

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2018年7月19日(19.07.2018)



(10) 国際公開番号

WO 2018/131663 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 49/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2018/000532

(22) 国際出願日:

2018年1月11日(11.01.2018)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願 2017-002960 2017年1月11日(11.01.2017) JP

特願 2017-059301 2017年3月24日(24.03.2017) JP

(71) 出願人: 公立大学法人横浜市立大学 (PUBLIC UNIVERSITY CORPORATION YOKOHAMA CITY UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒2360027 神奈川県横浜市金沢区瀬戸2番2号 Kanagawa (JP).

(72) 発明者: 高橋 琢哉 (TAKAHASHI Takuya); 〒2360004 神奈川県横浜市金沢区福浦三

丁目9番の1 公立大学法人横浜市立大学内 Kanagawa (JP). 宮崎 智之 (MIYAZAKI Tomoyuki); 〒2360004 神奈川県横浜市金沢区福浦三丁目9番の1 公立大学法人横浜市立大学内 Kanagawa (JP).

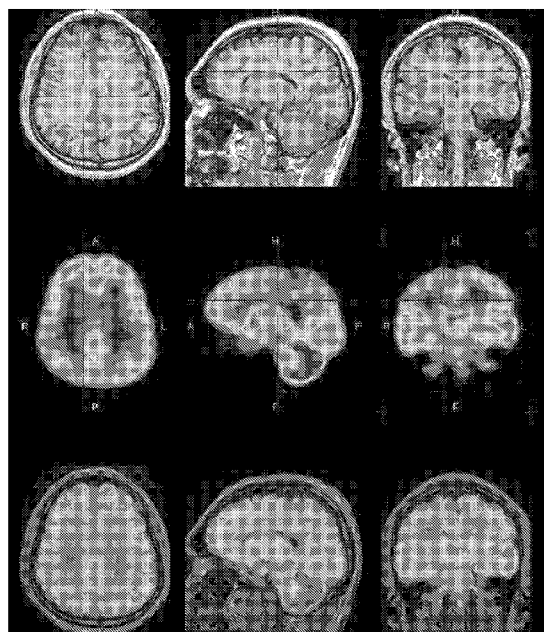
(74) 代理人: 新山 雄一 (NIYAMA Yuichi); 〒1000005 東京都千代田区丸の内1-7-12 サピアタワー Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,

(54) Title: IMAGING METHOD OF AMPA RECEPTORS IN BRAIN OF PRIMATE ORGANISM, PROGRAM, DIAGNOSTIC AGENT, COMPANION DIAGNOSTIC AGENT, DRUG, SCREENING METHOD, INPUT TERMINAL, SERVER AND SYSTEM

(54) 発明の名称: 霊長類生体の脳内 AMPA 受容体のイメージング方法、プログラム、診断薬、コンパニオン診断薬、医薬、スクリーニング方法、入力端末、サーバ及びシステム

[図12]



(57) Abstract: This imaging method of AMPA receptors in the brain of primate organisms involves a step in which a substance which is administered to the primate organism and which selectively bonds to AMPA receptors in the brain of the primate organism and has a radiolabel is transported into the brain and made to bond with AMPA receptors in the brain, and, by detecting radiation emitted from the substance bonded to the AMPA receptors in the brain, data is obtained relating to the distribution and/or expression level of the AMPA receptors in the brain.

(57) 要約: 本発明に係る霊長類生体の脳内 AMPA 受容体のイメージング方法は、霊長類生体に投与された、霊長類生体の脳内 AMPA 受容体に選択的に結合しかつ放射性標識を有する物質を、脳内に移行させて前記脳内 AMPA 受容体に結合させ、脳内 AMPA 受容体に結合した物質から放出される放射線を検知することで、脳内 AMPA 受容体の分布及び/又は発現量に関するデータを取得する工程を有する。

[続葉有]



WO 2018/131663 A1



QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 一 国際調査報告(条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称：

霊長類生体の脳内 AMPA 受容体のイメージング方法、プログラム、診断薬、コンパニオン診断薬、医薬、スクリーニング方法、入力端末、サーバ及びシステム

技術分野

[0001] 本発明は、霊長類生体の脳内 AMPA 受容体をイメージングする技術に関する。

背景技術

[0002] AMPA 受容体は中枢神経系に広く分布し、学習、記憶、神経変性、及び細胞死などに関与することが知られている。近年、AMPA 受容体を標的とした、精神・神経疾患の治療に関する研究が進められている（特許文献 1～3）。AMPA 受容体とこれらの疾患との関係を調査するためには、脳内における AMPA 受容体の発現量及び分布を評価することが求められる。

[0003] 従来、AMPA 受容体の解析技術としては、シナプス、スパインレベルでのミクロスコピックな観察（電子顕微鏡を用いた抗体染色、2光子顕微鏡を用いた蛍光観察、電気生理学的手法を用いたシナプスにおける機能観察、quantum dot 法を用いた single molecule tracking 法等）、および、スライスを用いた免疫染色法等の比較的マクロスコピックな観察が知られている。

[0004] このうち、2光子顕微鏡を用いた in vivo イメージング以外では、生体での解析が不可能である。他方、2光子顕微鏡を用いた in vivo イメージングでは、スパイン、樹状突起レベルのミクロスコピックな観察が生体で可能だが、逆に脳全体における観察ができない。また、2光子顕微鏡を用いた in vivo イメージング法では、蛍光タンパク質のタグをつけた AMPA 受容体の観察しかできず、内在性の AMPA 受容体の観察ができない。蛍光タンパク質のタグをつけた AMPA 受容体は遺伝子導入法により

人為的に発現させる必要があり、ヒト以外の霊長類においては費用面で大きな問題を生じ、ましてやヒトにおいては侵襲性の問題から事実上実施できない。

[0005] また、特許文献4には、AMP A受容体との親和性を有する物質を用いて、サル生体脳のAMP A受容体のイメージングを行おうとした例が記載されている。しかし、非標識の競合物質の投与量に依存したプローブ由来放射線検知値の低下が、実際には確認されておらず、ある時点で脳に存在するプローブに由来した放射線を検知できたにとどまる。つまり、AMP A受容体に結合したプローブ由来の放射線を検知し、それに基づき本当にAMP A受容体をイメージング化できることは証明できていない。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：特開2012-207021号公報
特許文献2：特開2010-202525号公報
特許文献3：特表2006-525292号公報
特許文献4：特表2016-522786号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は、以上の実情に鑑みてなされたものであり、霊長類生体の脳内AMP A受容体をイメージング化する技術及びその応用の提供を目的とする。

課題を解決するための手段

[0008] (1) 霊長類生体に投与された、霊長類生体の脳内AMP A受容体に選択的に結合しかつ放射性標識を有する物質を、脳内に移行させて前記脳内AMP A受容体に結合させ、

前記脳内AMP A受容体に結合した前記物質から放出される放射線を検知することで、前記脳内AMP A受容体の分布及び／又は発現量に関するデータを取得する工程を有する、霊長類生体の脳内AMP A受容体のイメージン

グ方法。

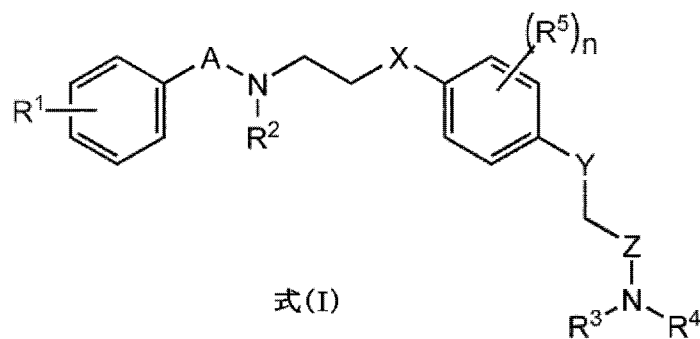
[0009] (2) 前記物質が脳内に移行した後に所要時間を空けることで、前記脳内 AMPA 受容体に結合していない前記物質の脳外排出を促した後、前記検知を行う (1) 記載の方法。

[0010] (3) 前記物質が脳内に移行した後に第 1 時間経過後と、第 1 時間よりも長い第 2 時間経過後とにそれぞれ前記検出を行い、

それぞれの検出値に基づき、前記脳内 AMPA 受容体の分布及び／又は量に関するデータを取得する (1) 又は (2) 記載の方法。

[0011] (4) 前記物質は、式 (I) の化合物、又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物

[化1]



(式中、

A 及び Z は、それぞれ独立に、CO、SO 又は SO₂ であり；

X 及び Y は、それぞれ独立に、S 又は O であり；

R¹～R⁴ は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル又はハロであり；

R⁵ は、出現ごとにそれぞれ独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル又はハロであり；

n は、0～4 の整数であり；

1 個又はそれ以上の原子が該原子の放射性同位体である。)

を含む (1) から (3) いずれか記載の方法。

[0012] (5) (1) から (4) いずれか記載の方法をコンピュータに実行させるためのプログラム。

[0013] (6) 霊長類生体の脳内 AMPA 受容体に選択的に結合しかつ放射性標識を有する物質を有効成分とする、霊長類体の脳内 AMPA 受容体に関連する疾患の診断薬、又は前記疾患の治療又は予防のためのコンパニオン診断薬。

[0014] (7) 霊長類体の脳内 AMPA 受容体に関連する疾患の治療又は予防のための医薬であって、

霊長類生体の脳内 AMPA 受容体に選択的に結合する物質を有効成分とし、(1) から (4) いずれか記載の方法で得られる前記データに基づく投与計画で投与されるものである医薬。

[0015] (8) 前記疾患は、精神疾患又は神経疾患である (6) 又は (7) 記載の薬。

[0016] (9) 霊長類体の脳内 AMPA 受容体に関連する疾患の治療又は予防薬のスクリーニング方法であって、

前記霊長類生体への候補物質の投与前後における、(1) から (4) いずれか記載の方法で得られる前記データの差異に基づき、前記候補物質を選抜する工程を有する方法。

[0017] (10) 霊長類生体の脳内 AMPA 受容体の分布及び／又は発現量に関する情報をサーバへと送信する入力端末。

[0018] (11) 霊長類体の脳内 AMPA 受容体の分布及び／又は発現量と、霊長類体の脳内 AMPA 受容体に関連する疾患の状態と、が関連づけられたデータを格納するデータベースと、

入力された被験者の生体の脳内 AMPA 受容体の分布及び／又は発現量に関する情報と、前記データとを照会し、前記被験者の前記疾患の状態に関する情報を出力端末へと送信する手段と、を備えるサーバ。

[0019] (12) 霊長類体の脳内 AMPA 受容体の分布及び／又は発現量と、霊長類体の脳内 AMPA 受容体に関連する疾患の状態と、既に投与された霊長

類体の生体の脳内AMP A受容体が関連する疾患の治療又は予防のための医薬の種類、用量及び／又は用法と、が関連づけられたデータを格納するデータベースと、

入力された被験者の生体の脳内AMP A受容体の分布及び／又は発現量に関する情報と、前記データとを照会し、前記被験者への推奨される医薬の種類、用量及び／又は用法に関する情報を出力端末へと送信する手段と、を備えるサーバ。

- [0020] (13) (10)記載の入力端末と、
(11)又は(12)記載のサーバと、
(11)又は(12)記載のサーバから送信された前記情報を出力する出力端末と、を備えるシステム。

発明の効果

- [0021] 本発明によれば、霊長類生体の脳内AMP A受容体をイメージング化する技術及びその応用を提供することができる。

図面の簡単な説明

- [0022] [図1]本発明のシステムの構成の一例を示す図である。
[図2]照合部と指示部における情報処理を示すフローチャートである。
[図3]本発明のシステムの構成の一例を示す図である。
[図4]K-2についてインビトロでのAMP A受容体結合性試験(in vitro autoradiography法)の結果を示すグラフである。
[図5]K-2およびK-4についてインビトロでのAMP A受容体結合性試験(電気生理学的検証)の結果を示すグラフである。
[図6]放射性標識化K-2をWistarラットに投与後のインビボPET画像である。
[図7]放射性標識化K-2をWistar Kyoto ラット(WKYラット)に投与後のインビボPET画像である。
[図8]Wistarラット及びWKYラットにおける放射性標識化K-2の脳内取り込み量を示すグラフである。

[図9]ラットでのK-2急性投与における強制水泳試験の結果を示すグラフである。

[図10]K-2およびK-4の強制水泳試験の結果を示すグラフである。

[図11][^{11}C] K-2を投与した健常者でのPET撮像画像である。

[図12][^{11}C] K-2を投与した健常者でのPET撮像画像である。

[図13][^{11}C] K-2を投与した健常者でのPET撮像の結果を示すグラフである。

[図14][^{11}C] K-2を投与した健常者でのPET撮像の結果を示すグラフである。

[図15][^{11}C] K-2を投与したてんかん患者でのPET撮像画像である。

[図16][^{11}C] K-2を投与したてんかん患者でのPET撮像 subtraction画像である。

[図17][^{11}C] K-2を投与した健常者と、てんかん患者のAsymmetry Indexを示すグラフである。

[図18][^{11}C] K-2、及びFDGを投与したてんかん患者のAsymmetry Indexを示すグラフである。

[図19][^{11}C] K-2を投与したうつ病患者でのPET撮像画像である。

発明を実施するための形態

[0023] 以下、本発明の実施形態を説明するが、これらに本発明が限定されるものではない。

[0024] (イメージング方法)

本発明の一実施形態は、霊長類生体の脳内AMPA受容体のイメージング方法である。この方法は、霊長類生体に投与された、霊長類生体の脳内AMPA受容体に選択的に結合しかつ放射性標識を有する物質を、脳内に移行させて脳内AMPA受容体に結合させる工程を有する。後述の実施例のように、霊長類生体の脳内AMPA受容体に選択的に結合しかつ放射性標識を有する物質を用いたときに、霊長類生体の脳内AMPA受容体に結合した物質から放出される放射線を検知できることを、本発明者らは初めて発見し、本実

施形態に係る方法論を確立した。

[0025] つまり、この新規発見に基づく本実施形態は、脳内 AMPA 受容体に結合した物質から放出される放射線を検知することで、脳内 AMPA 受容体の分布及び／又は発現量に関するデータを取得する工程を有する。これにより、霊長類生体の脳全体における AMPA 受容体の分布及び／又は発現量が把握され、霊長類生体の脳内 AMPA 受容体をイメージング化することができる。

[0026] 放射線検知によるイメージングは、特に限定されないが、分子イメージング、例えば、ポジトロン断層撮影法 (Positron Emission Tomography, PET)、多光子イメージング法、二光子イメージング法、近赤外蛍光イメージング法、オートラジオグラフィー、及び単一光子放射断層撮影法 (Single photon emission computed tomography, SPECT) などであってよい。中でも PET イメージングが好ましい。

[0027] 霊長類は、特に限定されないが、ヒト、サルであってよい。ヒト及びサルの間では、物質代謝性、血液脳関門の通過性、脳内 AMPA 受容体の量、分布について、若干の差異があると考えられる。この点、後述の実施例はヒトでのデータに関するが、本発明者らはサルでも同様にイメージング化できることを確認している（データは示さず）。

[0028] 一実施形態において、上記物質が脳内に移行した後に所要時間を空けることで、脳内 AMPA 受容体に結合していない上記物質の脳外排出を促した後、放射線検知を行うことが好ましい。これにより、脳内 AMPA 受容体に結合した上記物質に由来する放射線をより高頻度に検知することができ、AMPA 受容体のイメージング化精度が増す。

[0029] 上記の所要時間は、特に限定されず、用いる物質や統計に基づき予め設定されてもよく（典型的には、上記物質の投与後から 10 分以上、20 分以上、30 分以上、40 分以上、又は 45 分以上になるように設定されてよい。）、対象となる生体ごとに設定されてもよい。具体的に、所要時間は、（i

）数理解析モデルに当てはめて算出する、または（i i）ターゲットタンパクが存在する領域と存在しない領域の比率が一定になった時点以降で、その差が最大かつばらつきが少なくなる最大の時間帯、（i i i）疾患と健常者との差が最も明確に検出できる時間帯、であり得る。

[0030] 他方、上記の所要時間を過剰に長くすると、放射線の絶対量が減衰し、高精度での検知が困難になり得る。そこで、上記所要時間は特に限定されないが、例えば上記物質の投与後から110分以下、100分以下、90分以下、80分以下、70分以下、又は60分以下になるよう設定されてよい。

[0031] 一実施形態において、上記物質が脳内に移行した後に第1時間経過後と、第1時間よりも長い第2時間経過後とにそれぞれ前記検出を行い、それぞれの検出値に基づき、脳内AMPA受容体の分布及び／又は量に関するデータを取得することが好ましい。より好ましくは、第1時間と第2時間との間に連続又は不連続で、各脳領域に取り込まれている上記物質由来の放射線量を検出し、その平均値を算出し、各平均値の脳領域間格差に基づき、脳内AMPA受容体の分布及び／又は量に関するデータを取得することができる。あるいは、第1時間経過後から第2時間経過後までの間で、相対的に小さい幅で放射線検知値が変化（低下）した領域はAMPA受容体に対応する可能性が高い。このため、検出値の差異に基づくデータを利用することで、AMPA受容体のイメージング化精度を増すことができる。なお、上記の第1時間及び第2時間を過剰に長くすると、放射線の絶対量が減衰し、高精度での検知が困難になり得る。

[0032] 第1時間及び第2時間は、特に限定されず、用いる物質や統計に基づき予め設定されてもよく、対象となる生体ごとに設定されてもよい。第1時間は、典型的には、上記物質の投与後から10分以上、20分以上、30分以上、40分以上、又は45分以上になるように設定されてよく、110分以下、100分以下、90分以下、80分以下、70分以下、又は60分以下になるように設定されてよく、上記した所要時間と同様に決められてよい。第2時間は、典型的には上記物質の投与後から30分以上150分以下（具体

的には60分以下)になるように設定されてよい。

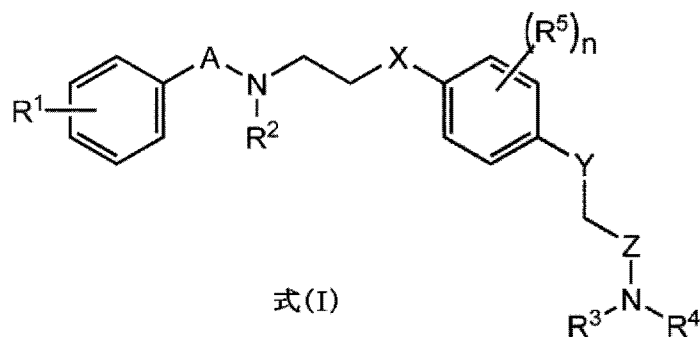
[0033] 上記物質は、特に制限されないが、例えば、非経口投与、静脈内投与、又は腹腔内投与された後、血液脳関門を通過して脳へ移行する。このため、上記物質は、血液脳関門を通過可能な特性を有する必要がある、その観点で、所要の低分子量、脂溶性とともに、所要の血液溶解性を備えることが好ましい。なお、上記物質は、単一物質であってもよく、あるいは、DDS（ドラッグデリバリーシステム）に担持された状態でもよい。

[0034] また、上記物質は医薬として許容し得る担体中に含まれてもよい。医薬として許容し得る担体は、特に制限されないが、例えば、滅菌水、食塩水、生理食塩水又はリン酸緩衝食塩水（PBS）、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、等張性デキストロース注射液、無菌水注射液、デキストロース、及び乳酸リンゲル注射液などがある。

[0035] 上記物質の投与量は、使用される物質の種類；投与される対象の年齢、体重、健康状態、性別及び食事内容；投与の回数、及び投与経路等によって、適宜設定されてよい。上記物質の投与は、特に限定されない。

[0036] 上記物質は、特に限定されないが、例えば下記式（I）の化合物、又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物であってもよい。

[化2]



[0037] 式中、

A及びZは、それぞれ独立に、CO、SO又はSO₂であり；

X及びYは、それぞれ独立に、S又はOであり；

$R^1 \sim R^4$ は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル又はハロであり；

R^5 は、出現ごとにそれぞれ独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル又はハロであり；

n は、0～4の整数であり；

1個又はそれ以上の原子が該原子の放射性同位体である。

[0038] 式(1)の化合物において、放射性同位体は、 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 、及び ^{18}F などからなる群から選択されるが、特に限定されない。半減期の観点から、放射性同位体は、 ^{11}C 又は ^{18}F が好ましい。

[0039] 好ましくは、 $R^1 \sim R^4$ の1、2、3又は4個、好ましくは、1個が、放射性同位体を含む基（例えば、 $[^{11}\text{C}]$ アルキル（好ましくは $^{11}\text{C}\text{H}_3$ ）、 $[^{11}\text{C}]$ アルケニル、又は $[^{11}\text{C}]$ アルキニル、或いは、 ^{18}F ）である。具体的には、 R^2 がアルキルであることが好ましく、さらに R^3 及び R^4 の双方が水素、または R^3 及び R^4 の各々が独立してアルキルであることが好ましい。

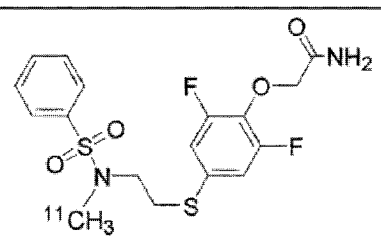
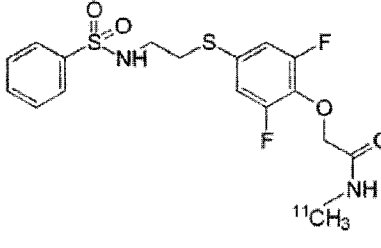
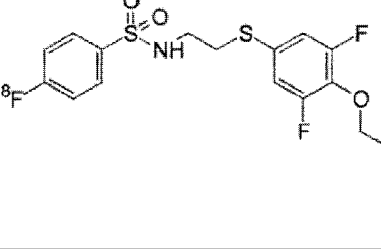
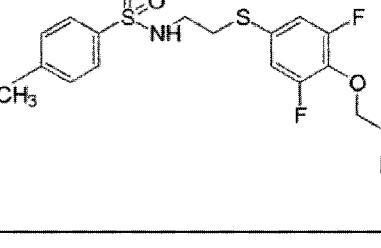
[0040] 式(1)の化合物として、 A が SO_2 であり、 Z が CO であり、 X が S であり、 Y が O であり、 R^2 がアルキルであり、 R^1 が水素、アルキル又はハロであり、 R^1 がアルキル又はハロである場合、 R^1 はパラ位に存在し、 R^3 及び R^4 のうち一方が、水素であり、他方がアルキルであり、 R^5 がハロ、特にフルオロであって、 R^5 は Y 基に対して両方のオルト位（すなわち、 X 基に対して両方のメタ位）に存在し、 n が2であって、 $R^1 \sim R^4$ の1個が、放射性同位体を含む基（例えば、 $[^{11}\text{C}]$ アルキル（好ましくは $^{11}\text{C}\text{H}_3$ ）、 $[^{11}\text{C}]$ アルケニル、又は $[^{11}\text{C}]$ アルキニル、或いは、 ^{18}F ）が好ましい。

[0041] さらに他の実施態様において、式(1)の化合物として、 A が SO_2 であり、 Z が CO であり、 X が S であり、 Y が O であり、 R^2 がアルキルであり、 R^1 が水素、アルキル又はハロであり、 R^1 がアルキル又はハロである場合、 R^1 はパラ位に存在し、 R^3 及び R^4 のうち一方が、水素であり、他方がアルキルであり、 R^5 がハロ、特にフルオロであって、 R^5 は Y 基に対して両方のオルト位（すなわち、 X 基に対して両方のメタ位）に存在し、 n が2であって、

R¹～R⁴の1個が、放射性同位体を含む基（例えば、[¹¹C] アルキル（好ましくは¹¹CH₃）、[¹¹C] アルケニル、又は[¹¹C] アルキニル、或いは、¹⁸F）がより好ましい。

[0042] 放射性同位体を含む化合物の具体的な例を挙げると、以下の化合物がある：

[表1]

	化合物名	略称	構造式
1'	4-[2-(ベンゼンスルホニル-[¹¹ C]メチル-アミノ)-エチルスルファニル]-2,6-ジフルオロ-フェノキシトアセトアミド	放射性標識化 K-2	
2'	2-[4-(2-ベンゼンスルホニルアミノ-エチルスルファニル)-2,6-ジフルオロ-フェノキシ]-N-[¹¹ C]メチル-アセトアミド	放射性標識化 M-1	
3'	2-[2,6-ジフルオロ-4-[2-(4-[¹⁸ F]フルオロ-ベンゼンスルホニルアミノ)-エチルスルファニル]-フェノキシトアセトアミド	放射性標識化 M-2	
4'	2-[2,6-ジフルオロ-4-[2-(4-[¹¹ C]メチル-ベンゼンスルホニルアミノ)-エチルスルファニル]-フェノキシトアセトアミド	放射性標識化 M-3	

[0043] (定義)

用語「アルキル」とは、脂肪族飽和炭化水素の水素原子1個が失われて生

じる1価の基を意味する。アルキルは、例えば、1～15個 (C_1-C_{15}) の炭素原子、典型的には、1～10個 (C_1-C_{10})、1～8個 (C_1-C_8)、1～6個 (C_1-C_6)、1～5個 (C_1-C_5)、1～4個 (C_1-C_4)、1～3個 (C_1-C_3)、1～2個 (C_1-C_2)、又は2～6個 (C_2-C_6) の炭素原子を有する。アルキルは、直鎖若しくは分枝状であってもよい。アルキルの例を挙げると、限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2, 2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2, 2-ジメチル-1-ブチル、3, 3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルなどがある。アルキルは、さらに適当な置換基によって置換されてもよい。

[0044] 用語「アルケニル」とは、少なくとも1つの二重結合を持つ脂肪族不飽和炭化水素基を意味する。アルケニルは、例えば、2～15個 (C_2-C_{15}) の炭素原子、典型的には、2～10個 (C_2-C_{10})、2～8個 (C_2-C_8)、2～6個 (C_2-C_6)、2～5個 (C_2-C_5)、2～4個 (C_2-C_4)、2～3個 (C_2-C_3)、3～6個 (C_3-C_6)、3～8個 (C_3-C_8)、4～6個 (C_4-C_6)、4～7個 (C_4-C_7)、又は4～8個 (C_4-C_8) の炭素原子を有する。アルケニルは、直鎖若しくは分枝状であってもよい。アルケニルの例を挙げると、限定されないが、具体的には、ビニル ($-CH=CH_2$)、アリル ($-CH_2CH=CH_2$)、 $-CH=CH(CH_3)$ 、 $-CH=C(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH(CH_3)$ 、 $-C(CH_2CH_3)=CH_2$ 、1, 3-ブタジエニル ($-CH=CH-CH=CH_2$)、及びヘプタ-1, 6-ジエン-4-イル ($-CH_2-(CH_2CH=CH_2)_2$) などがある。アルケニルは、さらに適当な置換基によって置換され

てもよい。

[0045] 用語「アルキニル」とは、少なくとも1つの三重結合を持つ脂肪族不飽和炭化水素基を意味する。アルキニルは、例えば、2～15個 (C_2-C_{15}) の炭素原子、典型的には、2～10個 (C_2-C_{10})、2～8個 (C_2-C_8)、2～6個 (C_2-C_6)、2～5個 (C_2-C_5)、2～4個 (C_2-C_4)、2～3個 (C_2-C_3)、3～6個 (C_3-C_6)、3～8個 (C_3-C_8)、4～6個 (C_4-C_6)、4～7個 (C_4-C_7)、又は4～8個 (C_4-C_8) の炭素原子を有する。アルキニルは、直鎖若しくは分枝状であってもよい。アルキニルの例を挙げると、限定されないが、エチニル ($-C\equiv CH$)、 $-C\equiv CH(CH_3)$ 、 $-C\equiv C(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2C\equiv CH$ 、 $-CH_2C\equiv C(CH_3)$ 、及び $-CH_2C\equiv C(CH_2CH_3)$ などがある。アルキニルは、さらに適当な置換基によって置換されてもよい。

[0046] 用語「ハロゲン」又は「ハロ」は、フルオロ ($-F$)、クロロ ($-Cl$)、ブロモ ($-Br$)、及びヨード ($-I$) を意味する。

[0047] 用語「医薬として許容し得る塩」とは、哺乳動物、特にヒトに対して有害でない塩を指す。医薬として許容し得る塩は、無機酸若しくは無機塩基、又は有機酸若しくは有機塩基を含む、無毒性の酸又は塩基を用いて形成することができる。医薬として許容し得る塩の例を挙げると、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛などから形成される金属塩、又はリジン、 N,N' -ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン (N -メチルグルカミン) 及びプロカインなどから形成される有機塩などがある。また、医薬として許容し得る塩は、酸付加塩及び塩基付加塩を包含する。

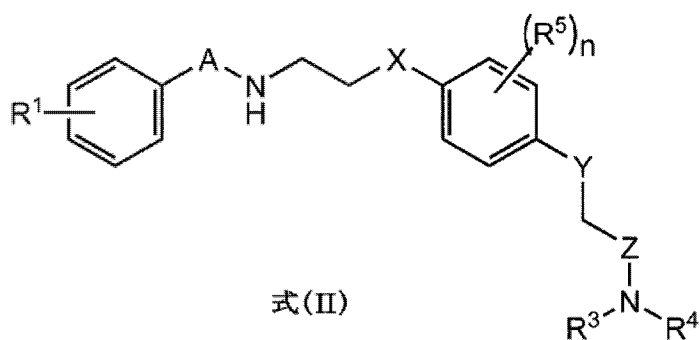
[0048] 用語「溶媒和物」とは、本発明化合物に対する1つ又は複数の溶媒分子の会合により形成される含溶媒化合物を意味する。溶媒和物は、例えば、一溶媒和物、二溶媒和物、三溶媒和物、及び四溶媒和物を含む。また、溶媒和物は、水和物を含む。

[0049] (製造方法及び中間体)

(合成例 1)

R^2 がアルキル、アルケニル又はアルキニルである式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物は、例えば、下記式(11)の化合物又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物：

[化3]



(式中、A、X、Y、Z、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及びnは、式(1)の化合物において定義したものと同一である。)を、 X^1-R^2 (式中、 R^2 はアルキル、アルケニル又はアルキニルであり、 X^1 はハロゲンである。)と反応させることにより製造することができる。一実施態様において、式(1)及び式(11)中の R^3 及び R^4 はいずれも水素である。一実施態様において、 R^2 は、 $[^{11}C]$ アルキル、 $[^{11}C]$ アルケニル、又は $[^{11}C]$ アルキニルであり、好ましくは、 R^2 は、 $[^{11}C]$ アルキル、特に、 $^{11}CH_3$ である。一実施態様において、 X^1 はIである。式(11)の化合物の具体例をあげると、2-[2, 6-ジフルオロ-4-({2-[(フェニルスルホニル) アミノ] エチル} チオ) フェノキシ] アセトアミド (PEPA) がある。

[0050] 該反応は、ジメチルホルムアミド (DMF)、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、アセトン又はジメチルスルホキシドなどの極性非プロトン性溶媒中で行うことができる。また、該反応は、NaOHなどの塩基を用いて、塩基性条件下で行うことが好ましい。反応温度は、室温～還流温度、特に、60～100℃が好ましく、より好ましくは80℃である。反応時間は、1

分～10分、特に5分である。

[0051] PETプローブは、通常、放射性同位体の短い半減期のため、短い時間でかつ高収率で製造しなければならない。該反応は、短い時間で定量的に進行するため、PETプローブの製造に適している。

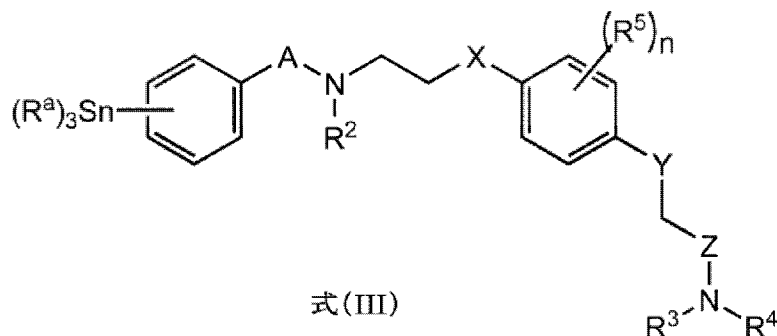
[0052] 本発明者らは、式(11)の化合物と X^1-R^2 との反応が、式(11)の化合物のA基に隣接するNH基で定量的に起こることを見出した。したがって、たとえ R^3 及び R^4 が水素であったとしても、保護基を使用せずに該NH基のみを $N-R^2$ 基に変換することができる。

[0053] 式(11)の化合物又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物は、 R^2 がアルキル、アルケニル又はアルキニルである式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物を製造するための中間体として使用することができる。また、式(11)の化合物又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物は、 R^2 が $[^{11}C]$ アルキル、 $[^{11}C]$ アルケニル、又は $[^{11}C]$ アルキニルである放射性標識された式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物を製造するための中間体として使用することができる。

[0054] (合成例2)

R^1 がアルキル、アルケニル、又はアルキニルである式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物は、例えば、下記式(111)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物：

[化4]



(式中、A、X、Y、Z、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及びnは、上記で定義したものと同一であり、 R^a は、それぞれ独立に、アルキル、アルケニル、又はアルキニルである。)を、 X^1-R^1 (式中、 R^1 は、上記で定義したものと同一であり、 X^1 はハロゲンである。)と反応させることにより製造することができる。一実施態様において、 R^a は、全てn-ブチルである。一実施態様において、 R^1 は、 $[^{11}C]$ アルキル、 $[^{11}C]$ アルケニル、又は $[^{11}C]$ アルキニルであり、好ましくは、 R^1 は、 $[^{11}C]$ アルキル、特に、 $^{11}CH_3$ である。一実施態様において、 X^1 はIである。

[0055] 式(111)の化合物の具体例は、下記である。

[表2]

	化合物名	略称	構造式
5	2-(2,6-ジフルオロ-4-((2-(4-(トリブチルスタニル)フェニルスルホンアミド)エチル)チオ)フェノキシ)アセトアミド	M-3pre	

[0056] 該反応は、パラジウム触媒、ホスフィンリガンド、炭酸塩及びハロゲン化銅の存在下で行うことができる。該パラジウム触媒は、例えば、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムなどがある。また、該ホスフィンリガンドは、例えば、トリ(オートリル)ホスフィン又は(ジ-tert-ブチル)メチルホスフィンなどがある。該炭酸塩は、 K_2CO_3 などがある。該ハロゲン化銅は、 $CuCl$ などがある。該反応は、ジメチルホルムアミド(DMF)、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、アセトン又はジメチルスルホキシドなどの極性非プロトン性溶媒中で行うことができる。反応温度は、室温～還流温度、特に、 $60\sim 100^\circ C$ が好ましく、より好ましくは $80^\circ C$ である。反応時間は、1分～10分、特に5分である。

[0057] PETプローブは、通常、放射性同位体の短い半減期のため、短い時間で

かつ高収率で製造しなければならない。該反応は、短い時間で定量的に進行するため、PETプローブの製造に適している。

[0058] 式(111)の化合物又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物は、R¹がアルキル、アルケニル、又はアルキニルである式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物を製造するための中間体として使用することができる。また、式(111)の化合物又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物は、R¹が[¹¹C]アルキル、[¹¹C]アルケニル、又は[¹¹C]アルキニルである放射性標識された式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物を製造するための中間体として使用することができる。

[0059] 式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物は、下記実施例に示す方法によっても製造することができる。

[0060] (プログラム)

本発明の一実施形態は、前述のイメージング方法をコンピュータに実行させるためのプログラムである。具体的に、プログラムによってコンピュータは、イメージング装置を制御し、霊長類生体の脳内AMPA受容体をイメージングする。

[0061] (診断薬、コンパニオン診断薬、医薬)

本発明の一実施形態は、霊長類体の脳内AMPA受容体に関連する疾患の診断薬、又は疾患の治療又は予防のためのコンパニオン診断薬である。なお、ここで治療のためのコンパニオン診断薬とは、脳内AMPA受容体に関連する疾患であることが判明した場合に、治療が見込めるかどうかを判断するため診断薬である。また、ここで予防のためのコンパニオン診断薬とは、脳内AMPA受容体に関連する疾患であることが判明した場合に、今後の疾患病勢(予後)を推測する、もしくはそれ以上の進行を抑制する予防が見込めるかどうかを判断するため診断薬である。

[0062] 上記診断薬を用いて、霊長類生体の対象から得られる脳内AMPA受容体の分布及び／又は発現量に関するデータを、上記疾患と、脳内AMPA受容

体の分布及び／又は発現量との相関性に照会することで、対象の上記疾患に関する診断（具体的には、上記疾患の罹患有無、重篤性、発作可能性等）が可能である。

[0063] また、上記コンパニオン診断薬を用いて、霊長類生体の対象から得られる脳内AMP A受容体の分布及び／又は発現量に関するデータを、上記疾患と、脳内AMP A受容体の分布及び／又は発現量との相関性に照会することで、対象の上記疾患状態が把握されるので、これに基づき、上記疾患の予防／治療計画（投与する予防／治療薬の種類や組合せ、用量、用法など）を策定することができる。

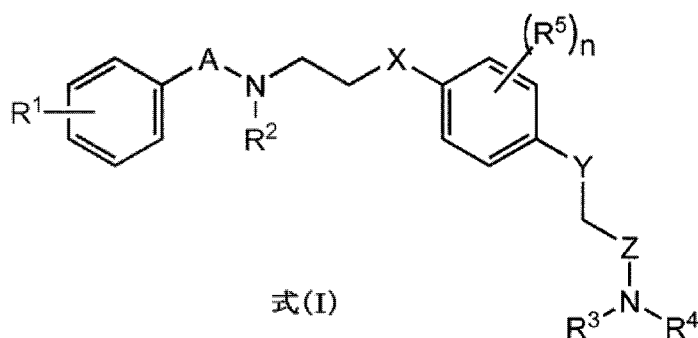
[0064] 例えば、AMP A受容体の発現量の減少が把握された対象には、AMP A受容体機能活性化薬の投与を推奨でき、AMP A受容体の発現量の増加が把握された対象には、AMP A受容体拮抗薬の投与を推奨できる。たとえば、現在の疾患分類（DSM-VやICD-10など）により臨床的にうつ病と診断された疾患群においても、AMP A受容体の発現量の増加を認める症例もあれば、変化なしあるいは減少する症例もある。その場合は、臨床診断上はうつ病であっても、AMP A受容体増加型うつ病には拮抗薬を投与するなど、テーラーメイド型の診断・治療が行われることとなる。また、AMP A受容体の発現量の減少／増加幅や、分布異常（健常者を正常としたとき）の類型や度合いに応じて、AMP A受容体機能活性化薬／AMP A受容体拮抗薬の種類（生体内代謝時間の違いや有効血中濃度の違い）、投与量、投与頻度、投与タイミング（例えば、症状の発作の予兆に相関するAMP A受容体の発現量又は分布が把握された場合に、予防的に薬剤を投与する）を設定することができる。

[0065] つまり、本発明の一実施形態は、霊長類体の脳内AMP A受容体が関連する疾患の治療又は予防のための医薬であって、霊長類生体の脳内AMP A受容体に選択的に結合する物質を有効成分とし、上記したイメージング方法で得られる脳内AMP A受容体の分布及び／又は発現量に関するデータに基づく投与計画で投与される医薬にも関する。

[0066] 一実施形態に係る医薬（コンパニオン診断薬とともに用いられてもよい）である AMPA 受容体拮抗薬としては、特に限定されないが、てんかん病に対するペランパネル水和物（エーザイ社）、*talampanel*（テバ社）が挙げられる。

[0067] 一実施形態に係る医薬（コンパニオン診断薬とともに用いられてもよい AMPA 受容体機能活性化薬）としては、特に限定されないが、式（I）の化合物、又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物であってよい。

[化5]



ただし、式中、A及びZは、それぞれ独立に、CO、SO又はSO₂であり、これらの基であれば、AMPA受容体との間に相互作用を示すことが期待される。これらの中でも好ましくは、A及びZは、それぞれ独立に、CO又はSO₂であり、より好ましくは、AがSO₂であり、かつZがCOである。

X及びYは、それぞれ独立に、S又はOであり、好ましくは、XがSであり、かつYがOである。

R¹～R⁴は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル又はハロである。一実施態様において、R¹～R⁴の全てが水素となることはない、すなわち、R¹～R⁴の少なくとも1つは水素以外である。一実施態様において、R²はアルキルである。他の実施態様において、R¹はアルキル又はハロである。R¹は、オルト位、メタ位、又はパラ位のいずれかに存在することができる。好ましくは、R¹は、パラ位に存在する。さらに他の実施態様において、R³及びR⁴のうち的一方が、水素であり、他方がアルキルである。

。最も好ましくは、 R^1 、 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル又はハロであり、 R^2 は、アルキル、アルケニル又はアルキニルである。

R^5 は、出現ごとにそれぞれ独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル又はハロである。好ましくは、 R^5 は、ハロであり、特に好ましくは、フルオロである。さらに好ましくは、 R^5 は、Y基に対して両方のオルト位（すなわち、X基に対して両方のメタ位）に存在する。

nは、0～4の整数である。好ましくは、nは2である。

[0068] さらに他の実施態様において、式(1)の化合物における各置換基の組み合わせとしては、A及びZがそれぞれ独立に、CO、SO又はSO₂であり、X及びYがそれぞれ独立に、S又はOであり、 R^1 、 R^3 及び R^4 がそれぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル又はハロであり、 R^2 がアルキル、アルケニル、又はアルキニルであり、 R^5 が出現ごとにそれぞれ独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル又はハロであり、nが0～4の整数である組み合わせが好ましい。

[0069] さらに他の実施態様において、式(1)の化合物における各置換基の組み合わせとしては、AがSO₂であり、ZがCOであり、XがSであり、YがOであり、 R^2 がアルキルであり、 R^1 が水素、アルキル又はハロであり、 R^1 がアルキル又はハロである場合、 R^1 はパラ位に存在し、 R^3 及び R^4 のうち一方が水素であり、他方がアルキルであり、 R^5 は、出現ごとにそれぞれ独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル又はハロであり、nは、0～4の整数である組み合わせが好ましい。

[0070] さらに他の実施態様において、式(1)の化合物における各置換基の組み合わせとしては、AがSO₂であり、ZがCOであり、XがSであり、YがOであり、 R^2 がアルキルであり、 R^1 が水素、アルキル又はハロであり、 R^1 がアルキル又はハロである場合、 R^1 はパラ位に存在し、 R^3 及び R^4 のうち一方が、水素であり、他方がアルキルであり、 R^5 がハロ、特にフルオロであって、 R^5 はY基に対して両方のオルト位（すなわち、X基に対して両方のメタ位

）に存在し、 n が2である組み合わせが好ましい。

[0071] さらに他の実施態様において、式（1）の化合物における各置換基の組み合わせとしては、 A が SO_2 であり、 Z が CO であり、 X が S であり、 Y が O であり、 R^2 がアルキルであり、 R^1 が水素、アルキル又はハロであり、 R^1 がアルキル又はハロである場合、 R^1 はパラ位に存在し、 R^3 及び R^4 が共に水素であり、 R^5 は、出現ごとにそれぞれ独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル又はハロであり、 n は、0～4の整数である組み合わせが好ましい。

[0072] 式（1）の化合物の具体的な例を挙げると、以下の化合物がある：

[表3]

	化合物名	略称	構造式
1	2-[4-[2-(ベンゼンスルホニル-メチル-アミノ)-エチルスルファニル]-2,6-ジフルオロ-フェノキシ]-アセトアミド	K-2	
2	2-[4-(2-ベンゼンスルホニルアミノ-エチルスルファニル)-2,6-ジフルオロ-フェノキシ]-N-メチル-アセトアミド	M-1	
3	2-[2,6-ジフルオロ-4-[2-(4-フルオロ-ベンゼンスルホニルアミノ)-エチルスルファニル]-フェノキシ]-アセトアミド	M-2	
4	2-[2,6-ジフルオロ-4-[2-(4-メチル-ベンゼンスルホニルアミノ)-エチルスルファニル]-フェノキシ]-アセトアミド	M-3	

[0073] 製造方法及び中間体は、前述と同様である。

[0074] AMPA受容体機能活性化薬／AMPA受容体拮抗薬は、経口的あるいは非経口的に投与することができる。経口投与剤としては、散剤、顆粒剤、カプセル剤、錠剤などの固形製剤あるいはシロップ剤、エリキシル剤などの液状製剤とすることができる。また、非経口投与剤として注射剤（静脈、筋肉など）、直腸投与剤、皮膚外用剤、吸入剤とすることができる。これらの製剤は有効成分に薬学的に認容である製造助剤を加えることにより常法に従っ

て製造される。更に公知の技術により持続性製剤とすることも可能である。

[0075] 霊長類体の脳内 AMPA 受容体が関連する疾患は、特に限定されないが精神疾患又は神経疾患であってよく、例えば、

(1) うつ病、大うつ病、双極性うつ病、気分変調障害、情動障害、再発性うつ病、産後うつ病、ストレス性障害、うつ症状、躁病、不安、全般性不安障害、不安症候群、パニック障害、恐怖症、社会性恐怖症、社会性不安障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス症候群、外傷後ストレス障害、タウレット症候群、自閉症、脆弱 X 症候群、レット症候群、適応障害、双極性障害、神経症、統合失調症、慢性疲労症候群、不安神経症、強迫神経症、恐慌性障害、てんかん、神経過敏症、注意欠陥多動性障害、精神病性大うつ病、難治性大うつ病、治療抵抗性うつ病などの精神疾患

(2) アルツハイマー病、アルツハイマー型老人性認知症、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、多発脳梗塞性認知症、前頭側頭認知症、パーキンソン型前頭側頭認知症、進行性核上麻痺、ピック症候群、ニーマン・ピック症候群、大脳皮質基底核変性症、ダウン症、欠陥性認知症、レヴィー小体認知症、筋萎縮性脊髄側索硬化症、運動神経原性疾患、クロイツフェルト・ヤコブ病、脳性麻痺、進行性核上麻痺、多発性硬化症などの神経変性疾患

(3) 加齢性記憶障害、老人性認知症などの加齢に伴う認知・記憶障害

(4) 内在因性睡眠障害、外在因性睡眠障害、概日リズム障害、睡眠時随伴症、内科又は精神科障害に伴う睡眠障害、ストレス性不眠症、不眠症、不眠性神経症、睡眠時無呼吸症候群などの睡眠障害

(5) 麻酔薬、外傷性疾患、又は神経変性疾患などに起因する呼吸抑制

(6) 外傷性脳損傷、脳卒中、神経性食欲不振、摂食障害、神経性無食欲症、過食症、その他の摂食障害、アルコール依存症、アルコール乱用、アルコール性健忘症、アルコール妄想症、アルコール嗜好性、アルコール離脱、アルコール性精神病、アルコール中毒、アルコール性嫉妬、アルコール性躁病、アルコール依存性精神障害、アルコール精神病、薬物嗜好、薬物恐怖症、薬物狂、薬物離脱、偏頭痛、ストレス性頭痛、緊張性頭痛、糖尿病性ニュー

ロパシー、肥満、糖尿病、筋肉痙攣、メニエール病、自律神経失調症、脱毛症、緑内障、難聴、高血圧、心臓病、頻脈、うっ血性心不全、過呼吸、気管支喘息、無呼吸、乳幼児突然死症候群、炎症性疾患、アレルギー疾患、インポテンス、更年期障害、不妊症、癌、H I V感染による免疫不全症候群、脳脊髄膜炎、末端肥大症、失禁、メタボリック・シンドローム、骨粗しょう症、消化性潰瘍、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、ストレス性胃腸障害、神経性嘔吐、消化性潰瘍、下痢、便秘、術後イレウス

などが挙げられる。

[0076] 本発明の一実施形態は、霊長類体の脳内AMP A受容体が関連する疾患の治療又は予防のための医薬である。

[0077] 上記疾患は、特に限定されないが、癲癇、うつ病、統合失調症、脳虚血、パーキンソン病、アルツハイマー病、自閉症、注意多動性障害（ADHD）及び多発性硬化症からなる群より選ばれる1種以上であってよい。

[0078] 本実施形態に係る薬は、医薬として許容し得る担体を含むことができる。

医薬として許容し得る担体としては、特に制限されないが、例えば、滅菌水、食塩水、生理食塩水又はリン酸緩衝食塩水（PBS）、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、等張性デキストロース注射液、無菌水注射液、デキストロース、及び乳酸リンゲル注射液などがある。

[0079] （スクリーニング方法）

本発明の一実施形態は、霊長類体の脳内AMP A受容体が関連する疾患の治療又は予防薬のスクリーニング方法である。この方法は、霊長類生体への候補物質の投与前後における、上記したイメージング方法で得られる脳内AMP A受容体の分布及び／又は発現量に関するデータの差異に基づき、候補物質を選抜する工程を有する。

[0080] 具体的には、霊長類生体への候補物質の投与前後における、脳内AMP A受容体の発現量の増加／減少幅や、分布異常（健常者を正常としたとき）の類型や度合いの変化に基づき、候補物質をAMP A受容体機能活性化薬／A

M P A 受容体拮抗薬として選抜することができる。これにより、従来は一括りにされてきた上記疾患を脳内 A M P A 受容体の発現量又は分布によって細かく分類し、分類ごとに適切な治療又は予防薬を作製することが期待できる。

[0081] 一実施形態において、選抜された候補物質が、霊長類体の脳内 A M P A 受容体が関連する疾患の治療又は予防効果を実際に有するか否かを確認（動物実験、ヒトでの試験等）し、上記効果を実際に有することに基づいてさらに選抜してもよい。

[0082] （システム）

本発明の一実施形態に係るシステムは、入力端末と、サーバと、出力端末と、を備える。

[0083] 入力端末は、霊長類生体の脳内 A M P A 受容体の分布及び／又は発現量に関する情報をサーバへと送信する。この情報は、上記した本発明のイメージング方法で取得することができる。

[0084] 一実施形態におけるサーバは、霊長類体の脳内 A M P A 受容体の分布及び／又は発現量と、霊長類体の脳内 A M P A 受容体が関連する疾患の状態と、が関連づけられたデータを格納するデータベースを備える。サーバは、入力された被験者の生体の脳内 A M P A 受容体の分布及び／又は発現量に関する情報と、データベース内のデータとを照会し、被験者の疾患の状態に関する情報を生成し（情報作成部）、この情報を出力端末へと送信する手段をさらに備える。このサーバを備えるシステムは、被験者の上記疾患の状態を正確に提示することができる。疾患の状態とは、例えば疾患の罹患有無、重篤性、発作可能性を包含する。

[0085] 例えば、上記の情報作成部は、データベースから、被験者の脳内 A M P A 受容体の分布及び／又は発現量に同一又は類似するデータを選別し、疾患の状態に関する情報を生成することができる。

[0086] 別の実施形態におけるサーバは、霊長類体の脳内 A M P A 受容体の分布及び／又は発現量と、霊長類体の脳内 A M P A 受容体が関連する疾患の状態と

、既に投与された霊長類体の生体の脳内AMP A受容体が関連する疾患の治療又は予防のための医薬の種類、用量及び／又は用法と、が関連づけられたデータを格納するデータベースを備える。サーバは、入力された被験者の生体の脳内AMP A受容体の分布及び／又は発現量に関する情報と、前記データとを照会し、被験者への推奨される医薬の種類、用量及び／又は用法に関する情報を生成し（情報作成部）、この情報を出力端末へと送信する手段をさらに備える。このサーバを備えるシステムは、被験者に応じた適切な医薬の種類、用量及び／又は用法を推奨することができる。具体的な態様は、コンパニオン診断薬及び医薬について上記したのと同様であってよい。

[0087] 一実施形態において、サーバのデータベースは、推奨された医薬の種類、用量及び／又は用法に従った投与による被験者の予防又は治療成果に関する情報がフィードバックされ、既に入力されている当該被験者の生体の脳内AMP A受容体の分布及び／又は発現量に関する情報と関連付けられる。これにより、データベースがアップデートされ、推奨精度がさらに高まる。

[0088] 出力端末は、上記のサーバから送信された情報を出力する出力端末である。

[0089] 本発明の実施形態に係るシステムの具体的な構成について、図1を用いて説明する。

図1に示すように、本発明のシステム1000（図示せず）は、入力端末200と、サーバ300と、出力端末500と、を備える。

[0090] <1>入力端末200

入力端末200は、霊長類生体の脳内AMP A受容体の分布及び／又は発現量に関する情報をサーバへと送信する機能を有する。具体的には、イメージングデータ生成部210と、メタデータ生成部220と、合成部250と、送信部223と、を備える。そして、入力端末200は、PET、多光子イメージング法、二光子イメージング法、近赤外蛍光イメージング法、オートラジオグラフィー、SPECT等の分子イメージング装置100から送信される出力が、受信端末（図示せず）を経由して、イメージングデータ生成

部 210 に入力される。入力されるデータは、本発明のイメージング方法によって取得したデータである。以降、分子イメージング装置 100 は、PET として説明する。

[0091] イメージングデータ生成部 210 は、システム 1000 の外部にある分子イメージング装置 100 と接続されて、画像データを連続的、または間欠的に受信し、2 段階のデータ変換処理を行って、脳内 AMPA 受容体の分布及び／又は発現量に関するデータを生成する（生成したデータは、以降、イメージングデータと称する）。

第 1 のデータ変換は、分子イメージング装置 100 の直接の出力を、座標変換するデータ変換である。分子イメージング装置 100 のデータ生成方式によるが、分子イメージング装置 100 の直接出力は、例えば、ヘリカルスキャンしたスキャン時刻順の連続した輝度（階調）データである。イメージングデータ生成部 210 は、スキャン時刻順の連続データを、絶対座標、または脳内の所定位置を原点とした相対座標に変換する。そして脳内座標と輝度（階調）に関するデータを生成する。一例としては、 (X_i, Y_j, Z_k, B_l) の様式で表現される（ X 、 Y 、 Z は、任意起点の三次元座標、 B は輝度（階調）を表し、 i 、 j 、 k 、 l は整数）。このデータは、四次元データであるので、三次元 CAD 等、三次元空間を取り扱うことのできるソフトウェアによって、脳内空間に輝度（階調）を与えた情報として、可視化ができるものである。具体的には、脳内の輝度（階調）を分布として表現し得るものであり、二次元切り出しも可能なものである。

[0092] 第 2 のデータ変換は、第 1 のデータ変換によって得られたデータのうち、輝度（階調）に関するデータを、所定の演算により、AMPA 受容体の発現量に変換するデータ変換である。この時演算に用いるデータは、例えば、本発明のイメージング方法に係る PET 薬剤名、その投与量、本発明の第 1 時間、及び第 2 時間、合成完了から投与までの所要時間（PET 薬剤合成後の放射能の減衰に係る時間）、である。そして、本発明の PET 薬剤の脳内移行性、AMPA 受容体特異吸着性、核種に依存する合成後からの放射線減衰

曲線、測定時間（第1時間、及び第2時間）等から、輝度（階調）をAMP A受容体の発現量に変換し、AMP A受容体の発現量に関するデータを生成する。一例としては、 (X_i, Y_j, Z_k, A_l) の様式で表現される（X、Y、Zは、任意起点の三次元座標、AはAMP A受容体の発現量を表し、i、j、k、lは整数）。このデータは、脳内のAMP A受容体発現量を分布として表現し得るものであり、二次元切り出しも可能なものである。

[0093] メタデータ生成部220は、分子イメージング装置100より取得したデータに関連する付加的なデータを生成する。データは、例えば、（1）被験体に関するデータ（データS）、（2）照合部位に関するデータ（データR）、（3）イメージング条件に関するデータ（データZ）、（4）日時（データT）、（5）端末識別番号データ（データN）、に関するデータからなる。

（1）被験体に関するデータ（データS）

被験体に関するデータ（データS）の一例としては、被験体の属性（分類）、識別番号、ヒトの場合には、例えばカルテに記載された患者識別コード、性別、年齢、体重、疾患名、薬の服用履歴、などが挙げられる。

（2）照合部位に関するデータ（データR）

照合部位に関するデータ（データR）とは、サーバ300（情報作成部310、照合部350）で照合を行う脳内の特定部位に関するものであり、1つでも複数でもよい。例えば、診断を行う際に、注目する脳内部位（領域X）を指定するコードである。領域Xとは、例えば、前頭葉、歯状皮質、海馬、扁桃体、被核、小脳、橋である。

（3）イメージング条件に関するデータ（データZ）

イメージング条件に関するデータ（データZ）の一例としては、分子イメージング装置100の機器名、またはあらかじめ定めた機器コード、イメージングに用いたPET薬剤名、核種、投与量、投与方法、PET薬剤の合成日時または出荷日時（あるいは合成または出荷から投与までの所要時間）、本発明のイメージング方法における第1時間及び第2時間、から選ばれる。

(4) 日時に関するデータ（データT）

日時に関するデータ（データT）は、メタデータの生成時刻を特定、記録するために取得する日時データであり、入力端末200の内部に設けたクロックメモリー（図示せず）から取得してもよいし、入力端末200の外部に設けたクロック900から取得してもよい。日時は、協定世界時（UTC）や、UTCを基準とした所定の国の標準時刻、インターネット時計の時刻であってよい。

(5) 端末識別番号データ（データN）

端末識別番号データ（データN）は、入力端末200ごとに個別に付与されたユニークな識別番号であり、事前にサーバ300と、認証関係を設定した番号であることが望ましい。

[0094] 合成部250は、イメージングデータ生成部210において生成したイメージングデータ、及びメタデータ生成部220で生成したメタデータを連結し、連結データを生成する。続いて、外部へ送信可能な様式に、データ全体をパッケージ化する。具体的には、上記イメージングデータの最後尾に、上記メタデータの先頭部を連結したうえで、全体の先頭部にデータの先頭であることを示すヘッダー、最後尾にデータの終了を示すフッターを結合して、データパッケージを構成する。なお、必要に応じて、データ送受信のトリガーとなる同期信号や、エラー訂正符号を付与してもよい。また、必要に応じて、データパッケージの一部または全体を暗号化してもよい。

[0095] 送信部223は、上記データパッケージをサーバ300へ送信するものであり、既存の通信端末をそのまま用いることができる。また、後述するサーバ300は、入力端末200の近傍に設置するのみならず、遠距離に設置しても構わないものであるから、送信部223は、イントラネット、インターネット対応の通信端末であってよい。

[0096] <2>サーバ300

サーバ300は、受信部332（第1受信部332）と、分離部333と、情報作成部310と、送信部335（第1送信部335）と、データベース

４００（第１データベース４００）と、を備える。

[0097] ここで、受信部３３２（第１受信部３３２）は、入力端末２００からのデータパッケージを受信するものであり、既存の通信端末をそのまま用いることができる。ここで伝送のために付与されていたヘッダー、フッター、同期信号などを除去する。また、暗号化されていた場合には、データを複合する。これら処理の結果、イメージングデータとメタデータとが連結した連結データを復元する。

[0098] 分離部３３３は、上記連結データから、イメージングデータとメタデータとを分離する。そして、さらにメタデータから、データＳ、データＲ、データＺ、データＴ、データＮ、を分離する。

分離部３３３は、さらに、データベース４００（第１データベース４００）に対して、データＳ、データＲ、データＺ、データＴ、データＮから選択して送信する（ここでは一例として、データＲを送信する）。分離部３３３は、さらに、情報作成部３１０に対して、イメージングデータと、メタデータの一部または全部を送出する。

[0099] 分離部３３３は、さらに、データＲに基づいて、領域Ｘを特定したうえで、上記イメージングデータから、領域Ｘのイメージングデータを分離する。分離した領域Ｘのイメージングデータは、情報作成部３１０（特に照合部３５０）に出力される。

[0100] [情報作成部３１０]

情報作成部３１０は、照合部３５０と、指示部３６０と、を備える。そして、照合部３５０と、指示部３６０とは、直列に連結されている。

[0101] 照合部３５０では、分離部３３３から受け取った領域Ｘのイメージングデータと、データベース４００（第１データベース４００）から受信したレファランスデータの照合を行う。データベース４００（第１データベース４００）から受信するレファランスデータについては、後述するが、診断にあたり参照すべく、あらかじめ用意された領域Ｘについてのイメージングデータである。レファランスデータの一例としては、健常な被験体またはモデル被

験体について、領域XのAMPA受容体発現量である。

[0102] 照合部350では、図2に示すように、領域Xについてのイメージングデータと、同じく領域Xについてのレファランスデータを比較し、AMPA受容体発現量の大小を判定する。具体的には、入力端末200を起源として照合部350に入力されたAMPA受容体発現量と、データベース400（第1データベース400）を起源とするレファランスデータとしてのAMPA受容体発現量の大小を2段階にわたって比較、判定する。第1段階は、イメージングデータの発現量が、レファランスデータの発現量よりも大きいかなかの判定であり、第2段階は、イメージングデータの発現量が、レファランスデータの発現量よりも小さいか等しい時に、イメージングデータの発現量が、レファランスデータの発現量よりも小さいかなかを判定する。この2段階の比較により、イメージングデータの発現量が、レファランスデータの発現量よりも大きい、小さい、等しい、の3段階に判定できる。

[0103] 続いて、指示部360では、上記3段階の判定に応じた指示を提示する。具体的には、イメージングデータの発現量よりもレファランスデータの発現量が大の場合に、データAを出力し、イメージングデータの発現量よりもレファランスデータの発現量が小の場合、データBを出力し、イメージングデータの発現量とレファランスデータの発現量が同じである場合、データCを出力する。これらデータA～Cは、サーバ300の内部メモリ（図示せず）に格納されており、読み出される。

[0104] これらデータA～Cの一例としては、データAは、「AMPA受容体の発現量が基準より大」、データBは、「AMPA受容体の発現量が基準より小」、データCは、「AMPA受容体の発現量が基準と同レベル」、である。

[0105] また、別の一例としては、AMPA受容体の発現量の大小に係り、疾患等の診断結果の提示である。また、別の一例としては、AMPA受容体の発現量の大小に係り、投与する薬剤、例えば治療薬の提示である。具体的な例としては、データAは、「AMPA受容体拮抗薬の処方」であり、データBは、「AMPA受容体促進薬の処方」であり、データCは、無表示、あるいは

、「処方せず」、あるいは、「要経過観察」である。

このようにして、情報作成部 310 内では、入力データとレファランスデータとの照合を行い、照合結果に応じた指示を決定する。決定した結果は、情報作成部 310 の外部にある送信部 335（第 1 送信部 335）へ出力する。

[0106] 送信部 335（第 1 送信部 335）は、情報作成部 310 から出力されたデータ（指示データと呼ぶ）と、分離部 335 において分離されたメタデータの一部、またはすべてを結合し、データパッケージとして、出力端末 500 へ送信する。結合されるメタデータは、少なくとも（1）被験体に関するデータであり、例えば被験体の認識番号であり得る。

なお、データパッケージには、ヘッダー、フッターを含んでもよいし、同期信号、エラー訂正符号を含んでもよい。また、必要に応じて、データパッケージ全体を暗号化してもよい。なお送信部（第 1 送信部 335）は、既存の通信端末をそのまま用いることができ、イントラネット、インターネット対応の通信端末であってよい。

[0107] [データベース 400（第 1 データベース 400）]

データベース 400（第 1 データベース 400）は、選択部 410（第 1 選択部 410）と、レファランスデータストレージ 450、とを備える。選択部 410（第 1 選択部 410）と、レファランスデータストレージ 450 とは、直列に連結されている。

[0108] 選択部 410（第 1 選択部 410）は、データベース 400（第 1 データベース 400）の外部にある分離部 333 から送られるデータに応じて、リクエストコマンドを生成し、レファランスデータストレージ 450 へ出力する。例えば、分離部 333 から、データ R を受信した場合には、記述されている参照部位に関するレファランスデータを検索し、出力するコマンドを生成する。

[0109] レファランスデータストレージ 450 には、霊長類体の脳内 AMPA 受容体の分布及び／又は発現量と、霊長類体の脳内 AMPA 受容体が関連する疾

患の状態と、が関連づけられたデータが保存されている。ストレージの形態は、リードオンリーメモリー（ROM）であっても、書き換え可能なランダムアクセスメモリー（RAM）であってもよい。データは、最新の医学知識や医療情報に基づいて更新されるのが望ましいから、ランダムアクセスメモリー（RAM）が望ましい。また被験体、特にヒトに関しては、疾患の進行、あるいは回復の状況に応じて、繰り返しPETイメージングを行うことが想定されるから、被験体ごとのイメージングデータも都度記録あるいは上書き記録できるランダムアクセスメモリー（RAM）が、やはり望ましい。

[0110] レファランスデータストレージ450に保存されているデータは、少なくとも、AMPA受容体が関連する疾患の状態を診断するにあたり、参照すべきイメージングデータである（以降、レファランスデータと呼ぶ）。レファランスデータの一例としては、健常な被験体またはモデル被験体について、AMPA受容体発現量である。疾患ごとに参照すべき脳内部位は異なるから、レファランスデータは脳内部位ごとに保存されている。例えば、前頭葉、歯状皮質、海馬、扁桃核、被核、小脳、橋などであり、メタデータのうち、データRと対応している。従って、参照したデータとして、領域Xが指定されると、対応する部位のレファランスデータを出力することができるように保存されている。

[0111] そして、レファランスデータストレージ450は、選択部410（第1選択部410）の生成するリクエストコマンドに応じて、対応するレファランスデータを、照合部350へ送信する。

[0112] なお、レファランスデータは、健常な被験体またはモデル被験体に限るものではなく、疾患の典型例についてのAMPA受容体発現量であってもよい。疾患は、例えばうつ病、ストレス性障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、加齢性記憶障害、内在因性睡眠障害などであり、メタデータのうち、データSと対応している。従って、参照するデータとして、疾患名が指定されると、対応する疾患の典型的なレファランスデータを出力することができる。

るように保存されている。

[0113] <3>出力端末500

出力端末500は、サーバ300からのデータを受信し、表示する機能を有し、出力端末500は、具体的には、受信部553と、分離部520と、指示表示部540と、メタデータ表示部530と、を備える。

[0114] 受信部553は、先述のサーバ300から出力端末500に対して送信されるデータパッケージを受信するものであり、既存の通信端末をそのまま用いることができる。データパッケージが暗号化されている場合には、データを復号化し、ヘッダー、フッター、同期信号、エラー訂正符号が付されている場合には、これらを除去して、データ列を生成する。

[0115] 分離部520は、上記データから、指示データとメタデータとを分離する。そして分離部520は、指示データを指示表示部540へ送信し、メタデータをメタデータ表示部530へ送信する。指示表示部540は、例えば液晶ディスプレイであり、指示データを文字、画像など、視認しやすい形態で表示する。またメタデータ表示部530は、液晶ディスプレイであり、メタデータを文字、画像など、視認しやすい形態で表示する。指示表示部540と、メタデータ表示部530とは、互いに異なる表示装置（液晶ディスプレイ等）であるが、単一の液晶ディスプレイについて、表示領域を分けて表示するものでも、ピクチャーインピクチャー（PinP）として重畳表示するものであってもよい。また、単一のタッチセンサー内蔵液晶ディスプレイであり、フリック操作によって2画面の表示を切り替えるものであってもよい。

[0116] 以上、入力端末200、サーバ300（情報作成部310、データベース400を含む）、出力端末500について説明してきた。本発明のシステム1000（図示せず）は、入力端末200と、サーバ300と、出力端末500と、を備えるものである。これらは互いに送受信可能な通信回線によって接続されるものであるが、常時接続する必要はなく、必要に応じ、いずれかの機器が発するコマンドにより、任意の時刻に接続されるものであっても

よい。また、入力端末200と、サーバ300と、出力端末500の設置場所は、通信回線によって接続が樹立できる環境でならば、なんら制約があるものではなく、各々の機器が、遠隔地に離れて設置されていてもよい。また1つのサーバ300に対して、複数の入力端末200、複数の出力端末500が接続されていてもよい。

[0117] 次に、本発明のシステム1000の好ましい構成について、同じく図1を用いて説明する。上述の最も基本的な構成に加え、サーバ300の内部にID生成部340と第2送信部323を、入力端末200の内部に受信部232とID認証部240を有している。サーバ300内部のID生成部340と、入力端末200内部のID認証部240により、相互認証を樹立することを意図している。

具体的には、ID生成部340は、分離部333に第1受信部323からのデータが入力され、メタデータからデータNを生成した時点で、ID生成部340にデータNを送信する。上述したように、データNは入力端末200の識別番号である。ID生成部340は、データNを、あらかじめ定められた関数によって符号化し、第2送信部323に出力する。続いて、第2送信部323は入力端末200（受信部232）に対して、符号化したデータ（データNNと呼ぶ）を送信する。

入力端末200の受信部232は、データNNを受信し、ID認証部240へデータNN出力する。次に、ID認証部240は、あらかじめ定められた関数によって復号化し、認証を行う。具体的には、データNNは復号化によって、データNが生成され、入力端末200が有する識別番号（データN）と照合する。照合の結果、両者が一致すれば認証関係が樹立したとみなし、入力端末200とサーバ300は、通信を継続し、一致しない場合は、通信を中止する、または認証のリトライを限定した回数行う。

なお、ここで、符号化の関数と、復号化の関数は、あらかじめ定めておくものである。典型例としては、符号化関数を $f(x)$ 、復号化関数を、符号化関数の逆関数である $f^{-1}(x)$ として定める。

[0118] 次に本発明のシステムの、さらに好ましい構成について、図3を用いて説明する。図3は、本発明のシステム1000の好ましい態様を示す図であり、第2データベース600が設けられている他は、図1の構成と同じである。

[0119] [第2データベース600]

第2データベース600は、第2選択部610と、指示データストレージ650を備える。第2選択部610と、指示データストレージ650とは、直列に連結されている。

[0120] 第2選択部610は、分離部333から送られるデータに応じて、リクエストコマンドを生成し、指示データストレージ650へ出力する。例えば、分離部333から、データRを受信した場合には、記述されている部位に関する指示データを検索し、出力するコマンドを生成する。

[0121] 指示データストレージ650には、霊長類体の脳内AMPA受容体の分布及び／又は発現量と、霊長類体の脳内AMPA受容体に関連する疾患の状態と、被験体への推奨される医薬の種類、用量及び／又は用法に関する情報が関連づけられたデータが保存されている。第1データベース400と同様、ストレージの形態は、リードオンリーメモリー（ROM）であっても、書き換え可能なランダムアクセスセスメモリー（RAM）であってもよいが、ランダムアクセスセスメモリー（RAM）が望ましい。

[0122] 指示データストレージ650に保存されているデータは、少なくとも、被験体への推奨される医薬の種類、用量及び／又は用法に関する情報である（以降、指示データと呼ぶ）。指示データの一例としては、疾患に関して推奨する医薬であり、用法や用量を伴う。疾患ごとに推奨する医薬は異なるから、指示データは、疾患ごとに保存されている。

[0123] そして、指示データストレージ650は、第2選択部610の生成するリクエストコマンドに応じて、対応する指示データを、指示部360へ送信する。照合部350で判断したAMPA受容体の発現量の大小に係り、例えば、上述のデータAとして、「AMPA受容体拮抗薬AAの処方」であり、デ

ータBとして、「AMP A受容体促進薬BBの処方」であり、データCとして、「処方せず」であり、これらデータA～Cがセットで指示部360に出力される。この時、AMP A受容体の発現量の大小だけではなく、指示にあたり加味すべき情報が必要な場合には、第2選択部は、分離部333に対してデータを要求することができる。例えば、薬の提示にあたり、用法、用量を提示する場合には、データSを要求し、被験体の性別、年齢、体重、薬の服用履歴の情報を得る。そして、これら被験体に関する情報を加味し、所定のアルゴリズムによって、用法、用量を決定し、追加データとして出力する。

[0124] なお、照合部350に第1データベース400を接続し、指示部360に第2データベース600を接続することによって、診断及び処方に関して提示する情報のバリエーションは拡大し、精度の高い情報を提供することができる。また、推奨された医薬の種類、用量及び／又は用法に従った投与による被験者の治療や予防成果に関する情報を、常時フィードバックすることにより、レファランスデータストレージ450、指示データストレージ650が共にアップデートされ、推奨精度を高めることができる。

実施例

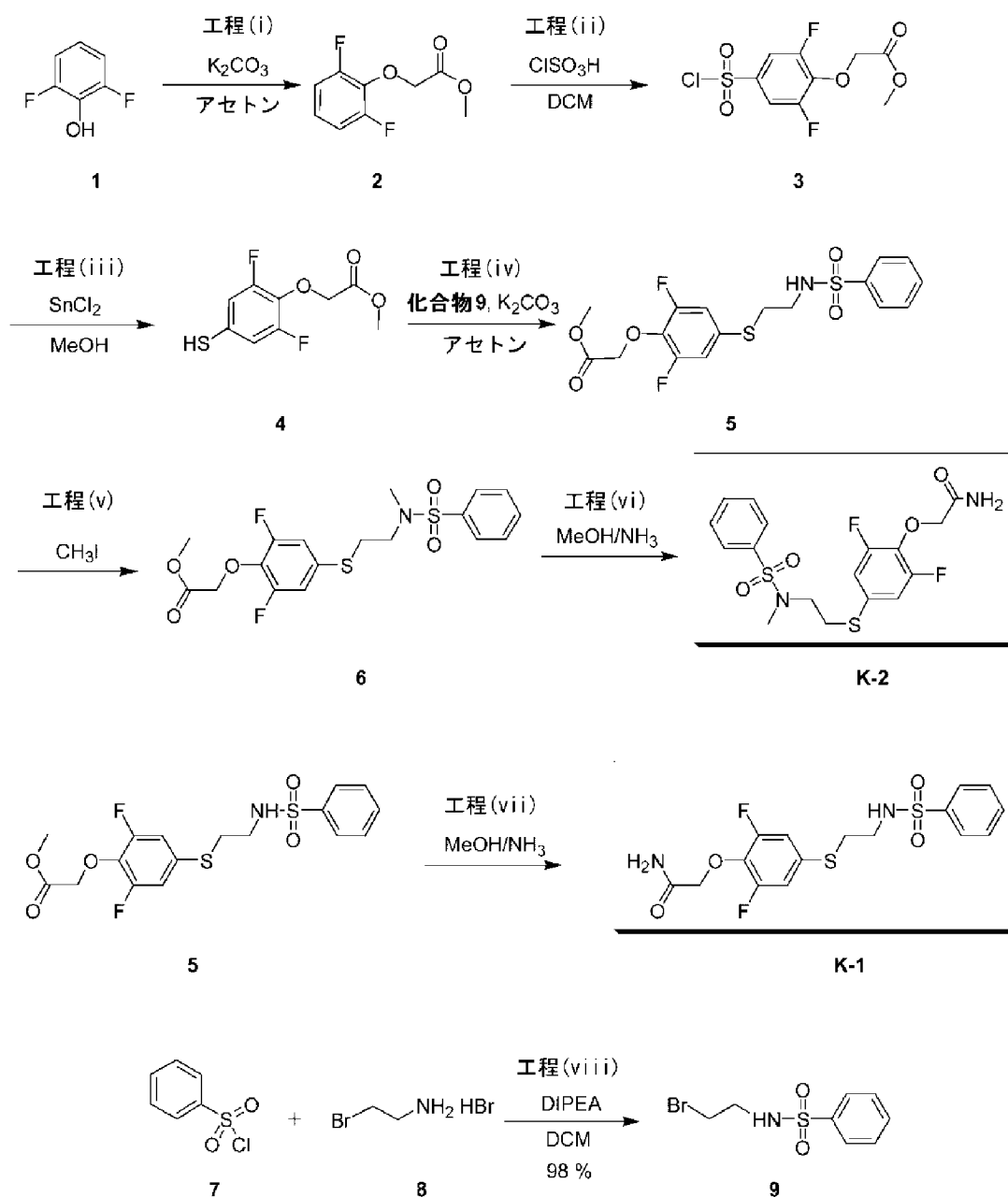
[0125] (合成例1)

(K-1及びK-2の合成)

下記スキームに従って、2-[2, 6-ジフルオロ-4-({2-[(フェニルスルホニル) アミノ] エチル} チオ) フェノキシ] アセトアミド (K-1, PEPA) 及び {4-[2-(ベンゼンスルホニル-メチル-アミノ)-エチルスルファニル]-2, 6-ジフルオロ-フェノキシ}-アセトアミド (K-2) を合成した。

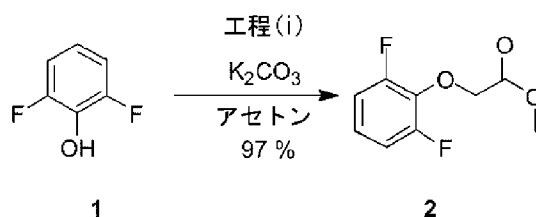
各化合物の¹H NMRスペクトルは、TMSを内部標準として使用し、Bruker Avance III 400MHz又はVarian Mercury plus-300MHzで記録した。

[化6]



[0126] 工程(i) : (2, 6-ジフルオロフェノキシ)-酢酸メチルエステル (2) の合成

[化7]

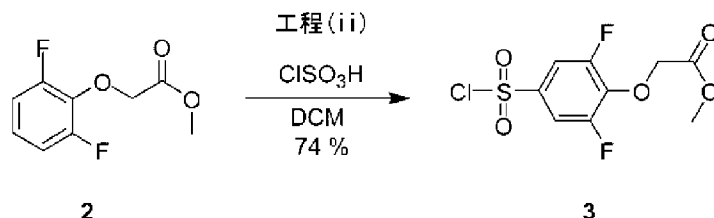


2, 6-ジフルオロフェノール (1) (5.00 g, 38.5 mmol) のアセトン溶液 (75 mL) に、 K_2CO_3 (8.40 g, 60.7 mmol) を加え、10分後、反応溶液にブromo酢酸メチル (5.80 g, 38.5 mmol) を加えた。該反応溶液を室温で一晩攪拌した。反応終了後に、該反応混合液を濃塩酸 (20 mL) と氷水 (200 mL) の混合液に注ぎ、EtOAc (100 mL $\times$ 3) で抽出し、有機層を水 (50 mL $\times$ 3) 及びブライン (100 mL $\times$ 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。その後、真空下で濃縮し、化合物 (2) を黄色オイルとして得た (7.50 g, 97%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 3.78 (s, 3H), 4.74 (s, 2H), 6.86–6.99 (m, 3H)。

[0127] 工程 (ii) : (4-クロロスルホニル-2, 6-ジフルオロフェノキシ)-酢酸メチルエステル (3) の合成

[化8]



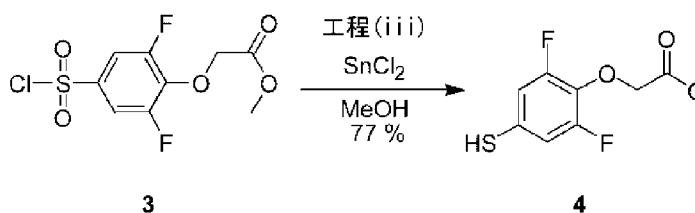
(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-酢酸メチルエステル (2) (5.00 g, 24.7 mmol) のDCM溶液に、クロロスルホン酸 (17.2 g, 24.7 mmol) を、氷浴下、滴下して加え、反応溶液を45℃に加熱し、1.5時間、攪拌した。反応終了後に、該反応混合液を50 mLの

氷水でクエンチし、有機層を分離し、かつ水（300 mL × 3）で洗浄した。Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、その後、真空下で濃縮することにより、化合物（3）を黄色オイルとして得た（5.50 g, 74%）。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 3.81 (s, 3H), 4.96 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.64 (s, 1H).

[0128] 工程 (iii) : (2, 6-ジフルオロ-4-メルカプトフェノキシ)-酢酸メチルエステル（4）の合成

[化9]



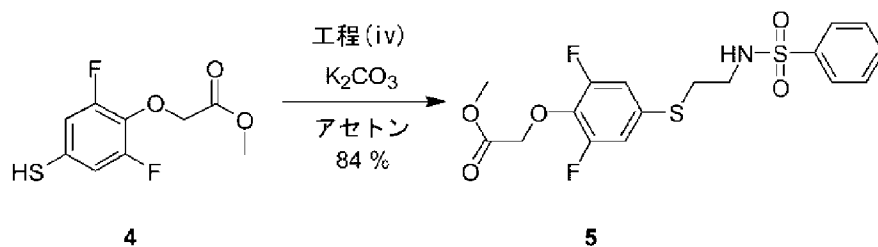
（4-クロロスルホニル-2, 6-ジフルオロフェノキシ）-酢酸メチルエステル（3）（5.50 g, 18.3 mmol）、SnCl₂（14.5 g, 64.2 mmol）、及びメタノール（50 mL）の混合液に、濃塩酸（25 mL）を滴下して加えた。反応混合液を還流温度に加熱し、2時間、攪拌した。冷却後に、該反応混合液を氷水（100 mL）に注ぎ、DCM（100 mL × 3）で抽出した。有機層を水（100 mL × 3）及びブライン（100 mL × 2）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、その後、真空下で濃縮することにより、化合物（4）を黄色オイルとして得た（3.30 g, 77%）。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 3.52 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.86 (s, 1H).

[0129] 工程 (iv) : [4-(2-ベンゼンスルホニルアミノエチルスルファニル)-2, 6-ジフルオロフェノキシ]-酢酸メチルエステル（5）の

合成

[化10]

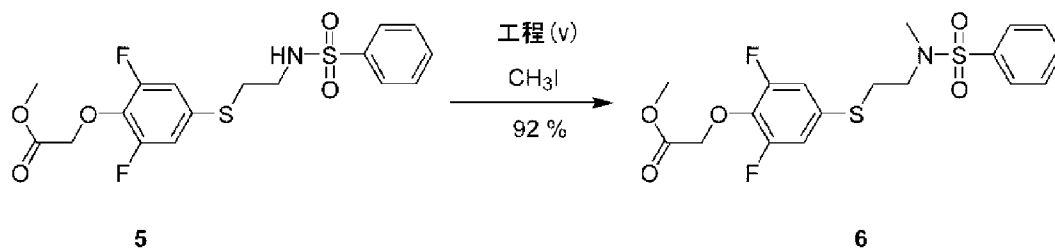


(2, 6-ジフルオロ-4-メルカプトフェノキシ)-酢酸メチルエステル (4) (1.10 g, 4.7 mmol)、炭酸カリウム (778 mg, 5.6 mmol)、及びアセトン (15 mL) の混合液を、 N_2 下、室温で20分間、撹拌した。該反応溶液に、N-(2-ブロモエチル)-ベンゼンスルホンアミド (9) (1.30 g, 4.90 mmol) を加え、該反応溶液を、室温で一晩撹拌した。反応終了後に、該反応溶液を30 mLの2 N HCl に注ぎ、EtOAc (50 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を水 (50 mL $\times$ 3) 及びブライン (100 mL $\times$ 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、その後、真空下で濃縮することにより、残渣を得た。該残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA=10/1 to 3/1, v/v) により精製し、化合物 (5) を黄色オイルとして得た (1.60 g, 84%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 2.95 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.12 (q, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 5.20 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.76–6.83 (m, 2H), 7.47–7.60 (m, 3H), 7.82–7.84 (m, 2H)。

[0130] 工程 (v) : {4-[2-(ベンゼンスルホニル-メチル-アミノ)-エチルスルファニル]-2, 6-ジフルオロフェノキシ}-酢酸メチルエステル (6) の合成

[化11]

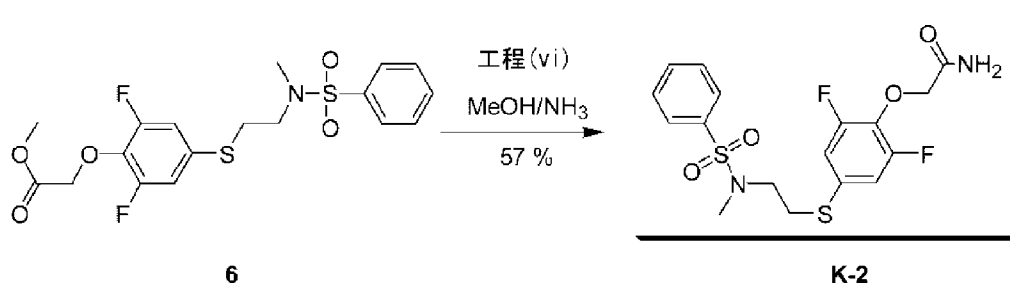


[4-((2-ベンゼンスルホニルアミノ)エチルスルファニル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]-酢酸メチルエステル (5) (300 mg, 0.72 mmol) 及び K_2CO_3 (397 mg, 2.88 mmol) の 10 mL DMF 混合液に、 0°C で MeI (255 mg, 1.80 mmol) を加えた。その後、反応溶液を、室温で 1 時間、撹拌した。反応終了後に、該反応溶液を、20 mL の水で希釈し、EtOAc (30 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を水 (30 mL $\times$ 3) 及びブライン (20 mL $\times$ 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、その後、真空下で濃縮することにより、化合物 (6) を黄色オイルとして得た (285 mg, 92%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 2.81 (s, 3H), 3.04–3.09 (m, 2H), 3.19–3.24 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.74 (s, 2H), 6.90–6.94 (m, 2H), 7.50–7.60 (m, 3H), 7.74–7.77 (m, 2H)。

[0131] 工程 (vi) : {4-[2-(ベンゼンスルホニルメチルアミノ)エチルスルファニル]-2,6-ジフルオロフェノキシ}-アセトアミド (K-2) の合成

[化12]

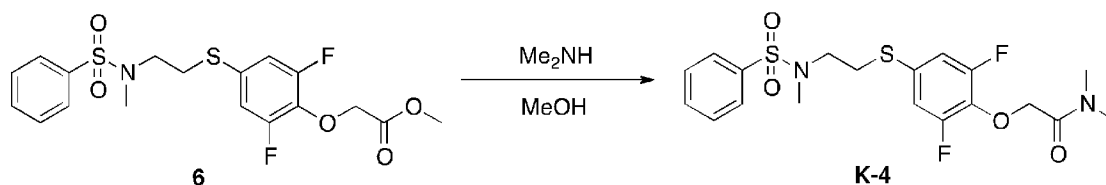


{4- [2- (ベンゼンスルホニルメチルアミノ) -エチルスルファニル] -2, 6-ジフルオロフェノキシ} -酢酸メチルエステル (6) (40.0 mg, 0.09 mmol) 及び13 mLの4 N MeOH/NH₃の混合液を、室温で18時間、撹拌した。反応終了後に、該反応混合液を真空下で濃縮することにより、残渣を得た。該残渣を分取HPLCにより精製して、化合物 (K-2) を白色固体として得た (22.0 mg, 57%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 2.82 (s, 3H), 3.08-3.13 (m, 2H), 3.20-3.26 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 6.93-6.99 (m, 2H), 7.50-7.63 (m, 3H), 7.75-7.78 (m, 2H)。

[0132] {4- [2- (ベンゼンスルホニルメチルアミノ) -エチルスルファニル] -2, 6-ジフルオロフェノキシ} -N, N-ジメチルアセトアミド (K-4) の合成

[化13]



{4- [2- (ベンゼンスルホニルメチルアミノ) -エチルスルファニル] -2, 6-ジフルオロフェノキシ} -酢酸メチルエステル (6) (9 g, 27.7 mmol) 及び240 mLの5 Nジメチルアミン/メタノール

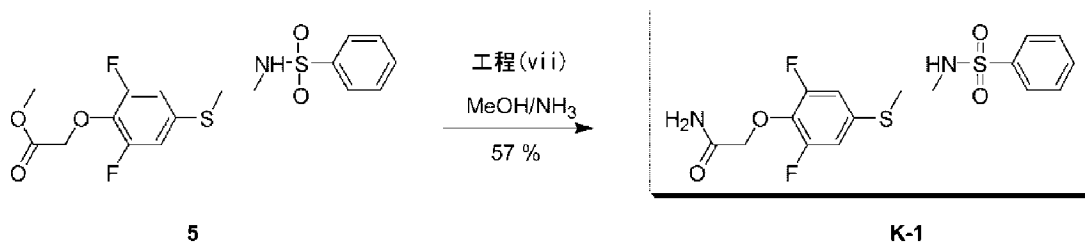
の混合液を室温で2時間攪拌した。反応終了後、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、化合物（K-4）を無色油状物質として得た（12 g, 97%）。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.82 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.05–3.09 (m, 5H), 3.19–3.22 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.89–6.92 (m, 2H), 7.53–7.55 (m, 2H), 7.58–7.60 (m, 1H), 7.75–7.77 (m, 2H) .

LCMS [移動相：55%水（0.05%ギ酸）及び45%アセトニトリル（0.05%ギ酸）で6.5分間分析] 純度>95%, 保持時間=3.445 min; MS Calcd. : 444.5; MS Found : 445.0 [M+1]⁺.

[0133] 工程(vii) : 2-[2,6-ジフルオロ-4-({2-[(フェニルスルホニル) アミノ] エチル} チオ) フェノキシ] アセトアミド (K-1) の合成

[化14]



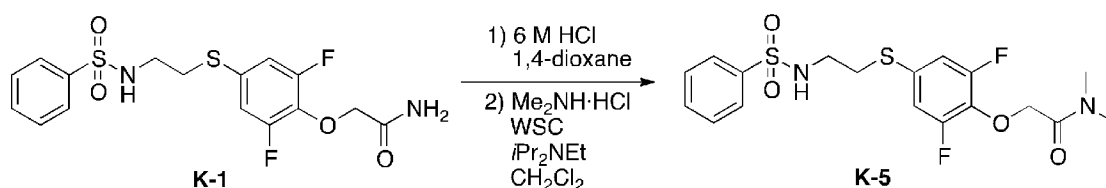
[4-(2-ベンゼンスルホニルアミノエチルスルファニル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]-酢酸メチルエステル (5) (200 mg, 0.48 mmol) 及び10 mLの4 N MeOH/NH₃の混合液を、室温で18時間、攪拌した。反応終了後に、該反応混合液を真空下で濃縮することにより、残渣を得た。該残渣を分取HPLCにより精製して、化合物K-1を白色固体として得た（110 mg, 57%）。

^1H NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$) : δ 2.97–3.0

2 (m, 2H), 3.11–3.16 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 6.82–6.90 (m, 2H), 7.48–7.61 (m, 3H), 7.82–7.87 (m, 2H).

[0134] {4-[2-(ベンゼンスルホニルアミノ)エチルスルファニル]-2,6-ジフルオロフェノキシ}-N,N-ジメチルアセトアミド (K-5) の合成

[化15]

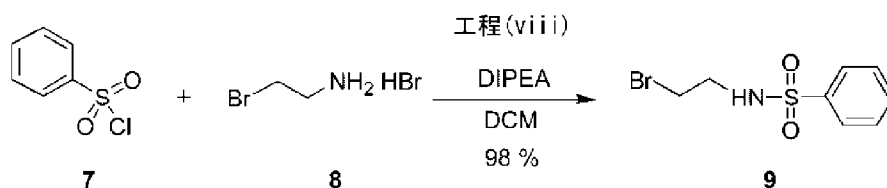


K-1 (159.4 mg, 0.396 mmol) を 1,4-dioxane (3 mL) 中に溶解させ、6 M 塩酸 (1 mL) を加え、80℃で2時間加熱した。

水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで生成物を抽出した後、この酢酸エチル溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層に生成物を抽出し、再度、塩酸を加えて酸性とした後に、再び酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを加えて水分を除去した。この溶液を減圧留去し、得られた残渣をジクロロメタン溶液で溶解し、この溶液にジメチルアミン・塩酸塩 (94.5 mg)、WSC・HCl (150.8 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (265 μL) を加え、室温で2時間攪拌した。これに塩酸を加えて反応を停止し、酢酸エチルで生成物を抽出した。これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、目的とするK-5を白色固体 (148.1 mg, 84%) として得た。

[0135] 工程 (viii) : N-(2-ブロモエチル)-ベンゼンスルホンアミド (9) の合成

[化16]



ベンゼンスルホニルクロリド (7) (3.00 g, 17.0 mmol) 及び 2-ブロモエチルアミンヒドロブロミド (8) (3.80 g, 18.7 mmol) の DCM (30 mL) 溶液に、氷浴下で、DIPEA (4.80 g, 37.4 mmol) を加えた。その後、反応溶液を、同じ温度で 1.5 時間、撹拌した。反応終了後に、該反応溶液を 20 mL の水で希釈し、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。有機層を水 (30 mL × 3) 及びブライン (20 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、その後、真空下で濃縮することにより、化合物 (9) を白色固体として得た (4.40 g, 98%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 3.36–3.39 (m, 4H), 5.09 (s, 1H), 7.50–7.63 (s, 3H), 7.87–7.89 (s, 2H)。

[0136] (合成例 2)

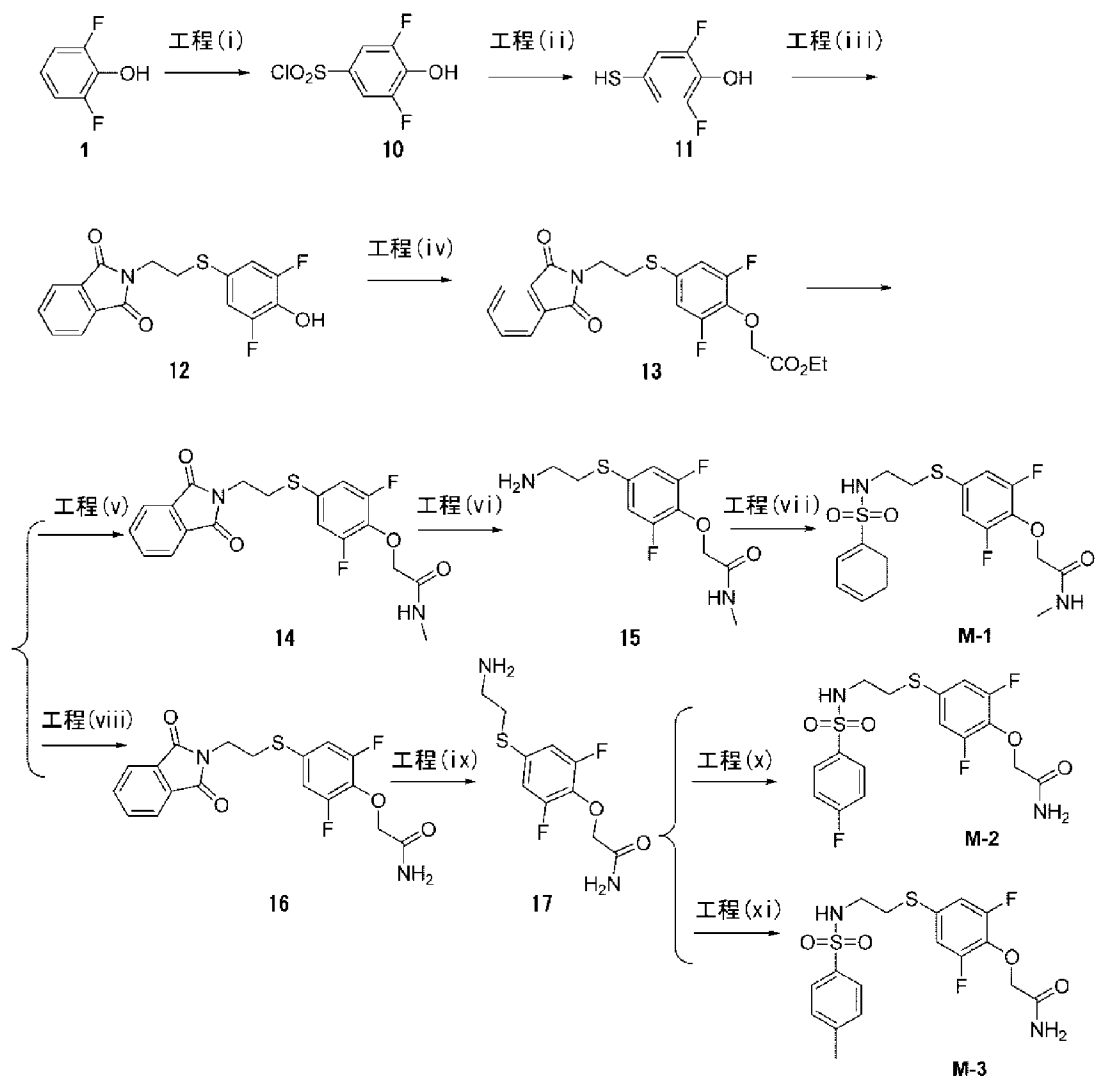
(M-1、M-2 及び M-3 の合成)

下記スキームに従って、2-[4-(2-ベンゼンスルホニルアミノエチルスルファニル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]-N-メチルアセトアミド (M-1)、2-{2,6-ジフルオロ-4-[2-(4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ)エチルスルファニル]フェノキシ}-アセトアミド (M-2)、及び 2-{2,6-ジフルオロ-4-[2-(4-メチルベンゼンスルホニルアミノ)エチルスルファニル]フェノキシ}-アセトアミド (M-3) を合成した。

各化合物の¹H NMR スペクトルは、TMS を内部標準として使用し、V

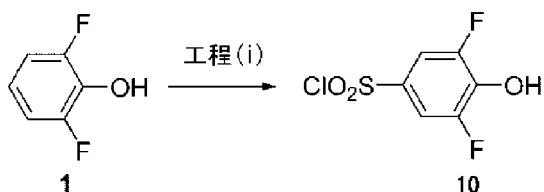
arian Mercury plus-400MHzで記録した。LCMSは、下記のものを使用した：Agilent 1200A，カラム：C18；カラムサイズ：4.6*50分；移動相：B（ACN），A（0.05%NH₃の水）；勾配（B%）：合成例に示すとおり。

[化17]



[0137] 工程(i)：3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシーベンゼンスルホニルクロリド(10)の合成

[化18]

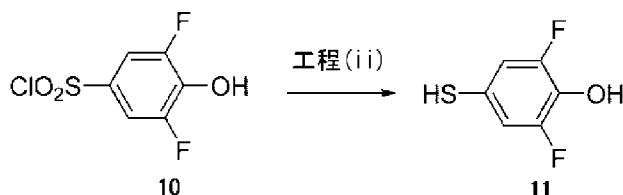


化合物 (1) (5.0 g) の DCM (50 mL) 溶液に、クロロスルホン酸 (15 mL) を滴下して加えた。反応混合液を、25℃で1時間、撹拌した。TLC (石油エーテル/EtOAc:20/1) は、反応が完了したことを示した。その後、該溶液をクラッシュアイスに注いだ。有機層を分離し、セライトを通して濾過した。濾液を乾燥させ、真空下で留去して、化合物 (10) を黄色オイルとして得た: 5 g (57%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.30 (s, 1H), 7.66–7.68 (m, 2H).

[0138] 工程 (ii): 2,6-ジフルオロ-4-メルカプトフェノール (11) の合成

[化19]

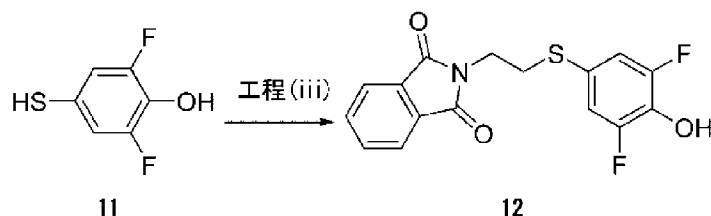


トリフェニルホスフィン (3.4 g, 13.1 mmol) 及び DMF (0.1 mL) の DCM (3 mL) 溶液に、窒素下 0℃で、化合物 (10) (1.0 g, 4.3 mmol) の DCM (4 mL) 溶液を滴下して加えた。反応混合液を、25℃で2時間、撹拌した。その後、該混合液に、1N HCl を加えて pH=3 に調整し、EA で抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を除去して、粗化合物 (11) を黄色オイルとして得た。

[0139] 工程 (iii): 2-[2-(3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフ

エニルスルファニル)－エチル]－イソインドール－1, 3－ジオン (12) の合成

[化20]

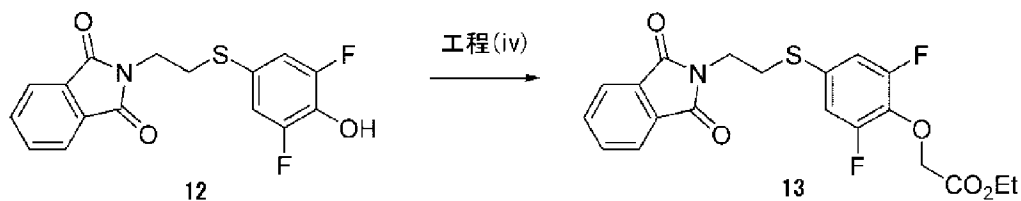


粗化合物 (11) (14 g, 86 mmol) の DMF (100 mL) 溶液に、2-(2-ブロモエチル)－イソインドール－1, 3－ジオン (13, 2 g, 51.8 mmol) 及び K_2CO_3 (23.8 g, 172.4 mmol) を加えた。混合液を、25℃で一晩、攪拌した。その後、該混合液に、1N HCl を加えて pH=3 に調整し、EA で抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を除去して、化合物 (12) を黄色固体として得た (8 g, 27%)。

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 3.20–3.23 (t, 2H), 3.75–3.79 (t, 2H), 7.08–7.10 (d, 2H), 7.84 (s, 4H) .

[0140] 工程 (iv) : {4-[2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル)－エチルスルファニル]－2, 6-ジフルオロフェノキシ}－酢酸エチルエステル (13) の合成

[化21]



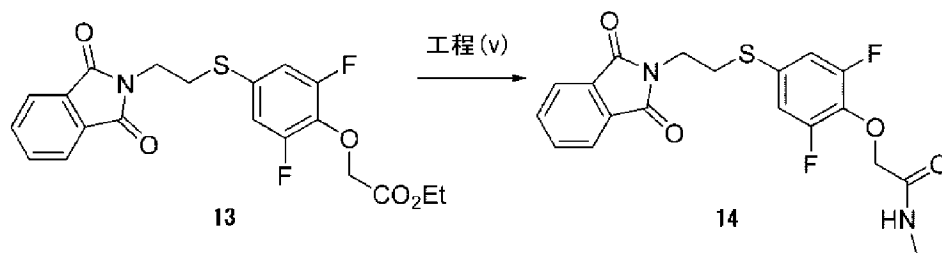
化合物 (12) (5.0 g, 15 mmol) を DMF (30 mL) に溶解

した溶液に、3-ブロモプロピオン酸エチルエステル（2.5 g, 15 mmol）及び K_2CO_3 （3.0 g, 22.5 mmol）を加えた。混合液を、25℃で一晩、攪拌した。その後、該混合液をEAで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を除去して、化合物（13）を白色固体として得た（6 g, 97%）。

^1H-NMR （400MHz, $CDCl_3$ ）： δ 1.21–1.24（t, 3H）, 3.11–3.14（t, 2H）, 3.84–3.88（t, 2H）, 4.18–4.20（d, 2H）, 4.61（s, 2H）, 6.91–6.94（d, 2H）, 7.66–7.68（m, 2H）, 7.77–7.79（m, 2H）。

[0141] 工程（v）：2- {4- [2-（1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル）-エチルスルファニル]-2, 6-ジフルオロフェノキシ}-N-メチルアセトアミド（14）の合成

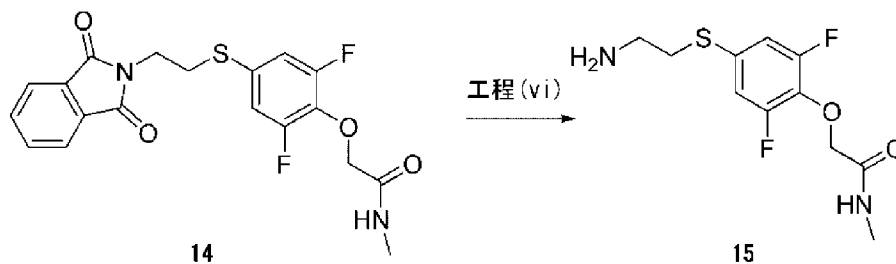
[化22]



化合物（13）（0.5 g, 1.2 mmol）のメチルアミンアルコール溶液（10 mL）を、100℃で30分間、攪拌した。その後、混合液を濃縮し、粗化合物（14）を黄色オイルとして得た（1 g）。

[0142] 工程（vi）：2- [4-（2-アミノエチルスルファニル）-2, 6-ジフルオロフェノキシ]-N-メチルアセトアミド（15）の合成

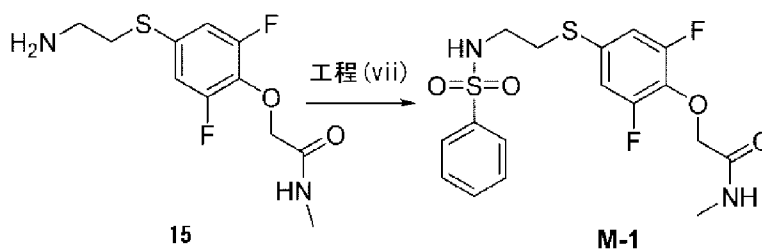
[化23]



ヒドラジン水和物 (0.25 g, 5 mmol) を、粗化合物 (14) (1 g, 2.5 mmol) の EtOH (10 mL) 溶液に、90℃で加えた。溶液を90℃に加熱し、30分間攪拌し、その後、室温に冷却した。生成物を濾過し、EtOHで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗化合物 (15) を黄色オイルとして得た (0.5 g)。

[0143] 工程 (vii) : 2-[4-(2-ベンゼンスルホニルアミノエチルスルファニル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]-N-メチルアセトアミド (M-1) の合成

[化24]



ベンゼンスルホニルクロリド (0.4 g, 2.2 mmol) 及びトリエチルアミン (0.2 g, 2.2 mmol) を、粗化合物 (15) (0.5 g, 1.8 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に加えた。その後、混合液を、25℃で1時間、攪拌し、EAで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、化合物 (M-1) を白色固体として得た (20 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 2.65-2.66

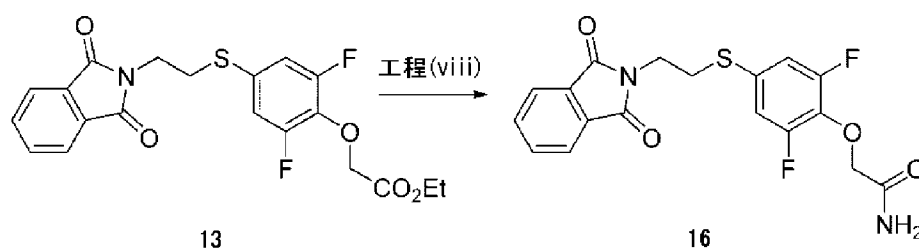
(d, 3H), 2.91–2.94 (t, 2H), 2.01–3.04 (t, 2H), 4.50 (s, 2H), 7.10–7.12 (d, 2H), 7.57–7.65 (m, 3H), 7.76–7.78 (d, 2H), 7.92–7.95 (t, 1H), 8.05 (s, 1H).

MS: m/z 417 ($M+1$)⁺

LCMS [移動相: 90%水 (0.1% NH_4OH) 及び 10% CH_3CN から 5%水 (0.1% NH_4OH) 及び 95% CH_3CN 、6.0分、最終的にこれらの条件下 0.5分] 純度 97.4%, $R_t = 3.341$ 分; MS Calcd.: 416; MS Found: 417 ($[M+1]^+$).

[0144] 工程(viii): 2-[4-[2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-エチルスルファニル]-2,6-ジフルオロフェノキシ]-アセトアミド(16)の合成

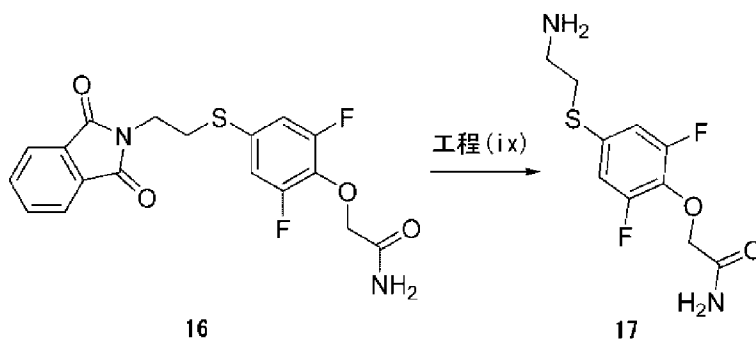
[化25]



化合物(13)(5.0g, 11.8mmol)の NH_3/EtOH (100mL)溶液を、25℃で2時間、攪拌した。その後、該溶液を濃縮し、粗化合物(16)を黄色オイルとして得た(6.0g)。

[0145] 工程(ix): 2-[4-(2-アミノエチルスルファニル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]-アセトアミド(17)の合成

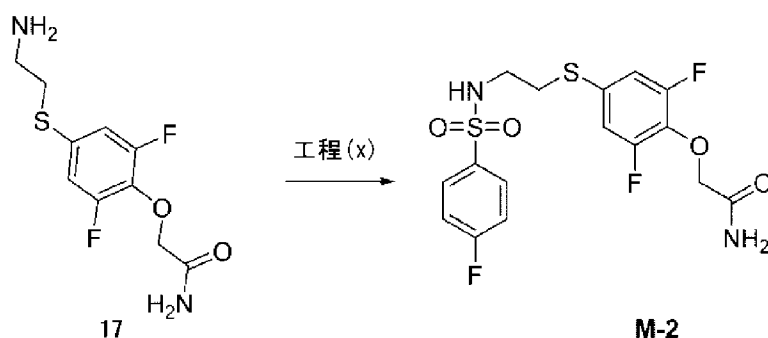
[化26]



ヒドラジン水和物（１．５ｇ，３０ｍｍｏｌ）を、粗化合物（１６）（６．０ｇ，１５．３ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（５０ｍＬ）溶液に、９０℃で加えた。溶液を９０℃に加熱し、３０分間攪拌し、その後、室温に冷却した。生成物を濾過し、ＥｔＯＨで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗化合物（１７）を黄色オイルとして得た（４．０ｇ）。

[0146] 工程（x）：２－｛２，６－ジフルオロ－４－〔２－（４－フルオロ－ベンゼンスルホニルアミノ）－エチルスルファニル〕－フェノキシ｝－アセトアミド（Ｍ－２）の合成

[化27]



４－フルオロ－ベンゼンスルホニルクロリド（０．４ｇ，２．３ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．２ｇ，２．２ｍｍｏｌ）を、粗化合物１７（０．５ｇ，１．９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液に加えた。その後、混合液を、２５℃で１時間、攪拌し、ＥＡで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製し

、化合物 (M-2) を白色固体として得た (20 mg)。

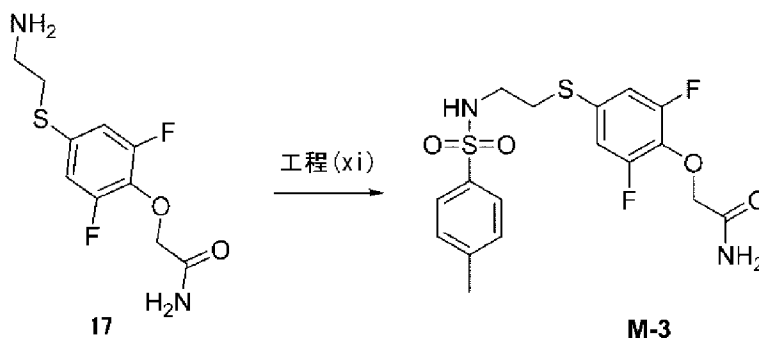
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 2.92–2.95 (t, 2H), 3.01–3.04 (t, 2H), 4.45 (s, 2H), 7.09–7.11 (d, 2H), 7.40–7.44 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.81–7.85 (m, 2H), 7.95–7.98 (t, 1H) .

MS : m/z 421 ($\text{M}+1$)⁺

LCMS [移動相 : 90%水 (0.1% NH_4OH) 及び 10% CH_3CN から 5%水 (0.1% NH_4OH) 及び 95% CH_3CN 、6分、最終的にこれらの条件下 0.5分] 純度 95.1%, $R_t = 3.284$ 分 ; MS Calcd. : 420 ; MS Found : 421 ($[\text{M}+1]^+$) .

[0147] 工程 (xi) : 2- {2, 6-ジフルオロ-4- [2- (4-メチルベンゼンスルホニルアミノ) -エチルスルファニル] -フェノキシ} -アセトアミド (M-3) の合成

[化28]



4-メチルベンゼンスルホニルクロリド (0.5 g, 2.3 mmol) 及びトリエチルアミン (0.2 g, 2.2 mmol) を、粗化合物 (17) (0.5 g, 1.9 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に加えた。その後、混合液を、25℃で1時間、攪拌し、EAで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、化合物 (M-3) を白色固体として得た (20 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 2.38 (s, 3

H), 2.88–2.91 (t, 2H), 2.99–3.02 (t, 2H), 4.49 (s, 2H), 7.08–7.10 (d, 2H), 7.37–7.48 (m, 4H), 7.64–7.66 (d, 2H), 7.81–7.84 (t, 1H).

MS: m/z 417 ($M+1$)⁺

LCMS [移動相: 90%水 (0.1% NH_4OH) 及び 10% CH_3CN から 5%水 (0.1% NH_4OH) 及び 95% CH_3CN 、6.0分、最終的にこれらの条件下 0.5分] 純度 96.6%, $R_t = 3.365$ 分; MS Calcd.: 416; MS Found: 417 ($[M+1]^+$).

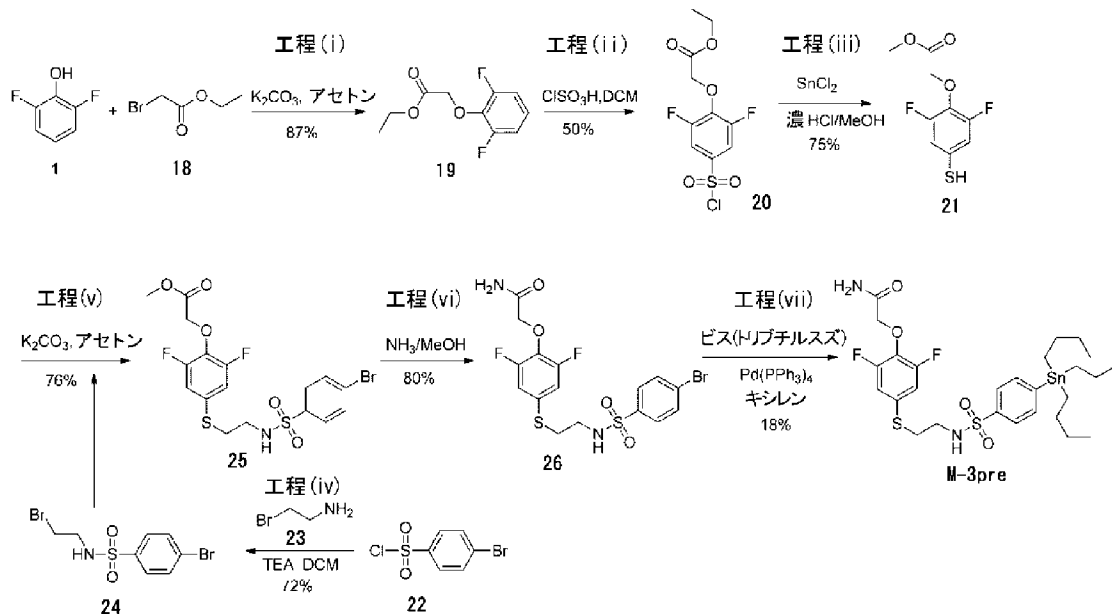
[0148] (合成例3)

(M-3 preの合成)

下記スキームに従って、2-(2,6-ジフルオロ-4-((2-(4-(トリブチルスタンニル)フェニルスルホンアミド)エチル)チオ)フェノキシ)アセトアミド (M-3 pre) を合成した。

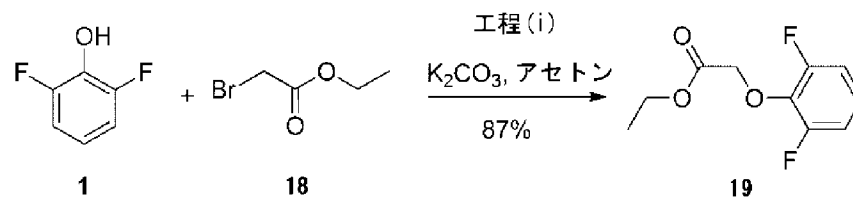
各化合物の ^1H NMRスペクトルは、TMSを内部標準として使用し、Bruker Avance III 400MHz及びBruker Fourier 300MHzで記録した。LCMSは、下記のものを使用した: 四重極質量分析計、Agilent LC/MSD1200シリーズ (カラム: ODS2000 (50×4.6mm, 5 μm) ES (+) 又は (-) イオン化モードで操作; $T = 30^\circ\text{C}$; 流速 = 1.5 mL/分; 検出波長: 254 nm。

[化29]



[0149] 工程 (i) : エチル 2- (2, 6-ジフルオロフェノキシ) アセテート (19) の合成

[化30]

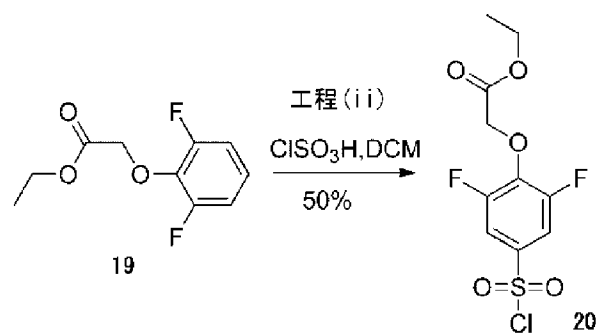


化合物 (1) (39.0 g, 0.30 mol)、 K_2CO_3 (62.0 g, 0.45 mol)、化合物 (18) (50.1 g, 0.30 mol)、及びアセトン (200 mL) の混合液を、約 16 時間、室温で攪拌した。反応混合液を 3% HCl に注ぎ、酢酸エチル (90 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 10 : 1) で精製し、化合物 (19) を得た (57 g, 87%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) : δ 1.19 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 4.17 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 7.06–7.13 (m, 3H).

[0150] 工程 (ii) : エチル 2- (4- (クロロスルホニル) -2, 6-ジフルオロフェノキシ) アセテート (20) の合成

[化31]

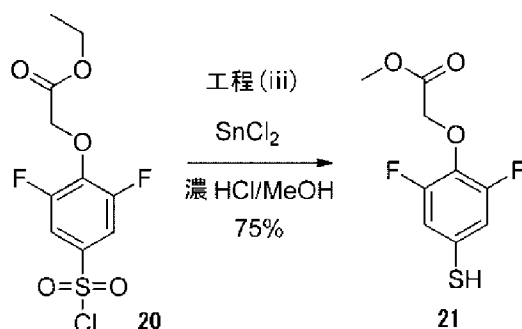


化合物 (19) (50 g, 0.23 mol) の DCM (180 mL) 溶液に、35℃で、 ClSO_3H (106 mL, 1.38 mol) を加えた。反応混合液を、還流温度に加熱し、約 1.5 時間、攪拌した。その後、氷に注いだ。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、化合物 20 を得た (37 g, 50%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) : δ 1.18 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 4.16 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.18–7.21 (m, 2H).

[0151] 工程 (iii) : メチル 2- (2, 6-ジフルオロ-4-メルカプトフェノキシ) アセテート (21) の合成

[化32]

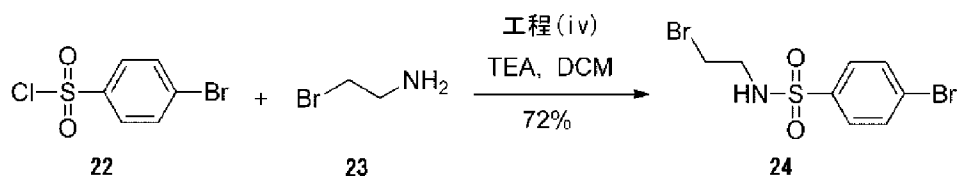


化合物 (20) (25.0 g, 0.08 mol)、 SnCl_2 (63.3 g, 0.28 mol)、濃 HCl (46.6 mL, 0.56 mol)、及び MeOH (333 mL) の混合液を、還流温度に加熱し、約 1.5 時間、撹拌した。その後、反応混合液を氷に注ぎ、トルエンで抽出した。有機層を 12% HCl で 3 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 2 : 1) で精製し、化合物 (21) を得た (14 g, 75%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 3.52 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 6.88 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H)。

[0152] 工程 (iv) : 4-ブロモ-N-(2-ブロモエチル)ベンゼンスルホンアミド (24) の合成

[化33]



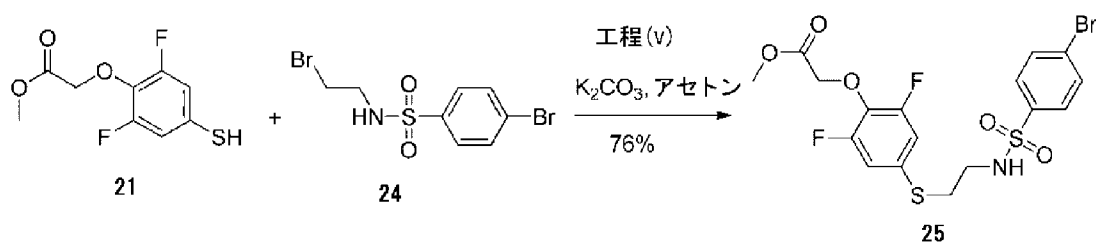
化合物 (23) (1.35 g, 11.0 mmol) を、化合物 (22) (2.54 g, 10.0 mmol) の DCM (40 mL) 溶液に加え、続いて

、TEA (1.52 g, 15.0 mmol) を加えた。その後、反応混合液を、室温で約3時間攪拌し、水で希釈した。該溶液をDCM (80 mL × 3) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 5 : 1) で精製し、化合物 (24) を得た (2.45 g, 72%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) : δ 3.12–3.16 (m, 2H), 3.43 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 7.69–7.73 (m, 2H), 7.79–7.82 (m, 2H), 8.13 (t, J = 3.9 Hz, 1H)。

[0153] 工程 (v) : メチル 2- (4- ((2- (4-ブロモフェニルスルホンアミド) エチル) チオ) -2, 6-ジフルオロフェノキシ) アセテート (25) の合成

[化34]



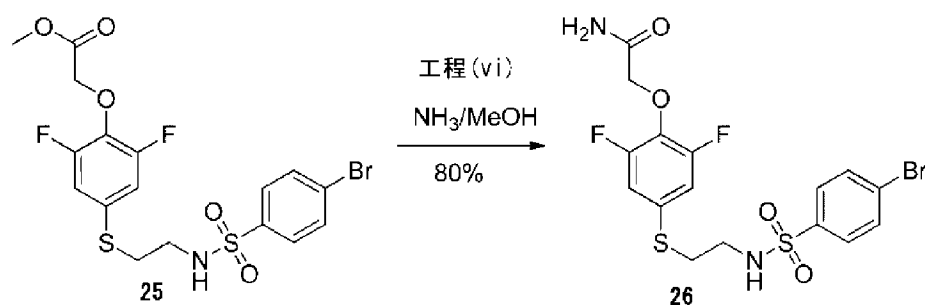
化合物 (21) (1.25 g, 5.36 mmol)、 K_2CO_3 (905 mg, 6.55 mmol)、化合物 (24) (1.88 g, 5.50 mmol)、及びアセトン (50 mL) の混合液を、約16時間、室温で攪拌した。反応混合液を3% HCl に注ぎ、酢酸エチル (90 mL × 3) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 5 : 1) で精製し、化合物 (25) を得た (2 g, 76%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 2.94–2.98 (m, 2H), 3.08–3.14 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.

7.3 (s, 2H), 5.33 (t, J=6.0 Hz, 1H), 6.78–6.84 (m, 2H), 7.61–7.70 (m, 4H).

[0154] 工程(vi): 2-(4-((2-(4-ブロモフェニルスルホンアミド)エチル)チオ)-2,6-ジフルオロフェノキシ)アセトアミド(26)の合成

[化35]

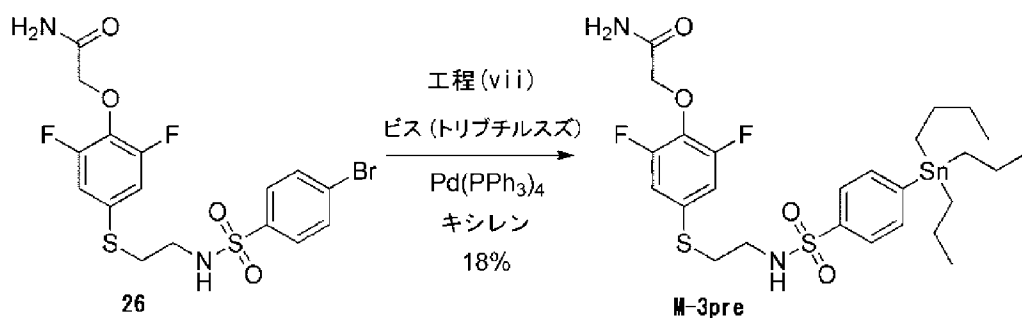


化合物(25)(3.00g, 6.06mmol)及び2M NH₃/MeOH(150mL, 300mmol)の混合液を、約16時間、室温で撹拌した。得られた沈殿物を濾過により回収し、化合物(26)を得た(2.3g, 80%)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 2.93–2.96 (m, 2H), 3.00–3.03 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 7.10 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.40–7.45 (m, 2H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.01 (brs, 1H).

[0155] 工程(vii): 2-(2,6-ジフルオロ-4-((2-(4-(トリブチルスタニル)フェニルスルホンアミド)エチル)チオ)フェノキシ)アセトアミド(M-3pre)の合成

[化36]



化合物(26)(670mg, 1.39mmol)のキシレン(50mL)溶液に、ビス(トリブチルスズ)(0.87mL, 1.81mmol)及び $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (40mg)を加えた。反応混合液を、 N_2 下、 120°C で約1時間、撹拌した。その後、該反応混合液を、真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA=3:1)で精製して、化合物(M-3pre)を黄色オイルとして得た(180mg, 18%)。

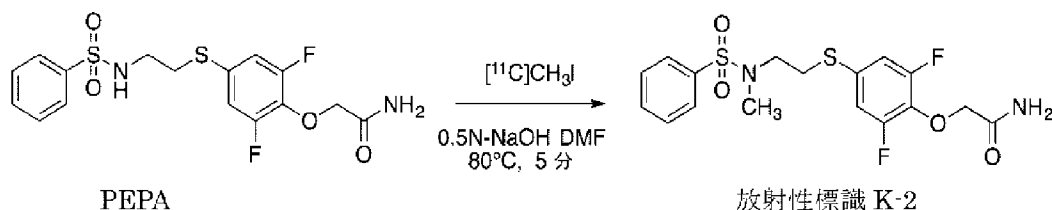
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300MHz): δ 0.94 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 9H), 1.12–1.17 (m, 5H), 1.29–1.39 (m, 8H), 1.52–1.60 (m, 5H), 2.98–3.06 (m, 4H), 4.55 (s, 2H), 7.01 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 7.68 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.77 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H); LCMS [移動相: 30%水(0.02% NH_4OAc)及び70% CH_3CN から5%水(0.02% NH_4OAc)及び95% CH_3CN 、6分、最終的にこれらの条件下0.5分] 純度>95%, $R_t=4.259$ 分; MS Calcd.: 692; MS Found: 693 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

[0156] (合成例4)

(放射性標識化K-2の合成)

放射性標識化K-2を下記のように合成した。

[化37]



PEPA 1 mg (ca 2.5 μ mol) を DMF (0.3 mL) に溶解し、0.5 N-NaOH aq (7 μ L) を添加、混合し、ホットセル内の反応容器へ仕込んだ。常法により $[^{11}\text{C}]$ ヨウ化メチルを捕集後、80°C で 5 分間、反応させた。室温付近まで冷却し、500 μ L の LC 溶媒 ($\text{CH}_3\text{CN} : \text{H}_2\text{O} = 1 : 1$) で希釈し、LC 分離を行った。カラムに Capcell Pak UG-80 (10 $\times$ 250) (資生堂、日本) を用い、流速 5.0 mL / 分で分離を行い、検出は UV 254 nm と RI を用いて行った。約 8 分付近の RI ピーク部分を分取し、Tween 80 (最終濃度 0.8%) 及び 2.5 mg アスコルビン酸添加下で、エバポレーターを用いて濃縮した。残渣を 2.5 mL 生理食塩水を加えて溶解した。

[0157] HPLC を用いて、放射性標識化 K-2 と非標識 K-2 との比較を行った。HPLC 分析は、カラムに Capcell Pak UG-80 (4.6 $\times$ 250) (資生堂、日本) を用い、流速 1.0 mL / 分で展開し、検出は UV 254 nm と RI を用いて行った。非標識 K-2 (UV 検出) と放射性標識化 K-2 (RI 検出) は、保持時間 8 分のところで同一のピークを示した。これは、2 つが同一物質であり、放射性標識化 K-2 が製造できたことを示している。

[0158] 反応させたヨウ化メチルは、100% PEPA のスルホンアミドに結合することがわかり、放射性標識化 K-2 の合成は、極めて簡素であり、かつ高い収率を示すことがわかった。

[0159] (合成例 5)

(放射性標識化 M-3 の合成)

1 mLのガラスバイアルに、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.74 mg)、塩化第一銅 (1.7 mg)、炭酸カリウム (2.25 mg) を計り取り、その混合物に、 $\text{P}(\text{ortho})_3$ (1.7 mg) のDMF (300 μL) 溶液を窒素雰囲気下で加えた。室温下で約5分程度攪拌してから、本溶液を標識用反応容器に移した。 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ を冷却下で捕集し、放射能が飽和した後に、原料のトリブチルスズ体 (preM-3) (1.6 mg) のDMF溶液 (300 μL) を加え、80°Cで約5分間反応させた。反応混合物をPTFEフィルターを通して固形物を除去してからHPLC分離を行い、約7分付近のRIピーク部分を分取、濃縮、調剤化した。

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$: トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム

$\text{P}(\text{ortho})_3$: トリ (オートリル) ホスフィン

[0160] (参考例1)

(*in vitro* autoradiography法)

ラットは、2〜3週齢のオス成体SDラット (チャールズリバー、日本) を使用した。線条体を含む厚さ200 μm の急性脳切片を作成し、セルストレイナー上に置き、酸素化ACSF (人工脳脊髄液) 中で60分間静置した。

[0161] 100 μM PEPA (1% DMSO含有ACSF) を12 mL分調整し、そこに20 nMになるよう $[^{11}\text{C}]\text{K}-2$ を加え、60分間静置した。反応後、ACSFで10秒間洗浄を3回行い、最後に蒸留水で10秒間洗浄を行った。反応後の脳切片より大きめにセルストレイナーを切除し、イメージングプレートに2時間感光させた。感光後のイメージングプレートはTyphoon (GEヘルスケア・ジャパン) で撮像した (分解能25 pixel)。

[0162] (生物学的実施例)

(AMPA受容体結合化合物の調製及び投与)

強制水泳試験では、AMPA受容体結合化合物K-2およびK-4を、100% DMSO (ナカライテスク、日本) に2.1 mMの濃度となるように

溶解し、投与直前に生理食塩水で希釈し（15% DMSO、320 μ M）、5 μ l / 体重（g）の投与量にて、1 mg / kg ないし 1.5 mg / kg となるようにラットに経静脈的に投与した。

[0163] （動物実験）

すべての動物実験は、横浜市立大学の動物実験委員会の審議及び承認を受けた（承認番号：F-A-15-051）。

ラットは、6～10週齢のオス成体Wistarラット及びうつ病モデルラットであるWistar Kyoto ラット（WKYラット）（チャールズリバー、日本）を使用した。

反復してK-2投与を行う経路を確保するため、実験を実施する1週間前に頸静脈カニューレ留置手術を行った。頸静脈カニューレ留置手術は、イソフルラン（DSファーマ アニマルヘルス、日本）でラットを入眠させた後、1.5%のイソフルラン濃度（空気2L / 分）で麻酔を維持して行った。頸部の皮膚を約3cm切開し、皮下脂肪を開創し、頸静脈を露出させた。カニューレチューブを装着した針で頸静脈を貫通させた後、カニューレチューブを針から取り外し、カニューレチューブの先端を頸静脈内に2.5cm挿入し、縫合糸で挿入部付近へ固定した。カニューレチューブの反対側は、ラット背部より体外へ露出させ、逆流を防ぐために栓を装着し、切開した皮膚を縫合した。手術終了後、ラットはホームケージに戻した。

[0164] （ラットを用いたインビボPET撮像）

PET撮像は、microPET（Focus 220；Siemens Medical Solution）を用いて行った。

ラットを用いたPET撮像実験：イソフルラン（DSファーマ アニマルヘルス、日本）を充填した麻酔箱の中でラットを入眠させた後、1.5%のイソフルラン濃度（空気2L / 分）で麻酔を維持し、尾静脈より24Gサーフロー留置針（テルモ、日本）で静脈路を確保した。ラットをPET撮影台に固定した後、撮像の前に減弱補正のための放射撮像を行い、その後放射性標識したK-2（約40MBq）を投与した。PET撮像中は、体温をフィ

ードバック型加温盤（BWT-100A；バイオリサーチセンター、日本）を用いて $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ に維持した。撮像後、静脈路を抜去し、イソフルラン投与を中止した後に、ラットをPET台より外し、ホームケージに戻した。ラットは、撮像後1週間、撮像した部屋にて飼育し、その後、通常のラット集団飼育室に戻した。

加算（Summation）画像を構成するとともに、0.5mmハニング（Hanning）フィルターで裏写りを取り除いてダイナミック画像を再構成した。再構成画像は、PMOD画像分析ソフトウェア（PMOD technologies）を用いて、海馬、内側前頭前皮質、側坐核、線条体、視床、小脳などの複数の領域を含むVOIsを、鋳型MRI画像上に作成したものと統合して解析した。定量に用いた算出値は% SUV（% of standardized uptake value）であり、以下の式で求めた；

$$\% \text{SUV} = \text{VOIで囲われた各組織の放射線量 (kBq/cc)} / \text{投与した放射線量 (MBq)} \times \text{体重 (kg)} \times 100$$

[0165] （ラットを用いた強制水泳試験）

強制水泳試験は、薬剤投与前日の投与前実験、薬剤投与1日目の急性投与前実験、薬剤投与7日目の慢性投与前実験を行った。

強制水泳試験（投与前実験、急性投与前実験、慢性投与前実験）では、ラットを実験の実施する部屋へ馴化させるため、1時間静置した。投与前実験は、馴化後すぐに強制水泳試験を行った。急性投与前実験は、強制水泳試験を開始する30分前に15%DMSO又は15%DMSOに溶解したK-2およびK-4を経静脈的に投与した。慢性投与前実験は、15%DMSO又は15%DMSOに溶解したK-2およびK-4の経静脈的投与を7日間行い、投与7日目の投与30分後に強制水泳試験を行った。

強制水泳試験は、直径20cm泳高さ50cmの円筒ケージを用いて、水温 $26 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ の水道水を水位40cmまで注水して行った。この円筒ケージ内にラットを投入し、10分間泳ぐ様子をデジタルビデオカメラ（HC

ーV750、パナソニック、日本）を用いて撮影した。撮影後、ペーパータオルでラットの水滴を拭き取り、ホームケージへ戻した。

解析は、急性投与実験及び慢性投与実験において、撮影した動画の2～10分間（0～2分はラットの環境適応時間とした）における、ラットの四肢を動かさない時間を無動時間として計測した。15%DMSOを投与したラットと15%DMSOに溶解したK-2およびK-4を投与したラットで無動時間を比較した。

[0166]（実験結果）

（AMPA受容体結合性試験結果）

in vitro autoradiography法によって、K-2はAMPA受容体に結合親和性を示すことが確認され、そのK_d値は47.9 nMであった（図4）。

電気生理学的検証によって、K-2及びK-4はAMPA受容体に結合親和性を示すことが確認された（図5）。

[0167]（AMPA受容体標識化合物K-2を用いたラットでのPET撮像）

放射性標識化K-2（[¹¹C] K-2）をWistarラットとWKYラットに投与し、インビボでのPET撮像を行った（図6，7）。次に、これらの画像に対して、PMOD画像分析ソフトウェアを用いて、解析を行った。その結果、WKYラットの内側前頭前皮質、線条体、大脳皮質、視床において放射性標識化K-2の有意に低い脳内への取り込みを示し（図8）、これらの部位においてAMPA受容体の集積量の低下が示唆された。これらの結果より、うつ病モデルラットであるWKYラットでは、特定の脳領域において、AMPA受容体の発現量が低下していることがわかった。

[0168]（AMPA受容体結合化合物K-2を用いたラットでの強制水泳試験）

急性投与実験では、15%DMSOを投与したラットとK-2を投与したラット間で無動時間の変化は認められなかった（図9）。慢性投与実験では、K-2投与ラットでは無動時間の有意な低下が認められ、その効果は1 mg/kgよりも1.5 mg/kgで有意に高かった（図10）。また同様に

K-4 投与ラットでも無動時間の有意な低下が認められ、1 mg/kg 投与間で比較するとK-4はK-2に比して有意に無動時間を低下させた（図10）。この結果より、うつ病モデルラットであるWKYラットにおけるK-2およびK-4慢性投与は抗うつ効果を示すことが示唆された。

AMPA受容体に結合親和性を示すK-2やK-4といった化合物と、AMPA受容体の関連が知られているうつ病との関連（Jingli Zhangら、Rev. Neurosci. 2013; 24 (5) : 499-505、Simon E Wardら、British Journal of Pharmacology (2010), 160, 181-190）が確認されたことから、上記の抗うつ効果はAMPA受容体機能活性化に起因すると示唆される。このため、K-2及びK-4、並びにこれらに類似する本発明の化合物は、うつ病に限らずAMPA受容体に関連する疾患の治療に有用であることが示唆される。

これらは、哺乳類生体の脳内AMPA受容体のイメージング結果に基づき、脳内AMPA受容体に関連する疾患の診断、上記疾患の治療又は予防のためのコンパニオン診断、上記疾患の治療又は予防のための医薬の投与計画の策定、上記疾患の治療又は予防薬のスクリーニングが可能であることを示唆する。

[0169] （実施例1）

（ヒトでのPET撮像）

2名の被験者を対象としてPET撮像を行った。撮像台上で臥位をとり、前腕ないし手背に22ゲージサーフロー針で静脈路を確保した。約1分間の吸収補正用CT撮像を行った後、PET薬剤として、約370MBqの ^{11}C K-2を1分間かけて静脈投与した。その後、120分間の撮像を行った。撮像にはPET/CT装置aquiduo（東芝メディカルシステムズ）を用いた。収集されたリストデータはOS-EM法でダイナミック画像を再構成した。

[0170] 再構成画像は、PMOD画像分析ソフトウェア（PMOD techno

logies)を用いて、前頭葉、歯状皮質、海馬、扁桃体、被核、小脳、橋などの複数の領域を含むVOIsを、鋳型MRI画像上に作成したものと統合して解析した。

図11は、PET薬剤投与0分後から30分後までの30分間に関する画像（前半画像という）、及びPET薬剤投与60分後（第1時間の一例）から120分後（第2時間の一例）までの60分間に関する画像（後半画像という）である。

両被験者ともに、前半画像では $[^{11}\text{C}]$ K-2の海馬集積に左右差が若干確認されるものの、明確には確認しにくかったが、後半画像（右側）では海馬集積に左右差が確認され、被験者Aでは右海馬に、被験者Bでは左海馬に高い集積を認めた。この結果は、PET薬剤投与の30分後～60分後の間に、脳内AMPA受容体に結合していないPET薬剤による非特異的な集積が顕著に洗い出されたことを示す。したがって、PET薬剤として $[^{11}\text{C}]$ K-2を使う場合には、特に限定されないが、少なくとも投与後30分、特に60分程度経過した後に検知及び検出を行うことが好ましいことが分かる。

[0171] 得られる画像は、脳内AMPA受容体結合領域が、AMPA受容体結合非結合領域と比べて、明瞭に区別できる高解像かつコントラストの高い画像であり、従ってAMPA受容体結合に関わる疾患の診断にふさわしいものであるといえる。なお、PET薬剤投与0分後から30分後までの前半画像では、脳内AMPA受容体に結合したPET薬剤と、脳内AMPA受容体に結合していないPET薬剤の両方が混合して検出されており、全体的に輝度は高いものの、解像度の低い（粗い）画像となるため、脳内AMPA受容体結合領域を明確に判断するには、改善の余地のある画像であるといえる。なお、PET薬剤投与0分後から120分後まで連続して画像を取得することは、原理上は可能である。しかしその連続画像は、低解像度な前半画像と高解像度な後半画像を含んだ加算画像であり、さらには放射線量の高い前半画像の方が、画像への輝度の寄与が高いため、全体としては低解像度な画像となっ

てしまい、診断には多少のスキルを要する。

また、高解像度かつ多階調の画像を得るための第1時間の設定方法の一例は、脳内AMPA受容体に結合していないPET薬剤が顕著に洗い出される時間かそれ以降であるから、少なくとも脳内全体の放射線検出量総量が最大値となる時間の以降であり得る。

なお、上記前半画像と後半画像の相違については、ヒトの例以外に、サルでも確認している（データ示さず）。

[0172] （実施例2）

（ヒトでのPET撮像）

20代健常男性（Y5、Y14、Y16）を対象としてPET撮像を行った。撮像台上で臥位をとり、前腕ないし手背に22ゲージサーフロー針で静脈路を確保した。約1分間の吸収補正用CT撮像を行った後、約370MBqの $[^{11}\text{C}]$ K-2を1分間かけて静脈投与した。その後、120分間の撮像を行った。撮像にはPET/CT装置aquiduo（東芝メディカルシステムズ）を用いた。収集されたリストデータはOS-EM法でダイナミック画像を再構成した。

[0173] 再構成画像は、PMOD画像分析ソフトウェア（PMOD technologies）を用いて、前頭葉、歯状皮質、海馬、扁桃体、被核、小脳、橋などの複数の領域を含むVOIsを、鋳型MRI画像上に作成したものと統合して解析した。定量に用いた算出値は%SU_V（% of standardized uptake value）を使用した。また、実施例1の結果を踏まえ、健常者3名分の%SU_VはPET薬剤投与50分後（第1時間の一例）から120分後（第2時間の一例）までの70分間の平均値を算出し、解析に用いた。

[0174] 図12及び13に示されるように、脳内領域間の検出値格差について個体差が少ないことが分かる。特に図12から、脳への取り込みが高く、脳領域間格差も明確で、かつAMPA受容体が存在しない白質にはほとんどシグナルがないことが分かる。つまり、ヒト生体の脳内AMPA受容体のイメージ

ングを適切に行えることが分かった。

[0175] また、哺乳類の脳内 AMPA 受容体が関連する疾患と、哺乳類生体の AMPA 受容体の発現量及び局在との相関性を示す図 6 及び 7 の結果をあわせて考慮すると、霊長類生体の脳内 AMPA 受容体に選択的に結合しかつ放射性標識を有する物質が、霊長類体の脳内 AMPA 受容体が関連する疾患の診断薬又は疾患の治療又は予防のためのコンパニオン診断薬の有効成分として使用できることが示唆された。同様に、霊長類体の脳内 AMPA 受容体が関連する疾患の治療又は予防のための医薬の投与計画や、治療又は予防薬のスクリーニング方法において、本発明のイメージング方法による結果が使用できることも示唆された。

[0176] (実施例 3)

実施例 2 において、健常者 6 名分の %SUV として PET 薬剤投与 50 分後（第 1 時間の一例）から 60 分後（第 2 時間の一例）までの 10 分間（前期という）の平均値、及び PET 薬剤投与 60 分後（第 1 時間の一例）から 90 分後（第 2 時間の一例）までの 30 分間（後期という）の平均値を算出し、解析に用いた。この結果を図 14 に示す。なお、図 14 の縦軸は、後頭葉の %SUV を 1 としたときの、各脳領域の %SUV の相対値である。後頭葉は比較的血流成分が多く、参照部位として適している。

[0177] 後期では放射線量が著しく減衰したため、健常者間での値に大きなばらつきが生じ、標準偏差が拡大した。値のばらつきが拡大すると、統計解析上の有意差を検出するのが困難になりやすい。したがって、PET 薬剤として約 370 MBq の $[^{11}\text{C}]$ K-2 を使う場合には、特に限定されないが、投与後 60 分以内に検知及び検出を行うことが好ましいことが分かる。

[0178] (実施例 4)

(てんかん焦点が、内側側頭葉に限局しているてんかん患者の AMPA-PET-内側側頭葉てんかん患者での PET 撮像)

3 例の内側側頭葉てんかん患者を対象として PET 撮像を行った。撮像台上で臥位をとり、前腕ないし手背に 22 ゲージサーフロー針で静脈路を確保

した。約1分間の吸収補正用CT撮像を行った後、約370MBqの $[^{11}\text{C}]$ K-2を1分間かけて静脈投与した。その後、90分間の撮像を行った。撮像にはPET/CT装置aquiduo（東芝メディカルシステムズ）を用いた。収集されたリストデータはOS-EM法でダイナミック画像を再構成した。

[0179] 再構成画像は、PMOD画像分析ソフトウェア（PMOD technologies）を用いて、PET画像を標準化MRI画像上に統合して解析した。再構成画像には、SUV_R（standardized uptake value ratio）画像を用いた。SUV_R画像はPET薬剤投与30分～50分後までの20分間の加算平均画像から参照領域である脳梁に集積する同時間の放射エネルギーの平均値で割ることで作成した。

[0180] 図15に示されるように、焦点側において内側側頭葉に $[^{11}\text{C}]$ K-2の高い集積を認めた（白い矢印）。この結果は、PET薬剤投与30分後（第1時間の一例）から50分後（第2時間の一例）のSUV_R画像を用いることで、内側側頭葉の焦点部位に限局的にAMPA受容体が集積していることが分かる。

[0181] （実施例5）

（てんかん患者を対象としたsubtraction画像解析）

3例の内側側頭葉てんかん患者を対象としてPET撮像を行った。撮像台上で臥位をとり、前腕ないし手背に22ゲージサーフロー針で静脈路を確保した。約1分間の吸収補正用CT撮像を行った後、約370MBqの $[^{11}\text{C}]$ K-2を1分間かけて静脈投与した。その後、90分間の撮像を行った。撮像にはPET/CT装置aquiduo（東芝メディカルシステムズ）を用いた。収集されたリストデータはOS-EM法でダイナミック画像を再構成した。

[0182] 再構成画像は、PMOD画像分析ソフトウェア（PMOD technologies）を用いて、PET画像を標準化MRI画像上に統合して解析した。再構成画像には、subtraction画像を用い、以下のように作

成した。

PET薬剤投与30分後（第1時間の一例）～50分後（第2時間の一例）の20分間の平均画像（AMPA受容体への特異的結合を多く含む画像）と1.5分～2.5分後までの1分間の平均画像（血流成分を多く含む画像）を算出した。それぞれの時間帯で、脳全体に集積する放射エネルギーの平均値で割り、脳全体を参照領域としたSUV_R画像を算出した。PET薬剤投与30分～50分後の20分間のSUV_R画像から1.5分～2.5分後の1分間のSUV_R画像を引いて、差を算出することでsubtraction画像を作成した。

[0183] 図16に示されるように、焦点側において内側側頭葉に[¹¹C] K-2の高い集積を認めた（白い矢印）。この結果は、subtraction画像を用いることで、内側側頭葉の焦点部位に限局的にAMPA受容体が集積していることが分かる。

[0184] （実施例6）

（健常者及び内側側頭葉てんかん患者を対象としたAsymmetry Index比較）

6例の健常者と3例の内側側頭葉てんかん患者を対象としてPET撮像を行った。撮像台上で臥位をとり、前腕ないし手背に22ゲージサーフロー針で静脈路を確保した。約1分間の吸収補正用CT撮像を行った後、約370 MBqの[¹¹C] K-2を1分間かけて静脈投与した。その後、90分間の撮像を行った。撮像にはPET/CT装置aquiduo（東芝メディカルシステムズ）を用いた。収集されたリストデータはOS-EM法でダイナミック画像を再構成した。

[0185] 再構成画像は、PMOD画像分析ソフトウェア（PMOD technologies）を用いて、前頭葉、側頭葉、後頭葉、頭頂葉、海馬、扁桃体、被殻、脳梁、小脳、橋などの複数の領域を含むVOIsを、標準化MRI画像上に作成したものと統合して解析した。再構成画像には、subtraction画像を用い、以下のように作成した。

PET薬剤投与30分後（第1時間の一例）～50分後（第2時間の一例）の20分間の平均画像と1.5分～2.5分後までの1分間の平均画像（血流成分を多く含む画像）を算出した。それぞれの時間帯で、脳全体に集積する放射エネルギーの平均値で割り、脳全体を参照領域としたSUV_R画像を算出した。PET薬剤投与30分～50分後の20分間のSUV_R画像から1.5分～2.5分後の1分間のSUV_R画像を引いて、差を算出することでsubtraction画像を作成した。

健常者と内側側頭葉てんかん患者のsubtraction画像において、左右の側頭葉のVOIを用いて画像値を算出し、Asymmetry index (AI) を求めた。AIは以下の計算式より算出した。

健常者； $AI = 200 \times (\text{左側頭葉VOI値} - \text{右側頭葉VOI値}) / (\text{左側頭葉VOI値} + \text{右側頭葉VOI値})$

内側側頭葉てんかん患者； $AI = 200 \times (\text{焦点側側頭葉のVOIで囲まれたsubtraction画像値} - \text{非焦点側側頭葉VOIで囲まれたsubtraction画像値}) / (\text{焦点側側頭葉VOIで囲まれたsubtraction画像値} + \text{非焦点側側頭葉VOIで囲まれたsubtraction画像値})$

[0186] 図17に示されるように、健常者と内側側頭葉てんかん患者におけるAIを比較したところ、内側側頭葉てんかん患者において有意に高いAIを示した。AIを用いることで、内側側頭葉てんかん患者において焦点側の内側側頭葉にAMPA受容体が高集積していることが分かる。

[0187] （実施例7）

（内側側頭葉てんかん患者を対象としたK-2撮像とFDG撮像の比較）

3例の内側側頭葉てんかん患者を対象として、¹⁸F-FDG（フルオロデオキシグルコース）を用いたPET撮像を行った。前室で、前腕ないし手背に22ゲージサーフロー針で静脈路を確保した。約185MBqの¹⁸F-FDGを1分間かけて静脈投与した。その後、60分間静置した後、20分間の撮像を行った（約1分間の吸収補正用CT撮像を行った後）。収集さ

れたリストデータはOS-EM法でダイナミック画像に再構成した。

[0188] 再構成画像は、PMOD画像分析ソフトウェア（PMOD technologies）を用いて、前頭葉、側頭葉、後頭葉、頭頂葉、海馬、扁桃体、被殻、脳梁、小脳、橋などの複数の領域を含むVOIsを、標準化MRI画像上に作成したものと統合して解析した。再構成画像には、SUVR（standardized uptake value ratio）画像を用いた。SUVR画像はPET薬剤投与後全時間の加算平均画像から参照領域である脳梁に集積する放射エネルギーの平均値で割ることで作成した。

内側側頭葉てんかん患者の $[^{11}\text{C}]$ K-2のsubtraction画像（実施例6において、3例の内側側頭葉てんかん患者を対象として取得した画像）、及びFDGのSUVR画像からAsymmetry Index（AI）を求めた。AIは、以下の計算式より算出した。

FDG画像； $\text{AI} = 200 \times (\text{焦点側側頭葉のVOIで囲まれた放射エネルギー (MBq/cc)} - \text{非焦点側側頭葉のVOIで囲まれた放射エネルギー (MBq/cc)}) / (\text{焦点側側頭葉のVOIで囲まれた放射エネルギー (MBq/cc)} + \text{非焦点側側頭葉のVOIで囲まれた放射エネルギー (MBq/cc)})$

$[^{11}\text{C}]$ K-2 subtraction画像； $\text{AI} = 200 \times (\text{焦点側側頭葉のVOIで囲まれたsubtraction画像値} - \text{非焦点側側頭葉VOIで囲まれたsubtraction画像値}) / (\text{焦点側側頭葉VOIで囲まれたsubtraction画像値} + \text{非焦点側側頭葉VOIで囲まれたsubtraction画像値})$

[0189] 図18に示されるように、内側側頭葉てんかん患者の $[^{11}\text{C}]$ K-2のsubtraction画像及びFDGのSUVR画像から算出したAIを比較したところ、 $[^{11}\text{C}]$ K-2のsubtraction画像から算出したAIにおいて有意に高い値を示した。つまり、 $[^{11}\text{C}]$ K-2のsubtraction画像を用いてAIを測定することで、FDGに比して焦点部位として高い感度で検出できることが分かる。

[0190] （実施例8）

(うつ病患者のうつ病状態と、寛解期の AMPA-PET 比較)

うつ病患者と、同患者の寛解期のうつ病患者を対象として PET 撮像を行った。撮像台上で臥位をとり、前腕ないし手背に 22 ゲージサーフロー針で静脈路を確保した。約 1 分間の吸収補正用 CT 撮像を行った後、約 370 MBq の $[^{11}\text{C}]$ K-2 を 1 分間かけて静脈投与した。その後、60 分間の撮像を行った。撮像には PET/CT 装置 aquiduo (東芝メディカルシステムズ) を用いた。収集されたリストデータは OS-EM 法でダイナミック画像を再構成した。

[0191] 再構成画像は、PMOD 画像分析ソフトウェア (PMOD technologies) を用いて、前頭葉、側頭葉、後頭葉、頭頂葉、海馬、扁桃体、被殻、脳梁、小脳、橋などの複数の領域を含む VOIs を、標準化 MRI 画像上に作成したものと統合して解析した。再構成画像には、SUV_R (standardized uptake value ratio) 画像を用いた。SUV_R 画像は PET 薬剤投与 30 分～50 分後までの 20 分間の加算平均画像から参照領域である脳梁に集積する同時間の放射エネルギーの平均値で割ることで作成した。

[0192] 図 19 に示されるように、うつ病患者では複数の脳領域において $[^{11}\text{C}]$ K-2 の低集積を認めた。この結果は、PET 薬剤投与 30～50 分後の SUV_R 画像を用いることで、うつ病患者における AMPA 受容体密度の低下を明確にすることができた。一方で寛解期のうつ病患者では、うつ病患者に比べ、ほとんどの脳領域において $[^{11}\text{C}]$ K-2 の高集積を認め、健常者と同等のレベルにまで AMPA 受容体密度が回復していることがわかった。この結果は、PET 薬剤投与 30 分後 (第 1 時間の一例)～50 分後 (第 2 時間の一例) の SUV_R 画像を用いることで、うつ病患者における臨床症状による変化を AMPA 受容体密度の違いから検出することができた。

[0193] 以上の実施例 1～8 は、霊長類、特にヒトについて、生体の脳内 AMPA 受容体のイメージングを行い、その画像を用いることにより、脳内 AMPA 受容体に関連する疾患の診断が可能であること、及び上記疾患の治療又は予

防のためのコンパニオン診断が可能であることを示している。また、特に実施例 8 は、疾患の治療効果や、治癒までの回復状況を、イメージング画像から知ることができることを示すものであり、治療又は予防のための医薬の投与計画の策定が可能であるといえる。また、上記疾患の治療又は予防薬のスクリーニングが可能であることを、示唆しているといえる。

また PET 薬剤としては、FDG よりも、本発明の化合物、特に K-2 を一例とする R² がアルキルである化合物が好ましいことを示している。

[0194] (略号の説明)

AMPA : α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾール-プロピオン酸

DIPA : ジイソプロピルエチルアミン

DCM : ジクロロメタン

EA、EtOAc : 酢酸エチル

FDG : フルオロデオキシグルコース

PE : 石油エーテル

PEPA : 2-[2, 6-ジフルオロ-4-({2-[(フェニルスルホニル) アミノ] エチル} チオ) フェノキシ] アセトアミド

PET : ポジトロン断層撮影法

TEA : テトラエチルアンモニウム

TMS : テトラメチルシラン

MeOH : メタノール

EtOH : エタノール

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

MeI : ヨウ化メチル

WSC·HCl : 水溶性カルボジイミド塩酸塩

DMSO : ジメチルスルホキシド

ACFS : 人工脳脊髄液

符号の説明

- [0195] 1 0 0 : 分子イメージング装置
- 2 0 0 : 入力端末
 - 2 1 0 : イメージングデータ生成部
 - 2 2 0 : メタデータ生成部
 - 3 0 0 : サーバ
 - 3 1 0 : 情報作成部
 - 3 5 0 : 照合部
 - 3 6 0 : 指示部
 - 4 0 0 : データベース (第 1 データベース)
 - 5 0 0 : 出力端末
 - 6 0 0 : 第 2 データベース
 - 9 0 0 : クロック
 - 1 0 0 0 : システム

請求の範囲

〔請求項1〕 霊長類生体に投与された、霊長類生体の脳内AMP A受容体に選択的に結合しかつ放射性標識を有する物質を、脳内に移行させて前記脳内AMP A受容体に結合させ、

前記脳内AMP A受容体に結合した前記物質から放出される放射線を検知することで、前記脳内AMP A受容体の分布及び／又は発現量に関するデータを取得する工程を有する、霊長類生体の脳内AMP A受容体のイメージング方法。

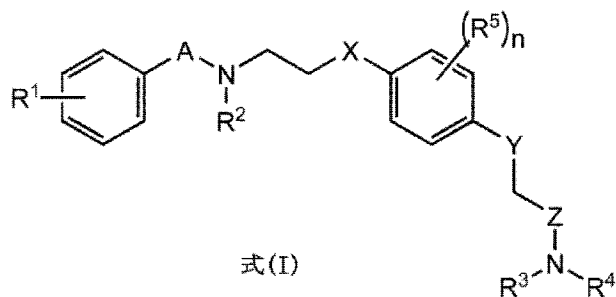
〔請求項2〕 前記物質が脳内に移行した後に所要時間を空けることで、前記脳内AMP A受容体に結合していない前記物質の脳外排出を促した後、前記検知を行う請求項1記載の方法。

〔請求項3〕 前記物質が脳内に移行した後に第1時間経過後と、第1時間よりも長い第2時間経過後とにそれぞれ前記検出を行い、

それぞれの検出値に基づき、前記脳内AMP A受容体の分布及び／又は量に関するデータを取得する請求項1又は2記載の方法。

〔請求項4〕 前記物質は、式（I）の化合物、又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物

〔化1〕



（式中、

A及びZは、それぞれ独立に、CO、SO又はSO₂であり；

X及びYは、それぞれ独立に、S又はOであり；

$R^1 \sim R^4$ は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル又はハロであり；

R^5 は、出現ごとにそれぞれ独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル又はハロであり；

n は、0～4の整数であり；

1個又はそれ以上の原子が該原子の放射性同位体である。）

を含む請求項1から3いずれか記載の方法。

[請求項5] 請求項1から4いずれか記載の方法をコンピュータに実行させるためのプログラム。

[請求項6] 霊長類生体の脳内AMPAR受容体に選択的に結合しかつ放射性標識を有する物質を有効成分とする、霊長類体の脳内AMPAR受容体に関連する疾患の診断薬、又は前記疾患の治療又は予防のためのコンパニオン診断薬。

[請求項7] 霊長類体の脳内AMPAR受容体に関連する疾患の治療又は予防のための医薬であって、

霊長類生体の脳内AMPAR受容体に選択的に結合する物質を有効成分とし、請求項1から4いずれか記載の方法で得られる前記データに基づく投与計画で投与されるものである医薬。

[請求項8] 前記疾患は、精神疾患又は神経疾患である請求項6又は7記載の薬。

[請求項9] 霊長類体の脳内AMPAR受容体に関連する疾患の治療又は予防薬のスクリーニング方法であって、

前記霊長類生体への候補物質の投与前後における、請求項1から4いずれか記載の方法で得られる前記データの差異に基づき、前記候補物質を選抜する工程を有する方法。

[請求項10] 霊長類生体の脳内AMPAR受容体の分布及び／又は発現量に関する情報をサーバへと送信する入力端末。

[請求項11] 霊長類体の脳内AMPAR受容体の分布及び／又は発現量と、霊長類

体の脳内 AMPA 受容体に関連する疾患の状態と、が関連づけられたデータを格納するデータベースと、

入力された被験者の生体の脳内 AMPA 受容体の分布及び／又は発現量に関する情報と、前記データとを照会し、前記被験者の前記疾患の状態に関する情報を出力端末へと送信する手段と、を備えるサーバ。

[請求項12] 霊長類体の脳内 AMPA 受容体の分布及び／又は発現量と、霊長類体の脳内 AMPA 受容体に関連する疾患の状態と、既に投与された霊長類体の生体の脳内 AMPA 受容体に関連する疾患の治療又は予防のための医薬の種類、用量及び／又は用法と、が関連づけられたデータを格納するデータベースと、

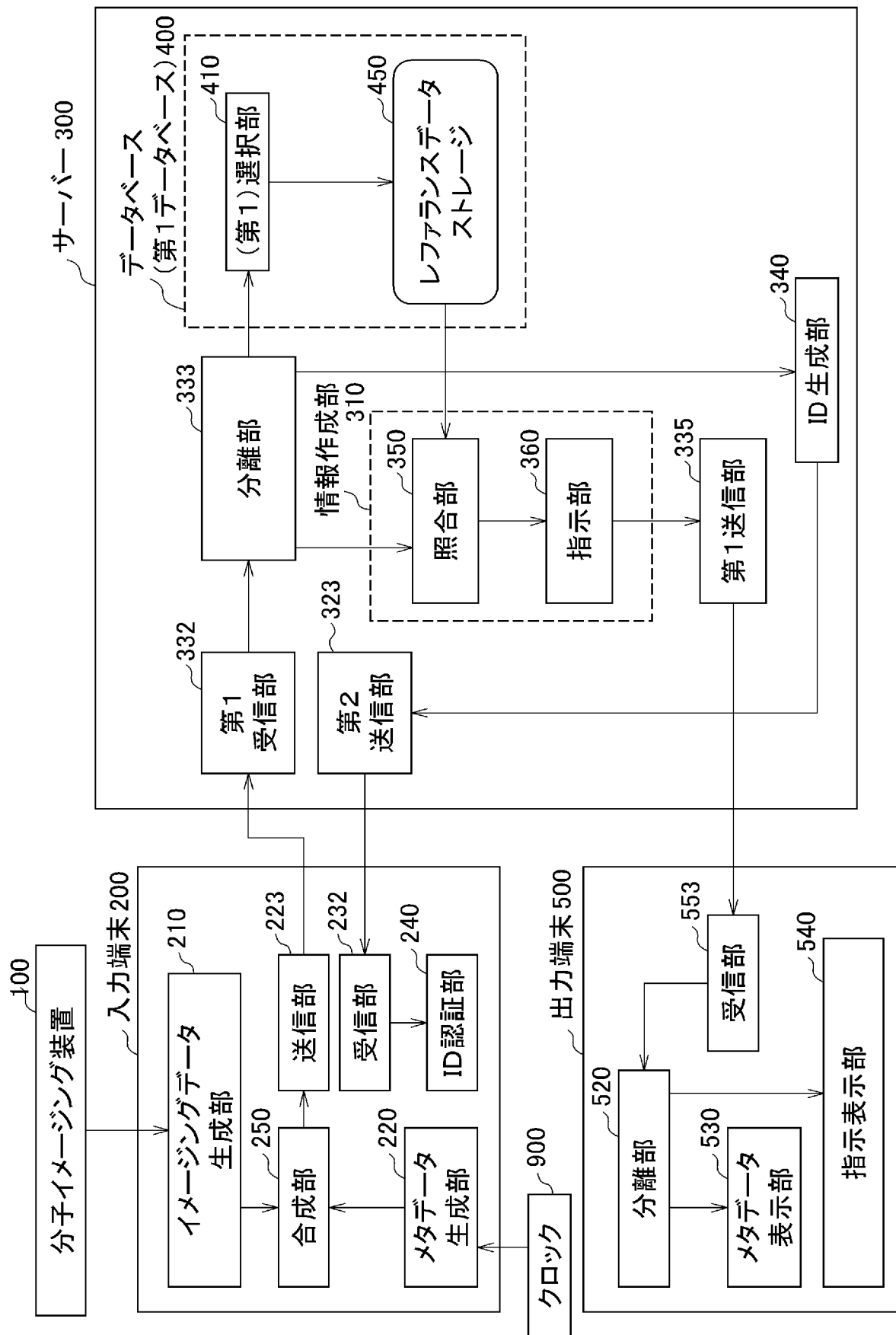
入力された被験者の生体の脳内 AMPA 受容体の分布及び／又は発現量に関する情報と、前記データとを照会し、前記被験者への推奨される医薬の種類、用量及び／又は用法に関する情報を出力端末へと送信する手段と、を備えるサーバ。

[請求項13] 請求項10記載の入力端末と、

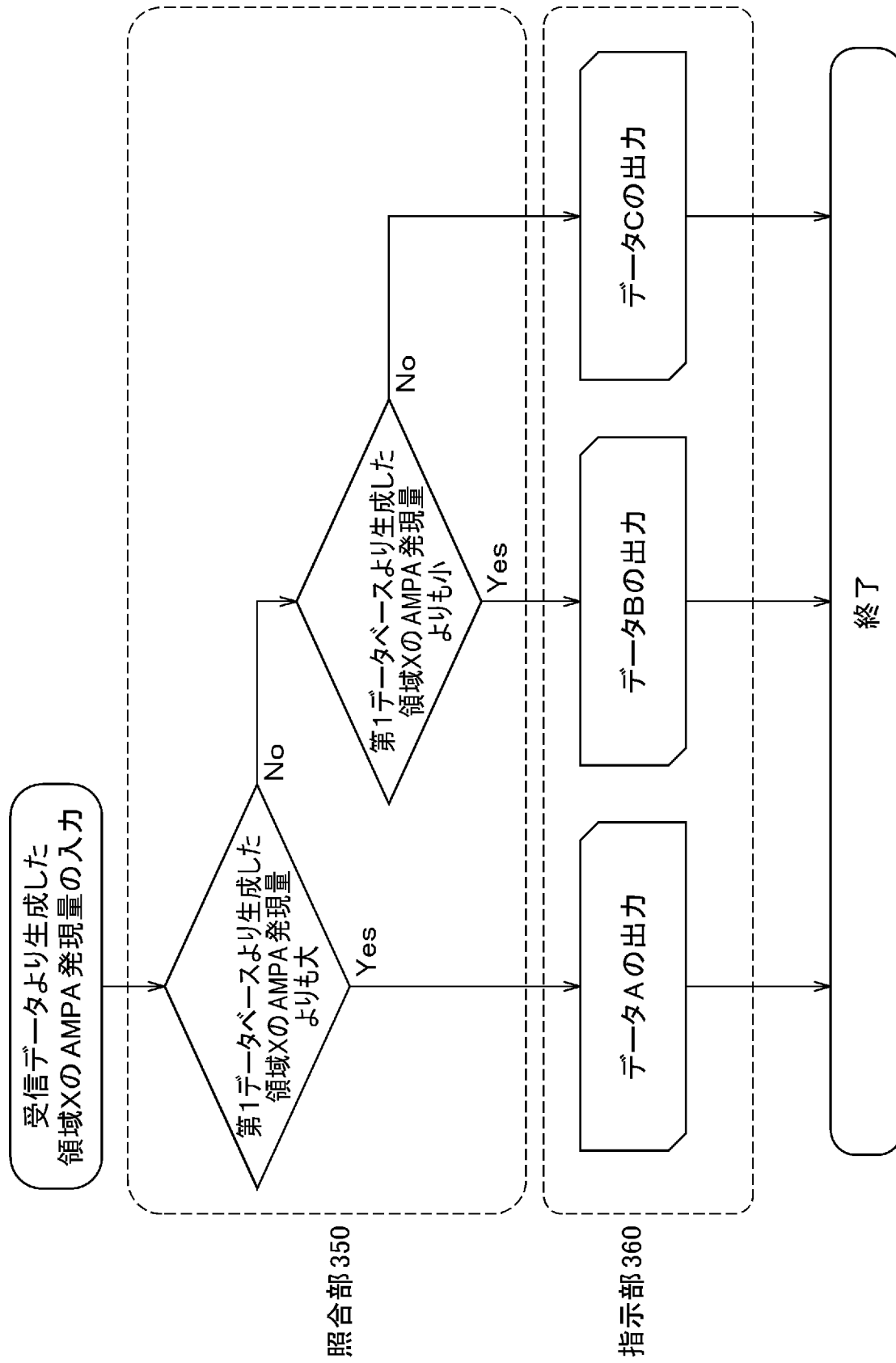
請求項11又は12記載のサーバと、

請求項11又は12記載のサーバから送信された前記情報を出力する出力端末と、を備えるシステム。

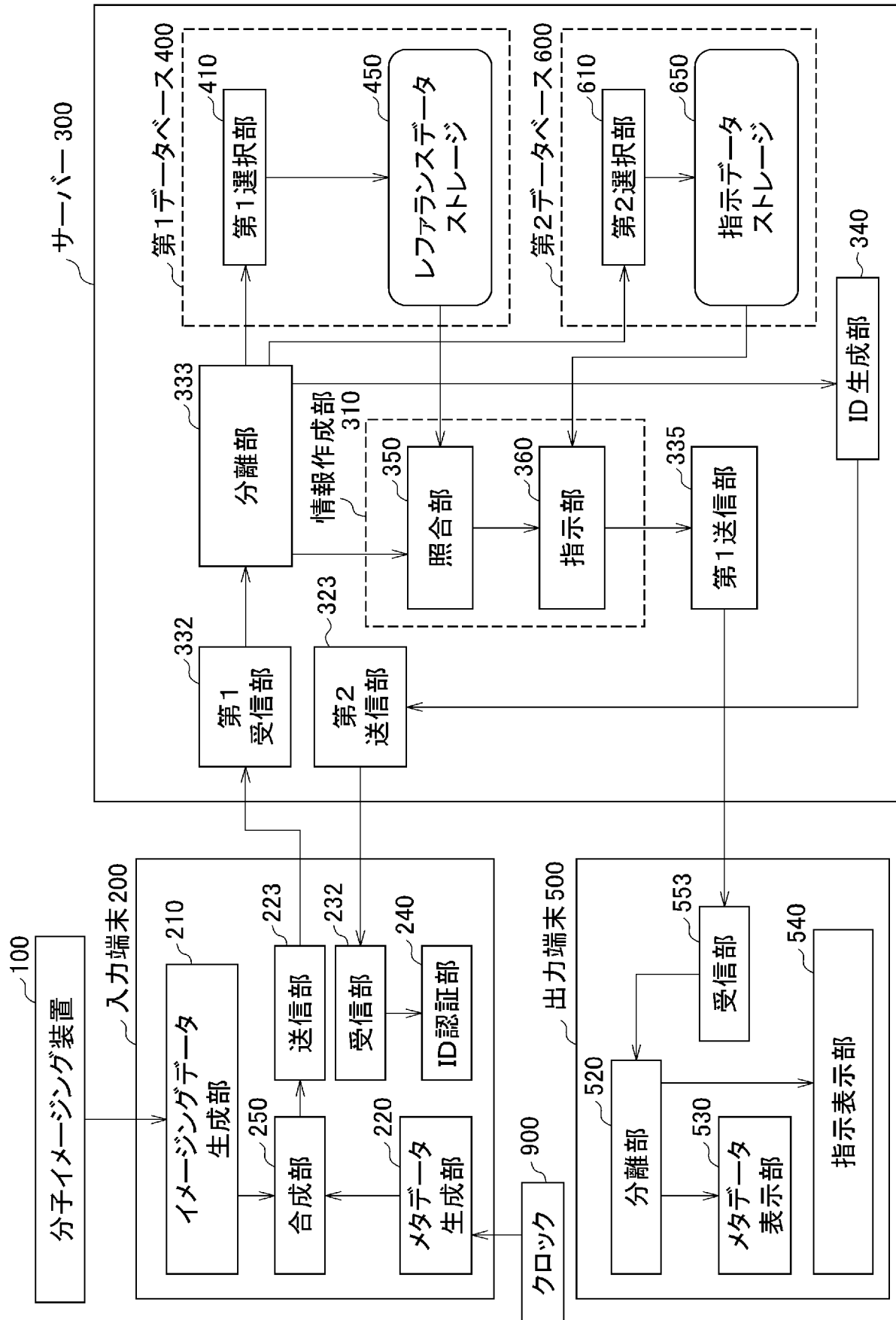
[図1]



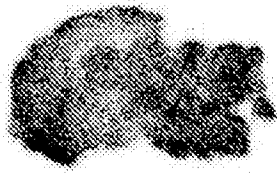
[図2]



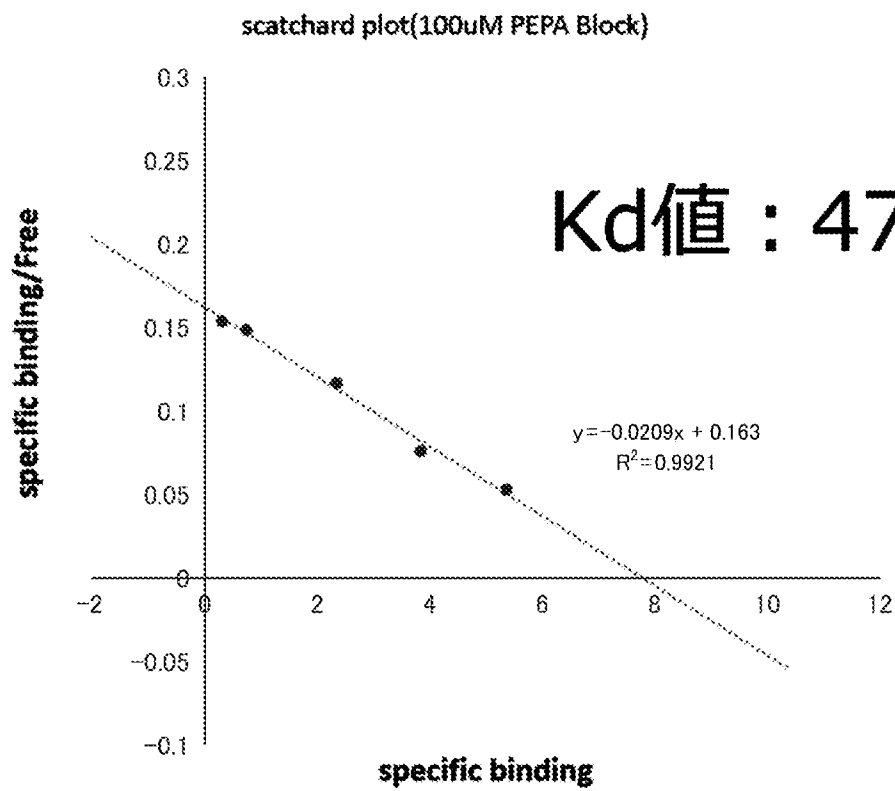
[図3]



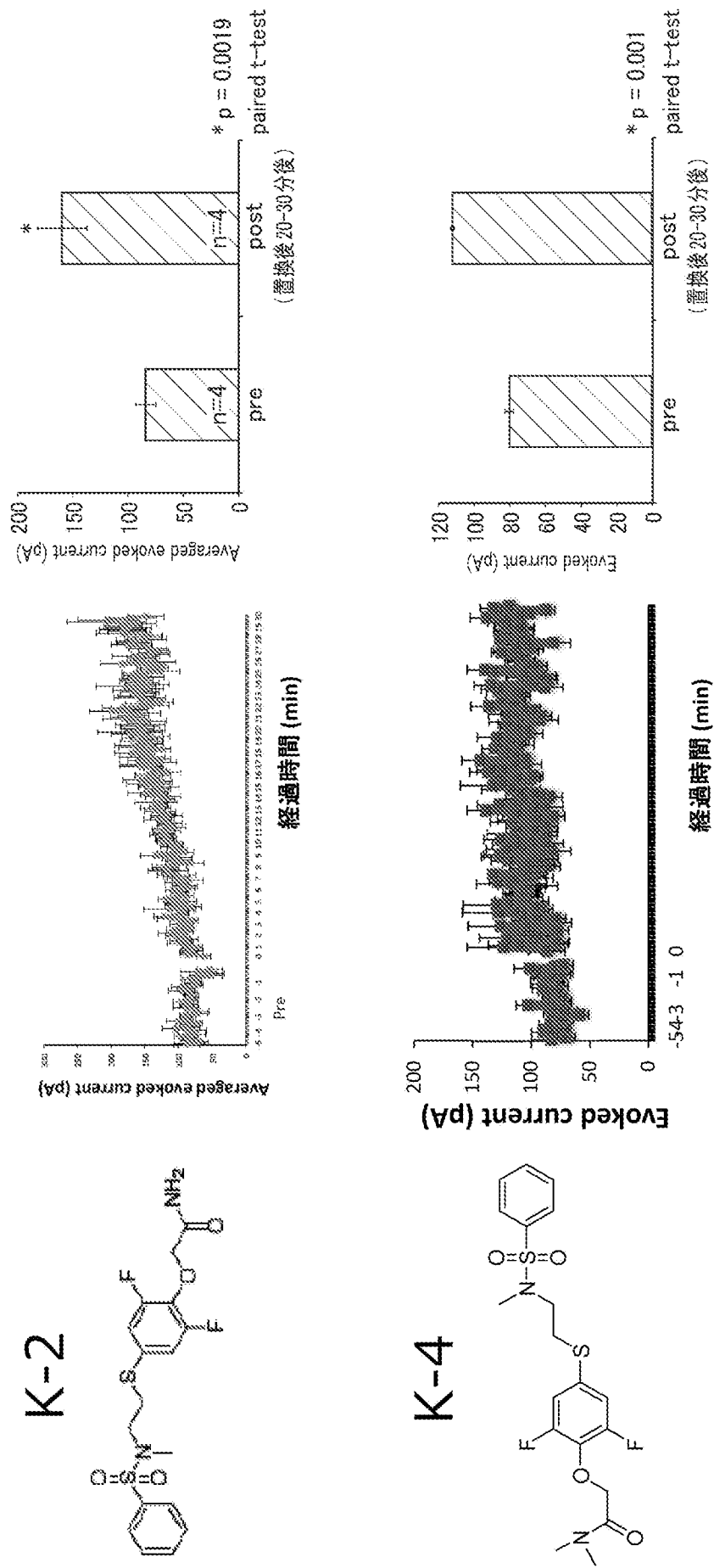
[図4]



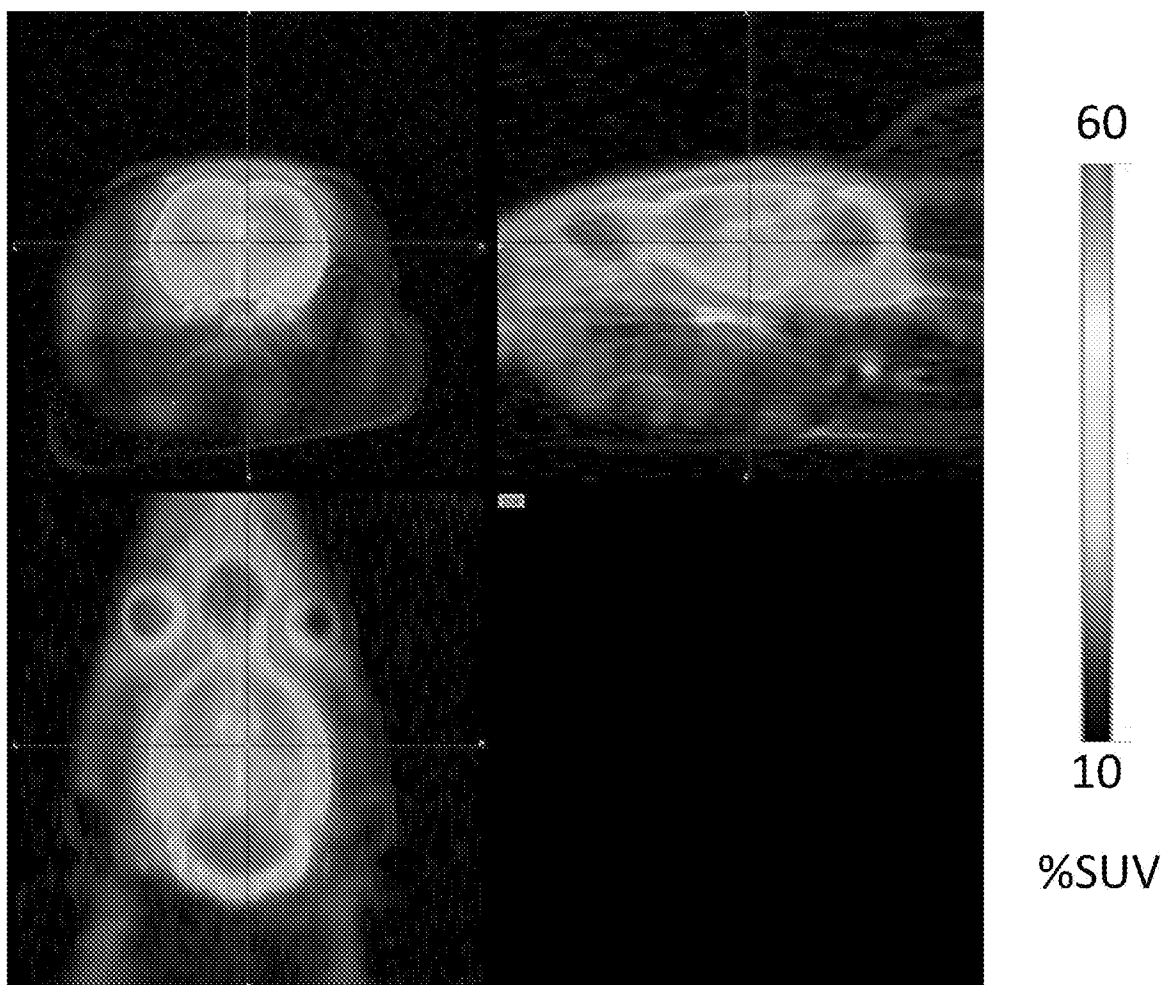
Incubated with 40uM [^{11}C]K-2
Vehicle 100uM PEPA



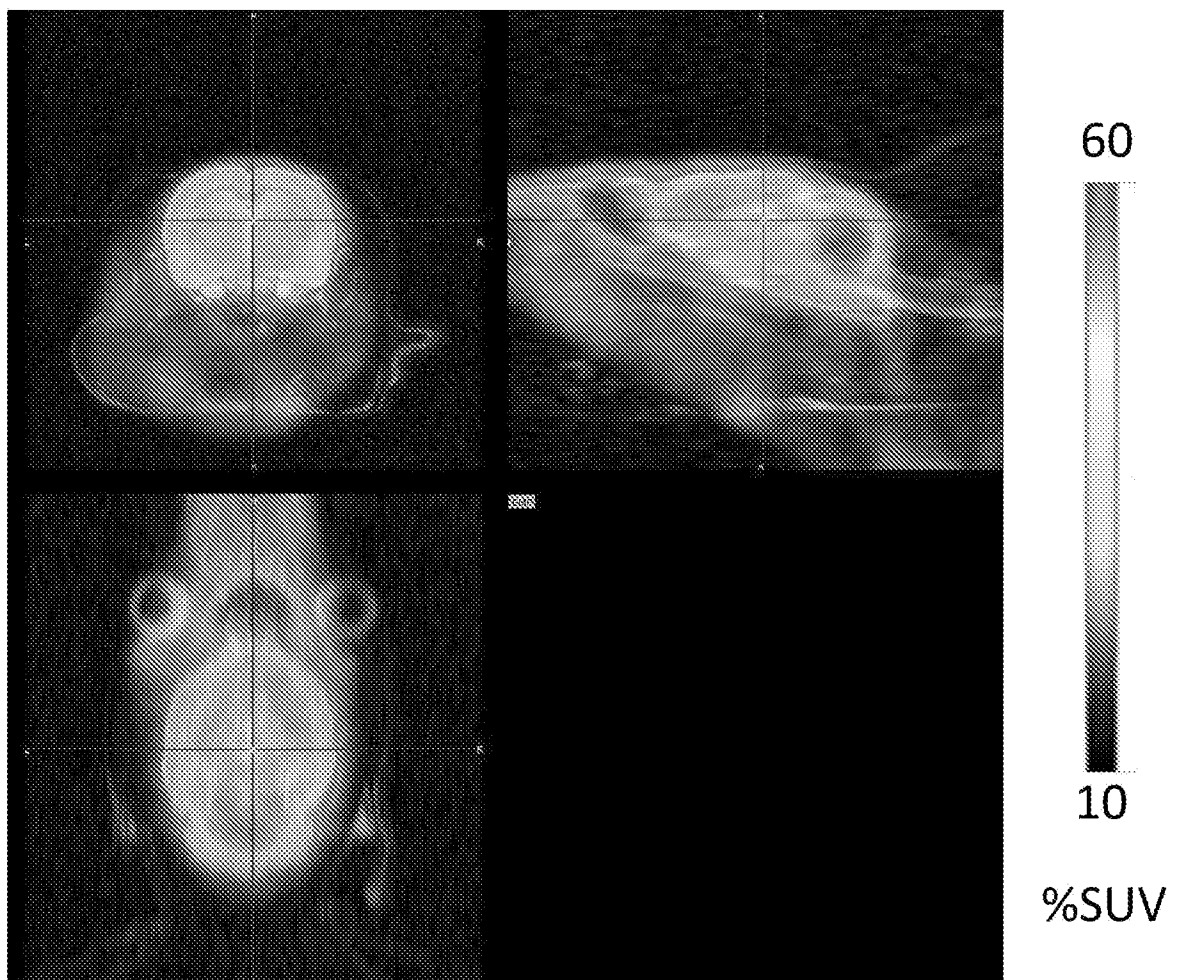
[図5]



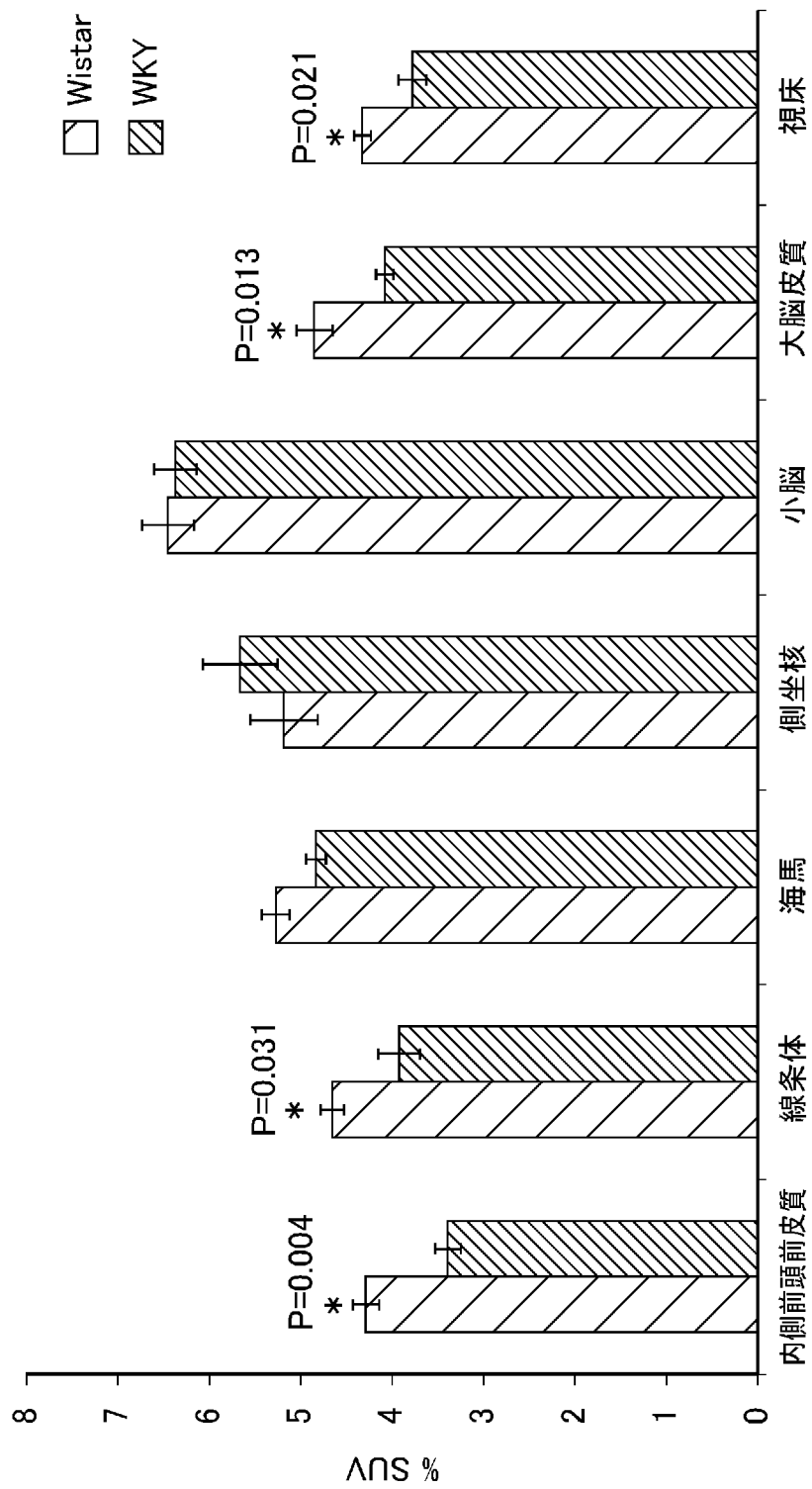
[図6]



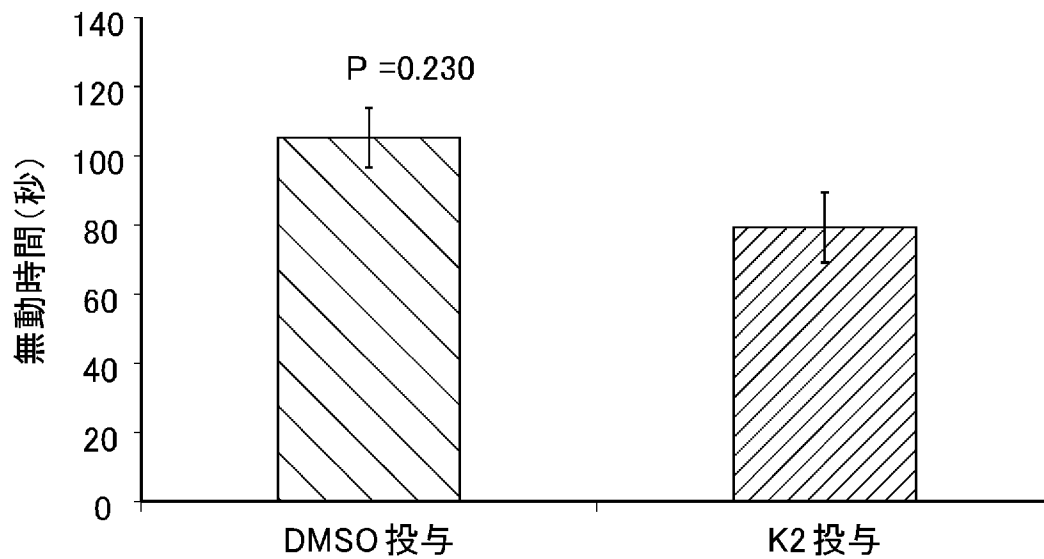
[図7]



[図8]

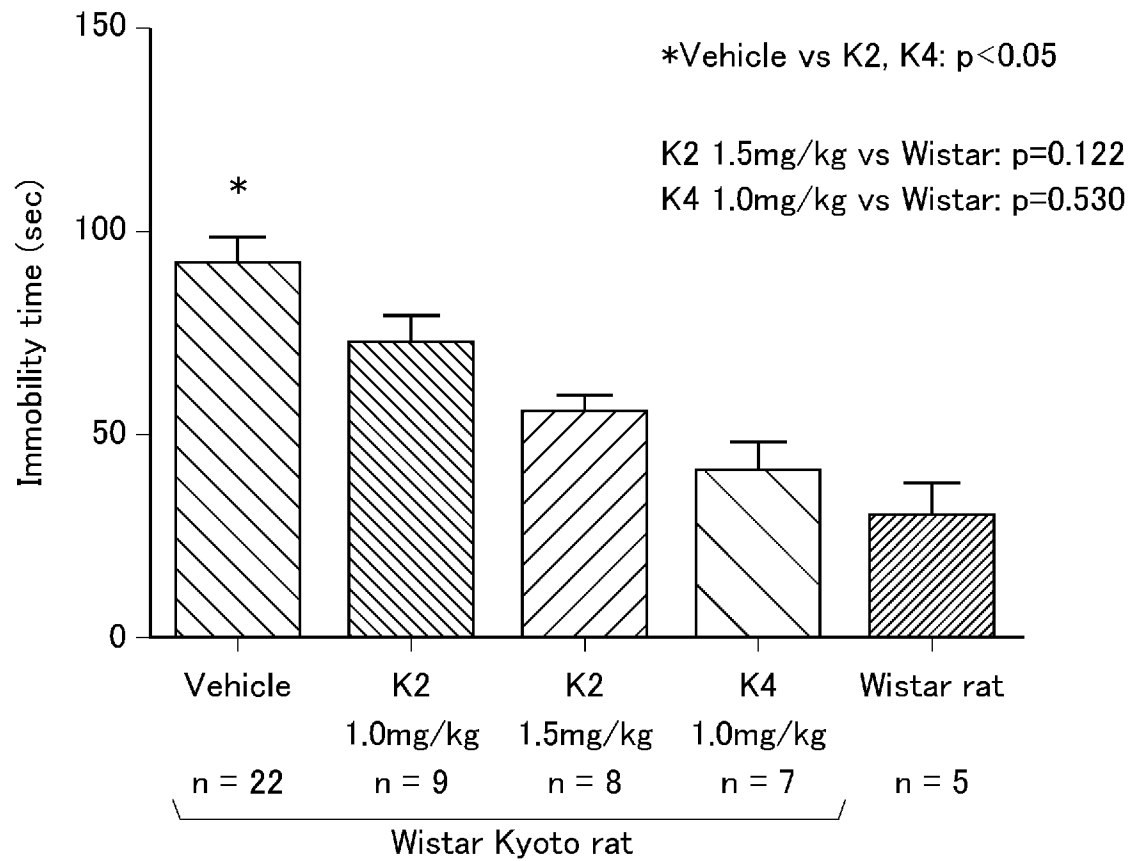


[図9]



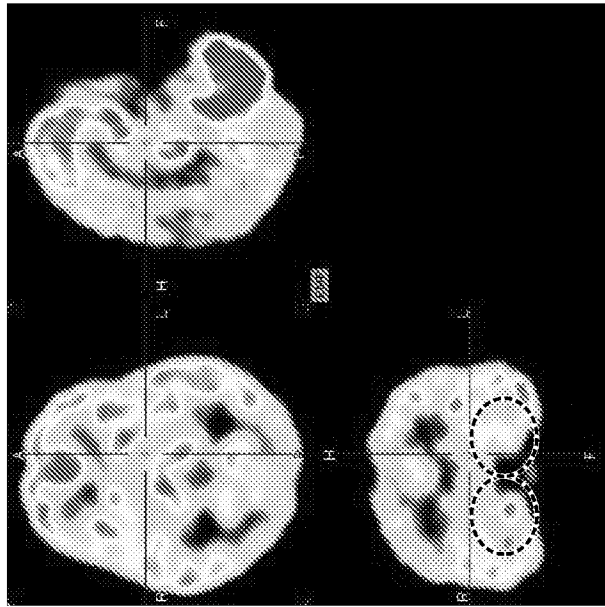
[図10]

Forced swim Chronic administration

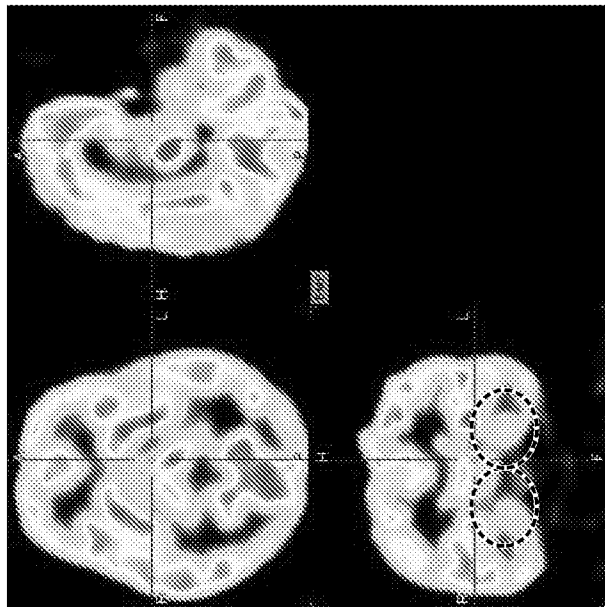
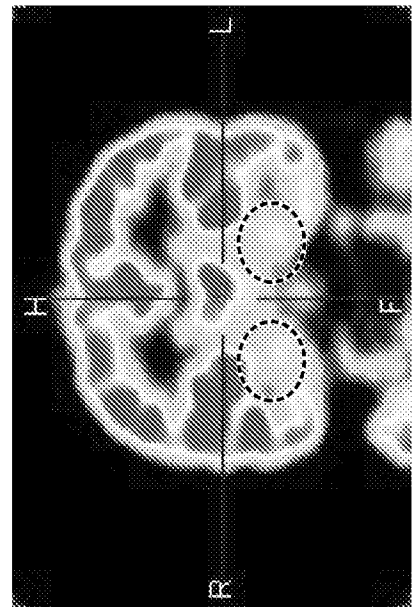
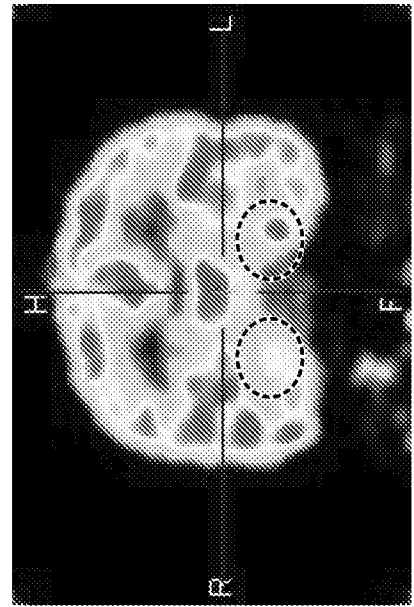


[図11]

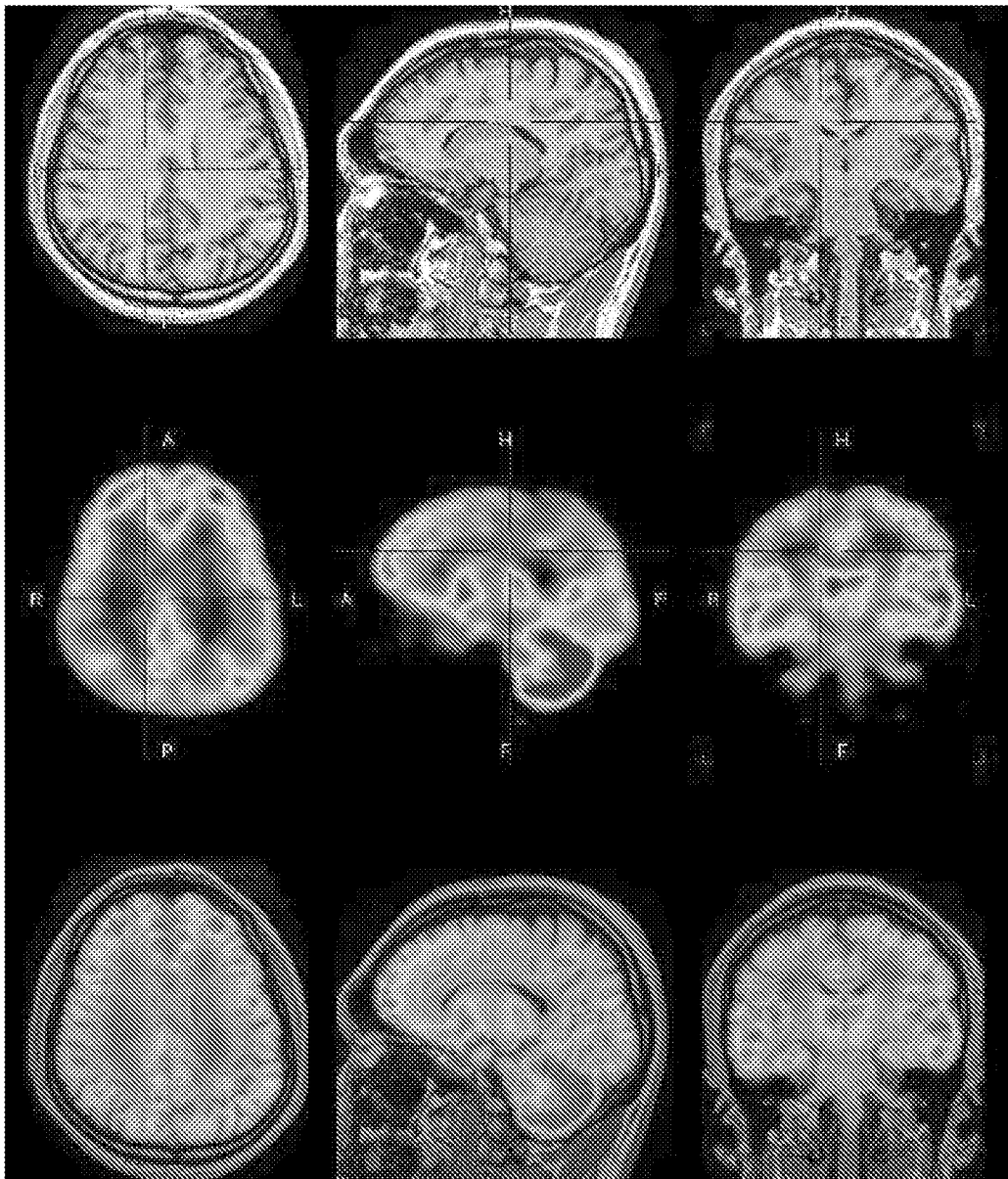
薬剤投与後60-120分の平均画像

被験者A
Hippo campus

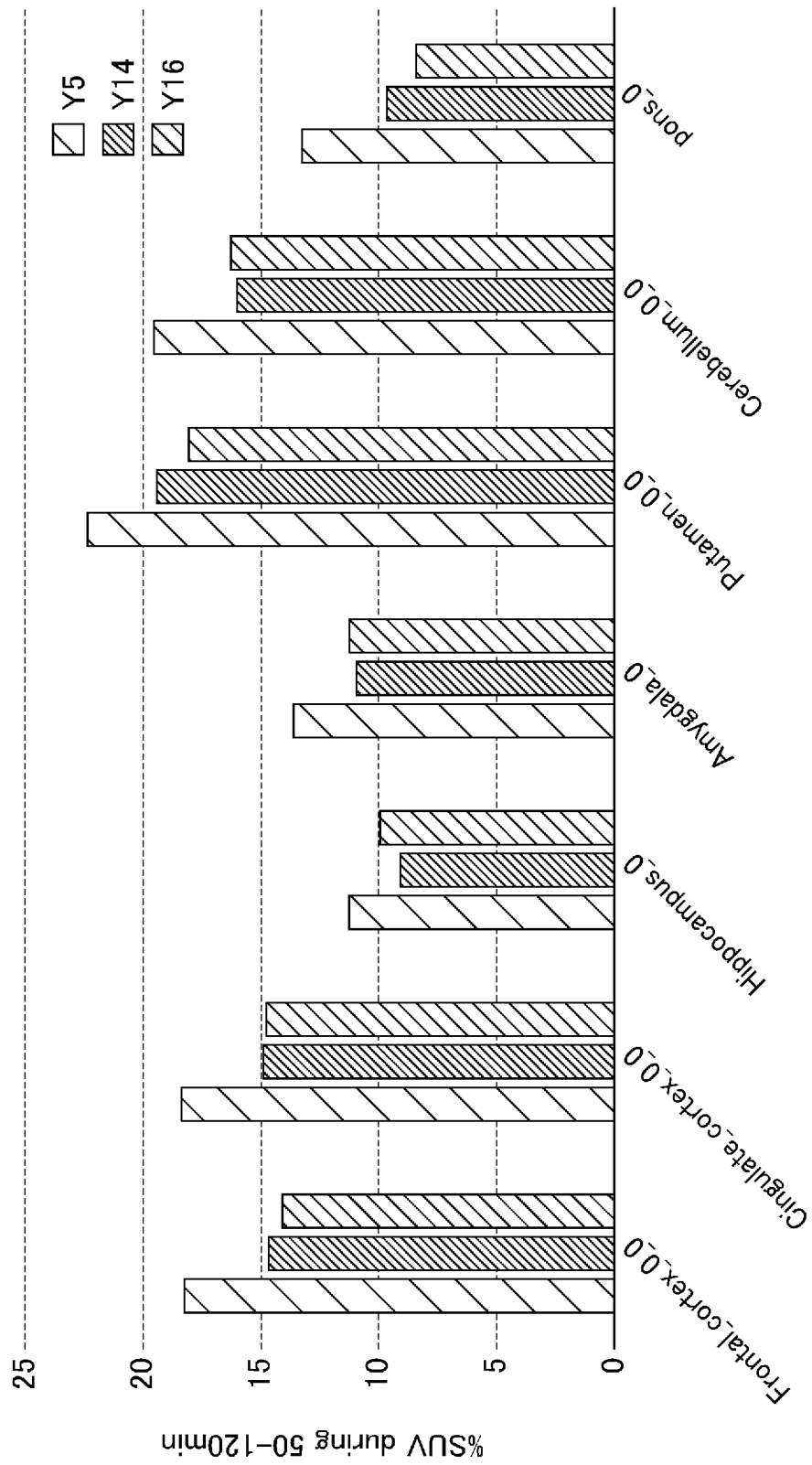
薬剤投与後0-30分の平均画像

被験者B
Hippo campus

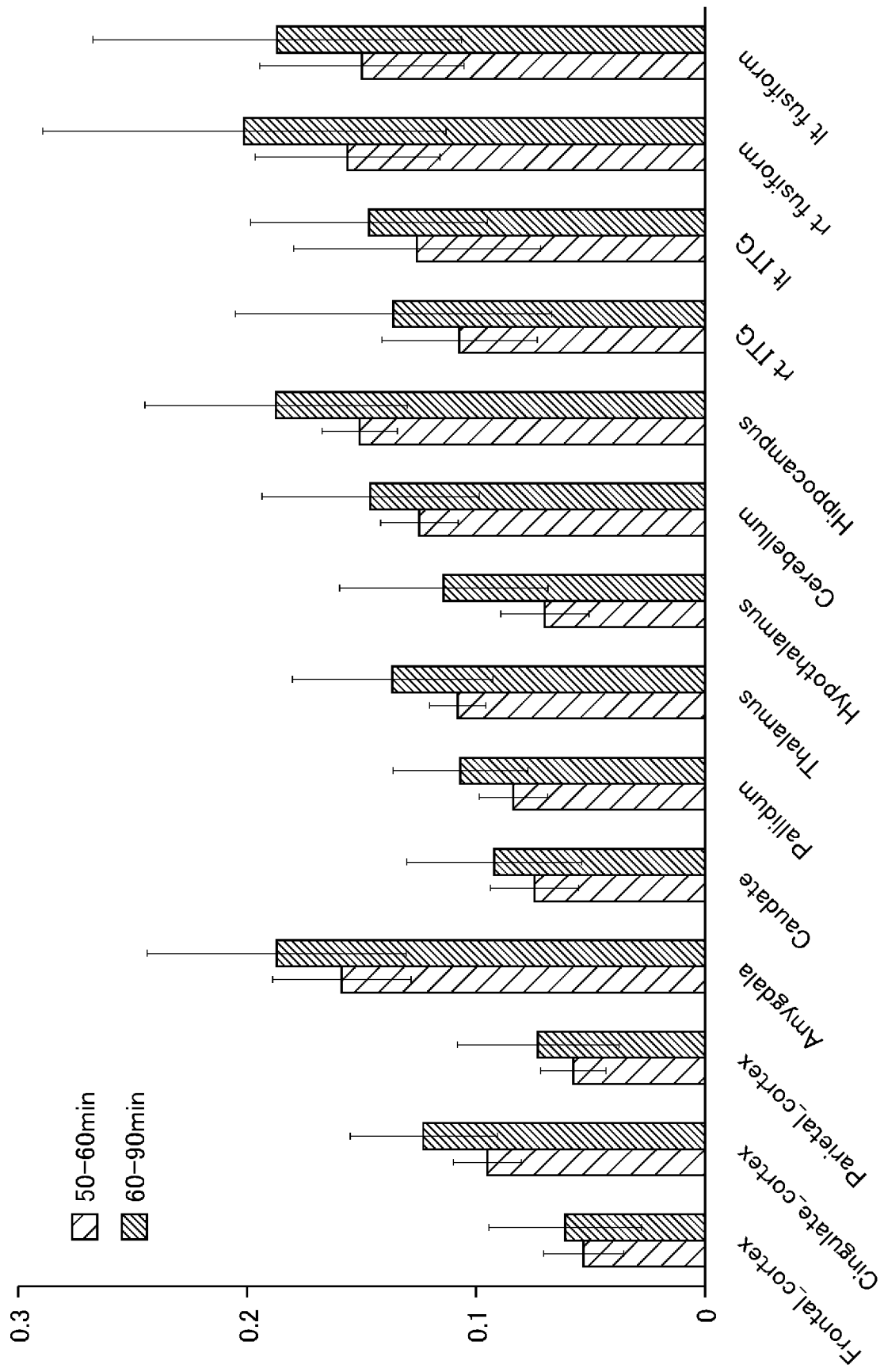
[図12]



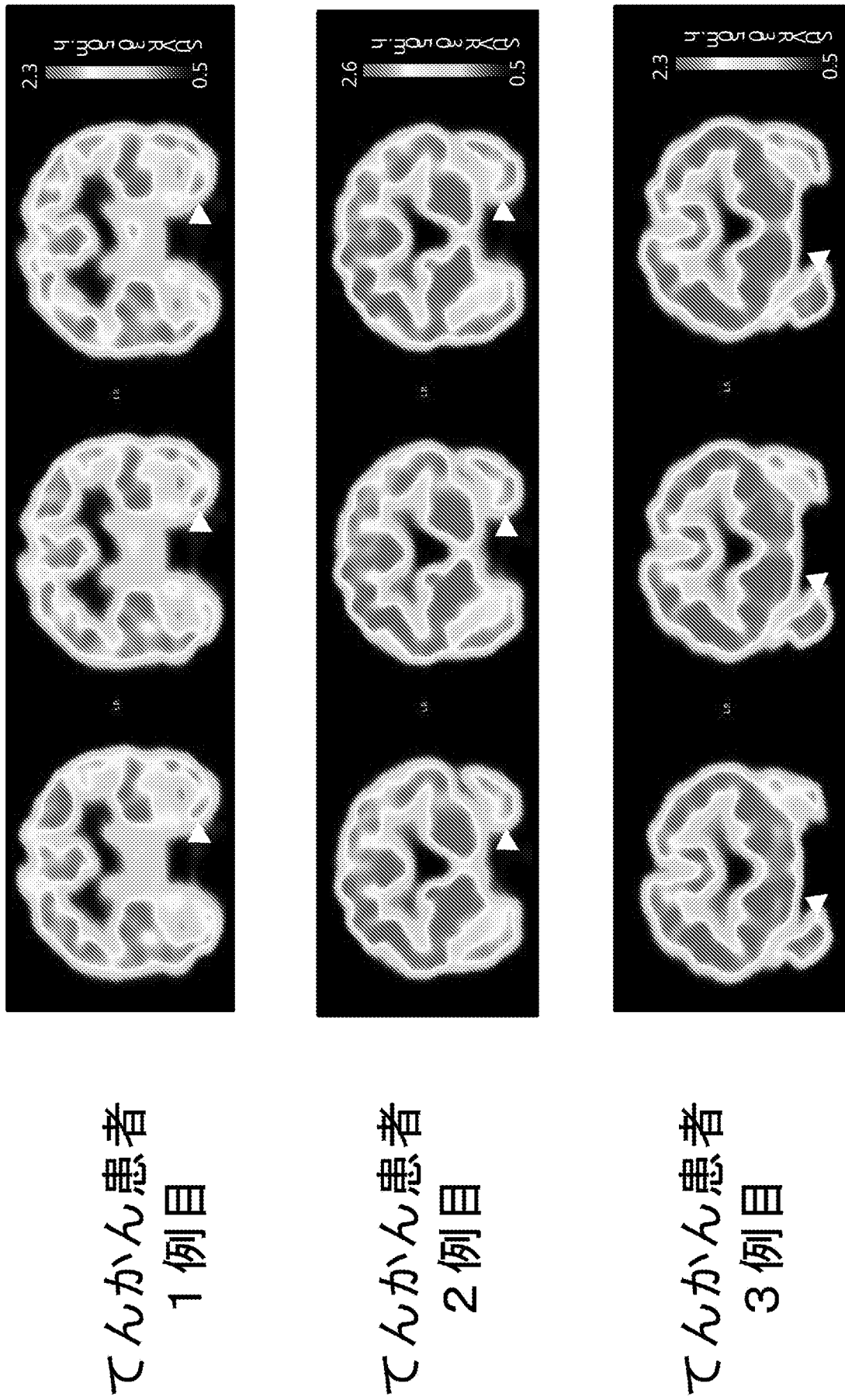
[図13]



[図14]

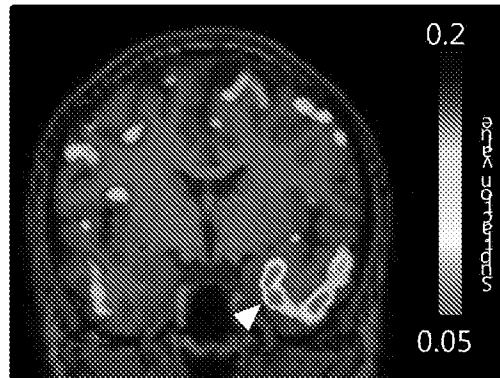


[図15]

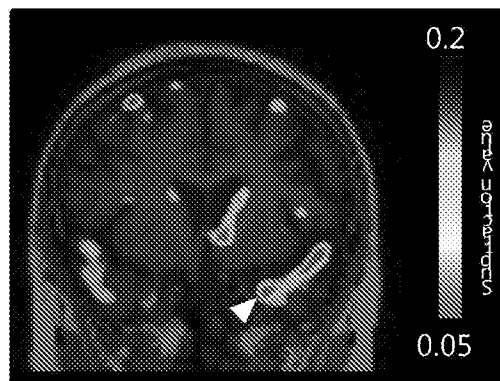


[図16]

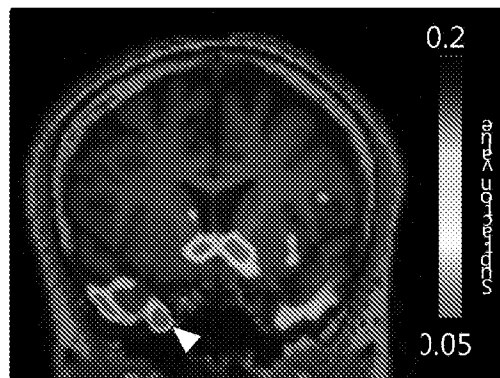
てんかん患者
1 例目



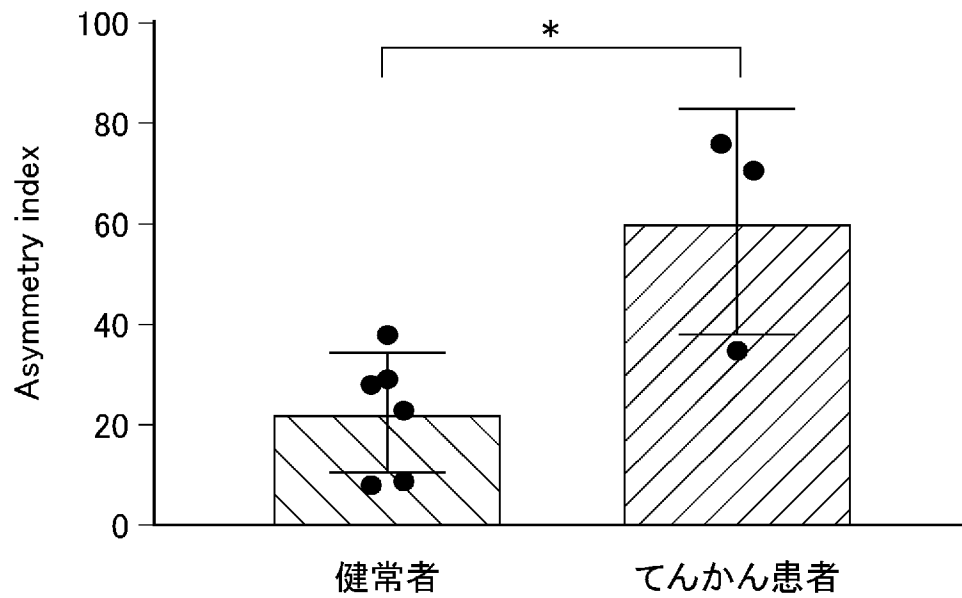
てんかん患者
2 例目



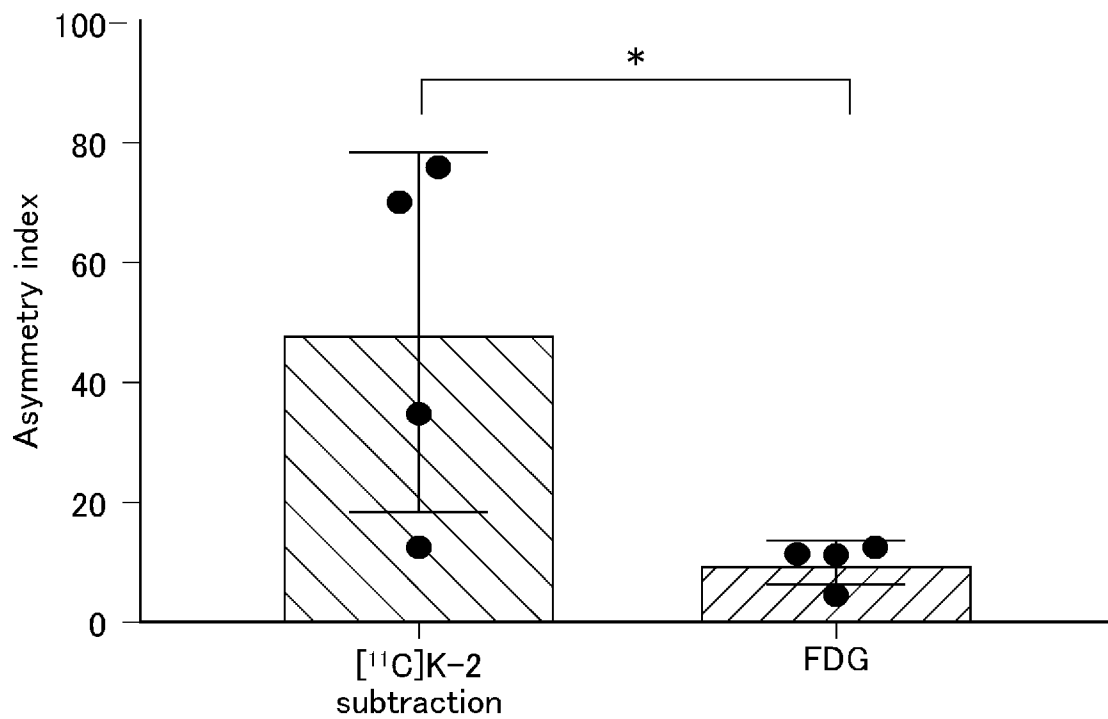
てんかん患者
3 例目



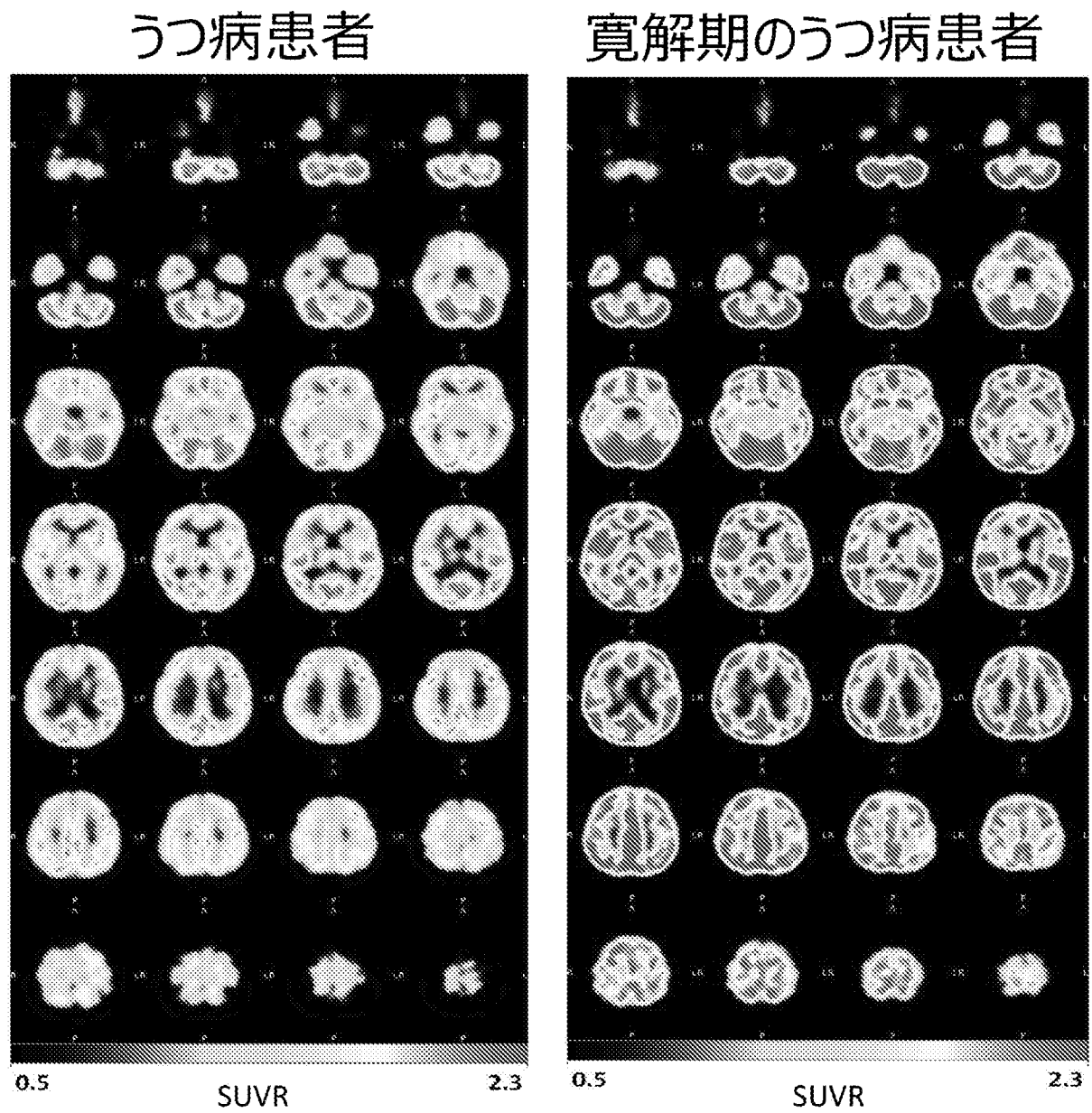
[図17]



[図18]



[図19]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/000532

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. A61K49/00 (2006.01) i

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)

Int.Cl. A61K49/00

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

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2018
Registered utility model specifications of Japan	1996-2018
Published registered utility model applications of Japan	1994-2018

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	OI, N. et al., "Development of Novel PET Probes for Central 2-Amino-3-(3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolyl) propionic Acid Receptors", Journal of Medicinal Chemistry, 2015, vol. 58, pp. 8444-8462, ISSN 0022-2623, in particular, abstract, tables 1, 2, fig. 1-6, page 8444, right column, paragraph [0002] to page 8445, left column, paragraph [0001]	1-3, 5-9 4, 10-13
X Y	JP 2016-522786 A (EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.) 04 August 2016, claims 1-15, test examples 1-6, fig. 1-4 & US 2016/0045625 A1, claims 1-11, paragraph [0006], test examples 1-6, fig. 1-4 & WO 2014/163210 A1 & EP 2981531 A1	1-3, 5-9 4, 10-13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 March 2018 (14.03.2018)

Date of mailing of the international search report

27 March 2018 (27.03.2018)

Name and mailing address of the ISA/

Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/000532

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 1996/25926 A1 (NIPPON SUISAN KAISHA, LTD.) 29 August 1996, preparation example 15, examples, table 1 & US 5955505 A, examples 15, 16, table 1 & EP 811375 A1	4-9
Y	AHMED, A. H. et al., "Molecular Mechanism of Flop Selectivity and Subsite Recognition for an AMPA Receptor Allosteric Modulator: Structures of GluA2 and GluA3 in Complexes with PEPA", BIOCHEMISTRY, 2010, vol. 49, no. 13, pp. 2843-2850, ISSN 0006-2960, in particular, abstract, fig. 4	4-9
Y	WO 2011/002096 A1 (RIKEN, JAPAN) 06 January 2011, claims 1-11, examples & US 2012/0230914 A1, claims 1-13, examples & EP 2450354 A1	4-9
Y	WO 2015/066456 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 07 May 2015, claims 1-14, examples 1-10 & US 2016/0256577 A1 & EP 3062827 A1	4-9
X	JP 2003-159220 A (THE NEW INDUSTRY RESEARCH ORGANIZATION) 03 June 2003, paragraph [0014], fig. 1 (Family: none)	10
Y	COSTES, N. et al., "A 18F-MPPF PET Normative Database of 5-HT1A Receptor Binding in Men and Women Over Aging", The Journal of Nuclear Medicine, 2005, vol. 46, no. 12, pp. 1980-1989, ISSN 2159-662X, in particular, page 1981, left column, paragraph [0002]	10-13
Y	JP 2011-520195 A (KONINKLIJKE PHILIPS ELECTRONICS N. V.) 14 July 2011, claims 1-22, paragraphs [0027]-[0031] & US 2011/0046979 A1, claims 1-22, paragraphs [0029]-[0033] & WO 2009/136354 A1 & EP 2283442 A1 & CN 102016859 A	10-13
P, X	WO 2017/006931 A1 (YOKOHAMA CITY UNIVERSITY) 12 January 2017, claims 1-31, examples 1-6 & TW 201706242 A	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/000532

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/000532

(Invention 1) Claims 1-9

Documents 1 and 2 indicate that a substance, which is selectively coupled to an intracranial AMPA receptor and radiolabeled, is injected, and then PET scanning is performed for 50 minutes to image the intracranial AMPA receptor. Claims 1-3 lack novelty in light of documents 1 and 2, and thus do not have a special technical feature. However, claim 4, which is dependent on claim 1, has the special technical feature of "a method for imaging an intracranial AMPA receptor of a primate organism, wherein a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof is migrated to the inside of the brain", and claim 5 also has the same special technical feature as claim 4. Thus, claims 1-5 are classified as invention 1.

In addition, claims 6-9 are substantially identical or equivalent to claims 1-3, and thus are classified as invention 1.

Document 1: OI, N. et al., Development of Novel PET Probes for Central 2-Amino-3-(3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolyl)propionic Acid Receptors, Journal of Medicinal Chemistry, 2015, Vol. 58, pages 8444-8462, ISSN 0022-2623, particularly abstract, table 1, 2, figures 1-6

Document 2: JP 2016-522786 A (EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.) 04 August 2016, claims 1-15, test examples 1-6, figures 1-4 & US 2016/0045625 A1, claims 1-11, test examples 1-6, figures 1-4 & WO 2014/163210 A1 & EP 2981531 A1

(Invention 2) claim 10

Claim 10 cannot be said to have a special technical feature identical or corresponding to claim 4.

In addition, claim 10 is not dependent on claim 4 and is not substantially identical or equivalent to any of the claims classified as invention 1.

Thus, claim 10 cannot be classified as invention 1.

In addition, claim 10 has the special technical feature of an "input terminal transmitting, to a server, information about the distribution and/or expression level of an intracranial AMPA receptor of a primate organism", and thus is classified as invention 2.

(Invention 3) Claims 11-13

Claim 11 cannot be said to have a special technical feature identical or corresponding to claim 10 classified as invention 2.

In addition, claim 11 is not dependent on claim 4 or 10, and is not substantially identical or equivalent to any of the claims classified as invention 1 or 2.

Thus, claims 11 and 12 cannot be classified as invention 1 or 2.

In addition, claim 11 has the special technical feature of a "server provided with a database storing data associated with the distribution and/or expression level of an intracranial AMPA receptor of a primate organism, ..., and a means for transmitting, to an output terminal, information about the distribution and/or expression level of an intracranial AMPA receptor of a primate organism, and information about ..., and thus is classified as invention 3.

In addition, claims 12 and 13 are substantially identical or equivalent to claim 11, and thus are classified as invention 3.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K49/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K49/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2018年
日本国実用新案登録公報	1996-2018年
日本国登録実用新案公報	1994-2018年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), Cplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X Y	Ol, N. et al., Development of Novel PET Probes for Central 2-Amino-3-(3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolyl)propionic Acid Receptors, Journal of Medicinal Chemistry, 2015, Vol.58, p.8444-8462, ISSN 0022-2623, 特に ABSTRACT, Table 1, 2, Figure 1-6, p.8444 右欄第2段落-p.8445 左欄第1段落	1-3, 5-9 4, 10-13
X Y	JP 2016-522786 A (エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社) 2016.08.04, 請求項1-15, 試験例1-6, 図1-4	1-3, 5-9 4, 10-13

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14.03.2018

国際調査報告の発送日

27.03.2018

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

高橋 樹理

4 C

4498

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
	& US 2016/0045625 A1, Claims 1-11, [0006], Test Examples 1-6, Figures 1-4 & WO 2014/163210 A1 & EP 2981531 A1	
Y	WO 1996/25926 A1 (日本水産株式会社) 1996.08.29, 製造例 15, 実施例, 表 1 & US 5955505 A, Examples 15, 16, Table 1 & EP 811375 A1	4-9
Y	AHMED, A. H. et al., Molecular Mechanism of Flop Selectivity and Subsite Recognition for an AMPA Receptor Allosteric Modulator: Structures of GluA2 and GluA3 in Complexes with PEPA, BIOCHEMISTRY, 2010, Vol.49, No.13, pp.2843-2850, ISSN 0006-2960, 特に Abstract, Figure 4	4-9
Y	WO 2011/002096 A1 (独立行政法人理化学研究所) 2011.01.06, 請求 項 1-11, 実施例 & US 2012/0230914 A1, Claims 1-13, Example & EP 2450354 A1	4-9
Y	WO 2015/066456 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2015.05.07, Claims 1-14, Examples 1-10 & US 2016/0256577 A1 & EP 3062827 A1	4-9
X	JP 2003-159220 A (財団法人新産業創造研究機構) 2003.06.03, [0014], 図 1 (ファミリーなし)	10
Y	COSTES, N. et al., A 18F-MPPF PET Normative Database of 5-HT1A Receptor Binding in Men and Women Over Aging, The Journal of Nuclear Medicine, 2005, Vol.46, No.12, p.1980-1989, ISSN 2159-662X, 特に特に p.1981 左欄第 2 段落	10-13
Y	JP 2011-520195 A (コーニンクレッカ フィリップス エレクトロ ニクス エヌ ヴィ) 2011.07.14, 請求項 1-22, [0027] - [0031] & US 2011/0046979 A1, Claims 1-22, [0029]-[0033] & WO 2009/136354 A1 & EP 2283442 A1 & CN 102016859 A	10-13
P, X	WO 2017/006931 A1 (公立大学法人横浜市立大学) 2017.01.12, 請求項 1-31, 実施例 1-6 & TW 201706242 A	1-9

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求項 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってP C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。
特別ページ参照。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☒ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

(発明 1) 請求項 1～9

文献 1 及び 2 には、脳内 AMPA 受容体に選択的に結合しかつ放射性標識を有する物質を投与した後、90 分間 PET スキャンを行い、脳の AMPA 受容体をイメージングしたことが記載されており、請求項 1～3 は、文献 1 及び 2 により新規性が欠如しているため、特別な技術的特徴を有しない。しかしながら、請求項 1 の従属請求項である請求項 4 は、[式 (I) の化合物、又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物を脳内に移行させる霊長類生体の脳内 AMPA 受容体のイメージング方法]という特別な技術的特徴を有しており、請求項 5 も、請求項 4 と同一の特別な技術的特徴を有している。したがって、請求項 1～5 を発明 1 に区分する。

また、請求項 6～9 は請求項 1～3 と実質同一又はそれに準ずる関係にあるので、発明 1 に区分する。

文献 1 : OI, N. et al., Development of Novel PET Probes for Central 2-Amino-3-(3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolyl)propionic Acid Receptors, Journal of Medicinal Chemistry, 2015, Vol. 58, p. 8444-8462, ISSN 0022-2623, 特に Abstract, Tables 1, 2, Figures 1-6

文献 2 : JP 2016-522786 A (エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社) 2016.08.04, 請求項 1-15, 試験例 1-6, 図 1-4
& US 2016/0045625 A1, Claims 1-11, Test Examples 1-6, Figures 1-4
& WO 2014/163210 A1 & EP 2981531 A1

(発明 2) 請求項 10

請求項 10 は、発明 1 に区分された請求項 4 と、同一の又は対応する特別な技術的特徴を有しているとはいえない。

また、請求項 10 は請求項 4 の従属請求項でもなく、発明 1 に区分されたいずれの請求項に対しても実質同一又はそれに準ずる関係にはない。

したがって、請求項 10 は発明 1 に区分できない。

そして、請求項 10 は、[霊長類生体の脳内 AMPA 受容体の分布及び／又は発現量に関する情報をサーバへと送信する入力端末]という特別な技術的特徴を有しているので、発明 2 に区分する。

(発明 3) 請求項 11～13

請求項 11 は、発明 1 に区分された請求項 4 又は発明 2 に区分された請求項 10 と、同一の又は対応する特別な技術的特徴を有しているとはいえない。

また、請求項 11 は請求項 4, 10 のいずれの従属請求項でもなく、発明 1 又は発明 2 に区分されたいずれの請求項に対しても実質同一又はそれに準ずる関係にはない。

したがって、請求項 11, 12 は発明 1 及び発明 2 のいずれにも区分できない。

そして、請求項 11 は、[霊長類体の脳内 AMPA 受容体の分布及び／又は発現量と、・・・が関連づけられたデータを格納するデータベースと、入力された被験者の生体の脳内 AMPA 受容体の分布及び／又は発現量に関する情報と、・・・に関する情報を出力端末へと送信する手段と、を備えるサーバ]という特別な技術的特徴を有しているので、発明 3 に区分する。

さらに、請求項 12, 13 は請求項 11 と実質同一又はそれに準ずる関係にあるので、発明 3 に区分する。