

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5964840号
(P5964840)

(45) 発行日 平成28年8月3日 (2016.8.3)

(24) 登録日 平成28年7月8日 (2016.7.8)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 C 211/29 (2006.01)	C O 7 C 211/29 C S P
C O 7 C 209/00 (2006.01)	C O 7 C 209/00
C O 7 B 53/00 (2006.01)	C O 7 B 53/00 A
C O 7 B 59/00 (2006.01)	C O 7 B 59/00
A 6 1 K 51/00 (2006.01)	A 6 1 K 49/02 A

請求項の数 22 (全 43 頁)

(21) 出願番号	特願2013-534282 (P2013-534282)	(73) 特許権者	512158125
(86) (22) 出願日	平成23年10月17日 (2011.10.17)		ピラマル イメージング ソシエテ アノ
(65) 公表番号	特表2014-502257 (P2014-502257A)		ニム
(43) 公表日	平成26年1月30日 (2014.1.30)		スイス国, 1 7 5 3 マトラン, ルート
(86) 国際出願番号	PCT/EP2011/068124		ドゥ レコール 1 3
(87) 国際公開番号	W02012/052409	(74) 代理人	100099759
(87) 国際公開日	平成24年4月26日 (2012.4.26)		弁理士 青木 篤
審査請求日	平成26年7月23日 (2014.7.23)	(74) 代理人	100077517
(31) 優先権主張番号	10188559.8		弁理士 石田 敬
(32) 優先日	平成22年10月22日 (2010.10.22)	(74) 代理人	100087871
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100117019
			弁理士 渡辺 陽一

最終頁に続く

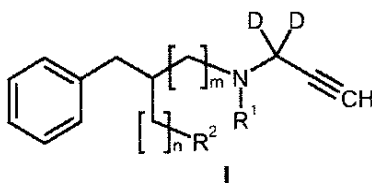
(54) 【発明の名称】 中枢神経系の疾患を画像化、診断及び／又は治療するために使用する化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



(式中、

D は、重水素であり；

R¹ は、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、イソブチルから選択され；

R² は、¹⁹F、¹⁸F 又は脱離基であり、ここで、脱離基は、ハロゲン、場合により ¹⁹F 又は ¹⁸F によって置換される C₁-C₆-アルキルスルホニルオキシ、及び場合により水素、メチル、ハロ及びニトロによって置換されるアリールスルホニルオキシから選択され； n は 1 であり、m は 0 である)

で表される化合物であって、該化合物の全ての立体異性体を含み、限定されないが、鏡像

異性体及びジアステレオ異性体、並びにラセミ混合物、有機酸若しくは無機酸との任意の適切な塩、エステル、複合体又は溶媒和物を含む、前記化合物。

【請求項 2】

R^2 が、クロロ、ブromo、メタンスルホニルオキシ、及びp-トルエンスルホニルオキシからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

Dが、重水素であり；

R^1 が、メチルであり；

R^2 が、 ^{19}F 、 ^{18}F 又はクロロである

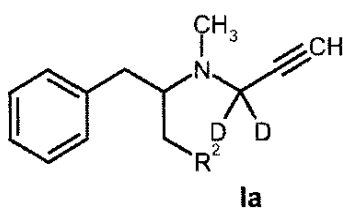
請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

10

【請求項 4】

式 I a：

【化 2】



20

(式中、

Dは、重水素であり；

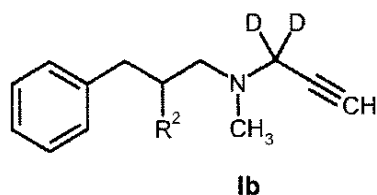
R^2 は、 ^{19}F 、 ^{18}F 又はクロロから選択される)

で表される化合物であって、鏡像異性体、並びにラセミ混合物、及び有機酸若しくは無機酸との任意の適切な塩、又は溶媒和物を含む、前記化合物。

【請求項 5】

式 I b：

【化 3】



30

(式中、

Dは、重水素であり；

R^2 は、クロロである)

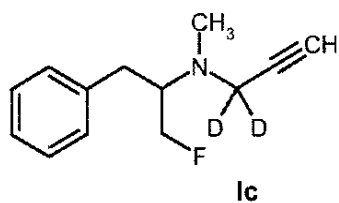
で表される化合物であって、鏡像異性体、並びにラセミ混合物、及び有機酸若しくは無機酸との任意の適切な塩、又は溶媒和物を含む、前記化合物。

40

【請求項 6】

式 I c：

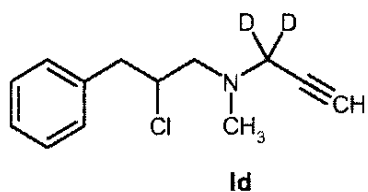
【化 4】



(式中、F = ^{19}F 又は ^{18}F である)
で表される化合物、式 I d :

10

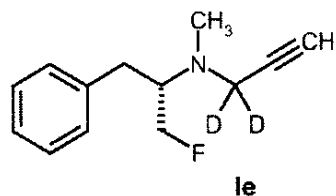
【化 5】



で表される化合物、式 I e :

20

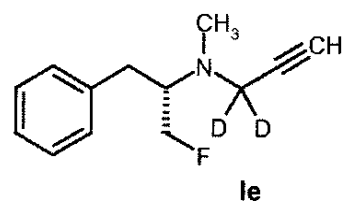
【化 6】



(式中、F = ^{18}F である)
で表される化合物、式 I e :

30

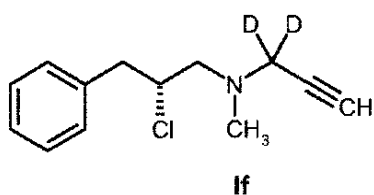
【化 7】



(式中、F = ^{19}F である)
で表される化合物、式 I f :

40

【化 8】



で表される化合物

10

からなる化合物の群から選択される化合物であって、有機酸若しくは無機酸との任意の適切な塩、又は溶媒和物を含む、前記化合物。

【請求項 7】

P E T 画像化のための診断用化合物としての請求項 1、3、4 及び 6 に記載の $[^{18}\text{F}]$ 標識された化合物。

【請求項 8】

P E T 画像化のための請求項 1、3、4 及び 6 に記載の $[^{18}\text{F}]$ 標識された化合物を含む診断用組成物。

【請求項 9】

C N S 疾患の P E T 画像化のための請求項 1、3、4 及び 6 に記載の $[^{18}\text{F}]$ 標識された化合物。

20

【請求項 10】

C N S 疾患の P E T 画像化のための請求項 1、3、4 及び 6 に記載の $[^{18}\text{F}]$ 標識された化合物を含む診断用組成物。

【請求項 11】

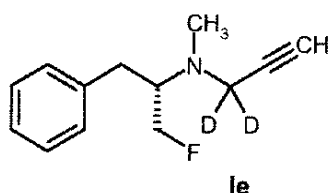
アルツハイマー病の画像化のための請求項 7～10 に記載の化合物又は組成物。

【請求項 12】

$[^{18}\text{F}]$ 標識された化合物が、式 I e：

【化 9】

30



(式中、F = ^{18}F である)

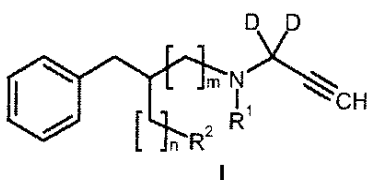
で表される化合物である、請求項 7～11 に記載の化合物又は組成物。

【請求項 13】

40

式 I：

【化 10】



50

(式中、

Dは、重水素であり；

R^1 は、メチル、エチル、 n -プロピル、 n -ブチル、イソブチルから選択され；

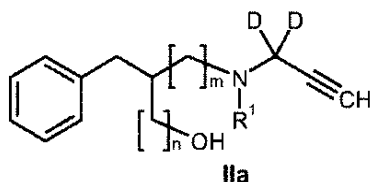
R^2 は、脱離基であり、ここで、脱離基は、ハロゲン、場合により ^{19}F 又は ^{18}F によって置換される C_1 – C_6 -アルキルスルホニルオキシ、及び場合により水素、メチル、ハロ及びニトロによって置換されるアリールスルホニルオキシから選択され；

n は1であり、 m は0である)

で表される化合物を合成する方法であって、式 I I a：

【化 1 1】

10



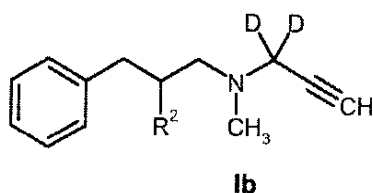
で表される化合物とスルホニル無水物又はハロゲン化スルホニルを反応させることによって特徴付けられる、前記方法。

【請求項 1 4】

20

式 I b：

【化 1 2】



30

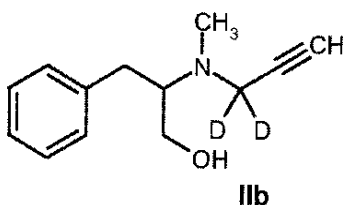
(式中、

Dは、重水素であり；

R^2 は、クロロである)

で表される化合物を合成する方法であって、式 I I b：

【化 1 3】



40

で表される化合物と塩化スルホニルを反応させることによって特徴付けられる、前記方法。

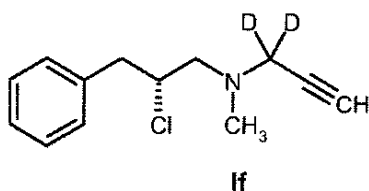
【請求項 1 5】

塩化スルホニルが、塩化メタンスルホニルである、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

式 I f：

【化 1 4】

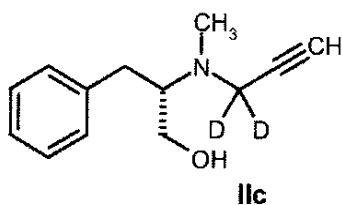


で表される化合物を合成するための方法であって、

10

式 I I c :

【化 1 5】



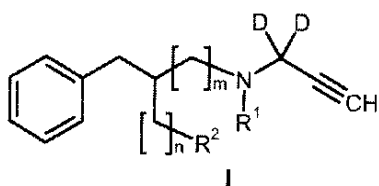
20

で表される化合物と塩化メタンスルホニルを反応させることによって特徴付けられる、請求項 1 4 又は 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

式 I :

【化 1 6】



30

(式中、

D は、重水素であり；

R¹ は、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、イソブチルから選択され；

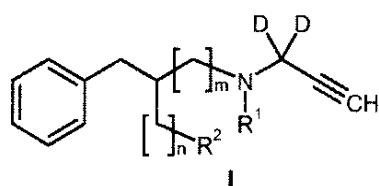
R² は、[¹⁸F] フッ素であり；

n は 1 であり、m は 0 である)

で表される化合物を合成するための方法であって、式 I :

【化 1 7】

40



(式中、

D は、重水素であり；

50

R^1 は、メチル、エチル、 n -プロピル、 n -ブチル、イソブチルから選択され；

R^2 は、脱離基であり、ここで、脱離基は、ハロゲン、場合によりフッ素によって置換される C_1-C_6 -アルキルスルホニルオキシ、及び場合により水素、メチル、ハロ及びニトロによって置換されるアリールスルホニルオキシから選択され；

n は0であり、 m は1である）

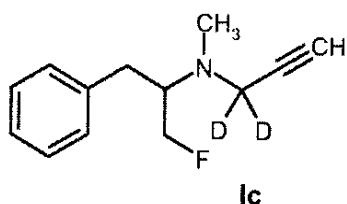
で表される化合物と適切なF-フッ素化剤（ここで、Fは ^{18}F である）を反応させること
によって特徴付けられる、前記方法。

【請求項18】

式Ic：

【化18】

10



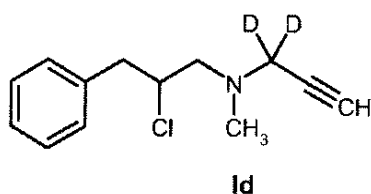
（式中、Fは ^{18}F である）

で表される化合物を合成するための方法であって、

20

式Id：

【化19】



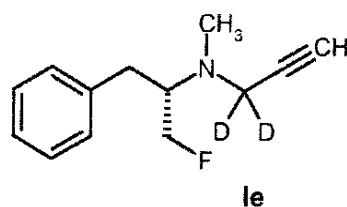
30

で表される化合物と適切なF-フッ素化剤（ここで、Fは ^{18}F である）を反応させること
によって特徴付けられる、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

式Ie：

【化20】



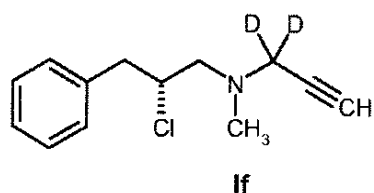
40

（式中、Fは ^{18}F である）

で表される化合物を合成するための方法であって、

式If：

【化 2 1】



で表される化合物と適切な F-フッ素化剤（ここで、F は ^{18}F である）を反応させること 10
 によって特徴付けられる、請求項 17 又は 18 に記載の方法。

【請求項 20】

請求項 1～12 に記載の化合物又は組成物を含む少なくとも 1 つの密封された容器を含むキット。

【請求項 21】

請求項 6 に記載の化合物を含む少なくとも 1 つの密封された容器を含むキット。

【請求項 22】

試薬を含む密封された溶液をさらに含む、請求項 20 又は 21 に記載されたキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は、 ^{18}F を標識するために適した又はすでにそれによって標識された新規化合物、このような化合物を製造するための方法、このような化合物を含む組成物、このような化合物又は組成物を含むキット、及び陽電子放出型撮影法（PET）による画像診断のためのこのような化合物、組成物又はキットの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

分子画像化は、腫瘍学、神経学及び心臓病学の分野における最も慣用的な方法よりも早く、疾患、疾患進行度又は治療有効性を検出する潜在性を有する。光学的画像、磁気共鳴映像法（MRI）、単光子放出コンピュータ断層撮影法（SPECT）、及び陽電子放出型撮影法（PET）などの、開発されつつあるいくつかの進行中の分子画像化技術のうち、PET はまた、定量的及び動力学的データを与えるのに高感度及び能力のため、薬物開発にとって特に関心がある。

30

【0003】

例えば、陽電子放出アイソトープには、炭素、ヨウ素、フッ素、窒素、及び酸素が含まれる。これらのアイソトープは、標的化合物においてそれらの非放射活性対応物を置き換えることができ、生物学的に機能するトレーサーを生じ、PET 画像化のための元の分子と化学的に同一であるか、又は該対応物に結合して、各親のエフェクター分子に近い類似体を与え得る。これらのアイソトープのうち、 ^{18}F は最も慣用的な標識アイソトープであり、それは、診断用トレーサーの調製及び続く生物学的プロセスの研究を可能にする比較的長い半減期（110 分）に起因している。さらに、その低いベータ+エネルギー（634 keV）もまた有利である。

40

【0004】

求核芳香族及び脂肪族の ^{18}F -フッ素のフッ素化反応は、疾患、例えば固形腫瘍又は脳の腫瘍を標的化し、視覚化するインビボでの造影剤として用いられる ^{18}F -フッ素標識された放射性医薬品にとって非常に重要である。 ^{18}F -フッ素標識された放射性医薬品の使用における非常に重要な技術的目標は、放射活性化合物の迅速な調製と投与である。

【0005】

モノアミン酸化酵素（MAO、EC, 1.4.3.4）は、特別な種類のアミン酸化酵

50

るという事実に基づいて、アルツハイマー病（AD）の治療のために臨床試験に用いられている（Neuroscience 1994, 62:15-30）。

【0011】

フッ素化されたMAO阻害剤が合成されつつあり、生化学的に評価されてきた（Kirk et al., Fluorine and Health, A. Tressaud and G. Haufe (editors), Elsevier 2008, pp. 662-699）。 ^{18}F 及び ^{11}C 標識されたMAO阻害剤は、インビボで試験されている（Journal of the Neurological Science 2007, 255:17-22; review: Methods 2002, 27:263-277）。

10

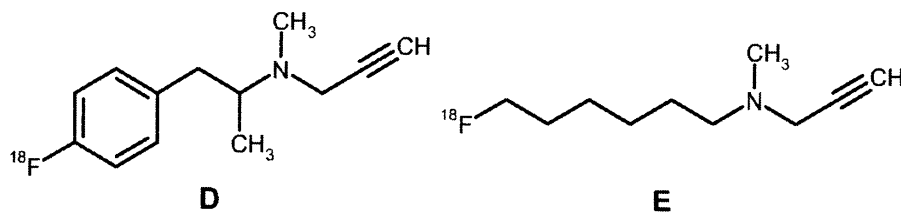
【0012】

また、 ^{18}F 標識されたデプレニル、並びにデプレニル類似体（D）及び（E）が報告されている（それぞれ、Int. J. Radiat. Appl. Instrument. Part A, Applied Radiation Isotopes, 1991, 42:121; J. Med. Chem. 1990, 33:2015-2019及びNucl. Med. Biol. 1990, 26:111-116）。

【0013】

【化2】

20



【0014】

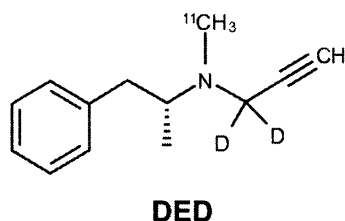
前記 ^{11}C 標識されたMAO阻害剤のうち、 $[\text{}^{11}\text{C}]$ -L-デプレニル-D2はまた、DED（ $[\text{}^{11}\text{C}]$ -L-ビス-重水素-デプレニル）と呼ばれ、癲癇（Acta Neurol. Scand. 2001, 103:360; Acta Neurol. Scand. 1998, 98:224; Epilepsia 1995, 36:712）、筋萎縮性側索硬化症（ALS, J. Neurolog. Sci. 2007, 255:17参照）、及び外傷性脳損傷（Clin. Positron Imaging 1999, 2:71）などのMAO-B活性に対する阻害剤の影響に関して、CNS疾患を試験するために、多数のグループによって幅広く用いられている。

30

【0015】

【化3】

40



【0016】

さらに、DEDを含む比較マルチトレーサー試験は、アルツハイマー病（AD）を被っている患者及び健常な対照において行われている（NeuroImage 2006, 3

50

3 : 588)。

【0017】

さらに、DEDは、MAO-B活性における喫煙及び年齢の効果についての試験に用いられている (Neurobiol. Aging 1997, 18:431; Nucl. Med. Biol. 2005, 32:521; Proc. Nat. Acad. Sci. USA 2003, 20:11600; Life Sci. 1998, 63:2, PL19; J. Addict. Disease 1998, 17:23)。

【0018】

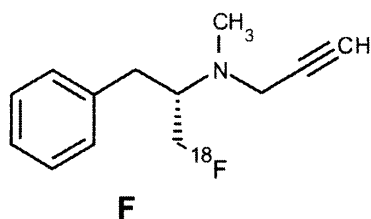
重水素化されていないDED類似体である $[^{11}\text{C}]$ -L-デプレニルは、非常に急速にかつ不可逆的にMAO-Bに結合する。結果として、トレーサーは、血漿による送達に類似した又はそれより速い速度で捕獲されてもよく、MAO-B活性よりもむしろ、高いMAO-Bレベル及び／又は低い血流を示すかん流を伴って、領域のPET画像を与える。DEDの結合は、動力学的なアイソトープ効果に起因して遅く、よって、DEDは、その重水素化されていない対応物として、MAO-B活性のより正確な評価を可能にする (例えば、J. Nucl. Med. 1995, 36:1255; J. Neurochem. 1988, 51:1524参照)。

【0019】

WO2009/052970A2は、L-デプレニルの新規な ^{18}F 標識された類似体を開示している。以下に示される化合物Fは、ヒト脳における有利な取り込み、及び改善された性質を特徴付け、例えば、 $[^{11}\text{C}]$ -L-デプレニル、並びに前述の ^{18}F 標識されたMAO-B阻害剤D及びEと比較して、優れた代謝安定性が挙げられる。プロパギル位置での重水素化はまた、DEDに誘導されているが、化合物Fの捕獲速度の減少をもたらすことが予期され得る (Fowler et al. J. Neurochem. 1988; 51:1524-1534)。

【0020】

【化4】

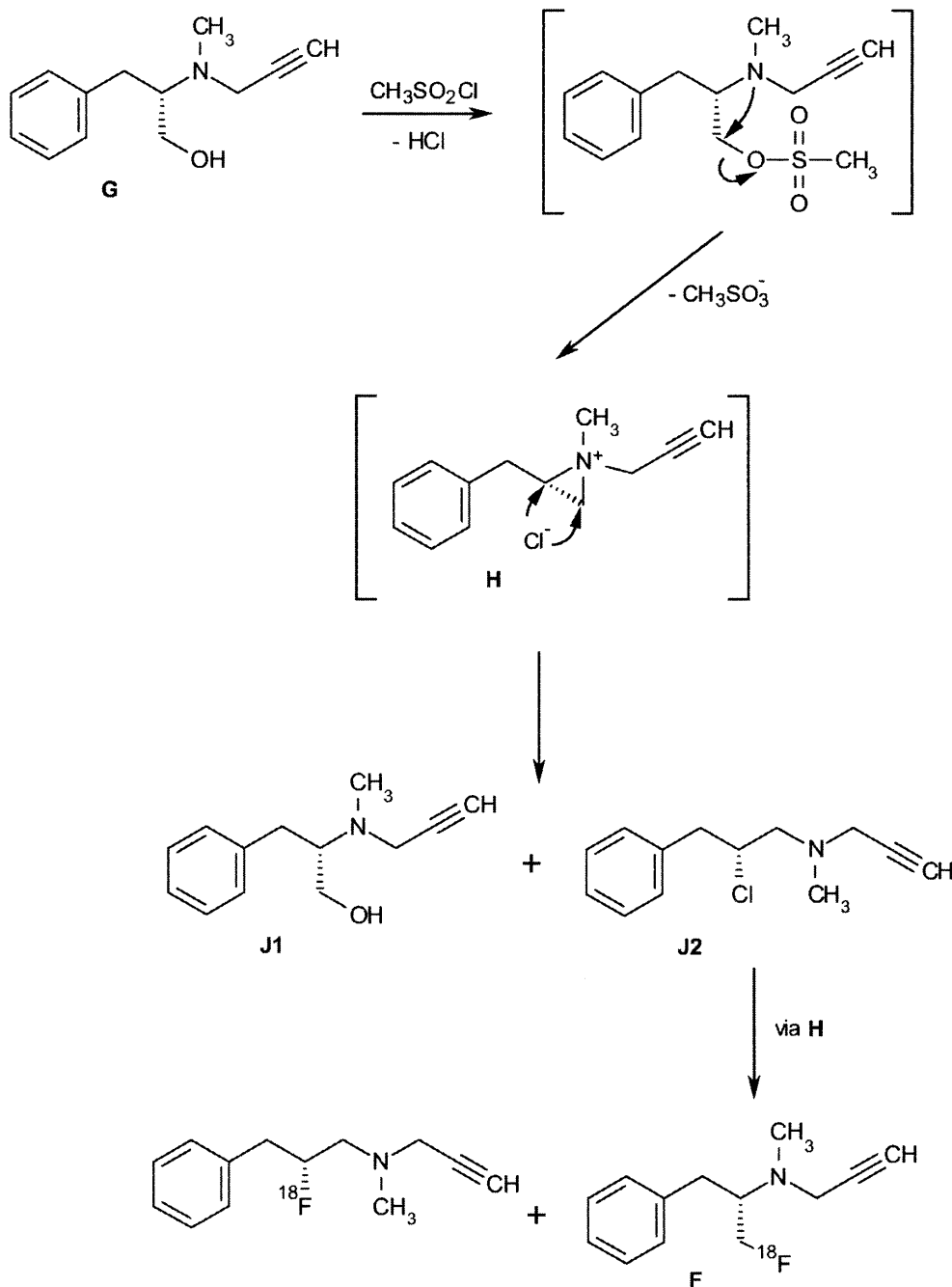


【0021】

明確にするために、読者は、Fの合成は、Gなどのアルコール中間体からのJなどの、その適切な前駆体の調製とは異なり、アジリジニウムイオンHを伴う再配列反応を介して進行すると考えられるという事実と言及される。前記再配列は、ここで例示されるように、製造物の位置異性体混合物を生じさせてもよい。このようにして、位置異性体前駆体のJ1及びJ2は、それらのクロロ基の脱離基の性質に起因して、適切な条件下で平衡化され得て、一方、Fは、その第二の位置異性体から容易に分離することができ、平衡に対して安定である。アジリジニウムイオン再配列に関する更なる情報については、例えば、P. Gmeiner et al., J. Org. Chem. 1994, 59:6766を参照されたい。アジリジニウム再配列は、WO2010/121719A1に記載されているように、立体特異的に進行する (また、前述の刊行物、及びJ. Cossy et al., Chem. Eur. J. 2009, 15:1064参照)。

【0022】

【化 5】



【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0023】

本発明の目的は、モノアミン酸化酵素Bを標的とするPET画像を用いて、反応性星状膠細胞を検出するために用いることができる当該技術分野の現状と比較して、優れたシグナル対バックグラウンド比を特徴付けるMAO-Bに結合する ^{18}F 標識された化合物を見出すこと、及びその製造のために適した前駆体を同定することであった。

【0024】

これは、図5a及び5bに強調されるように、非特異的結合などの低い望ましくないシグナルをもたらす有意に増大した失敗とともに驚くべきことに同時に起こった標的領域における優れた取り込みを示した本発明の化合物の提供によって達成された。

【0025】

その効果は、最も近い従来技術（以下の文献を参照されたい）からの化合物について報告されている効果を遥かに超え、したがって、当業者によって期待され得なかった。

【0026】

驚くべきことに、 $[^{18}\text{F}]$ デプレニルから $[^{18}\text{F}]$ D2 デプレニルへの6～8倍のシグナル強度の減少は、定常状態期中に調査された脳領域において観察された（図5a参照）。 $[^{11}\text{C}]$ デプレニルを用いた研究から、MAO-Bシグナルは、送達に類似しているかまたはそれを超える高い捕捉率に起因して、高いMAO-B活性を有して、領域において低く見積もられていることが知られている（Fowler et al. J. Nucl. Med. 1995, 36:1255）。 $[^{11}\text{C}]$ デプレニルの重水素化は、シグナルのより信頼できる定量化へと導く捕捉率の減少をもたらすことが報告されている。しかしながら、本出願人らによって調査されたもの、例えば、線条体、視床、皮質と匹敵して、健常なヒト及びヒトの農領域において観察された $[^{11}\text{C}]$ D2 デプレニル（DED）に対するシグナル強度の減少に対する重水素化の効果は、ほんの約1.2～2.0である（Fowler et al. J. Neurochem. 1988, 51:1524-1534; J. Nucl. Med. 1995, 36:1255-1262; Mol. Imaging Biol. 2005, 7:377-387）。前述の比（従来技術における1.2～2.0と比較して6～8）の予期しない顕著な改善は、優れたPET造影剤として本発明の化合物を提供する。

10

【課題を解決するための手段】

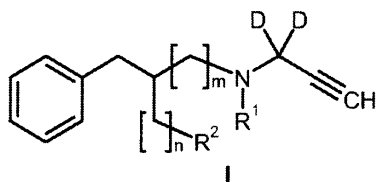
20

【0027】

本発明は、一般式I：

【0028】

【化6】



30

【0029】

（式中、

Dは、重水素であり；

R^1 は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、イソブチルから選択され；

R^2 は、フッ素、 $[^{18}\text{F}]$ フッ素又は脱離基であり；

*n*及び*m*は、0及び1から選択され、ただし、*n*=0のとき、*m*は1でなければならず、*n*=1のとき、*m*は0でなければならず、並びに R^2 がフッ素のとき、*n*は1でなければならず、及び*m*は0でなければならない）

40

で表される化合物であって、該化合物の全ての立体異性体を含み、限定されないが、鏡像異性体及びジアステレオ異性体、並びにラセミ混合物、有機酸若しくは無機酸との任意の適切な塩、エステル、複合体又は溶媒和物を含む、前記化合物を対象とする。

【0030】

本発明は、さらに、このような化合物を製造するための方法、このような化合物を含む組成物、このような化合物若しくは組成物を含むキット、陽電子放出型断層撮影法（PET）による画像診断用のこのような化合物、組成物またはキットの使用に関する。

【図面の簡単な説明】

【0031】

【図1】ガンマ検出器を介して検出された $[^{18}\text{F}]$ D2 デプレニル（実施例3の化合物）

50

の分布をマウス脳 ($n = 3$) における 4 時間の時間枠で示す。

【図 2】10%ヘキサン/90%酢酸エチルからなる溶媒を用いることによって生じた薄層クロマトグラム (TLC) のオートラジオグラフィー。マウスの血漿、凝血塊及び脳組織は、(a) [^{18}F] D2 デプレニル、及び (b) 非重水素化された [^{18}F] デプレニル (化合物 F) から生じた代謝物を検出するために、5 分 p. i. で調査された。円は、ソフトウェア Image Quant 5. 2 の使用によって各バンドの測定について、関心領域を説明する。(a) において ROI 2 によって示されるバンドは、(b) (四角によって記される) と比較して、強度が減少する。 ^{18}F -遊離フッ素, par. -化合物パーセント、P-血漿、C-凝血塊 ($n = 3$ マウス); cereb. -小脳、ctx-皮質、mid-中脳 (各領域について貯蔵された 3 マウスからの組織); 1- [^{18}F] メタンフェタミン; 2- [^{18}F] アンフェタミン; 3-それぞれ [^{18}F] ノルデプレニル及び [^{18}F] D2 ノルデプレニル; 4-それぞれ [^{18}F] D2 デプレニル及び非重水素化 [^{18}F] デプレニル。

10

【図 3】カニクイザル血漿における [^{18}F] D2 デプレニル及び非重水素化された [^{18}F] デプレニルのインビボでの時間経過の実証。

【図 4】カニクイザル血漿における (a) [^{18}F] D2 デプレニル、及び (b) 非重水素化された [^{18}F] デプレニルのインビボ代謝の実証。各 HPLC クロマトグラムから生じた [面積 %] で表される本化合物及び代謝物を示す。

【図 5】それぞれ [^{18}F] D2 デプレニル、及び非重水素化された [^{18}F] デプレニルを用いたカニクイザルの異なる脳領域における PET。(a) 時間活性曲線 (TAC) は、120 分の時間における [^{18}F] D2 デプレニルの SUV パーセントとして表され、非重水素化された [^{18}F] デプレニルの各 TAC と比較される。(b) [^{18}F] D2 デプレニルの注射後の同カニクイザルの脳の 3 次元 (横断、冠状及び矢状) の画像。驚くべきことに、非重水素化された [^{18}F] デプレニルのシグナルと比較した、TAC における標準摂取率 (SUV) % として表される [^{18}F] D2 デプレニルのシグナルの減少は、カニクイザルの調査された脳領域において 30~120 分で 6~8 倍であった (図 5 a)。これは、 ^{11}C デプレニル対 ^{11}C D2 デプレニル (DED) から知られている重水素化効果に起因したシグナルの減少は、本発明者らが調査したもの、例えば、線条体、胸腺、皮質と比較して、ヒビ及びヒトの脳領域において、ほんの約 1. 2~2. 0 倍であるため、期待されなかった (Fowler et al. J. Neurochem 1988, 51: 1524-1534; J. Nucl. Med. 1995, 36: 1255-1262; Mol. Imaging Biol. 2005, 7: 377-387)。このようにして、標的領域における脳捕捉はまた、さほど顕著ではなく (図 5)、バックグラウンドシグナルに関して、 ^{11}C D2 デプレニルと比較して利点をもたらす。

20

30

【図 6】所望の ^{18}F 放射性標識された製造物の保持時間は $t_R = 12. 5$ 分を示す [^{18}F] D2 デプレニルの調製用 HPLC クロマトグラム。

【図 7】所望の ^{18}F 放射性標識された製造物の保持時間は $t_R = 2. 59$ 分を示す [^{18}F] D2 デプレニルの解析用 HPLC クロマトグラム。

【図 8】所望の非放射活性の ^{19}F 参照化合物の保持時間は $t_R = 2. 36$ 分を示す [^{19}F] D2 デプレニル (実施例 2 の化合物) の解析用 HPLC クロマトグラム。

40

【図 9】ラット、マウス、イヌ、サル及びヒトのミクロソーム、並びにラット及びヒトの肝細胞調製物におけるインビトロ代謝物経路。代謝物を LC/MS で検出した。(a) 非重水素化された [^{18}F] デプレニルの代謝物経路、及び (b) [^{18}F] D2 デプレニルの代謝物経路。

【図 10】カニクイザル脳の異なる領域における PET によって観察された [^{18}F] D2 デプレニルの分布。時間活性曲線 (TAC) は、120 分の時間で標準摂取率 (SUV [%]) として表された。

【発明を実施するための形態】

【0032】

定義

50

本明細書で使用する時、「脱離基」とは、ハロ、特にクロロ、ブロモ、ヨード、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、ノナフルオロブタンスルホニルオキシ、(4-ブロモベンゼン)スルホニルオキシ、(4-ニトロベンゼン)スルホニルオキシ、(2-ニトロベンゼン)スルホニルオキシ、(4-イソプロピルベンゼン)スルホニルオキシ、(2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼン)スルホニルオキシ、(2, 4, 6-トリメチルベンゼン)スルホニルオキシ、(4-tert-ブチルベンゼン)スルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、及び(4-メトキシベンゼン)スルホニルオキシを含む群から選択される官能基を指す。

【0033】

用語「アリール」とは、本明細書で使用する時、それ自体で又は別の基の一部として、環部分における6~12個の炭素、好ましくは環部分に6~10個の炭素を含む単環又は二環の芳香族基を指し、例えば、フェニル、ビフェニル、ナフチル又はテトラヒドロナフチルが挙げられる。好ましいアリール基はフェニルである。

【0034】

本明細書で使用する時、本発明の説明及び特許請求の範囲において、用語「アルキル」とは、それ自体で又は別の基の一部として、1~6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖のアルキル基を指し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルが挙げられる。

【0035】

本明細書で使用する時、本発明の説明及び特許請求の範囲において、用語「無機酸」及び「有機酸」とは、鉱酸を指し、例えば、限定されないが、カルボン酸、硝酸、リン酸、塩酸、過塩素酸若しくは硫酸などの酸、又はその酸性塩、例えば、硫酸水素カリウム、あるいは、適切な有機酸などの酸を指し、例えば、限定されないが、脂肪族酸、脂環式酸、芳香族酸、芳香脂肪族酸、複素環式酸、カルボン酸及びスルホン酸、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、フマル酸、ピルビン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸、フマル酸、サリチル酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、及びスルファニル酸などの酸が挙げられる。

【0036】

本発明の化合物は、溶媒和物、例えば、水和物として存在することができ、ここで、本発明の化合物は、化合物の結晶格子の構造的要素として有機溶媒又は水を含んでもよい。上記溶媒の量は、化学量論比又は化学量論比で存在してもよい。化学量論的溶媒の場合においては、例えば、水和物、半、(セミ)、1、1.5、2、3、4、5などの溶媒和物又は水和物が可能である。

【0037】

少なくとも1つの不斉中心は、本発明に係る化合物に存在し、別の形態の異性体中心が存在してもよい。鏡像異性体及びジステレオマ異性体全ての異性体を含む、上記異性体中心に起因している全ての異性体は、本明細書において与えられることが意図される。不斉中心を含む化合物は、ラセミ混合物若しくは鏡像異性的に富んだ混合物として使用されてもよく、又はラセミ混合物は周知の技術を用いて分離され、単一の鏡像異性体を用いてもよい。

【0038】

用語「ハロゲン」又は「ハロ」とは、フッ素(F)、塩素(Cl)、臭素(Br)、又は要素(I)を指す；用語「ハロゲン化物」とは、フッ化物、塩化物、臭化物又はヨウ化物を指す。

【0039】

発明の主題

10

20

30

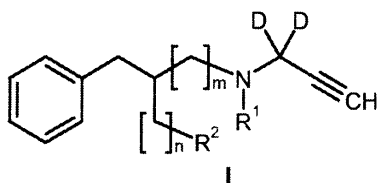
40

50

第一の局面では、本発明は、一般式 I :

【0040】

【化7】



10

【0041】

(式中、

Dは、重水素であり；

R¹は、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、イソブチルから選択され；

R²は、フッ素、¹⁸F フッ素又は脱離基であり、ここで、好ましい脱離基は、ハロゲン、場合によりフッ素によって置換されるC₁-C₆-アルキルスルホニルオキシ、及び場合により水素、メチル、ハロ及びニトロによって置換されるアリールスルホニルオキシから選択され、特に好ましい脱離基は、クロロ、ブロモ、メタンスルホニルオキシ、及びp-トルエンスルホニルオキシであり、最も好ましい脱離基はクロロであり；

20

n及びmは、0及び1から選択され、ただし、n=0のとき、mは1でなければならず、n=1のとき、mは0でなければならず、並びにR²がフッ素のとき、nは1でなければならず、及びmは0でなければならない)

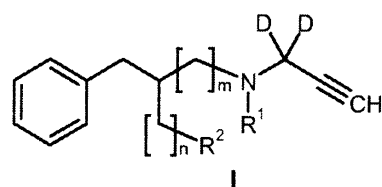
で表される化合物であって、該化合物の全ての立体異性体を含み、限定されないが、鏡像異性体及びジアステレオ異性体、並びにラセミ混合物、有機酸若しくは無機酸との任意の適切な塩、エステル、複合体又は溶媒和物を含む上記化合物に関する。

【0042】

好ましい実施形態において、本発明は、一般式 I :

【0043】

【化8】



30

【0044】

(式中、

Dは、重水素であり；

R¹は、メチルであり；

R²は、フルオロ又はクロロから選択され；

n及びmは、0及び1から選択され、ただし、n=0のとき、mは1でなければならず、n=1のとき、mは0でなければならず、並びにR²がフッ素又は¹⁸F フッ素のとき、nは1でなければならず、及びmは0でなければならない)

40

で表される化合物であって、鏡像異性体、並びにラセミ混合物、及び有機酸若しくは無機酸との任意の適切な塩、又は溶媒和物を含む上記化合物に関する。

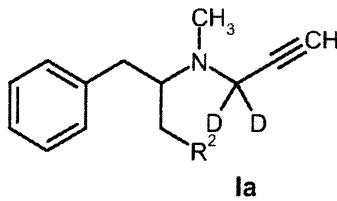
【0045】

より好ましい実施形態において、本発明は、一般式 I a :

50

【 0 0 4 6 】

【化 9】



10

【 0 0 4 7 】

(式中、

Dは、重水素であり；

R²は、フルオロ又はクロロから選択される)

で表される化合物であって、鏡像異性体、並びにラセミ混合物、及び有機酸若しくは無機酸との任意の適切な塩、又は溶媒和物を含む上記化合物に関する。

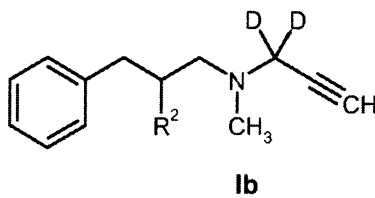
【 0 0 4 8 】

別のより好ましい実施形態において、本発明は、一般式 I b：

【 0 0 4 9 】

【化 1 0】

20



【 0 0 5 0 】

(式中、

Dは、重水素であり；

R²は、クロロである)

で表される化合物であって、鏡像異性体、並びにラセミ混合物、及び有機酸若しくは無機酸との任意の適切な塩、又は溶媒和物を含む上記化合物に関する。

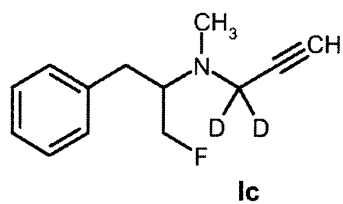
【 0 0 5 1 】

さらにより好ましい実施形態において、本発明は、一般式 I c：

【 0 0 5 2 】

【化 1 1】

40



【 0 0 5 3 】

で表される化合物であって、鏡像異性体、並びにラセミ混合物、及び有機酸若しくは無機酸との任意の適切な塩、又は溶媒和物を含む上記化合物に関する。

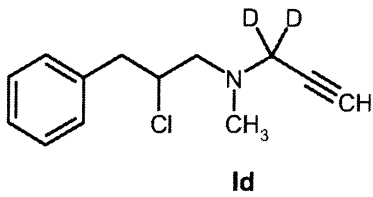
【 0 0 5 4 】

50

別のさらにより好ましい実施形態において、本発明は、一般式 I d :

【0055】

【化12】



10

【0056】

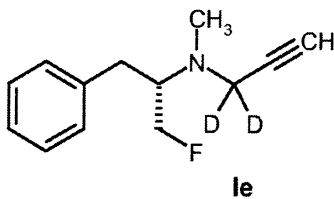
で表される化合物であって、鏡像異性体、並びにラセミ混合物、及び有機酸若しくは無機酸との任意の適切な塩、又は溶媒和物を含む上記化合物に関する。

【0057】

特に好ましい実施形態において、本発明は、一般式 I e :

【0058】

【化13】



20

【0059】

(式中、F = ^{18}F である)

で表される化合物であって、有機酸若しくは無機酸との任意の適切な塩、又は溶媒和物を含む上記化合物に関する。

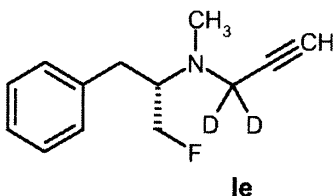
30

【0060】

特に好ましい実施形態において、本発明は、一般式 I e :

【0061】

【化14】



40

【0062】

(式中、F = ^{19}F である)

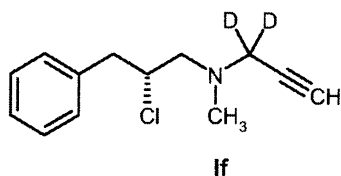
で表される化合物であって、有機酸若しくは無機酸との任意の適切な塩、又は溶媒和物を含む上記化合物に関する。

【0063】

特に好ましい実施形態において、本発明は、一般式 I f :

【0064】

【化 1 5】



【0065】

10

で表される化合物であって、有機酸若しくは無機酸との任意の適切な塩、又は溶媒和物を含む上記化合物に関する。

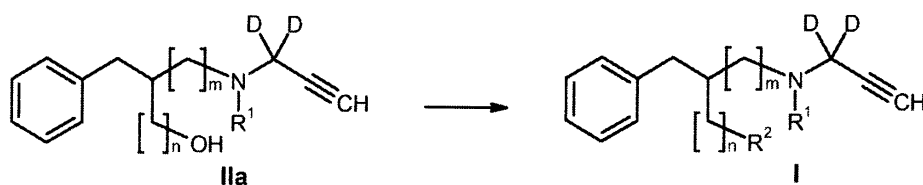
【0066】

第二の局面では、本発明は、適切な出発物質から式 I で表される化合物の合成に関し、この場合、 R^2 は、上記で定義される脱離基を表す。このような化合物は、 $R^2 = {}^{18}\text{F}$ の導入のため、すなわち、 ${}^{18}\text{F}$ 標識された放射性トレーサーの生成のための有用な前駆体である。上記出発物質は、限定されないが、一般式 I I a で表されるアルコールを含むことができる。

【0067】

【化 1 6】

20



【0068】

このような合成は、限定されないが、ハロゲン化スルホニル、例えば、塩化メタンスルホニル又は塩化 p-トルエンスルホニルを用いて、適切な塩基、例えばトリアルキルアミン、例えばトリエチルアミンの存在下、又は複素環式塩基、例えばピリジン又は 2, 6-ルチジンをを用いて、適切な溶媒、例えば場合によりハロゲン化された炭化水素、例えばジクロロメタン、又はエーテル、例えばテトラヒドロフランにおいて反応させることを含む。

30

【0069】

上記合成法は、さらに、限定されないが、上述したハロゲン化スルホニルの代わりにスルホニル無水物、例えばメタンスルホン酸無水物の使用を含み、式 I I で表される化合物（ここで、 R^2 はスルホン酸エステルである）を得てもよい。上記合成法は、さらに、一般式 I I a で表されるアルコールを一般式 I で表される化合物（ここで、 R^2 は脱離基を表す）に変換するために、四ハロゲン化炭素、例えばテトラクロロメタン又はテトラブロモメタン、及び適切な有機リン酸エステル試薬、例えばトリフェニルホスファン又はトリ-n-ブチルホスファンの使用を含んでもよい。

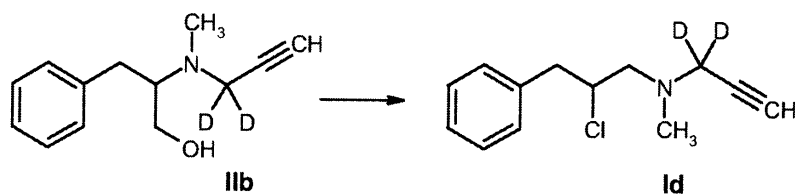
40

【0070】

好ましい実施形態において、本発明は、式 I I b を有するアルコールから、上述される式 I d を有する化合物の合成に関する。

【0071】

【化 1 7】



【0072】

10

より好ましい実施形態において、本発明は、上記されるように、適切な溶媒中で適切な塩基の存在下、IIbと適切な塩化スルホニルを反応させることによって、式IIbを有するアルコールから、上記される式Idを有する化合物の合成に関する。

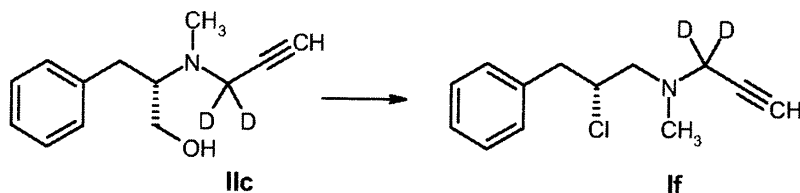
【0073】

特に好ましい実施形態において、本発明は、上記されるように、適切な溶媒中で適切な塩基の存在下、IIcと適切な塩化スルホニルを反応させることによって、式IIcを有するアルコールから、上記される式Ifを有する化合物の合成に関する。

【0074】

【化 1 8】

20



【0075】

式Iaの化合物によって提示されるヒドロキシ基のクロロ基への変換を達成させるために、適切な溶媒、例えばハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン中で適切な塩基、例えばトリアルキルアミンの存在下、式IIb又はIIcを有するアルコールを塩化スルホニル、例えば塩化メタンスルホニル又は塩化p-トルエンスルホニルと反応させることによって、上記アルコールから、上記される式Id又はIfを有する化合物の合成に関する。全ての反応物を一緒にして得られる反応混合物は、最初に、5分～6時間、好ましくは15分～4時間、さらにより好ましくは30分～2時間の適切な時間、 -50°C ～ $+30^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは -30°C ～ $+30^{\circ}\text{C}$ 、さらにより好ましくは -10°C ～ $+25^{\circ}\text{C}$ にて反応させ、次に、上記反応混合物を5分～6時間、好ましくは15分～4時間、さらにより好ましくは30分～2時間の適切な時間、 70°C ～ 130°C 、好ましくは 80°C ～ 120°C 、さらにより好ましくは 90°C ～ 110°C に加熱する。加熱時間は、Id/Ifの初期に形成された混合物の変換を達成し、それらの各々の一次位置異性体は各々出発物質IIb又はIIcの構成を反映する。

30

40

【0076】

第三の局面では、本発明は、一般式Iで表される化合物（ここで、 R^2 は脱離基を表す）とF-フッ素化剤（ここで、 $\text{F} = {}^{18}\text{F}$ である）を反応させ、 R^2 が ${}^{18}\text{F}$ で置換された化合物を得ることを含む合成法に関する。上記F-フッ素化剤は、F-アニオンを含む化合物、好ましくは、限定されないが、4, 7, 13, 16, 21, 24-ヘキサオキサー1, 10-ジアザビシクロ[8. 8. 8]-ヘキサコサンKFを含む基、すなわち、クラウンエーテル塩クロプトフィックスKF、KF、HF、HK F_2 、CsF、NaF、及びFのテトラルキルアンモニウム塩、例えばフッ化テトラブチルアンモニウム（ここで、 $\text{F} = {}^{18}\text{F}$ である）から選択される化合物であり、 R^2 が ${}^{18}\text{F}$ で置換された化合物を得る。

50

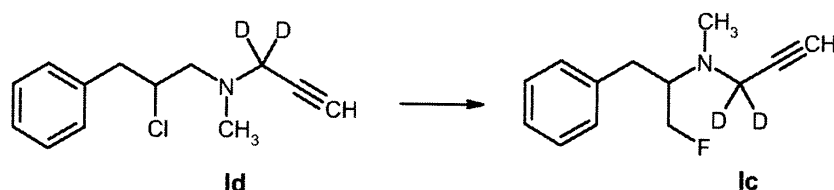
【0077】

好ましい実施形態において、本発明は、一般式 I d で表される化合物を F-フッ素化剤（ここで、 $F = {}^{18}F$ である）を反応させることによる、一般式 I c で表される化合物（ここで、 $F = {}^{18}F$ である）の合成法に関する。上記 F-フッ素化剤は、F-アニオンを含む化合物、好ましくは、限定されないが、4, 7, 13, 16, 21, 24-ヘキサオキサー-1, 10-ジアザピシクロ[8.8.8]-ヘキサコサンKFを含む基、すなわち、クラウンエーテル塩クロプトフィックスKF、KF、HF、HK F_2 、CsF、NaF、及びFのテトラルキルアンモニウム塩、例えばフッ化テトラブチルアンモニウム（ここで、 $F = {}^{18}F$ である）から選択される化合物である。

【0078】

10

【化19】



【0079】

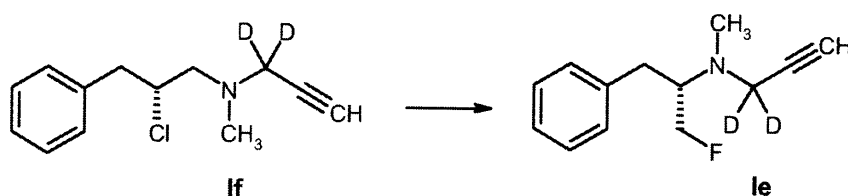
20

別の好ましい実施形態において、本発明は、一般式 I f で表される化合物を F-フッ素化剤（ここで、 $F = {}^{18}F$ である）を反応させることによる、一般式 I e で表される化合物（ここで、 $F = {}^{18}F$ である）の合成法に関する。上記 F-フッ素化剤は、F-アニオンを含む化合物、好ましくは、限定されないが、4, 7, 13, 16, 21, 24-ヘキサオキサー-1, 10-ジアザピシクロ[8.8.8]-ヘキサコサンKFを含む基、すなわち、クラウンエーテル塩クロプトフィックスKF、KF、HF、HK F_2 、CsF、NaF、及びFのテトラルキルアンモニウム塩、例えばフッ化テトラブチルアンモニウム（ここで、 $F = {}^{18}F$ である）から選択される化合物である。

【0080】

【化20】

30



【0081】

第4の局面では、本発明は、 ${}^{18}F$ 標識された診断造影剤又は造影剤、好ましくはPET応用のための造影剤を調製するための一般式 I で表される化合物の使用に関する。

40

【0082】

より好ましい実施形態において、上記PET応用は、CNS疾患の画像化のために使用される。CNS疾患には、限定されないが、炎症性疾患及び自己免疫疾患、アレルギー疾患、感染性疾患及び毒素誘導性疾患並びに虚血誘導性疾患、病理生理学的関連疾患を伴う薬理学的に誘導される炎症、神経炎症性疾患、神経変性疾患が含まれる。

【0083】

より好ましくは、CNS疾患は、多発性硬化症、アルツハイマー病、前頭側頭認知症、レビー小体認知症、白質脳症、癲癇、神経障害性疼痛、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、脳病、脳腫瘍、鬱病、薬物乱用、常習的疾患、粉瘤、アテローム性動脈硬化症、

50

薬理学的に誘導された炎症、原因不明の全身性炎症から選択される。

【0084】

特に好ましい実施形態において、上記PET応用は、認知症関連疾患、例えば、アルツハイマー病を画像化するために使用される。

【0085】

別の特に好ましい実施形態において、上記PET応用は、神経炎症性疾患、例えば、多発性硬化症を画像化するために使用される。

【0086】

また、本発明は、式Iで表される化合物を含むキットに関する。このようなキットは、式Iで表される化合物を含有する少なくとも1つの密封されたバイアルを含んでもよい。また、キットは、本明細書に開示されている反応を行うのに適した試薬を含んでもよい。本明細書に開示されている試薬はまた、このようなキットに含まれてもよく、密閉されたバイアルに貯蔵されてもよい。キットはまた、 ^{18}F 標識された試薬を含んでもよい。さらに、キットは、それを使用するための使用説明書を含んでもよい。

10

【0087】

第5の局面では、本発明は、生物学的アッセイ及びクロマトグラフィー同定を行うために、一般式Iで表される化合物の使用に関する。より好ましくは、この使用は、一般式Iで表される化合物に関し、ここで、 R^2 は ^{18}F 又は ^{19}F であり、より好ましくは ^{19}F である。

【0088】

20

フッ素アイソトープが ^{19}F である一般式Iで表される化合物は、参照として及び／又は測定剤として有用である。

【0089】

一般式Iで表される化合物は、本明細書において、上記で定義され、全ての実施形態及び好ましい特徴を含む。

【0090】

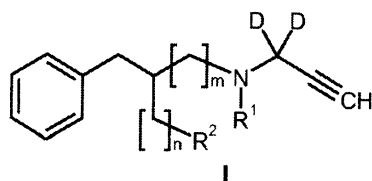
具体的には、本発明は、以下に関する：

1. 式I：

【0091】

【化21】

30



【0092】

(式中、

40

Dは、重水素であり；

R^1 は、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、イソブチルから選択され；

R^2 は、フッ素、 ^{18}F フッ素又は脱離基であり、ここで、脱離基は、ハロゲン、場合によりフッ素によって置換される C_1 - C_6 -アルキルスルホニルオキシ、及び場合により水素、メチル、ハロ及びニトロによって置換されるアリールスルホニルオキシから選択され；

n及びmは、0及び1から選択され、ただし、n=0のとき、mは1でなければならず、n=1のとき、mは0でなければならず、並びに R^2 がフッ素のとき、nは1でなければならず、及びmは0でなければならない)

で表される化合物であって、該化合物の全ての立体異性体を含み、限定されないが、鏡像

50

異性体及びジアステレオ異性体、並びにラセミ混合物、有機酸若しくは無機酸との任意の適切な塩、エステル、複合体又は溶媒和物を含む、前記化合物。

【0093】

2. R^2 が、クロロ、ブロモ、メタンスルホニルオキシ、及びp-トルエンスルホニルオキシからなる群から選択される、上記1に記載の化合物。

【0094】

3. Dが、重水素であり；

R^1 が、メチルであり；

R^2 が、フルオロ又はクロロである

上記1又は2に記載の化合物。

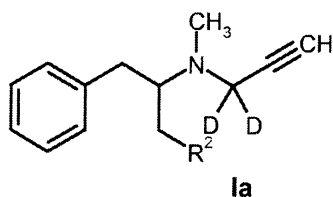
10

【0095】

4. 式I a：

【0096】

【化22】



20

【0097】

(式中、

Dは、重水素であり；

R^2 は、フルオロ又はクロロから選択される)

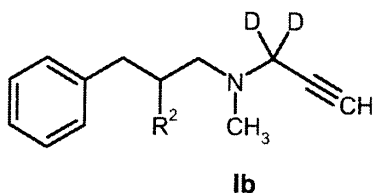
で表される化合物であって、鏡像異性体、並びにラセミ混合物、及び有機酸若しくは無機酸との任意の適切な塩、又は溶媒和物を含む、前記化合物。

【0098】

5. 式I b：

【0099】

【化23】



40

【0100】

(式中、

Dは、重水素であり；

R^2 は、クロロである)

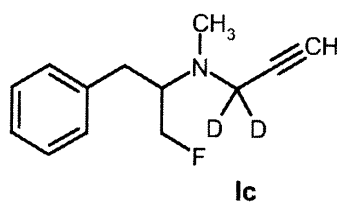
で表される化合物であって、鏡像異性体、並びにラセミ混合物、及び有機酸若しくは無機酸との任意の適切な塩、又は溶媒和物を含む、前記化合物。

【0101】

6. 式I c：

【0102】

【化 2 4】



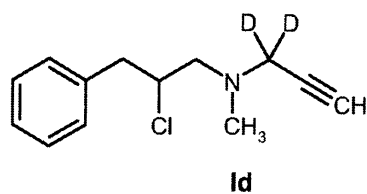
【0 1 0 3】

10

で表される化合物、式 I d :

【0 1 0 4】

【化 2 5】



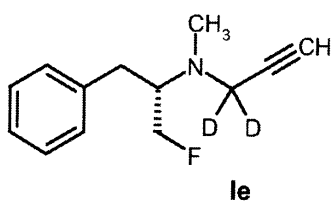
20

【0 1 0 5】

で表される化合物、式 I e :

【0 1 0 6】

【化 2 6】



30

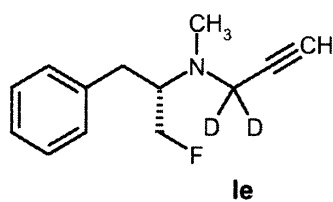
【0 1 0 7】

(式中、F = ^{18}F である)

で表される化合物、式 I e :

【0 1 0 8】

【化 2 7】



40

【0 1 0 9】

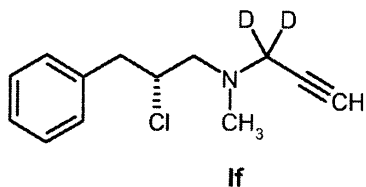
(式中、F = ^{19}F である)

で表される化合物、式 I f :

【0 1 1 0】

50

【化 2 8】



【0 1 1 1】

10

で表される化合物

からなる化合物の群から選択される化合物であって、有機酸若しくは無機酸との任意の適切な塩、又は溶媒和物を含む、前記化合物。

【0 1 1 2】

7. PET画像化のための診断用化合物としての *j y o u k i* 1、3、4及び6に記載の [^{18}F] 標識された化合物。

【0 1 1 3】

8. PET画像化のための上記1、3、4及び6に記載の [^{18}F] 標識された化合物を含む診断用組成物。

【0 1 1 4】

20

9. CNS疾患のPET画像化のための上記1、3、4及び6に記載の [^{18}F] 標識された化合物。

【0 1 1 5】

10. CNS疾患のPET画像化のための上記1、3、4及び6に記載の [^{18}F] 標識された化合物を含む診断用組成物。

【0 1 1 6】

11. アルツハイマー病の画像化のための上記7～10に記載の化合物又は組成物。

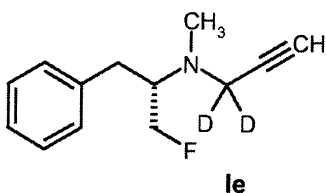
【0 1 1 7】

12. [^{18}F] 標識された化合物が、式 I e :

【0 1 1 8】

30

【化 2 9】



【0 1 1 9】

40

(式中、F = ^{18}F である)

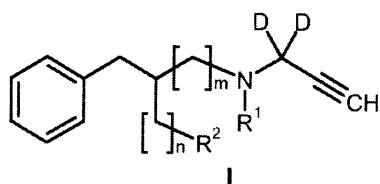
で表される化合物、上記7～11に記載の化合物又は組成物。

【0 1 2 0】

13. 式 I :

【0 1 2 1】

【化 3 0】



【0 1 2 2】

10

(式中、

D は、重水素であり；

 R^1 は、メチル、エチル、 n -プロピル、 n -ブチル、イソブチルから選択され；

R^2 は、脱離基であり、ここで、脱離基は、ハロゲン、場合によりフッ素によって置換される C_1-C_6 -アルキルスルホニルオキシ、及び場合により水素、メチル、ハロ及びニトロによって置換されるアリールスルホニルオキシから選択され；

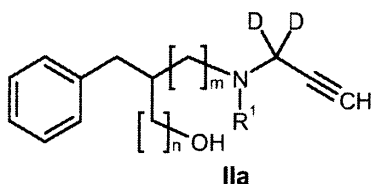
n 及び m は、0 及び 1 から選択され、ただし、 $n=0$ のとき、 m は 1 でなければならず、 $n=1$ のとき、 m は 0 でなければならず、並びに R^2 がフッ素のとき、 n は 1 でなければならず、及び m は 0 でなければならない)

で表される化合物を合成する方法であって、式 I I a：

20

【0 1 2 3】

【化 3 1】



30

【0 1 2 4】

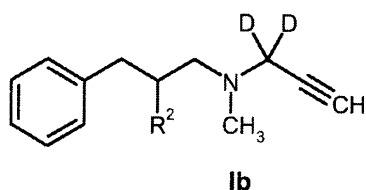
で表される化合物とスルホニル無水物又はハロゲン化スルホニルを反応させることによって特徴付けられる、前記方法。

【0 1 2 5】

1 4. 式 I b：

【0 1 2 6】

【化 3 2】



40

【0 1 2 7】

(式中、

D は、重水素であり；

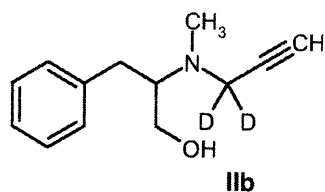
 R^2 は、クロロである)

で表される化合物を合成する方法であって、式 I I b：

50

【0128】

【化33】



10

【0129】

で表される化合物と塩化スルホニルを反応させることによって特徴付けられる、前記方法。

【0130】

15. 塩化スルホニルが、塩化メタンスルホニルである、上記14に記載の方法。

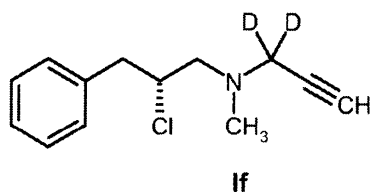
【0131】

16. 式If:

【0132】

【化34】

20



【0133】

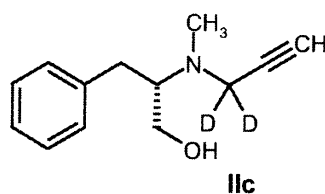
で表される化合物を合成するための方法であって、

式IIc:

【0134】

【化35】

30



40

【0135】

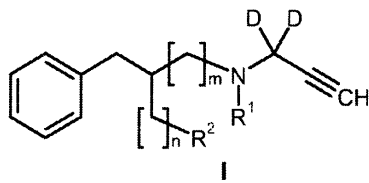
で表される化合物と塩化メタンスルホニルを反応させることによって特徴付けられる、上記14又は15に記載の方法。

【0136】

17. 式I:

【0137】

【化 3 6】



【0138】

10

(式中、

Dは、重水素であり；

R¹は、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、イソブチルから選択され；R²は、[¹⁸F] フッ素であり；

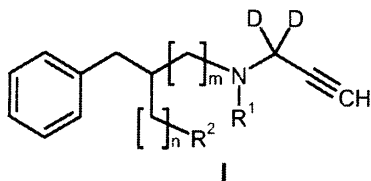
nは1であり、mは0である)

で表される化合物を合成するための方法であって、式 I：

【0139】

【化 3 7】

20



【0140】

(式中、

Dは、重水素であり；

R¹は、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、イソブチルから選択され；

30

R²は、脱離基であり、ここで、脱離基は、ハロゲン、場合によりフッ素によって置換されるC₁–C₆–アルキルスルホニルオキシ、及び場合により水素、メチル、ハロ及びニトロによって置換されるアリールスルホニルオキシから選択され；

nは0であり、mは1である)

で表される化合物と適切なF-フッ素化剤であり、ここで、Fは¹⁸Fである、前記方法。

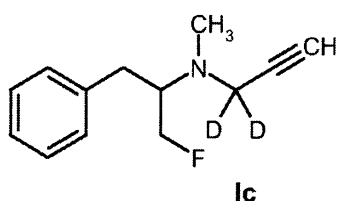
【0141】

18. 式 I c：

【0142】

【化 3 8】

40



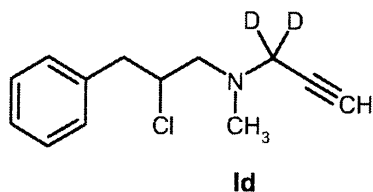
【0143】

(式中、Fは¹⁸Fである)

で表される化合物を合成するための方法であって、

50

式 I d :
 【 0 1 4 4 】
 【 化 3 9 】



10

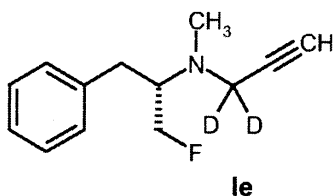
【 0 1 4 5 】
 で表される化合物と適切な F-フッ素化剤（ここで、F は ^{18}F である）を反応させること
 によって特徴付けられる、上記 17 に記載の方法。

【 0 1 4 6 】

19. 式 I e :

【 0 1 4 7 】

【 化 4 0 】



20

【 0 1 4 8 】

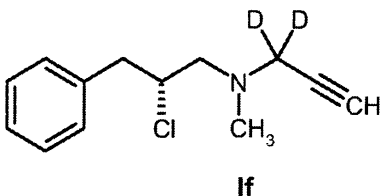
（式中、F は ^{18}F である）

で表される化合物を合成するための方法であって、

式 I f :

【 0 1 4 9 】

【 化 4 1 】



30

40

【 0 1 5 0 】

で表される化合物と適切な F-フッ素化剤（ここで、F は ^{18}F である）を反応させること
 によって特徴付けられる、上記 17 又は 18 に記載の方法。

【 0 1 5 1 】

20. 上記 1 ~ 12 に記載の化合物又は組成物を含む少なくとも 1 つの密封された容器
 を含むキット。

【 0 1 5 2 】

21. 上記 6 に記載の化合物を含む少なくとも 1 つの密封された容器を含むキット。

【 0 1 5 3 】

22. 試薬を含む密封された溶液をさらに含む、上記 20 又は 21 に記載されたキット

50

。

【0154】

23. CNS疾患のPET画像化のための診断組成物の製造における上記1～6の ^{18}F －標識された化合物の使用であって、ここで、より好ましくはCNS疾患はアルツハイマー病である使用。

【0155】

24. CNS疾患、より好ましくはアルツハイマー病を診断するためのPET法における上記1～6の ^{18}F －標識された化合物の使用であって、患者に診断的に有効量の該化合物を投与することを含む。

【0156】

25. 生物学的アッセイ及びクロマトグラフィー同定を行うための上記1～6のF－標識された化合物の使用であって、Fは、 ^{18}F 又は ^{19}F である。

【0157】

本発明に照らせば、CNS疾患には、限定されないが、炎症性疾患及び自己免疫疾患、アレルギー疾患、感染性疾患及び毒素誘導性疾患並びに虚血誘導性疾患、病理生理学的関連疾患を伴う薬理的に誘導される炎症、神経炎症性疾患、神経変性疾患が含まれる。より好ましくは、CNS疾患は、多発性硬化症、アルツハイマー病、前頭側頭認知症、レビー小体認知症、白質脳症、癲癇、神経障害性疼痛、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、脳病、脳腫瘍、鬱病、薬物乱用、常習的疾患、粉瘤、アテローム性動脈硬化症、薬理的に誘導された炎症、原因不明の全身性炎症から選択される。

【0158】

特に好ましい実施形態において、上記PET応用は、アルツハイマー病などの認知症関連疾患の画像化のために使用される。

【0159】

別の特に好ましい実施形態において、上記PET応用は、多発性硬化症などの神経炎症性疾患を画像化するために使用される。

【0160】

本発明によれば、本発明の ^{18}F －標識された化合物は、CNS疾患、特にアルツハイマー病及び多発性硬化症の画像化又はそれらを診断するために有用なPETトレーサーである。

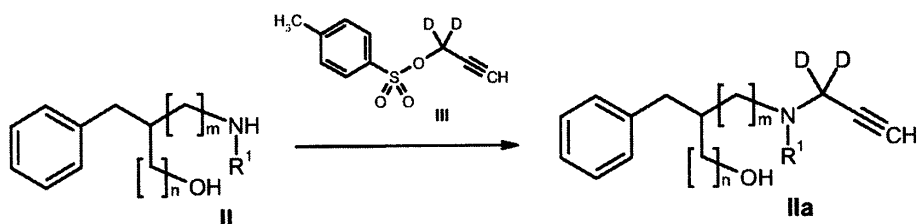
【0161】

本発明の化合物の一般的な合成

本発明の化合物の合成は、一般式IIで表されるアミノアルコール中間体から開始する。これらのアミノアルコールの多くは、当業者に知られ、多くの場合、市販されている適切なアミノ酸ビルディングブロック又は適切に保護されている中間体から容易に合成される。次に、重水素化されたプロパギル基が導入され、第3吸アミンIIaを得る。これは、Fowler et al., Nucl. Med. Biol. 2001, 28(7): 779-785に従って調製される粗製3-プロモ(3, 3- $^2\text{H}_2$)プロパー1-エンを用いて行うことができる。本発明者らにおいて、対応するトシレートIIIは、その低い揮発度と良好な検出可能性に起因して、より实际的であることが分かった。上記の参考文献に記載される重水素化されたプロパギルアルコールから容易に調製される。

【0162】

【化 4 2】



10

【0163】

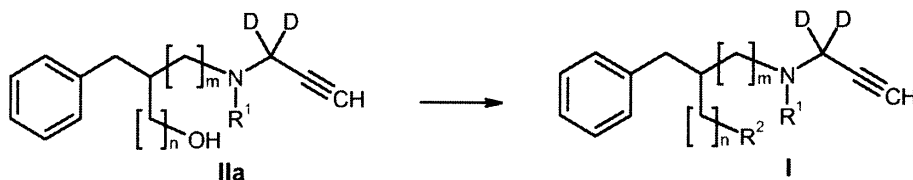
スキーム 1：一般式 I I で表される出発原料から一般式 I I a で表される中間体の製造（式中、 R^1 、 n 及び m は、特許請求の範囲及び本発明の説明において定義される）。

【0164】

次に、得られたアミノアルコールのヒドロキシ基は、当業者に知られている方法、例えば、スルホニル化又はハロゲン化によって脱離基に移される。

【0165】

【化 4 3】



20

【0166】

スキーム 2：一般式 I で表される本発明の化合物の製造（式中、 R^1 、 n 及び m は、特許請求の範囲及び本発明の説明において定義され、 R^2 は、一般式 I I a で表される中間体からの脱離基であり、 R^1 、 n 及び m は、特許請求の範囲及び本発明の説明において定義される）。

30

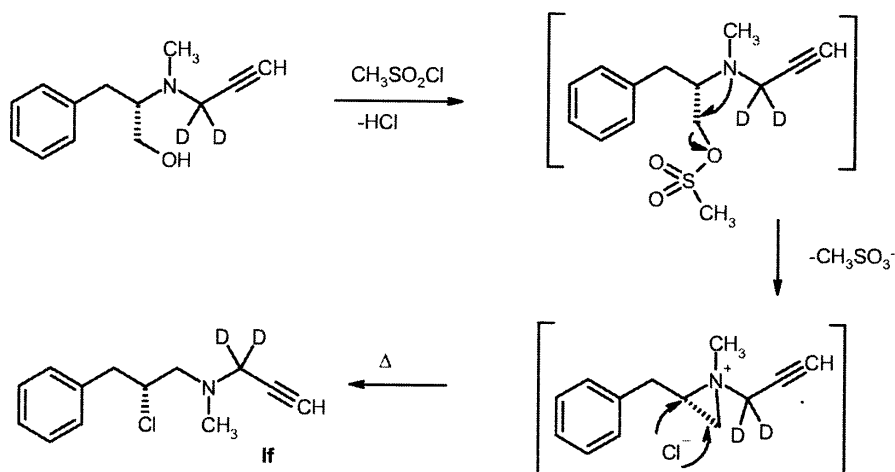
【0167】

スルホニルクロリドから最初に形成されるスルホネートは、付随の塩素対イオンによって容易に置換されるため、スルホネートは、スルホニル無水物から利用されるだけであることは注目すべきである。上記スルホネートは、製造物の位置異性体混合物を生じさせ得る中間体アジリジニウムイオンを介して再配列を容易に受けることが報告されている（例えば、L. Lehmann et al., WO2009/052970A2 を参照）。アジリジニウムイオン再配列に関する追加の情報については、例えば、P. Gmeiner et al., J. Org. Chem. 1994, 59:6766 を参照されたい。アジリジニウムイオン再配列は、WO2010/121719A1 に記載されるように、立体特異的に進行する（また、上記の刊行物、及び J. Cossy et al., Chem. Eur. J. 2009, 15:1064 を参照されたい）。熱力学的制御を与える安定な条件下で、熱力学的により安定な製造物は、化合物 I f の合成について以下に例証されるように、以下に示した実施例に示されるように、高い選択性で形成し得る。

40

【0168】

【化 4 4】



10

【0169】

スキーム 3：アジリジニウムを伴う再配列を介した一般式 I f で表される本発明の化合物の製造。

【0170】

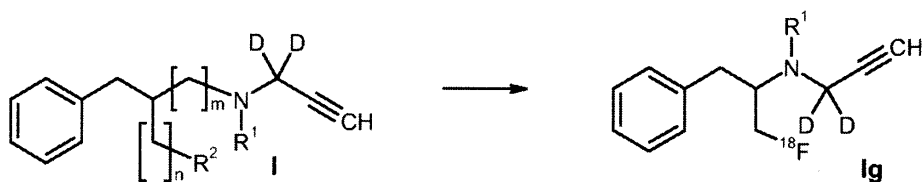
20

一般式 I（ここで、 R^2 は脱離基である）を有する得られた化合物は、当業者に知られている放射性フッ素化によって、放射性トレーサー（ここで、 $R^2 = {}^{18}\text{F}$ である）に変換され得て、例えば、4, 7, 13, 16, 21, 24-ヘキサオキサー-1, 10-ジアザビシクロ[8. 8. 8]-ヘキサコサンKF、すなわち、クラウンエーテル塩クロプトフィックスKF、KF、HF、HK、 F_2 、CsF、NaF、及びFのテトラルキルアンモニウム塩、例えばフッ化テトラブチルアンモニウム（ここで、 $\text{F} = {}^{18}\text{F}$ である）が挙げられる。また、これらの反応は、典型的には、おそらくは中間体アジリジニウムイオンを介して、位置異性体混合物を得て、HPLCによって分離することができ、所望の一次位置異性体 Ig を得る。

【0171】

30

【化 4 5】



【0172】

40

スキーム 4：一般式 I で表される化合物（式中、 R^1 、n 及び m は、特許請求の範囲及び本発明の説明において定義され、 R^2 は、脱離基である）から一般式 Ig で表される本発明の化合物（式中、 R^1 は、特許請求の範囲及び本発明の説明において定義される）の製造。

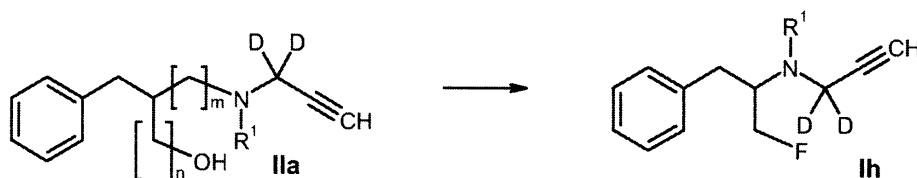
【0173】

同様にして、アミノアルコール I Ia は、 $\text{Et}_3\text{N} \times 3\text{HF}$ の存在下でノナフルオロブチルスルホニルフロリドを用いた反応などの当業者に知られている方法によって、対応する非放射活性フッ化物 Ih に変換することができる。また、これらの反応は、典型的には、おそらくは中間体アジリジニウムイオンを介して、位置異性体混合物を得る。

【0174】

50

【化 4 6】



【0175】

スキーム 5：一般式 IIa (R^1 、 n 及び m は、特許請求の範囲及び本発明の説明において定義される) で表される中間体から一般式 Ih (式中、 R^1 は、特許請求の範囲及び本発明の説明において定義される) で表される本発明の化合物の製造。

【実施例】

【0176】

実験の部

一般：全ての溶媒及び化学物質は、市販供給源から得て、さらに精製せずに使用した。以下の表は、本明細書内で説明されていない限りにおいて、この段落及び実施例で 사용되는省略形を列挙する。NMR ピークフォームは、それらがスペクトルに観られるように記述され、可能な高次効果を考慮していない。化学物質名は、Advanced Chemical Development による ACD / IUPAC 命名ソフトを用いて得られた。いくつかの場合、市販試薬の一般に許容される名称は、ACD / IUPAC で生じさせた名称の代わりに用いられた。

【0177】

マイクロ波照射を用いる反応は、場合によりロボットユニットを備えた Biotage Initiator (登録商標) 電子レンジを用いて行うことができる。本発明の方法に従って製造される化合物及び中間体は、精製を要求してもよい。有機化合物の精製は、当業者に周知であり、同じ化合物を精製するためにいくつかの方法があり得る。いくつかの場合、精製は必要ないこともある。ある種の場合、化合物は、結晶化によって精製されてもよい。いくつかの場合、不純物は、適切な溶媒を用いた滴定によって除去可能である。いくつかの場合、化合物は、クロマトグラフィー、具体的にはフレッシュカラムクロマトグラフィーによって、例えば、プレパックのシリカゲルカートリッジ、例えば、Separthis から販売されているもの、例えば、Isolute (登録商標) フレッシュシリカゲル又は Isolute (登録商標) フレッシュ NH_2 シリカゲルを用い、例えば、FlashMaster II autopurifier (Argonaut Biotage)、及びヘキサン / EtOAc 又はジクロロメタン / エタノールの勾配などの溶出液を併用して精製されてもよい。いくつかの場合、化合物は、調製用 HPLC によって、例えば、ダイオードアレイ検出器を備えた Waters autopurifier、及び / 又はオンラインのエレクトロスプレーイオン化質量分析計を用いて、適切なプレパックの逆相カラム、及びトリフルオロ酢酸又はアンモニア水などの付加物を含んでもよい水とアセトニトリルの勾配などの溶出液を併用して精製されてもよい。いくつかの場合、上記される精製法は、塩の形態で十分に塩基性官能性を有する本発明のそれらの化合物を提供することができ、十分に塩基性である本発明の化合物、例えば、トリフルオロ酢酸塩又はギ酸塩の場合が挙げられる。この種の塩は、それぞれ、当業者に知られている様々な方法によって、その遊離塩基形態に転換されてもよい。

【0178】

10

20

30

40

【表 1】

省略形

br	ブロードシグナル(NMRにおける)
d	二重線
dd	二重線の二重線
DMSO	ジメチルスルホキシド
ee	鏡像体過剰率
ESI	エレクトロスプレーイオン化
EtOAc	酢酸エチル
Et ₂ O	ジエチルエーテル
h	時間
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム
K _{2.2.2}	4, 7, 13, 16, 21, 24-ヘキサオキサー-1, 10-ジアザビシクロ [8. 8. 8]-ヘキサコサン
MeCN	アセトニトリル
MS	質量分析
MTB	メチル t e r t -ブチルエーテル
m	多重線
min	分
NMR	核磁気共鳴分光学：化学シフト(δ)を p p m で示す
r. t.	室温
s	一重線
t	三重線
THF	テトラヒドロフラン

10

20

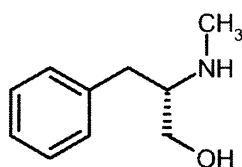
【0179】

中間体 1A：(2S)-2-(メチルアミノ)-3-フェニルプロパン-1-オール

30

【0180】

【化47】



40

【0181】

−10℃に冷却したTHF(1200mL)中のN-メチル-L-フェニルアラニン(20g、112mmol)の懸濁液に、小分割して水素化アルミニウムリチウム(6.35g、167mmol)を添加した。初期の発熱反応を止めた後、冷却槽を除き、反応混合物を一晩加熱還流した。次に、別の部分の水素化アルミニウムリチウム(4.24g、112mmol)を添加し、−10℃に冷却後、さらに3時間還流した。反応混合物を−40℃に冷却し、2N水酸化ナトリウム水溶液を注意深く添加した。室温まで加温した後、混合物をろ過し、残渣をMTBで洗浄し、ろ液を蒸発させて、粗製標的化合物を得て(17.7g、96%収率)、さらに精製せずに使用した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.26 (s, 3 H), 2.51 - 2.62 (m, 3 H) 3.16 - 3.30

50

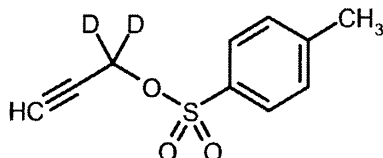
(m, 3 H), 7.11 - 7.25 (m, 5 H). MS (ESI): $[M + H]^+ = 166$.

【0182】

中間体1B: (1, 1- $^2\text{H}_2$) プロパー-2-イン-1-イル 4-メチルベンゼンスルホネート

【0183】

【化48】



10

【0184】

ジクロロメタン (250 mL) 中の (1, 1- $^2\text{H}_2$) プロパー-2-イン-1-オール (3.40 g, Fowler et al., Nucl. Med. Biol. 2001, 28 (7): 779-785、残留エタノールからの分離は、分留によって達成された) にピリジン (7 mL) を添加し、混合物を 0 °C に冷却した。トシル無水物 (21.0 g, 1.1 当量) を添加し、反応混合物を 20 分間攪拌し、冷却槽を除き、攪拌を 1.5 時間継続した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の EtOAc 2.5% → 25%) によって精製し、標的化合物を約 90% 純度で得た (9.39 g, 68% 収率)。

20

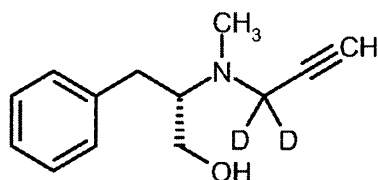
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.47 (m app s, 4 H), 7.36 (d, 2 H), 7.83 (d, 2 H). MS (ESI): $[M + H]^+ = 213$.

【0185】

中間体1C: (2S)-2-{メチル[(1, 1- $^2\text{H}_2$) プロパー-2-イン-1-イル]アミノ}-3-フェニルプロパン-1-オール

【0186】

【化49】



30

【0187】

THF (150 mL) 中の (2S)-2-(メチルアミノ)-3-フェニルプロパン-1-オール (3.00 g, 18.2 mmol) の溶液に、室温にて炭酸カリウム (325 メッシュ, 3.76 g, 1.50 当量) を添加した。中間体1Bを添加し、混合物を一晩室温にて攪拌した。完全なターンオーバーを達成するために、別の部分の炭酸カリウム (0.50 当量) を添加し、混合物を室温にてさらに2時間攪拌した。混合物を真空中で集め、ジクロロメタンとブラインとの間で分割した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させた。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製し (ヘキサン中 EtOAc 9% → 90%) によって精製し、所望の生成物を得た (2.07 g, 50% 収率)。

40

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.29 (s, 1 H) 2.37 - 2.43 (m, 1 H) 2.44 (s, 3 H) 2.75 - 2.95 (s br, 1 H) 3.05 - 3.12 (m, 2 H) 3.33 - 3.39 (m, 1 H) 3.41 -

50

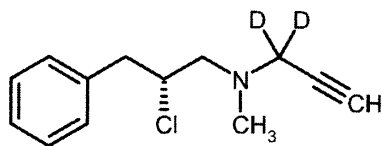
3.46 (m, 1 H) 7.16 - 7.32 (m, 5 H). MS (ESI): $[M + H]^+ = 206$.

【0188】

実施例1: N-[(2R)-2-クロロ-3-フェニルプロピル]-N-メチル(1, 1- 2H_2)プロパン-2-イン-1-アミン

【0189】

【化50】



10

【0190】

ジクロロメタン(3 mL)中の(2S)-2-{メチル[(1, 1- 2H_2)プロパン-2-イン-1-イル]アミノ}-3-フェニルプロパン-1-オール(57 mg、0.28 mmol)の溶液にトリエチルアミン(58 μ L、0.42 mmol)を添加し、混合物を0℃に冷却した。メタンスルホンクロリド(28 μ L、0.36 mmol)を添加し、冷却相を除いた。室温にて1時間攪拌後、反応混合物を電子レンジで1時間、100℃に加熱した。室温に冷却後、混合物をジエチルエーテル(3 mL)で希釈し、次に、重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。水相をジエチルエーテル(2×3 mL)で抽出し、合わせた有機相をジクロロメタンで希釈し、最後にブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させた。シリカ上のカラムクロマトグラフィー(ペンタン中のEt₂O 5%→15%)により、ほんの少量の対応する一次位置異性体を含む表題化合物を得た(50 mg、80%収率)。

20

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 2.21 (s, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 2.74 (d, 2 H) 2.95 (dd, 1 H) 3.23 (dd, 1 H) 4.10 - 4.19 (m, 1 H) 7.23 - 7.36 (m, 5 H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 224$.

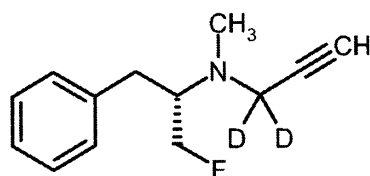
【0191】

実施例2: N-[(2S)-1-フルオロ-3-フェニルプロパン-2-イル]-N-メチル(1, 1- 2H_2)プロパン-2-イン-1-アミン

30

【0192】

【化51】



[^{19}F] D2 デプレニル

40

【0193】

THF(50 mL)中の(2S)-2-{メチル[(1, 1- 2H_2)プロパン-2-イン-1-イル]アミノ}-3-フェニルプロパン-1-オール(2.00 g、9.74 mmol)に、順番に、ノナフルオロブタンスルホンオキシフロリド(5.89 g、2.0当量)、トリエチルアミン トリス-ヒドロフルオリド(3.14 g、2.0当量)、及びトリエチルアミン(8.15 mL、6.0当量)を添加し、得られた混合物を24時間、室温にて攪拌した。真空中で濃縮後、粗製残渣をシリカ上のカラムクロマトグラフィー(5%→15%ヘキサン中のEtOAc)によって精製し、精製した表題化合物を油状物

50

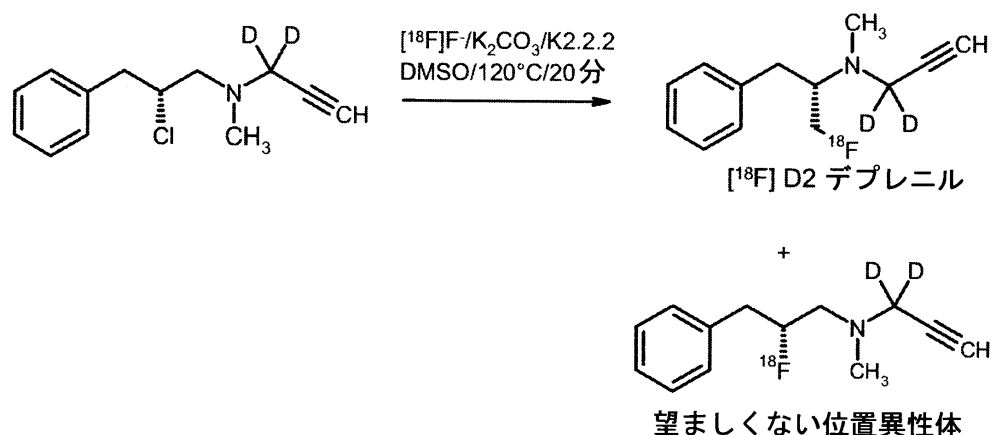
として得た (220 mg、10%収率)。さらに、位置異性体 N-[(2R)-1-フルオロ-3-フェニルプロパン-2-イル]-N-メチル(1, 1-²H₂)プロパー-2-イン-1-アミン(380 mg、19%収率)、及び両方の位置異性体で構成される混合された画分(400 mg、20%)を得た。

【0194】

実施例3：N-[(2S)-1-[¹⁸F]フルオロ-3-フェニルプロパン-2-イル]-N-メチル(1, 1-²H₂)-プロパー-2-イン-1-アミン

【0195】

【化52】



【0196】

[¹⁸O]に富んだ水中の [¹⁸F] フッ素の溶液は、Sep-Pak QMAライトカートリッジ(炭酸カルシウム[0.5 M、5 mL])で予め調整、18 MΩ H₂O、10 mL)を介してフラッシュされ、15 GBqの [¹⁸F] フッ素を単離し、次に、水及びアセトニトリル中の炭酸カリウム溶液及びクリプトフィックス2.2.2の1.5 mL(0.95 mLのMeCN中の5 mgのK₂2.2、0.05 mL水中の1 mgのK₂CO₃)を用いてカートリッジから溶出した。120℃にて、連続的な窒素流下で溶媒を蒸発させ、[¹⁸F] F⁻/K₂CO₃/K₂.2.2の黄色の残渣が残った。1 mLの非常に脱水されたアセトニトリルを添加し、前述のように蒸発させた。次に、残渣を50℃に冷却し、DMSO(600 μL)に溶解させたN-[(2R)-2-クロロ-3-フェニルプロピル]-N-メチル(1, 1-²H₂)プロパー-2-イン-1-アミン(実施例2; 約2 mg)を添加した。密閉された反応容器を120℃にて20分間加熱した。反応混合物を50℃に冷却し、4 mLの移動相を用いて希釈し、その後、精製のために調製用HPLCに注入した。

【0197】

所望の一次位置異性体N-[(2S)-1-[¹⁸F]フルオロ-3-フェニルプロパン-2-イル]-N-メチル(1, 1-²H₂)プロパー-2-イン-1-アミンは、ACE 5 C18 HL 250×10 mm; 5 μm上の逆相HPLCによって精製された; 85%の0.01 M H₃PO₄/15% MeCNは、4 mL/分の流速にて溶出溶媒として用いられた。溶出物は、放射活性検出器を用いて、連続的にUV吸収検出器(λ=254 nm)によって監視された。所望の化合物の画分は、t_R=12.5分で回収され(図6)、40 mLの水で希釈された。溶解された生成物をSep-Pak C18プラスカートリッジに移した。カートリッジを5 mLの水で洗浄し、所望の¹⁸F標識された生成物は、生成物バイアルに1 mLエタノールと共に溶出された(2.77 GBq)。放射性リガンドの放射化学純度は、溶媒勾配: 開始5%アセトニトリル-95%アセトニトリル(0.1%トリフルオロ酢酸中)(7分間)を用いて、流速: 2 mL/分にて、ACE 3 C

18 S/N-A 6 7 5 3 7 ; 5 0 × 4 . 6 mm ; 3 μ m 上で逆相 H P L C によって分析された。実施例 3 の所望の ^{18}F 標識された生成物は、99 % 超の放射化学純度で分離され、70 分内の放射性崩壊について 27 . 5 % の放射化学収量が回収され、実施例 2 の対応する非放射活性 F-19 フルオロ標準を同時注入することによって確認した。

【0198】

溶出物は、放射活性検出器を用いて、連続的に UV 吸収検出器 ($\lambda = 254 \text{ nm}$) によって監視された。 ^{18}F 標識された生成物の保持時間は $t_R = 2 . 59$ (図 7) であり、非放射活性参照化合物の保持時間は $t_R = 2 . 36$ 分 (図 8) であると決定された。

【0199】

従来技術において開示されている化合物と比較した本発明の化合物の優れた特性を示す実施例

10

[^{19}F] D2 デプレニル (実施例の化合物) は、MAO-B ($\text{IC}_{50} = 41 . 3 \text{ nM}$) に対して親和性を有する。これは、Amplex Red Monoamine Oxidase Assay-Kit (Molecular Probes) の各試薬を用いて、各 cDNA インサート (Sigma) を含む組換えバキュロウイルスで感染させた昆虫細胞から調製されたヒト MAO-B をインキュベートすることによって決定された。MAO-A に対する親和性は、 $1 \mu\text{M}$ より大きい。

【0200】

[^{18}F] D2 デプレニル (実施例 3 の化合物) の生体部分は、7 回の時間点で、体重が $31 . 1 \sim 38 . 5 \text{ g}$ である NMRI マウスにおいて調査された。各時間点について、3 匹のマウスを用いた。マウスは、 $0 . 256 \text{ MBq}$ の [^{18}F] D2 デプレニルを各々注射された。各時間点の後、マウスを屠殺し、臓器を取り出し、ガンマカウンターにおいて測定した。結果は減衰補正された。化合物は、図 1 に示されるように、放射活性の高い初期脳取込み (ピーク: 2 分 p. i. で $6 . 03 \pm 1 . 09 \% \text{ ID/g}$)、及び脳からの放射活性の高い初期放出 ($0 . 91 \pm 0 . 09 \% \text{ ID/g}$, 4 時間 p. i.) を示し、さらに減少した ($0 . 91 \pm 0 . 09 \% \text{ ID/g}$, 4 時間 p. i.)。予期せずに、2 分でのピーク取込み対 30 分での取込みによって定義される放出比は 4 . 2 倍であった。これは、非重水素化された化合物と比較して改善され (この場合、この比は 3 . 6 (ピーク: 2 分 p. i. での $7 . 5 \pm 0 . 04 \% \text{ ID/g}$, 30 分 p. i. での $2 . 10 \pm 0 . 33 \% \text{ ID/g}$) であった)、より良好な脳画像質に加えられることになる。したがって、改善された診断実施が期待され得る。

20

30

【0201】

[^{18}F] D2 デプレニル及び [^{19}F] D2 デプレニルは、インビトロ及びインビボにおいて、それらの代謝特性に関して調査された。ラット、マウス及びヒトの肝臓のミクロソーム、並びにヒト及びラットの肝細胞における代謝物プロファイルの調査は、N-脱アルキル加は、重水素化及び非重水素化された化合物の療法について主要な代謝経路であることを示す。しかしながら、プロパギル部分での酸化は、非重水素化された化合物 (M-7) についての追加の代謝経路として観察されるが、驚くべきことに、[^{19}F] D2 デプレニルを伴うインキュベーションにおいてもは検出され得なかった (図 9)。

【0202】

さらに、脳組織において、薄層クロマトグラム (TLC) の対象 2 (ROI_2 , 四角によって記述される) の領域によって表される ^{18}F 代謝物は、[^{18}F] アンフェタミンとして同定された (図 2 b)。この代謝物バンドの光学密度は、ソフトウェア Image Quant 5.2 (Molecular Dynamics 1999) を用いて測定され、非重水素化された [^{18}F] D2 デプレニル (化合物 F) と比較して、[^{18}F] D2 デプレニルについて約 2 . 4 倍に減少することが示された (図 2 a)。具体的には、これらのデータは、脳 PET 画像においてより小さいバックグラウンドシグナルをもたらすことを期待して、非重水素化された化合物と比較した利点として、[^{18}F] D2 デプレニルの改善された代謝プロファイルを示唆する。

40

【0203】

50

血漿放射活性代謝プロフィールは、カニクイザル血漿において、非重水素化された $[^{18}\text{F}]$ デプレニルと比較して、 $[^{18}\text{F}]$ D2 デプレニルについて経時的に監視された（図3）。血漿における $[^{18}\text{F}]$ D2 デプレニルの放射活性を示すグラフの比較から見るができるように、 $[^{18}\text{F}]$ D2 デプレニルの放射活性は、30分と60分の時間点で、 $[^{18}\text{F}]$ デプレニルについて観察されたようにそれぞれ18%と31%であった（図3）。さらに、経時的にカニクイザル血漿において生じる代謝物は、両リガンドについて観察された（図4）。図3に見ることができるように、 $[^{18}\text{F}]$ D2 デプレニルは、非重水素化された $[^{18}\text{F}]$ デプレニルよりも、血漿において安定であった。具体的には、代謝物M1の生成は少なかった（図4a）。さらに、 $[^{18}\text{F}]$ D2 デプレニルの時間活性曲線（TAC）は、可逆的作用の特徴を示した（図10）。これは、PETデータの定量化に関してより柔軟性を与え、したがって、これは利点である。

10

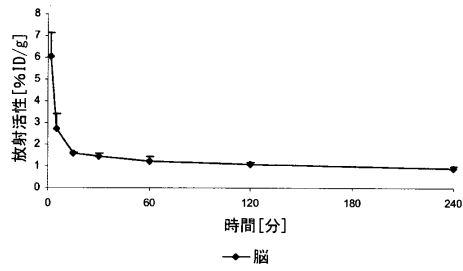
【0204】

MAO-B画像の特に重要な改善は、 $[^{18}\text{F}]$ デプレニルから $[^{18}\text{F}]$ D2 デプレニルへのシグナル強度の減少は、定常状態期中に調査された脳領域において6～8倍であるという驚くべき技術的効果である（図5a）。 $[^{11}\text{C}]$ デプレニルを用いた研究から、MAO-Bシグナルは、送達と類似するか又はそれを超える高い捕捉率に起因して、高いMAO-B活性とともに、領域において低く見積もられることが知られている（Fowler et al., J. Nucl. Med. 1995, 36:1255）。 $[^{11}\text{C}]$ デプレニルの重水素化は、シグナルのより簡便な定量化をもたらす捕捉率の減少に起因することが報告されている。本発明者らによって調査されたもの、例えば、線条体、視床、皮質と比較して、健常なヒト及びヒトの脳領域において観察された $[^{11}\text{C}]$ D2 デプレニル（DED）に関するシグナル強度における減少における重水素化の効果は、ほんの約1.2～2.0である（Fowler et al., J. Neurochem. 1988, 51:1524-1534; J. Nucl. Med. 1995, 36:1255-1262; Mol. Imaging Biol. 2005, 7:377-387）。前述の比のこの予期しない顕著な改善（従来技術における1.2～2.0と比較して6～8）は、本発明の化合物を優れたPET造影剤とする。

20

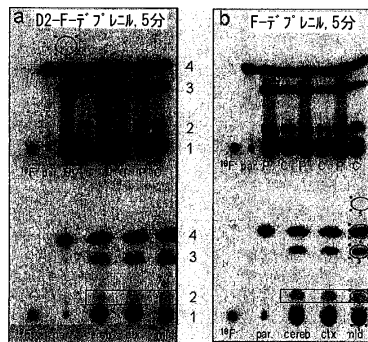
【図 1】

Fig. 1:



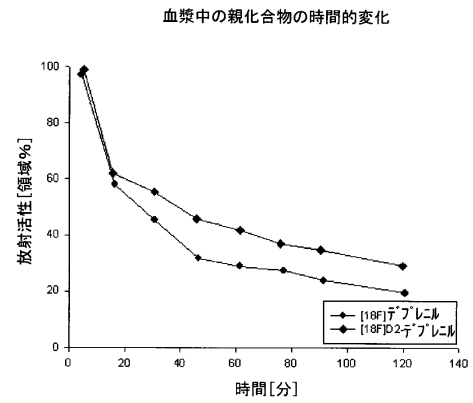
【図 2】

Fig. 2:



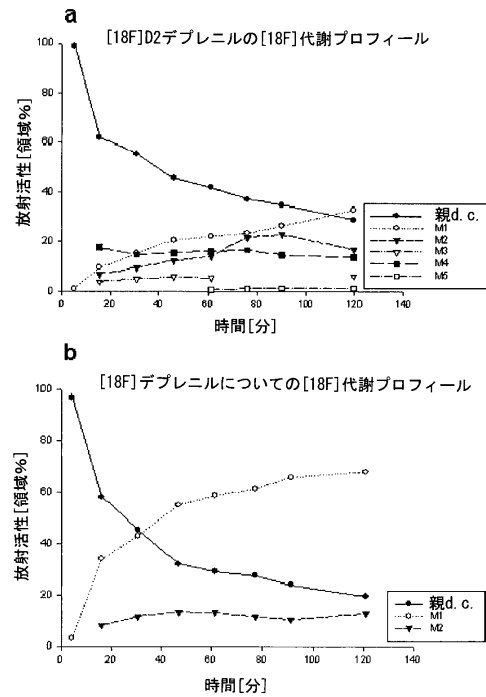
【図 3】

Fig. 3:



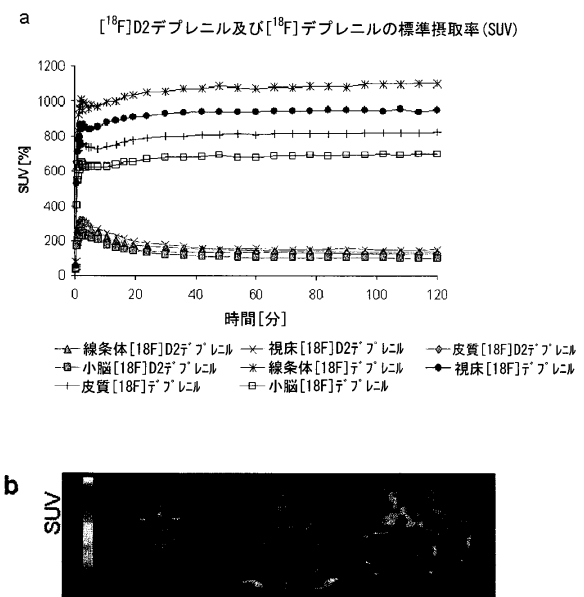
【図 4】

Fig. 4

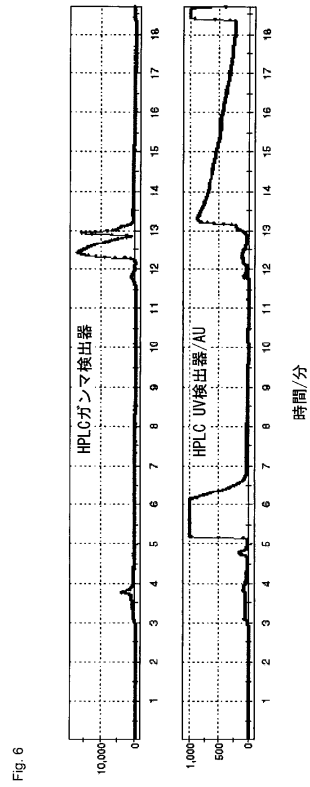


【図 5】

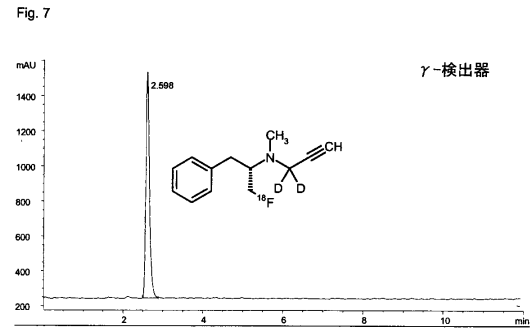
Fig. 5



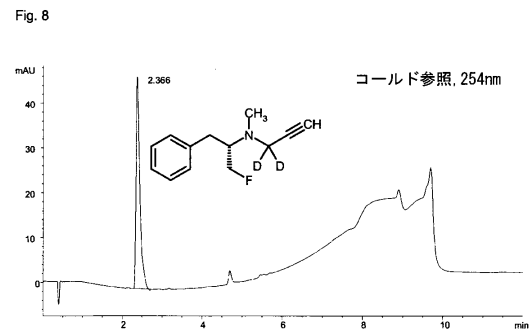
【図 6】



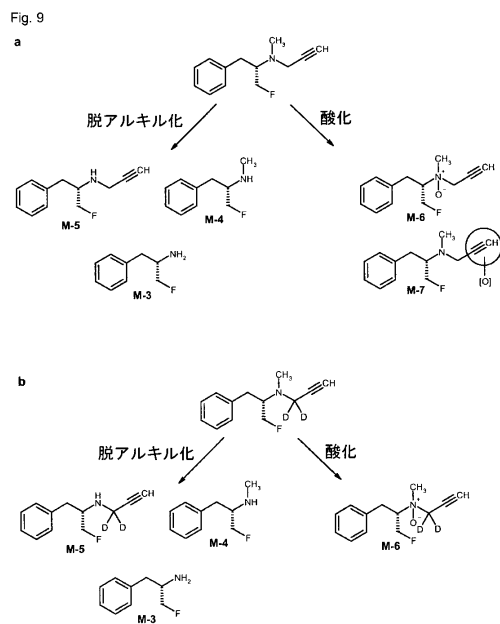
【図 7】



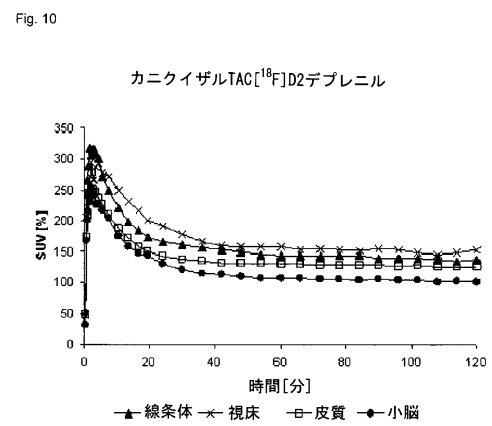
【図 8】



【図 9】



【図 10】



フロントページの続き

- (74)代理人 100141977
弁理士 中島 勝
- (74)代理人 100150810
弁理士 武居 良太郎
- (72)発明者 アンドレア ティーレ
ドイツ連邦共和国, 1 6 3 2 1 ベルナウ, ギンスターリンク 1 7
- (72)発明者 ゲオルク ケットシャウ
ドイツ連邦共和国, 1 3 1 8 7 ベルリン, カファリアーシュトラッセ 1 5
- (72)発明者 トビアス ハイน์リッヒ
ドイツ連邦共和国, 1 3 5 0 7 ベルリン, ホルバーデシュトラッセ 1
- (72)発明者 ルッツ レーマン
ドイツ連邦共和国, 1 0 1 1 5 ベルリン, ガルテンシュトラッセ 3
- (72)発明者 クリステル ハルディン
スウェーデン国, エスー1 1 3 3 2 ストックホルム, サンクト エリクスガタン 7 9
- (72)発明者 サンGRAM ナグ
スウェーデン国, エスー1 4 1 5 6 フディング, 7 1 1, ロントゲンバーゲン 1, 7トラッパ
- (72)発明者 アンドレア バローネ
スウェーデン国, エスー1 6 7 3 8 ブロンマ, スバルトビックスリガン 8 3
- (72)発明者 バラズ グルヤス
スウェーデン国, エスー1 7 1 6 5 ソルナ, フォグデブレテン 1 0 : 3 0 1

審査官 黒川 美陶

- (56)参考文献 国際公開第2 0 0 9 / 0 5 2 9 7 0 (WO, A 1)
特許第5 6 4 7 2 2 7 (JP, B 2)
Fowler, Joanna S.; Wang, Gene-Jack; Logan, Jean; Xie, Shan; Volkow, Nora D.; MacGregor, Robert R.; Schlyer, David J.; Pappas, Naomi; Alexoff, David L.; et al., Selective reduction of radiotracer trapping by deuterium substitution: Comparison of carbon-11-L-deprenyl and carbon-11-deprenyl-D2 for MAO B mapping, Journal of Nuclear Medicine, 1 9 9 5年, 36(7), 1255-62
Fowler, Joanna S.; Logan, Jean; Wang, Gene-Jack; Volkow, Nora D.; Zhu, Wei; Franceschi, Dinko; Pappas, Naomi; Ferrieri, Richard; Shea, Colleen; Garza, Victor; Xu, Youwen; MacGregor, Robert R.; Schlyer, David; Gatley, S. John; Ding, Yu-Shin; Alexoff, David, PET imaging of monoamine oxidase B in peripheral organs in humans, Journal of Nuclear Medicine, 2 0 0 2年, 43(10), 1331-1338
Fowler, J. S. et al., Mechanistic positron emission tomography studies: demonstration of a deuterium isotope effect in the monoamine oxidase-catalyzed binding of [11C]1-deprenyl in living baboon brain, Journal of Neurochemistry, 1 9 8 8年, 51(5), 1524-1534
Logan, J.; Fowler, J. S.; Volkow, N. D.; Wang, G.-J.; MacGregor, R. R.; Shea, C., Reproducibility of repeated measures of deuterium substituted [11C]L-deprenyl ([11C]L-deprenyl-D2) binding in the human brain, Nuclear Medicine and Biology, 2 0 0 0年, 27(1), 43-49
Szatmari, Istvan; Hermecz, Istvan, Investigations by means of positron emission tomography and selegiline labeled with carbon-11, Acta Pharmaceutica Hungarica, 1 9 9 2年, 62(5), 249-58

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 C

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)