

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4530665号  
(P4530665)

(45) 発行日 平成22年8月25日(2010.8.25)

(24) 登録日 平成22年6月18日(2010.6.18)

(51) Int.Cl.

F 1

<b>C07C 211/63</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 C 211/63
<b>A61K 49/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 49/00
<b>A61K 51/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 43/00
<b>A61P 35/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00
<b>C07C 211/64</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 C 211/64

C

請求項の数 28 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-565315 (P2003-565315)  
 (86) (22) 出願日 平成15年2月6日 (2003.2.6)  
 (65) 公表番号 特表2005-532262 (P2005-532262A)  
 (43) 公表日 平成17年10月27日 (2005.10.27)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2003/003740  
 (87) 國際公開番号 WO2003/065882  
 (87) 國際公開日 平成15年8月14日 (2003.8.14)  
 審査請求日 平成17年10月31日 (2005.10.31)  
 (31) 優先権主張番号 60/354,563  
 (32) 優先日 平成14年2月6日 (2002.2.6)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 301059640  
 ジョンズ ホブキンス ユニバーシティ  
 アメリカ合衆国 メリーランド州 ボルテ  
 イモア ノース チャールズ ストリート  
 3400  
 (74) 代理人 100102668  
 弁理士 佐伯 慎生  
 (72) 発明者 イーガル マダール  
 アメリカ合衆国 メリーランド州 212  
 09 バルティモア ピムリコ・ロー  
 ド 6209  
 (72) 発明者 ハイデン ティー ラヴァート  
 アメリカ合衆国 メリーランド州 210  
 15 ベル・エアー ファウンテン・グリ  
 ーン 7175

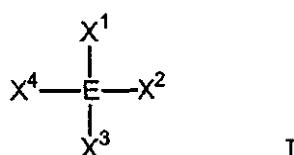
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】放射性標識された親油性の塩を使用することによる、ミトコンドリアのための非侵襲性の画像診断技術

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

少なくとも一つの薬学的に許容されるアニオン及び、少なくとも一つの化学式 I、  
 【化 1】



10

(式中、

E はリンであり、

X<sup>1</sup>、及び X<sup>2</sup> は、それぞれ独立して、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、又は任意に置換されたアラルキルであり、X<sup>3</sup> は、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、又は任意に置換されたアラルキルであり、X<sup>4</sup> は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアラルキルであり、X<sup>4</sup> は少なくとも一つの<sup>1-8</sup>F を含むものである。 )

で表されるカチオンからなる化合物。

20

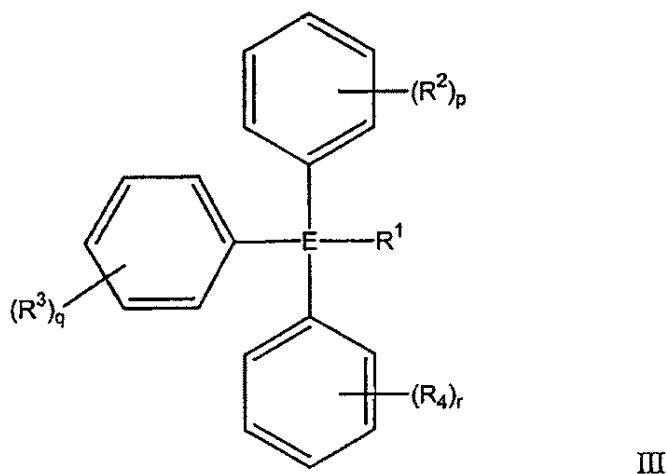
## 【請求項 2】

$X^4$  が、一つ若しくはそれ以上の $^{1-8}F$  で置換された $C_{2-6}$  アルキル、又は一つ若しくはそれ以上の $^{1-8}F$  で置換されたベンジルである、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

カチオンが次の化学式 I II 、

## 【化 3】



10

20

(式中、

$E$  はリンで、

$p$ 、 $q$ 、 $r$  はそれぞれ 0 乃至 5 から選択された整数であり、

$R^1$  は任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、又は任意に置換されたアラルキルであり、 $R^1$  は、少なくとも 1 つの $^{1-8}F$  で置換されており、

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換された(シクロアルキル)アルキル、任意に置換されたアルキルチオ、任意に置換されたアルキルスルフィニル、任意に置換されたアルキルスルホニル、及び任意に置換されたモノ又はジアルキルカルボキサミドからなる基から選択されたものである。)

で表されるものである、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

$R^1$  が、少なくとも 1 つの $^{1-8}F$  で置換されたアラルキルである、請求項 3 に記載の化合物。

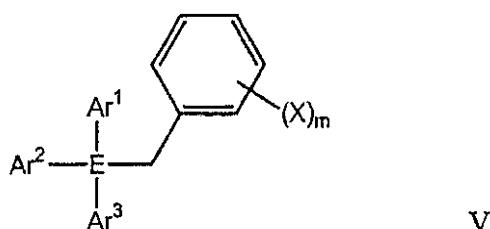
## 【請求項 5】

$R^1$  が、 $-^{1-8}F-C_{2-6}$  アルキルである、請求項 3 に記載の化合物。

## 【請求項 6】

カチオンが次の化学式 V 、

## 【化 5】



30

40

(式中、

50

Eはリンであり、

A<sub>r</sub><sup>1</sup>、A<sub>r</sub><sup>2</sup>、A<sub>r</sub><sup>3</sup>はそれぞれ独立して、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、及び任意に置換されたアラルキルからなる基から選択されたものであり、及び

Xは、<sup>1</sup>~<sup>8</sup>Fであり、並びに

mは、1から5の整数である。)

で表されるものである、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項7】

A<sub>r</sub><sup>1</sup>、A<sub>r</sub><sup>2</sup>及びA<sub>r</sub><sup>3</sup>の少なくとも1つが、アリールである、請求項6に記載の化合物。

10

【請求項8】

A<sub>r</sub><sup>1</sup>、A<sub>r</sub><sup>2</sup>及びA<sub>r</sub><sup>3</sup>の少なくとも1つが、フェニルである、請求項6又は7に記載の化合物。

【請求項9】

A<sub>r</sub><sup>1</sup>、A<sub>r</sub><sup>2</sup>及びA<sub>r</sub><sup>3</sup>のそれぞれがフェニルである、請求項6~8のいずれかに記載の化合物。

【請求項10】

mが1である、請求項6~9のいずれかに記載の化合物。

【請求項11】

薬学的に許容されるアニオンと、以下からなるグループから選択されるカチオンからなる、請求項1~10のいずれかに記載された化合物；

20

<sup>1</sup>~<sup>8</sup>F-4-フルオロベンジル-トリフェニルホスホニウム；

<sup>1</sup>~<sup>8</sup>F-2-フルオロベンジル-トリフェニルホスホニウム；又は

<sup>1</sup>~<sup>8</sup>F-3-フルオロベンジル-トリフェニルホスホニウム。

【請求項12】

薬学的に許容されるアニオンと、以下からなるグループから選択されるカチオンからなる、請求項1~10のいずれかに記載された化合物；

<sup>1</sup>~<sup>8</sup>F-2-フルオロエチル-トリフェニルホスホニウム、

<sup>1</sup>~<sup>8</sup>F-2-フルオロエチル-トリ-オルト-トリルホスホニウム、

<sup>1</sup>~<sup>8</sup>F-2-フルオロエチル-トリ-メタ-トリルホスホニウム、

30

<sup>1</sup>~<sup>8</sup>F-2-フルオロエチル-トリ-パラ-トリルホスホニウム、

<sup>1</sup>~<sup>8</sup>F-3-フルオロプロピル-トリフェニルホスホニウム、

<sup>1</sup>~<sup>8</sup>F-3-フルオロプロピル-トリ-オルト-トリルホスホニウム、

<sup>1</sup>~<sup>8</sup>F-3-フルオロプロピル-トリ-メタ-トリルホスホニウム、

<sup>1</sup>~<sup>8</sup>F-3-フルオロプロピル-トリ-パラ-トリルホスホニウム、

<sup>1</sup>~<sup>8</sup>F-4-フルオロブチル-トリフェニルホスホニウム、

<sup>1</sup>~<sup>8</sup>F-4-フルオロブチル-トリ-オルト-トリルホスホニウム、

<sup>1</sup>~<sup>8</sup>F-4-フルオロブチル-トリ-メタ-トリルホスホニウム、

<sup>1</sup>~<sup>8</sup>F-4-フルオロブチル-トリ-パラ-トリルホスホニウム、

<sup>1</sup>~<sup>8</sup>F-2-フルオロベンジル-トリ-オルト-トリルホスホニウム、

40

<sup>1</sup>~<sup>8</sup>F-2-フルオロベンジル-トリ-メタ-トリルホスホニウム、

<sup>1</sup>~<sup>8</sup>F-2-フルオロベンジル-トリ-パラ-トリルホスホニウム、

<sup>1</sup>~<sup>8</sup>F-3-フルオロベンジル-トリ-オルト-トリルホスホニウム、

<sup>1</sup>~<sup>8</sup>F-3-フルオロベンジル-トリ-メタ-トリルホスホニウム、

<sup>1</sup>~<sup>8</sup>F-3-フルオロベンジル-トリ-パラ-トリルホスホニウム、

<sup>1</sup>~<sup>8</sup>F-4-フルオロベンジル-トリ-オルト-トリルホスホニウム、

<sup>1</sup>~<sup>8</sup>F-4-フルオロベンジル-トリ-メタ-トリルホスホニウム、

<sup>1</sup>~<sup>8</sup>F-4-フルオロベンジル-トリ-パラ-トリルホスホニウム、

<sup>1</sup>~<sup>8</sup>F-3-フルオロ-4-ホルミル-ベンジル-トリフェニルホスホニウム、

<sup>1</sup>~<sup>8</sup>F-3-フルオロ-4-ホルミル-ベンジル-トリ-オルト-トリルホスホニウム、

50

<sup>1 8</sup> F - 3 - フルオロ - 4 - ホルミル - ベンジル - トリ - メタ - トリルホスホニウム、  
<sup>1 8</sup> F - 3 - フルオロ - 4 - ホルミル - ベンジル - トリ - パラ - トリルホスホニウム、  
<sup>( 1 8</sup> F - 4 - フルオロベンジル) - ( 2 - クロロエチル) - ジフェニルホスホニウム、  
<sup>( 1 8</sup> F - 4 - フルオロベンジル) - ( 3 - クロロプロピル) - ジフェニルホスホニウム

、  
<sup>( 1 8</sup> F - 4 - フルオロベンジル) - ( 4 - クロロブチル) - ジフェニルホスホニウム、  
<sup>( 1 8</sup> F - 4 - フルオロベンジル) - ( 6 - クロロペンチル) - ジフェニルホスホニウム

、  
<sup>( 1 8</sup> F - 4 - フルオロベンジル) - ( 5 - クロロヘキシル) - ジフェニルホスホニウム

、  
<sup>1 8</sup> F - 2 - フルオロエチル - トリ( 4 - ピリジル ) ホスホニウム、  
<sup>1 8</sup> F - 3 - フルオロプロピル - トリ( 4 - ピリジル ) ホスホニウム、  
<sup>1 8</sup> F - 4 - フルオロブチル - トリ( 4 - ピリジル ) ホスホニウム、  
<sup>1 8</sup> F - 2 - フルオロベンジル - トリ( 4 - ピリジル ) ホスホニウム、  
<sup>1 8</sup> F - 3 - フルオロベンジル - トリ( 4 - ピリジル ) ホスホニウム、  
<sup>1 8</sup> F - 4 - フルオロベンジル - トリ( 4 - ピリジル ) ホスホニウム、又は、  
<sup>1 8</sup> F - 3 - フルオロ - 4 - ホルミル - ベンジル - トリ( 4 - ピリジル ) ホスホニウム。

**【請求項 1 3】**

請求項 1 ~ 1 2 のいずれかに記載された化合物、及び薬学的に許容される担体を含む、  
 増加した若しくは抑制されたミトコンドリア活性を有する細胞若しくは組織をイメージす  
 るための医薬組成物。 20

**【請求項 1 4】**

請求項 1 ~ 1 2 のいずれかに記載の化合物、及び薬学的に許容される担体を含む、患者  
 への薬剤投与プロトコールの治療上の有効性を評価するための医薬組成物。

**【請求項 1 5】**

請求項 1 ~ 1 2 のいずれかに記載の化合物、及び薬学的に許容される担体を含む、炎症  
 の存在下で、悪性細胞及び腫瘍を選択的にイメージするための医薬組成物。

**【請求項 1 6】**

請求項 1 ~ 1 2 のいずれかに記載の化合物、及び薬学的に許容される担体を含む、ミト  
 コンドリア膜電位 ( mV ) を測定するための医薬組成物。 30

**【請求項 1 7】**

請求項 1 ~ 1 2 のいずれかの化合物を含んでなる、放射線によってイメージングをする  
 ためのイメージング剤。

**【請求項 1 8】**

イメージング剤が、ミトコンドリア膜電位 ( mV ) を測定するものである、請求項 1  
 7 に記載のイメージング剤。

**【請求項 1 9】**

イメージング剤が、ミトコンドリアの機能低下をイメージングするものである、請求項  
 1 7 又は 1 8 に記載のイメージング剤。

**【請求項 2 0】**

イメージング剤が、ガンをイメージングするものである、請求項 1 7 ~ 1 9 のいずれか  
 に記載のイメージング剤。 40

**【請求項 2 1】**

イメージング剤が、ガン細胞のミトコンドリアに選択的に蓄積するものである、請求項  
 2 0 に記載のイメージング剤。

**【請求項 2 2】**

ガンが、悪性腫瘍である、請求項 2 0 又は 2 1 に記載のイメージング剤。

**【請求項 2 3】**

ガンが、肺ガン、乳ガン、又は前立腺ガンである、請求項 2 0 ~ 2 2 のいずれかに記載  
 のイメージング剤。 50

**【請求項 24】**

イメージング剤が、組織炎症と腫瘍を識別することができるものである、請求項17～23のいずれかに記載のイメージング剤。

**【請求項 25】**

イメージング剤が、心筋障害をイメージングするものである、請求項17～19のいずれかに記載のイメージング剤。

**【請求項 26】**

イメージング剤が、陽電子放射断層撮影（PET）で検出されるものである、請求項17～25のいずれかに記載のイメージング剤。

**【請求項 27】**

対象がヒトである、請求項17～26のいずれかに記載のイメージング剤。 10

**【請求項 28】**

イメージング剤が、請求項13～16のいずれかに記載の医薬組成物を含有するものである請求項17～27のいずれかに記載のイメージング剤。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

本発明は、新規な放射性標識された親油性塩、特に放射性標識された親油性ホスホニウムおよびアンモニウム塩を提供し、それらはミトコンドリア表面電位（mV）を測定することができるものである。本発明はまた、そのような放射性標識された親油性塩を含む医薬組成物を提供する。加えて、本発明は本発明の放射性標識された親油性塩を機能低下したミトコンドリアに選択的に局在化させることにより、異常なミトコンドリアの活動レベルを有する組織又は細胞を同定するためのイメージング方法を提供する。本発明はまた、化学療法薬に対する腫瘍応答を早期及び高感度で検出する、非侵襲性の方法を提供する。本発明はさらに、患者、特にミトコンドリアの機能低下と関連性の疾患又は障害を患っている患者に、高レベル放射性標識された親油性塩を投与することを含む、治療方法を提供する。 20

**【背景技術】****【0002】**

ミトコンドリアの膜電位（mV）は、主として、ミトコンドリアに集中する多様化した代謝経路の適切な統合に直接関与していることから、その測定は、ミトコンドリアの生物エネルギー機能を唯一最も包括的に反映するものである。ガン、心臓血管及び肝疾患、並びに老化は勿論、変性疾患及び自己免疫疾患を含む多くの疾患は、ミトコンドリアの機能低下が関与しているものであるが、更に毎年、ミトコンドリアが関与する新しい病理が同定されている。 30

**【0003】**

mVに於ける変化は、DNA変異や酸化ストレス（例えば、様々なタイプのミオパテイー）のようなミトコンドリア機能低下に直接起因する100以上の疾患と同様に、抑制された（例えばガン）又は増強された（例えば、HIV、変性疾患）アポトーシスを含む、多岐にわたる病理の重要な特質である。 40

**【0004】**

ミトコンドリア内で蓄積できるテクネチウムセンターで標識されたSPECTイメージングプローブがあり、テクネチウムで標識されたプローブは、イメージング技術に基づいてミトコンドリアにおいて使用してきた。 $[^{99m}\text{Tc}] \text{MIBI}$ 、 $\text{FDG}$ のようなイメージング剤を用いて病理を検出する購入可能な多くのイメージングプローブがある。

**【0005】**

$[^{18}\text{F}] \text{FDG}$ は、増強されたグルコース代謝による悪性障害を検出する。さらに、上述したように、 $[^{18}\text{F}] \text{FDG}$ は炎症と腫瘍を区別することはできない。 $[^{18}\text{F}] \text{FDG}$ は腫瘍検出のイメージングプローブとしては非常に有効だが、炎症から腫瘍をほとんど区別できず、しばしば診断における課題を投げかけている。ある器官では、炎症（例 50

えば結核)は、悪性障害の疑われる患者においてしばしば見られる病理である。例えば、 $[^{18}\text{F}]FDG$ で示された肺のホットスポットの10%以上は、腫瘍ではなく炎症の過程であることが手術により証明される。換言すれば、 $[^{18}\text{F}]FDG$ で兆候のある肺患者の約10%は、手術でなく、より費用のかからない治療方法により処置されることができる疾病(炎症)にもかかわらず、不必要的胸手術が施されることになるのである。

#### 【0006】

腫瘍の成長率の変化によって化学療法の効果を評価するのが、最近のアプローチであるが、これは数ヶ月のフォローアップ、繰り返しの受診、放射線マルチスキャン及び頻繁な多くの治療サイクルを伴う、限定された感度で、非常に費用のかかるものである。

#### 【0007】

テクネチウムで標識したミトコンドリアイメージング剤には、いくつかの制限がある。特に、 $[^{99m}\text{Tc}]$ による分子標識は、 $\text{Tc}$ に基づくイメージング剤が標的部位におけるイメージング剤の浸襲を減少させる高分子量を有するように、テクネチウムイオンを複合化するための包摂部位を必要とする。さらに、テクネチウムイメージング剤は、比較されるPETイメージと比較したときには、相対的に低い空間分析と感度を有するSPECTでイメージされる。

#### 【0008】

SPECT使用によるアポトーシスイメージのための、 $[^{99m}\text{Tc}]$ アネキシンVの誘導体であるテクネチウム複合体がある。提唱された $[^{18}\text{F}]$ ホスホニウムカチオン( $\text{PhCs}^+$ )の新規性は、 $m$ における変化を通じてアポトーシス過程を検出するのに対して、アネキシンV誘導体は特有の膜蛋白質の過剰発現によりアポトーシス過程を検出するのである。

#### 【0009】

$[^{99m}\text{Tc}]$ アネキシンVは、ホスファチジルセリンが外側の細胞質膜上に局在化することにより、アポトーシスを検出する。この現象は、分断された細胞が分子のクラスター(アポトーシス体)へと変換される、アポトーシス過程の最後に起こるものである。ホスファチジルセリン(「eat-me」リン脂質と呼ばれる)が外側の細胞質膜上に局在化することに引き続いて、アポトーシス体は隣接した細胞によって貪食される。従って、ホスファチジルセリンの過剰発現の検出は、2、3日という短い期間(narrow time window)のみに限定される。しかも、出現時間及び持続時間(duration of this widow)は、化学療法剤及び治療対象によって異なる。

$m$ の崩壊が起こった時点で、もはやアポトーシスへと進行する過程を引き戻すことはできない。従って、アネキシンVの場合は最終段階であるが、 $m$ の崩壊によれば最も早い時点でアポトーシスを検出することができる。またこの崩壊は、時間とは無関係に存続するものである。

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0010】

最近の冠状血管の灌流と生存率の評価手法には、心臓に近接した器官における高蓄積による冠状血管活性のマスキング( $\text{Th}-201$ 、 $[^{99m}\text{Tc}]MIBI$ )や、放射性元素の短い半減期( $[^{13}\text{N}]$ アンモニア及び $^{82}\text{Rb}$ ダム)で、オンサイトサイクロトロンのあるPETを中心に限定されることを含む、いくつかの限界がある。

ミトコンドリア、特に異常な活性を持つつつあるミトコンドリアに対して、親和性を有する親油性塩の群を得ることがのぞまれるだろう。

#### 【0011】

ガンの高い発生率(米国において年間~130万人)、頻繁な化学療法の適用、そして低頻度の化学療法の成功という見地から、治療に応答する腫瘍を迅速に感度よく評価する非浸襲性イメージングプローブが緊急に必要とされている。ガンにおける診断手法の必要性は、数年のうちに $[^{18}\text{F}]FDG$  PETが研究段階から好ましい診断手法へと迅速に移行したことにより、よく実証される。

10

20

30

40

50

## 【0012】

冠状血管の疾患と障害を診断し、イメージすることもまた非常に必要とされており、それら疾患の多くはミトコンドリアの機能低下と関連している。このように、冠状血管灌流のような心臓血管疾患のイメージングのために、ミトコンドリアの機能低下に親和性を有するイメージング剤の心臓への取り込みを迅速にかつ高感度で測定できる、非浸襲性のイメージングプローブもまた、非常に必要とされている。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0013】

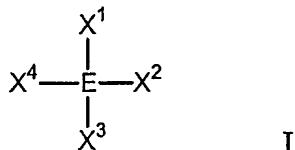
本発明は、新規な親油性塩、特に薬学的に許容できるアニオン及び化学式1で表される少なくとも一つのホスホニウム又はアンモニウムカチオンを含む親油性塩、並びに化学式1で表されるカチオン及び少なくとも一つの薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む医薬組成物を提供する。本発明の好ましい親油性塩は、ミトコンドリアの中でも特に機能低下し、亢進された又は抑制された活性を有するミトコンドリアに高い親和性を示すものである。10

## 【0014】

本発明は、少なくとも一つの薬学的に許容されるアニオン及び化学式1、20

## 【0015】

## 【化9】



## 【0016】

(式中、

Eはリン又は窒素であり、及び

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>及びX<sup>4</sup>は各々Ar及びRからなる集団から選択されたものであり、ここに於いて、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>及びX<sup>4</sup>の少なくとも一つはAr基であり、

Arは任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、及び任意に置換されたアラルキルであり、並びに30

Rは任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアラルキルで、ここに於いて、Rの少なくとも一つの存在は、少なくとも一つの放射性同位体を含む。)

で表される少なくとも一つのカチオンを含む。

## 【0017】

化学式1のカチオンを含む本発明の塩は、患者におけるミトコンドリア機能低下の、特にPET若しくはSPECTイメージングでのイメージング又は評価における使用に適している。本発明の好ましい塩は、一つ又はそれ以上の放射性同位体、好ましくは<sup>11</sup>C、<sup>18</sup>F、<sup>7</sup><sup>6</sup>Br、又は<sup>1</sup><sup>2</sup><sup>3</sup>Iを含み、より好ましくは、<sup>18</sup>F、<sup>7</sup><sup>6</sup>Br、又は<sup>1</sup><sup>2</sup><sup>3</sup>Iを含んでいる。本発明は、たとえば[<sup>11</sup>C]トリフェニルメチルホスホニウム(TPMP)のような、<sup>11</sup>Cメチル基で標識されたホスホニウムカチオン追跡子を提供する。サイクロトロン又はその近傍に位置した医療センターにおける使用には適しているが、例えば20分という<sup>11</sup>Cの短い半減期は、遠隔の医療センターでの[<sup>11</sup>C]TPMPの使用を制限する。本発明の好ましい塩は、<sup>18</sup>F、<sup>7</sup><sup>6</sup>Br、<sup>1</sup><sup>2</sup><sup>3</sup>I、又はそれらの組み合わせを含み、周辺医療施設及びPET診療所における使用に適している。40

## 【0018】

本発明は、たとえば抑制された又は亢進された活性を有するミトコンドリア等の、機能低下したミトコンドリアにより好ましく取り込まれ、イメージング若しくは放射性治療における適用に適している化学式1又はその置換体であるカチオンを含む親油性塩を提供す50

る。本発明は、放射性標識された親油性カチオン、好ましくは、たとえば抑制された又は亢進された活性を有するミトコンドリア等の、機能低下したミトコンドリアに結合できる一つ又はそれ以上の放射性同位体を含む、本発明の親油性ホスホニウム又はアンモニウム塩を含む、イメージング剤を提供する。より好ましくは本発明の放射性標識された親油性ホスホニウム又はアンモニウム塩は、親油性ホスホニウム又はアンモニウム塩の放射性同位体により放射された照射がイメージングを形成するために使用される様々な状況下において、生体内でミトコンドリア膜電位( m )の測定における使用に適している。好ましい態様では、放射性標識された本発明の親油性ホスホニウム又はアンモニウム塩は、陽電子照射を放射でき、陽電子放射断層撮影装置( PET )における使用に適している一つ又はそれ以上の放射性同位体を含んでいる。

10

## 【 0019 】

さらに他の局面によれば、本発明は化学式1の放射性標識された塩を含む医薬組成物、又は薬学的に許容されたその塩若しくは溶液を提供し、それらの組成は、ミトコンドリア表面電位( m )、機能低下したミトコンドリアを有する細胞若しくは組織、機能低下したミトコンドリアに関連する疾患や障害におけるイメージング変動に使用される。本発明はさらに本発明の塩又は組成の有効量で上述された疾患や障害に罹患した患者のイメージング方法を提供する。

## 【 0020 】

加えて本発明は、本発明の親油性ホスホニウム又はアンモニウム塩が高親和性を有する機能低下したミトコンドリアに関連する疾患や障害、例えば機能低下したミトコンドリア活性と関連のある疾患又は障害、の治療のための治療剤としての本発明の塩(特に高エネルギー放射を放射する標識された塩)を使用することに関するものである。典型的な疾患および障害には、ガン、心血管及び肝臓における疾患、変性疾患、自己免疫疾患及び障害、老化、DNA変異、酸化ストレスによる障害、様々な筋障害、HIV、AIDS等が含まれる。

20

## 【 0021 】

ホスホニウム又はアンモニウム塩を含む、本発明の好ましい親油性カチオンは、例えば機能低下したミトコンドリア活性などの、亢進した又は抑制された活性を有するミトコンドリアのある細胞により好ましく局在化する。

## (発明の詳細な説明)

30

## 【 0022 】

上述した化学式1の塩に加えて、本発明はさらに本発明により提供される化合物が以下に示す化学式1の親油性塩であり、(既に示した)化学式1の親油性塩に関するものである。

化学式1のArは、6乃至18の炭素原子と1乃至3の環を有する、任意に置換されたアリール、3から約18の炭素原子と、1乃至約3の環と、N、O、Sから選択される1乃至約4の環ヘテロ原子を有する、任意に置換されたヘテロアリール、及び7乃至約12の炭素原子を有する、任意に置換されたアラルキルであり、並びに

Rは任意に置換されたC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、任意に置換されたC<sub>2</sub>~<sub>6</sub>アルケニル、任意に置換されたC<sub>2</sub>~<sub>6</sub>アルキニル、少なくとも一つのF、Cl又はBrを有する、任意に置換されたC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>ハロアルキル、3乃至約8の環状炭素原子を有する、任意に置換されたシクロアルキル、7乃至約12の炭素原子を含む、任意に置換されたアラルキルで、ここに於いて、少なくとも一つのRは少なくとも一つの放射性同位体を含む。

40

## 【 0023 】

本発明の好ましい塩は、Eがリンである少なくとも一つの化学式1のホスホニウムカチオンを有するものを含んでいる。本発明のほかの好ましい塩は、Eが窒素である少なくともひとつのアンモニウムカチオンを有するものを含んでいる。他の好ましい塩は、個々のカチオンがホスホニウム又はアンモニウムカチオンである化学式1のカチオンの混合物を含んでいる。

## 【 0024 】

50

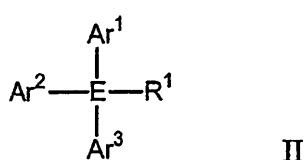
本発明の好ましい塩は、陽電子を放射することができる放射性同位体を含む、少なくとも一つの置換されたRを含んでいる。Rの置換において使用されるのに適した典型的な好ましい陽電子を放射する放射性同位体には、<sup>11</sup>C、<sup>18</sup>F、<sup>1</sup><sup>2</sup><sup>3</sup>I、又はそれらの組み合せが含まれる。

## 【0025】

本発明により提供されるほかの好ましい塩には、化学式2、

## 【0026】

## 【化10】



## 【0027】

(式中、

Eはリン又は窒素であり；及び

Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>2</sup>、Ar<sup>3</sup>はそれぞれ、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、そして任意に置換されたアラルキルからなる基から選択されたものであり；並びに

R<sup>1</sup>は任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアラルキルで、ここに於いて、少なくとも一つのRは、少なくとも一つの放射性同位体を含む。)

で表されるカチオンを含む塩が含まれる。

## 【0028】

より好ましくは、本発明で提供される化学式2のカチオンは、

Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>2</sup>、Ar<sup>3</sup>はそれぞれ、6乃至18の炭素原子と1乃至3の環を有する、任意に置換されたアリール、3から約18の炭素原子と、1乃至約3の環と、N、O、S、から選択される1乃至約4の環ヘテロ原子を有する、任意に置換されたヘテロアリール及び7乃至約12の炭素原子を有する、任意に置換されたアラルキルであり、並びに

R<sup>1</sup>は任意に置換されたC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、任意に置換されたC<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルケニル、任意に置換されたC<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルキニル、少なくとも一つのF、Cl、Br又はI原子を有する、任意に置換されたC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>ハロアルキル、3乃至約8の環状炭素原子を有する、任意に置換されたシクロアルキル、7乃至約12の炭素原子を含む、任意に置換されたアラルキルで、ここに於いて、少なくとも一つのRは少なくとも一つの放射性同位体を含むものである。

## 【0029】

化学式2で表される特に好ましい本発明のカチオンには、<sup>1</sup><sup>1</sup>C-メチル、任意に置換されたC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、任意に置換されたC<sub>7</sub>-<sub>12</sub>アラルキル、任意に置換されたC<sub>6</sub>-<sub>12</sub>アルキル、任意に置換されたC<sub>7</sub>-<sub>12</sub>アラルキル、任意に置換されたC<sub>6</sub>-<sub>1</sub>アリールからなる基から選択されたR<sup>1</sup>基を含むものであり、その各々は一つ又はそれ以上の<sup>1</sup><sup>1</sup>C-メチル、<sup>1</sup><sup>1</sup>C-メトキシ、<sup>1</sup><sup>8</sup>F、<sup>7</sup><sup>6</sup>Br、<sup>1</sup><sup>2</sup><sup>3</sup>I、<sup>1</sup><sup>2</sup><sup>5</sup>I、<sup>1</sup><sup>3</sup>I、又はそれらの組み合せにより置換されている。より好ましくは、R<sup>1</sup>は、<sup>1</sup><sup>1</sup>C-メチル、一つ又はそれ以上の<sup>1</sup><sup>8</sup>Fで任意に置換されたC<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルキル、もしくは一つ又はそれ以上の<sup>1</sup><sup>8</sup>F、<sup>7</sup><sup>6</sup>Br又は<sup>1</sup><sup>2</sup><sup>3</sup>Iで置換されたベンジルである。

## 【0030】

本発明はまた、R又はR<sup>1</sup>が放射性治療における使用に適している一つ又はそれ以上の放射性同位体を含むものである、化学式1又は化学式2で表される少なくとも一つのカチオンを含む塩を提供する。

10

20

30

40

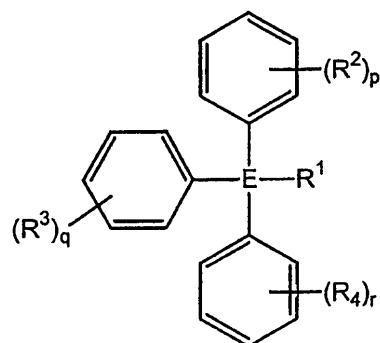
50

## 【0031】

本発明はさらに化学式3、

## 【0032】

## 【化11】



III

10

## 【0033】

(式中、

Eはリン又は窒素であり、

R<sup>1</sup>は任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアラルキルで、ここに於いて、Rの少なくとも一つの存在は、少なくとも一つの放射性同位体を含み、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>はそれぞれ、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換された(シクロアルキル)アルキル、任意に置換されたアルキチオ、任意に置換されたアルキルスルフィニル又は任意に置換されたアルキルスルホニル、及び任意に置換されたモノ若しくはジアルキルカルボキサミドからなる基から選択されたものである。)

によって表される化学式1のカチオンを含む塩を提供する。

## 【0034】

30

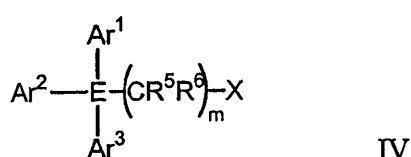
化学式3の好ましいR<sup>1</sup>基には、ハロC<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルキル基又はハロベンジル基が含まれ、より好ましくは化学式3のR<sup>1</sup>は-フルオロ-C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルキル基、-ヨード-C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルキル基、オルト、メタ若しくはパラ-フルオロベンジル基、又はオルト、メタ、パラ-イオドベンジル基からなる基から選択されたものである。

## 【0035】

化学式1で表されるカチオンを有する他の好ましい本発明の塩には、化学式4、

## 【0036】

## 【化12】



40

## 【0037】

(式中、

Eはリン又は窒素であり、

Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>2</sup>、Ar<sup>3</sup>はそれぞれ、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、そして任意に置換されたアラルキルからなる基から選択されたものであり、及び

50

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>はそれぞれ、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたハロアルキル、及び任意に置換されたアルコキシからなる基から選択されるものであり、

Xは<sup>1</sup><sup>1</sup>C-メチル、または、フッ素又はヨウ素の放射性同位体であり、並びにmは約2から約6である。)

で表されるカチオンを含む塩が含まれる。

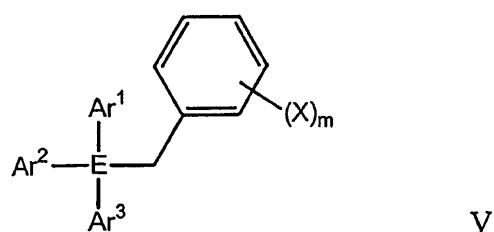
【0038】

さらに化学式1で表されるカチオンを有する本発明の好ましい他の塩には、化学式5、

【0039】

【化13】

10



【0040】

(式中、

20

Eはリン又は窒素であり、

Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>2</sup>、Ar<sup>3</sup>はそれぞれ、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、及び任意に置換されたアラルキルからなる基から選択されたものであり、及び

Xは<sup>1</sup><sup>1</sup>C-メチル、または、フッ素又はヨウ素の放射性同位体であり、並びにmは約1から約5である。)

で表されるカチオンを含む塩が含まれる。

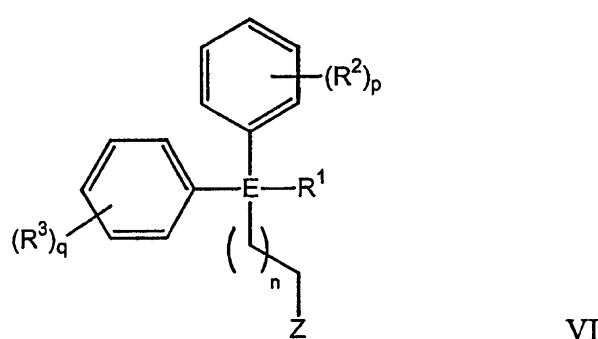
【0041】

さらに化学式1で表されるカチオンを有する本発明の好ましい他の塩には、化学式6、

【0042】

30

【化14】



40

【0043】

(式中、

Eはリン又は窒素であり、

Zはクロロ、フルオロ、ヒドロキシ、又はメトキシであり、

nは1から約12であり、

pとqはそれぞれ0から約5から選択される数であり、

R<sup>1</sup>は任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置

50

換されたアラルキルで、ここに於いて R の少なくとも一つの存在は、少なくとも一つの放射性同位体を含み、並びに

R<sup>2</sup> と R<sup>3</sup> はそれぞれ、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換された(シクロアルキル)アルキル、任意に置換されたアルキルチオ、任意に置換されたアルキルスルフィニル又は置換されたアルキルスルホニル、及び任意に置換されたモノ若しくはジアルキルカルボキサミドからなる基から選択されたものである。)

で表されるカチオンを含む塩が含まれる。

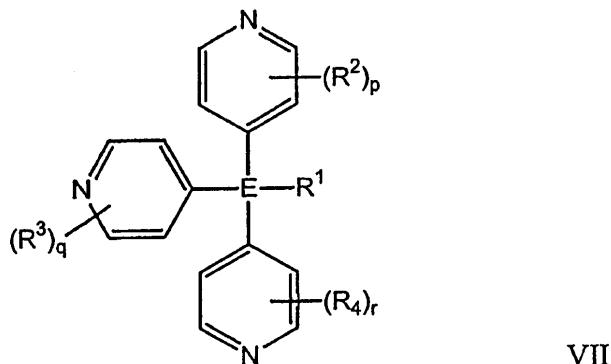
【0044】

10

さらに化学式 1 で表されるカチオンを有する本発明の好ましい他の塩には、化学式 7、

【0045】

【化15】



20

【0046】

(式中、

E はリン又は窒素であり、

p、q、r はそれぞれ 0 から約 4 から選択される数であり、

R<sup>1</sup> は任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアラルキルで、ここに於いて、R の少なくとも一つの存在は、少なくとも一つの放射性同位体を含み、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> はそれぞれ、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換された(シクロアルキル)アルキル、任意に置換されたアルキルチオ、任意に置換されたアルキルスルフィニル又は任意に置換されたアルキルスルホニル、及び任意に置換されたモノ若しくはジアルキルカルボキサミドからなる基から選択されたものである。)

で表されるカチオンを含む塩が含まれる。

【0047】

40

少なくとも一つの薬学的に許容されるアニオンと化学式 1 で表される少なくとも一つのカチオンを含む特に好ましい塩には、以下からなる基から選択される少なくとも一つのカチオンを含む塩が含まれる。

<sup>1 1</sup>C - メチル - トリフェニルホスホニウムイオン；

<sup>1 1</sup>C - メチル - トリ - オルト - トリルホスホニウムイオン；

<sup>1 1</sup>C - メチル - トリ - メタ - トリルホスホニウムイオン；

<sup>1 1</sup>C - メチル - トリ - パラ - トリルホスホニウムイオン；

<sup>1 8</sup>F - 2 - フルオロエチル - トリフェニルホスホニウムイオン；

<sup>1 8</sup>F - 2 - フルオロエチル - トリ - オルト - トリルホスホニウムイオン；

50

<sup>1 8</sup> F - 2 - フルオロエチル - トリ - メタ - トリルホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 2 - フルオロエチル - トリ - パラ - トリルホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 3 - フルオロプロピル - トリフェニルホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 3 - フルオロプロピル - トリ - オルト - トリルホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 3 - フルオロプロピル - トリ - メタ - トリルホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 3 - フルオロプロピル - トリ - パラ - トリルホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 4 - フルオロブチル - トリフェニルホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 4 - フルオロブチル - トリ - オルト - トリルホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 4 - フルオロブチル - トリ - メタ - トリルホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 4 - フルオロブチル - トリ - パラ - トリルホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 2 - フルオロベンジル - トリフェニルホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 2 - フルオロベンジル - トリ - オルト - トリルホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 2 - フルオロベンジル - トリ - メタ - トリルホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 2 - フルオロベンジル - トリ - パラ - トリルホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 3 - フルオロベンジル - トリ - オルト - トリルホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 3 - フルオロベンジル - トリ - メタ - トリルホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 3 - フルオロベンジル - トリ - パラ - トリルホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 4 - フルオロベンジル - トリフェニルホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 4 - フルオロベンジル - トリ - オルト - トリルホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 4 - フルオロベンジル - トリ - メタ - トリルホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 4 - フルオロベンジル - トリ - パラ - トリルホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 3 - フルオロ - 4 - ホルミル - ベンジル - トリフェニルホスホニウムイオン  
; 10  
<sup>1 8</sup> F - 3 - フルオロ - 4 - ホルミル - ベンジル - トリ - オルト - トリルホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 3 - フルオロ - 4 - ホルミル - ベンジル - トリ - メタ - トリルホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 3 - フルオロ - 4 - ホルミル - ベンジル - トリ - パラ - トリルホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 4 - フルオロベンジル - トリ - オルト - トリルホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 4 - フルオロベンジル - トリ - メタ - トリルホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 4 - フルオロベンジル - トリ - パラ - トリルホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 3 - フルオロベンジル - 4 - ホルミル - ベンジル - トリ - オルト - トリルホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 3 - フルオロベンジル - 4 - ホルミル - ベンジル - トリ - メタ - トリルホスホニウム  
イオン ; 20  
<sup>1 8</sup> F - 3 - フルオロ - 4 - ホルミル - ベンジル - トリ - パラ - トリルホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 4 - フルオロベンジル ) - ( 2 - クロロエチル ) - ジフェニルホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 4 - フルオロベンジル ) - ( 3 - クロロプロピル ) - ジフェニルホスホニウム  
イオン ; 30  
<sup>1 8</sup> F - 4 - フルオロベンジル ) - ( 4 - クロロブチル ) - ジフェニルホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 4 - フルオロベンジル ) - ( 6 - クロロベンチル ) - ジフェニルホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 4 - フルオロベンジル ) - ( 5 - クロロヘキシル ) - ジフェニルホスホニウム  
イオン ; 40  
<sup>1 8</sup> F - 2 - フルオロエチル - トリ ( 4 - ピリジル ) ホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 3 - フルオロプロピル - トリ ( 4 - ピリジル ) ホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 4 - フルオロブチル - トリ ( 4 - ピリジル ) ホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 2 - フルオロベンジル - トリ ( 4 - ピリジル ) ホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 3 - フルオロベンジル - トリ ( 4 - ピリジル ) ホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 4 - フルオロベンジル - トリ ( 4 - ピリジル ) ホスホニウムイオン ;  
<sup>1 8</sup> F - 3 - フルオロ - 4 - ホルミル - ベンジル - トリ ( 4 - ピリジル ) ホスホニウム  
イオン。  
【0048】

化学式1、2、3、4、5、6、又は7のいずれかで表されるカチオンを含有する塩を

含んでいる本発明の好ましい放射性標識された塩は、バックグラウンドの放射に対してミトコンドリアにおいて存在する放射性標識された塩から放射される放射の比が、ミトコンドリアにおいて選択的に局在化する、例えば少なくとも約5:1の比率でミトコンドリアにおいて取り込まれる放射性標識された塩である。より好ましくは、本発明の塩は、正常なミトコンドリアに対する比率が少なくとも約5:1であるような、機能低下したミトコンドリアに選択的に取り込まれる。

#### 【0049】

本発明の塩、特に本発明の親油性の塩は、ミトコンドリアそのものの機能体における分配プロファイルを有しており、ミトコンドリアの機能低下と関連する様々な疾患や障害の同定とイメージにおいて診断用の道具として使用されるのに適している。さらに、本発明の塩は新規の薬剤と同様に現存する治療薬の有効性を評価するための有用な道具である。たとえば、アポトーシスを引き起こす（例えば抗ガン剤）又はアポトーシスを抑圧する（例えばHIVにおける変性な過程を遮断する薬剤）薬剤の有効性は、それらの薬剤の投与が、本発明の塩とイメージング手法を用いて  $m$  を測定することにより、 $m$  が変化したか（有効）、又は変化しないか（有効でない）を観察してモニターし、その結果を裁定することで、評価することができる。

#### 【0050】

本発明の好ましい化合物、特に本発明のイメージング方法で使用する適した化合物には、PET、SPECT、ガンマカメラ、MRI等のような、標準的な放射性器具による検出に適した一つ又はそれ以上の放射の形態を放射できる、一つ又はそれ以上の放射性同位体を含んでいる。好ましい放射性同位体には、トリチウム、炭素原子の同位元素、フッ素、テクネチウム、ヨウ素、及び陽電子を放射できる他のアイソトープが含まれる。特に好ましい放射性同位体には、 $^{11}C$ 、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{123}I$ が含まれる。

#### 【0051】

本発明は更に、以下の工程、  
薬学的に許容されるアニオン及び式1、2、3、4、5、6又は7の何れかで表される少なくとも一つのカチオンを含有する、少なくとも一つの放射性標識した塩を提供し、細胞及び組織に放射性標識した塩を接触させ、並びに放射線画像を形成する、  
を含有するイメージング方法を提供する。

#### 【0052】

本発明により提供されるイメージング方法は、ミトコンドリアの膜電位（ $m$ ）を評価するのに適している。より好ましくは、本発明のイメージング方法は、治療プロトコル又は薬学的処置の有効性を評価するために、時を置かずミトコンドリアの膜電位の変化を測定するのに適している。抑制された若しくは亢進された比率のアポトーシスを表す細胞はしばしばまた、減少した若しくは増加したミトコンドリア活性を示す。本発明により提供される塩は典型的にはミトコンドリア活性レベルと対応する濃度で、細胞に局在化する。このように、しばしば細胞が減少したレベルのアポトーシスを示すときには（たとえばガン細胞）、患者に投与された本発明のより多くの塩がそれらの細胞に局在化し、逆に亢進したレベルのアポトーシスを有する細胞（例えば自己免疫疾患、化学療法剤に応答する腫瘍細胞応答）は、正常細胞よりもより少ない本発明の塩を蓄積するであろう。このように本発明のイメージング手法は、抑圧された若しくは亢進したアポトーシスを発現する細胞、組織、又は他の生理学的標的のイメージングにおける使用に適している。

#### 【0053】

本発明のイメージング手法は、一般的にミトコンドリアに関連のある疾患、障害、又は病態のイメージングに適している。イメージングに適している好ましい疾患及び障害には、ガン（腫瘍を含む）、心血管疾患（梗塞と灌流を含む）、肝臓疾患、変性疾患若しくは障害、自己免疫疾患、老化、HIV感染、酸化ストレス若しくはDNA変異による筋萎縮症、又はミトコンドリアの機能低下に関連する疾患若しくは障害が含まれる。

#### 【0054】

10

20

30

40

50

本発明のイメージング手法はまた、アポトーシスを引き起こす、又は抑制することができる治療薬の有効性評価における使用に適している。本発明のイメージング手法はまた、ガン又は他の悪性腫瘍の成長を妨げる若しくは破壊するため使用される化学療法又は放射線治療の実施要綱の有効性を評価するためにも使用されることがあるであろう。

治療薬の有効性の評価に適する本発明のイメージング手法はまた、標的組織においてミトコンドリアの機能を破壊できる新規な治療薬の開発においても適している。

#### 【0055】

本発明の放射性標識された親油性塩とそれを使用するイメージング手法は、数ヶ月を必要とする現在の評価手法に対して、治療プロトコールを開始してから数日以内に治療の有効性を早くそして感度よく評価する、非浸襲性の手法を提供する。ほとんどの主要な抗がん剤（例えば、タキソール、シスプラチニン、ピンプラスチニン、エトポシド）は、 $m$ の崩壊が早く、必須で非可逆的なアポトーシスの段階における現象のカスケードを通じて、それらのアポトーシス効果を誘導する。放射性標識された本発明の親油性塩は、主にミトコンドリアに蓄積し、 $m$ と直接関係している。処置により影響された細胞は、影響されていない細胞に比べてより少ない本発明の放射性標識された親油性の塩を蓄積するだろう。それゆえ、処置の前及び後間のスキャンの著しい変化は、治療に対する腫瘍の応答を示唆しているだろうし、変化がみられないということは、非応答性の腫瘍であることを示しているだろう。 $m$ の崩壊は、ほとんどの治療薬において数時間以内に起こる。

#### 【0056】

アポトーシス過程の非可逆的なフェーズの最初の現象をモニターする能力は、処置に応答する腫瘍を早く感度よく検出する非浸襲性の手法を提供することである。臨床段階において、本発明により提供されるイメージング手法は、病的状態が改善した患者に非常に恩恵を与える化学療法の戦略決定に対して、強力な道具を提供する。

#### 【0057】

本発明の放射性標識された親油性塩はまた、新しい世代の化学療法剤を開発する際に使用されるのに適している。本発明の放射性標識された親油性塩とそれを利用するイメージング手法は、臨床試験における処置の有効性の分子レベルでの早く感度のよい評価のための、非浸襲性の手法として使用されるのに適している。さらに本発明のイメージング手法は、新規な薬剤が試験される試験対象において、ミトコンドリアの機能完全性に基づいて適した悪性標的を選択する際に使用されるのに適している。

#### 【0058】

本発明は更に、化学式1又はそのサブフォーミュラ（subformula）で表されるカチオンを含む一つ又はそれ以上の適当な塩を腫瘍のイメージングに使用するイメージング方法を提供する。本発明の腫瘍のイメージングに適した方法に於いては、患者に投与される放射性標識した塩は、好ましくは、放射性標識された化学式1で表されるカチオンの濃度が隣接する正常な細胞のカチオンの濃度に較べて、悪性細胞のミトコンドリア中のほうが高くなるように蓄積される。

#### 【0059】

ガン性疾患の程度（段階）の把握は、主要な予知診断因子であり、イメージング手法を使用する非浸襲性の診断は、治療の戦略（例えば、手術か、放射化学療法か、アジュバント化学療法）をデザインするうえで重要な役割を果たす。化学式1で表されるカチオンを有する塩を含む本発明の親油性塩は、正常細胞に比べて、実質的にかなりの度合いで悪性細胞に蓄積する。本発明の放射性標識された塩の投与は、悪性細胞と腫瘍の同定とイメージングに適しており、さらに腫瘍の発展段階の測定に適している。

#### 【0060】

本発明の腫瘍イメージング手法は、特にガンのイメージングのための態様において適しており、より特に肺、胸、前立腺ガンを含む腫瘍のイメージングに適している。さらに、本発明の腫瘍イメージング手法は、ガン疾患の程度（ガンの段階）を決定するために使用されることがあるだろう。

#### 【0061】

10

20

30

40

50

本発明は、腫瘍のような悪性腫瘍と、様々な炎症過程を患っている組織とを区別する手法を提供する。化学式1のカチオンを有する塩を含む本発明の親油性塩は、腫瘍細胞、正常細胞、そして炎症細胞間の区別ができる程度に、正常細胞に比べて腫瘍細胞においてかなり蓄積し、炎症過程の細胞分画においては正常細胞よりも蓄積しない。腫瘍の選別は、毎年行われる多くの不要な手術を未然に防ぎ、癌のケアーマネージメントの費用対効果を改善するだろう。

#### 【0062】

本発明の腫瘍イメージング手法は、炎症を患っている組織と、腫瘍による障害を区別できる。理論と結びつけることを望むわけではないが、正常細胞や典型的に本発明の塩をより低濃度蓄積する炎症過程の組織又は細胞分画よりも、本発明の塩は悪性細胞においてより蓄積することから、腫瘍細胞の分別が可能となる。このように腫瘍による障害における本発明の塩の濃度は、正常組織や炎症過程を患っている組織よりも著しく高い。10

#### 【0063】

本発明はさらに、心血管疾患をイメージングする方法、特に心筋をイメージングする方法を提供する。本発明の心血管をイメージングする方法は、化学式1の化合物の少なくとも一つ、若しくはその置換体を、心血管疾患を患っている若しくはその疑いのある患者に投与することを含む。

#### 【0064】

本発明の[<sup>18</sup>F]ホスホニウムカチオンは、様々な心血管疾患、特に心筋のイメージングに適している。筋細胞はミトコンドリアを最も高い濃度含んでおり、それゆえ心臓はホスホニウムカチオンの非常に主要な器官標的である。加えて、ホスホニウムカチオンは、心臓の高い対比イメージングを可能とするすばらしい灌流特性を維持する。梗塞と心不全はネクローシス過程に続くアポトーシスを含む。[<sup>18</sup>F]ホスホニウムカチオンは、アポトーシス過程が薬剤と血管再開通術により止められることができない心筋部分と、処置により救うことができる心筋領域を正確に区別できる。20

#### 【0065】

本発明により提供される好ましいイメージング手法は、放射強度のバックグラウンドに対する標的の比率を、少なくとも2:1、又はより好ましくは、標的とバックグラウンド間の放射強度の比率を約5:1、約10:1、若しくは約15:1とすることができる、化学式1、2、3、4、5、6、又は7のいずれかの親油性塩を使用することを含む。ある好ましい方法では、標的組織の放射強度は、バックグラウンドの強度より非常に強い。他の態様では、本発明は標的組織の放射強度がバックグラウンドよりも非常に低い方法を提供する。一般に標的組織の同定と視覚化ができるのに十分な、標的組織とバックグラウンドの間の放射強度における違いは、本発明の手法における使用において十分である。30

#### 【0066】

本発明の好ましい手法において、本発明の化合物は、患者に投与される放射性標識された化合物の放射に対してより長くさらすことを避けるために、体の組織から非常に早く排泄される。典型的には化学式1又はその置換体である化合物は24時間以内に体内から消える。より好ましくは本発明の化合物は、約16時間以内、12時間以内、8時間以内、6時間以内、4時間以内、2時間以内、90分以内、又は60分以内に体内から消失する。典型的に好ましい化合物は、約60分から約120分の間に消失する。40

#### 【0067】

本発明の好ましい化合物は、実質的に全てが、例えば投与された化合物の約50%、60%、70%、80%以上、又はより好ましくは90%以上が、排泄に先立って代謝されないような、生体内において安定なものである。

#### 【0068】

本発明の化合物と塩、及び本発明のイメージング法は、ガン、心血管及び肝臓疾患、HIV、AIDS、自己免疫疾患、変性疾患、腫瘍等を含む、様々な情況のイメージングに有用である。

#### 【0069】

10

20

30

40

50

本発明の化合物が投与される典型的な対象は、哺乳動物、特に靈長類、より特にはヒトである。脊椎動物への適用では、例えば畜牛、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ブタ等の家畜、ニワトリ、アヒル、ガチョウ、七面鳥等のような家禽類、イヌやネコのような家庭用動物とくにペットなどの、様々な対象が適している。診断又は研究における適用としては、げっ歯類（例えばネズミ、ハムスター）、ウサギ、サル、近親交配ブタのようなブタ等を含む様々な哺乳動物が、好適な対象であろう。加えて、バイアル内での診断又は研究のような適用では、哺乳動物特にヒトのような靈長類の、血液、尿若しくは組織サンプル、又は上述した動物の獣医による適用のための血液、尿若しくは組織サンプルのような、上述の対象の体液若しくは細胞サンプルが、使用に適している。

## 【0070】

10

本発明はまた、薬学的に許容される担体と、少なくとも一つの薬学的に許容されるアニオンと、化学式1、2、3、4、5、6、又は7のいずれかのカチオンを含む塩を含む、パッケージされた医薬組成物を提供する。ある態様において、パッケージされた医薬組成物は、放射性標識された前駆体と共に化学式1又はその置換体の化合物若しくは塩を生成するのに必要な反応前駆体を含むだろう。本発明により提供されるパッケージされたほかの医薬組成物は、

増加した若しくは抑制されたミトコンドリア活性を有する細胞若しくは組織をイメージングするための組成物の使用方法、又は

患者に投与する薬のプロトコールの治療効果を評価するための組成物の使用方法、又は炎症が存在する際に、悪性細胞や腫瘍を選択的にイメージするための組成物の使用方法、又は

20

ミトコンドリア膜電位(  $\text{mV}$  )を測定するための、組成物の使用方法の少なくとも一つを含む説明書をさらに含む。

## 【0071】

ある好ましい態様において、本発明は、薬学的に許容される担体とともに、上述した放射性標識されたイメージング剤の約1から約30 mCiを含むキットを提供する。イメージング剤と担体は、溶液リオフィル化 (Lyophilized) 形態で提供されるだろう。キットのイメージング剤と担体がリオフィル化 (Lyophilized) 形態の場合には、キットは適宜、水、生理食塩水、緩衝された生理食塩水等のような、滅菌されて生理学的に許容される復元媒体を含むだろう。

30

## 【0072】

本発明はさらに、化学式1、2、3、4、5、6、7及び8のいずれかのカチオンを含む塩と、それを含む医薬組成物の調製を含む、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、又は $^{123}\text{I}$ で標識された本発明の塩の自動化された合成装置とプロトコールを提供する。 $\text{F}-18$ の半減期(120分)は、 $[^{18}\text{F}]FDG$ に採用された迅速に発展している分配システムと同様に、中央サイクロトロンから周辺PETスキャナーへカチオンプローブを分配することが可能となる。カチオンプローブをI-123でタグすることは、製造センターからSPECTの装備された医療施設への分配を許容するであろう。

## 【0073】

40

本発明のイメージング剤は、例えば核医学における専門家のような当業者により、例えば対象又は患者において異常活性を発現しているミトコンドリアのような機能低下したミトコンドリアを有する部位をイメージするために、使用されることがあるだろう。たとえば異常活性を示すミトコンドリアのような機能低下したミトコンドリアを有する部位は、本発明のイメージング手法とイメージング剤により、イメージされることができるだろう。

## 【0074】

たとえば異常活性を示すミトコンドリアのような機能低下したミトコンドリアを有する部位に蓄積するイメージング剤の空間的分配における違いにより、イメージを生成することができるだろう。空間的な分配は特有の標識に適した手段、例えばガンマ線カメラ、PET装置、SPECT装置等を使用することにより測定されるであろう。イメージング剤

50

の蓄積度合いは、放射活性放射の既知の定量方法を使用することで、定量できるであろう。特に有用なイメージング手法は、同時に検討を遂行するために一つ以上のイメージング剤を使用する。もしくはイメージング手法は分割用量のイメージサブストラクション方法を使用して継続的な検討を遂行するために、化学式1の塩の増加した投与量とともに多数回にわたって遂行されるであろう。

#### 【0075】

好ましくは、本発明のイメージング剤の検出可能な有効量が、対象に投与される。本発明では、本発明のイメージング剤の「検出可能な有効量」は、医学的に使用できる装置を使用して許容できるイメージを生じるのに十分な量として定義される。本発明のイメージング剤の検出可能な有効量は、一回以上の注入で投与されるであろう。本発明のイメージング剤の検出可能な有効量は、個人の感受性の度合い、年齢、性別、個人の体重、個人固有の応答、薬量測定のような要因により変わるであろう。本発明のイメージング剤の検出可能な有効量はまた、装置やフィルム関連の要因によっても変わるであろう。そのような要因の最適化は、当業者においてよくできる。

#### 【0076】

診断目的で使用されるイメージング剤の量とイメージング調査の期間は、薬剤を標識するのに使用される放射性核種、患者の体の体積、処置される条件の性質と重大さ、患者が受ける治療処置の性質、患者の固有の応答により異なるであろう。究極的には、対応する医師が個々の患者に投与するイメージング剤の量と、イメージング調査の期間を決定するだろう。

10

#### 【0077】

ここに記載される化合物は一つ若しくはそれ以上の不斉中心又は平面を有するだろう。本発明の非対称に置換された原子を含む化合物は、光学活性又はラセミ体で単離されるだろう。ラセミ体の分離、不斉合成、又は光学的に活性な原料物質からの合成により、光学活性体を調製することは、当該分野においてよく知られている。ラセミ体の分離は、例えば溶解剤の存在下での結晶化のような一般的な方法で、又は例えばキラルHPLCカラムのようなクロマトグラフィーの使用により達成できるだろう。オレフィンやC=N二重結合等のような多くの幾何学的異性体もまた、ここに開示される化合物に存在でき、安定なアイソマーの全てが本発明において想起される。本発明の化合物のシスおよびトランス幾何学的異性体は開示され、異性体の混合物として、又は分離された異性体として単離されるだろう。特別な立体化学又は異性体の形が特別に示されていない限り、全ての構造のキラル（エナンチオマー若しくはジアステレオマー）及びラセミ体が、全ての幾何学的異性体と共に意図される。

20

#### 【0078】

化合物のための構築又は構造において一つ以上の変化が生じる場合には、個々の存在の定義は他の全ての存在での定義と独立である。したがって例えば、基が0-2R<sup>\*</sup>で置換されると示されている場合には、その基は任意に2つまでのR<sup>\*</sup>基で置換されていてよく、個々の存在のR<sup>\*</sup>は、R<sup>\*</sup>の定義と独立に選択される。また、置換及び/または変化の組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合物を生じる場合に限り許される。

30

#### 【0079】

上述したように、様々な構造（化学式1、2、3、4、5、6、若しくは7の化合物）の様々な置換体は「任意に置換」されており、化学式1、2、3、4、5、6、及び7のAr、Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>2</sup>、Ar<sup>3</sup>、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、X、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>及びZ、並びに化学式1及びサブフォーミュラ（subformulae）のようなサブフォーミュラ（subformulae）において列挙された置換体を含んでいる。本明細書で使用される「置換された」という用語は、指定された原子又は基の一つ若しくはそれ以上の水素が、示された原子の正常な価数が過剰でなく、置換が安定な化合物を生じる限りにおいて、示された置換基から選択されて置換されることを意図する。置換基がオキソ（ケト、すなわち=O）の時には、原子上の二つの水素が置換される。本発明は本化合物で

40

50

生じる原子の全ての同位体（放射同位体を含む）を含むことが意図される。

【0080】

化学式1及びそのサブフォーミュラ（subformulae）のAr、Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>2</sup>、Ar<sup>3</sup>、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、X、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>及びZのような置換基、そしてサブフォーミュラ（subformulae）において列挙された置換体がさらに置換されているときには、一つ若しくはそれ以上の可能な位置（それらは一般的には1から3又は4の位置）において、ここに開示されるような一つ若しくはそれ以上の適した基により置換されてもよい。「置換された」R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R又はは他の基上に存在するのに適した基には、例えばハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、アルカノイル（アシルなどのC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルカノイル基のような）、カルボキサミド、アルキル基（1乃至約8の炭素原子、好ましくは1，2，3，4，5又は6の炭素原子を有するシクロアルキル基を含む）、アルケニル及びアルキニル基（一つ若しくはそれ以上の不飽和結合及び、2乃至8、好ましくは2，3，4，5又は6の炭素原子を有する基を含む）、一つ若しくはそれ以上の酸素結合及び1乃至約8好ましくは1，2，3，4，5又は6の炭素原子を有するアルコキシ基、フェノキシのようなアリロキシ、一つ若しくははそれ以上のチオエーテル結合及び1乃至約8、好ましくは1，2，3，4，5、又は6の炭素原子を有するものを含むアルキルチオ基、一つ若しくはそれ以上のスルフィニル結合及び1乃至約8、好ましくは1，2，3，4，5又は6の炭素原子を有するものを含むアルキルスルフィニル基、一つ若しくははそれ以上のスルホニル結合及び1乃至約8、好ましくは1，2，3，4，5又は6の炭素原子を有するものを含むアルキルスルホニル基、一つ若しくはそれ以上の窒素原子及び1乃至約8、好ましくは1，2，3，4，5又は6の炭素原子を有するものを含むアミノアルキル基、6若しくはそれ以上の炭素と一つ若しくははそれ以上の環（例えば、フェニル、ビフェニル、ナフチルなど、個々の環は置換された又は置換されていない芳香環のいずれかである）を有するカルボサイクリックアシル1乃至3の分かれたあるいは縮合した環及び6乃至約18の環の炭素原子を、好ましいアリールアルキル基であるベンジルと共に有するアリールアルキル、1乃至3の分かれた若しくは縮合した環及び6乃至約18の環の炭素原子を、好ましいアリールアルコキシ基であるO-ベンジルと共に有するアリールアルコキシ、又は、たとえばクマリニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジル、フラニル、ピロリル、チエニル、チアゾリル、トリアジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルフォリニル、ピペラジニル及びピロリジニル等の1乃至3の分かれた若しくは縮合した、環あたり3乃至約8の員であり、一つ若しくはそれ以上のN、O又はS原子を含む飽和、不飽和又は芳香ヘテロ環基が含まれる。

【0081】

本明細書で使用される「アルキル」とは、特定された数の炭素原子を有する分岐及び直鎖飽和脂肪族炭化水素基を意図する。アルキルの例には、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、s-ペンチルが含まれるが、これらに限定されるものではない。好ましいアルキル基はC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基である。特に好ましいアルキル基は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、3-ペンチルである。本明細書で使用されるC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルという用語には、シクロプロピル部分を含んでいてもよい、1乃至4の炭素原子からなるアルキル基が含まれる。好ましい例は、メチル、エチル、シクロプロピルメチルである。

【0082】

「シクロアルキル」とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルのような特定の炭素原子数を有する飽和環状基を含むことが意図される。シクロアルキル基は典型的には3乃至約8の環員を有するだろう。

【0083】

「(C<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキル)C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル」という用語では、シクロアルキル及びアルキルは上記において定義されたものであり、つけられる部位はアルキル基上である

10

20

30

40

50

。本用語はシクロプロピルメチル、シクロヘキシリルメチルを包含するが、これらに限定されるものではない。

【0084】

「アルケニル」とは、エテニル又はプロペニルのような、鎖に沿った安定な位置において生じるであろう一つ若しくはそれ以上の不飽和炭素炭素結合を含む直鎖又は分岐鎖構造のいずれかの炭化水素鎖を含むことが意図される。アルケニル基は典型的には2乃至約8の炭素原子を有し、より典型的には2乃至約6の炭素原子を有するだろう。

【0085】

「アルキニル」とは、エチニル及びプロピニルのような、鎖に沿った安定な位置で生じるであろう、一つ若しくはそれ以上の炭素炭素三重結合を含む、直鎖又は分岐鎖構造のいずれかの炭化水素鎖を含むことが意図される。アルキニル基は典型的には2乃至約8の炭素原子、より典型的には2乃至約6の炭素原子を有するだろう。

10

【0086】

「ハロアルキル」とは一つ又はそれ以上のハロゲン原子で置換された、特定の数の炭素原子を有する分岐及び直鎖飽和脂肪族炭化水素基を含むことが意図される。ハロアルキルの例には、モノ-、ジ-若しくはトリ-フルオロメチル、モノ-、ジ-若しくはトリ-クロロメチル、モノ-、ジ-、トリ-、テトラ-、又はペンタ-フルオロエチル、モノ-、ジ-、トリ-、テトラ若しくはペンタ-クロロエチルが含まれるが、これらに限定されるものではない。典型的なハロアルキル基は1乃至約8の炭素原子、より典型的には1乃至約6の炭素原子を有するだろう。

20

【0087】

「アルコキシ」とは、酸素橋を通じて結合された特定の数を有する炭素原子を有する上記において定義されたアルキル基を表す。アルコキシの例には、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、2-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペントキシ、2-ペントキシ、3-ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、n-ヘキソキシ、2-ヘキソキシ、3-ヘキソキシ、3-メチルペントキシが含まれるが、これらに限定されるものではない。アルコキシ基は典型的に1乃至約8の炭素原子、より典型的には1乃至約6の炭素原子を有する。

【0088】

「ハロルコキシ」は、酸素を通じて結合された特定の数を有する上述のハロアルキル基を表す。

30

【0089】

本明細書で使用される「アルキルチオ」という用語には、一つ又はそれ以上のチオエーテル結合と、好ましくは1乃至約8の炭素原子、より典型的には1乃至約6の炭素原子を有する基が含まれる。

【0090】

本明細書で使用される「アルキルスルフィニル」という用語には、一つ又はそれ以上のスルフォキシド(SO)結合と典型的には1乃至約8の炭素原子、より典型的には1乃至約6の炭素原子を有する基が含まれる。

【0091】

本明細書で使用される「アルキルスルホニル」という用語には、一つ又はそれ以上のスルホニル(SO<sub>2</sub>)結合基と典型的には1乃至約8、より典型的には1乃至約6の炭素原子を有する基が含まれる。

40

【0092】

本明細書で使用される「アルキルアミノ」という用語には、一つ又はそれ以上の一級、二級及び/または三級のアミノ基と典型的には1乃至約8、より典型的には1乃至約6の炭素原子を有する基が含まれる。

【0093】

本明細書で使用される「ハロ」又は「ハロゲン」とはフルオロ、クロロ、ブロモ若しくはイオドであり、「カウンターイオン」とはクロライド、ブロマイド、ヒドロキシド、ア

50

セテイト、サルフェート等のような、小さく負に帶電した分子種を表すのに使用される。

【0094】

本明細書で使用される「炭素環基」とは、そのいずれかが飽和、部分的に不飽和又は芳香族であるであろう、安定な3-乃至7-員單環あるいは二環、若しくは7-乃至13-員二環若しくは三環を意図する。本明細書でいずれかで実証されるものに加え、そのような炭素環の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロオクチル、[3.3.0]ビシクロオクタニル、[4.3.0]ビシクロノナニル、[4.4.0]ビシクロデカニル、[2.2.2]ビシクロオクタニル、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル及びテトラヒドロナフチルが含まれるが、これらに限定されるものではない。

10

【0095】

本明細書で使用される「ヘテロサイクリック基」は、N、O若しくはSから選択された原子を含む少なくとも一つを含む3乃至約8員環を、1乃至3(好ましくは縮合して)有する、飽和、部分的に不飽和、又は不飽和(芳香)基を含むことを意図する。窒素と硫黄ヘテロ原子は任意に酸化されていてもよい。この用語又は「ヘテロシクロアルキル」とは、飽和ヘテロサイクリック基を言及するのに使用される。

【0096】

ヘテロサイクリック環は、安定な構造を生じるように、ヘテロ原子又は炭素原子でペンドント(pendant)基に結合されていてもよい。本明細書で記載されているヘテロサイクリック環は、生じる化合物が安定であれば、炭素原子又は窒素原子上で置換されていてもよい。ヘテロ環の窒素は任意に四級でもよい。本明細書で使用される「芳香ヘテロサイクリックシステム」という用語は、炭素原子と、N、O、Sからなるグループからそれぞれ選択された1乃至4のヘテロ原子を含む、安定な5-乃至7-員單環又は10-乃至14-員二環のヘテロサイクリック芳香環システムを含むことを意図する。芳香ヘテロ環内のS及びO原子の総数は、二より大きくななく、より好ましくは1より大きくなないものが好まれる。

20

【0097】

ヘテロ環の例には、本明細書でいずれかで実証されたものと、さらにアクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、NH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H、6H-1,5,2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルフォリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ブテリジニル、ブリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾ-ル、ピリドイミダゾ-ル、ピリドチアゾ-ル、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H-1,2,5-チアジアジニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チアンスレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル

30

40

50

、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1，2，3-トリアゾリル、1，2，4-トリアゾリル、1，2，5-トリアゾリル、1，3，4-トリアゾリル及びキサンテニルが含まれるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0098】

好ましいヘテロサイクリック基には、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピロリジニル、モルフォリニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びイミダゾリルが含まれるが、これらに限定されるものではない。また、例えば上述したヘテロ環を含む縮合環及びスピロ化合物も含まれる。

#### 【0099】

本明細書で使用される「カルボサイクリックアリール」という用語には、環内にヘテロ原子を含まない、1乃至3の分離した又は縮合した環と、6乃至約18の環原子を含む基を含む。特に好ましいカルボサイクリックアリール基には、フェニル及び、1-ナフチルと2-ナフチルを含むナフチルが含まれる。

10

#### 【0100】

「薬学的に許容される担体」とは、滅菌、pH、等張性、安定性等に関連して生体適合する溶液を言及し、溶剤、希釈剤（滅菌された生理食塩水、塩化ナトリウム液、リンガー液、デキストロース液、デキストロースと塩化ナトリウムの液、ラクテートリンガー液およびほかの水溶性緩衝液を含む）、分散剤、コーティング、抗生及び抗菌剤、等張剤等のいずれか及び全てを含む。薬学的に許容される担体にはまた、安定剤、保存剤、抗酸化剤、若しくは当業者によく知られたほかの添加剤、又は当業者によく知られたほかの賦形剤が含まれるだろう。

20

#### 【0101】

本明細書で使用される「薬学的に許容される塩」は、親化合物がその非毒性の酸性又は塩基性塩を生成することで修飾された、開示された化合物の誘導体を言及する。薬学的に許容される塩の例には、アミンのような塩基性残基の無機若しくは有機酸塩、カルボキシル酸のような酸性残基のアルカル又は有機塩等が含まれるが、これらに限定されるものではない。例えば、慣用的な非毒性の酸性塩には、ヒドロクロリック、ヒドロプロミック、スルフリック、スルファミック、ホスホリック、ニトリックなどの無機性酸由来のもの、アセティック、プロピオニック、サクシニック、グリコリック、ステアリック、ラクティック、マリック、タータリック、サイトリック、アスコルビック、パモイック、マレフィック、ヒドロキシマレイック、フェニルアセティック、グルタミック、ベンゾイック、サリシリック、メシリック、スルファニリック、2-アセトキシベンゾイック、フマリック、トルエンエスルホニック、メタンスルホニック、エタンジスルホニック、オキサリック、イセチオニック、nが0-4であるHOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH等が含まれるが、これらに限定されるものではない。本発明の薬学的に許容される塩は、慣用的な化学的手法によって、塩基性又は酸性部分を含む親化合物から合成ができるだろう。一般的にそのような塩は、化学量論的な量の適切な塩基(Na、Ca、Mg、若しくはKヒドロキシド、カルボネート、ビカルボネート等のよう)と親化合物の遊離酸の形態物と反応させることにより、又は化学量論的な量の適切な酸を親化合物の遊離塩基の形態物と反応させることにより、調製ができる。そのような反応は典型的には水、有機溶媒、又はそれらの混合下で遂行される。一般的に、実施に際しては、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、又はアセトニトリルのような非水溶剤が好まれる。さらなる適した塩のリストは、たとえばRemington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Company, Eaton, PA, p.1418 (1985)において見出されるだろう。

30

#### 【0102】

上昇した若しくは抑制されたミトコンドリア活性と様々な疾患や障害との関連性から、ミトコンドリアの表面電位を評価できるイメージング剤及び当該薬剤を使用するイメージング手法は、細胞内におけるアポトーシスを引き起こす若しくは抑制することと関連する様々な疾患状態の存在を試験するための効率的な診断用の道具である。さらにミトコンド

40

50

リア表面電位の変化をイメージ又は評価するのに使用されるのに適したイメージング剤は、ガン、心血管若しくは肝臓疾患、HIV、AIDS、自己免疫疾患、変性疾患、腫瘍等の様々な疾患を調べるうえで使用されるのに適している。

### 【0103】

#### 実施例

本発明は、いかなる場合においても限定としては解釈されるべきでない以下の実施例でさらに説明される。本出願を通じて引用された全ての参考文献（参考文献、特許公報、公開特許公報を含む）は、ここに参考文献として明白に挿入される。本発明の実施は、他に示されない限り、当業者に周知の慣用的な技術を利用するだろう。そのような技術は文献において完全に説明されている。

10

### 【実施例1】

#### 【0104】

[<sup>18</sup>F]3-フルオロプロピルトリフェニル-ホスホニウムイオン (<sup>18</sup>F)FPTP

合成は、サイクロトロン標的から移送されたアニオン交換カラム（トラップアンドリリースカラム（DW-TRC）D and W, Inc., Oakdale, TN, USA）由来の [<sup>18</sup>F]フルオリドではじめられる。カラムは水溶性カリウムカルボネート（0.3 ml に 2.3 mg が溶解している）で、Kryptofixを含む 5 cc バイアルへと溶出される。Kryptofix、ホスホニウムカルボネート、[<sup>18</sup>F]フルオリド混合物は 120 で乾燥され、0.5 ml のアセトニトリル中に 7 mg のプロピルジトシレート（アルドリッヂ）が添加される。80 で 5 分間加熱した後、0.5 ml のトルエン中の 21 mg トリフェニルホスフィン（アルドリッヂ）が加えられる。アセトニトリルは留去され、トルエン混合物は 3-5 分沸騰するように熱せられる。トルエンを留去させてバイアルを冷やした後、0.5 ml の高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）溶液 [アセトニトリル：水が 35 : 65 (0.1 M の蟻酸アンモニウム)] がバイアルへ加えられる。混合物は 0.45 μm のテフロン HPLC フィルター（アルテック 13 mm）を通じてろ過され、調整された HPLC カラム（ウォーターズノバパック C-18 6 μm, 7.8 × 300 mm）へ精製のために 7 ml / 分で添加される。生成物は、溶液の添加と除去ができるように変えられた回転エバポレーターで集められ、HPLC 溶剤は留去され、滅菌された通常の生理食塩水に放射性標識されたホスホニウム塩が溶解される。原料の [<sup>18</sup>F]フルオリドから算出される [<sup>18</sup>F]FPTP の集められた全体の消失放射化学的収率は、12 パーセントである。滅菌したバイアルへの滅菌したろ過（ポールゲルマン 0.2 μm トフリン）の後、溶液は分析用 HPLC [アセトニトリル：水が 40 : 60 (0.1 M の蟻酸アンモニウム)、ウォーターズノバパック C-18 60A 4 μm, 3.9 × 150 mm] にて 3 ml / 分の速度で処理し、3 フルオロプロピルトリフェニル-ホスホニウムプロミド [物理学的データ：融点 313 - 316, C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.81 - 2.17 (m, 2H)、4.01 - 4.11 (m, 2H)、4.72 - 4.75 (m, 1H)、4.87 - 4.90 (m, 1H)、7.69 - 7.88 (m, 15H)] の冷たい標準的な特徴をもつ溶液の既知の濃度で、放射化学、化学的純度、及び特異的な活性がチェックされる。本合成は式 1 において要約される。

20

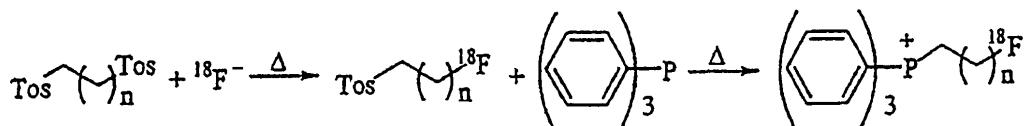
30

40

#### 【0105】

スキーム 1 : [<sup>18</sup>F]アルキルホスホニウムイオンの合成

#### 【化16】



### 【実施例2】

#### 【0106】

[<sup>18</sup>F]2-フルオロエチルトリフェニル-ホスホニウムイオン (<sup>18</sup>F)FET

50

P )

[<sup>1</sup><sup>8</sup>F]FETPは、上述の実施例1において開示された[<sup>1</sup><sup>8</sup>F]FPTPの調製に使用された方法に従って調製された。

【実施例3】

【0107】

[<sup>1</sup><sup>8</sup>F]2-フルオロブチルトリフェニル-ホスホニウムイオン( [<sup>1</sup><sup>8</sup>F]FBTP)

[<sup>1</sup><sup>8</sup>F]FBTPは、上述の実施例1において開示された[<sup>1</sup><sup>8</sup>F]FPTPの調製に使用された方法に従って調製された。

【実施例4】

【0108】

[<sup>1</sup><sup>8</sup>F]フルオロベンジルトリフェニルホスホニウムイオン

カリウムカルボネート/クリプトフィックスにおいて[<sup>1</sup><sup>8</sup>F]フルオリドを集めて乾燥した後(実施例1に記載されたように)、0.2m1のジメチルスルフォキシド(使用に先立ってバリウムオキシドから真空蒸留された)中のトリメチルアンモニウムベンザルデヒドトリフレート塩(7mg)が、混合物へ添加された。120で5分加熱した後、アルデヒドは5m1のHPLC水で希釈され、C-18固相抽出カートリッジ(ウォーターズC-18プラスSep-Pak)上で集められ、10m1のHPLC水で洗浄され、カートリッジを3分間流れる不活性ガスで乾燥される。アルデヒドは2m1のジエチルエーテル(アルドリッヂ)でカートリッジから溶出され、それをアルコールへと還元するために、基本的なアルミナ(アルドリッヂ-200-400mg)上で10%のナトリウムホウ素ヒドリドを通過させられる。アルコールは1m1のメチレンクロライド内のトリフェニルホスフィンジプロマイド(75-100mg)と5分間混合され、続いて[<sup>1</sup><sup>8</sup>F]フルオロベンジルプロマイドへと変換される。シリカ固相抽出カートリッジ(ウォーターシリカクラシックSep-Pak)を通過させ、1m1のメチレンクロライドで洗浄後、[<sup>1</sup><sup>8</sup>F]フルオリネーテドベンジルプロマイドは、5m1バイアル内で0.5m1のトルエンに溶解された21mgのトリフェニルホスフィン(又はその類似体)へと加えられる。メチレンクロライド/エーテル溶液は、不活性ガス流で低温下留去され、バイアルはふたをして3-5分温められる。トルエンを留去してバイアルを冷却した後、0.5m1の高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)溶媒[アセトニトリル:水が50:50(0.1Mの蟻酸アンモニウム)]がバイアルへ加えられる。混合物は0.45μmのテフロンHPLCフィルター(アルテック13mm)でろ過され、精製のために調整されたHPLCカラム(ウォーターノバパックC-18 6μm、7.8×300mm)へ7m1/分で注入される。生成物は溶液の添加及び除去をできるように変えられた回転エバポレーター上で集められ、HPLC溶媒は留去され、放射性標識されたホスホニウム塩が滅菌された通常の生理食塩水に溶解される。滅菌したバイアルへの滅菌したろ過(ポールゲルマン0.2μmトフリン)の後、溶液は分析用HPLC[アセトニトリル:水が40:60(0.1Mの蟻酸アンモニウム)、ウォーターノバパックC-18 60A 4μm、3.9×150mm]で、実施例1同様にpフルオロベンジルトリフェニルホスホニウムイオンの公知の標準物質と比較して、3m1/分の速度で、放射化学、化学的純度、及び特異的な活性がチェックされる。原料の[<sup>1</sup><sup>8</sup>F]フルオリドから算出される[<sup>1</sup><sup>8</sup>F]フルオロベンジルトリフェニルホスホニウムイオンの集められた全体の消失放射化学的生産率は、14パーセントである。[物理学的データ:融点313-316、C;<sup>1</sup>H NMR(D<sup>6</sup>-dms0、)5.17-5.21(d、2H)、6.99-7.08(m、4H)、7.67-7.94(m、15H)]。本合成は式2において要約される。

【0109】

スキーム2:[<sup>1</sup><sup>8</sup>F]アリールホスホニウムイオンの合成

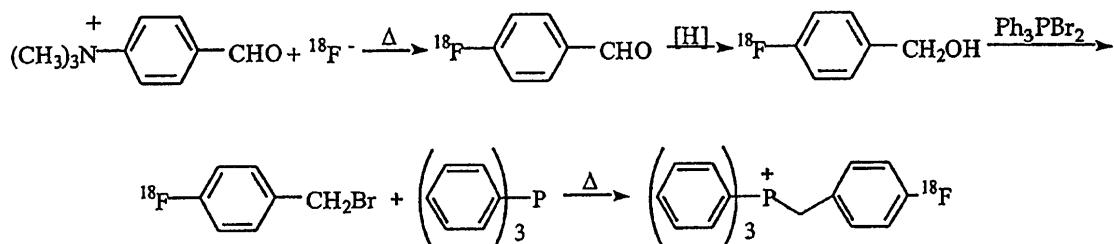
10

20

30

40

## 【化17】



## 【実施例5】

## 【0110】

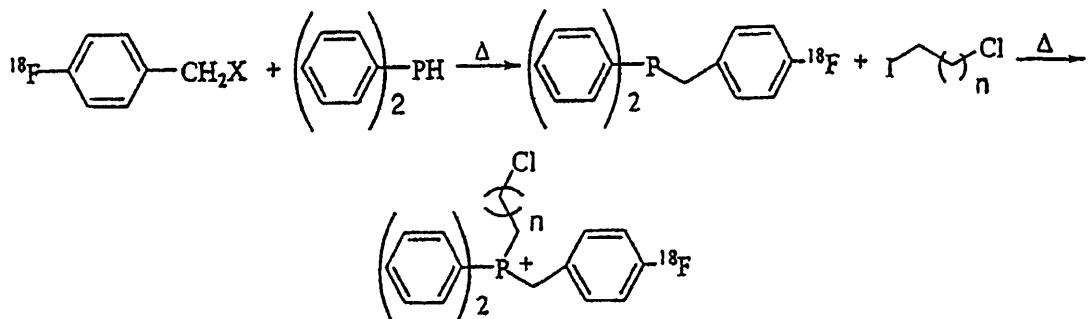
放射性標識されたジフェニル（ハロアルキル）（[ $^{18}\text{F}$ ]フルオロベンジル）ホスホニウムイオン

放射性標識されたハロアルキルホスホニウムイオン誘導体は、実施例4に開示されたように $^{18}\text{F}$ -フルオロベンジルハライドの合成により調節される。放射性標識されたベンジルハライドは、放射性標識されたリンを製造するためにジフェニルホスフィンへと付加され、次に放射性標識されたリンは適切なハロアルキリオジドとの反応によりハロアルキルホスホニウムイオンへと変換されるであろう。放射性標識されたクロロアルキルホスホニウムイオンの合成は式3に要約される。様々な長さ、分岐及びハライド置換部位を有するアルキル鎖に付加されたクロロ、プロモ、ヨウ素を含む他のハロアルキル種もまた調製されるであろう。

## 【0111】

スキーム3 [ $^{18}\text{F}$ ]ベンジルクロロアルキルホスホニウムイオンの合成

## 【化18】



## 【実施例6】

## 【0112】

放射性標識された [ $^{18}\text{F}$ ] フルオロアルキル - トリピリジルホスホニウムイオン及び放射性標識された [ $^{18}\text{F}$ ] フルオロベンジルトリピリジルホスホニウムイオン

ピリジル環を含む放射性標識されたホスホニウムイオンは、式4に示される一般化された反応によって調製される。放射性合成には $^{18}\text{F}$ -フルオロアルキル（実施例1）と上記においてトリピリジルリンと共に記載されたベンジル部分（実施例4）の反応を含む。

## 【0113】

スキーム4 [ $^{18}\text{F}$ ] アルキル又はアリールトリピリジルホスホニウムイオンの合成

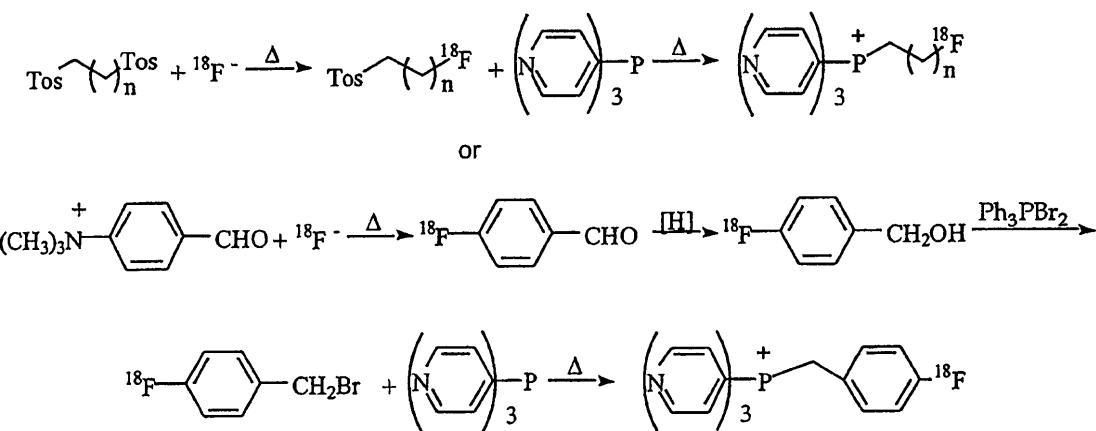
10

20

30

40

## 【化19】



## 【実施例7】

## 【0114】

放射性標識されたアンモニウムイオン

放射性標識されたホスホニウムイオンの調製のための実施例1乃至6に記載された工程はまた、式5で説明される四級アンモニウムイオンの調製においても適用可能である。四級アンモニウムイオンは、ホスホニウムイオンに匹敵する生体内分布性を有する。

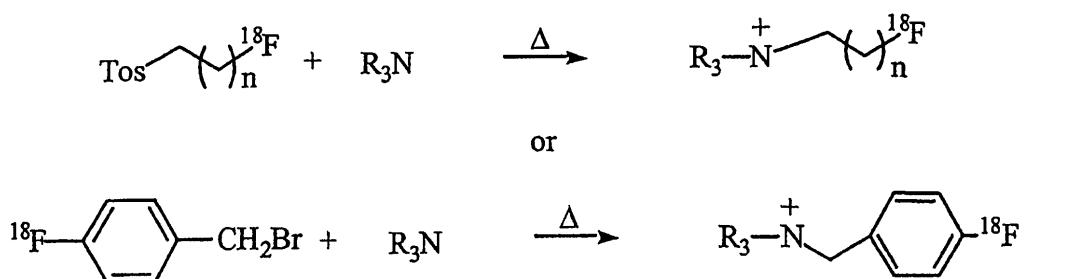
R = フェニル及び / またはアルキル部分

20

## 【0115】

式5 放射性標識されたアンモニウムイオンの合成

## 【化20】



R は、フェニル及び / 又はアルキル部分である。

## 【実施例8】

## 【0116】

生体全身のPET/SPECTイメージング

本発明の塩の分配に適する一つのイメージングプロトコールには、本塩を静脈投与し、ベッドポジションあたり数分静止した(static)スキャンを得ることが含まれる。正確なスキャン時間は、患者の大きさ、塩の投与量、イメージされる組織の性質により様々であろう。しかしながら臍長類、特にヒトのイメージングパラメータは放射線医学分野で他の放射性医薬と共にPET及び / またはSPECTイメージングに精通した当業者により必要に応じて修正されるであろう。

40

## 【実施例9】

## 【0117】

<sup>18</sup>F-FBnTPの放射性標識と、マウスへの薬剤の投与後の血漿における安定性

<sup>18</sup>F-FBnTPの放射化学的純度と生体内における安定性がクロマトグラフィーにより測定された。

方法：

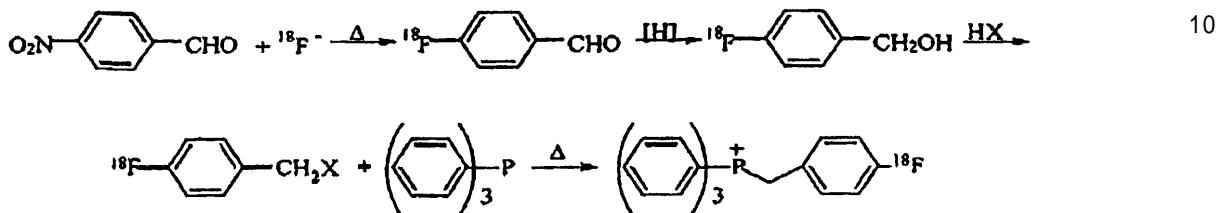
<sup>18</sup>F-フルオロベンジルトリフェニルホスホニウム(<sup>18</sup>F-FBnTP)の調製：才

50

ルト位がF-18で標識されたFBnTPの合成は以下に概要を開示する。F-18フルオリドをクリプトフィックス内で(フルオロアルキル誘導体と共に)集めた後、アセトニトリル中のニトロベンズアルデヒドが混合物へ添加された。加熱後、アルデヒドはアルコールへと還元され、続いて放射性標識されたベンジルハライドへと変換される。フルオリネートされたベンジルハライドは、トリフェニルリン又はその類似体とトルエン中で反応させられる。混合物は精製され、上述されたように品質の調整が行われる。

【0118】

【化21】



## o - F - 18 - フルオロベンジルトリフェニルホスホニウムイオンの合成

【0119】

マウス血漿のサンプルは、ヘパリン化された全血液を集められた、追跡子の5、15及び30分p.i.から得られた。血漿タンパク質への結合を排除するために、血漿は固体ウレアに最終濃度が8Mウレアとなるように加えられた。プラズマ-ウレアはカラムスイッチHPLCシステム(ヒルトン2000)へ導かれ、そこで血漿は、親油性溶質は保持する一方で極性種は結合できずに陽電子検出器を通過することで検出されるよう、小さい捕獲カラム(オアシスソルベント、ウォーターコーポ)を通過させられる。4分後、捕獲カラムから血漿タンパク質と極性種はなくなり、捕獲カラムの内容物は、分析カラム(プロディジーODS-3、フェノメネックス)を40%アセトニトリルと60%トリエチラミンアセテート緩衝液pH4.1で1ml/分で通過され、そこで親化合物と親油性代謝物の分離が行われる。分析カラムからの溶出物はまた、陽電子流検出器を通過する。個々の種類の割合は、各々のクロマトグラフィーでのピーク下の領域から決定される。結果: <sup>18</sup>Fで標識されたFBnTPの放射化学的な純度は95%以上であった。血漿のクロマトグラフィーは、他のピークが検出されない総活性の97%を包含する単一の放射性ピークを表した。図1は30分p.i.で収集された血漿と、緩生理食塩水において同様の時間(30分)インキュベートされた親化合物のクロマトグラムを表す。血漿の活性と親化合物は同じ時間(~6分)でピークを生じる。

これらの放射性クロマトグラムはF-18-FBnTPが高い放射化学的純度で標識され、生体内におけるマウスの追跡子の静脈注射後30分以上安定であることのよい証明となる。

【実施例10】

【0120】

## FBnTPフルオリネーションの安定性

方法: マウスは尾の血管を通じて25μCiのF-18-PbCを5及び30分p.i.で注入され、右及び左の大軸骨が除去され、骨の放射活性が標準(注入された投与量の1:100)とともにカウンターで計測された。並行して他のマウスの集団はフリーのフルオリド(F-18)を注入された。それぞれの集団のマウス3匹がそれぞれの時間ポイントにおいて調べられた。放射活性は注入された投与量のパーセンテージ(%ID)として表され、総骨の取り込みは大軸骨×20における活性として計算された。

結果: 図2は5及び30分p.i.における総骨取り込みを表す。F-18のみを注入したマウスにおける骨取り込みと比較した、F-18-PbCのわずかな骨取り込みは、ホスホニウム化合物のフルオリネーションの安定性を示している。骨におけるF-18-FBnTPの最少骨取り込みは自由なフルオリドが欠乏していることを示し、フルオリネーションの安定性を意味している。

10

20

30

30

40

50

## 【実施例 11】

## 【0121】

ミトコンドリア膜電位 (MMP) - 依存性取り込み

F-18-FBnTPの細胞取り込みのMMP-依存性が、MMPを選択的にだめにする公知のプロトノフォアであるCCCPを用いて調べられた。

方法：ヒト肺がんH549細胞(10/m1)は0.1 $\mu$ Ci/m1のF-18-FBnTPと共に約30分間インキュベートされた。懸濁液サンプル(1m1)はエッペンドルフチューブへ移され、370 バス上におかれた。様々な濃度のCCCP(30, 60, 90, 120  $\mu$ M)が懸濁液へ加えられた。CCCPとの30分のインキュベーション後、エッペンドルフチューブは1分間遠心され、ペレットと上澄み液の活性が即座に測定された。10

結果：図3は様々な濃度のCCCPの存在下でのF-18-FBnTPの細胞への取り込みを表す。CCCPはF-18-FBnTP細胞性取り込みの投入量に対する減少依存性を誘導した。F-18-FBnTP細胞性取り込みの非常に多くの部分(86%)は、MMP-依存性である。

## 【実施例 12】

## 【0122】

様々な追跡子と比較した、新規なF-18-フルオロホスホニウムカチオンの生体内分布

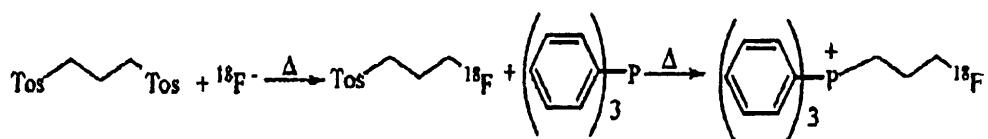
方法：新規なホスホニウム化合物F-18-フルオルベンジルトリフェニルホスホニウム(FBnTP)とF-18-フルオプロピルトリフェニルホスホニウムカチオン(FPTP)の生体内分布が成人マウスにおいて調べられ、C-11-トリフェニルメチルホスホニウム(TPM)、テトラフェニルホスホニウム(TPP)そしてTc-99m-セスタミビル(MIBI)追跡子と比較された。F-18-FBnTPは前述のように調製された。FPTPの調製は以下に開示される。TPMは既に開示されているように調製された(Madar I, J Nucl Med. 1999; 40:1180-5)。TPPとMIBIは(NENおよびデュポンから各々)から購入された。マウス五匹のうちの三匹が、個々の追跡子の生体内分布を調べるために使用された。無麻酔下で動物は追跡子溶液を静脈内投与され(FBnTP又はFPTP、TPM 25  $\mu$ Ci、MIBI 40  $\mu$ Ci、TPP 2  $\mu$ Ci、全て容量0.2mLの生理食塩水中)、注入の後60分後に頸椎脱臼で殺された。興味深い器官と組織は取り除かれ、標準物質と共に(1:1000)放射活性カウンターにより計測された(LKB Wallac, 1282 Compugamma CS)。2030

## 【0123】

F-18-フルオプロピルトリフェニルホスホニウムイオン(FPTP)の調製：F-18-FPTの合成スキームは以下に示される。F-18-FPTPは最初に非放射活性化合物、1-フルオロー-3-プロモプロパンとトリフェニルホスフィンから生成されるフルオロプロピルトリフェニルホスホニウムプロマイドとして調製された。冷却した化合物は、HPLC手法と同様に、プロトン及びカーボン13NMRで特徴づけられた。この標準物質は、放射性標識されたF-18-FPTPの精製、品質調整及び特別な活性の決定に、比較対照として使用された。F-18-FPTPは図3に記載されるように調製された。端的には、アセトニトリル中の1,3-ジトシリルプロパンがF-18-フルオライド、クリプトフィックス及び炭酸カリウムを含む乾燥したバイアルへ添加された。ヒートガン上で4分間80℃に加熱した後、トルエン中のトリフェニルホスフィンがバイアルに添加された。5分後、溶液体積は数 $\mu$ リットルまでに減少させられた。室温まで冷却後、HPLC溶媒がバイアルへ加えられた。混合物は0.45ミクロンフィルターを通してろ過され、分取用(semi-preparative)HPLCカラムへ注入された。生成物であるF-18-FPTPは集められ、溶媒が留去され、残った乾燥したF-18-FPTPは滅菌した通常の生理食塩水に再溶解された。溶液は滅菌された0.22ミクロンフィルターを通じて滅菌した空のバイアルへとろ過された。分取物は分析用HPLCにより化学的及び放射化学的純度を決定するために取り出された。同時に特有の活性が決定された。4050

【0124】

【化22】



F - 18 - フルオプロピルトリフェニルホスホニウムイオンの合成

【0125】

結果：追跡子の生体内分布は表1に開示されている。我々のマウスにおける生体内分布の比較研究は、F - 18 - FBnTPがC - 11 - TPMPよりもよく、PET灌流剤として機能することを示している。F - 18 - FBnTPの心臓における取り込みは、他の追跡子、C - 11 - TPMPのものよりも非常に大きく、一方で血液からのクリアランスは、C - 11 - TPMPと同程度である。多くの研究者がアポトーシスは急激な心筋梗塞及び心臓疾患のほかの形態の病因において重要な役割を果たしていることを報告している。これらのデータはF - 18 - FBnTPが心筋灌流追跡子と同様に MMP機能と関連して、アポトーシスを含む心筋疾患を評価するのに潜在的な有用性を持つことを示唆している。

10

【0126】

【表1】

20

表1：様々な追跡子と比較した、静脈注射後60分でのマウスにおけるフルオロホスホニウムカチオンの生体内分布

	[ <sup>18</sup> F]FBnTP	[ <sup>18</sup> F]FPTP	[ <sup>11</sup> C]TPMP	[ <sup>3</sup> H]TPP	[ <sup>99m</sup> Tc]MIBI
血液	0.02±0.00	0.01±0.00	0.03±0.00	0.09±0.02	0.26±0.05
脳	0.07±0.01	0.03±0.00	0.06±0.02	0.06±0.02	0.08±0.04
心臓	35.39±5.02	9.86±0.82	13.4±0.95	20.7±1.92	5.08±0.25
肺	7.38±1.55	2.02±0.34	2.20±0.21	2.81±0.41	0.98±0.19
肝臓	3.00±1.12	4.22±1.79	5.68±0.60	6.12±1.08	5.55±1.08
脾臓	1.79±0.57	1.23±0.26	1.43±0.18	1.93±0.47	1.27±0.33
腎臓	4.89±0.88	5.74±0.54	3.79±0.83	4.37±0.66	12.6±2.57
筋肉	4.31±1.30	2.06±0.53	2.49±0.35	2.22±0.41	1.56±0.31

30

\*=% ID/g

【実施例13】

【0127】

F - 18 - ホスホニウムカチオンを使用する、炎症から腫瘍の区別化

発ガン物質ニトロソメチルウレア(NMU)は、メスのラットの乳腺においてのみ、ガン性腫瘍を誘導する。それゆえ同所性NMU乳房腫瘍は、がん細胞を有する乳腺と、健常乳腺における放射活性の蓄積を対比することにより腫瘍選択性の追跡子を評価するための優れたモデルである。フリュンドコンプリートアジュバント(FCA)はラットにおいてよく研究された炎症剤である。NMU - ベアリングラットにおけるFCA炎症の誘導は、炎症からガンを区別化する追跡子能力を直接的に定量できるようとする。

40

【0128】

方法：0.1mlのニトロソメチルウレア(NUM)がメスラット(150g)に腹腔内投与された。腫瘍が約1乃至1.5cmの大きさに達したときに、FCAが後ろ足の裏(footpat)に注入された(0.15ml)。取り込みアッセイはそれから3日後に行われた。F - 18 - FBnTP(0.25mCi)は尾の血管を通じて注入された。60分

50

後、腫瘍、炎症組織、及び反対側の足の健常筋肉組織（対照）が氷上に集められ、重さが量られ、標準物質と共にガンアカウンターにより計測された。

#### 【0129】

結果：図4は、悪性乳腺（腫瘍）、健常乳腺（対照乳腺）、炎症部位（炎症）におけるF-18-FBnTP活性を筋肉に対してノーマライズしたものを表す。F-18-FBnTPの腫瘍における取り込みは、健常乳腺に比較して4倍高く、炎症細胞に比較して3倍高い。F-18-FBnTPの健常乳腺及び炎症筋肉に対して乳腺ガンにおける異なる取り込みは、本発明の有効性のよい証明である。

#### 【0130】

FCAで誘導された炎症と健常組織におけるFDGと比較した、新規なF-18-ホスホニウムカチオンであるF-18-FBnTPとF-18-フルオロプロピルトリフェニルホスホニウム（F-18-FPTP）の蓄積が、表2に示される。炎症の誘導と活性の計測は、上述したように行われた。

#### 【0131】

フルオロホスホニウム化合物はFDGに比べてより少なく炎症において蓄積する（表2）。これらのデータは我々のクレームに対して、F-18-ホスホニウム化合物が炎症から腫瘍を区別化するのに有用であり、F-18-FDGの主要な欠点を解消するであろうという強力な証拠を提供する。

#### 【0132】

#### 【表2】

表2：FCAの投与3日後の炎症組織と正常筋肉におけるフルオロホスホニウム化合物（FBnTP及びFPTP）とFDGの蓄積

	血液	炎症	対照	炎症／対照
[ <sup>18</sup> F] FPTP	* 0.037 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.29 ± 0.06	0.25 ± 0.04
[ <sup>18</sup> F] FDG	0.17 ± 0.06	1.20 ± 0.16	1.05 ± 0.35	1.20 ± 0.29
[ <sup>18</sup> F] FBnTP	0.10 ± 0.01	0.27 ± 0.22	0.76 ± 0.21	0.42 ± 0.40
[ <sup>18</sup> F] FDG	0.40 ± 0.14	1.42 ± 0.53	0.68 ± 0.14	2.12 ± 0.73

\*=%ID/g 細胞

#### 【実施例14】

#### 【0133】

生体内における化学療法薬タキセターに対する肺ガン性腫瘍の応答の検出

方法：2×10<sup>6</sup>ヒト肺ガンA549細胞が12匹のヌードマウスに皮下(s.q.)接種する。腫瘍の大きさが約5-10mmに達したときに、6匹のマウスにはタキセターが静脈内投与され、他の6匹のマウスは対照とされた。取り込みアッセイはそれから48時間後に行われた。F-18-FBnTP 25μCiは、静脈内投与され、腫瘍及び筋肉組織は60分後に取り出された。

結果：図5は筋肉に対してノーマライズされた腫瘍活性を示す。タキセターは非処置のマウスに比べて、腫瘍におけるF-18-FBnTPを約50%減少させた。

#### 【実施例15】

#### 【0134】

アンドロジエン枯渇により誘導されるアボトーシスの検出

方法：オスのラットは精巣除去され、4日後に取り込みアッセイが行われた。前立腺の腹面部（VP）、前面の（AP）、背面の（DLP）裂片が後ろ足の筋肉と共に取り出された。

組織サンプルにおいて追跡子活性を計測後、TUNEL染色が行われ、腹面部及び前の裂

10

20

30

40

50

片におけるアポトーシス細胞画分が測定された。

結果：図6のデータは、筋肉に対してノーマライズされた、9匹の処置された及び8匹の対照ラットの平均である。精巣除去は腹面において裂片特異的減少を誘導したが、前の及び背面の裂片においては誘導しなかった。これらの知見は染色ヒストロジカルセクションにおいて計測されたアポトーシス細胞のフラクションと一致している。AP裂片では細胞のたった $3.3\% \pm 1.7\%$ がDNAラダリングを示した（図8）のに対して、VP裂片においては、細胞の $12.4\% \pm 3.8\%$ がDNAラダリングを示した（図7）。

#### 【実施例16】

##### 【0135】

前立腺ガンにおけるF-18-FBnTPの特異性

10

上述したデータはF-18-PbCが動物体におけるアポトーシス過程を検出できることを示す。さらに前立腺においては、F-18-PbC蓄積における変化が、標的組織におけるアポトーシスの程度と相關している。これらのデータは、F-18-PbCが前立腺ガンの、そしておそらく同様に他のタイプのガンにおける化学療法の有効性を測定するためのPET追跡子として適していることを示唆する。しかしながら、アポトーシスの程度を正確に報告できる追跡子の能力は、腫瘍に対する追跡子の選択性に依存するだろう。この間に答えるために、F-18-FBnTPの腫瘍選択性が前立腺ガンの同所性モデルにおいて調べられた。

##### 【0136】

方法： $2 \times 10^6$ 細胞は無麻酔下でヌードマウスの前立腺上皮組織へ注入された。腫瘍が約5mmの大きさに達したときに、上述したような取り込みアッセイが行われた。F-18-FBnTP及びF-18-FDGの腫瘍選択性が比較された（個々の集団において3匹）。

20

##### 【0137】

結果：図9は、筋肉に対してノーマライズした正常および悪性前立腺における追跡子の蓄積を示す。正常前立腺組織に対する悪性前立腺組織での取り込み比は、F-18-PbCでは2.5であり、FDGでは1.25であった。このデータは前立腺ガンを検出し、処置に対する応答を測定するためにF-18-PbCが適していることをさらに支持するものである。

#### 【実施例17】

30

##### 【0138】

心筋におけるC-11-TPMP取り込み反応速度論

我々は、PET（Kraus, 1994）を用いてイヌにおける局所的心筋流を評価するためのC-11-トリフェニルホスホニウムカチオン（TPMP）の性能を調べた。

方法：C-11-TPMP 4mCiは静脈投与され、増加する持続性（15秒から20分）のダイナミックなイメージが、85分全時間を通じて得られた。イメージはGE 4096+PETスキャナー（15スライス、6.5mmのスライス厚さ）において得られた。イメージはバックプロジェクションを使用して再構築され、減衰を修正された。方法の詳細な説明は、Kraus, 1994において開示される。

結果：投与後5, 30, 60分での心臓の軸上の部位が図10に示される。これらのイメージは、周囲の肺組織と非常に対照的に心筋をよく視覚化する。安定水準に達した間、心臓/肺の比は $> 14 : 1$ であり、心臓/血液は $> 100 : 1$ であった。

40

##### 【0139】

心筋血流の機能としてのイヌ心臓におけるC-11-TPMPの抽出画分が図11に示される。ベースラインの条件下（血流速=69ml/分/100g）、抽出画分は非常に高い（91%）。流れにおける5倍の増加（アデノシンによる）は、抽出画分の39%減少をもたらした。

##### 【0140】

心筋血流とC-11-TPMPの心臓における取り込みの関係を調べるために、LADが塞がれ、ミクロスフェアに対する組織サンプルにおけるC-11-TPMP蓄積が局所的

50

心筋血流を決定した。LADが塞がれた5分後(図12)に、顕著な関連( $r = 0.93$ 、 $p < 0.01$ )が見出された。非梗塞した心筋/梗塞した心筋の比は、 $12.1 \pm 2.4$ であった。

#### 【0141】

これらのデータは、現在使用されているほかのSPECT灌流剤と比較して、心筋血流を評価するための灌流剤としてのホスホニウムカチオンの優れた特徴を指摘する。ベースラインの流れにおけるタリウム201抽出は約80%であり、流速が5倍に上昇すると約60%に減少する。通常の流れでのMIBI抽出は約60%であり、高い流速では40%へと減少する。これらのSPECT灌流剤に勝るC-11-TPMP PET技術の利点は、(1) C-11-TPMPの全体より高い心筋抽出、(2) 心筋における延長されたC-11-TPMPの保持、(3) 心筋の虚血部位のよりよい記録のためのPETスキャナーのよりよい時間的な、空間的な解明、である。10

#### 【実施例18】

#### 【0142】

##### 心筋層におけるF-18-FBnTP取り込み反応速度論

方法：モングレル犬(BW=35kg)は、F-18-FBnTPを3-4mCi投与された。イメージはGE4096+スキャナー(15スライス、6.5mmスライス厚さ)で得られた。増加継続(1秒から20分)のPETスキャンは、投与後85分の全時間を通じて得られた。最初の3分間は、数秒ごとに動脈の血液サンプル(容量0.5ml)が集められ、イメージング調査の残りの時間では徐々に間隔が広げられた(1乃至10分)。F-18-FBnTPの血管および心筋の反応速度論はROI法を用いて分析された。20

結果：F-18-FBnTPは血液プールから迅速に消えることを示した(図13)。F-18-FBnTPは心筋において迅速に蓄積し、数分で平衡に達し、それはスキャン時間の間、維持された(図14)。迅速な取り込みが、左及び右の心室の両方で見られた(図15)。対照的に、F-18-FBnTPは、隣接した肺と同様に心房から迅速に消失した(図16)。注入後60-85分での、心筋の心房及び肺に対する比は、>15:1であった。結果的に、F-18-FBnTPは、優れた視覚的鮮明さを有する高い対比の心臓のイメージを提供した。30

#### 【実施例19】

#### 【0143】

##### 心臓疾患におけるF-18-FBnTP心筋蓄積

4週間にわたるモングレル犬の心臓の早い速度(210bpm)のペーシングは、心臓疾患のよく確立されたモデルである。このモデルの利点は、心筋障害が、冠動脈の狭窄や関連した虚血を伴わないアポトーシスのみを含むことである。それゆえ、このモデルでは、FBnTP取り込みにおけるアポトーシスの影響を取り出すことができる。

方法：犬の調製及びデータ取得は上述したように行われた。モングレル犬は肋骨内(case)にペースメーカーを装着され、FBnTP PETスキャン(上述した)に供された。ベースラインスキャンに続いて、犬の心臓は4週間210bpmのペースにされ、二番目のスキャンが得られた。40

結果：図17は、4週間のペーシングの前及び後でのFBnTPの短軸イメージを示す。ペーシングはFBnTP取り込みにおいて劣化した壁のほとんどを通じて、40-60%の顕著な取り込み減少をもたらした(図18-19、表3)。PETスキャンがゲートされなかったにも関わらず、FBnTPの優れた灌流能力とその結果の心筋と左心室壁のすばらしい鮮明さのおかげで、左心室壁が薄くなることと、左心室の膨張を含む心臓疾患に典型的な心筋層のペース誘導された再モデリングが鮮明に見られるであろう。

#### 【0144】

さらに、ペーシングは全ての劣化した壁を通じてF-18-FBnTPの蓄積の顕著な現象を誘導し、これはこの画分における筋細胞のアポトーシスを仲介する心臓疾患の助長された過程を示している。図18は、ペーシングの前及び後に表れたイメージを示している50

。 F - 1 8 - F B n T P 取り込みにおける顕著な減少が、劣った壁において見出される。

**【 0 1 4 5 】**

心筋層における F B n T P の定量が、一緒に記録された心筋イメージにある関心ある領域を使用して行われ、その活性はペーシングの前及び後において注入された容量に対してノーマライズされる。 R O I 配置の例は図 1 8 に示される。

心筋ページングは劣化した壁において 4 0 乃至 6 0 % の顕著な ( p < 0 . 0 0 1 ) 減少を誘導した ( 表 3 参照 ) 。

**【 0 1 4 6 】**

**【表 3 】**

10

表3:ペーシングの前及び後におけるF-18-FBnTP心筋取り込み。ROIの位置

については図18を参照。データは図19に記するように得られた。

	ベースライン	4週間ペーシング	4週間後／ベースラインの比
<b>スライス 46-49</b>			
ROI1	*108.62	60.70	0.56
ROI2	118.89	90.93	0.76
ROI3	119.11	97.86	0.82
<b>スライス 36-37</b>			
ROI1	72.22	44.46	0.62
ROI2	89.40	81.06	0.91
ROI3	102.46	86.93	0.85

\*スライスあたり36から85分で蓄積された蓄積された平均活性(注入容量の%)であり、示された冠状スライスの活性の平均。ROIの位置は、上述の左上イメージで示される。

同じROIの鋳型がすべてのデータを得るために使用された。

20

**【 0 1 4 7 】**

本出願において述べられる、特許を含む全ての論文と参考文献の開示は、参考として本明細書に取り込まれる。

**【 0 1 4 8 】**

本発明及びその製造及び使用の方法と過程は、従事する当業者がそれを製造および使用できるような、完全で、明確、簡潔、かつ正確な用語でここに開示される。以上の記載は本発明の好ましい態様を示し、その修正は請求の範囲に開示される本発明の精神及び範囲から逸脱することなく行われるだろう事が理解される。発明としての主題を、よりはっきり指摘し、はっきりとクレームするために、本発明の請求の範囲を記述する。

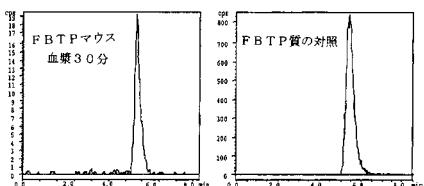
30

**【図面の簡単な説明】**

**【 0 1 4 9 】**

図 1 乃至 1 9 は、以下に続く実施例 9 乃至 1 9 の結果を示す。

【図1】

図1  $^{18}\text{F}$ -FBnTP(質の対照)と、マウスへの追跡子の腹腔内注入30分後の血漿ラジオクロマトグラム

【図2】

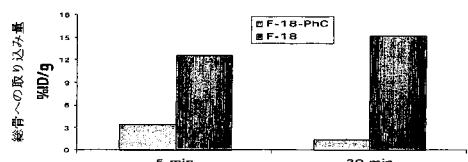
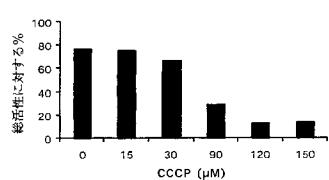
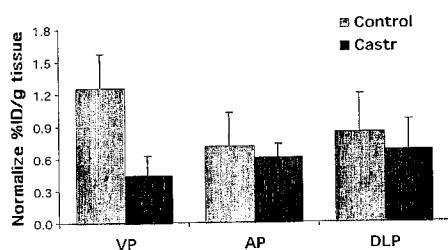


図2 F-18-FBnTPとF-18のマウスでの骨への取り込み

【図3】

図3 試験管内における、 $^{18}\text{F}$ -FBnTPのミトコンドリア膜電位依存性の取り込み

【図6】

図6 精巣除去から4日後の前立腺裂片における $^{18}\text{F}$ -FBnTPの蓄積。精巣除去産生アボートシスは、対照に比べて腹部の局面において顕著な裂片特異的減少を誘導した。

【図7】

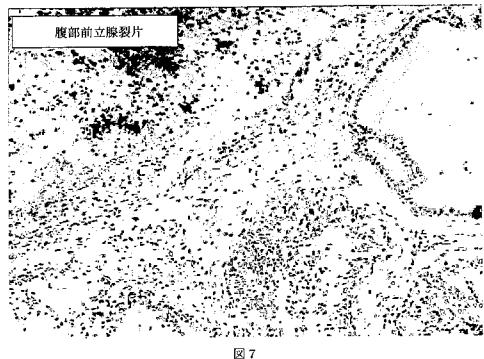
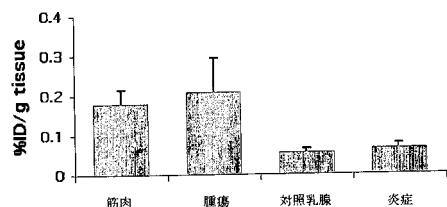


図7

【図4】

図4 ラットの、悪性(腫瘍) 乳腺、健常(対照) 乳腺、健常(筋肉) 及び炎症筋肉における $^{18}\text{F}$ -FBnTPの蓄積

【図5】

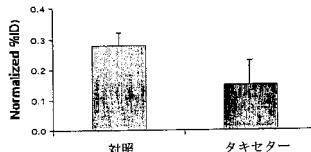


図5 肺がんA549腫瘍におけるF-18-FBnTPの細胞への取り込み

【図8】

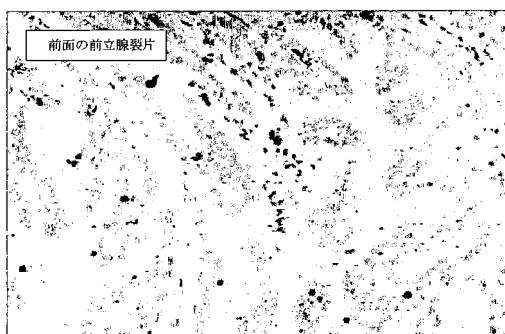
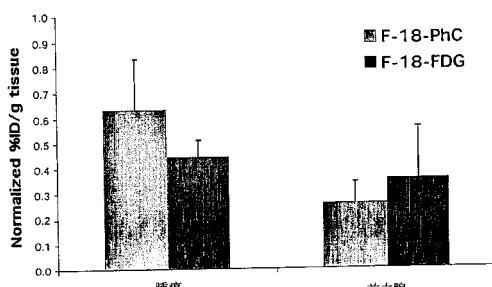


図8

【図9】

図9 マウスの前立腺腫瘍における $^{18}\text{F}$ -FBnTPと $^{18}\text{F}$ -FDGの蓄積

【図10】

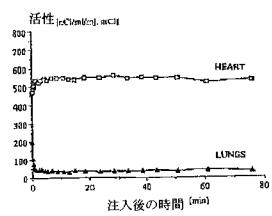


図10 C-11 T PMP心筋取り込み

【図12】

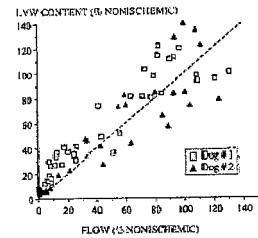


図12 冠状血流の機能としての、C-11 T PMP心筋取り込み

【図11】

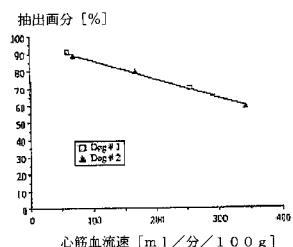


図11 C-11 T PMP抽出画分

【図13】

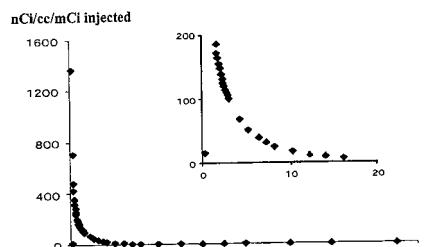


図13 血液からのF-18-FBnTPの迅速なクリアランス

【図14】

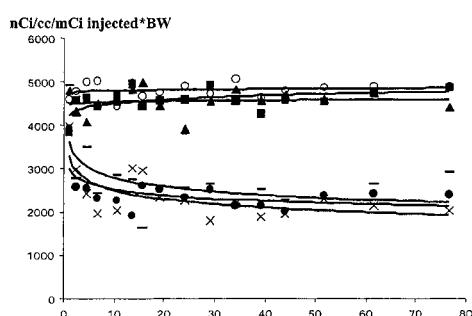
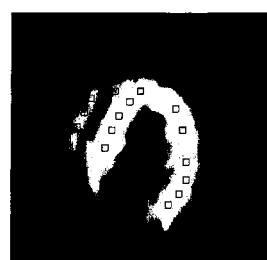


図14 3つの連続した軸スライス(8乃至10)の左及び右心室におけるF-18-FBnTP蓄積反応速度論。個々の追跡子は上記において示されたROIの平均である。図はFBnTPn迅速な反応速度論及び心筋層への単一の分布のよい例である。

【図15】

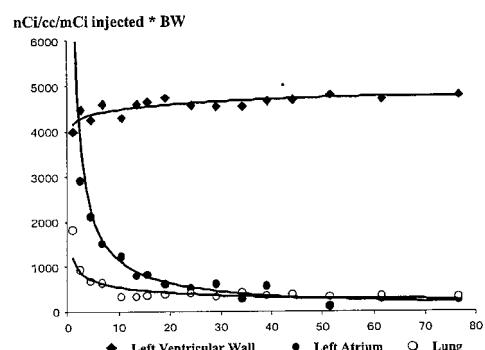
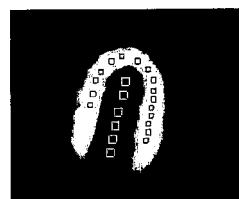
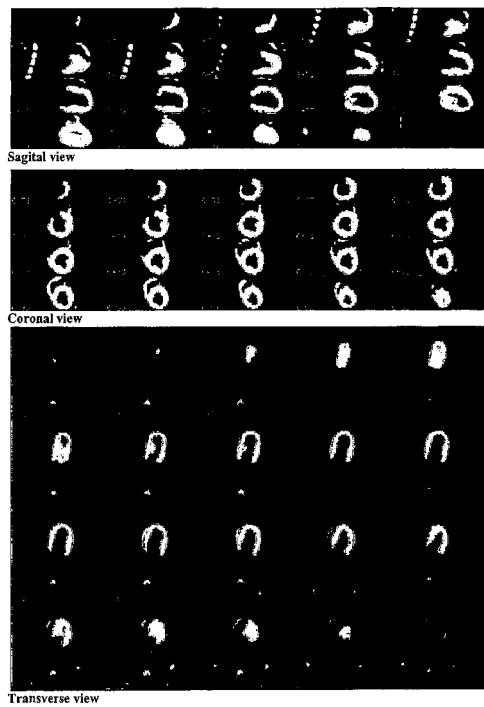
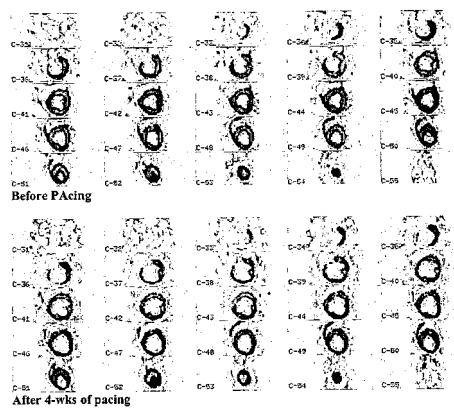


図15 左心室と肺におけるF-18-FBnTP取り込み反応速度論。左心室の時間活性曲線を产生するためのROIは、対応するスライス上に表される。この図は隣接した肺に比べて、心筋層にFBnTPが選択的に蓄積することのよい例であり、以下の図に示されるような心筋層の非常に高質なイメージを生じる。

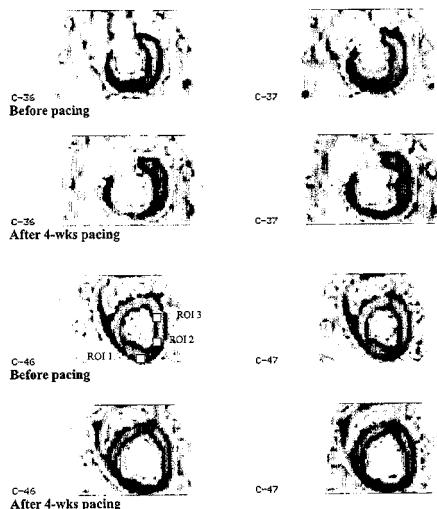
【図16】

図16 心臓疾患における $[^{18}\text{F}]FBnTP$ 心筋蓄積

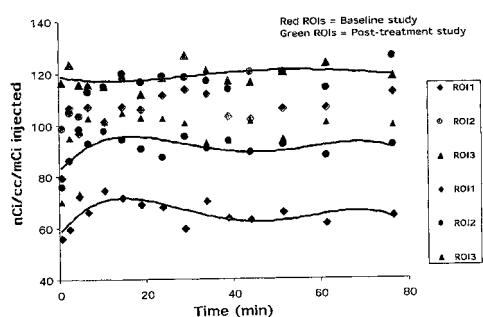
【図17】

図17 ベーシングの前及び後の心筋層の $[^{18}\text{F}]FBnTP$  PET 短軸イメージ

【図18】

図18 ベース誘導性心臓疾患に続く、劣った壁における $[^{18}\text{F}]FBnTP$ の取り込みの減少

【図19】

図19 ベーシングの4週間前(赤)及び後の、 $[^{18}\text{F}]FBnTP$ 心筋取り込みの時間-活性曲線。緑色のデータポイントは、4つのスライス(スライス46乃至49)の平均活性を示す。興味ある領域の位置(ROI)は、左上の心臓イメージにおいて示される。同じROIが全ての心臓セクションにおけるデータを獲得するのに使用された。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
**C 07 F 9/54 (2006.01)** C 07 F 9/54 C S P  
**C 07 B 59/00 (2006.01)** C 07 B 59/00

(72)発明者 ロバート ダナルス  
 アメリカ合衆国 メリーランド州 21152 スパークス エリザベス・コート 9  
 (72)発明者 アースラ エイ シェッフェル  
 アメリカ合衆国 メリーランド州 21209 バルティモア ディアファーン・クレセント  
 2202  
 (72)発明者 ジェームズ ジェイ フロスト  
 アメリカ合衆国 メリーランド州 21204 バルティモア インディアン・ヘッド・ロード  
 2000

審査官 富永 保

(56)参考文献 国際公開第2001/082864 (WO, A1)  
 特開昭59-139326 (JP, A)  
 Madar, Igal; Anderson, James H.; Szabo, Zsolt; Scheffel, Ursula; Kao, Pan-Fu; Ravert, Hayden T.; Dannals, Robert F., Enhanced uptake of [11C]TPMP in canine brain tumor: a PET study, Journal of Nuclear Medicine, 1999年, 40(7), 1180-1185  
 Srivastava, P. C.; Knapp, F. F., Jr.; Callahan, A. P.; Goldstein, B. M., Myocardial imaging agents: synthesis, characterization and evaluation of [(Z)- and (Z,E)-(1-[82 Br]bromo-1-penten-5-yl)]triphenylphosphonium cations, Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 1990年, 28(10), 1161-9  
 Srivastava, P. C.; Hay, H. G.; Knapp, F. F., Jr., Effects of alkyl and aryl substitution on the myocardial specificity of radioiodinated phosphonium, arsonium, and ammonium cations, Journal of Medicinal Chemistry, 1985年, 28(7), 901-4  
 Srivastava, P. C.; Knapp, F. F., Jr., [(E)-1-[123I]Iodo-1-penten-5-yl]triphenylphosphonium iodide: convenient preparation of a potentially useful myocardial perfusion agent, Journal of Medicinal Chemistry, 1984年, 27(8), 978-81  
 Wilson, Alan A.; Dannals, Robert F.; Ravert, Hayden T.; Burns, H. Donald; Wagner, Henry N., Jr., Iodine-125- and iodine-123-labeled iodobenzyl bromide, a useful alkylating agent for radiolabeling biologically important molecules, Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 1986年, 23(1), 83-93  
 Hoernfeldt, Katarina; Laangstroem, Bengt, Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 1994年, 34(8), 707-15  
 Oegren, M.; Hoernfeldt, K.; Fasth, K. J.; Laengstroem, B., 11C-labeled polymer-bound Wittig reagents in the synthesis of 11C-labeled aromatic alkenes, Applied Radiation and Isotopes, 1995年, 46(8), 771-5  
 Chemical Abstracts, vol.92, abs.no.58514

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

CA/REGISTRY(STN)