

(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
2012 年 11 月 29 日(29.11.2012)



(10) 国際公開番号

WO 2012/161177 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 403/06 (2006.01) A61K 51/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/063009
- (22) 国際出願日: 2012 年 5 月 22 日(22.05.2012)
- (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 2011-115628 2011 年 5 月 24 日(24.05.2011) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): アステラス製薬株式会社 (Astellas Pharma Inc.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 村上 佳裕 (MURAKAMI Yoshihiro) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 三好 荘介 (MIY-OSHI Sousuke) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 野田 昭宏 (NODA Akihiro) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 光岡 圭介 (MITSUOKA Keisuke) [JP/JP];

〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 實岡 誠 (JITSUOKA Makoto) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 松矢 高広 (MATSUYA Takahiro) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 栗生 彩 (KURIU Aya) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 山中 堅太郎 (YAMANAKA Kentaro) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 中原 崇人 (NAKAHARA Takahito) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 森田 拓, 外 (MORITA, Hiroshi et al.); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社 知的財産部内 Tokyo (JP).

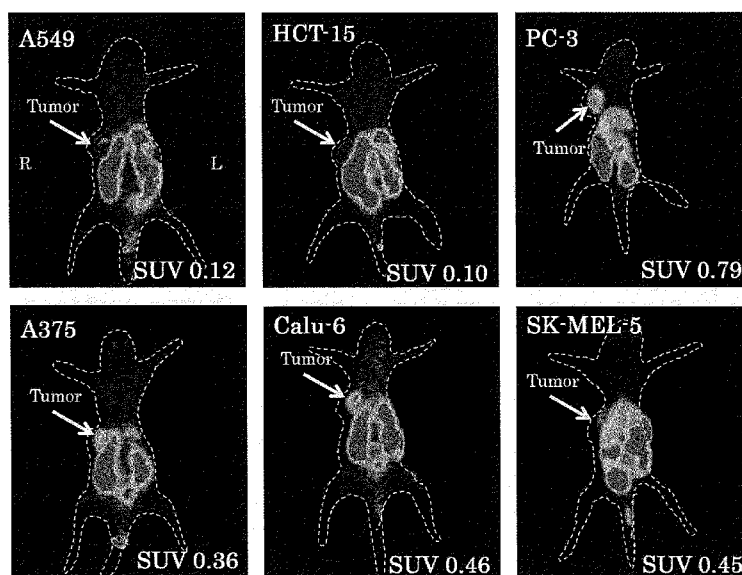
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,

[続葉有]

(54) Title: LABELED DERIVATIVE FOR IMAGE DIAGNOSIS OF TUMOR

(54) 発明の名称: 腫瘍の画像診断用標識誘導体

[図6]



(57) Abstract: [Problem] To provide a labeled derivative for the image diagnosis of tumor, by which patients sensitive to a survivin expression inhibitor, in particular YM155, can be quickly and non-invasively distinguished from patients insensitive thereto. [Solution] As the results of intensive studies on a method whereby YM155-sensitive patients can be distinguished from YM155-insensitive patients, the present inventors found that a labeled derivative of 1-(2-methoxyethyl)-2-methyl-4,9-dioxo-3-(pyrazin-2-ylmethyl)-4,9-dihydro-1H-naphtho[2,3-d]imidazol-3-ium or a salt thereof shows good clustering in a YM155-sensitive tumor and thus enables imaging of the tumor by positron emission tomography (PET) or single photon emission computed tomography (SPECT). Thus, the labeled derivative according to the present invention is usable as a radio-labeled tracer in quickly and non-invasively distinguishing YM155-sensitive patients from YM155-insensitive patients, diagnosing the size or stage of a YM155-sensitive tumor and, moreover, evaluating the therapeutic effect of YM155 or other antitu-

mor agents.

(57) 要約:

[続葉有]



JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, 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.

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, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(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, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラ

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

【課題】迅速かつ非侵襲的な、サバイビン発現抑制剤、殊に YM155 に対する感受性・非感受性患者の分別を可能とする画像診断用の標識誘導体を提供する。【解決手段】本発明者らは、YM155 に対する感受性・非感受性患者の分別を可能とする方法を鋭意検討し、1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム若しくはその塩の標識誘導体が、YM155 感受性腫瘍に対して良好な集積性を有し、陽電子断層撮影 (PET) や単一光子断層撮影 (SPECT) による腫瘍の画像化を可能とすることを見出した。よって、本発明の標識誘導体は、放射標識トレーサーとして、迅速かつ非侵襲的な、YM155 感受性・非感受性患者の分別や、YM155 感受性腫瘍の大きさやステージングの診断、さらには YM155 やその他の抗腫瘍剤による治療効果の診断に使用しうる。

明 細 書

発明の名称：腫瘍の画像診断用標識誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、陽電子放出核種若しくは単一光子放出核種で標識された標識誘導体並びにその製造方法に関する。更に、当該標識誘導体を含む腫瘍の画像診断用組成物、ならびにそれを作成するためのキットに関する。

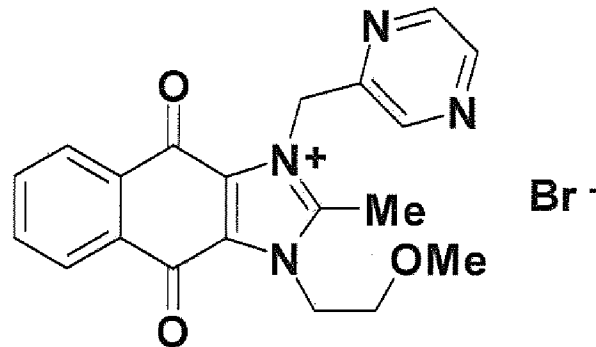
背景技術

[0002] サバイビン(Apoptosis Inhibitor of Tumor Necrosis)はアポトーシスを制御するIAPファミリータンパク質の一つであり、主要な癌種で過剰発現している。サバイビンは、胎盤、精巣及びCD34+骨髓幹細胞等の急速に分裂する細胞には存在するが、ほとんどの正常な分化細胞での発現は低い。癌におけるサバイビンの過剰発現が、非小細胞肺癌患者の生存率が低いことと関係していることが報告されている(Monzo M, et al., J Clin Oncol 1999;17:2100-4)。サバイビンの発現抑制は癌細胞の有糸分裂を止めてアポトーシスを誘導する(Giodini A, et al., Cancer Res 2002;62:2462-7、Giodini A, et al., Cancer Res 2002;62:2462-7、及び、Yamamoto T, et al., Med Electron Microsc 2001;34:207-12)。サバイビンの癌細胞選択的な発現、癌細胞におけるアポトーシスを抑制する能力、そしてサバイビン発現が細胞周期を制御していることや癌の悪性度や予後と相関する報告から、サバイビンは癌治療における新しいターゲットとして注目されている。

[0003] 良好な抗腫瘍活性を有し、低毒性で安全域の広い縮合イミダゾリウム誘導体が国際公開第01/60803号及び第2004/092160号パンフレット(特許文献1及び2)に開示されている。中でも、下式で示される、臭化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム(一般名:sepantromium bromide、以下、YM155と略記する)は、良好なin vivoにおける癌増殖阻害活性を有し、しかも低毒性であることから抗癌剤として期待されることが開示されている

。

[0004] [化1]

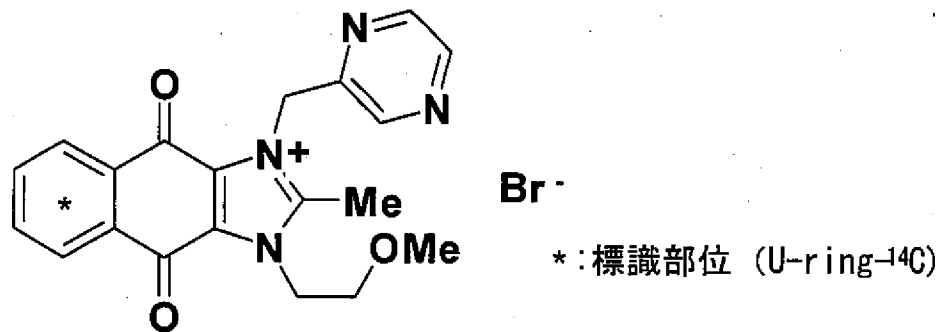


[0005] YM155はサバイビンを選択的に抑制することが見出された最初の低分子化合物であり、ヒトホルモン抵抗性前立腺癌（HRPC）移植モデル（Nakahara et al. Cancer Res. 2007;67:8014-21.）、ヒトNSCLC移植モデル（Proc Amer Assoc Cancer Res 2006; 47:[Abstract #5671]）、更に、進行性固形癌や非ホジキンリンパ腫（NHL）の患者において（Nakahara et al. Cancer Sci. 2011;102:614-21.）、良好な抗癌作用を示した。さらに、YM155は時間依存的な抗腫瘍作用を示し、YM155の7日間皮下持続投与によりHRPC移植モデルで腫瘍退縮が誘導された（前出Nakahara et al. Cancer Res. 2007;67:8014-21）。

更に、非特許文献1には、下式で示される、半減期の長い炭素原子の放射性同位体¹⁴Cを用いて標識したYM155（以下、^[14C]YM155と表記する）を使って、YM155投与時の薬剤体内分布を調べた結果が開示される。^[14C]YM155投与マウスの凍結動物切片のラジオルミノグラム(radioluminogram)から、^[14C]YM155は高い比率で腫瘍に移行し、腫瘍／血液の放射活性比も良好であったことが開示される。

[0006]

[化2]



[0007] 一方、近年、標識誘導体を用いた陽電子断層撮影法 (PET) や単一光子断層撮影 (SPECT) を用いた臨床における腫瘍の画像診断が行われつつあり、^[18F]Fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) や ^[18F]Fluoro-3'-deoxy-3'-L-fluorothymidine (FLT) 等の標識トレーサーが使用されている。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：国際公開第01/60803号パンフレット

特許文献2：国際公開第2004/092160号パンフレット

非特許文献1：Drug Metabolism and Disposition 37:619-628, 2009

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0009] YM155に代表されるサバイビン発現抑制剤は、腫瘍細胞内部においてその標的であるサバイビンの発現を抑制して腫瘍細胞のアポトーシスを誘導する。サバイビンは殆どの癌細胞種で高発現していることが報告されているが、これまでの担癌モデル動物を用いた試験において一部の癌腫ではYM155に対する感受性が低いことが確認されている。治療を行う前に患者腫瘍のYM155に対する感受性を予測することが可能であれば、患者の治療機会を奪うことなく、感受性のある患者に効果的にYM155の抗腫瘍効果をもたらすことが期待される。従って、より迅速かつ非侵襲的な、サバイビン発現抑制剤、殊にYM155に対

する感受性・非感受性患者の分別を可能とする診断方法の開発が切望されている。

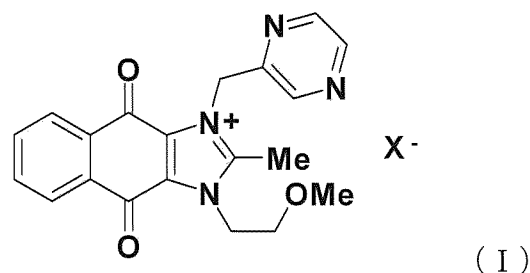
課題を解決するための手段

[0010] 本発明者等は、臭化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム (YM155) に陽電子放出核種を導入して作製した陽電子放出核種標識誘導体を用いて陽電子断層撮影法 (PET) を行なったところ、意外にも、良好にYM155感受性腫瘍に陽電子放出核種標識誘導体が集積し、腫瘍が画像化できること及びYM155の標識誘導体の集積性と抗腫瘍効果には相関関係があることを見出した。更に、ヒトの臨床診断に使用できる高い放射能を有するYM155のPET用画像診断用組成物の製造を目指して鋭意検討を重ねた結果、YM155標識誘導体を良好な放射化学的収率(decay corrected radiochemical yield)で製造する新たな合成法を見出した。この方法を用いることによって、ヒトの臨床応用に好適な、高い放射能を有する画像診断用組成物を得ることに成功した。本発明の陽電子放出核種若しくは単一光子放出核種で標識されたYM155の標識誘導体を用いたPETや単一光子断層撮影 (SPECT) による腫瘍イメージングにより、迅速かつ非侵襲的に、YM155感受性・非感受性患者の分別が可能であるばかりでなく、感受性腫瘍の大きさやステージングの診断、更にはYM155や他の抗腫瘍剤の治療効果の診断が可能であることをも知見し、本発明を完成した。

[0011] 即ち、本発明は、

[1] 式 (I)

[化3]

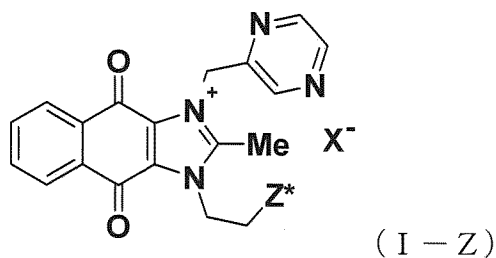


(式中、 X^- は、カウンターアニオンであるか又は存在しない)
 で示される1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム若しくはその塩において、(a) その構成する炭素、窒素及び酸素原子の少なくとも1つが陽電子放出核種であるか、又は、(b) 陽電子放出核種若しくは単一光子放出核種であるハロゲン原子或いは該ハロゲン原子を含む官能基を少なくとも1つ導入したものである、標識誘導体に関する。更に、本発明は、以下の[2]~[18]にも関する。

[0012] [2] 構成する炭素原子の少なくとも1つが ^{11}C であるか、又は、 ^{18}F 若しくはこれを含む官能基を少なくとも1つ導入したものである、[1]記載の標識誘導体。

[3] 下式(1-Z)で示される標識誘導体である、[2]記載の標識誘導体。

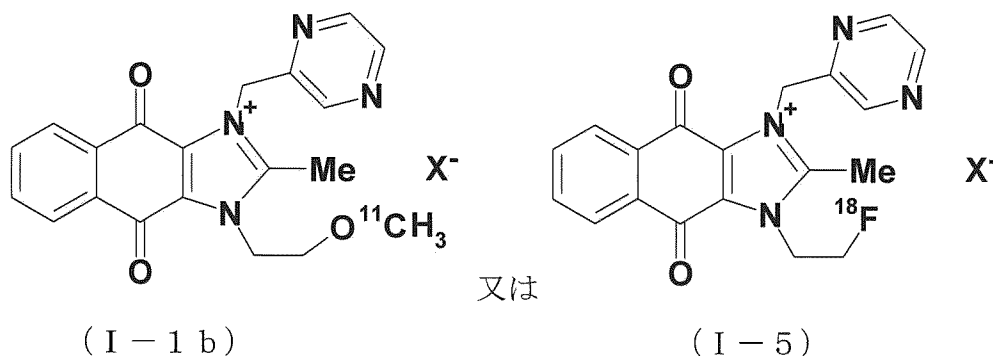
[化4]



(式中、 X^- は、カウンターアニオンであるか又は存在せず、 Z^* は、 $-O-^{11}\text{CH}_3$ 、 ^{18}F 又は $-(\text{CH}_2)_n-^{18}\text{F}$ であり、 n は1又は2である。)

[0013] [4] 標識誘導体が、下式(1-1b)又は(1-5)で示される標識誘導体である、[3]記載の標識誘導体

[化5]



[0014] [5] 標識誘導体が式 (I-1b) で示される標識誘導体である、[4]記載の標識誘導体。

[6] 標識誘導体が式 (I-5) で示される標識誘導体である、[4]記載の標識誘導体。

[7] 比放射能が $20\text{GBq}/\mu\text{mol}$ 以上、 $25\text{GBq}/\mu\text{mol}$ 以上、又は、 $30\text{GBq}/\mu\text{mol}$ 以上である、[3]記載の標識誘導体。

[8] 検出可能な量の、[1]～[7]のいずれかに記載の標識誘導体を含む、腫瘍の画像診断用組成物。

[9] 放射エネルギーが 0.5GBq 以上、 1GBq 以上、又は、 1.5GBq 以上である、[8]記載の画像診断用組成物。

[10] 臭化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウムに対する腫瘍の感受性診断用である[8]の組成物。

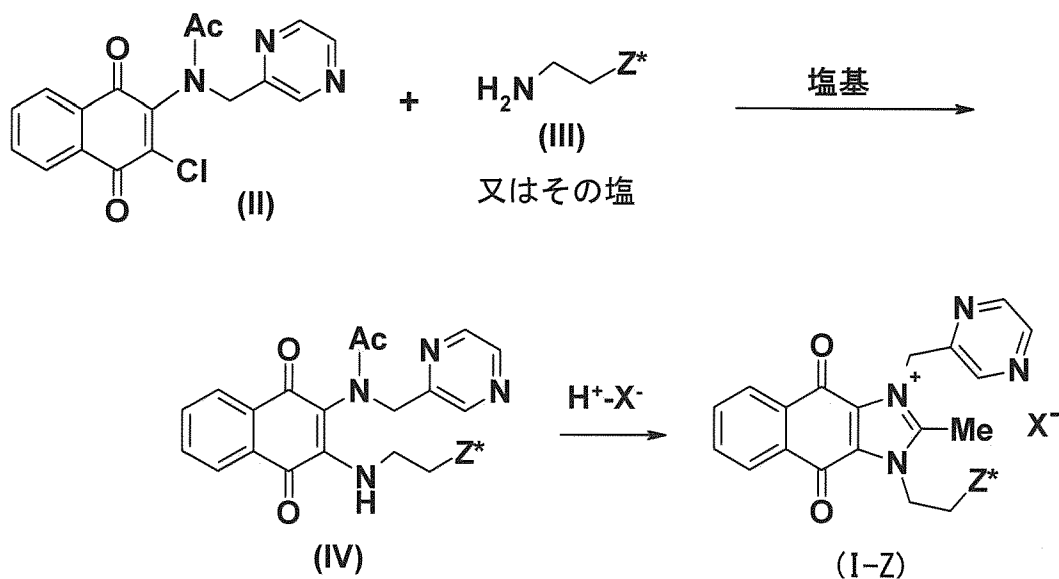
[0015] [11] [8]記載の画像診断用組成物を作成するための、原料化合物と少なくとも一つの標識するための試薬とを包含するキット。

[12] ヒトの腫瘍の画像診断用である、[9]記載の画像診断用組成物。

[13] 下記反応式に示す、式 (II) の化合物と式 (III) の化合物又はその塩とを、塩基全体に対して 40% (v/v) 以下のトリエチルアミンを含んでいてもよい、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルベンジルアミン及びジベンジルアミンからなる群から選択される1以上の塩基の存在下で反応させる工程と、次いで得られた式 (IV) の化合物を酸で処理し環化する工程を含む、式 (

I-Z) で示される標識誘導体の製造方法。

[0016] [化6]



(式中、X⁻は、カウンターアニオンであるか又は存在せず、Z*は、-O-¹¹C₃H₃、-¹⁸F又は-(CH₂)_n-¹⁸Fであり、nは1又は2であり、Acはアセチル基である。)

[0017] [14] Z*が、-O-¹¹C₃H₃である、[13]記載の製造方法。

[15] 塩基が、塩基全体に対して30%(v/v)以下のトリエチルアミンを含んでもよいN-メチルモルホリンである、[13]記載の製造方法。

[16] X⁻がBr⁻である、[13]記載の製造方法。

[0018] [17] 2-アミノエタノールと¹¹C標識メチルトリフレートとを水素化ナトリウム存在下反応させ、次いで過剰量の酸を加えて、式(III)で示される¹¹C標識2-メトキシエタンアミンの酸付加塩を製造する工程を更に含むものである、[14]記載の製造方法。

[18] サイクロトロンにより産生させた¹¹C標識二酸化炭素を用いて¹¹C標識ヨウ化メチルを得、次いでこれを加温下の銀トリフレートカラムを通して¹¹C標識メチルトリフレートを得る工程を更に含むものである、[17]記載の製造方法。

[0019] ここに、「導入」とは、式(I)の化合物に存在する少なくとも1つの水素原子或いは末端の官能基(具体的にはメトキシ基又はメチル基)に代えて

、陽電子放出核種若しくは単一光子放出核種であるハロゲン原子或いは該ハロゲン原子を含む官能基を置換させることを意味する。なお、特に記載がない限り、本明細書中にある化学式中の記号が他の化学式においても用いられる場合、同一の記号は同一の意味を示す。また、本明細書中で、陽電子放出核種若しくは単一光子放出核種を用いて標識した化合物を、化合物の前に[標識核種]を付けて表記することがある。例えば、 ^{11}C 標識YM155を $[^{11}\text{C}]$ YM155と表記する。

発明の効果

[0020] 本発明の標識誘導体及びこれを含む画像診断用組成物は、YM155感受性腫瘍に対して良好な集積性を有し、陽電子断層撮影（PET）や単一光子断層撮影（SPECT）による腫瘍の画像化を可能とする。よって、本発明の標識誘導体及びこれを含む画像診断用組成物は、放射標識トレーサーとして、迅速かつ非侵襲的な、YM155感受性・非感受性患者の分別や、YM155感受性腫瘍の大きさやステージングの診断、更にはYM155やその他の抗腫瘍剤による治療効果の診断に使用できる。また、本発明の標識誘導体の改良製造方法は、ヒトでの臨床応用に好適な高い放射能を有する本発明の画像診断用組成物を製造するのに使用できる。

図面の簡単な説明

[0021] [図1]図1は、実施例4における、PC-3又はA549細胞による担癌マウスにおける $[^{11}\text{C}]$ YM155-aの組織・臓器分布を示すグラフである。棒グラフは平均値±標準誤差を示す（n=5）。

[図2]図2は、実施例4における、PC-3又はA549細胞による担癌マウスにおける $[^{11}\text{C}]$ YM155-a濃度の腫瘍/血液（T/B）及び腫瘍/筋肉（T/M）比を示すグラフである。棒グラフは平均値±標準誤差を示す（n=5）。

[図3]図3は、実施例4における、(A) PC-3細胞及び(B) A549細胞による担癌マウスのPPIS画像である。図中の矢印は腫瘍を示す。

[図4]図4は、実施例4における、摘出腫瘍スライスのオートラジオグラフィーの画像である（上段：A549、下段：PC-3、n=3）。

[0022] [図5]図5は、実施例5における、6種の担癌マウスにおけるYM155の抗腫瘍効果を示すグラフである。折れ線グラフは平均値±標準誤差を示す (n=5)。○はコントロールとして生理食塩水の投与群を、●はYM155 (2 mg/kg、但しA549のみ 5mg/kg)の投与群を、それぞれ示す。

[図6]図6は、実施例5における、6種の担癌マウスにおけるPET画像である。図中の矢印は腫瘍を示す。

[図7]図7は、実施例5における、6種の担癌マウスにおける抗腫瘍効果と ^{110}C YM155-bの腫瘍集積との相関を示すグラフである。

[0023] [図8]図8の(A)は、実施例5における、腫瘍集積性で群分けした場合の抗腫瘍効果の平均値を示すグラフであり、(B)は、実施例5における、YM155感受性で群分けした場合の腫瘍集積の平均値を示すグラフである。棒グラフは平均値±標準誤差を示す (但しn=2の場合は平均値のみを示す)。

[図9]図9は、実施例6における、in vitroでの腫瘍細胞における(A)YM155、並びに(B)F-YM155の取り込みを示すグラフであり、○はPC-3細胞、●はA549細胞の結果をそれぞれ示す。折れ線グラフは平均値±標準誤差を示す (n=3)。

発明を実施するための形態

[0024] 以下、本発明を詳細に説明する。

本発明において、「ハロゲン原子」としては、F、Cl、Br及びI原子が挙げられ、「ハロゲンイオン」としては、これらのイオンが挙げられる。

「カウンターアニオン」としては、イミダゾリウムカチオンのカウンターアニオンとして生理的に許容されるアニオンであれば、特に制限はなく、好ましくは、ハロゲンイオン、有機スルホン酸イオン (例えば、メタンスルホン酸イオン、エタンスルホン酸イオン、ベンゼンスルホン酸イオン、トルエンスルホン酸イオン等)、酢酸イオン、トリフルオロ酢酸イオン、炭酸イオン、硫酸イオン等の、1価若しくは2価のアニオンが挙げられ、特に好ましくはハロゲンイオンである。ある態様としては、カウンターアニオンは、 Cl^- 、 Br^- 及び I^- である。ある態様としては、カウンターアニオンは、 Cl^- 及び Br^- で

ある。ある態様としては、カウンターアニオンは、 Cl^- である。別の態様としては、カウンターアニオンは、 Br^- である。

本発明の標識誘導体において、その構成する炭素、窒素及び酸素原子の少なくとも1つが陽電子放出核種である場合、当該陽電子放出核種としては、例えば ^{11}C 、 ^{13}N 若しくは ^{15}O 原子が挙げられる。

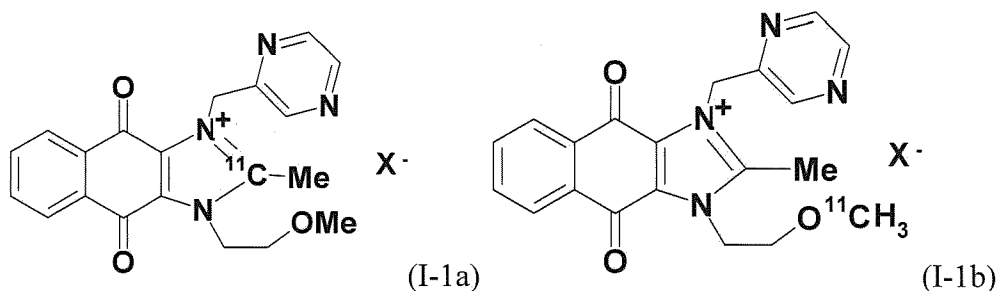
[0025] 一方、陽電子放出核種若しくは単一光子放出核種であるハロゲン原子或いは該ハロゲン原子を含む官能基が少なくとも1つ導入された本発明の標識誘導体において、陽電子放出核種若しくは単一光子放出核種であるハロゲン原子としては、 ^{18}F （陽電子放出核種）、 ^{123}I （単一光子放出核種）、 ^{124}I （陽電子放出核種）、 ^{131}I （単一光子放出核種）、 ^{75}Br （陽電子&単一光子放出核種）、 ^{76}Br （陽電子放出核種）、 ^{77}Br （陽電子&単一光子放出核種）、および ^{82}Br （単一光子放出核種）原子が挙げられ、該ハロゲン原子が式（1）の化合物の置換可能な部位に直接置換基として導入されていてもよく、又は、該ハロゲン原子を含む官能基、例えば、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基として、式（1）の化合物の置換可能な部位に置換基として導入されていてもよい。

ここにハロゲノアルキル基としては、ハロゲン原子が1～3個置換した炭素数1～3個の低級アルキル基であり、ハロゲノアルコキシ基としては、ハロゲン原子が1～3個置換した炭素数1～3個の低級アルコキシ基である。好ましい官能基としては、フロオロメチル、フルオロエチル、フルオロメトキシ並びにフルオロエトキシ基が挙げられる。

[0026] ある態様としては、その構成する炭素原子の1つが ^{11}C で標識されている、陽電子放出核種標識誘導体であって、 ^{11}C はいずれの位置にあってもよく、例えば、下式（1-a）及び（1-b）で示される誘導体が挙げられる。

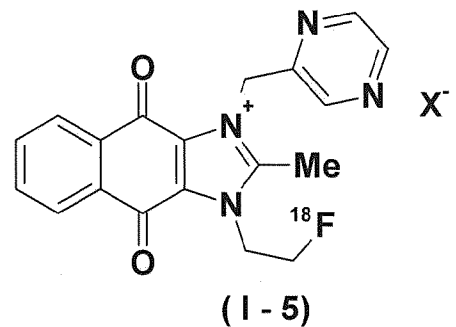
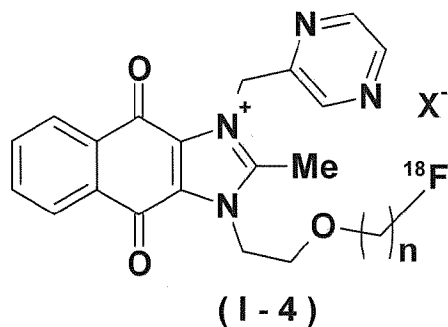
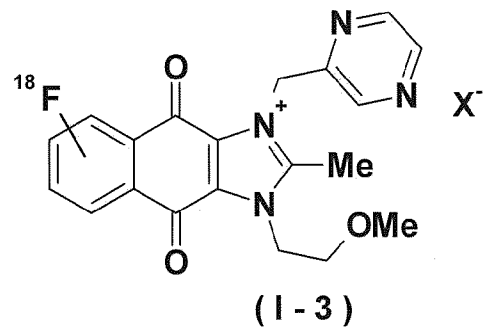
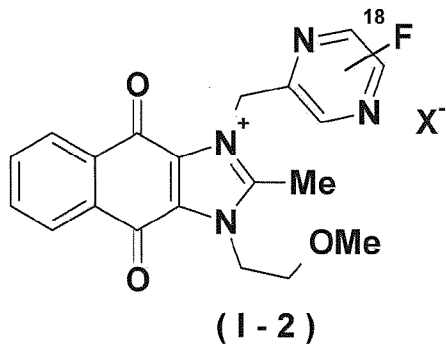
[0027]

[化7]



[0028] 他の態様としては、 ^{18}F もしくははこれを含む官能基が導入された陽電子放出核種標識誘導体であって、 ^{18}F もしくははこれを含む官能基はいずれの位置に導入してもよく、例えば、 ^{18}F を導入した標識誘導体としては下式(I-2)及び(I-3)で示される誘導体が、 ^{18}F を含む官能基を導入した標識誘導体としては、下式(I-4)及び(I-5)で示される誘導体が挙げられる。ある態様としては、式(1)の化合物のメトキシ基を ^{18}F もしくははこれを含む官能基で置換した陽電子放出核種標識誘導体である。別の態様としては、式(1)の化合物のメトキシ基を、 ^{18}F もしくは ^{18}F 標識(以下、 ^{18}F と記載する)フルオロアルコキシ基(例えば、フルオロメチル基、フルオロエチル基)で置換した陽電子放出核種標識誘導体である。

[化8]



(上記式中、nは1若しくは2を示す。)

本発明の標識誘導体は、生体内に投与された際に、ほとんどが未変化体のまま尿中に排泄され、代謝による影響を受けにくい点でトレーサーとして有利である。また、水に対する溶解度が大きく、濃縮後、生理食塩水で調整することにより、容易に注射用液剤を得ることが可能であり、画像診断用組成物の調整に有利である。

[0029] 本発明の標識誘導体は、放射標識トレーサーとしてPETやSPECT等に使われる。本発明の標識誘導体は、生体内でサバイビン感受性腫瘍へ集積性を有し、PET、SPECT及び同様の画像化方法によるその腫瘍の画像化を可能にするものである。小動物試験においてはin vivoでの画像診断手段として、小動物用PETシステムに加えて、断層像ではなく平面集積画像を取得する装置Planar Positron Imaging System (PPIS)にも使用することができる。更には、摘出臓器の切片における画像解析手段であるオートラジオグラフィーや、γカウンターを用いた摘出臓器における集積性の評価にも利用できる。

本発明の標識誘導体に使用される陽電子放出核種若しくは単一光子放出核

種としては、PET用には、 ^{11}C （半減期20.4分）、 ^{13}N （半減期9.96分）、 ^{15}O （半減期2.07分）、 ^{18}F （半減期109.7分）、 ^{76}Br （半減期16.2時間）等が好ましい。SPECT用としては、前述の核種に加えて ^{123}I 等のより半減期の長い核種も好適である。陽電子放出核種の中でも、臨床PET試験として半減期が適当であること、標識しやすいことから、 ^{11}C 及び ^{18}F が特に好ましい。

一般的には、これらの核種はサイクロトロンと呼ばれる装置により產生させる。產生核種に応じた產生方法及び装置が選択できる。そのようにして產生された核種を用いて、式（I）の化合物を標識することができる。 ^{11}C などの半減期が短い核種を用いる場合は、使用する施設内などに設置された（超）小型サイクロトロンから所望の核種を得て、当該分野において公知の方法により本発明の標識誘導体を製造し、画像診断用組成物を作製することができる。

[0030] YM155はイミダゾール環の1位及び3位がそれぞれ置換低級アルキルによって置換され、イミダゾリウムカチオンを形成し、当該カチオンが臭化アニオンとイオン対を形成している化合物である。本発明の標識誘導体も同様にイミダゾリウムカチオンを形成し、カウンターアニオン（ X^- ）とイオン対を形成している。本発明の標識化合物が水性溶剤に溶解している場合は、カウンターアニオン（ X^- ）とイオン対を形成しておらず、 X^- は存在しない。

また、YM155はカチオンの非局在化による互変異性体を有することが知られており、本発明の標識誘導体も同様に互変異性体を有している。本発明の標識誘導体としては、これらの異性体の分離したもの、あるいは混合物が包含される。

本発明の標識誘導体は前記カウンターアニオンとの塩以外に、条件によっては塩を形成する場合があり、本発明にはこれらの塩も包含される。ここに、塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加

塩等が挙げられる。

更に、本発明の標識誘導体は、水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質として提供される場合もあり、本発明はこれらを包含する。

[0031] (製造法)

当該分野において公知の方法により、所望の核種を用いて前記式(1)で示される1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム若しくはその塩の標識誘導体を製造することができる。1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム若しくはその塩の製造法は、国際公開01/60803号ならびに国際公開2004/092160号に具体的に記載される。

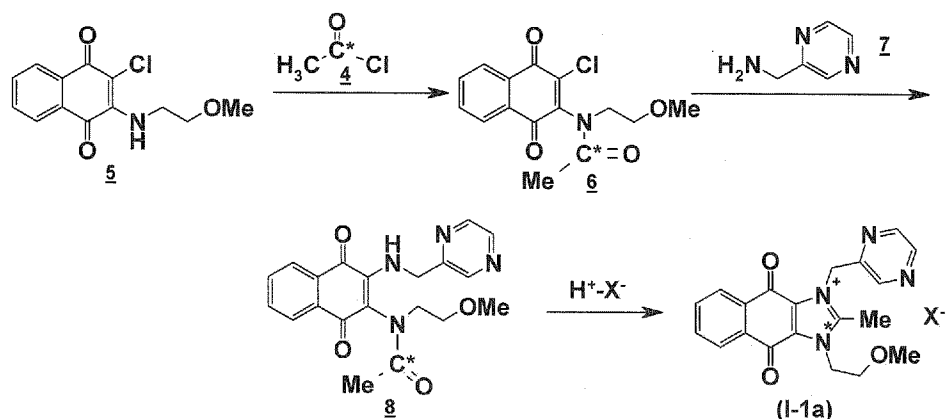
その構成する原子が陽電子放出核種である場合は、所望の箇所に目的の陽電子放出核種、例えば ^{11}C 、 ^{13}N 若しくは ^{15}O 原子が位置するよう原料化合物と合成ルートを選択することができる。

(合成法1)

^{11}C を導入した化合物(I-1a)は、例えば、国際公開01/60803号に記載される以下の合成ルートにより製造することができる。なお、式中の*は陽電子若しくは単一光子放出核種の存在を示す。ここに、化合物(5)と標識した塩化アセチル(4)とを不活性溶媒中、強酸存在下で反応させ、次に得られた化合物(6)を不活性溶媒(例えばベンゼン等)中、反応対応量若しくは過剰量の化合物(7)と反応させる。必要に応じ、酸補足剤として適当な無機塩基(炭酸カリウム等)又は有機塩基(トリエチルアミン等)を使用して、常温乃至加温下にて行うのが有利である。続く環化工程は、不活性溶媒(例えばアルコール系溶媒)中、反応対応量又は過剰量の酸を用い、常温乃至加温下にて行うのが有利である。

[0032]

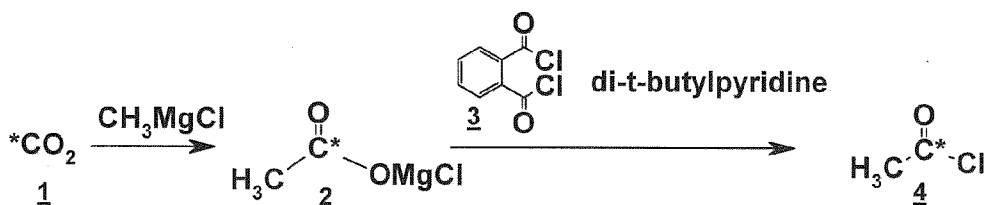
[化9]



(原料の合成 1)

ここに、標識した塩化アセチル(4)は、サイクロトロンにより產生させた^[11] C¹⁴CO₂を用いて、グリニャール試薬溶液中に導入し反応させ、更にフタロイルジクロリドで処理して製造することができる。

[0033] [化10]

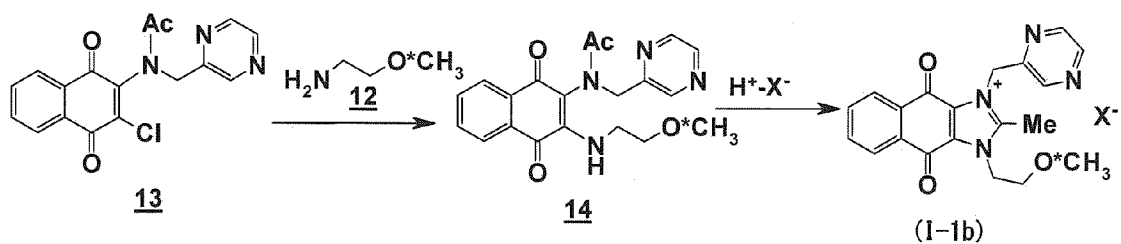


[0034] (合成法 2)

化合物(I-1b)は、例えば国際公開01/60803号に記載される以下の合成ルートにより製造することができる。ここに、第一工程の置換反応は、不活性溶媒(例えばベンゼン等)中、反応対応量の化合物(13)及び(12)又はいずれか一方を過剰量用い、必要に応じ、酸補足剤として適当な無機塩基(炭酸カリウム等)又は有機塩基(トリエチルアミン等)を使用して、常温乃至加温下にて行うのが有利である。続く第二工程の環化反応は、不活性溶媒(例えばアルコール系溶媒)中、反応対応量又は過剰量の酸を用い、常温乃至加温下にて行うのが有利である。

[0035]

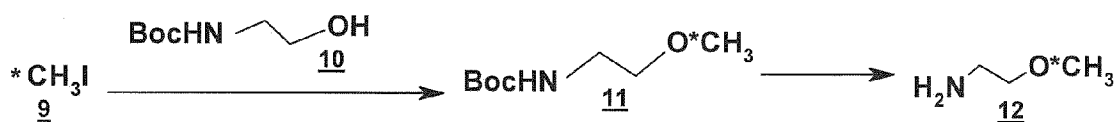
[化11]



[0036] (原料の合成2)

ここに、標識化合物(12)は、以下の当業者によく知られた方法により製造することができる。具体的には、アミノ基を保護した2-アミノエタノールと、サイクロトロンより產生させた $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ から常法により製造した $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ を反応させ、続いて脱保護反応に付すことにより化合物(12)を製造することができる。

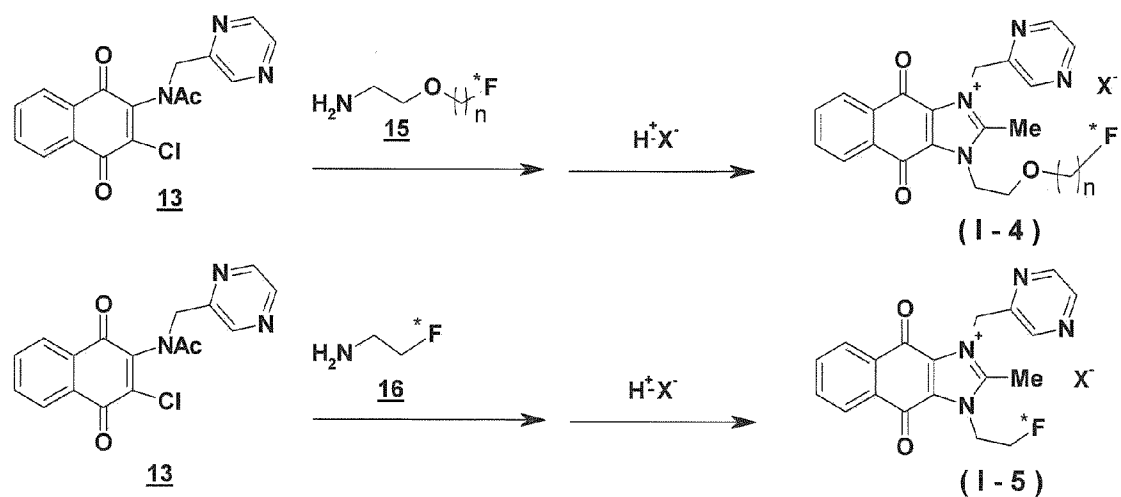
[0037] [化12]



[0038] (合成法3)

化合物 (I-4) 及び (I-5) は、例えば、前記合成法 2 と同様にして製造することができる。

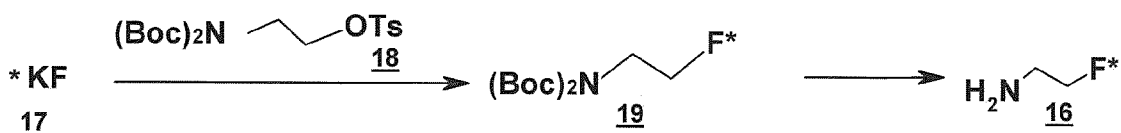
[0039] [化13]



(原料の合成3)

ここに、化合物(15)及び(16)はサイクロトロンにより產生させた ^{18}F 標識(以下、 ^{18}F]と表記する) Fイオン水溶液を陰イオン交換樹脂に吸着させ、炭酸カリウム水溶液で溶出させて ^{18}F]KFとして得、これを用いて製造することができる。例えば、化合物(16)は、 ^{18}F]KF(17)を化合物(18)と反応させて、続いて脱保護反応に付すことにより製造することができる。

[0040] [化14]



[0041] また、化合物(I-2)及び(I-3)は、求電子置換反応等の当業者に公知の方法で芳香環に ^{18}F を導入し、国際公開01/60803号に記載される製造方法並びに当業者に公知の方法を用いて、製造することができる。

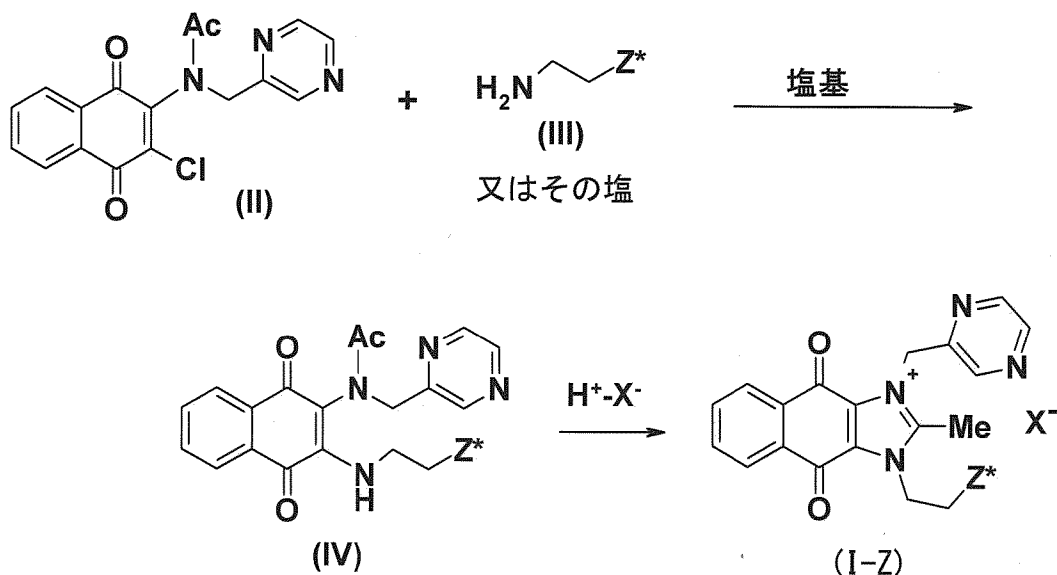
[0042] 公知の方法を用いて製造した本発明の標識誘導体は、適切な量を含む画像診断用組成物に調整され、ヒト若しくは哺乳動物に投与される。例えば、後記実施例1で得られた ^{11}C による標識化合物は、放射能が129.5MBqであり、マウス等の小動物における使用に好適である。

一方、本発明の標識誘導体をヒトの腫瘍の画像診断用組成物として用いる場合は、より高い放射能が必要となる。公知の製造方法における収率は低く、高い放射能を得るためには大量の原料を用いて合成することが要求され現実的ではない。標識核種はそれぞれの物理的半減期を有し、放射能が時間の経過とともに減少することから、合成に要する時間が短くしかも高い放射化学的収率を与える製法が必要である。殊に ^{11}C による標識化合物は、半減期が20.4分と短く、汎用の設備を用いて一度の合成で、高い放射能、例えば、0.5GBq以上、好ましくは1GBq以上、より好ましくは1.5GBq以上の放射能を与える標識化合物を短時間で且つ収率良く得られる製法が求められる。

本発明者等は、更に検討を重ねた結果、高い放射能を保持した標識誘導体を簡便に製造できる改良合成法を見出した。

[0043] (改良合成法)

[化15]



[0044] 本合成法は、本願の標識誘導体 (I-1b)、(I-4) 及び (I-5) を得るための改良製造法であり、第一工程の塩基の選択に特徴を有する。トリエチルアミン等の強塩基 (pKaが大きい塩基) の存在下で、化合物 (II) と化合物 (II I) 又はその塩との置換反応が良好に進行するものの、化合物 (II) や化合物 (IV) は強塩基で分解しやすく副生成物の増加とその後の精製工程の煩雑化を招き、目的物の収率が頭打ちとなることが分かった。しかしながら、N,N-ジベンジルアミノエタノール等の弱い塩基 (pKaが小さい塩基) では分解は抑制できるものの、置換反応の進行が遅く、短時間の反応では収率が低いものであった。意外にも、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルベンジルアミン及びジベンジルアミンから選択される1以上の塩基を用いた場合に、反応速度を良好に保ったまま、副生成物の産生を抑制でき、結果として、放射化学的収率が大幅に向上し、比放射能の高い本発明の標識化合物を得ることが出来ることを見出した。また、これらの塩基に塩基全体に対して40%(v/v)以下のトリエチルアミンを組み合わせることによって、反応速度をより速くでき、一方で、副生成物の量は増えるものの精製工程に影響しない範囲に抑えることが可能であることも見出した。ある態様としては、該塩基は、30%以下の容積比でトリエチルアミンを含んでいてもよい、N-メチルモルホリン、N,N-

ジメチルベンジルアミン及びジベンジルアミンから選択される 1 以上の塩基であり、別の態様としては、該塩基は、25%以下の容積比でトリエチルアミンを含んでいてもよい、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルベンジルアミン及びジベンジルアミンから選択される 1 以上の塩基である。更に別の対応としては、該塩基は、40%以下、30%以下、或いは25%以下の容積比でトリエチルアミンを含んでいてもよいN-メチルモルホリンである。更に別の態様としては、該塩基は、N-メチルモルホリンである。

[0045] 塩基は反応を良好に進行するのに適した量を用いればよく、例えば、原料化合物 (II) 5mgに対して、10~100 μ L、ある態様としては、20~80 μ L、別の態様としては、30~60 μ Lである。更に別の態様としては40 μ L、50 μ L又は60 μ Lである。

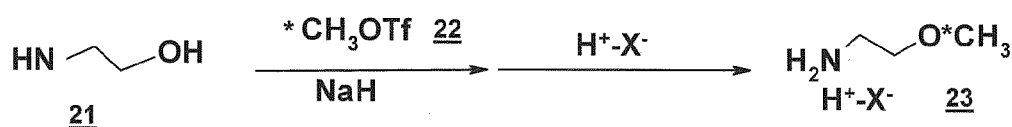
反応は、反応に不活性な溶媒中で、ある態様としては、プロピオニトリル、アセトニトリル等のニトリル系溶媒中で、数分間、例えば2~6分間、別の態様としては3分、4分又は5分間、加温下で、ある態様としては100°C加熱下で、行うことが好ましい。

[0046] 続く第二工程の環化反応は、第一工程の反応混合物に過剰量の酸、具体的には、2~5 Mの塩酸水溶液若しくは臭化水素酸水溶液を過剰量加えて、行うことが有利である。ある態様としては、3~5 Mの臭化水素酸水溶液を過剰量加え、数分間、例えば2~6分、別の態様としては3分、4分又は5分間、加温下、ある態様としては100°C加熱下で、反応させることが好ましい。

[0047] ^{11}C による標識化合物は、半減期が20.4分と短く、短時間の反応及び短時間の精製により高収率で標識化合物を合成する方法が求められることから、原料である標識2-メトキシエタンアミン (23) の合成について更に検討を行った。

(原料の合成4)

[化16]



[0048] 当該合成法は、窒素気流下で、水素化ナトリウムと2-アミノエタノールを含むTHF等の反応に不活性な溶媒に、サイクロトロンにより產生させた $[^{11}\text{C}]$ CO_2 から定法により得た $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ を 200°C に加熱された銀トリフレート (AgOTf 、ここに、 Tf は SO_2CF_3 である) カラムに通して得られた $[^{11}\text{C}]\text{メチルトリフレート}$ ($[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{OTf}$) (22) をバブリングし捕捉し反応させて、0-メチル化を行う方法である。次に、過剰量の酸を加えて完全に中和して、標識2-メトキシエタンアミン (23) を酸付加塩として得る。完全に中和することが、後の反応における副生成物の生成を抑制する上で有利である。

当該方法は脱保護工程を有さず、反応時間を短縮化し収率良く標識原料を得られる点で有利である。

[0049] このようにして製造された本発明標識誘導体の単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

本発明の標識化合物の精製は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で行うことが有利である。具体的には、YM155の分離に有利なODSカラム (例えば、YMC-Pack Pro C18 (YMC Co., Ltd., Kyoto, Japan)) を用いて、移動相として、例えば、0.04 M塩酸：アセトニトリル=80:20を用いて行うことができる。

[0050] 本発明の画像診断用組成物は、前記標識誘導体を少なくとも1つの製薬学的に許容される担体と組み合わせることにより製造することができる。本発明の画像診断用組成物は、静脈内投与に適した剤型であることが好ましく、例えば、静脈内投与のための注射剤である。ここに注射剤としては、無菌の水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤を含有するものが挙げられる。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80 (商品名) 等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤を含んでもよい。これらは

例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解、懸濁して使用することもできる。ある態様としては、本発明の画像診断用組成物は、静脈内投与用の注射剤である。別の態様としては、水性の液剤である。

[0051] 本発明の画像診断用組成物を臨床で使用する場合は、投与前に品質検査を行う必要がある。例えば、 ^{18}F -FDGの場合は、組成物を製造した後に、HPLCによる純度（放射化学的純度、化学的純度）やフィルターの完全性試験（無菌化する際に使用したフィルターの検査）、発熱性試験（エンドトキシン検査）等の検査が必要とされ（核医学、38巻2号131-137頁、2001）、検査項目にもよるが、通常20～30分程度の検査時間を必要とする。本発明の画像診断用組成物についても、同様の品質検査を行いた後にヒトに投与すべきである。画像診断用組成物を調整する際には、当該品質検査に要する時間内に減少する放射能を考慮して調整する必要がある。例えば、 ^{11}C により標識された本発明の画像診断用組成物においては、投与時に必要とされる放射エネルギーの数倍、最低でも2～3倍の放射能を有する組成物を調整する必要がある。よって、調整時（品質検査前）のヒトの腫瘍の画像診断用である ^{11}C により標識された画像診断用組成物は、0.5 GBq以上、ある態様としては、1GBq以上、別の態様としては、1.5GBq以上の放射能を有している事が望ましい。

[0052] 本発明の画像診断用組成物は、使用する撮影法（PET、SPECT等）、疾患の種類、患者の年齢・状態、検査部位、画像化の目的によって投与量を調整して使用できる。本発明の画像診断用組成物は、検出可能な量の標識誘導体を包含する必要があるが、患者の被曝量については十分に注意を要する必要がある。例えば、 ^{11}C により標識された本発明の画像診断用組成物を患者に投与する場合（品質検査後）の放射エネルギーとしては、約100～2000メガベクレル(MBq)であり、ある態様としては185～1000MBq、別の態様としては、約370～740MBqである。これを1回もしくは複数回に分けて投与するか、持続的に点滴投与する。

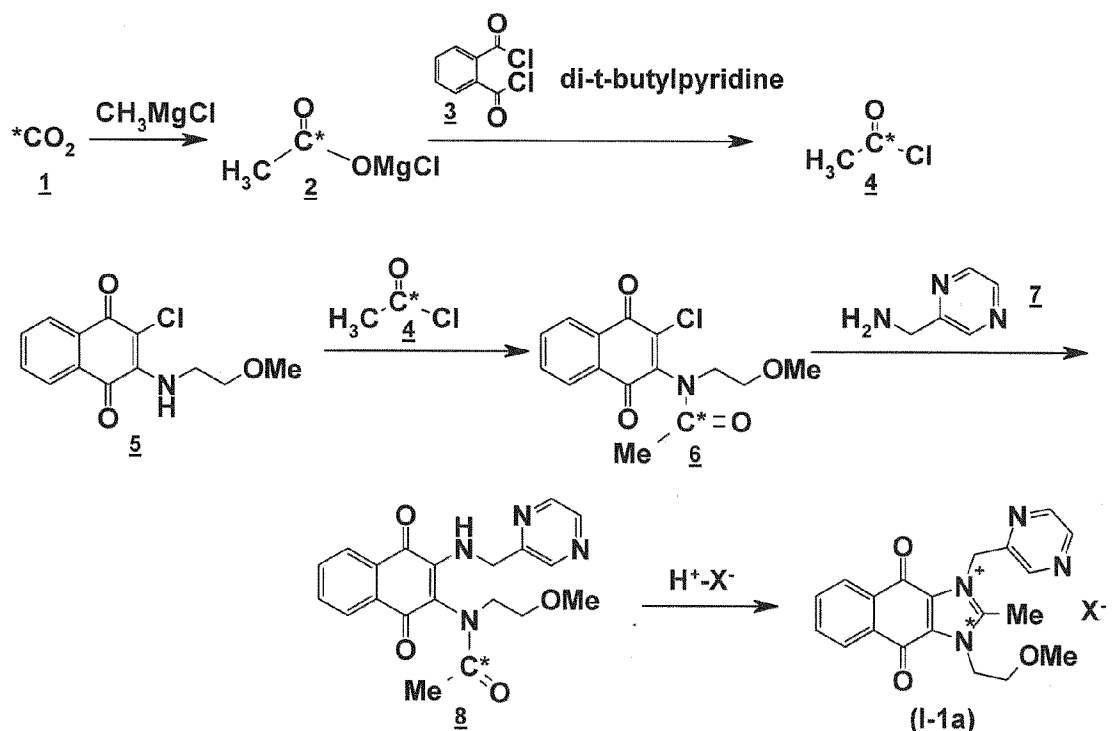
[0053] 本発明は、画像診断用組成物を作成するための原料化合物と少なくとも一つの標識するための試薬とを包含するキットを包含する。ある態様としては、本発明の標識誘導体の迅速な合成のためのキットである。キットは、本発明標識誘導体を製造するための中間体化合物と、陽電子放出同位体を含む標識するための試薬を包含し、必要時に画像診断用組成物を作製するために使用できる。また、当該分野で公知のような、反応容器、反応容器に同位体物質を移すための装置、生成物を過剰の反応物から分離するための前もって充填された分離カラム、遮蔽物等のような、器具類をも含み得る。

実施例

[0054] 以下、実施例に基づき、本発明の標識誘導体の製造法並びにその効果をさらに詳細に説明する。なお、実施例中のCiは、放射能の単位キュリー（1 Ci = 3.7×10^{10} Bq）を示す。

実施例 1

[化17]

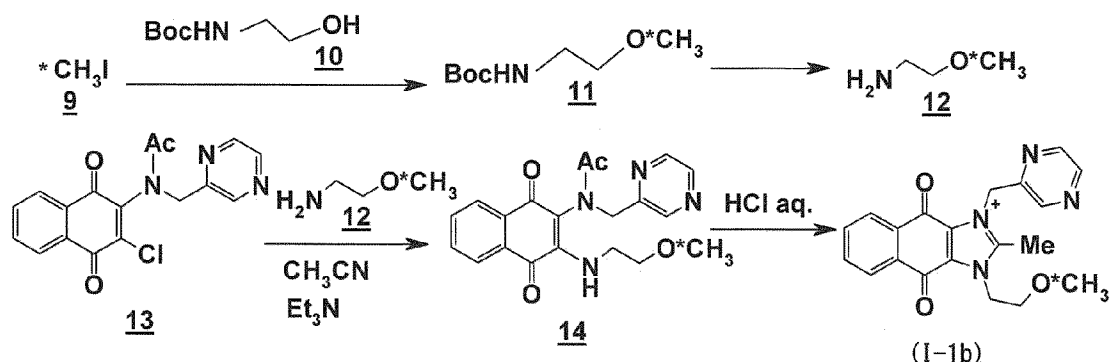


サイクロトロンから製造された $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ (1.5 Ci) を N_2 ガスをキャリアーガス

として、あらかじめ -20°C に冷却した 0.5 M 塩化メチルマグネシウム（ジエチルエーテル中）（ 0.3 mL ）に導入した。フタロイルジクロリド（ 0.15 mL ）、2,6-ジ-*t*-ブチルピリジン（ 0.27 mL ）を加えて攪拌した後、 40°C で窒素バブリングすることによりジエチルエーテルを除いた。続いて反応溶液を 140°C まで加温しながら $[^{11}\text{C}]$ 塩化アセチルとして蒸留し、あらかじめ -30°C に冷却しておいた2-クロロ-3-[(2-メトキシエチル)アミノ]-1,4-ナフトキノン（ 10 mg ）、フルオロスルホン酸（ $6\mu\text{L}$ ）及びアセトニトリル（ 0.3 mL ）の溶液に導入し、 80°C で3分間反応させた。続いて2-アミノメチルピラジン（ $80\mu\text{L}$ ）、エタノール（ 0.3 mL ）及び水（ 0.3 mL ）の溶液を反応液に加えて 80°C で3分間反応させた後、 4M 塩酸（ 0.9 mL ）を加えて 100°C で5分間反応させた。得られた反応溶液をHPLCで精製した（移動相： 0.04 M 塩酸：アセトニトリル=80:20，カラム：YMC-Pack Pro C18, S- $5\mu\text{m}$, 12 nm , $10\times 250\text{ mm}$ (YMC Co., Ltd., Kyoto, Japan), 流速： 4 mL/min ）。得られた $[^{11}\text{C}]$ 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1*H*-ナフト[2,3-*d*]イミダゾール-3-イウム分画を濃縮し、生理食塩水（ 3.0 mL ）を加え、滅菌フィルター（sterile filter; Millipore GS）にてろ過し、 $[^{11}\text{C}]$ 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1*H*-ナフト[2,3-*d*]イミダゾール-3-イウムを含む注射用液剤を得た（ 3.5 mCi 、 129.5 MBq ）。照射からの総合成時間は48分、最終工程までの放射化学的収率（decay corrected radiochemical yield）は1%、放射化学純度（radiochemical purity）は99%以上、比放射能（specific radioactivity）は $14\text{ GBq}/\mu\text{mol}$ であった。

[0055] 実施例 2

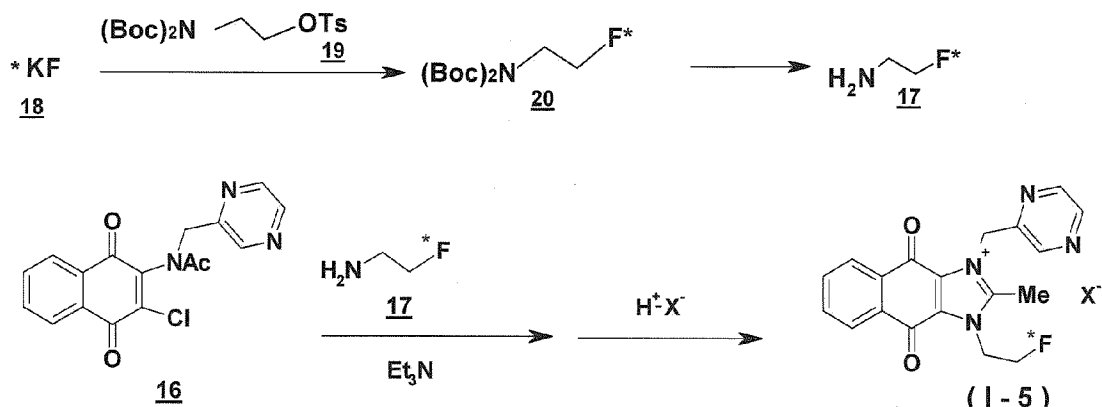
[化18]



[0056] サイクロトロンから得られた $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ から CH_3I 自動合成装置を用いて $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ を製造し (1.3 Ci)、あらかじめ -20°C に冷却しておいたN-t-ブトキシカルボニルアミノエタノール(2 mg)、60% 水酸化テトラn-ブチルアンモニウム($10\ \mu\text{L}$)及びアセトニトリル(0.2 mL)の溶液に導入した後 5°C で3分間反応させた。得られた反応溶液にトリフルオロ酢酸 (0.1 mL)を加えて、 70°C で4分間加熱した後、減圧濃縮した。濃縮残渣にN-(3-クロロ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソ-2-ナフタレニル)-N-(2-ピラジルメチル)アセタミド(5 mg)、トリエチルアミン($40\ \mu\text{L}$)及びアセトニトリル(0.3 mL)を加えて 80°C で5分間加熱した。続いて4M塩酸(0.8 mL)を加えて 100°C で5分間反応させた。得られた反応溶液をHPLCで精製した (移動相: 0.02 M 塩酸 : アセトニトリル=80:20, カラム: YMC-Pack Pro C18, S- $5\ \mu\text{m}$, 12 nm, $10\times 250\ \text{mm}$, 流速: 4 mL/min)。得られた $[^{11}\text{C}]$ 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム分画を濃縮し、生理食塩水(3.0mL)を加え、滅菌フィルター(sterile flter; Millipore GS)にてろ過し、 $[^{11}\text{C}]$ 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウムを含む注射用液剤を得た(13mCi、481MBq)。照射からの総合成時間は50分、最終工程までの放射化学的収率は5%、放射化学純度は99%以上、比放射能は56GBq/ μmol であった。

[0057] 実施例 3

[化19]



[0058] サイクロトロンから得られた $[^{18}\text{F}]$ -イオン水溶液をあらかじめコンディショニングしておいた陰イオン交換樹脂 (Sep-Pak QMA) に吸着させた後、20 mM 炭酸カリウム水溶液 (1 mL) で溶出した。4,7,13,16,21,24-ヘキサオキサ-1,10-ジアザビシクロ[8.8.8]ヘキサコサン (20 mg)、アセトニトリル (1 mL) を溶出液に加えて 120°C で減圧濃縮した。さらに濃縮液にアセトニトリルを加え減圧濃縮した。この操作を2回繰り返した。得られた濃縮残渣にN,N-ジ-*t*-ブトキシカルボニルアミノエチルトシレート (30 mg) 及びアセトニトリル (2.0 mL) を加えて 95°C で10分間加熱した。反応溶液をHPLCで精製した (移動相: 水 : アセトニトリル = 35 : 65, カラム: YMC-Pack Pro C18, S- $5\mu\text{m}$, 12 nm, 10×250 mm, 流速: 4 mL/min)。得られた $[^{18}\text{F}]$ N,N-ジ-*t*-ブトキシカルボニルフルオロエチルアミン分画にトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) 及び水 (0.5 mL) を加えて 100°C で5分間加熱した。反応溶液を減圧濃縮し、N-(2-クロロ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソ-2-ナフタレニル)-N-(2-ピラジルメチル)アセタミド (10 mg)、トリエチルアミン (40 μL) 及びアセトニトリル (2.0 mL) を加えて 75°C で5分間加熱した。続いて4M塩酸 (0.8 mL) を加えて 100°C で5分間反応させた。得られた反応溶液をHPLCで精製した (移動相: 0.02M 塩酸 : アセトニトリル=80:20, カラム: YMC-Pack Pro C₁₈, S- $5\mu\text{m}$, 12 nm, 10×250 mm, 流速: 4 mL/min)。得られた $[^{18}\text{F}]$ 1-(2-フルオロエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム分画を濃縮し、生理食塩水を加えて滅菌フィルター (sterile filter; Millipore

GS)にてろ過し、 $[^{18}\text{F}]$ 1-(2-フルオロエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウムを含む液剤を得た(1.9 mCi、70.3MBq)。照射からの総合成時間は106分、最終工程までの放射化学的収率は0.5%、放射化学純度は99%以上、比放射能は46GBq/ μmol であった。

[0059] 実施例 4

YM155高感受性株であるPC-3細胞と低感受性株であるA549細胞による担癌マウス2群を用いて、実施例1で得た ^{11}C で標識化した化合物(I-1a) (以下、 $[^{11}\text{C}]$ YM155-aと略記する)の液剤を用いて $[^{11}\text{C}]$ YM155-aの腫瘍移行性試験を実施した。

10%血清含む最適培地で培養したPC-3細胞とA549細胞をそれぞれ50%マトリジェル/PBS溶液に懸濁し、 3×10^6 cells/0.1 mL/mouseでヌードマウスの右大腿皮下に移植した。ノギス測定によって、腫瘍体積の平均が約250 mm^3 であることを目安として、群内群間のばらつきが小さくなるように群分けして試験に用いた。

次に、 $[^{11}\text{C}]$ YM155-a溶液をマウス尾静脈内に投与し、投与40分後にマウスを断頭して、腫瘍、血液、筋肉、肝臓、腎臓をそれぞれ摘出し、その重量とガンマカウンターによる放射能を測定して薬剤移行性を算出した。1群あたり5匹での測定を行った。

$[^{11}\text{C}]$ YM155-aの腫瘍移行性に関する画像データとして、気化麻酔下の担癌マウス(1匹/群)を非侵襲的にPlanar Positron Imaging System (PPIS) (浜松ホトニクス社製)を用いて、 $[^{11}\text{C}]$ YM155-a溶液(約5 MBq)の尾静脈内投与後から最大60分間までの10分間毎の連続撮像を行った。

さらに、 $[^{11}\text{C}]$ YM155-aの投与40分後に担癌マウスから腫瘍を摘出しスライスしたものをオートラジオグラフィーにて $[^{11}\text{C}]$ YM155-aの集積に基づく画像を取得した。1群あたり3匹での測定を行った。

[0060] (結果)

表1及び図1～2に $[^{11}\text{C}]$ YM155-aの組織・臓器分布の結果を示す。図3にPPI

Sによる画像を、図4にオートラジオグラフィー画像をそれぞれ示す。

[表1]

		%ID/g					
		血液	肝臓	腎臓	筋肉	腫瘍	盲腸
PC-3	平均	0.24	3.68	5.13	0.26	6.13	6.23
	SD	0.05	0.96	2.06	0.11	1.25	1.57
	SE	0.02	0.43	0.92	0.05	0.56	0.70
A549	平均	0.33	5.10	8.12	0.24	1.15	8.10
	SD	0.05	1.12	1.55	0.06	0.13	0.62
	SE	0.02	0.50	0.69	0.03	0.06	0.28

		SUV						T/B	T/M
		血液	肝臓	腎臓	筋肉	腫瘍	盲腸		
PC-3	平均	0.06	0.89	1.26	0.06	1.46	1.47	26.5	25.6
	SD	0.01	0.26	0.58	0.03	0.28	0.25	6.4	8.1
	SE	0.00	0.12	0.26	0.01	0.13	0.11	2.9	3.6
A549	平均	0.08	1.29	2.08	0.06	0.29	2.06	3.5	4.9
	SD	0.01	0.25	0.46	0.02	0.03	0.15	0.3	0.8
	SE	0.01	0.11	0.21	0.01	0.02	0.07	0.1	0.4

[0061] ここに、表1、図1及び2において、%ID/gは投与した全放射能（ID：injected dose）の何%がg当り組織・臓器に分布するかを示す相対的濃度値（組織放射能濃度（Bq/g）を投与量（Bq）で除して算出した値）を、SUVは投与した全放射能が全身に均一に分布したときを1とする相対的濃度値（%ID/gをマウス体重(g)で除して算出した値）を、T/Bは ^{11}C]YM155-a濃度の腫瘍/血液比を、及び、T/Mは ^{11}C]YM155-a濃度の腫瘍/筋肉比をそれぞれ示す。

表1、図1及び2より、YM155高感受性株、すなわちYM155による抗腫瘍効果が高いPC-3では、YM155低感受性株、すなわち抗腫瘍効果が低いA549と比較して、 ^{11}C]YM155-aの腫瘍組織中濃度が約5倍高い値であることが示された。また、 ^{11}C]YM155-a濃度の腫瘍/血液(T/B)比、並びに腫瘍/筋肉(T/M)比より、高感受性株であるPC-3ではT/BおよびT/Mのいずれも低感受性株であるA549と比較して格段に高い値を示し、YM155の抗腫瘍効果(感受性)と ^{11}C]YM155-aの腫瘍への集積性に高い相関が見られることが確認された。

図3の(A)PC-3細胞及び(B)A549細胞による担癌マウスのPPIS画像において、コントロールとして左足の画像を用いて、左右足の集積比を測定したとこ

ろ、PC-3で1.71、A549で1.17であった。YM155高感受性の腫瘍であることが知られるPC-3腫瘍では、 $[^{11}\text{C}]$ YM155-aの高い集積比を示し、実際の画像においてもYM155感受性腫瘍の存在が画像化により診断できることが確認された。

図4の摘出腫瘍によるオートラジオグラフィーの結果は、PC-3では高い集積が認められた一方でA549では低い集積であることを示し、図3のPPISを用いたの非侵襲的な担癌マウスの画像結果を強く支持した。

[0062] 実施例5

担癌マウスにおけるYM155の抗腫瘍効果と $[^{11}\text{C}]$ YM155の腫瘍移行性に関する相関を詳細に調べるため、PC-3細胞、A375細胞、CaLu-6細胞、SK-MEL-5細胞、A549細胞そしてHCT-15細胞による6種の皮下移植担癌マウスを用いて、YM155の抗腫瘍評価試験と実施例2で得た ^{11}C を導入した化合物(I-1b)（以下、 $[^{11}\text{C}]$ YM155-bと略記する）の液剤を用いて腫瘍移行性試験を実施した。担癌マウスは、10%血清含む最適培地で培養したそれぞれの腫瘍細胞を50%マトリジェル/PBS溶液に懸濁し、 3×10^6 cells/0.1 mL/mouseでヌードマウスの右前肢付け根に皮下移植し作成した。

抗腫瘍評価試験では、2 mg/kgで7日間のスケジュールにてYM155を皮下持続投与し、ノギスによる腫瘍体積の変化にて抗腫瘍効果を評価した(n=5)。

腫瘍移行性試験では、担癌マウスの尾静脈内に約5 MBqの $[^{11}\text{C}]$ YM155-bを投与し、投与30分後から10分間のイソフルラン気化麻酔下における担癌マウスのPET画像を動物用PETカメラ（Inveon シーメンス社製）を用いて撮影した。PET画像は期待値最大化法(ordered subset expectation maximization, OSEM)にて再構成を行った後、担癌マウス腫瘍部分に関心領域(ROI)を設定し、 $[^{11}\text{C}]$ YM155-bの腫瘍集積 (Standardized Uptake Value (SUV)) を、ROIにおける放射能カウント (MBq/g) $\div$ [投与量 (MBq) /体重 (g)] として算出した(n=5)。

[0063] (結果)

YM155の抗腫瘍効果を図5に、 $[^{11}\text{C}]$ YM155-bを投与したPET画像をSUV値と共に図6に示す。YM155の抗腫瘍効果と $[^{11}\text{C}]$ YM155-bの腫瘍移行性の相関を図7

及び図8に示す。図7は、6種の担癌マウスにおける、図5で示すYM155の抗腫瘍効果（縦軸：阻害％）と、図6で示すPET画像からの $[^{11}\text{C}]$ YM155-bの腫瘍集積（横軸：SUV値）との相関を示す。また、図8（A）には、図7の相関から、 $[^{11}\text{C}]$ YM155-bの腫瘍集積（SUV値）の低い群（ $\text{SUV} < 0.3$ ；A549とHCT-15）と高い群（ $\text{SUV} > 0.3$ ；PC-3、A375、Calu-6及びSK-MEL-5）の2群に分け、それぞれの群における抗腫瘍効果（阻害％）の平均値を、図8（B）には、図7の相関から、YM155抵抗性（阻害％ $< 30\%$ ；A549とHCT-15）とYM155感受性（阻害％ $> 30\%$ ；PC-3、A375、Calu-6及びSK-MEL-5）の2群に分け、それぞれのPET画像からの $[^{11}\text{C}]$ YM155-bの腫瘍集積（PET SUV）の平均値を示した。

[0064] 図5より、それぞれの担癌マウスにおけるYM155の抗腫瘍効果として、PC-3、A375、Calu-6、SK-MEL-5は高感受性株群であり、A549とHCT-15は抵抗性株群であることが明らかであった。さらに、図6の $[^{11}\text{C}]$ YM155-b投与による担癌マウスのPET画像では、PC-3、A375、Calu-6、SK-MEL-5の腫瘍に高い $[^{11}\text{C}]$ YM155-bの集積が認められ、一方A549とHCT-15の腫瘍への集積は低かった。このように、 $[^{11}\text{C}]$ YM155-bを用いたPET画像より、YM155高感受性腫瘍に対しては $[^{11}\text{C}]$ YM155-bの集積が高く、YM155抵抗性腫瘍に対しては $[^{11}\text{C}]$ YM155-bの集積は低いことが確認された。腫瘍のYM155に対する感受性と、腫瘍への $[^{11}\text{C}]$ YM155-bの集積性をさらに詳細に解析すると、図7に示すように、YM155の抗腫瘍効果と $[^{11}\text{C}]$ YM155-bの腫瘍移行性の間には良好な相関が認められることが示された。図8の(A)より、SUV値が0.3より大きい腫瘍においては、SUV値0.3未満の腫瘍に比べ顕著に高い薬効が現れた、一方、(B)より、退縮率30%以上の高感受性腫瘍への $[^{11}\text{C}]$ YM155-bの集積量は、退縮率30%未満のYM155抵抗性腫瘍への集積量に比べて顕著に高いものであることが認められた。これらの結果は、その構成する炭素、窒素及び酸素原子の少なくとも1つが陽電子放出核種である本発明の標識誘導体を用いて、迅速かつ非侵襲的な、YM155感受性・非感受性患者の分別が可能であることを示す。更に、図6のPET画像より、YM155感受性腫瘍においては、本発明の標識誘導体が、腫瘍の大きさやステージングの診断、さらにはYM155やその他の抗腫瘍剤による治療効果の診断へも利用可能

であることが示される。

[0065] 実施例 6

まずYM155及び前記実施例 3 と同様の方法で製造した 1-(2-フルオロエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム（以下F-YM155と略記する）を用いて、*in vitro*培養細胞への取り込み試験を実施した。すなわち、YM155高感受性細胞株であるPC-3、抵抗性細胞株であるA549をそれぞれ6-well plateにて培養して、1 mMのYM155あるいはF-YM155を含む試験溶液にて規定時間インキュベーション後、細胞を0.1%ギ酸溶液800 μ Lにて回収した。細胞を超音波装置にて破碎して、細胞内取り込み量測定サンプルとした。細胞内YM155量、F-YM155量をLC-MS/MSにより定量した。細胞内への取り込み量はcleared volume (μ L/well) で示した。cleared volumeは、uptake amount (mol/well) を試験溶液の初期濃度(mol/L)で除した値である。

次に、前記実施例 3 で得た¹⁸Fを導入した化合物(I-5)（以下、[¹⁸F]YM155と略記する）を含む液剤を用いて、担癌マウスにおける腫瘍移行性試験を実施した。

YM155高感受性株であるPC-3細胞と低感受性株であるA549細胞による担癌マウス2群を用いて、[¹⁸F]YM155の腫瘍移行性試験を実施した。10%血清含む最適培地で培養したPC-3細胞とA549細胞をそれぞれ50%マトリジェル/PBS溶液に懸濁し、 3×10^6 cells/0.1 mL/mouseでヌードマウスの右大腿皮下に移植した。ノギス測定によって、腫瘍体積の平均が200-400 mm³であることを目安として、群内群間のばらつきが小さくなるように群分けして試験に用いた。[¹⁸F]YM155溶液（5~20 MBq）を皮下移植マウス（n=5）へ尾静脈内投与して60 分後にマウスを断頭して、筋肉、腫瘍、血液、肺、肝臓、腎臓、盲腸をそれぞれ摘出した。それらの組織重量を電子天秤で秤量して、放射エネルギーをガンマカウンターにより測定して、組織分布データを取得した。

[0066] （結果）

YM155とF-YM155の取り込み試験の結果を図 9 (A) 及び(B)にそれぞれ示す。

また、腫瘍移行性試験の結果を表2に示す。

[表2]

		%ID/g						
		筋肉	腫瘍	血液	肺	腎臓	肝臓	盲腸
PC-3	平均	0.296	1.202	0.323	0.414	1.828	1.698	22.714
	SD	0.146	0.621	0.246	0.247	1.184	1.051	15.265
	SE	0.065	0.278	0.110	0.111	0.529	0.470	6.827
A549	平均	0.320	0.930	0.469	0.624	2.666	3.408	23.944
	SD	0.104	0.390	0.136	0.113	0.336	1.392	13.648
	SE	0.047	0.174	0.061	0.050	0.150	0.622	6.103

		SUV							T/B	T/M
		筋肉	腫瘍	血液	肺	腎臓	肝臓	盲腸		
PC-3	平均	0.074	0.295	0.083	0.105	0.454	0.420	5.646	4.345	4.663
	SD	0.044	0.165	0.076	0.077	0.315	0.277	4.008	1.356	2.786
	SE	0.020	0.074	0.034	0.034	0.141	0.124	1.793	0.606	1.246
A549	平均	0.083	0.240	0.121	0.161	0.691	0.886	6.205	1.886	2.787
	SD	0.028	0.099	0.036	0.030	0.099	0.369	3.606	0.432	0.568
	SE	0.012	0.044	0.016	0.013	0.044	0.165	1.613	0.193	0.254

[0067] 表中、%ID/g及びSUVは前記の通り、T/Bは ^{18}F YM155濃度の腫瘍／血液比を、T/Mは ^{18}F YM155濃度の腫瘍／筋肉比をそれぞれ示す。

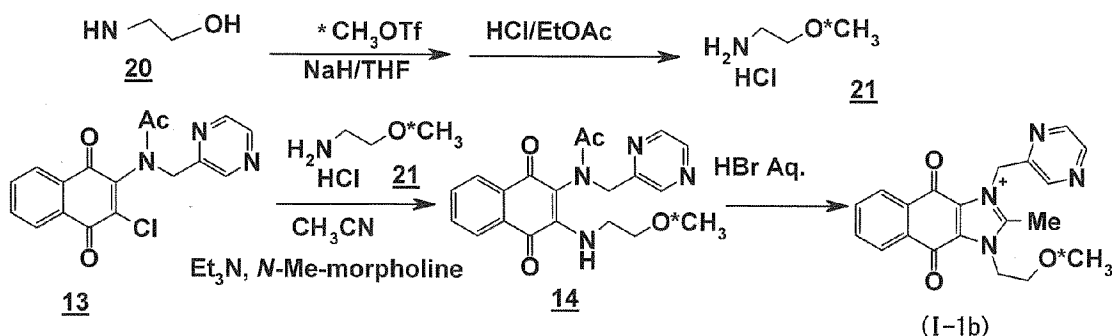
[0068] YM155は高感受性細胞PC-3において時間依存的に取り込まれ、細胞内取り込み量は抵抗性細胞A549に比べ高感受性細胞PC-3で高いことが示された（図9（A））。F-YM155は時間依存的にPC-3細胞に取り込まれ、その取り込み量は抵抗性細胞A549に比べ高感受性細胞PC-3で高いことが示された（図9（B））。

組織移行性試験から、YM155高感受性株、すなわちYM155による抗腫瘍効果が高いPC-3では、YM155低感受性株、すなわち抗腫瘍効果が低いA549と比較して、 ^{18}F YM155の腫瘍組織中濃度が高い値であった。また、高感受性株であるPC-3ではT/BおよびT/Mのいずれも低感受性株であるA549と比較して高い値を示した。このことは、 ^{18}F YM155の腫瘍への集積性が高い細胞ほどYM155の抗腫瘍効果が高いことを示す。従って、陽電子放出核種若しくは単一光子放出核種であるハロゲン原子或いは該ハロゲン原子を含む官能基を少なくとも1つ導入した本発明の標識誘導体は、前記 ^{11}C YM155と同様に、迅速かつ非侵襲的な、YM155感受性・非感受性患者の分別に利用できることが確認された。

前記実施例４～６の結果より、本発明の標識誘導体及びこれを用いた画像診断用組成物は、より迅速かつ非侵襲的な、YM155感受性・非感受性患者の分別や、感受性腫瘍の大きさやステージングの診断、さらにはYM155や他の抗腫瘍剤投与における治療効果の診断まで可能とする標識剤として有用であることが確認された。

[0069] 实施例 7

[化20]



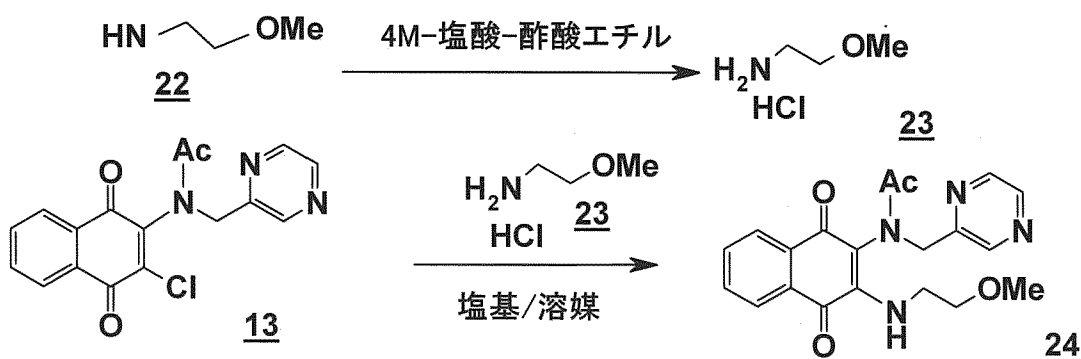
[0070] NaH (60%) をヘキサンで洗浄し、そこに窒素気流下で2-アミノエタノールのTHF溶液 (2.5 μ L/mL) を0.2 mL加えてよく攪拌した。以上の溶液をあらかじめ-20℃に冷却しておいた。 $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ から定法に従って $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ を製造し、200℃に加熱された銀トリフレートカラムを通して得られた $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{OTf}$ を上記溶液にバブリング、捕捉した。室温で3分間反応させた後、4M-塩酸-酢酸エチル溶液(200 μ L)を加えて80℃で窒素でバブリングしながら濃縮した。濃縮残渣にN-(3-クロロ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソ-2-ナフタレニル)-N-(2-ピラジルメチル)アセタミドのアセトニトリル溶液 (5 mg/0.2 mL)、続いてN-メチルモルホリン (40 μ L)、トリエチルアミン (10 μ L)、アセトニトリル (0.2 mL) の混合溶液を加え、100℃で5分間加熱した後、4.4M 臭化水素酸(1.0 mL)を加えて100℃で5分加熱した。得られた反応溶液をHPLCで精製した(移動相: 0.02 M 塩酸: アセトニトリル=80:20, カラム: YMC-Pack Pro C18, S-5 μ m, 12 nm, 10 $\times$ 250 mm, 流速: 5.0 mL/min)。得られた $[^{11}\text{C}]$ 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム分画を濃縮し、生理食塩水(3.0mL)を

加え、滅菌フィルター(sterile filter; Millipore GS)にてろ過し、 $[^{11}\text{C}]$ 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウムを含む注射用液剤を得た(48 mCi、1.78GBq)。照射からの総合成時間は47分、最終工程までの放射化学的収率は20%、放射化学純度は99%以上、比放射能は37GBq/ μmol であった。

[0071] 実施例 8 塩基のスクリーニング

メトキシエチルアミン (22) から化合物 (24) を合成する反応において、化合物 (13) と化合物 (23) を反応させる工程の溶媒、塩基及び反応条件を適宜替えて、得られた反応溶液中の化合物 (24)、化合物 (13) 及び副生成物の量を測定した。

[0072] [化21]



具体的には、メトキシエチルアミン (1 mg) に4M-塩酸-酢酸エチル溶液 (0.2 mL) を加えて酸性にし、減圧濃縮して得た化合物 (23) (5 mg) に、溶媒 (0.3 mL) と塩基を加えて、3分間 (若しくは5分間) 加熱反応させた。得られた反応溶液をメタノールで希釈し、HPLCで反応溶液中の化合物を定量した。各収率はHPLCの面積百分率から、HPLCの測定時間 (15分) 中にあるピーク全体を100%として算出した。

[0073] 結果を表3に示す。表中、「塩基」の欄は、使用した塩基とそのpKa値及び添加量を、「反応」の欄は、反応温度と反応時間を、「収率 (%)」の欄は、化合物 (24)、化合物 (13) 及び副生成物の収率をそれぞれ示す。また、B

nはベンジルを、Meはメチル、Etはエチル、DMFはジメチルホルムアミド、DMSOはジメチルスルホキシド、NMPはN-メチルピロリドン、それぞれ示す。

[0074] [表3]

	塩基	溶媒	反応	収率 (%)		
				(24)	(13)	副生成物
比較例 1	Bn ₂ NCH ₂ CH ₂ OH (pKa=7.89) 40 μ L	EtCN	100°C 3 分間	35.2	64.3	0.6
比較例 2		DMF	120°C	26.9	72.8	0.3
比較例 3		DMSO	3 分間	17.8	81.4	0.8
比較例 4		DMF	140°C	32.9	52.3	0.0
比較例 5		NMP	3 分間	31.2	52.4	0.0
比較例 6	Et ₃ N (pKa=10.15) 40 μ L	EtCN	100°C 3 分間	43.9	0.3	55.6
比較例 7	Bn ₂ NCH ₃ (pKa=8.4) 40 μ L	EtCN	100°C 3 分間	38.3	64.2	3.9
No.8-1	N-Me-morpholine (pKa=7.42) 40 μ L	EtCN	100°C 3 分間	46.8	41.2	6.2
No 8-2	N-Me-morpholine (pKa=7.42) 40 μ L	EtCN	100°C 5 分間	48.0	46.2	0.5
No 8-3	N-Me-morpholine (pKa=7.42) 60 μ	EtCN	100°C 3 分間	44.2	55.3	0.5
No 8-4	N-Me-morpholine (pKa=7.42) 30 μ L + Et ₃ N (pKa=10.15) 10 μ L	EtCN	100°C 3 分間	48.5	39.8	9.6
No 8-5	BnNMe ₂ (pKa=9.18) 40 μ L	EtCN	100°C 3 分間	45.8	51.9	2.7
No 8-6	Bn ₂ NH (pKa=8.91) 40 μ L	EtCN	100°C 3 分間	41.4	31.0	10.5

[0075] 比較例 1 ～ 5 に示す結果より、溶媒がプロピオニトリル (EtCN) の時に最も化合物 (24) の収率がよかった。塩基として、N,N-ジベンジル-2-アミノエタノール (pKa=7.89、比較例 1) や N-メチルジベンジルアミン (pKa=8.4、比較例 7) を用いた場合は、100°C 3 分間という短時間の反応において、化合物 (24) の収率は 40% 未満と反応の進行が不十分であった。また、比較例 6 に示す塩基としてトリエチルアミン (pKa=10.15) を用いた場合は、原料化合物の残存が少なく反応は良好に進むが、分解による副生成物が目的物を上回る収率であった。

[0076] 一方、No. 8-1～8-6に示す通り、塩基としてN-メチルモルホリン(pKa=7.42)を用いた場合、弱塩基であるにも関わらず、化合物(24)の収率は44.2～48.0%と良好であり、一方で副生成物の生成も僅かであった。また、N,N-ジメチルベンジルアミン(pKa=9.18)やジベンジルアミン(pKa=8.91)を使用した場合も化合物(24)の収率は40%を超え、副生成物も僅かであった。更に、No. 8-4に示す通り、塩基としてN-メチルモルホリンにトリエチルアミン(pKa=10.15)を組合せて用いた場合、化合物(24)の収率は最も良好となり、一方で、副生成物は僅かに増加するものの精製に影響を与える程の量ではなく、良好な結果であった。

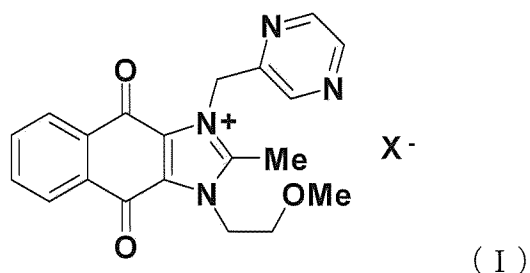
産業上の利用可能性

[0077] 本発明の標識誘導体は、放射標識トレーサーとして、迅速かつ非侵襲的なYM155感受性・非感受性患者の分別や、YM155感受性腫瘍の大きさやステージングの診断、さらにはYM155やその他の抗腫瘍剤による治療効果の診断に使用できる。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I)

[化22]

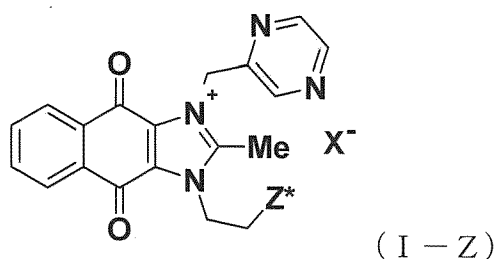


(式中、 X^- は、カウンターアニオンであるか又は存在しない)
 で示される1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム若しくはその塩において、(a)その構成する炭素、窒素及び酸素原子の少なくとも1つが陽電子放出核種であるか、又は、(b)陽電子放出核種若しくは単一光子放出核種であるハロゲン原子或いは該ハロゲン原子を含む官能基を少なくとも1つ導入したものである、標識誘導体。

[請求項2] 構成する炭素原子の少なくとも1つが ^{11}C であるか、又は、 ^{18}F 若しくはこれを含む官能基を少なくとも1つ導入したものである、請求項1記載の標識誘導体。

[請求項3] 下式 (I-Z) で示される標識誘導体である、請求項2記載の標識誘導体。

[化23]

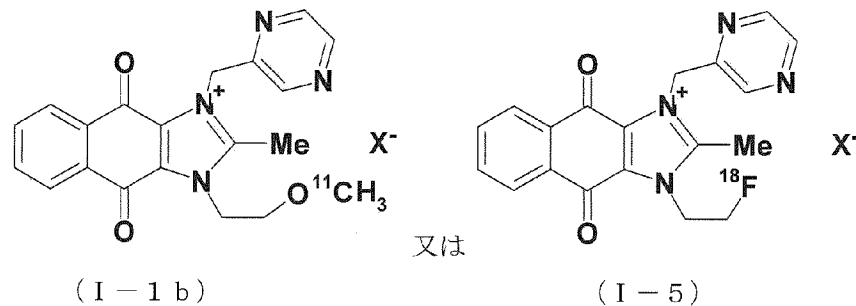


(式中、 X^- は、カウンターアニオンであるか又は存在せず、 Z^* は、¹¹

Cで標識されたメトキシ基、 ^{18}F 又は $-(\text{CH}_2)_n-^{18}\text{F}$ であり、 n は1又は2である。)

[請求項4] 標識誘導体が、式 (I-1b) 又は (I-5) で示される標識誘導体である、請求項3記載の標識誘導体

[化24]



[請求項5] 標識誘導体が式 (I-1b) で示される標識誘導体である、式請求項4記載の標識誘導体。

[請求項6] 標識誘導体が式 (I-5) で示される標識誘導体である、式請求項4記載の標識誘導体。

[請求項7] 比放射能が $25\text{GBq}/\mu\text{mol}$ 以上である、請求項3記載の標識誘導体。

[請求項8] 検出可能な量の、請求項1～7のいずれか1項に記載の標識誘導体を含む、腫瘍の画像診断用組成物。

[請求項9] 放射エネルギーが0.5ギガベクレル以上である、請求項8記載の画像診断用組成物。

[請求項10] 臭化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウムに対する腫瘍の感受性診断用である請求項8記載の組成物。

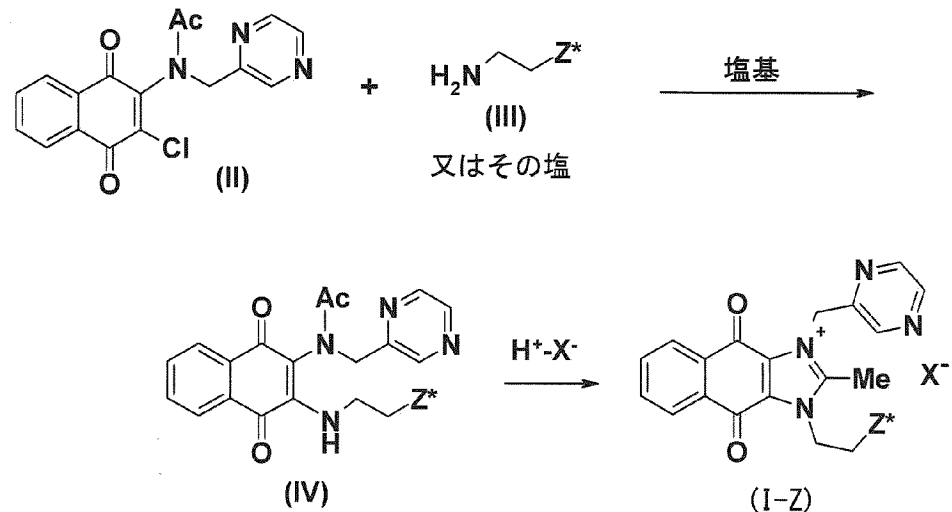
[請求項11] 請求項8の画像診断用組成物を作成するための、原料化合物と少なくとも一つの標識するための試薬とを包含するキット。

[請求項12] ヒトの腫瘍の画像診断用である、請求項9記載の画像診断用組成物。

[請求項13] 下記反応式に示す、式 (II) の化合物と式 (III) の化合物又はその塩とを、塩基全体に対して40% (v/v) 以下のトリエチルアミンを含んでいてもよい、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルベンジルアミン及

びジベンジルアミンからなる群から選択される 1 以上の塩基の存在下で反応させる工程と、次いで得られた式 (IV) の化合物を酸で処理し環化する工程を含む、式 (I-Z) で示される標識誘導体の製造方法。

[化25]



(式中、X⁻は、カウンターアニオンであるか又は存在せず、Z*は、-O-¹¹CH₃、-¹⁸F又は-(CH₂)_n-¹⁸Fであり、nは1又は2であり、Acはアセチル基である。)

[請求項14] Z*が、-O-¹¹CH₃である、[13]記載の製造方法。

[請求項15] 塩基が、塩基全体に対して30%(v/v)以下のトリエチルアミンを含んでいてもよいN-メチルモルホリンである、請求項13記載の製造方法。

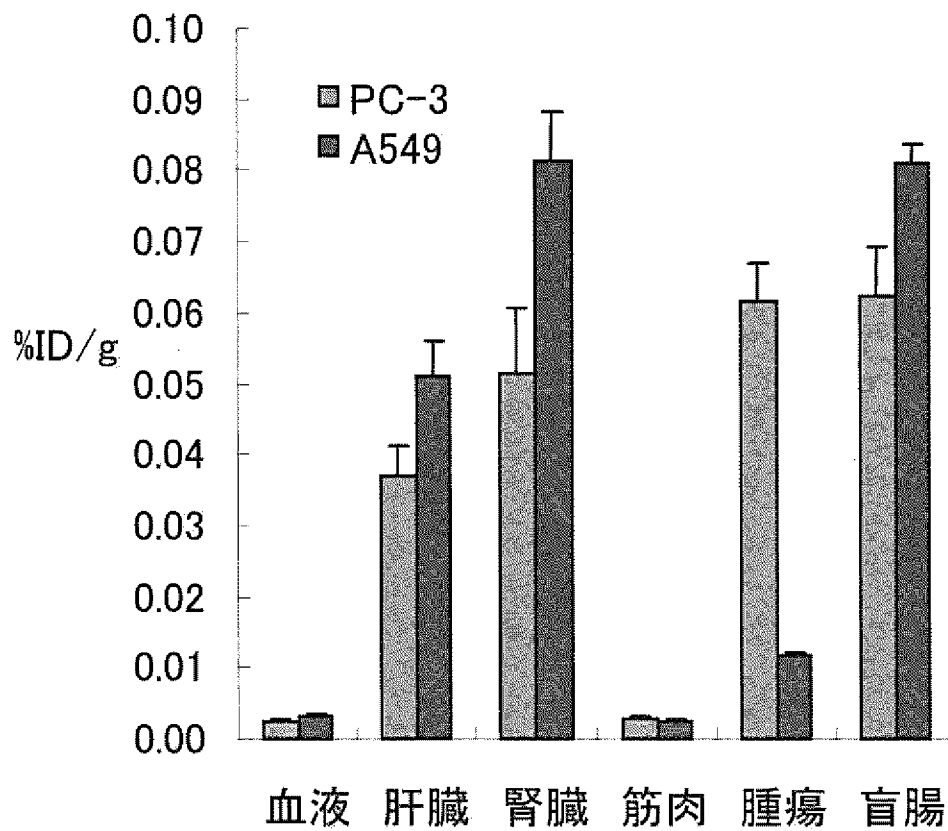
[請求項16] X⁻がBr⁻である、請求項13記載の製造方法。

[請求項17] 2-アミノエタノールと¹¹C標識メチルトリフレートとを水素化ナトリウム存在下反応させ、次いで過剰量の酸を加えて、式(III)で示される¹¹C標識2-メトキシエタンアミンの酸付加塩を製造する工程を更に含むものである、請求項14記載の製造方法。

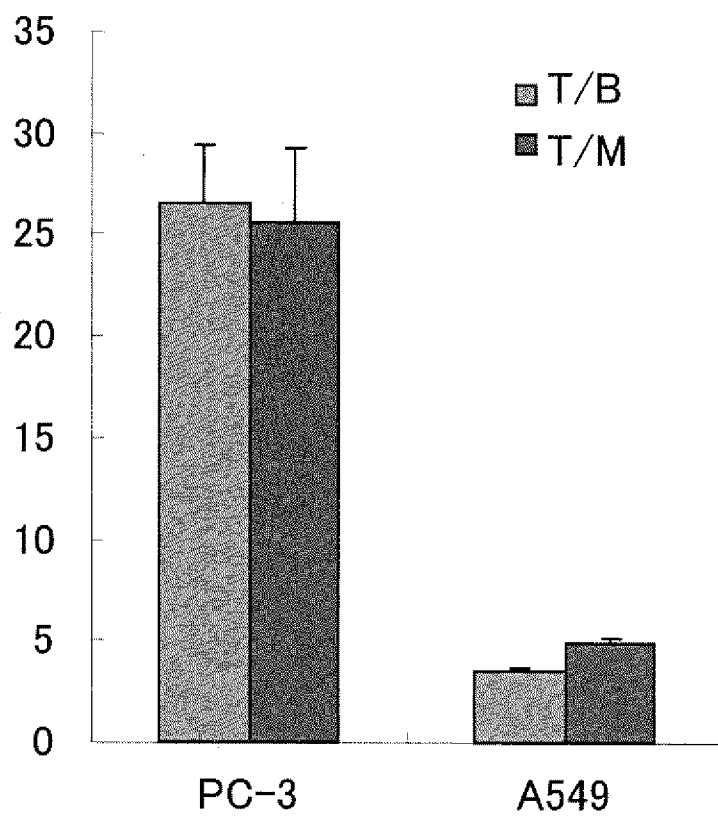
[請求項18] サイクロトロンにより産生させた¹¹C標識二酸化炭素を用いて¹¹C標識ヨウ化メチルを得、次いでこれを加温下の銀トリフレートカラムを通して¹¹C標識メチルトリフレートを得る工程を更に含むものである、請

求項 1 7 記載の製造方法。

[図1]



[図2]

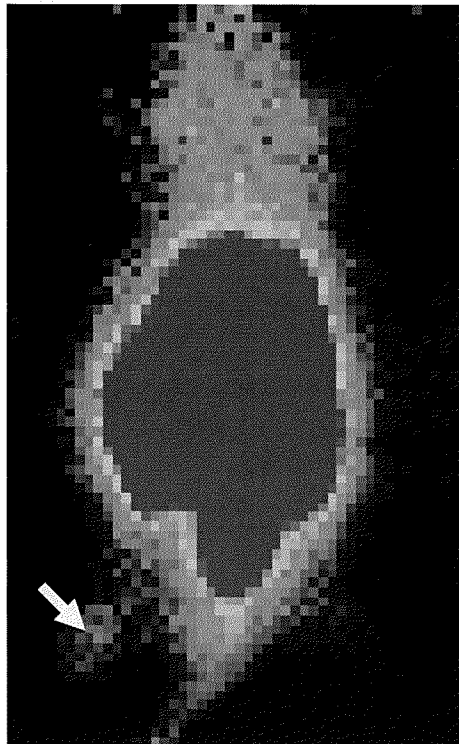


[図3]

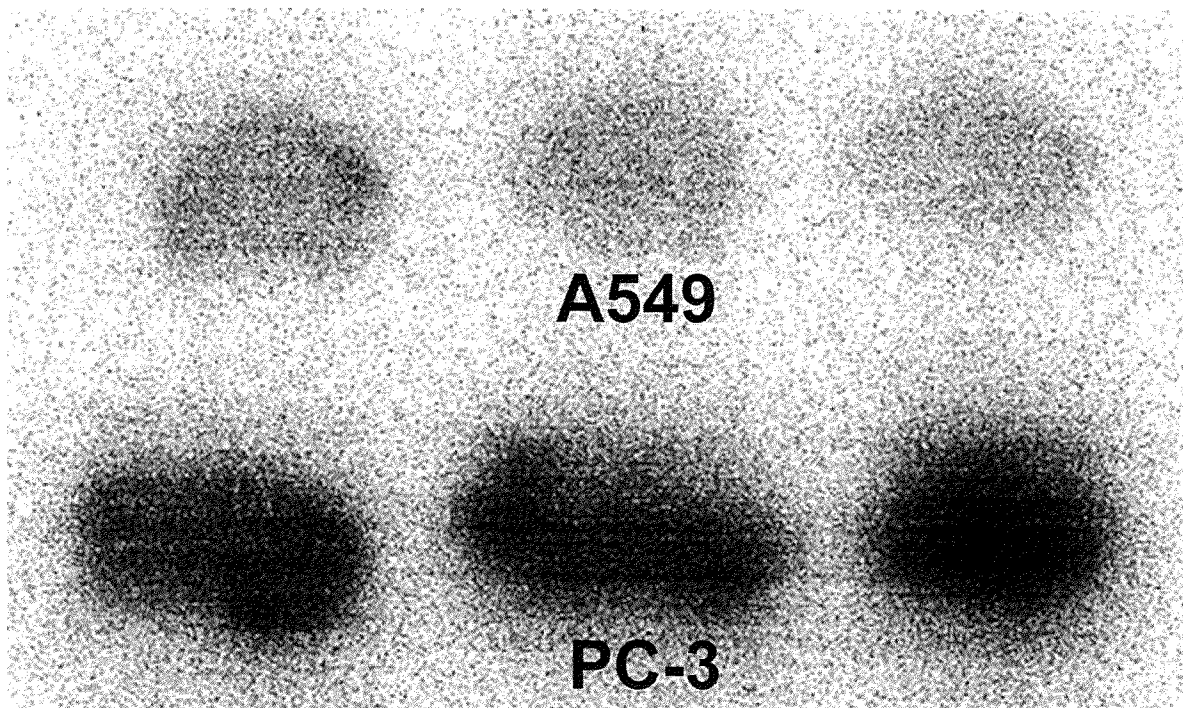
(A)



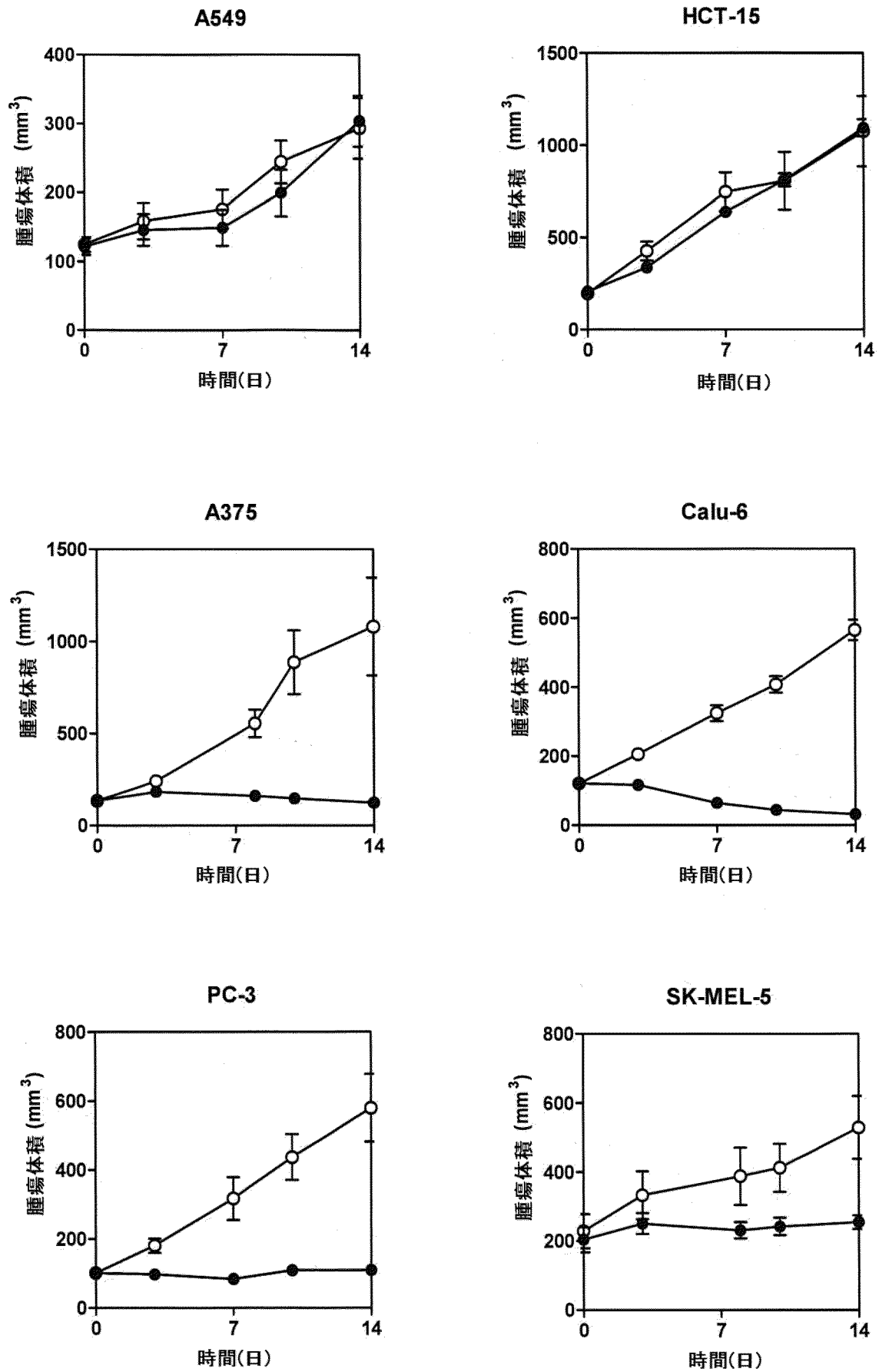
(B)



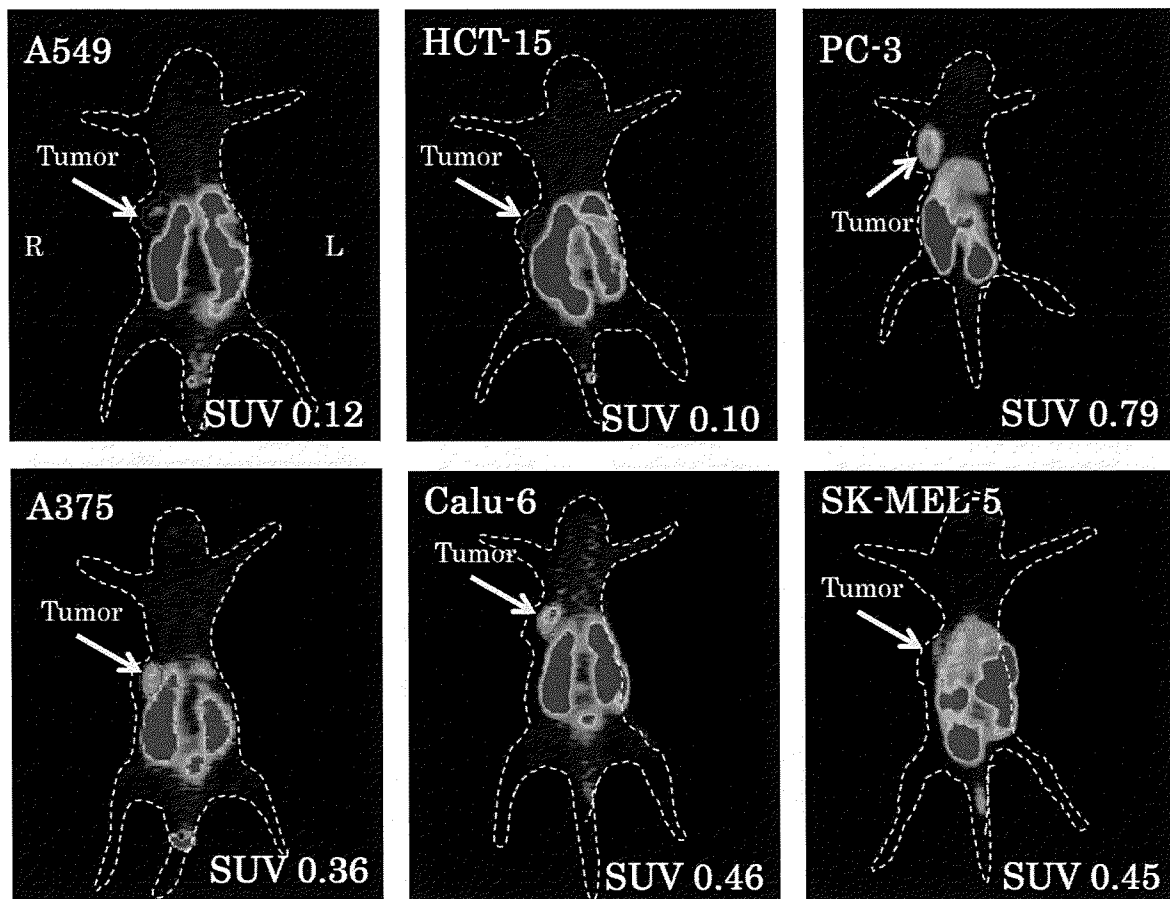
[図4]



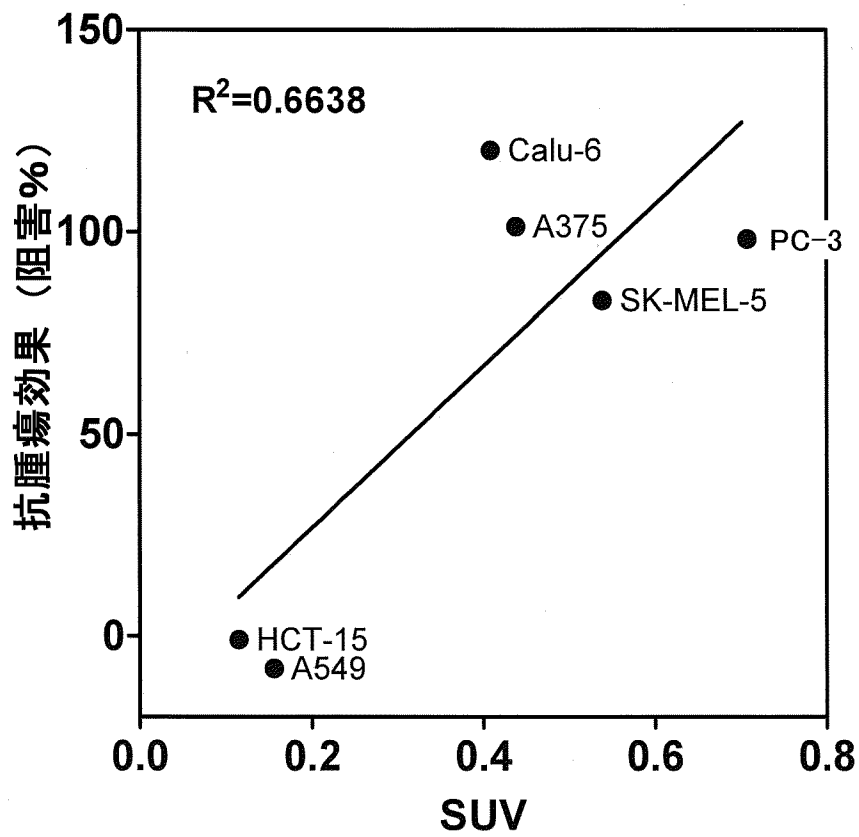
[図5]



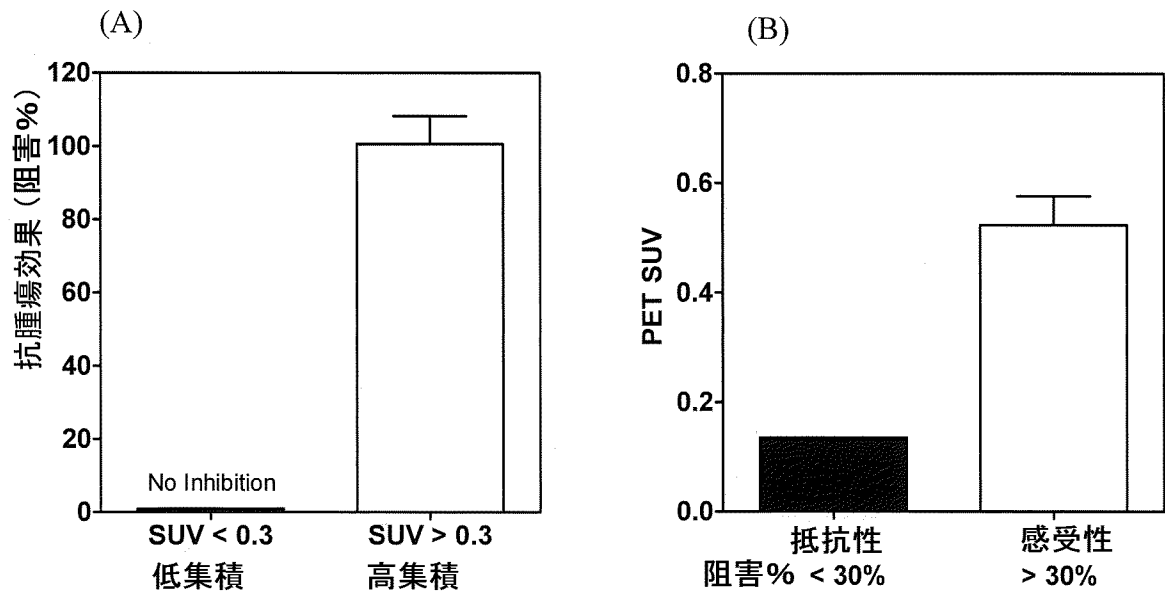
[図6]



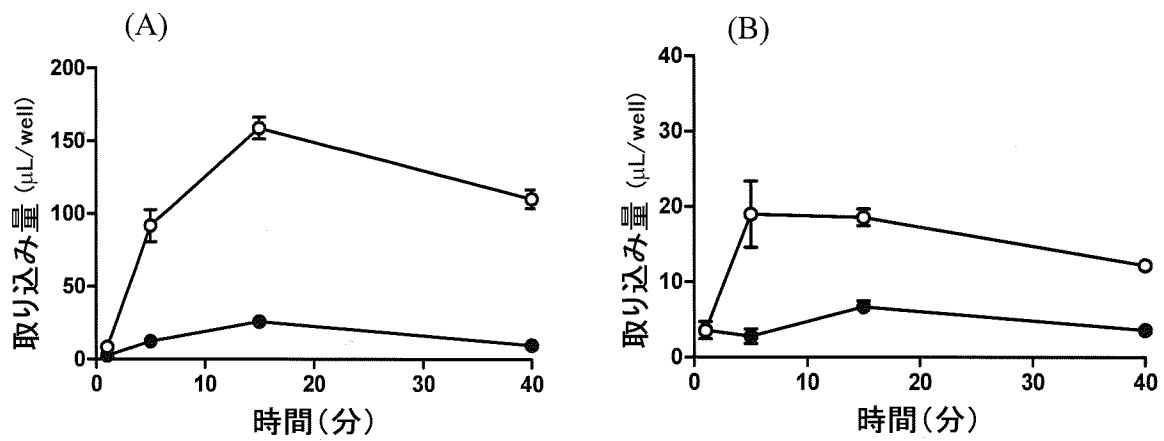
[図7]



[図8]



[図9]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/063009

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D403/06(2006.01)i, A61K51/00(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)

C07D403/06, A61K51/00

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII), CAPLUS(STN), REGISTRY(STN),
Kagakusho Shiryokan

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	WO 2001/060803 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 August 2001 (23.08.2001), particularly, example 154, compounds & JP 3397320 B & US 2003/0114508 A1 & EP 1256576 A1	1-2, 8-12 3-7, 13-18
Y A	WO 2004/092160 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 28 October 2004 (28.10.2004), entire text & JP 2004-331657 A & US 2006/0223831 A1 & EP 1614686 A1	1-2, 8-12 3-7, 13-18

☒ 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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
19 June, 2012 (19.06.12)

Date of mailing of the international search report
26 June, 2012 (26.06.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/063009

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	MINEMATSU T. et al., Carrier-Mediated Uptake of 1-(2-Methoxyethyl)-2-methyl-4,9-dioxo-3-(pyrazin-2-ylmethyl)-4,9-dihydro-1H-naphtho[2,3-d]imidazolium Bromide (YM155 Monobromide), a Novel Small-Molecule Survivin Suppressant, into Human Solid Tumor and Lymphoma Cells, DRUG METABOLISM AND DISPOSITION, 2009, vol.37, no.3, p.619-628, entire text	1-2,8-12 3-7,13-18
Y A	Toshihiro TAKAHASHI, "Synthesis of Diagnostic Agents for PET Study Using ¹¹ C/ ¹⁸ F Labeled Fatty Acid Derivatives", RADIOISOTOPES, 1998, vol.47, no.7, pages 599 to 602, entire text	1-2,8-12 3-7,13-18
Y A	JP 2009-515988 A (Array Biopharma Inc.), 16 April 2009 (16.04.2009), paragraph [0209] & US 2011/0034689 A1 & EP 1971601 A & EP 2090575 A1 & WO 2007/059257 A2	1-2,8-12 3-7,13-18
Y A	JP 2010-523599 A (Siemens Medical Solutions USA, Inc.), 15 July 2010 (15.07.2010), entire text & US 2009/0123372 A1 & US 2010/0317842 A1 & EP 2129666 A & WO 2008/124703 A2	1-2,8-12 3-7,13-18
Y A	WO 2010/054006 A1 (CHEMOCENTRYX, INC.), 14 May 2010 (14.05.2010), entire text & US 2010/0150831 A1 & US 2010/0311712 A1 & US 2011/0014121 A1 & EP 2349273 A	1-2,8-12 3-7,13-18
Y A	JP 2009-062287 A (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 March 2009 (26.03.2009), entire text (Family: none)	1-2,8-12 3-7,13-18
A	Aya KITA et al., "Survivin suppressant : a promising target for cancer therapy and pharmacological profiles of YM155", Folia Pharmacol.Jpn., 2010, vol.136, pages 198 to 203	1-18

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D403/06 (2006.01) i, A61K51/00 (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 (I P C))

Int.Cl. C07D403/06, A61K51/00

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	1971-2012年
日本国実用新案登録公報	1996-2012年
日本国登録実用新案公報	1994-2012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 (JDreamII), CPlus (STN), REGISTRY (STN), 化学書資料館

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
Y	WO 2001/060803 A1 (山之内製薬株式会社) 2001.08.23, 特に実施例154の化合物などを参照	1-2, 8-12
A	& JP 3397320 B & US 2003/0114508 A1 & EP 1256576 A1	3-7, 13-18
Y	WO 2004/092160 A1 (山之内製薬株式会社) 2004.10.28, 文献全体を参照	1-2, 8-12
A	& JP 2004-331657 A & US 2006/0223831 A1 & EP 1614686 A1	3-7, 13-18

☒ 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、国際出願日以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

19.06.2012

国際調査報告の発送日

26.06.2012

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / 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)

熊谷 祥平

4 P

4499

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

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
Y A	MINEMATSU T. et al., Carrier-Mediated Uptake of 1-(2-Methoxyethyl)-2-methyl-4,9-dioxo-3-(pyrazin-2-ylmethyl) -4,9-dihydro-1H-naphtho[2,3-d]imidazolium Bromide (YM155 Monobromide), a Novel Small-Molecule Survivin Suppressant, into Human Solid Tumor and Lymphoma Cells, DRUG METABOLISM AND DISPOSITION, 2009, vol.37, no.3, p.619-628, 文献全体を参照	1 - 2, 8 - 1 2 3 - 7, 1 3 - 1 8
Y A	高橋俊博, $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ 標識脂肪酸誘導体を用いた PET 診断薬剤の開発, RADIOISOTOPES, 1998, vol.47, no.7, p.599-602, 文献全体を参照	1 - 2, 8 - 1 2 3 - 7, 1 3 - 1 8
Y A	JP 2009-515988 A (アレイ バイオファーマ、インコーポレイテッ ド) 2009.04.16, 段落【0209】などを参照 & US 2011/0034689 A1 & EP 1971601 A & EP 2090575 A1 & WO 2007/059257 A2	1 - 2, 8 - 1 2 3 - 7, 1 3 - 1 8
Y A	JP 2010-523599 A (シーメンス メディカル ソリューションズ ユ ーエスエー インコーポレイテッド) 2010.07.15, 文献全体を参照 & US 2009/0123372 A1 & US 2010/0317842 A1 & EP 2129666 A & WO 2008/124703 A2	1 - 2, 8 - 1 2 3 - 7, 1 3 - 1 8
Y A	WO 2010/054006 A1 (CHEMOCENTRYX, INC.) 2010.05.14, 文献全体を参照 & US 2010/0150831 A1 & US 2010/0311712 A1 & US 2011/0014121 A1 & EP 2349273 A	1 - 2, 8 - 1 2 3 - 7, 1 3 - 1 8
Y A	JP 2009-062287 A (大鵬薬品工業株式会社) 2009.03.26, 文献全体を参照 (ファミリーなし)	1 - 2, 8 - 1 2 3 - 7, 1 3 - 1 8
A	喜多彩, 外10名著, がん治療ターゲットとしてのサバイビンの可 能性とサバイビン発現抑制薬 YM155 の非臨床研究, 日薬理誌, 2010, vol.136, p.198-203	1 - 1 8