溶液。在此步驟之後被維持在室溫下歷時 10 分鐘，反應混合物被注入一逆相半-分離 HPLC (YMCJ'球體 ODS-H80 管柱；10 毫米 ID\*250 毫米)。一部分的 [ $^{18}$ F]FMDAA1106 被收集，其中移動相為呈 6 毫升/分之流速的 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O。溶劑在減壓下從這部分被蒸發且殘餘物被溶解在食鹽水(10 毫升)中並且被通過一 0.22- $\mu$ m Millipore 過濾器以給予 [ $^{18}$ F]FMDAA1106 (110 MBq, n=3)作為最終製備物。(有關照射的條件：15 分鐘、15 $\mu$ A)。附帶地，所需要的合成時間為從照射完成的大約 45 分鐘。

#### 實施例 3

N-[2-(2-氟)乙基-5-甲氧基苄基]-N-(5-氟-2-苯氧基苯基)乙醯胺(之後，被意指為 FEDAA1106)的製造

進行如實施例 1 中的相同操作，其中 1-氟-2-甲苯磺醯氧基乙烷(FCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OTs)被用來取代碘氟甲烷(FCH<sub>2</sub>I)以給予 20 mg 的上面發現的化合物。

熔點：54 至 56 $^{\circ}$ C

#### 實施例 4

N-[2-(2-[ $^{18}$ F]氟)乙基-5-甲氧基苄基]-N-(5-氟-2-苯氧基苯基)乙醯胺(之後，被意指為 [ $^{18}$ F]FEDAA1106)。

進行如實施例 2 中的相同操作，其中 2-溴乙基三氟甲磺酸(BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OTf)被用來取代二碘甲烷(CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub>)以給予上面發現的化合物。

依據本發明，提供有一化合物，其應用於作為有關具有一強的親和力與一高的選擇性之 PBR 的配位子。在一個 PBR

的外部測量(其中直至目前一足夠的訊號尚未被得到)，一個具有強的親和力以及一高的選擇性之 PBR 的配位子被標記以一正子核種，以使得在一活體中的 PBR 的測量是可行的。

5 雖然本發明已經詳細並且參照其特定實施例而被描述，將為習於該技藝者所理解的是，各種不同的變化與修飾可以不偏離其精神與範疇地在其中被作出。

**【圖式簡單說明】**

無。

10

**【主要元件符號說明】**

無。

15

五、中文發明摘要：

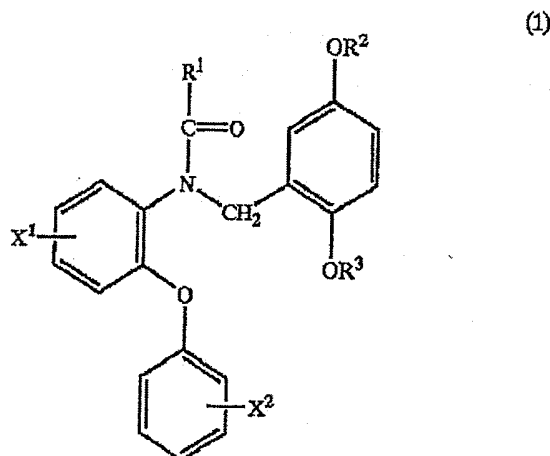
本發明係關於一種如下面所詳細描述之對周邊苯二氮平受體具有一高親和力的特定化合物於心臟與心血管疾病攝影的用途，其中發炎和/或粒線體功能障礙以及造成 PBR 活化的任何其他病理生理學過程是該疾病之主要影響因子。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to the use of a specific compound, as described in detail below, having a high affinity to the peripheral benzodiazepine receptor for imaging cardiac and cardiovascular diseases for which inflammation and/or mitochondrial dysfunction and any other pathophysiological process leading to PBR activation are major contributing factor.

## 十、申請專利範圍：

1. 一種式 1 化合物於發炎和/或粒線體障礙是主要影響因子之血管、心臟，以及腎臟疾病攝影的用途

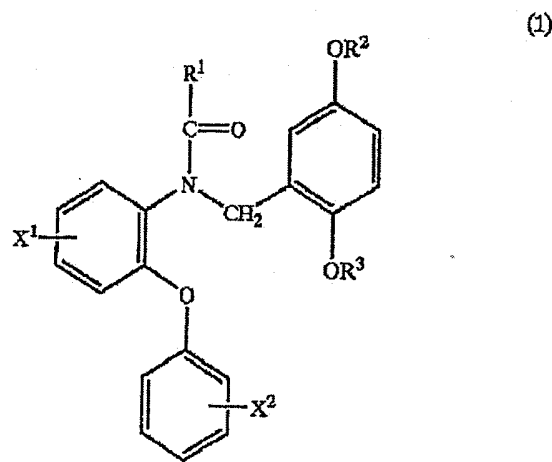


5 其中 X1 以及 X2 彼此獨立地為一個氫原子或一個鹵素原子，R1 以及 R2 彼此獨立地為一個氫原子、具有 1 至 10 個碳的烷基基團、一個具有 1 至 10 個碳或放射性同位素之鹵素-取代的烷基基團，R3 是一個具有 1 至 5 個碳或其一放射性同位素的鹵素取代的烷基基團。

- 10 2. 如申請專利範圍第 1 項的用途，其中放射性同位素為  $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ ，或  $^{123}\text{I}$ 。
3. 如申請專利範圍第 2 項的用途，其中放射性同位素為  $^{18}\text{F}$ 。
4. 如申請專利範圍第 1 項的用途，其中該式 1 化合物是 N-(2- $^{18}\text{F}$  氟甲基-5-甲氧基苄基)-N-(5-氟-2-苯氧基苯基)乙醯胺或 N-[2-(2- $^{18}\text{F}$  氟)乙基-5-甲氧基苄基]-N-(5-氟-2-苯氧基苯基)乙醯胺。
- 15 5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項的用途，其中發炎和/或粒線體障礙是發生率的主要影響因子之血管、心臟以及腎臟疾

病攝影是選自於下列的疾病：動脈瘤、絞痛症、心律不整、動脈粥樣硬化、心肌病、先天性心臟病、鬱血性心臟衰竭、心肌炎、瓣膜疾病、冠狀動脈疾病、擴張型心肌病、舒張功能障礙、心內膜炎、動脈粥狀瘤、動脈硬化、心臟的發炎性疾病，像是心肌炎、發炎性心肌病、急性腎衰竭、腎硬化。

6. 一種使用式 1 化合物偵測發炎和/或粒線體障礙是主要影響因子之血管、心臟以及腎臟疾病的方法



其中 X<sup>1</sup> 以及 X<sup>2</sup> 彼此獨立地為一個氫原子或一個鹵素原子，R<sup>1</sup> 以及 R<sup>2</sup> 彼此獨立地為一個氫原子、具有 1 至 10 個碳的烷基基團、一個具有 1 至 10 個碳或放射性同位素之鹵素-取代的烷基基團，R<sup>3</sup> 是一個具有 1 至 5 個碳或其一放射性同位素的鹵素取代的烷基基團，

包含有將式 1 的放射性標誌化合物注入一病患以及接著以一 PET 掃描器來掃描病患的步驟。

7. 一種式 1 化合物於周邊發炎性疾病攝影的用途。
8. 一種式 1 化合物於自體免疫疾病攝影的用途。

9. 如申請專利範圍第 8 項的用途，其中該自體免疫疾病是選自於多發性硬化症、類風濕性關節炎或肌萎縮性偏側硬化症(ALS)。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(無)圖。

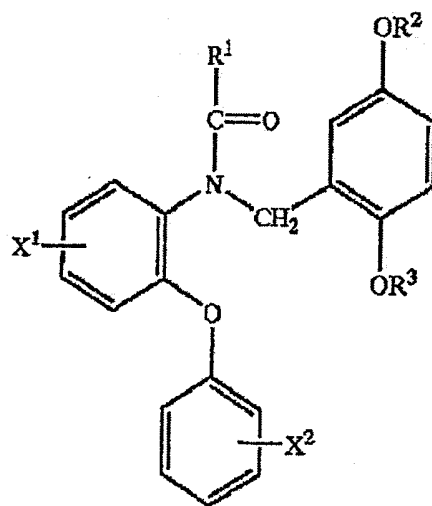
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無。

5

10

15 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(1)