

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7260552号  
(P7260552)

(45)発行日 令和5年4月18日(2023.4.18)

(24)登録日 令和5年4月10日(2023.4.10)

(51)国際特許分類

A 6 1 K	51/04 (2006.01)	F I	A 6 1 K	51/04	2 0 0
A 6 1 P	25/02 (2006.01)		A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	25/14 (2006.01)		A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/16 (2006.01)		A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)		A 6 1 P	25/28	

請求項の数 17 (全52頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-540632(P2020-540632)  
 (86)(22)出願日 平成31年1月22日(2019.1.22)  
 (65)公表番号 特表2021-512070(P2021-512070  
 A)  
 (43)公表日 令和3年5月13日(2021.5.13)  
 (86)国際出願番号 PCT/EP2019/051497  
 (87)国際公開番号 WO2019/145293  
 (87)国際公開日 令和1年8月1日(2019.8.1)  
 審査請求日 令和3年10月29日(2021.10.29)  
 (31)優先権主張番号 18153327.4  
 (32)優先日 平成30年1月24日(2018.1.24)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関  
 欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 510242233  
 エーシー・イミューン・エス・アー  
 スイス・1015・ローザンヌ・イーピ  
 -エフエル・ピーエスイー・ビルディン  
 グ・B・(番地なし)  
 (73)特許権者 522277711  
 ライフ・モレキュラー・イメージング・  
 リミテッド  
 イギリス・シーヴィー34・5エーエイ  
 チ・ワーウィック・ビジネス・パーク・  
 オーパス・40・ザ・ウッズ・ファース  
 ト・フロア  
 (74)代理人 100108453  
 弁理士 村山 靖彦  
 (74)代理人 100110364

最終頁に続く

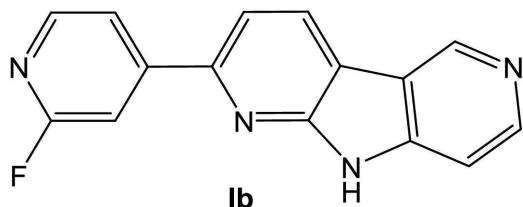
(54)【発明の名称】 PET画像化のための診断用組成物、診断用組成物を製造するための方法及び診断におけるその使用

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

a.式Ibの化合物

## 【化1】



(式IbのFが、<sup>18</sup>F又は<sup>18</sup>F及び<sup>19</sup>Fの混合物である)

b.エタノール、

c.水、及び

d.ヒドロキシカルボン酸、ヒドロキシカルボン酸の塩又はその混合物  
 を含み、

前記ヒドロキシカルボン酸、ヒドロキシカルボン酸の塩又はその混合物が、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、ゲンチジン酸、ゲンチジン酸ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム又はその混合物から選択される、

診断用組成物。

**【請求項 2】**

ヒドロキシカルボン酸が、ゲンチジン酸である、請求項1に記載の診断用組成物。

**【請求項 3】**

約2.5～約500 μmol/mLのヒドロキシカルボン酸、ヒドロキシカルボン酸の塩若しくはその混合物、又は

約10～約300 μmol/mLのヒドロキシカルボン酸、ヒドロキシカルボン酸の塩若しくはその混合物、又は

約25～約300 μmol/mLのヒドロキシカルボン酸、ヒドロキシカルボン酸の塩若しくはその混合物を含む、

請求項1又は2に記載の診断用組成物。

10

**【請求項 4】**

無機酸、有機酸、塩基又は塩のうちの1種又は複数を更に含み、

前記有機酸、塩若しくはその混合物が、ヒドロキシカルボン酸、ヒドロキシカルボン酸の塩若しくはその混合物とは異なり、又は

前記無機酸、有機酸、塩基、塩若しくはその混合物が、塩化ナトリウム、塩化カリウム、リン酸一ナトリウム、リン酸二ナトリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸一カリウム、リン酸二カリウム、リン酸三カリウム、塩酸、リン酸、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムからなる群から選択される、

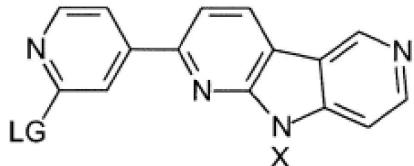
請求項1から3のいずれか一項に記載の診断用組成物。

**【請求項 5】**

20

請求項1から4のいずれか一項に記載の診断用組成物を製造するための方法であって、

a.式IIbの化合物

**【化 2】****(IIIb)**

30

(式中、Xは、H又はPGであり、

LGは、脱離基であり、

PGは、アミン保護基である)

を<sup>18</sup>Fフッ素化薬と反応させる工程、

b.任意選択で、XがPGである場合、保護基PGを切断する工程、

c.式Ibの化合物を精製する工程、

d.任意選択で、工程c)で得られた式Ibの化合物を、エタノール、水、ヒドロキシカルボン酸及びヒドロキシカルボン酸の塩からなる群から選択される1種又は複数と混合して、診断用組成物を提供する工程、並びに

40

e.任意選択で、工程d)の前又は後の滅菌濾過を含む、方法。

**【請求項 6】**

式IIbのLGが、脱離基であり、これは、求核性[<sup>18</sup>F]フッ素イオン若しくは求電子性[<sup>18</sup>F]フッ素原子によって置換されていてもよく、又は

LGが、ニトロ、プロモ、ヨード、クロロ、トリアルキルアンモニウム、ヒドロキシリ、ボロン酸、ヨードニウム、スルホンエステルからなる群から選択され、又は

LGが、ニトロ若しくはトリメチルアンモニウムであり、

トリアルキルアンモニウム又はヨードニウムを含有する化合物が、アニオンを更に含んで

50

いてもよい、請求項5に記載の方法。

**【請求項 7】**

式IIbのPGが保護基であり、又は

PGが、カルボベンジルオキシ(Cbz)、(p-メトキシベンジル)オキシカルボニル(Moz若しくはMeOZ)、tert-ブチルオキシカルボニル(BOC)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(FMOC)、ベンジル(Bn)、p-メトキシベンジル(PMB)、3,4-ジメトキシベンジル(DMP M)、p-メトキシフェニル(PMP)、トリフェニルメチル(トリチル)、メトキシフェニルジフェニルメチル(MMT)若しくはジメトキシトリチル(DMT)からなる群から選択され、又はPGが、tert-ブチルオキシカルボニル(BOC)、ジメトキシトリチル(DMT)及びトリフェニルメチル(トリチル)から選択され、又は

PGが、tert-ブチルオキシカルボニル(BOC)若しくはトリフェニルメチル(トリチル)である

、

請求項5又は6に記載の方法。

**【請求項 8】**

タウ凝集体の画像化に使用するための、請求項1から4のいずれか一項に記載の診断用組成物。

**【請求項 9】**

タウ凝集体のポジトロン放出断層撮影による画像化に使用するための、請求項1から4のいずれか一項に記載の診断用組成物。

**【請求項 10】**

タウ凝集体に関連する障害の診断に使用するため、又はタウオパチーの診断に使用するための、請求項1から4のいずれか一項に記載の診断用組成物。

**【請求項 11】**

診断がポジトロン放出断層撮影によって行われる、請求項10に記載の診断用組成物。

**【請求項 12】**

障害が、アルツハイマー病(AD)、家族性AD、クロイツフェルト-ヤコブ病、パンチドランカー、ダウン症候群、ゲルストマン-シュトロイスラー-シャインカー病、封入体筋炎、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、外傷性脳損傷(TBI)、筋萎縮性側索硬化症、グアムのパーキンソニズム痴呆複合、神経原線維変化を伴う非グアム人運動ニューロン疾患、嗜銀顆粒性疾患、大脳皮質基底核変性症(CBD)、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化、第17染色体に関連するパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症、ハラーフォルデン-シユバッツ病、多系統萎縮症、ニーマン-ピック病C型、淡蒼球橋黒質変性症、ピック病(PiD)、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上性麻痺(PSP)、亜急性硬化性全脳炎、もつれのみの認知症、脳炎後パーキンソニズム、筋緊張性ジストロフィー、タウ全脳炎、アストロサイトに関連するAD、特定のプリオン病(タウを伴うGSS)、LRRK2における突然変異、慢性外傷性脳炎、家族性英國型認知症、家族性デンマーク型認知症、前頭側頭葉変性症、グアドループ島パーキンソニズム、脳の鉄蓄積を伴う神経変性、SLC9A6関連精神遅滞、小球体グリア含有物を伴う白質タウオパチー、外傷性ストレス症候群、てんかん、レビー小体認知症(LBD)、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血(オランダ型)、軽度認知機能障害(MCI)、多発性硬化症、パーキンソン病、不定型パーキンソニズム、HIV関連認知症、成人発症型糖尿病、老人性心臓アミロイドーシス、内分泌腫瘍、緑内障、眼性アミロイドーシス、原発性網膜変性症、黄斑変性、視神経ドローゼン、視神経症、視神経炎、格子状ジストロフィー、ハンチントン病、虚血性脳卒中及びADにおける精神異常から選択される、請求項10又は11に記載の診断用組成物。

**【請求項 13】**

障害が、アルツハイマー病(AD)、パーキンソン病、不定型パーキンソニズム、進行性核上性麻痺(PSP)又はピック病(PiD)である、請求項12に記載の診断用組成物。

**【請求項 14】**

分析参照として、又はインビトロスクリーニングツールとして使用するための、請求項1から4のいずれか一項に記載の組成物。

10

20

30

40

50

**【請求項 15】**

試料又は患者におけるタウ凝集体に関連する障害の診断のためのデータを収集する方法であって、

- (a) タウ凝集体を含有することが疑われる試料を、式Ibの化合物を含有する請求項1から4のいずれか一項に記載の組成物と接触させる工程、
- (b) 式Ibの化合物をタウ凝集体に結合させる工程、
- (c) タウ凝集体に結合した式Ibの化合物を検出する工程、及び
- (d) 任意選択で、タウ凝集体と結合する式Ibの化合物の存在又は非存在を、試料におけるタウ凝集体の存在又は非存在と相関付ける工程を含む、方法。

10

**【請求項 16】**

インピトロで、組織及び/又は体液中のタウ凝集体の量を決定する方法であって、

- (a) 検査される組織及び/又は体液を代表する試料を用意する工程、
- (b) 試料を、式Ibの化合物を含有する請求項1から4のいずれか一項に記載の組成物を用いてタウ凝集体の存在について試験する工程、
- (c) タウ凝集体に結合した式Ibの化合物の量を決定する工程、並びに
- (d) 組織及び/又は体液中のタウ凝集体の量を計算する工程を含む、方法。

**【請求項 17】**

(a) タウ凝集体を含有することが疑われる試料を、タウ凝集体に特異的に結合する式Ibの化合物を含有する、請求項1から4のいずれか一項に記載の組成物と接触させる工程、

20

- (b) 式Ibの化合物をタウ凝集体に結合させて、化合物/タウ凝集体複合体を形成する工程、
- (c) 化合物/タウ凝集体複合体の形成を検出する工程、

(d) 任意選択で、化合物/タウ凝集体複合体の存在又は非存在を、試料におけるタウ凝集体の存在又は非存在と相関付ける工程、及び

- (e) 任意選択で、化合物/タウ凝集体の量を、正常対照値と比較する工程を含む、方法であって、

(i) 試料において式Ibの化合物を含有する請求項1から4のいずれか一項に記載の組成物のタウ凝集体への特異的結合を検出する工程を含む、患者におけるタウ凝集体に関連する障害の傾向を決定するためのデータを収集する方法、

30

(ii) 医薬で処置されたことがある、タウ凝集体に関連する障害を患う患者における残存障害をモニタリングするためのデータを収集する方法、又は

(iii) タウ凝集体に関連する障害を患う、医薬で処置されている患者の応答性を予測するためのデータを収集する方法。

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

**【0001】**

本発明は、ポジトロン放出断層撮影(PET)画像化に好適な診断用組成物に向けられている。更に、本発明は、診断用組成物を製造するための方法、並びに診断に使用するための組成物に向けられている。

40

**【背景技術】**

**【0002】**

アルツハイマー病(AD)は、脳内又は眼内におけるアミロイド-ベータ(A<sub>B</sub>)凝集体の異常沈着物の細胞外蓄積であるアミロイドplaquesによって引き起こされると主に考えられる神経障害である。ADにおける他の主要な神経病理学的特質は、高リン酸化タウ(チューブリン関連ユニット)タンパク質、リン酸化タウ又は病理的タウ及びその配座異性体の凝集によって生じる細胞内神経原線維変化(NFT)である。ADのこの病理は、多くの神経変性タウオパチー、特に、特定のタイプの前頭側頭型認知症(FTD)と共通している。AD脳において、タウ病理(タウオパチー)はアミロイド病理よりも後に発生するが、いわゆるアミロイドカスケード仮説(Hardyら、Science 1992、256、184～185頁、及び直近では、Musie

50

から、Nature Neurosciences 2015、18(6)、800～806頁、「Three dimensions of the amyloid hypothesis: time, space and 'wingmen'」の骨子を構成する、A タンパク質がADにおける原因物質であるという点はなお議論の対象である。

#### 【0003】

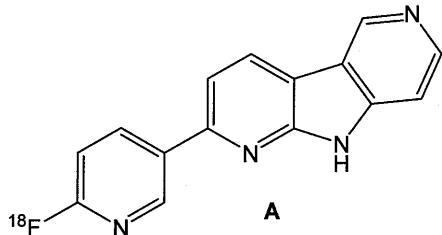
現在、ADを確定診断する唯一の方法は、生検又は個体の死後の剖検材料の組織学的分析によって脳組織におけるplaques及びもつれを特定することである。AD以外に、タウは、他の(非AD)神経変性疾患において重要な役割を果たす。そのような非ADタウオパチーには、例えば、核上性麻痺(PSP)、ピック病(PiD)及び大脳皮質基底核変性症(CBD)が含まれる。

#### 【0004】

一般式Aの化合物は、タウ凝集体に関連する障害及び異常、例えばアルツハイマー病(AD)及び他のタウオパチーの選択的検出に有用であるとして提案されており、この化合物を製造する特定の方法が従来技術に記載されている。

#### 【0005】

#### 【化1】



10

20

#### 【0006】

WO2015/052105及びGobbiらに記載の医薬組成物は、エタノール1mL及び食塩水10mL中 [ $^{18}\text{F}$ ]-2-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-9H-ジピリド[2,3-b;3',4'-d]ピロールからなる。成分は、0.22 μm滅菌フィルターを通過する。

#### 【0007】

PET画像化のための $^{18}\text{F}$ -放射性標識化トレーサーは、要求に応じて製造され、診断用組成物は通常、製造の終了後10～12時間以内に使用される。長距離輸送のため及び1バッチからの複数用量の製造のために、放射能レベルは増大する(例えば、20GBq以上又は50GBq以上又は更には100GBq以上の [ $^{18}\text{F}$ ]フッ素化ピリジニル-9H-ピロロ-ジピリジンのバッチに達成する)。放射性医薬品は、放射線分解に感受性であることが公知であり、好適な診断用組成物において安定化剤の使用が必要である。

30

#### 【0008】

とりわけ [ $^{18}\text{F}$ ]フッ素化ピリジニル-9H-ピロロ-ジピリジン等の親油性化合物について、滅菌フィルター上及び表面(例えば、シリング)上での損失は、診断用組成物の効率的かつ信頼性の高い使用のために最小にする必要がある。

#### 【0009】

したがって、本発明の目的は、改善された安定性を有する診断用組成物を提供することである。

40

#### 【先行技術文献】

#### 【特許文献】

#### 【0010】

#### 【文献】WO2015/052105

#### 【非特許文献】

#### 【0011】

#### 【文献】Hardyら、Science 1992、256、184～185頁

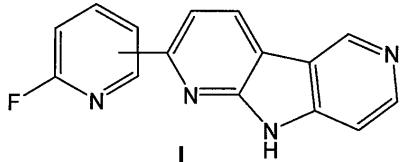
Musiekら、Nature Neurosciences 2015、18(6)、800～806頁、「Three dimensi

50

ons of the amyloid hypothesis: time, space and 'wingmen'」  
 Greene及びWuts、Protecting groups in Organic Synthesis、第3版、494～653頁  
 Synthesis (1982)、85～125頁、表2  
 Carey及びSundberg、Organische Synthese、(1995)、279～281頁、表5.8  
 Netscher、Recent Res. Dev. Org. Chem.、2003、7、71～83頁  
 Coenen、Fluorine-18 Labeling Methods: Features and Possibilities of Basic Reactions、(2006)  
 Schubiger P.A.、Friebe M.、Lehmann L.(編)、PET-Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging. Springer、Berlin Heidelberg、15～50頁  
 A.Andreadisら、Biochemistry 31、(1992)10626～10633頁  
 M.Tolnayら、IUBMB Life、55(6):299～305頁、2003  
 Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、Mack Publishing Company、Easton、PA、1990、1445頁  
 P. J. Kocienski、Protecting Groups、第3版、2003shing Co.、New Jersey(1975)

【図面の簡単な説明】  
 【0012】  
 【図1】GE Tracerlab FX合成機の構成である。  
 【図2】IBA Synthera合成機の構成である。

【発明の概要】  
 【課題を解決するための手段】  
 【0013】  
 本発明は、以下の項目に関する:  
 1.a.式Iの化合物  
 【0014】  
 【化2】

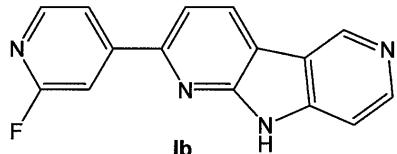


【0015】

- 、
  - b.エタノール、
  - c.水、及び
  - d.ヒドロキシカルボン酸、ヒドロキシカルボン酸の塩又はその混合物を含む診断用組成物。
- 2.式IのFが、<sup>18</sup>F又は<sup>19</sup>F、好ましくは<sup>18</sup>F又は<sup>18</sup>F及び<sup>19</sup>Fの混合物である、項目1に従う診断用組成物。
- 3.式Iの化合物が、式Ibの化合物

【0016】

【化3】



10

20

30

40

50

## 【0017】

である、項目1又は2に従う診断用組成物。

4. 約0.03GBq/mL～約10GBq/mLの式Iの化合物、好ましくは約0.03GBq/mL～約5GBq/mLの式Iの化合物を含む、項目1から3のいずれか1つに従う診断用組成物。

5. 少なくとも約1GBq/mLの式Iの化合物、好ましくは少なくとも約2GBq/mLの式Iの化合物、好ましくは少なくとも約3GBq/mLの式Iの化合物を含む、項目1から4のいずれか1つに従う診断用組成物。

6. 約1%v/v～約20%v/vエタノール、好ましくは約1%v/v～約15%v/vエタノール、より好ましくは約5%v/v～約10%v/vエタノールを含む、項目1から5のいずれか1つに従う診断用組成物。

7. ヒドロキシカルボン酸、ヒドロキシカルボン酸の塩又はその混合物が、アスコルビン酸及びアスコルビン酸の塩、ヒドロキシ安息香酸及びヒドロキシ安息香酸の塩、ヒドロキシ安息香酸誘導体及びヒドロキシ安息香酸誘導体の塩、クエン酸及びクエン酸の塩、並びにその混合物からなる群から選択される、項目1から6のいずれか1つに従う診断用組成物。

8. ヒドロキシ安息香酸誘導体が、ヒドロキシ安息香酸、ジヒドロキシ安息香酸及びトリヒドロキシ安息香酸からなる群から選択される、項目7に従う診断用組成物。

9. ジヒドロキシ安息香酸が、ゲンチジン酸である、項目8に従う診断用組成物。

10 10. ヒドロキシカルボン酸、ヒドロキシカルボン酸の塩又はその混合物が、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、ゲンチジン酸、ゲンチジン酸ナトリウム塩、クエン酸、クエン酸ナトリウム又はその混合物から選択される、項目1から9のいずれか1つに従う診断用組成物。

11. 約2.5～約500μmol/mLのヒドロキシカルボン酸、ヒドロキシカルボン酸の塩又はその混合物、好ましくは約10～約300μmol/mLのヒドロキシカルボン酸、ヒドロキシカルボン酸の塩又はその混合物、より好ましくは約25～約300μmol/mLのヒドロキシカルボン酸、ヒドロキシカルボン酸の塩又はその混合物を含む、項目1から10のいずれか1つに従う診断用組成物。

12. ヒドロキシカルボン酸、ヒドロキシカルボン酸の塩又はその混合物が、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム又はその混合物から選択され、診断用組成物が、好ましくは、約10～約500μmol/mLのアスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム又はその混合物、より好ましくは約50～約500μmol/mLのアスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム又はその混合物、更により好ましくは約100～約500μmol/mLのアスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム又はその混合物、更により好ましくは約50～約300μmol/mLのアスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム又はその混合物、なおり好ましくは約200～約300μmol/mLのアスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム又はその混合物を含む、項目1から7、10及び11のいずれか1つに従う、診断用組成物。

13. ヒドロキシカルボン酸、ヒドロキシカルボン酸の塩又はその混合物が、ゲンチジン酸、ゲンチジン酸ナトリウム塩又はその混合物から選択され、診断用組成物が、好ましくは、約2.5～約100μmol/mLのゲンチジン酸、ゲンチジン酸ナトリウム塩又はその混合物、より好ましくは約10～約100μmol/mLのゲンチジン酸、ゲンチジン酸ナトリウム塩又はその混合物、更により好ましくは約25～約75μmol/mLのゲンチジン酸、ゲンチジン酸ナトリウム塩又はその混合物を含む、項目1から11のいずれか1つに従う、診断用組成物。

14. ヒドロキシカルボン酸、ヒドロキシカルボン酸の塩又はその混合物が、クエン酸、クエン酸ナトリウム又はその混合物から選択され、診断用組成物が、好ましくは、約10～約500μmol/mLのクエン酸、クエン酸ナトリウム又はその混合物、より好ましくは約50～約500μmol/mLのクエン酸、クエン酸ナトリウム又はその混合物、更により好ましくは約50～約300μmol/mLのクエン酸、クエン酸ナトリウム又はその混合物を含む、項目1から7、10及び11のいずれか1つに従う診断用組成物。

15. 各々が好ましくは診断用に許容される無機酸、有機酸、塩基、塩又はその混合物を含み、有機酸、塩又はその混合物が、ヒドロキシカルボン酸、ヒドロキシカルボン酸の塩又はその混合物とは異なる、項目1から14のいずれか1つに従う診断用組成物。

10

20

30

40

50

16.無機酸、有機酸、塩基、塩又はその混合物が、塩化ナトリウム、塩化カリウム、リン酸一ナトリウム、リン酸二ナトリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸一カリウム、リン酸二カリウム、リン酸三カリウム、塩酸、リン酸、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムからなる群から選択される、項目15に従う診断用組成物。

17.診断用組成物のpHが、約4～約8.5である、項目1から16のいずれか1つに従う診断用組成物。

18.無菌である、項目1から17のいずれか1つに従う診断用組成物。

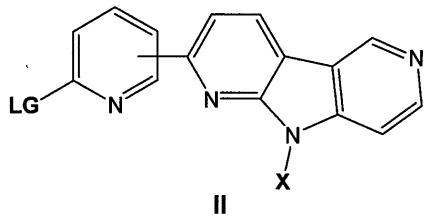
19.哺乳動物への非経口投与に好適である、項目1から18のいずれか1つに従う診断用組成物。

20.項目1から19のいずれか1つに定義される通りの診断用組成物を製造するための方法であって、

a.式IIの化合物

【0018】

【化4】



10

20

【0019】

(式中、Xは、H又はPGであり、

LGは、脱離基であり、

PGは、アミン保護基である)

を<sup>18</sup>Fフッ素化薬と反応させる工程、

b.任意選択で、XがPGである場合、保護基PGを切断する工程、

c.式Iの化合物を精製する工程、並びに

d.任意選択で、工程c)で得られた式Iの化合物を、エタノール、水、ヒドロキシカルボン酸及びヒドロキシカルボン酸の塩からなる群から選択される1種又は複数と混合して、診断用組成物を提供する工程

を含む、方法。

21.無機酸、有機酸、塩基又は塩のうちの1種又は複数が、工程dにおいて更に混合され、有機酸、塩又はその混合物が、ヒドロキシカルボン酸、ヒドロキシカルボン酸の塩又はその混合物とは異なる、請求項20に記載の診断用組成物を製造するための方法。

22.e.工程d)の前又は後の滅菌濾過

を更に含む、項目20又は21に従う方法。

23.式IIのLGが脱離基であり、これは、求核性[<sup>18</sup>F]フッ素イオン又は求電子性[<sup>18</sup>F]フッ素原子によって置換されていてもよく、好ましくは、LGが、ニトロ、プロモ、ヨード、クロロ、トリアルキルアンモニウム、ヒドロキシリ、ボロン酸、ヨードニウム、スルホンエステルからなる群から選択され、より好ましくは、LGが、ニトロ又はトリメチルアンモニウムであり、トリアルキルアンモニウム又はヨードニウムを含有する化合物が、アニオンを更に含んでいてもよい、項目20から22のいずれか1つに従う方法。

24.式IIのPGが保護基であり、好ましくは、PGが、カルボベンジルオキシ(Cbz)、(p-メトキシベンジル)オキシカルボニル(Moz又はMeOZ)、tert-ブチルオキシカルボニル(BOC)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(FMOC)、ベンジル(Bn)、p-メトキシベンジル(PMB)、3,4-ジメトキシベンジル(DMPM)、p-メトキシフェニル(PMP)、トリフェニルメチル(トリチル)、メトキシフェニルジフェニルメチル(MMT)又はジメトキシトリチル(DMT)

30

40

50

からなる群から選択され、より好ましくは、PGが、tert-ブチルオキシカルボニル(BOC)、ジメトキシトリチル(DMT)及びトリフェニルメチル(トリチル)から選択され、更により好ましくは、PGが、tert-ブチルオキシカルボニル(BOC)又はトリフェニルメチル(トリチル)である、項目20から23のいずれか1つに従う方法。

25.診断に使用するための、項目1から19のいずれか1つに従う組成物。

26.タウ凝集体の画像化に使用するための、特に、タウ凝集体のポジトロン放出断層撮影による画像化に使用するための、項目1から19のいずれか1つに従う組成物。

27.特に診断がポジトロン放出断層撮影によって行われる場合の、タウ凝集体に関連する障害の診断に使用するため、又はタウオパチーの診断に使用するための、項目1から19のいずれか1つに定義される通りの組成物。 10

28.タウオパチーが、3Rタウオパチーである、項目27に従う使用のための組成物。

29.タウオパチーが、4Rタウオパチーである、項目27に従う使用のための組成物。

30.障害が、アルツハイマー病(AD)、家族性AD、クロイツフェルト-ヤコブ病、パンチドランカー、ダウン症候群、ゲルストマン-シュトロイスラー-シャインカー病、封入体筋炎、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、外傷性脳損傷(TBI)、筋萎縮性側索硬化症、グアムのパーキンソニズム痴呆複合、神経原線維変化を伴う非グアム人運動ニューロン疾患、嗜銀顆粒性疾患、大脳皮質基底核変性症(CBD)、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化、第17染色体に関連するパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症、ハラーフォルデン-シュバッツ病、多系統萎縮症、ニーマン-ピック病C型、淡蒼球橋黒質変性症、ピック病(PiD)、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上性麻痺(PSP)、亜急性硬化性全脳炎、もつれのみの認知症、脳炎後パーキンソニズム、筋緊張性ジストロフィー、タウ全脳炎、アストロサイトに関連するAD、特定のプリオン病(タウを伴うGSS)、LRRK2における突然変異、慢性外傷性脳炎、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、前頭側頭葉変性症、グアドループ島パーキンソニズム、脳の鉄蓄積を伴う神経変性、SLC9A6関連精神遅滞、小球体グリア含有物を伴う白質タウオパチー、外傷性ストレス症候群、てんかん、レビー小体認知症(LBD)、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血(オランダ型)、軽度認知機能障害(MCI)、多発性硬化症、パーキンソン病、不定型パーキンソニズムHIV関連認知症、成人発症型糖尿病、老人性心臓アミロイドーシス、内分泌腫瘍、緑内障、眼性アミロイドーシス、原発性網膜変性症、黄斑変性(加齢黄斑変性(AMD)等)、視神経ドローゼン、視神経症、視神経炎及び格子状ジストロフィーから選択される、項目27に従う使用のための組成物。 20

31.障害が、ハンチントン病、虚血性脳卒中及びADにおける精神異常から選択される、項目27に従う使用のための組成物。

32.障害が、アルツハイマー病(AD)である、項目30に従う使用のための組成物。

33.障害が、パーキンソン病又は不定型パーキンソニズムである、項目30に従う使用のための組成物。

34.障害が、進行性核上性麻痺(PSP)である、項目30に従う使用のための組成物。

35.障害が、ピック病(PiD)である、項目30に従う使用のための組成物。

36.タウ凝集体が、脳において又は眼において画像化される、項目27に従う使用のための組成物。 30

37.タウ凝集体を画像化する方法、特に、タウ凝集体をポジトロン放出断層撮影により画像化する方法であって、有効量の項目1から19のいずれか1つに定義される通りの組成物が患者に投与される、方法。

38.タウ凝集体に関連する障害又はタウオパチーを診断する方法であって、有効量の項目1から19のいずれか1つに定義される通りの組成物が患者に投与され、特に、診断がポジトロン放出断層撮影によって行われる、方法。

39.タウオパチーが、3Rタウオパチーである、項目38に従う方法。

40.タウオパチーが、4Rタウオパチーである、項目38に従う方法。

41.障害が、アルツハイマー病(AD)、家族性AD、クロイツフェルト-ヤコブ病、パンチドランカー、ダウン症候群、ゲルストマン-シュトロイスラー-シャインカー病、封入体筋炎 50

、プリオントンパク質脳アミロイド血管症、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、グアムのパーキンソニズム痴呆複合、神経原線維変化を伴う非グアム人運動ニューロン疾患、嗜銀顆粒性疾患、大脳皮質基底核変性症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化、第17染色体に関連するパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症、ハラーフォルデン-シュバッツ病、多系統萎縮症、ニーマン-ピック病C型、淡蒼球橋黒質変性症、ピック病、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上性麻痺(PSP)、亜急性硬化性全脳炎、もつれのみの認知症、脳炎後パーキンソニズム、筋緊張性ジストロフィー、タウ全脳炎、アストロサイトに関連するAD、特定のプリオントン病(タウを伴うGSS)、LRRK2における突然変異、慢性外傷性脳炎、家族性英國型認知症、家族性デンマーク型認知症、前頭側頭葉変性症、グアドループ島パーキンソニズム、脳の鉄蓄積を伴う神経変性、SLC9A6関連精神遅滞、小球体グリア含有物を伴う白質タウオパチー、外傷性ストレス症候群、てんかん、レビー小体認知症(LBD)、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血(オランダ型)、軽度認知機能障害(MCI)、多発性硬化症、パーキンソン病、不定型パーキンソニズム、HIV関連認知症、成人発症型糖尿病、老人性心臓アミロイドーシス、内分泌腫瘍、線内障、眼性アミロイドーシス、原発性網膜変性症、黄斑変性(加齢黄斑変性 AMD)等)、視神経ドローゼン、視神経症、視神経炎及び格子状ジストロフィーから選択される、項目38に従う方法。

42.障害が、ハンチントン病、虚血性脳卒中及びADにおける精神異常から選択される、項目38に従う方法。

43.障害が、アルツハイマー病(AD)である、項目41に従う方法。

44.障害が、パーキンソン病又は不定型パーキンソニズムである、項目41に従う方法。

45.障害が、進行性核上性麻痺(PSP)である、項目41に従う方法。

46.障害が、ピック病(PiD)である、項目41に従う方法。

47.タウ凝集体が、脳において又は眼において画像化される、項目41に従う方法。

48.タウ凝集体を画像化するため、特に、タウ凝集体をポジトロン放出断層撮影により画像化するための薬剤の製造のための、項目1から19のいずれか1つに定義される通りの組成物の使用。

49.タウ凝集体に関連する障害を診断するため、又はタウオパチーを診断するための薬剤を製造するための項目1から19のいずれか1つに定義される通りの組成物の使用であって、特に、診断がポジトロン放出断層撮影によって行われる、使用。

50.タウオパチーが、3Rタウオパチーである、項目49に従う使用。

51.タウオパチーが、4Rタウオパチーである、項目49に従う使用。

52.障害が、アルツハイマー病(AD)、家族性AD、クロイツフェルト-ヤコブ病、パンチドランカー、ダウン症候群、ゲルストマン-シュトロイスラー-シャインカー病、封入体筋炎、プリオントンパク質脳アミロイド血管症、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、グアムのパーキンソニズム痴呆複合、神経原線維変化を伴う非グアム人運動ニューロン疾患、嗜銀顆粒性疾患、大脳皮質基底核変性症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化、第17染色体に関連するパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症、ハラーフォルデン-シュバッツ病、多系統萎縮症、ニーマン-ピック病C型、淡蒼球橋黒質変性症、ピック病、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上性麻痺(PSP)、亜急性硬化性全脳炎、もつれのみの認知症、脳炎後パーキンソニズム、筋緊張性ジストロフィー、タウ全脳炎、アストロサイトに関連するAD、特定のプリオントン病(タウを伴うGSS)、LRRK2における突然変異、慢性外傷性脳炎、家族性英國型認知症、家族性デンマーク型認知症、前頭側頭葉変性症、グアドループ島パーキンソニズム、脳の鉄蓄積を伴う神経変性、SLC9A6関連精神遅滞、小球体グリア含有物を伴う白質タウオパチー、外傷性ストレス症候群、てんかん、レビー小体認知症(LBD)、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血(オランダ型)、軽度認知機能障害(MCI)、多発性硬化症、パーキンソン病、不定型パーキンソニズム、HIV関連認知症、成人発症型糖尿病、老人性心臓アミロイドーシス、内分泌腫瘍、線内障、眼性アミロイドーシス、原発性網膜変性症、黄斑変性(加齢黄斑変性 AMD)等)、視神経ドローゼン、視神経症、視神経炎及び格子状ジストロフィーから選択される、項目49に従う使用。

53.障害が、ハンチントン病、虚血性脳卒中及びADにおける精神異常から選択される、項

10

20

30

40

50

目49に従う使用。

54.障害が、アルツハイマー病(AD)である、項目52に従う使用。

55.障害が、パーキンソン病又は不定型パーキンソニズムである、項目52に従う使用。

56.障害が、進行性核上性麻痺(PSP)である、項目52に従う使用。

57.障害が、ピック病(PiD)である、項目52に従う使用。

58.タウ凝集体が、脳において又は眼において画像化される、項目49に従う使用。

59.分析参照としての項目1から19のいずれか1つに従う組成物の使用。

60.インビトロスクリーニングツールとしての項目1から19のいずれか1つに従う組成物の使用。

61.試料又は患者において、タウ凝集体に関連する障害の診断のためのデータを収集する方法であって、

(a)タウ凝集体を含有することが疑われる試料又は特定の身体部分若しくは身体領域を、式Iの化合物を含有する項目1から19のいずれか1つに定義される通りの組成物と接触させる工程、

(b)式Iの化合物をタウ凝集体に結合させる工程、

(c)タウ凝集体に結合した式Iの化合物を検出する工程、及び

(d)任意選択で、タウ凝集体と結合する式Iの化合物の存在又は非存在を、試料又は特定の身体部分若しくは身体領域におけるタウ凝集体の存在又は非存在と相關付ける工程を含む、方法。

62.組織及び/又は体液中のタウ凝集体の量を決定する方法であって、

(a)検査される組織及び/又は体液を代表する試料を用意する工程、

(b)試料を、式Iの化合物を含有する項目1から19のいずれか1つに定義される通りの組成物を用いてタウ凝集体の存在について試験する工程、

(c)タウ凝集体に結合した式Iの化合物の量を決定する工程、並びに

(d)組織及び/又は体液中のタウ凝集体の量を計算する工程を含む、方法。

63.患者におけるタウ凝集体に関連する障害の傾向を決定するためのデータを収集する方法であって、試料において又はインサイチュで式Iの化合物を含有する項目1から19のいずれか1つに定義される通りの組成物のタウ凝集体への特異的結合を検出する工程を含み、検出する工程が、

(a)タウ凝集体を含有することが疑われる試料又は特定の身体部分若しくは身体領域を、タウ凝集体に特異的に結合する式Iの化合物を含有する、項目1から19のいずれか1つに定義される通りの組成物と接触させる工程、

(b)式Iの化合物をタウ凝集体に結合させて、化合物/タウ凝集体複合体を形成する工程、

(c)化合物/タウ凝集体複合体の形成を検出する工程、

(d)任意選択で、化合物/タウ凝集体複合体の存在又は非存在を、試料又は特定の身体部分若しくは身体領域におけるタウ凝集体の存在又は非存在と相關付ける工程、及び

(e)任意選択で、化合物/タウ凝集体の量を、正常対照値と比較する工程を含む、方法。

64.医薬で処置されたことがある、タウ凝集体に関連する障害を患う患者における残存障害をモニタリングするためのデータを収集する方法であって、

(a)タウ凝集体を含有することが疑われる試料又は特定の身体部分若しくは身体領域を、タウ凝集体に特異的に結合する式Iの化合物を含有する、項目1から19のいずれか1つに定義される通りの組成物と接触させる工程、

(b)式Iの化合物をタウ凝集体に結合させて、化合物/タウ凝集体複合体を形成する工程、

(c)化合物/タウ凝集体複合体の形成を検出する工程、

(d)任意選択で、化合物/タウ凝集体複合体の存在又は非存在を、試料又は特定の身体部分若しくは身体領域におけるタウ凝集体の存在又は非存在と相關付ける工程、及び

(e)任意選択で、化合物/タウ凝集体の量を、正常対照値と比較する工程を含む、方法。

10

20

30

40

50

65. タウ凝集体に関連する障害を患う、医薬で処置されている患者の応答性を予測するためのデータを収集する方法であって、

- (a) タウ凝集体を含有することが疑われる試料又は特定の身体部分若しくは身体領域を、タウ凝集体に特異的に結合する式Iの化合物を含有する、項目1から19のいずれか1つに定義される通りの組成物と接触させる工程、
- (b) 式Iの化合物をタウ凝集体に結合させて、化合物/タウ凝集体複合体を形成する工程、
- (c) 化合物/タウ凝集体複合体の形成を検出する工程、
- (d) 任意選択で、化合物/タウ凝集体複合体の存在又は非存在を、試料又は特定の身体部分若しくは身体領域におけるタウ凝集体の存在又は非存在と相關付ける工程、及び
- (e) 任意選択で、化合物/タウ凝集体の量を、正常対照値と比較する工程

10

を含む、方法。

#### 【0020】

本発明が、それぞれの原子のうちの1個又は複数が異なる同位体で置き換えられている式Iの化合物を包含することが理解される。例えば、式Iの化合物は、水素原子のうちの1個若しくは複数がトリチウムで置き換えられている、及び/又は水素原子のうちの1個若しくは複数が重水素で置き換えられている化合物を含む。

#### 【0021】

定義

「アルキル」という用語は、他に定義されない限り、1~6個の炭素原子を含有する飽和直鎖状又は分枝状炭素鎖を指す。

20

#### 【0022】

「ハロ」又は「ハロゲン」は、F、Cl、Br及びIを表す。好ましくは、「ハロゲン」は、各出現において独立して、F、Cl及びBrから、より好ましくはF及びClから、更により好ましくはFから選択される。

#### 【0023】

本明細書において用いられる「アミン保護基」(PG)という用語は、予想される化学反応の間にアミン基を保護するのに好適な任意の保護基である。好適な保護基の例は、当業者に周知である。好適な保護基は、例えば、参照により本明細書に含まれる教科書Greene及びWuts、Protecting groups in Organic Synthesis、第3版、494~653頁で論じられている。保護基は、カルバメート、アミド、イミド、N-アルキルアミン、N-アリールアミン、イミン、エナミン、ボラン、N-P保護基、N-スルフェニル、N-スルホニル及びN-シリルから選択することができる。保護基(PG)の特定の好ましい例は、カルボベンジルオキシ(Cbz)、(p-メトキシベンジル)オキシカルボニル(Moz若しくはMeOZ)、tert-ブチルオキシカルボニル(BOC)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(FMOC)、ベンジル(Bn)、p-メトキシベンジル(PMB)、3,4-ジメトキシベンジル(DMPM)、p-メトキシフェニル(PMP)、トリフェニルメチル(トリチル)、メトキシフェニルジフェニルメチル(MMT)又はジメトキシトリチル(DMT)である。保護基PGのより好ましい例には、tert-ブチルオキシカルボニル(BOC)、ジメトキシトリチル(DMT)及びトリフェニルメチル(トリチル)が含まれる。保護基PGのより好ましい一例は、tert-ブチルオキシカルボニル(BOC)である。

30

#### 【0024】

「カルバメートアミン保護基」という用語は、\*-CO-O基を含有するアミン保護基を指し、ここで、アスタリスクは、アミンへの結合を示す。例は、カルボベンジルオキシ(Cbz)、(p-メトキシベンジル)オキシカルボニル(Moz又はMeOZ)、tert-ブチルオキシカルボニル(BOC)及び9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(FMOC)である。

40

#### 【0025】

本明細書において用いられる「脱離基」(LG)という用語は、任意の脱離基であり、別の原子又は原子団で置き換えられうる原子又は原子団を意味する。例は、例えば、Syntheses (1982)、85~125頁、表2、Carey及びSundberg、Organische Synthese、(1995)、279~281頁、表5.8、又はNetscher、Recent Res. Dev. Org. Chem.、2003、7、71~83頁、スキーム1、2、10及び15他)に挙げられている。(Coenen、Fluorine-18 L

50

abeling Methods: Features and Possibilities of Basic Reactions、(2006)、Schubiger P.A.、Friebe M.、Lehmann L.(編)、PET-Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging. Springer、Berlin Heidelberg、15～50頁、特に:25頁スキーム4、28頁スキーム5、30頁表4、33頁図7)。好ましくは、「脱離基」(LG)は、ニトロ、ブロモ、ヨード、クロロ、トリアルキルアンモニウム、ヒドロキシル、ボロン酸、ヨードニアム、スルホン酸エステルからなる群から選択される。より好ましくは、「脱離基」(LG)は、ニトロ又はトリメチルアンモニウムである。トリアルキルアンモニウム又はヨードニアムを含有する化合物は、アニオンを更に含みうることが理解される。なおより好ましくは、「脱離基」(LG)は、ニトロである。

## 【0026】

10

本明細書において用いられる「クラウンエーテル」という用語は、いくつかのエーテル基を含有する環で構成される化合物を意味する。より具体的には、「クラウンエーテル」という用語は、好ましくは、置換されていてもよく、環中に8～16個の炭素原子並びにN、O及びSから選択される4～8個のヘテロ原子を含有する単環式有機基を指す。1つ又は複数の任意選択の置換基の各々は、1～15個の炭素原子並びに任意選択でN、O及びSから選択される1～6個のヘテロ原子を含有する任意の有機基から独立して選択されてもよい。「クラウンエーテル」の好ましい例は、環中に10～14個の炭素原子並びにN、O及びSから選択される5～7個のヘテロ原子を含有する任意選択で置換された単環式環である。「クラウンエーテル」の例は、環中に12個の炭素原子並びにN及びOから選択される6個のヘテロ原子を含有する任意選択で置換された単環式環である。具体例には、18-クラウン-6、ジベンゾ-18-クラウン-6及びジアザ-18-クラウン-6が含まれる。

## 【0027】

20

本明細書において用いられる「クリプタンド」という用語は、2個の窒素原子に結合した3つの鎖を有する、クラウンエーテルに関する多環式化合物のクラスに関する。周知の「クリプタンド」は、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(Kryptofix(登録商標))である。

## 【0028】

30

本明細書で使用されるタウは、多くの場合ニューロンにおいて見出される、高可溶性の微小管結合タンパク質を指し、主要な6種のアイソフォーム、切断又は欠失型、及び例えば、リン酸化、グリコシリ化、糖化、プロリルイソメラーゼ化、ニトロ化、アセチル化、ポリアミン化、ユビキチン化、SUMO化及び酸化から生じる他の修飾形態が含まれる。本明細書で使用される病理的タウ又はタウ凝集体(神経原線維変化、NFT)は、対らせん状細線維及び直線線維を含有する高リン酸化タウタンパク質の不溶性の凝集体を指す。その存在は、AD及びタウオパチーとして公知の他の疾患の特質である。

## 【0029】

タウ遺伝子は、16のエクソンを含有し、主要タウタンパク質アイソフォームは、これらのうちの11によってコードされている。エクソン10の選択的スプライシングにより、それぞれ3R及び4Rタウとして公知の、3つ(エクソン10欠失)又は4つ(エクソン10存在)の反復ドメインのいずれかを有するタウアイソフォームが生成される(A.Andreadisら、Biochemistry 31、(1992)10626～10633頁; M.Tolnayら、IUBMB Life、55(6):299～305頁、2003)。アルツハイマー病において、3R及び4Rアイソフォームの比は同程度である。これとは対照的に、一部のタウオパチーでは、2種のアイソフォームのうちの1種が優位に存在する。本明細書において、「3Rタウオパチー」という用語は、3Rアイソフォームが優位に存在するタウオパチー(ピック病(PiD)等)を指す。本明細書において、「4Rタウオパチー」という用語は、4Rアイソフォームが優位に存在するタウオパチー(進行性核上性麻痺(PSP)及び大脳皮質基底核変性症(CBD)等)を指す。

## 【0030】

40

本発明の記載及び特許請求の範囲において本明細書以下で使用される場合、「薬学的に許容される塩」又は「診断用に許容される塩」という用語は、本開示の化合物の非毒性誘導体に関し、ここで、親化合物は、その無機及び有機酸の塩を作製することによって修飾

50

されている。無機酸には、カルボン酸、塩酸、硝酸又は硫酸等の酸が含まれるが、これらに限定されない。有機酸には、脂肪酸、脂環酸、芳香族酸、芳香脂肪酸、複素環酸、カルボン酸、及びスルホン酸等の酸が含まれるが、これらに限定されない。本発明の薬学的に許容される塩は、従来の化学方法によって、塩基性又は酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般に、そのような塩は、水中若しくは有機溶媒中、又はこの2種の混合物中で、これらの化合物の遊離酸又は塩基形態を化学量論量の適切な塩基又は酸と反応させることによって調製できる。好適な塩の一覧は、その開示が参照により本明細書に組み込まれる、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、Mack Publishing Company、Easton、PA、1990、1445頁に見出すことができる。

## 【0031】

10

「薬学的に許容可能」又は「診断用に許容される」は、正しい医学判断の範囲内で、妥当な利益/リスク比に見合う過度の毒性、刺激、アレルギー反応又は他の問題若しくは合併症なしにヒト及び動物の組織と接触して使用するのに好適であるような化合物、材料、組成物及び/又は剤形を指すと定義される。好ましくは、特許請求される組成物の成分の各々は、薬学的に及び診断用に許容される。

## 【0032】

本発明における患者又は対象は、典型的には、動物、特に哺乳動物、より特にはヒトである。

## 【0033】

20

「クロマトグラフィー」又は「液体クロマトグラフィー」は、化合物の混合物の分離のための方法を意味する。混合物は、液体に溶解され、「移動相」を介し「固定相」を通って移動する。分離は、移動相中の化合物と固定相との相互作用に基づく。そのような異なる相互作用により固定相への示差的保持がもたらされ、したがって、分離に作用する。クロマトグラフィーは、分取であっても又は分析用であってもよい。分取クロマトグラフィーの目的は、混合物の成分を分離することであり、したがって、精製の形態である。分析用クロマトグラフィーは、材料の小試料を用いて行われ、混合物中の化合物の割合を測定するために使用される。

## 【0034】

「高速液体クロマトグラフィー(HPLC)」は、固定相の非常に小さい粒子( $10\text{ }\mu\text{m}$ 以下)を使用し、十分高い圧力を適用することによって化合物を分離する液体クロマトグラフィーの形態である。HPLCシステムは、典型的には、移動相のリザーバ、ポンプ、注水機、分離カラム(固定相を含有する)及び検出器で構成される。放射性化合物の分離のために、好適なHPLCシステムは放射能検出器を備える。任意選択で、HPLCシステムは、追加の検出器、例えば、UV、光ダイオードアレイ、屈折率、伝導性、蛍光発光、質量分析器を有する。

30

## 【0035】

「固相抽出(SPE)」は、2つ以上の別々の工程を含む試料調製及び/又は精製プロセスである。第1に、化合物は、溶媒の液体混合物に溶解又は懸濁され、液体試料は、固定(固)相を通過する。一部の化合物は、固定相で保持され、一方、他のものは通過する。第2の工程では、保持された化合物が、好適な溶媒で溶出される。任意選択で、固定相は、溶出工程の前に別の溶液で洗浄される。HPLC技術とは対照的に、使用される粒径は、はるかに大きく(例えば、 $10\text{ }\mu\text{m}$ 以下の典型的な粒径を有するHPLCと比較して $25\text{ }\mu\text{m}$ 以上)、したがって、適用される圧力ははるかに小さい(HPLCの場合、圧力は典型的には50barを超える)。

40

## 【0036】

「固相抽出カートリッジ(SPEカートリッジ)」は、SPEのための固定相を充填済みのシリコンジ又は容器(例えば、Sep Pak(登録商標))である。

## 【0037】

「滅菌濾過」は、マイクロフィルターを介した濾過によって溶液を滅菌するための方法である。マイクロフィルターは、例えば、約 $0.25\text{ }\mu\text{m}$ 以下、好ましくは約 $20\text{ nm}$ ～約 $0.22$

50

$\mu\text{m}$ の孔径を有するフィルターであり、これは、通常微生物を除去するために使用される。製造プロセスにおける精密濾過に使用される膜フィルターは、一般に、混合セルロースエステル、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)、ポリビニリデンフルオリド(PVDF)又はポリエーテルスルホン(PES)等の材料から作製される。

#### 【0038】

本明細書で使用される「自動化」は、好適な装置(合成機)による合成及び又は精製工程の実行を意味する。

#### 【0039】

「ラジオスカベンジャー」という用語は、放射線分解による分解速度を減少させる化合物を指す。好ましいラジオスカベンジャーには、アスコルビン酸及びその塩、並びにゲンチジン酸及びその塩が含まれる。

10

#### 【0040】

IBA Synthera、GE Fastlab、GE Tracerlab MX、GE Tracerlab FX、Trasis Allin One、ORA Neptis Perform、ORA Neptis Mosaic、ORA Neptis Plug、Scintomics GPR、Synthera、Comecer Taddeo、Raytest Synchrom、Sofie Elixys、Eckert&Ziegler Modular Lab、Sumitomo Heavy Industries F100 F200 F300、Siemens Exploraを含むがこれらに限定されない<sup>18</sup>F-放射性標識化のための好適な「合成機」が、当業者に周知である。

#### 【0041】

「放射化学純度」は、その述べられた化学形で存在する放射性核種の全活性の割合を意味する。典型的には、放射化学純度は、薄層クロマトグラフィー又はHPLCによって決定される。

20

#### 【0042】

「ヒドロキシカルボン酸」という用語は、1つ又は複数のカルボン酸基及び1つ又は複数のヒドロキシ基(カルボン酸基のヒドロキシ基は含まない)を有するC<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>化合物を指す。ヒドロキシカルボン酸は、飽和であっても不飽和(芳香族を含む)であってもよく、環式であっても非環式であってもよい。好ましい実施形態では、ヒドロキシカルボン酸は、1 ~ 3つのカルボン酸基を有する。好ましくは、ヒドロキシカルボン酸は、1 ~ 6つのヒドロキシ基、より好ましくは1 ~ 4つのヒドロキシ基を有する。ヒドロキシカルボン酸は、遊離酸又はその環式エステル(すなわち、ラクトン)の形態でありうる。可能なヒドロキシカルボン酸には、アスコルビン酸、ヒドロキシ安息香酸(例えば、ゲンチジン酸)、ヒドロキシ安息香酸誘導体、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、2-ヒドロキシブタノ酸、3-ヒドロキシブタノ酸、マンデル酸、グルコン酸、酒石酸、サリチル酸、好ましくは、アスコルビン酸、ヒドロキシ安息香酸(例えば、ゲンチジン酸)、ヒドロキシ安息香酸誘導体及びクエン酸が含まれるが、これらに限定されない。

30

#### 【0043】

「定義」の節で挙げた好ましい定義は、他に述べられない限り、本明細書に記載の実施形態のすべてに当てはまる。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0044】

第1の態様では、本発明は、

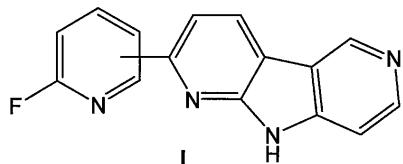
40

a.式Iの化合物

#### 【0045】

50

【化5】



【0046】

、

b.エタノール、

c.水、及び

d.ヒドロキシカルボン酸、ヒドロキシカルボン酸の塩又はその混合物を含む診断用組成物に向けられている。

【0047】

式IのFは、<sup>18</sup>F又は<sup>19</sup>Fである。好ましくは、Fは、<sup>18</sup>F又は<sup>18</sup>F及び<sup>19</sup>Fの混合物である

。

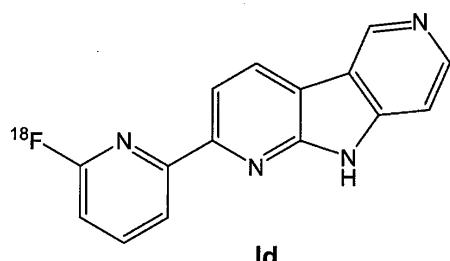
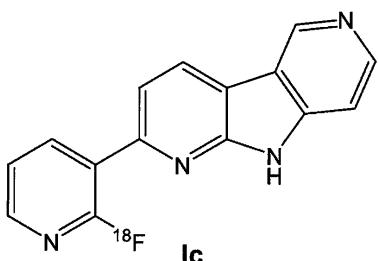
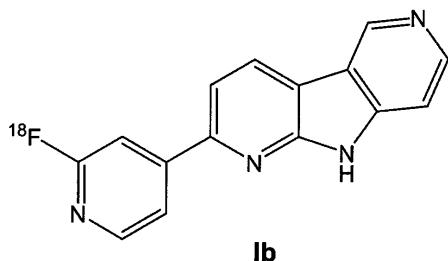
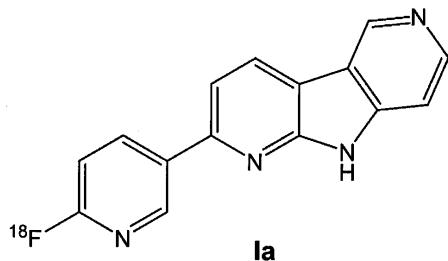
【0048】

式Iの好ましい化合物は、

【0049】

【化6】

10



20

30

【0050】

からなる群から選択される。

40

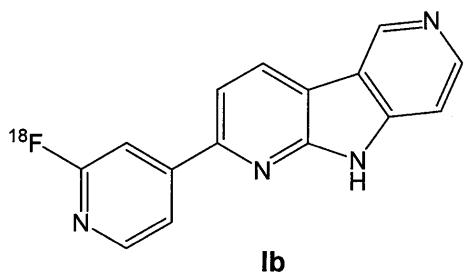
【0051】

式Iのより好ましい化合物は、

【0052】

50

## 【化7】



10

## 【0053】

である。

## 【0054】

好ましくは、診断用組成物は、約0.03GBq/mL～約10GBq/mLの式Iの化合物を含む。より好ましくは、診断用組成物は、約0.03GBq/mL～約5GBq/mLの式Iの化合物を含む。好ましくは、診断用組成物は、少なくとも約1GBq/mLの式Iの化合物を含む。より好ましくは、診断用組成物は、少なくとも約2GBq/mLの式Iの化合物を含む。更により好ましくは、診断用組成物は、少なくとも約3GBq/mLの式Iの化合物を含む。

## 【0055】

20

好ましくは、診断用組成物は、約10μg/mLの最大濃度の式Iの化合物、より好ましくは約5μg/mLの最大濃度の式Iの化合物を含む。

## 【0056】

好ましくは、診断用組成物は、エタノール及び水の総量に対して約1%v/v～約20%v/vエタノールを含む。より好ましくは、診断用組成物は、エタノール及び水の総量に対して約1%v/v～約15%v/vエタノールを含む。更により好ましくは、診断用組成物は、エタノール及び水の総量に対して約5%v/v～約10%v/vエタノールを含む。

## 【0057】

診断用組成物は、ヒドロキシカルボン酸、ヒドロキシカルボン酸の塩又はその混合物を含む。任意のヒドロキシカルボン酸又はその塩を用いることができる。しかし、診断用に許容されるヒドロキシカルボン酸又はその塩が好ましい。好ましくは、診断用組成物は、ヒドロキシカルボン酸、ヒドロキシカルボン酸の塩又はその混合物を含み、これは、アスコルビン酸及びアスコルビン酸の塩、ヒドロキシ安息香酸及びヒドロキシ安息香酸の塩、ヒドロキシ安息香酸誘導体及びヒドロキシ安息香酸誘導体の塩、クエン酸及びクエン酸の塩、並びにその混合物からなる群から選択される。好ましくは、ヒドロキシ安息香酸誘導体は、ヒドロキシ安息香酸、ジヒドロキシ安息香酸及びトリヒドロキシ安息香酸を含む群から選択される。より好ましくは、ジヒドロキシ安息香酸誘導体は、ゲンチジン酸である。

30

## 【0058】

より好ましくは、診断用組成物は、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、ゲンチジン酸、ゲンチジン酸ナトリウム塩、クエン酸、クエン酸ナトリウム又はその混合物から選択される1種又は複数を含む。

40

## 【0059】

好ましい一実施形態では、診断用組成物は、約2.5～約500μmol/mLのヒドロキシカルボン酸、ヒドロキシカルボン酸の塩又はその混合物を含む。より好ましくは、診断用組成物は、約10～約300μmol/mLのヒドロキシカルボン酸、ヒドロキシカルボン酸の塩又はその混合物を含む。更により好ましくは、診断用組成物は、約25～約300μmol/mLのヒドロキシカルボン酸、有機酸の塩又はその混合物を含む。

## 【0060】

別的好ましい実施形態では、診断用組成物は、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム又はその混合物を(ヒドロキシカルボン酸、ヒドロキシカルボン酸の塩又はその混合物

50

として)含む。好ましくは、診断用組成物は、約10～約500 μmol/mLのアスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム又はその混合物を含む。より好ましくは、診断用組成物は、約50～約500 μmol/mLのアスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム又はその混合物を含む。更により好ましくは、診断用組成物は、約100～約500 μmol/mLのアスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム又はその混合物を含む。診断用組成物はまた、約50～約300 μmol/mLのアスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム又はその混合物を含みうる。なおより好ましくは、診断用組成物は、約200～約300 μmol/mLのアスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム又はその混合物を含む。

#### 【0061】

更に好ましい実施形態では、診断用組成物は、ゲンチジン酸、ゲンチジン酸ナトリウム塩又はその混合物を(ヒドロキシカルボン酸、ヒドロキシカルボン酸の塩又はその混合物として)含む。好ましくは、診断用組成物は、約2.5～約100 μmol/mLのゲンチジン酸、ゲンチジン酸ナトリウム塩又はその混合物を含む。より好ましくは、診断用組成物は、約10～約100 μmol/mLのゲンチジン酸、ゲンチジン酸ナトリウム塩又はその混合物を含む。更により好ましくは、診断用組成物は、約25～約75 μmol/mLのゲンチジン酸、ゲンチジン酸ナトリウム塩又はその混合物を含む。

10

#### 【0062】

好ましくは、診断用組成物は、クエン酸、クエン酸ナトリウム又はその塩を(ヒドロキシカルボン酸、ヒドロキシカルボン酸の塩又はその混合物として)含む。好ましくは、診断用組成物は、約10～約500 μmol/mLのクエン酸、クエン酸ナトリウム又はその混合物を含む。より好ましくは、診断用組成物は、約50～約500 μmol/mLのクエン酸、クエン酸ナトリウム又はその混合物を含む。更により好ましくは、診断用組成物は、約50～約300 μmol/mLのクエン酸、クエン酸ナトリウム又はその混合物を含む。

20

#### 【0063】

ヒドロキシカルボン酸、ヒドロキシカルボン酸の塩又はその混合物は、式Iの化合物の放射線分解を防ぐためのスカベンジャーとして作用する。更により好ましくは、ヒドロキシカルボン酸、ヒドロキシカルボン酸の塩又はその混合物は、診断用に許容される。

#### 【0064】

任意選択で、診断用組成物は、各々が好ましくは診断用に許容される無機酸、有機酸、塩基、塩又はその混合物を含み、有機酸、塩又はその混合物は、ヒドロキシカルボン酸、ヒドロキシカルボン酸の塩又はその混合物とは異なる。一実施形態では、無機酸、有機酸、塩基、塩又はその混合物は、式Iの化合物の合成又は精製の間に使用される。別の実施形態では、無機酸、有機酸、塩基、塩又はその混合物は、診断用組成物のpH及び/又はイオン強度の調整のために使用される。

30

#### 【0065】

好適な無機又は有機酸、塩基及び塩の例には、塩化ナトリウム、塩化カリウム、リン酸一ナトリウム、リン酸二ナトリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸一カリウム、リン酸二カリウム、リン酸三カリウム、塩酸、リン酸、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムが含まれる。

#### 【0066】

40

上記成分に加えて、診断用組成物は水を含む。水の量は、組成物の総量が100%になるように選択される。

#### 【0067】

診断用組成物は、約4～約8.5、好ましくは約4.5～約8のpHを有する。

#### 【0068】

好ましい実施形態では、診断用組成物は無菌である。

#### 【0069】

本発明の診断用組成物は、PET画像化を行うための哺乳動物への非経口投与に好適である。

#### 【0070】

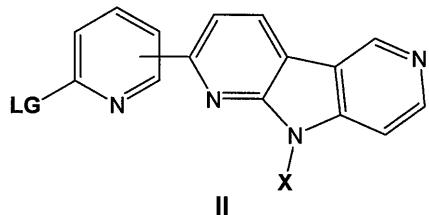
50

第2の態様では、本発明は、本発明の診断用組成物を得るための方法に向けられている。一実施形態では、本方法は、

a)式IIの化合物

【0071】

【化8】



10

【0072】

(式中、Xは、H又はPGであり、

LGは、脱離基であり、

PGは、アミン保護基である)

を<sup>18</sup>Fフッ素化薬と反応させる工程、

b)任意選択で、XがPGである場合、保護基PGを切断する工程、

20

c)式Iの化合物を精製する工程、並びに

d)任意選択で、工程c)で得られた式Iの化合物を、エタノール、水及びヒドロキシカルボン酸、ヒドロキシカルボン酸の塩又はその混合物と混合して、診断用組成物を提供する工程を含む。

【0073】

任意選択で、滅菌濾過(工程e)を行うこともできる。

【0074】

式IIの化合物は、式Iの化合物の合成のための前駆体である。

【0075】

式IIの好ましい化合物は、

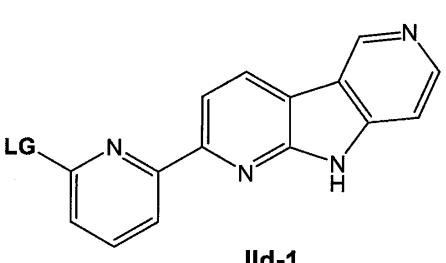
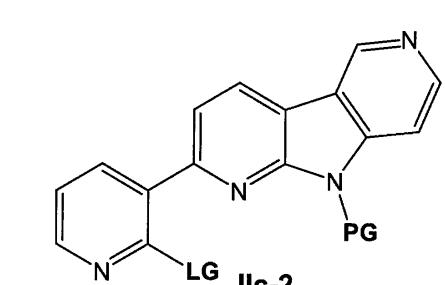
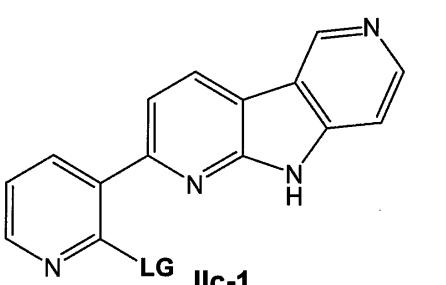
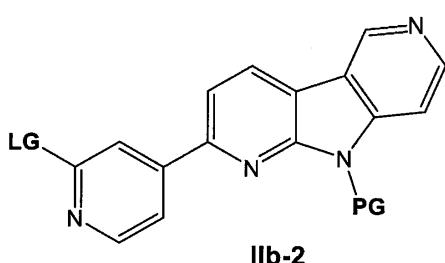
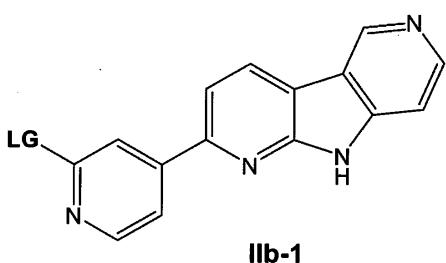
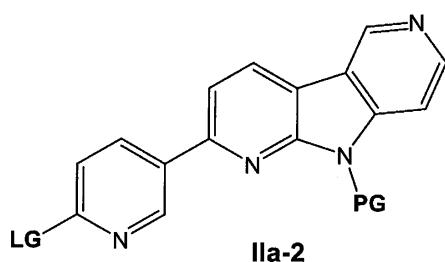
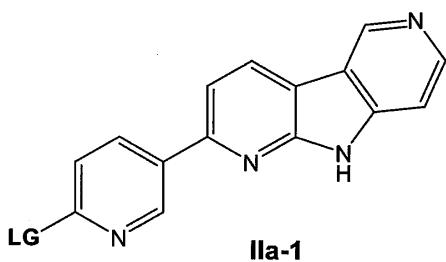
30

【0076】

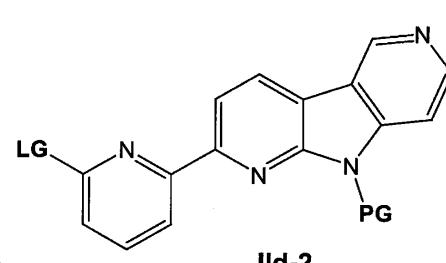
40

50

【化 9】



, 及び



【0077】

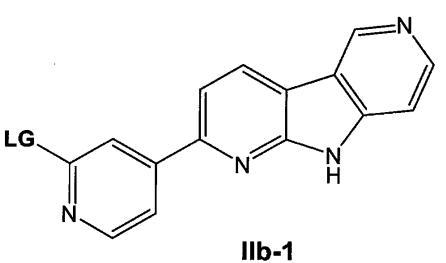
からなる群から選択される。

【0078】

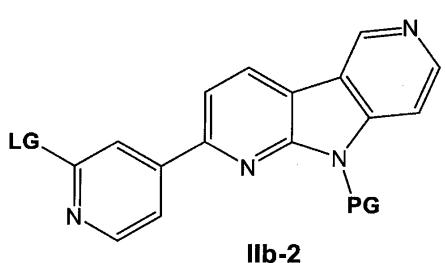
式IIのより好ましい化合物は、

【0079】

【化10】



及び



10

20

30

40

50

## 【0080】

からなる群から選択される。

## 【0081】

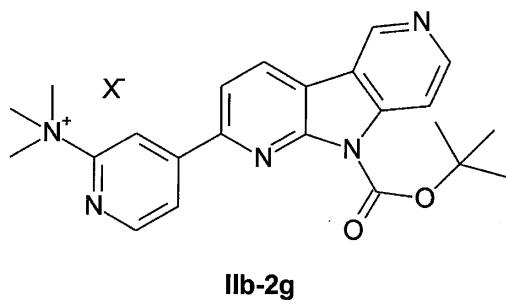
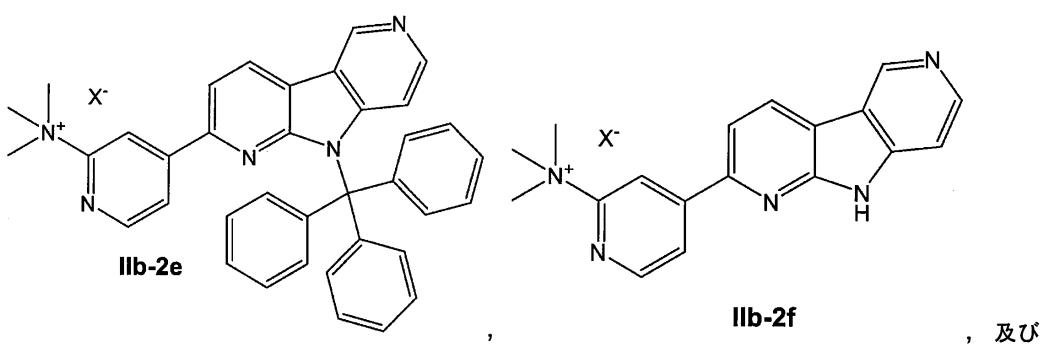
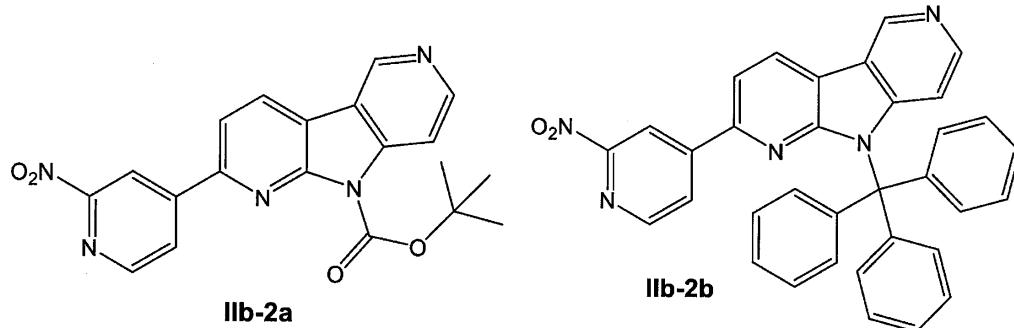
これらの化合物において、PG及びLGは、「定義」の節で定義されている通りである。

## 【0082】

式IIの更により好ましい化合物は、

## 【0083】

## 【化11】



## 【0084】

からなる群から選択され、

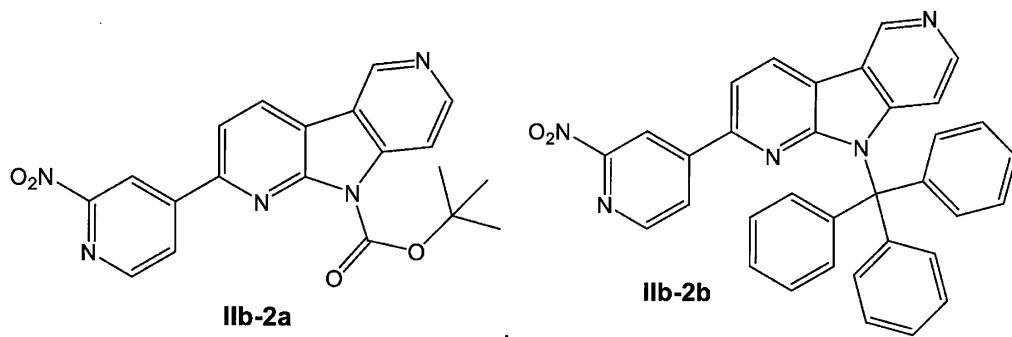
X<sup>-</sup>は、対イオン、例えば、ハロゲン、CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>及びCF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub><sup>-</sup>からなる群から選択される対イオンである。

## 【0085】

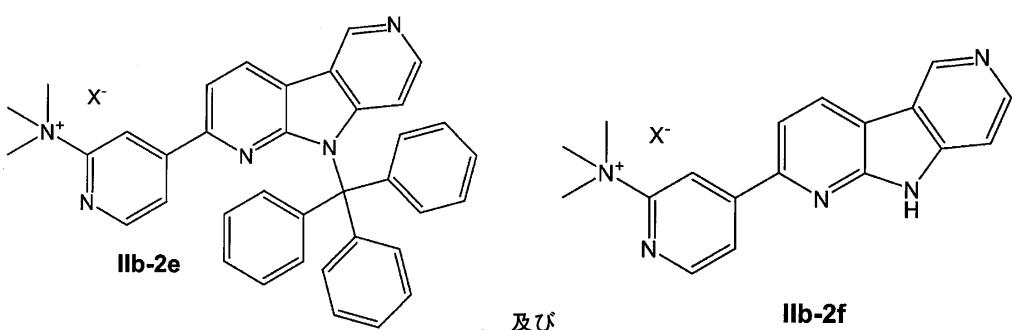
式IIのなにより好ましい化合物は、

## 【0086】

【化12】



10



20

【0087】

からなる群から選択され、

 $\text{X}^-$ は、対イオン、例えば、ハロゲン、 $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ 及び $\text{CF}_3\text{CO}_2^-$ からなる群から選択される対イオンである。

【0088】

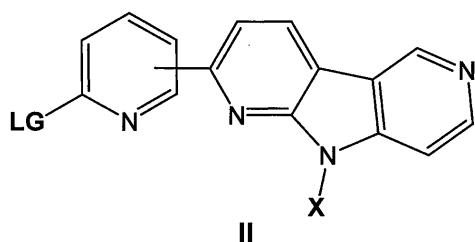
工程a)

工程a)は、式IIの化合物

【0089】

【化13】

30



40

【0090】

(式中、

 $X$ は、H又はPGであり、

LGは、脱離基であり、

PGは、アミン保護基である)

を $^{18}\text{F}$ フッ素化薬と反応させることを含む。

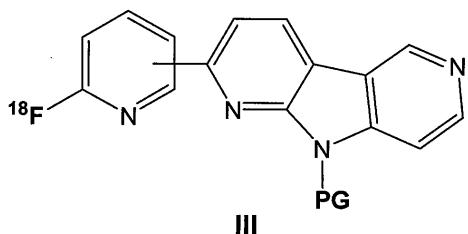
【0091】

 $X$ がHである場合、式Iを有する化合物が得られる。 $X$ がPGである場合、式III

【0092】

50

## 【化14】



10

## 【0093】

を有する中間体化合物が得られる。

## 【0094】

<sup>18</sup>Fフッ素化薬は、当業者に周知である。任意の好適な<sup>18</sup>F-フッ素化薬を用いることができる。典型例には、H<sup>18</sup>F、アルカリ又はアルカリ土類<sup>18</sup>Fフッ化物(例えば、K<sup>18</sup>F、Rb<sup>18</sup>F、Cs<sup>18</sup>F及びNa<sup>18</sup>F)が含まれる。任意選択で、<sup>18</sup>F-フッ素化薬をクリプタンド(例えば: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-Kryptofix(登録商標))又はクラウンエーテル(例えば:18-クラウン-6)等のキレート剤と組み合わせて使用できる。或いは、<sup>18</sup>F-フッ素化薬は、<sup>18</sup>Fのテトラアルキルアンモニウム塩又は<sup>18</sup>Fのテトラアルキルホスホニウム塩、例えば、<sup>18</sup>Fのテトラ(C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル)アンモニウム塩又は<sup>18</sup>Fのテトラ(C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル)ホスホニウム塩であってもよい。これらの例には、テトラブチルアンモニウム[<sup>18</sup>F]フッ化物及びテトラブチルホスホニウム[<sup>18</sup>F]フッ化物が含まれる。好ましくは、<sup>18</sup>F-フッ素化薬は、K<sup>18</sup>F、H<sup>18</sup>F、Cs<sup>18</sup>F、Na<sup>18</sup>F又はテトラブチルアンモニウム[<sup>18</sup>F]フッ化物である。更により好ましい実施形態では、<sup>18</sup>F-フッ素化薬は、K<sup>18</sup>Fである。別の好ましい実施形態では、<sup>18</sup>F-フッ素化薬は、テトラブチルアンモニウム[<sup>18</sup>F]フッ化物である。

20

## 【0095】

<sup>18</sup>F-フッ素化は、典型的には、好ましくはアセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アミルアルコール、tert-ブチルアルコール又はその混合物から選択される溶媒中で実施され、好ましくは、溶媒は、アセトニトリル若しくはDMSOを含有する、又はアセトニトリル若しくはDMSOである。他の溶媒もまた使用することができ、これらは当業者に周知である。溶媒は、水及び/又は他のアルコール、例えば、C<sub>1</sub>~<sub>10</sub>直鎖状、分枝状又は環式アルカノールを共溶媒として更に含みうる。好ましい一実施形態では、<sup>18</sup>F放射性標識化を実施するための溶媒は、ジメチルスルホキシドを含有する。別の好ましい一実施形態では、<sup>18</sup>F放射性標識化を実施するための溶媒は、アセトニトリルを含有する。好ましい一実施形態では、<sup>18</sup>F放射性標識化を実施するための溶媒は、ジメチルスルホキシドである。別の好ましい実施形態では、<sup>18</sup>F放射性標識化を実施するための溶媒は、アセトニトリルである。

30

## 【0096】

<sup>18</sup>F-フッ素化は、典型的には、最大約60分間行われる。好ましい反応時間は、最大約30分間である。更に好ましい反応時間は、最大約15分間である。

40

## 【0097】

<sup>18</sup>F-フッ素化は、典型的には、従来の又はマイクロ波支持された加熱下、約60~約200の温度で実施される。好ましい実施形態では、<sup>18</sup>F-フッ素化は、約100~約180で実施される。より好ましい実施形態では、<sup>18</sup>F-フッ素化は、約100~約160で実施される。好ましくは、<sup>18</sup>F-フッ素化は、従来の加熱下で実施される。従来の加熱は、マイクロ波を使用しない任意の加熱であると理解される。

## 【0098】

出発材料の量は、特に限定されない。例えば、約0.5~約50 μmolの式IIの化合物を、1バッチの式Iの化合物の製造のために使用することができる。好ましい実施形態では、約2

50

~約25 μ molの式IIの化合物が使用される。より好ましい実施形態では、約2.5~約15 μ molの式IIの化合物が使用される。一実施形態では、少なくとも約2 μ molの式IIの化合物が使用される。好ましい実施形態では、少なくとも約2.5 μ molの式IIの化合物が使用される。より好ましい実施形態では、少なくとも約3 μ molの式IIの化合物が使用される。

**【0099】**

XがPGである場合、式IIIを有する中間体化合物が得られる。保護基PGは、工程a)又は任意選択のその後の工程b)のいずれかの間に切断されうる。

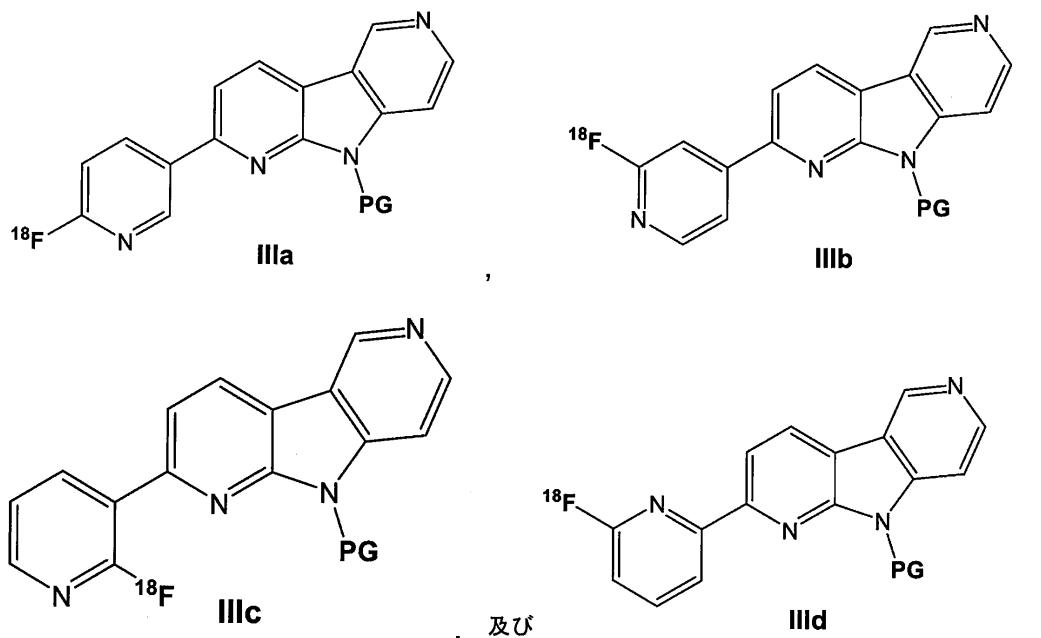
**【0100】**

式IIIの好ましい化合物は、

**【0101】**

**【化15】**

10



20

30

**【0102】**

からなる群から選択される。

**【0103】**

これらの化合物において、PGは、「定義」の節で定義されている通りである。

**【0104】**

工程b)

工程b)は、式IIIの化合物から保護基PGを切断して式Iの化合物を得ることを含む任意選択の工程である。当業者には明らかである通り、この工程は、工程a)が、Xが水素である式IIの化合物を用いて行われる場合、又は保護基PGが工程a)で既に切断されている場合、適用できない。

40

**【0105】**

多様な保護基の切断のための反応条件が当業者に周知であり、そのいずれも参照により本明細書に含まれるGreene及びWutsによる教科書、Protecting groups in Organic Synthesis、第3版、494~653頁、並びにP. J. Kocienskiによる教科書、Protecting Groups、第3版、2003に記載されているものから選択されうるが、これらに限定されない。

**【0106】**

工程b)で用いられる条件は、切断される保護基に依存し、したがって、特に限定されない。

**【0107】**

50

可能な反応条件には、i) 約60～約160での加熱、ii) 酸の添加及び約0～約160での加熱; 又はiii) 塩基の添加及び約0～約160での加熱が含まれる。

#### 【0108】

好ましい酸は、塩酸、硫酸及びリン酸である。1つの好ましい酸は、硫酸である。別の好ましい酸は、リン酸である。好ましい塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムである。

#### 【0109】

好ましい反応条件は、酸の添加及び約25～160、好ましくは25～120での加熱である。

#### 【0110】

所望の場合、工程a)及びb)は、同じ又は異なる反応ベッセルで実施することができる。好ましくは、工程a)及びb)は、同じ反応ベッセルで実施される。

10

#### 【0111】

所望の場合、工程b)の後に得られる溶液は、そのまま工程c)で使用することができる。或いは、溶液の組成を、HPLCを行うためにより適切であるように、適合することができる。例えば、緩衝液又は希釀剤を、工程c)の前に添加することができる。

#### 【0112】

工程c)

工程c)は、式Iの化合物の精製を含む。

#### 【0113】

式Iの化合物の精製のための好適な方法は、HPLC、固相抽出(SPE)又はその組合せである。

20

#### 【0114】

好ましい一実施形態では、工程a)、又は用いられる場合工程b)で得られた式Iの化合物は、エタノール及び水並びに任意選択で酸、塩基、緩衝液、塩及び/又はヒドロキシカルボン酸、ヒドロキシカルボン酸の塩若しくはその混合物を含む固相を使用するHPLCにかけられる。

#### 【0115】

エタノールの水に対する比は、特に限定されないが、好ましくは、約5/95v/v～約80/20v/v、より好ましくは約5/95v/v～約50/50v/v、更により好ましくは約5/95v/v～約20/80v/vである。

30

#### 【0116】

移動相のpHは制限されないが、それは好ましくは、約0～約8、好ましくは約0～約6、より好ましくは約1～約5、更により好ましくは約1～約3である。

#### 【0117】

可能な緩衝液は、アルカリ金属リン酸二水素、ジアルカリ金属リン酸水素、トリアルカリ金属リン酸塩、アルカリ金属酢酸塩、アルカリ土類金属酢酸塩、アルカリ土類金属ギ酸塩、モノ/ジ/トリアルカリ金属クエン酸塩から選択することができる塩を含むことができ、好ましいアルカリ及びアルカリ土類金属は、ナトリウム及びカリウムである。好ましい緩衝液には、アルカリ金属リン酸二水素、ジアルカリ金属リン酸水素、トリアルカリ金属リン酸塩、アルカリ金属酢酸塩、モノ/ジ/トリアルカリ金属クエン酸塩から選択することができる塩が含まれ、好ましいアルカリ金属は、ナトリウム及びカリウムである。

40

#### 【0118】

可能な塩基は、水酸化ナトリウム及び/又は水酸化カリウムでありうる。

#### 【0119】

所望の場合、移動相のpHは、無機又は有機酸を使用して調整することができる。無機酸の例には、アスコルビン酸、クエン酸及び酢酸が含まれる。有機酸の例には、塩酸、硫酸及びリン酸、好ましくはリン酸が含まれる。

#### 【0120】

好ましい移動相は、約5～約20%v/vエタノール、約95～約80%v/v水、約1～約3のpH

50

を有する約50～約150mM緩衝液(例えば、アルカリリン酸二水素)及び任意選択でラジオスカベンジャーを含む。

**【0121】**

HPLC方法で使用するための固定相は周知であり、当業者によって適切に選択されうる。好ましい実施形態では、固定相は、「逆相」(RP)固定相である。

**【0122】**

RP-HPLC固定相の例には、C18、C8、フェニル、シアノ(例えば、シアノプロピル)、ペンタフルオロフェニル、アミノ(例えば、アミノプロピル)、アミド(例えば、C<sub>10</sub>～<sub>24</sub>-アルカン-アミノプロピル)、フェニルヘキシル官能化樹脂又は混合相樹脂が含まれる。

**【0123】**

一実施形態では、HPLC固定相の粒径は、約1.6～約15μmである。好ましい実施形態では、HPLC固定相の粒径は、約5～約10μmである。別の実施形態では、HPLC固定相の粒径は、約10μmである。

**【0124】**

典型的には、HPLCカラムは、約2.0～約50mmの直径及び約50～約300mmの長さを有する。好ましい実施形態では、HPLCカラムは、約4.6～約20mmの直径及び約150～約250mmの長さを有する。より好ましい実施形態では、HPLCカラムは、10×250mmの寸法を有する。

**【0125】**

高速液体クロマトグラフィーにおいて用いられる流速は制限されず、約1～約20mL/分、より典型的には約2～約15mL/分、更により典型的には約2～約7mL/分でありうる。

**【0126】**

高速液体クロマトグラフィーにおいて用いられる圧力は特に限定されず、約50～約400bar、典型的には約50～約250bar、より典型的には約50～200barの範囲でありうる。

**【0127】**

任意選択の工程d)は、エタノール、水、ヒドロキシカルボン酸及びヒドロキシカルボン酸の塩からなる群から選択される1種又は複数が、工程c)の後に式Iの化合物との混合においてまだ所望量で存在しない場合、工程c)で得られた式Iの化合物をそれらと混合して、診断用組成物を提供することを含む。更に任意選択で、無機酸、更なる有機酸、塩基又は塩から選択される1種又は複数が、工程c)の後に式Iの化合物との混合においてまだ所望量で存在しない場合、それらを、工程d)において更に添加してもよい。

**【0128】**

診断用組成物が患者に投与されることになる場合、それは、無菌であるべきである。診断用組成物は、任意の公知の方法によって滅菌することができる。一選択肢は、滅菌濾過(工程e)を行うことである。滅菌フィルターは、放射性トレーサー濾過のために使用される標準的な滅菌フィルターでありうる。そのような滅菌フィルターは、当技術分野で周知である。好適な滅菌フィルターは、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)滅菌フィルター(例えば、Millipore社Millex-LG)、ポリエーテルスルホン(PES)滅菌フィルター(例えば、Millipore社Millex-GP)、ポリビニリデンフルオリド(PVDF)滅菌フィルター(例えば、Millipore社Millex-GV)である。より好ましくは、疎水性フィルターは、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)滅菌フィルター又はポリビニリデンフルオリド(PVDF)滅菌フィルターである。

**【0129】**

工程e)は、工程d)の後又は工程d)の前に実施することができ、工程c)の後に得られた式Iの化合物が、滅菌濾過にかけられ、次いで、任意選択で、診断用組成物の他の成分と混合され、医薬組成物の他の成分は、無菌であるか又は混合される前に滅菌濾過にかけられる。

**【0130】**

好ましくは、工程a)、工程b)及び工程c)は、合成機によって実施される。より好ましくは、工程a)、工程b)、工程c)及び工程d)が、合成機によって実施される。更により好ましくは、工程a)、工程b)、工程c)、工程d)及び工程e)が、合成機によって実施される。

10

20

30

40

50

**【 0 1 3 1 】**

そのような好適な合成デバイスの例には、IBA Synthera、GE Fastlab、GE Tracerlab MX、GE Tracerlab FX、Trasis AllinOne、ORA Neptis Perform、ORA Neptis Mosaic、ORA Neptis Plug、Scintomics GPR、Synthera、Comecer Taddeo、Raytest Synchrotron、Sofie Elixys、Eckert&Ziegler Modular Lab、Sumitomo Heavy Industries F100 F200 F300及びSiemens Exploraが含まれるが、これらに限定されない。

**【 0 1 3 2 】**

好ましくは、工程a)、工程b)及び工程c)は、遠隔制御で実施される。より好ましくは、工程a)、工程b)、工程c)及び工程d)が、遠隔制御で実施される。更により好ましくは、工程a)、工程b)、工程c)、工程d)及び工程e)が、遠隔制御で実施される。好ましくは、工程a)、工程b)及び工程c)は、自動化される。より好ましくは、工程a)、工程b)、工程c)及び工程d)が、自動化される。更により好ましくは、工程a)、工程b)、工程c)、工程d)及び工程e)が、自動化される。

**【 0 1 3 3 】****診断手順**

本発明の診断用組成物は、好ましくは、診断に使用するためのものである。この場合、式Iの化合物のFは、好ましくは<sup>18</sup>Fである。

**【 0 1 3 4 】**

したがって、第3の態様では、本発明は、診断に使用するための第1の態様で定義される通りの診断用組成物に向けられている。本発明の組成物は、例えばポジトロン放出断層撮影(PET)による、タウ凝集体の画像化に特に好適である。それは、特に診断がポジトロン放出断層撮影によって行われる場合の、タウ凝集体に関連する障害(例えば、神経病理学的障害)の診断又はタウオパチーの診断に使用することができる。タウ凝集体は、ヒト脳にあります。

**【 0 1 3 5 】**

本発明の診断用組成物は、タウタンパク質凝集体の画像化のために特に好適であることが見出だされた。タウタンパク質に関して、検出可能に標識された式Iの化合物は、病的に凝集したタウ、高リン酸化タウ、神経原線維変化、対らせん状細線維、直線線維、神経毒性可溶性オリゴマー、ポリマー及び原線維等の種々のタイプのタウ凝集体に結合することが可能である。

**【 0 1 3 6 】**

上記の結合特性のために、検出可能に標識された式Iの化合物は、タウ凝集体に関連する障害の診断に使用するのに好適である。検出可能に標識された式Iの化合物は、タウ沈着物のポジトロン放出断層撮影(PET)画像化に特に好適である。典型的には、化合物が患者に投与されることになる場合、<sup>18</sup>F標識された式Iの化合物が、検出可能に標識された化合物として用いられる。

**【 0 1 3 7 】**

以下の実施例において、検出可能に標識された式Iの化合物は、好ましくは、本発明の診断用組成物中で投与されることが理解されることになる。

**【 0 1 3 8 】**

本発明の診断用組成物は、したがって、試料又は患者、好ましくはヒトにおいてタウ凝集体に関連する障害の診断についてのデータを収集するための方法であって、

- (a)タウ凝集体を含有することが疑われる試料又は特定の身体部分若しくは身体領域を、式Iの化合物を含む組成物と接触させる工程、
- (b)化合物をタウ凝集体に結合させる工程、
- (c)タウ凝集体に結合した化合物を検出する工程、及び
- (d)任意選択で、タウ凝集体と結合する化合物の存在又は非存在を、試料又は特定の身体部分若しくは身体領域におけるタウ凝集体の存在又は非存在と相關付ける工程を含む、方法において使用することができる。

**【 0 1 3 9 】**

10

20

30

40

50

対象(例えば、ヒト)におけるタウ沈着物の検出のための具体的な方法は、  
 1)好適な量の診断用組成物を対象に投与する工程、  
 2)任意選択で、対象において診断用組成物の分布を待つ工程、  
 3)ポジトロン放出断層撮影(PET)を行う工程、  
 4)任意選択で、PET画像化データを再構築する工程、及び  
 5)PET画像化データを解釈する工程  
 を含みうる。

#### 【0140】

好ましくは、診断用組成物は、静脈内投与されることになる。検出可能に標識された式Iの化合物の用量は、当技術分野の医師には明らかであるように、投与されることになる正確な化合物、対象の体重、試料の大きさ及びタイプ、並びに他の不確定要素に依存して変動しうる。一般に、ヒト対象に注射されることになる診断用組成物の体積は、約0.1～約20mL、好ましくは約0.1～約10mL、より好ましくは、約0.5～約10mLでありうる。好ましくは、約100～約740MBq、より好ましくは、100～約400MBq、更により好ましくは約150～約300MBqの診断用組成物が投与されることになる。

10

#### 【0141】

好ましくは、PET画像獲得は、約5～約30分間、好ましくは約5～約20分間、より好ましくは約10～約20分間実施される。好ましくは、PET獲得は、診断用組成物の注射後約30～120分、より好ましくは注射後約30～約90分、更により好ましくは注射後約45～60分に開始される。PET画像化データの解釈は、目視評価によって又は定量化法によって実施される。

20

#### 【0142】

タウ凝集体の画像化において、検出可能に標識された式Iの化合物が投与され、タウ凝集体に特異的に結合する化合物から生じたシグナルが検出される。特異的結合は、式Iの化合物のタウ凝集体への高い結合親和性の結果である。

#### 【0143】

好ましい実施形態では、検出可能に標識された式Iの化合物は、タウオパチー(好ましくは、アルツハイマー病)が存在するかを診断するために用いられる。本方法では、検出可能に標識された式Iの化合物は、タウオパチー(好ましくは、アルツハイマー病)を患っていることが疑われる患者又はそのような患者から得られた試料に投与され、検出可能な標識から生じたシグナルが、好ましくはポジトロン放出断層撮影(PET)によって検出される。

30

#### 【0144】

検出可能な標識から生じたシグナルが検出されない場合、タウオパチー以外の神経障害が存在することを示す本方法を使用してタウオパチーを除外することができる。

#### 【0145】

対象においてアルツハイマー病等のタウタンパク質凝集体に関連する障害又はその傾向を診断する方法において、本方法は、

- a)哺乳動物に診断有効量の検出可能に標識された式Iの化合物を投与する工程、
- b)検出可能に標識された式Iの化合物を、目的の組織(例えば、脳組織又は脳脊髄液(CSF)等の体液)に分散させる工程、及び
- c)目的の組織を画像化する工程であって、正常対照レベルの結合と比較した、検出可能に標識された式Iの化合物の目的の組織への結合の増加が、対象がタウタンパク質凝集体に関連する障害を患っているか又はそれを発症するリスクを有することを示す、工程を含む。

40

#### 【0146】

検出可能に標識された式Iの化合物は、タウタンパク質凝集体を含有することが疑われる患者の任意の試料又は特定の身体部分若しくは身体領域においてタウタンパク質凝集体を画像化するために使用することができる。検出可能に標識された式Iの化合物は、血液脳関門を通過することができる。その結果、それらは、脳において、及び脳脊髄液(CSF)等の体液において、タウタンパク質凝集体を画像化するのに特に好適である。

50

**【 0 1 4 7 】**

患者におけるタウ障害又はタウ関連障害の傾向の診断は、試料又はインサイチュにおける検出可能に標識された式Iの化合物のタウタンパク質凝集体への特異的結合の検出によって達成することができ、検出は、

- (a)タウタンパク質凝集体を含有することが疑われる試料又は特定の身体部分若しくは身体領域を、タウタンパク質凝集体に結合する検出可能に標識された式Iの化合物と接触させる工程、
- (b)検出可能に標識された式Iの化合物をタウタンパク質凝集体に結合させて、化合物/タウタンパク質凝集体複合体(本明細書以下で「化合物/タウタンパク質凝集体複合体」は、「化合物/タンパク質凝集体複合体」と略記する)を形成する工程、10
- (c)化合物/タンパク質凝集体複合体の形成を検出する工程、
- (d)任意選択で、化合物/タンパク質凝集体複合体の存在又は非存在を、試料又は特定の身体部分若しくは領域におけるタウタンパク質凝集体の存在又は非存在と相関付ける工程、及び
- (e)任意選択で、化合物/タンパク質凝集体複合体の量を正常対照値と比較する工程であって、正常対照値と比較した化合物/タンパク質凝集体複合体の量の増加が、患者がタウ関連障害を患っているか又はそれを発症するリスクを有することを示しうる、工程を含む。

**【 0 1 4 8 】**

試料又は特定の身体部分若しくは身体領域を、検出可能に標識された式Iの化合物と接触させた後、化合物をタウタンパク質凝集体に結合させる。結合に必要とされる時間の長さは試験のタイプ(例えば、インビトロ又はインビボ)に依存し、当業者は慣例の実験によつて決定することができる。20

**【 0 1 4 9 】**

タウタンパク質凝集体に結合している化合物は、その後、任意の適切な方法によって検出することができる。好ましい方法は、ポジトロン放出断層撮影(PET)である。

**【 0 1 5 0 】**

次いで、任意選択で、化合物/タンパク質凝集体複合体の存在又は非存在が、試料又は特定の身体部分若しくは領域におけるタウタンパク質凝集体の存在又は非存在と相関付けられる。最後に、化合物/タンパク質凝集体複合体の量を、健常対象の試料又は特定の身体部分若しくは身体領域において決定された正常対照値と比較することができ、ここで、正常対照値と比較した化合物/タンパク質凝集体複合体の量の増加は、患者がタウ関連障害を患っているか又はそれを発症するリスクを有することを示しうる。30

**【 0 1 5 1 】**

タウタンパク質凝集体に関連する障害を患っており、医薬で処置されている患者の応答性の予測は、

- (a)タウタンパク質凝集体を含有することが疑われる試料又は特定の身体部分若しくは身体領域を、検出可能に標識された式Iの化合物と接触させること、
- (b)検出可能に標識された式Iの化合物をタウタンパク質凝集体に結合させて、化合物/タンパク質凝集体複合体を形成すること、40
- (c)化合物/タンパク質凝集体複合体の形成を検出すること、
- (d)任意選択で、化合物/タンパク質凝集体複合体の存在又は非存在を、試料又は特定の身体部分若しくは身体領域におけるタウタンパク質凝集体の存在又は非存在と相関付けること、及び
- (e)任意選択で、化合物/タンパク質凝集体複合体の量を、正常対照値と比較することによって達成されうる。

**【 0 1 5 2 】**

工程(a)～(e)がどのように行われうるかは、上で既に説明した。

**【 0 1 5 3 】**

応答性を予測するための方法において、化合物/タンパク質凝集体複合体の量は、任意選50

択で、処置の間の様々な時点、例えば、処置開始の前後又は処置開始後の様々な時点で比較することができる。化合物/タンパク質凝集体複合体の量の変化、とりわけ減少は、患者がそれぞれの処置に対して応答性である可能性が高いことを示しうる。

#### 【0154】

本発明の診断用組成物は、いくつかの大きな利点を有する：

- 化学的に安定であり、室温で少なくとも8時間又は更には少なくとも10時間保存できる、
- 最大 $5\text{ }\mu\text{g/mL}$ 、好ましくは最大 $10\text{ }\mu\text{g/mL}$ の式Iの化合物の濃度で安定である、
- 診断用組成物の滅菌濾過を、放射能の大幅な損失なしに行うことができる、
- シリンジ及び他の材料で、放射能の大幅な損失なしに対象への投与が可能になる、
- 高放射能濃度、例えば、 $2\text{GBq/mL}$ 以上、好ましくは $3\text{GBq/mL}$ 以上、より好ましくは $5\text{GBq/mL}$ 以上で、10時間、好ましくは12時間にわたって式Iの化合物の高純度及び安定性を有する、
- バッチ当たり高放射能レベル、例えば、 $20\text{GBq}$ 以上、好ましくは $50\text{GBq}$ 以上、より好ましくは $100\text{GBq}$ 以上で、10時間、好ましくは12時間にわたる式Iの化合物の高純度及び安定性が可能になる、
- 対象におけるタウ沈着物の検出のために使用することができる。

#### 【0155】

本発明を、以下の実施例によって例示するが、それらは限定として解釈されるべきではない。

#### 【実施例】

#### 【0156】

すべての試薬及び溶媒は、販売元から得、更なる精製なしに使用した。プロトン( $^1\text{H}$ )スペクトルは、重溶媒中、Bruker DRX-400MHz NMR分光計又はBruker AV-400MHz NMR分光計で記録した。質量スペクトル(MS)は、Advion CMS質量分析計で記録した。クロマトグラフィーは、シリカゲル(Fluka社:Silica gel 60、 $0.063\sim0.2\text{mm}$ )及び特定の実施例において示される通りの好適な溶媒を使用して実施した。フラッシュ精製は、HP-Sil(Biotage社)又はpuriFlash-columns(Interchim社)、及び特定の実施例において示される溶媒勾配を使用して、Biotage Isolera Oneフラッシュ精製システムを用いて行った。薄層クロマトグラフィー(TLC)は、UV検出を用い、シリカゲルプレート上で実施した。

#### 【0157】

略号

#### 【0158】

10

20

30

40

50

【表 1 A】

AD	アルツハイマー病
BSA	ウシ血清アルブミン
Boc, BOC	<i>tert</i> -ブチルオキシカルボニル
CBD	大脳皮質基底核変性症
d.c.	崩壊について補正
d	二重線
dd	二重線の二重線
ddd	二重線の二重線の二重線
dt	二重線の三重線
DMA	ジメチルアセトアミド
DMF	<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
DMTrt-Cl	4,4'-(クロロ(フェニル)メチレン)ビス(メトキシベンゼン)
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
EI	電子イオン化
ELSD	蒸発光散乱検出器
ESI	エレクトロスプレーイオン化
EtOH	エタノール
FTD	前頭側頭型認知症
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HC	健常対照
GBq	ギガベクレル
K <sub>222</sub>	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(Kryptofix 222)
MBq	メガベクレル
MS	質量分析
MeCN	アセトニトリル
m	多重線
mc	中心多重線
n.c.a.	担体を添加していない
n.d.c.	崩壊補正なし
NMR	核磁気共鳴分光法: 化学シフト( $\delta$ )は単位 ppm で表す。

10

20

30

40

【0159】

50

## 【表 1 B】

PBS	リン酸緩衝化食塩水
PET	ポジトロン放出断層撮影
PiD	ピック病
PSP	進行性核上性麻痺
q	四重線
RT	室温
s	一重線
t	三重線
Tau	タウタンパク質、タウ沈着物、タウ凝集体
TBI	外傷性脳損傷
Trt	トリチル(トリフェニルメチル)
TLC	薄層クロマトグラフィー
%v/v	体積パーセント
EOS	合成の終了
GBq	ギガベクレル
MBq	メガベクレル
SPE	固相抽出
WFI	注射用水

10

20

30

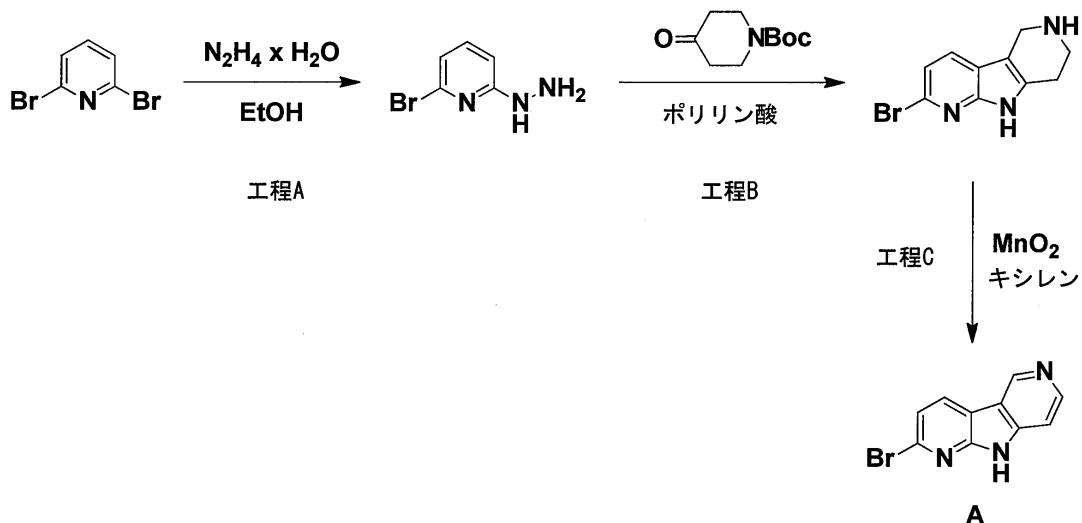
## 【0160】

試験化合物の合成

(調製実施例A)

## 【0161】

## 【化16】



40

50

## 【0162】

## 工程A

市販の2,6-ジプロモピリジン(4.12g、16.6mmol)を、エタノール(40mL)に懸濁し、ヒドラジン水和物(10mL、97.6mmol)水溶液(約50~60%)を添加した。混合物を砂浴中約115℃で18時間加熱した。溶媒を除去し、残渣を、酢酸エチル/n-ヘプタン(60/40)を使用し、シリカ上でクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物をオフホワイト色の固体(3.05g、93%)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.33 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.00 (br-s, 1H), 3.33-3.00 (br-s, 2H)

## 【0163】

## 工程B

上記工程Aからの表題化合物(10g、53.2mmol)及び市販の1-Boc-4-ピペリドン(10.6g、53.2mmol)を500mLフラスコに添加し、均質なブレンドになるまで混合した。次いで、ポリリン酸(80g、115% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>基準)を添加し、混合物を砂浴中約160℃で加熱した。約120℃で、Boc-保護基が切断され、反応混合物は発泡した。Boc-切断の完了後、泡はつぶれ、暗色の反応混合物を約160℃で20時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却させ、水(400mL)を添加した。反応混合物を、ガム状材料が溶解するまで攪拌/超音波処理した。次いで、反応混合物を氷浴中に置き、水酸化ナトリウムの固体ペレット(発熱性)を添加することによって溶液のpHをpH約12に調整した。沈殿物を濾取し、水(400mL)で洗浄して塩を除去した。沈殿物を、超音波処理によってジクロロメタン/メタノール(9/1;1500mL)に溶解し、水(2×400mL)で洗浄して残留塩及び不溶性材料を除去した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。暗色の残渣をジクロロメタン(100mL)で処理し、5分間超音波処理し、沈殿物を濾取した。沈殿物をジクロロメタン(40mL)で洗浄し、空気乾燥して、表題化合物をベージュ色の固体(3.5g、26%)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 11.5 (br-s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.71-2.65 (m, 2H)

## 【0164】

## 工程C

上記工程Bからの表題化合物(1.75g、6.94mmol)をキシレン(380mL)に懸濁し、酸化マンガン(IV)(6.62g、76.9mmol)を添加した。次いで、反応混合物を砂浴中約160℃で3~6時間加熱した。冷却した反応混合物を減圧下で蒸発させ、残渣をジクロロメタン/メタノール(1/1;400mL)に懸濁し、室温で30分間攪拌した。次いで、反応混合物をろ紙を通してろ過して酸化マンガン(IV)を除去し、ろ紙をメタノール(50mL)で洗浄した。合わせたろ液を減圧下で蒸発させ、暗色の残渣を、Biotage Isoleraシステムを使用し、シリカ(50g HP-SIL-カートリッジ)上のクロマトグラフィーによって、酢酸エチル/ヘプタン勾配(5/95~100/0)を用いて精製して、非極性不純物を除去し、続いてジクロロメタン/メタノール(9/1~4/1)を用いて、表題化合物を暗黄色の固体として得た。2回のランの合計収量は、1.77g(51%)であった。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 12.52 (br-s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H)

## 【0165】

(調製実施例B)

## 【0166】

10

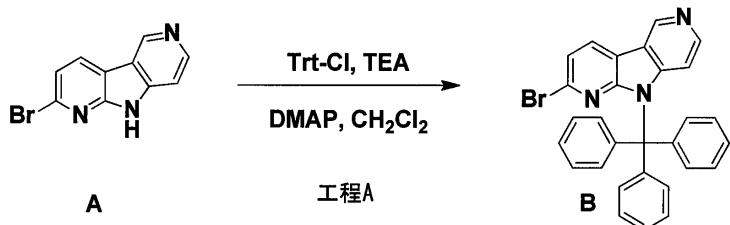
20

30

40

50

## 【化17】



10

## 【0167】

## 工程A

調製実施例Aからの表題化合物(0.776g、0.72mmol)のジクロロメタン(65mL)懸濁液に、トリエチルアミン(1.86mL、13mmol)及びトリチル-クロライド(2.63g、9.39mmol)を添加した。4-(ジメチルアミノ)-ピリジン(0.074g、0.608mmol)の添加後、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン(150mL)及び水(50mL)で希釈した。有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、ろ過し、溶媒を真空中で除去した。残渣を、Biotage Isolera One精製システムを使用し、HP-Sil SNAPカートリッジ(50g)上で、酢酸エチル/n-ヘプタン勾配(5/95 100/0 100/0)を用いて精製して、表題化合物Bを淡黄色の固体(0.831g、54%)として得た。未反応の出発材料を、カートリッジを酢酸エチル/メタノール(90/10)でフラッシュすることによって回収して、出発材料をオフホワイト色の固体(0.195g、25%)として得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 9.22 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.48-7.42 (m, 7H), 7.33-7.22 (m, 12H), 6.41 (d, 1H)

MS (ESI); m/z = 490.03/491.96 [M+H]<sup>+</sup>

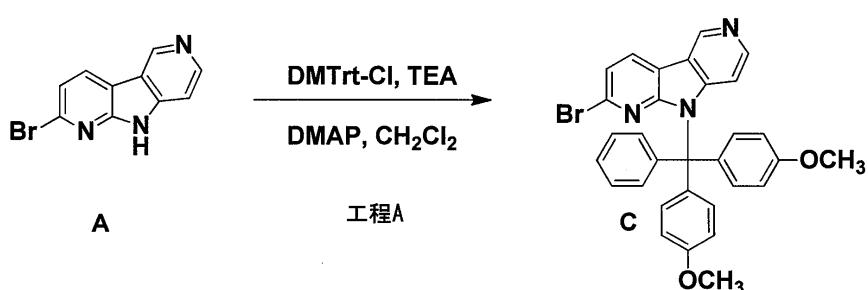
## 【0168】

(調製実施例C)

## 【0169】

## 【化18】

30



40

## 【0170】

## 工程A

調製実施例Aからの表題化合物(0.482g、1.94mmol)のジクロロメタン(40mL)懸濁液に、トリエチルアミン(1.15mL、8mmol)及び4,4'-(クロロ(フェニル)メチレン)ビス(メトキシベンゼン;DMTrt-Cl)(1.963g、5.8mmol)を添加した。4-(ジメチルアミノ)-ピリジン(0.046g、0.377mmol)の添加後、反応混合物を室温で3日間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン(100mL)及び水(40mL)で希釈した。有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、ろ過し、溶媒を真空中で除去した。残渣を、Biotage Isolera One精製システムを使用し、HP-Sil SNAPカートリッジ(50g)上で、酢酸エチル/n-ヘプタン勾配(5/95 100/0 100/0)を用いて精製して、表題化合物Cを淡黄色の固体(0.825g、72%)として得た。

50

未反応の出発材料を、カートリッジを酢酸エチル/メタノール(90/10)でフラッシュするこ

とによって回収して、出発材料をオフホワイト色の固体(0.042g、8.8%)として得た。

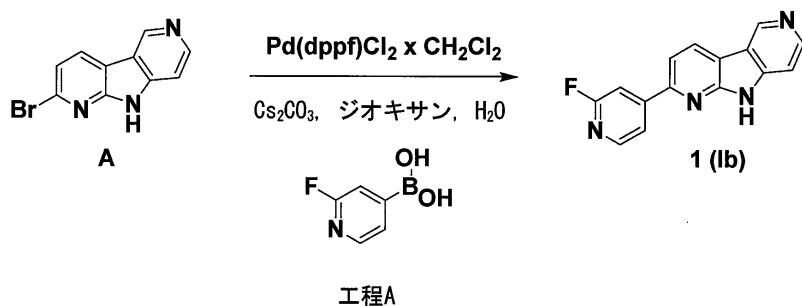
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 9.23 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.39-7.31 (m, 6H), 7.29-7.25 (4H), 6.80 (d, 4H), 6.41 (dd, 1H), 3.81 (s, 6H)

【0171】

(実施例1)

【0172】

【化19】



【0173】

工程A

マイクロ波バイアル中の脱気した1,4-ジオキサン(4.3mL)及び水(1mL)の混合物に、ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)複合体(0.0084g、0.01mmol)、続いて、調製実施例Aの表題化合物(0.05g、0.2mmol)、(2-フルオロピリジン-4-イル)ボロン酸(0.035g、0.245mmol)及び炭酸セシウム(0.133g、0.41mmol)を添加した。次いで、反応混合物を砂浴中約115℃で6時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(60mL)及び水(20mL)で希釈し、有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、ろ過し、溶媒を真空中で蒸発させた。暗色の残渣を、Biotage Isoleraシステムを使用し、シリカ(25g HP-SIL)上でのクロマトグラフィーによって、ジクロロメタン/メタノール勾配(100/0 95/5 90/10 80/20)を用いて精製して、表題化合物1(lb)をオフホワイト色の固体(0.033g、63%)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 12.50 (br-s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.56-8.52 (m, 1H), 8.43-8.39 (m, 1H), 8.19-8.14 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H)

MS (ESI): m/z = 265.04 [M+H]<sup>+</sup>

【0174】

(実施例2)

【0175】

10

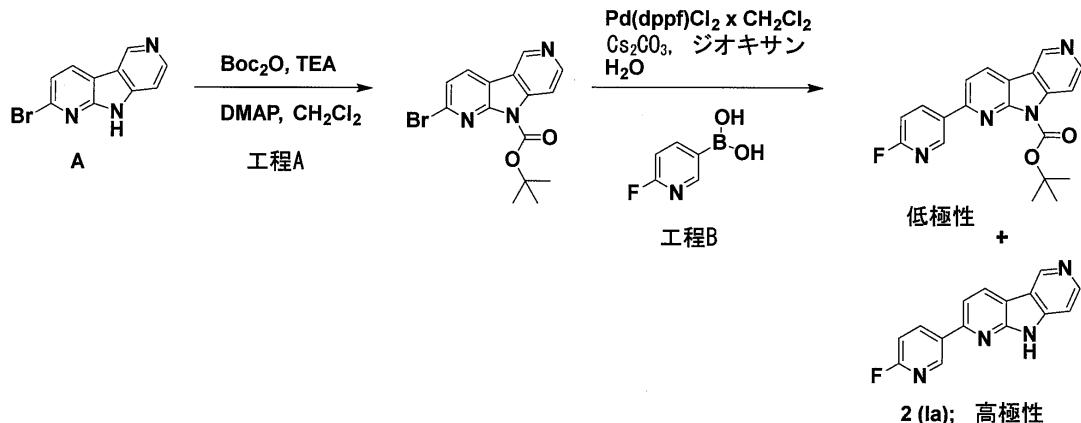
20

30

40

50

## 【化 2 0】



## 【0 1 7 6】

## 工程A

調製実施例Aの表題化合物(0.430g、1.73mmol)のジクロロメタン(25mL)懸濁液に、トリエチルアミン(1.93mL、13.89mmol)及びジ-tert-ブチルジカルボネート(2.27g、10.02mmol)を添加した。4-(ジメチルアミノ)-ピリジン(0.042g、0.34mmol)の添加後、反応混合物を室温で3日間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、Biotage Isolera One精製システムを使用し、HP-SiI SNAPカートリッジ(25g)上で、酢酸エチル/n-ヘプタン勾配(5/95 100/0 100/0)を用いて精製して、表題化合物2(Ia)を白色の固体(0.558g、92%)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 9.28 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.22 (d, 2H), 7.59 20  
8d, 1H), 1.80 (s, 9H)

## 【0 1 7 7】

## 工程B

マイクロ波バイアル中の脱気した1,4-ジオキサン(3mL)及び水(0.7mL)の混合物に、ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)複合体(0.0058g、0.007mmol)、続いて、上記工程Aからの表題化合物(0.05g、0.143mmol)、(6-フルオロピリジン-3-イル)ボロン酸(0.024g、0.17mmol)及び炭酸セシウム(0.092g、0.286mmol)を添加した。次いで、反応混合物を砂浴中約100 30  
で4時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(80mL)及び水(35mL)で希釈し、有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。暗色の残渣を、Biotage Isoleraシステムを使用し、シリカ(12g、puriFlash、Interchim社)上でのクロマトグラフィーによって、ジクロロメタン/メタノール勾配(100/0 98/2 95/5 90/10 80/20)を用いて精製して、低極性のBoc-保護化合物(0.0255g、49%)及び高極性の表題化合物2(Ia)をオフホワイト色の固体(0.0116g、31%)として得た。

高極性の表題化合物2(Ia):

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 12.40 (br-s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.78-8.70 (m, 2H), 8.51 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H)  
MS (ESI): m/z = 265.09 [M+H]<sup>+</sup>

低極性のBoc-保護化合物:

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 9.48 (s, 1H), 9.13 (d, 1H), 8.84-8.78 (m, 2H), 8.68 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 1.75 8s, 9H)

## 【0 1 7 8】

## 放射性標識化前駆体の合成

(実施例3-a)

## 【0 1 7 9】

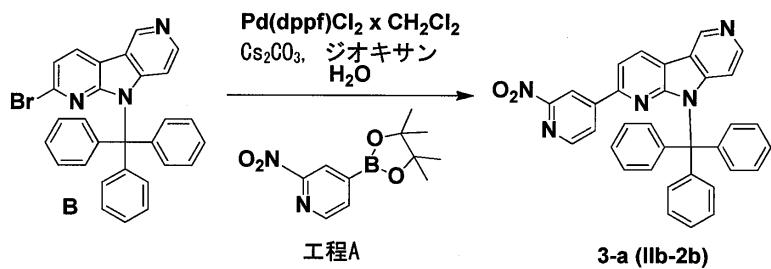
10

30

40

50

【化 2 1】



10

( 0 1 8 0 )

工程 A

マイクロ波バイアル中の脱気した1,4-ジオキサン(4.3mL)及び水(1mL)の混合物に、ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)複合体(0.0084g、0.01mmol)、調製実施例Bの表題化合物(0.1g、0.2mmol)、2-ニトロ-4-(4,4,5,5,-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(0.061g、0.245mmol)及び炭酸セシウム(0.133g、0.41mmol)を添加した。次いで、反応混合物を砂浴中約115℃で6時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(60mL)及び水(20mL)で希釈し、有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、ろ過し、溶媒を真空中で蒸発させた。暗色の残渣を、Biotage Isoleraシステムを使用し、シリカ(25g pufiFlash-column、Interchim社)上でクロマトグラフィーによって、酢酸エチル/n-ヘプタン勾配(5/95 100/0 100/0)を用いて精製して、表題化合物3-aを淡黄色の固体(0.082g、75%)として得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 9.32 (s, 1H); 8.56 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.33 (s, 1H); 8.30 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.58-7.54 (m, 5H), 7.32-7.25 (m, 10H), 6.48 (d, 1H)

MS (ESI):  $m/z = 534.28$  [M+H]<sup>+</sup>.

( 0 1 8 1 )

(寒施例3-b)

方法a：

30

[ 0 1 8 2 ]

【化 2 2】



40

[ 0 1 8 3 ]

工程 A

3-a(0.0396g、0.074mmol)のジクロロメタン(5mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(1.2mL)を添加した。反応混合物を室温で6時間攪拌し、メタノール(2mL)を添加した。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣をメタノール(5mL)に溶解/懸濁した。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣を再度メタノール(5mL)に溶解/懸濁した。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣をジクロロメタン(2mL)に懸濁した。トリエチルアミン(1mL、7.2mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート(0.098g、0.43mmol)及び4-(ジメチルアミノ)-ピリジン(0.0018g、0.014mmol)の添加後、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(50mL)及び水(20mL)で希釈した。有機相を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、ろ過し、溶媒を真空中で除去し

50

た。残渣を、Biotage Isolera One精製システムを使用し、シリカ(25g pufiFlash、Interchim社)上で、酢酸エチル/n-ヘプタン勾配(5/95 100/0 100/0)を用いて精製して、非極性副生成物を溶出し、続いて酢酸エチル/メタノール(95/5)を用いて、表題化合物3-bを淡黄色の固体(0.0184g、63%)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 9.36 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.82-8.76 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 1.87 (s, 9H)

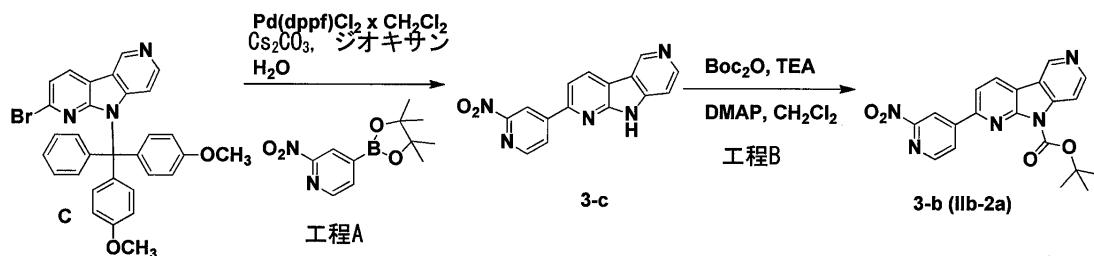
MS (ESI); m/z = 391.82 [M+H]<sup>+</sup>

#### 【0184】

方法b:

#### 【0185】

#### 【化23】



10

20

#### 【0186】

##### 工程A

マイクロ波バイアル中の脱気した1,4-ジオキサン(2.2mL)及び水(0.5mL)の混合物に、ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)複合体(0.0042g、0.005mmol)、続いて、調製実施例Cの表題化合物(0.055g、0.1mmol)、2-ニトロ-4-(4,4,5,5,-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(0.0305g、0.12255mmol)及び炭酸セシウム(0.067g、0.205mmol)を添加した。次いで、反応混合物を砂浴中約115℃で6時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(20mL)で希釈し、沈殿物を濾取し、水(10mL)及びメタノール(5mL)で洗浄し、空気乾燥して、3-c(0.0277g、95%)を得た。

30

#### 【0187】

##### 工程B

上記工程Aからの粗製表題化合物(0.0277g、0.095mmol)のジクロロメタン(4mL)懸濁液に、トリエチルアミン(1mL、7.2mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート(0.2g、0.86mmol)及び4-(ジメチルアミノ)-ピリジン(0.0036g、0.028mmol)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌し、酢酸エチル(50mL)及び水(20mL)で希釈した。有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、溶媒を真空中で除去した。残渣を、Biotage Isolera One精製システムを使用し、シリカ(25g pufiFlash、Interchim社)上で、酢酸エチル/n-ヘプタン勾配(5/95 100/0 100/0)を用いて精製して、非極性副生成物を溶出し、続いて酢酸エチル/メタノール(95/5)を用いて、表題化合物3-bを淡黄色の固体(0.0261g、70%)として得た。

40

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 9.38 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.83-8.78 (m, 2H), 8.58 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 1.88 (s, 9H)

MS (ESI); m/z = 391.85 [M+H]<sup>+</sup>; 291.74 [M+H-Boc]<sup>+</sup>

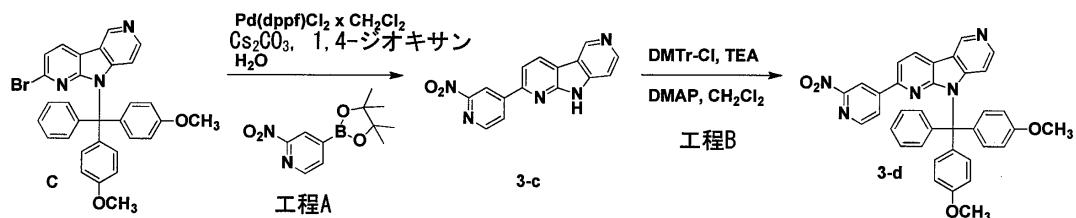
#### 【0188】

(実施例3-d)

#### 【0189】

50

## 【化24】



10

## 【0190】

## 工程A

マイクロ波バイアル中の脱気した1,4-ジオキサン(2.2mL)及び水(0.5mL)の混合物に、ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)複合体(0.0042g、0.005mmol)、続いて、調製実施例Cの表題化合物(0.055g、0.1mmol)、2-ニトロ-4-(4,4,5,5,-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(0.0305g、0.12255mmol)及び炭酸セシウム(0.067g、0.205mmol)を添加した。次いで、反応混合物を砂浴中約115℃で6時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(20mL)で希釈し、沈殿物を濾取し、水(10mL)及びメタノール(5mL)で洗浄し、空気乾燥して、3-cを灰色の固体(0.0277g、95%)として得た。

20

## 【0191】

## 工程B

上記工程Aからの粗製表題化合物(0.0277g、0.095mmol)のジクロロメタン(4mL)懸濁液に、トリエチルアミン(1mL、7.2mmol)、4,4'-(クロロ(フェニル)メチレン)ビス(メトキシベンゼン)(0.081g、0.29mmol)及び4-(ジメチルアミノ)-ピリジン(0.0036g、0.028mmol)を添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌し、酢酸エチル(50mL)及び水(20mL)で希釈した。有機相を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、ろ過し、溶媒を真空中で除去した。残渣を、Biotage Isolera One精製システムを使用し、シリカ(25g pufiFlash、Intech im社)上で、酢酸エチル/n-ヘプタン勾配(5/95 100/0 100/0)を用いて精製して、表題化合物3-dを淡黄色の固体(0.0261g、44%)として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 9.32 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.52-7.42 (m, 6H), 7.27-7.23 (m, 4H), 6.80 (d, 4H), 6.49 (d, 1H), 3.78 (s, 6H)

## 【0192】

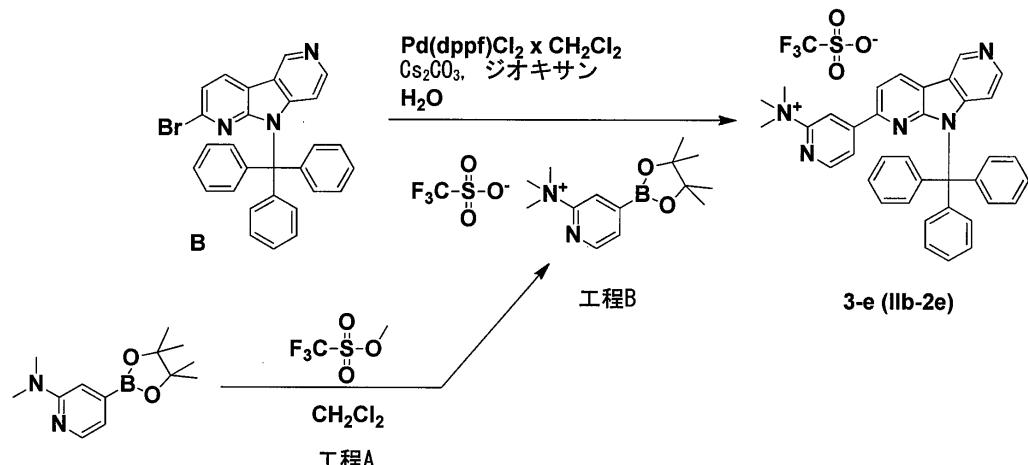
(実施例3-e)

## 【0193】

40

50

## 【化 25】



## 【0194】

## 工程A

市販のN,N-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン(0.25g、1mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解した。得られた攪拌溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸メチル(0.124mL、1.1mmol)を室温で滴下添加した。溶液を室温で4時間攪拌した。反応混合物を濃縮してジクロロメタンを除去し、残渣を真空中で脱水して、黄色のガラス/泡状物を得、これを次の工程に直接使用した。

20

## 【0195】

## 工程B

マイクロ波バイアル中の脱気した1,4-ジオキサン(12mL)及び水(3mL)の溶液に、ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)複合体(0.034g、0.04mmol)、調製実施例Bの表題化合物(0.4g、0.816mmol)、上記工程Aからの粗製表題化合物(約1mmol)及び炭酸セシウム(0.544g、1.68mmol)を添加した。反応混合物を砂浴中約120℃で6時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(150mL)及び水(50mL)で希釈し、有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、ろ過し、溶媒を真空中で蒸発させた。暗色の残渣を、Biotage Isoleraシステムを使用し、シリカ(25g HP-Ultra)上でのクロマトグラフィーによって、酢酸エチル/n-ヘプタン勾配(5/95 100/0 100/0)を用いて精製して、未反応の出発材料及び非極性副生成物を溶出した。次いで、勾配をジクロロメタン/メタノール(100/0 95/5 90/10)に変更して、ジメチルアミン誘導体を淡黄色のガラス状物(0.127g、29%; MS (ESI): m/z = 532.27 [M+H]<sup>+</sup>)として、及びメチルアミン誘導体を灰色の固体(0.0547g、13%; MS (ESI): m/z = 519.18 [M+H]<sup>+</sup>)として得た。勾配をジクロロメタン/メタノール(90/10 80/20)に再度変更し、(80/20)で維持して、表題化合物3-eを褐色の固体(0.104g、18%)として得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.47 (s, 1H); 8.89 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8-35-8.32 (m, 2H), 8.29 (d, 1H), 7.63-7.57 (m, 5H), 7.48 (d, 1H), 7.34-7.25 (m, 10H), 6.48 (d, 1H), 3.60 (s, 9H)

40

MS (ESI): m/z = 546.26 [M+H]<sup>+</sup>

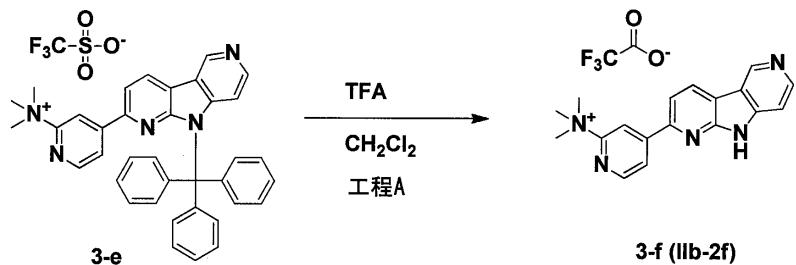
## 【0196】

(実施例3-f)

## 【0197】

50

## 【化26】



10

## 【0198】

工程A

3-e(0.199g、0.364mmol)を、ジクロロメタン(10mL)に懸濁した。トリフルオロ酢酸(10mL)の添加後、反応混合物を室温で18時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をメタノール(10mL)に溶解し、溶媒を減圧下で除去した。残渣のメタノール処理を更に2回繰り返した。次いで、残渣をジクロロメタン(20mL)に懸濁し、約5分間超音波処理した。沈殿物を濾取し、ジクロロメタン(10mL)で洗浄し、空気乾燥して、表題化合物3-fを灰色の固体(0.127g、83%)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 13.76 (br-s, 1H), 9.84 (s, 1H); 8.12 (d, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.54-8.50 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 3.72 (s, 9H)

MS (ESI): m/z = 303.91 [M+H]<sup>+</sup>

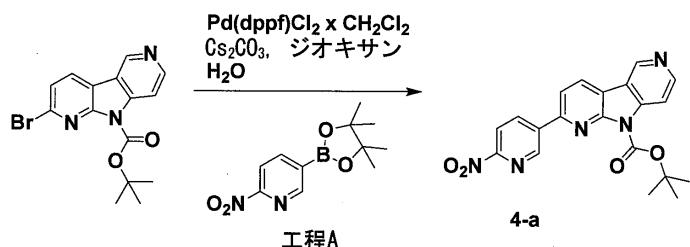
20

## 【0199】

(実施例4-a)

## 【0200】

## 【化27】



30

## 【0201】

工程A

マイクロ波バイアル中の脱氣した1,4-ジオキサン(3mL)及び水(0.7mL)の混合物に、ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)複合体(0.0058g、0.007mmol)、続いて、実施例2の工程Aからの表題化合物(0.05g、0.143mmol)、2-ニトロ-5-(4,4,5,5,-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(0.0428g、0.17mmol)及び炭酸セシウム(0.092g、0.286mmol)を添加した。次いで、反応混合物を砂浴中約100℃で4時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(80mL)及び水(35mL)で希釈し、有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、ろ過し、溶媒を真空中で蒸発させた。暗色の残渣を、Biotage Isoleraシステムを使用し、シリカ(12g、puriFlash、Interchim社)上でのクロマトグラフィーによって、ジクロロメタン/メタノール勾配(100/0.98/2 95/5 90/10 80/20)を用いて精製して、表題化合物4-aを淡黄色の固体(0.0173g、31%)として得た。

40

50

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) = 9.45 (d, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.93 (dd, 1H), 8.68-8.64 (m, 2H), 8.46 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 1.82 (s, 9H)  
MS (ESI): m/z = 392.13 [M+H]<sup>+</sup>

#### 【0202】

18Fを用いた前駆体の放射性標識化

#### 【0203】

図1に示される通りのtracerlab FXで実施した一般的な放射性標識化方法A(放射性標識化、脱保護、HPLC及びSPE) - 比較実施例

[<sup>18</sup>F]フッ化物を、Sep-Pak Accell Plus QMA lightカートリッジ(Waters社)上で捕捉し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/Kryptofix(登録商標)2.2.2溶液で溶出した。95 °CでHe又はN<sub>2</sub>流を使用して水を除去し、MeCN(1mL)で共蒸発乾固させた。その後、溶解した前駆体の溶液を乾燥したK[<sup>18</sup>F]F-Kryptofix複合体に添加した。反応バイアルを密封し、150 °Cで15分間加熱した。その後、酸(1~2M HCl、0.5~1M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>又は0.5~2M H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)を添加し、混合物を150 °Cで10分間加熱した。反応混合物をNaOH 1mL及び2.4mLのprepで希釈した。HPLC移動相及び粗生成物を半分取HPLC(例えば、Phenomenex社、Gemini C18、5 μm、250 × 10 mm)を介して4mL/分で精製した。単離したトレーサーを水(20mL+10mg/mLアスコルビン酸ナトリウム)で希釈し、C-18 Plusカートリッジ(Waters社)上で捕捉し、水(10mL+10mg/mLアスコルビン酸ナトリウム)で洗浄し、エタノール(1mL)で溶出し、水(14mL+10mg/mLアスコルビン酸ナトリウム)と混合した。

#### 【0204】

図1に示される通りのtracerlab FXで実施した一般的な放射性標識化方法B(放射性標識化、HPLC及びSPE) - 比較実施例

[<sup>18</sup>F]フッ化物を、Sep-Pak Accell Plus QMA lightカートリッジ(Waters社)上で捕捉し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/Kryptofix(登録商標)2.2.2溶液で溶出した。95 °CでHe又はN<sub>2</sub>流を使用して水を除去し、MeCN(1mL)で共蒸発乾固させた。その後、溶解した前駆体の溶液を乾燥したK[<sup>18</sup>F]F-Kryptofix複合体に添加した。反応バイアルを密封し、150 °Cで15分間加熱した。反応混合物をNaOH 0.5~1mL及び2.4mLのprepで希釈した。HPLC移動相及び粗生成物を半分取HPLC(例えば、Phenomenex社、Gemini C18、5 μm、250 × 10 mm)を介して4mL/分で精製した。単離したトレーサーを水(20mL+10mg/mLアスコルビン酸ナトリウム)で希釈し、C-18 Plusカートリッジ(Waters社)上で捕捉し、水(10mL+10mg/mLアスコルビン酸ナトリウム)で洗浄し、エタノール(1mL)で溶出し、水(14mL+10mg/mLアスコルビン酸ナトリウム)と混合した。

#### 【0205】

図2に示される通りのIBA Synthera+Synthera HPLCで実施した一般的な放射性標識化方法C(放射性標識化、HPLC)

[<sup>18</sup>F]フッ化物を、Sep-Pak Accell Plus QMA lightカートリッジ(Waters社)上で捕捉し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/Kryptofix(登録商標)2.2.2溶液で溶出した。95~110 °CでHe又はN<sub>2</sub>流を使用して水を除去し、共蒸発乾固させた。その後、溶解した前駆体の溶液を乾燥したK[<sup>18</sup>F]F-Kryptofix複合体に添加した。反応バイアルを密封し、150 °Cで15分間加熱した。反応混合物を1M H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 0.5~1mL及び3~3.5mLのprepの水性成分で希釈した。HPLC移動相及び粗生成物を半分取HPLC(例えば、Waters社XBridge Peptide BEH C18、130 °C、10 μm、10mm × 250mm)を介して3~6mL/分で精製した。生成物を含有する画分(5~10mL)を収集し、EtOH 0~2mL、水10~20mL並びにリン酸緩衝液濃縮物(Braun社、20mLの注射用水中、3.05gのリン酸一水素二ナトリウム十二水和物、0.462gのリン酸二水素ナトリウム二水和物)0~4mL及び/又はアスコルビン酸ナトリウム(100~1000mg)及び/又はクエン酸ナトリウム(100~1000mg)及び/又はゲンチジン酸(20~200mg)を含有する希釈媒体で希釈した。

#### 【0206】

図1に示される通りのtracerlab FXで実施した一般的な放射性標識化方法D(放射性標識化、HPLC)

10

20

30

40

50

[<sup>18</sup>F]フッ化物を、Sep-Pak Accell Plus QMA lightカートリッジ(Waters社)上で捕捉し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/Kryptofix(登録商標)2.2.2溶液で溶出した。95 °CでHe又はN<sub>2</sub>流を使用して水を除去し、MeCN(1mL)で共蒸発乾固させた。その後、溶解した前駆体の溶液を乾燥したK[<sup>18</sup>F]F-Kryptofix複合体に添加した。反応バイアルを密封し、150 °Cで15分間加熱した。反応混合物を1M H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 0.5 ~ 1mL及び3 ~ 3.5mLのprepの水性成分で希釈した。HPLC移動相及び粗生成物を半分取HPLC(例えば、Waters社XBridge Peptide BEH C 18、130 °C、10 μm、10mm × 250mm又はGemini 5 μm C18、250 × 10mm、Phenomenex:00G-4435-N0)を介して3 ~ 6mL/分で精製した。生成物を含有する画分(5 ~ 10mL)を収集し、EtOH 0 ~ 2mL、水10 ~ 20mL並びにリン酸緩衝液濃縮物(Braun社)0 ~ 4mL及び/又はアスコルビン酸ナトリウム(100 ~ 1000mg)及び/又はクエン酸ナトリウム(100 ~ 1000mg)及び/又はゲンチジン酸(20 ~ 200mg)を含有する希釈媒体で希釈した。  
10

#### 【0207】

図1に示される通りのtracerlab FXで実施した一般的な放射性標識化方法E(放射性標識化、脱保護、HPLC)

[<sup>18</sup>F]フッ化物を、Sep-Pak Accell Plus QMA lightカートリッジ(Waters社)上で捕捉し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/Kryptofix(登録商標)2.2.2溶液で溶出した。95 °CでHe又はN<sub>2</sub>流を使用して水を除去し、MeCN(1mL)で共蒸発乾固させた。その後、溶解した前駆体の溶液を乾燥したK[<sup>18</sup>F]F-Kryptofix複合体に添加した。反応バイアルを密封し、150 °Cで15分間加熱した。その後、0.5M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1mLを添加し、混合物を100 °Cで10分間加熱した。反応混合物を1M NaOH 0.5 ~ 1mL及び2 ~ 3mLのprepの水性成分で希釈した。HPLC移動相及び粗生成物を半分取HPLC(例えば、Waters社XBridge Peptide BEH C18、130 °C、10 μm、10mm × 250mm又はGemini 5 μm C18、250 × 10mm、Phenomenex:00G-4435-N0)を介して3 ~ 6mL/分で精製した。生成物を含有する画分(5 ~ 10mL)を収集し、EtOH 0 ~ 2mL、水10 ~ 20mL並びにリン酸緩衝液濃縮物(Braun社)0 ~ 4mL及び/又はアスコルビン酸ナトリウム(100 ~ 1000mg)及び/又はクエン酸ナトリウム(100 ~ 1000mg)及び/又はゲンチジン酸(20 ~ 200mg)を含有する希釈媒体で希釈した。  
20

#### 【0208】

化学及び放射化学純度の決定

放射化学及び化学純度を分析的HPLC、例えば、カラム:Atlantis T3、Waters社、100 × 4.6 mm、3 μm、100;移動相A:40 mM酢酸ナトリウム、冰酢酸でpH5.0に最終調整;移動相B:アセトニトリル中35%メタノール;流速:1.8 mL/分;勾配:0 ~ 5分15 ~ 32% B、5 ~ 8分32 ~ 80% B、8 ~ 12分80% B、12 ~ 13分80 ~ 15% B、13 ~ 16分15% Bによって決定した。  
30

#### 【0209】

診断用組成物の化学安定性の評価

Table 1(表2)に記載の組成に従う混合物を調製した。化合物1(Ib)の化学純度を、組成物の調製後、及び室温での保存後にHPLC(310 nmでのUV検出)によって決定した。

#### 【0210】

【表 2 A】

Table 1:診断用組成物における化合物 1(lb)の化学安定性

番号	1mL 当たりの診断用組成物の組成	ベースライ ンにおける 化学純度 [%]	保存時間 [時間]	保存後の化 学純度 [%]
1	化合物 1 5µg、EtOH 50µL、リン酸濃縮物 *160µL、WFI 586µL、100mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 204µL(H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> で pH2 に酸性化) 最終 pH: 6.9	100	25	100
2	化合物 1 5µg、EtOH 76µL、リン酸濃縮物 *160µL、WFI 560µL、100mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 204µL(H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> で pH2 に酸性化) 最終 pH: 6.9	100	25	100
3	化合物 1 5µg、EtOH 100µL、リン酸濃縮物 *160µL、WFI 536µL、100mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 204µL(H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> で pH2 に酸性化) 最終 pH: 7.0	100	25	100
4	化合物 1 5µg、EtOH 88µL、クエン酸ナトリウム二水和物 20mg、WFI 602µL、100mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 272µL(H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> で pH2 に酸性化)、濃 HCl 4µL、1M HCl 34µL 最終 pH: 4.5	100	93	100
5	化合物 1 5µg、EtOH 88µL、クエン酸ナトリウム二水和物 20mg、WFI 640µL、100mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 272µL(H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> で pH2 に酸性化) 最終 pH: 6.1	100	93	100
6	化合物 1 5µg、EtOH 88µL、クエン酸ナトリウム二水和物 20mg、WFI 600µL、100mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 272µL(H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> で pH2 に酸性化)、1M NaOH 40µL 最終 pH: 7.1	100	92	100
7	化合物 1 5µg、EtOH 88µL、クエン酸ナトリウム二水和物 20mg、WFI 638µL、100mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 272µL(H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> で pH2 に酸性化)、濃 NaOH 1.6µL、3M NaOH 0.4µL 最終 pH: 8.5	100	43	100

10

20

30

40

【 0 2 1 1 】

50

【表 2 B】

8	化合物 1 5μg、EtOH 88μL、ゲンチジン酸 2mg、WFI 476.4μL、100mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 272μL(H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> で pH2 に酸性化)、リン酸濃縮物*160μL、H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> 85% 2.8μL、3M H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> 0.8μL 最終 pH: 4.5	100	20	100
9	化合物 1 5μg、EtOH 88μL、ゲンチジン酸 2mg、WFI 480μL、100mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 272μL(H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> で pH2 に酸性化)、リン酸濃縮物*160μL 最終 pH: 6.6	100	22	73.3
10	化合物 1 5μg、EtOH 88μL、ゲンチジン酸 2mg、WFI 450μL、100mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 272μL(H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> で pH2 に酸性化)、リン酸濃縮物*160μL、3M NaOH 30μL 最終 pH: 8.5	40.9	19	18.6
11	化合物 1 5μg、EtOH 88μL、アスコルビン酸ナトリウム 30mg、WFI 640μL、100mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 272μL(H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> で pH2 に酸性化) 最終 pH: 5.1	100	19	91.8
12	化合物 1 5μg、EtOH 88μL、アスコルビン酸ナトリウム 50mg、WFI 640μL、100mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 272μL(H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> で pH2 に酸性化) 最終 pH: 5.5	100	17	96.6

10

20

30

\*リン酸緩衝液濃縮物:Braun 社、3.05g のリン酸一水素二ナトリウム十二水和物、20mL の注射用水中 0.462g のリン酸二水素ナトリウム二水和物

【0 2 1 2】

40

50

【表 3 A】

Table 2:診断用組成物における化合物  $^{18}\text{F}$ -1(Ib)の放射化学安定性  
組成物は、一般的な放射性標識化方法に従って調製した。

番号	診断用組成物の組成	一般的な放射性標識化方法	前薬体	EOS での放射能濃度 [GBq/mL]	EOS での放射化学純度 [%]	保存後の放射化学純度 [%]
1	36GBq $^{18}\text{F}$ -1、EtOH 1mL、水(10mg/mL)中アスコルビン酸ナトリウム溶液 14mL	A	3-a	3.3	97.6	< 10 (EOS + 4 時間)
2	34GBq $^{18}\text{F}$ -1、EtOH 1.3mL、70mM NaOAc 7.7mL(HCl で pH2 に酸性化)、リン酸緩衝化食塩水 1mL(Gibco DPBS # 14190)、5M NaOH 100μL	C	3-b	3.4	100	< 5 (EOS + 2 時間)
3	32GBq $^{18}\text{F}$ -1、EtOH 1.9mL、100mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> pH 5.1mL、アスコルビン酸ナトリウム 540mg、リン酸濃縮物 3.5mL、水 7.5mL	C	3-b	1.78	100	91.2 (EOS + 4 時間) 88.3% (EOS +21 時間)
4	85GBq $^{18}\text{F}$ -1、EtOH 2.2mL、100mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> pH 6.8mL、アスコルビン酸ナトリウム 750mg、アスコルビン酸 6mg、水 18mL	C	3-b	3.2	99.3	81.8 (EOS + 4 時間)
5	22GBq $^{18}\text{F}$ -1、EtOH 1.9mL、100mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> pH 5.1mL、デンチジン酸 100mg、水 9.5mL、リン酸濃縮物*3.5mL	C	3-b	1.1	97.7	97.0 (EOS + 4 時間)

【0 2 1 3】

【表 3 B】

6	102GBq <sup>18</sup> F-1、EtOH 2.2mL、100mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> pH2 6.8mL、ゲンチジン酸 100mg、水 13.5mL、 リン酸緩衝物*4.5mL	C	3-b	3.8	99.7	98.7 (EOS + 6 時間)
7	38GBq <sup>18</sup> F-1、EtOH 1.9mL、100mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> pH2 5.1mL、水 13mL、ケエン酸ナトリウム 500mg	C	3-b	1.9	99.7	96.2 (EOS + 4 時間) 95.4 (EOS + 20 時間)
8	91GBq <sup>18</sup> F-1、EtOH 2.2mL、100mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> pH2 6.8mL、ケエン酸ナトリウム 500mg、水 16mL	C	3-b	3.5	99.9	> 97 (EOS + 10 時間)
9	114GBq <sup>18</sup> F-1、EtOH 2.2mL、100mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> pH2 6.8mL、水 17mL、アスコルビン酸ナトリウ ム 50mg/mL	C	3-b	4.4	99.8	> 91 (EOS + 8 時間)
9	107GBq <sup>18</sup> F-1、EtOH 2.2mL、100mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> pH2 6.8mL、水 17mL、アスコルビン酸ナトリウ ム 70mg/mL	C	3-b	4.1	99.5	> 92 (EOS + 8 時間)
10	105GBq <sup>18</sup> F-1、EtOH 2.2mL、100mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> pH2 6.8mL、水 17mL、アスコルビン酸ナトリウ ム 100mg/mL	C	3-b	4.0	99.7	> 93 (EOS + 8 時間)

\*リン酸緩衝物: Braun 社、3.05g のリン酸一水素二ナトリウム十二水和物、20mL の注射用水中 0.462g のリノ酸二水素ナトリウム二水和物

## 【0214】

滅菌濾過保持の評価

## 【0215】

【表 4 A】

**Table 3:** フィルター保持

Table 1 に記載の組成に従う混合物を調製した。化合物 **1(lb)** のフィルター保持は、10mL の診断用組成物の濾過の前後の分析用 HPLC(310nm での UV 検出)における対応するピーク面積を比較することによって決定した。

番号	1mL 当たりの診断用組成物の組成	滅菌フィルターでの化合物 <b>1</b> の保持%				
		B.Braun 社、 Sterifix (PES)	What- man FP(酢酸 セルロ ース)	Millex- GV (PVDF)	Millex GP (PES)	Millex- LG (PTFE)
1	化合物 <b>1</b> 5µg、EtOH 50µL、リン酸濃縮物*160µL、WFI 586µL、100mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 204µL(H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> で pH2 に酸性化) 最終 pH: 6.9	24.9	89.8	25.5	25.1	25.4
2	化合物 <b>1</b> 5µg、EtOH 76µL、リン酸濃縮物*160µL、WFI 560µL、100mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 204µL(H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> で pH2 に酸性化) 最終 pH: 6.9	5.7	82.6	5.4	4.3	4.0
3	化合物 <b>1</b> 5µg、EtOH 100µL、リン酸濃縮物*160µL、WFI 536µL、100mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 204µL(H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> で pH2 に酸性化) 最終 pH: 7.0	5.4	74.2	3.5	1.2	4.1
4	化合物 <b>1</b> 5µg、EtOH 88µL、クエン酸ナトリウム二水和物 20mg、WFI 602µL、100mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 272µL(H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> で pH2 に酸性化)、濃 HCl 4µL、1M HCl 34µL 最終 pH: 4.5	< 1	3.4	2.7	< 1	< 1
5	化合物 <b>1</b> 5µg、EtOH 88µL、クエン酸ナトリウム二水和物 20mg、WFI 640µL、100mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 272µL(H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> で pH2 に酸性化) 最終 pH: 6.1	<1	31.8	1.2	< 1	<1

10

20

30

40

【 0 2 1 6 】

50

【表 4 B】

6	化合物 1 5μg、EtOH 88μL、クエン酸ナトリウム二水和物 20mg、WFI 600μL、100mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 272μL(H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> で pH2 に酸性化)、1M NaOH 40μL 最終 pH: 7.1	5.3	82.2	4.0	3.2	3.3
7	化合物 1 5μg、EtOH 88μL、クエン酸ナトリウム二水和物 20mg、WFI 638μL、100mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 272μL(H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> で pH2 に酸性化)、濃 NaOH 1.6μL、3M NaOH 0.4μL 最終 pH: 8.5	8.8	98.2	7.4	6.8	11.3
8	化合物 1 5μg、EtOH 88μL、ゲンチジン酸 2mg、WFI 476.4μL、100mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 272μL(H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> で pH2 に酸性化)、リン酸濃縮物*160μL、H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> 85% 2.8μL、3M H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> 0.8μL 最終 pH: 4.5	<1	6.2	11.9	-	<1
9	化合物 1 5μg、EtOH 88μL、ゲンチジン酸 2mg、WFI 480μL、100mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 272μL(H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> で pH2 に酸性化)、リン酸濃縮物*160μL 最終 pH: 6.6	2.6	48.8	4.5	-	4.0
10	化合物 1 5μg、EtOH 88μL、ゲンチジン酸 2mg、WFI 450μL、100mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 272μL(H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> で pH2 に酸性化)、リン酸濃縮物*160μL、3M NaOH 30μL 最終 pH: 8.5	9.3	100	12	-	13.8
11	化合物 1 5μg、EtOH 88μL、アスコルビン酸ナトリウム 30mg、WFI 640μL、100mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 272μL(H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> で pH2 に酸性化) 最終 pH: 5.1	1.5	8.1	1.9	-	2.8

10

20

30

40

【0 2 1 7】

50

【表 4 C】

12	化合物 1 5µg、EtOH 88µL、アスコルビン酸ナトリウム 50mg、WFI 640µl、100mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 272µL(H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> で pH2 に酸性化) 最終 pH: 5.5	<1	8.7	<1	-	<1
----	---	----	-----	----	---	----

\*リン酸緩衝液濃縮物:Braun 社、3.05g のリン酸一水素二ナトリウム十二水和物、20mL の注射用水中 0.462g のリン酸二水素ナトリウム二水和物

10

20

30

40

50

【図面】

【図 1】

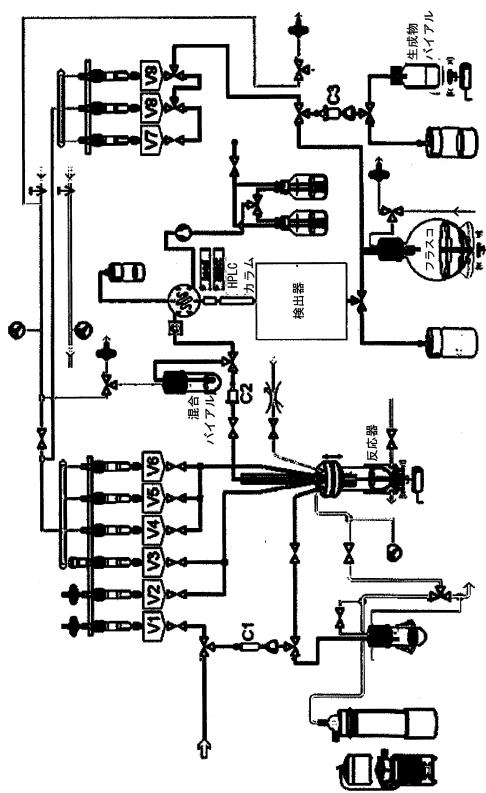


Figure 1

【図 2】

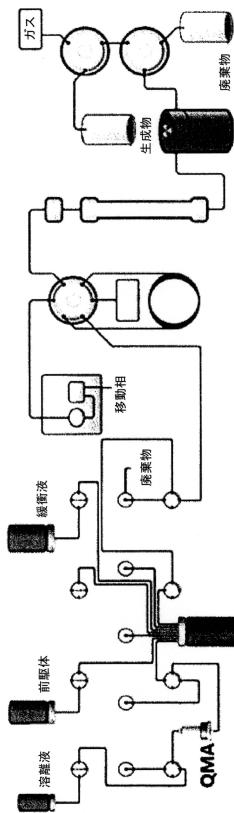


Figure 2

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

	F I
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 47/10 (2017.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04
A 6 1 K 101/02 (2006.01)	A 6 1 K 101:02

弁理士 実広 信哉

(74)代理人 100133400

弁理士 阿部 達彦

(72)発明者 ジョニー・カスティーリョ・メレアン

ドイツ・12439・ベルリン・ジルバーグラスヴェーク・5

(72)発明者 トーマス・ベツェル

ドイツ・13187・ベルリン・イン・デン・フローラゲルテン・39

(72)発明者 マティアス・ベルント

ドイツ・12247・ベルリン・ロイトリンガー・シュトラーセ・5

(72)発明者 ハンノ・シーファーシュタイン

ドイツ・65187・ヴィースバーデン・ジムロックシュトラーセ・16ツェー

(72)発明者 ハイコ・クロート

イスス・1024・エキュプラン・シュマン・ドゥ・ラ・シェサ・1

(72)発明者 ジエローム・モレット

フランス・01280・プレヴサン・モエン・ブレティニー・ラ・ルエル・37

(72)発明者 ヴァンサン・ダルメンシー

イスス・1172・ブジー・ヴィラール・シュマン・デュ・クル・デュ・シャブル・1

(72)発明者 エマニュエル・ガベリエリ

イスス・1018・ローザンヌ・アヴニュ・パルク・ドゥ・ラ・ルヴレ・10

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 特表2016-534979 (JP, A)

特表2012-514007 (JP, A)

特表2013-515694 (JP, A)

特表2011-503239 (JP, A)

特表2013-525297 (JP, A)

国際公開第2008/099800 (WO, A1)

J. Med. Chem., 2017年, 60, pp.7350-7370

Applied Radiation and Isotopes, 2009年, 67, pp.990-995

Appl Radiat Isot., 2009年, 67(1), pp.88-94

J. Med. Chem., 2016年, 59, pp.8955-8966

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

A 6 1 K

A 6 1 P

C 0 7 D

Caplus / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)