

(19)日本国特許庁 (J P)

(12)特許公報 (B 2)

(11)特許番号

特許第3041419号

(P 3 0 4 1 4 1 9)

(45)発行日 平成12年5月15日(2000.5.15)

(24)登録日 平成12年3月10日(2000.3.10)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I
C07D207/14		C07D207/14
A61K 31/40		A61K 31/40
51/00		A61P 43/00 111
A61P 43/00	111	A61K 49/02 C

請求項の数 3 (全 5 頁)

(21)出願番号 特願平10 - 304162

(22)出願日 平成10年10月26日(1998.10.26)

(65)公開番号 特開2000 - 128859 (P 2000 - 128859 A)

(43)公開日 平成12年5月9日(2000.5.9)

審査請求日 平成10年10月26日(1998.10.26)

特許法第30条第1項適用申請有り

(73)特許権者 391012442

京都大学長

京都府京都市左京区吉田本町36の1番地

(72)発明者 佐治 英郎

京都府京都市伏見区桃山町大島25 - 161

(72)発明者 飯田 靖彦

京都府京都市中京区寺町通夷川上ル藤木町24 アサヒカレッジハイツ307

(74)代理人 100059258

弁理士 杉村 暁秀 (外 8 名)

審査官 中木 亜希

(56)参考文献 米国特許5725838 (U S , A)

国際公開95/8533 (W O , A 1)

国際公開98/1164 (W O , A 1)

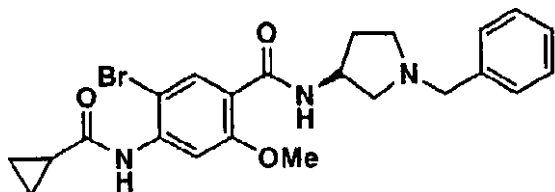
最終頁に続く

(54)【発明の名称】ドパミンD4受容体に結合する放射性ヨウ素標識診断剤

(57)【特許請求の範囲】

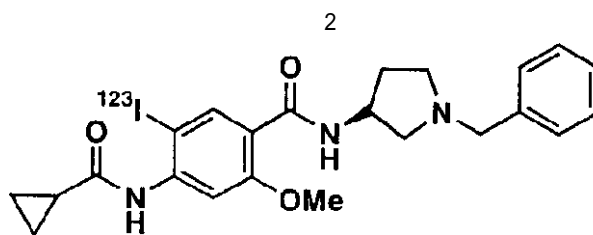
【請求項1】

【化1】



で示される非放射性臭素置換ベンザミド誘導体を原料として、ハロゲン交換反応によりヨウ素-123を導入する事により得られる、

【化2】



で示されるヨウ素-123標識ベンザミド誘導体。

【請求項2】 請求項1記載の化合物からなる、ドパミンD4受容体分布密度の測定剤。

【請求項3】 ドパミンD4受容体への親和性を有し、請求項1記載の化合物からなる、ヨウ素標識された脳神経疾患診断剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ドパミンD4受容体

の変化の測定を目的とした核医学的用途に有効な、新しい放射性ヨウ素標識診断剤に関する。

【 0 0 0 2 】

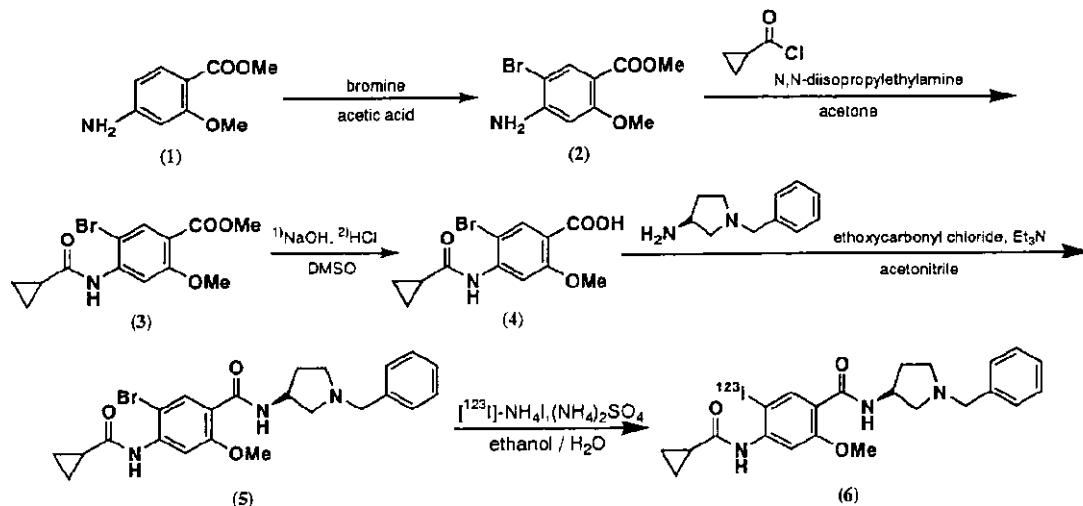
【従来の技術】ドパミンD4受容体の変化の測定による精神分裂病などの核医学的診断のために、従来ドパミンD4受容体への親和性を有する、炭素-11 で標識されたクロザピンなどが検討されてきた。しかしながら、炭素-11 は半減期が20分と非常に短く、その製造には使用場所である病院内に設置されたサイクロトンが、またその測定には特殊なポジトロン断層撮像装置 (PET) が必要であるため、その利用は限られている。

【 0 0 0 3 】

【発明が解決しようとする課題】ヨウ素-123は半減期が13時間と炭素-11 よりかなり長く、放射性医薬品製造業者による標識化合物の送達が可能であり、またその測定には多くの医療機関に設置されているシングルフォトン断層撮像装置 (SPECT) が利用できるため、一般臨床での利用に極めて適した特性を持ち、この核種で標識された各種の化合物が、放射性診断薬として汎用されている。そこで、ヨウ素-123で標識された、ドパミンD4受容体への高い親和性を有する放射性診断剤が望まれているが、これまでに有効な化合物は得られていない。

【課題を解決しようとする手段】

【 0 0 0 4 】本発明の目的は、ドパミンD4受容体の変化の測定に適した、一般臨床への汎用性に優れた放射性核医学診断剤を提供することであり、より具体的には、ドパミンD4受容体への高い親和性を有するヨウ素-123標識ベンザミド誘導体を提供することにある。

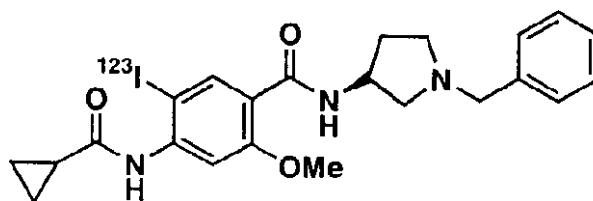


で示される合成経路により得ることができる。

【 0 0 0 8 】すなわち、製造にあたっては、4-アミノ-2-メトキシ安息香酸メチル(1) に臭素を加え、生成物4-アミノ-5-プロモ-2-メトキシ安息香酸メチル(2) にシクロプロピルカルボニルクロライドを作用させた後、エステル基を加水分解し、得られた化合物5-プロモ-4-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]-2-メトキシ安息香酸(4) に(S)-N-ベンジル-ピロリジニルアミンを

【 0 0 0 5 】本発明者らは、

【化 3】

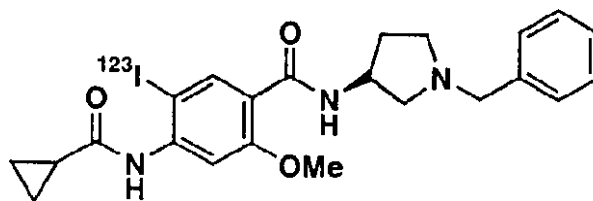


10 示される、ヨウ素-123標識ベンザミド誘導体、(S)-N-(1-ベンジル-3-ピロリジニル)-4-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]-5-ヨード-2-メソキシベンザミドを用いたドパミンD4受容体の変化の測定による、精神分裂病などの脳神経疾患の核医学的診断剤を提供した。

【 0 0 0 6 】

20 【発明の実施の形態】本発明の化合物であるヨウ素-123標識ベンザミド誘導体、(S)-N-(1-ベンジル-3-ピロリジニル)-4-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]-5-ヨード-2-メソキシベンザミドは、【化 4】で表される化合物である。

【化 4】



【 0 0 0 7 】本発明の化合物は、

【化 5】

縮合させる。得られた(S)-N-(1-ベンジル-3-ピロリジニル)-5-プロモ-4-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]-2-メソキシベンザミド(5) に、ヨウ素-123標識ヨウ化アンモニウムを反応させ、目的物(S)-N-(1-ベンジル-3-ピロリジニル)-4-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]-5-[¹²³I]-2-メソキシベンザミド(6)を得る。この臭素-放射性ヨウ素交換反応による標識反応には、触媒として硫酸アンモニウムを用い

る方法が採られる。反応終了後、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により、分離精製される。

【0009】放射性診断剤製造にあたって、pHを調節するための酸、塩基または適当な緩衝液の添加、およびアスコルビン酸などの安定化剤、塩化ナトリウムなどの等張化剤、ベンジルアルコールなどの保存剤の添加は、本放射性診断剤の目的とする用途をなら妨げるものではない。

【作用】

【0010】この発明の放射性診断剤は生体内でのドパミンD4受容体の分布密度を測定する機能を有する。添加されるヨウ素-123の放射能は任意であるが、被検者に投与して核医学診断を行うに際して十分な情報が得られるような放射能であり、かつ被検者の放射線被曝を可能な限り低くするような範囲であることが望ましい。投与方法については、一般に静脈内投与が行われるが、診断に有利な投与方法であればよく、他の投与方法も実施できる。

融点 156 ~ 158

元素分析	C
実測値	41.78%
計算値	41.56%

【0012】得られた化合物4-アミノ-5-プロモ-2-メトキシ安息香酸メチル(2)(600 mg, 2.31 mmol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1004.6 μ l, 5.77 mmol)を乾燥アセトン15mlに溶解した。この溶液をII液とする。別にシクロプロパンカルボン酸クロライド(519.7 μ l, 5.77 mmol)を溶解したアセトン8mlを用意し、氷冷下でII液に滴下した。室温にて20時間攪拌した後、N,N-ジイソプ

融点 142 ~ 144

元素分析	C
実測値	47.55%
計算値	47.58%

【0013】得られた化合物5-プロモ-4-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]-2-メトキシ安息香酸メチル(3)(120 mg, 0.366 mmol)を60 に加温したジメチルスルホキシド500 μ lに溶解した。室温になるまで放置した後、2Nの水酸化ナトリウム水溶液580 μ lを加え、50

融点 203 ~ 205

元素分析	C
実測値	45.78%
計算値	45.88%

【0014】得られた化合物5-プロモ-4-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]-2-メトキシ安息香酸(4)(100 mg, 0.318 mmol)をアセトニトリル10 mlに溶解し、トリエチルアミン(66.5 μ l, 0.477 mmol)を加えた。0 以下の温度でエトキシカルボン酸クロライド(3 2.84 μ l, 0.343 mmol)を滴下し、20分間攪拌した。この溶液をIII液とする。別に(S)-3-アミノ-1-ベンジルピロリジン(60.53 mg, 0.343 mmol)を溶解したアセトニ

【実施例】

【0011】4-アミノ-2-メトキシ安息香酸メチル(1)(630 mg, 3.48 mmol)を25mlの水酢酸に溶解した。この溶液をI液とする。別に臭素(200 μ l, 7.73 mmol)を溶解した水酢酸15mlを用意し、水浴中のI液に滴下した。20時間室温で攪拌後、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液(15ml)で未反応の臭素を潰した。反応溶液に6N水酸化ナトリウム水溶液を加え、水層のpHを8に調整し、酢酸エチルで抽出(60 ml \times 3)した。この酢酸エチル層を飽和塩化ナトリウム水溶液(60 ml \times 1)、蒸留水(40 ml \times 3)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾液を留去し、クロロホルム:メタノール(30:1)を溶出溶媒とするシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ここで得た4-アミノ-5-プロモ-2-メトキシ安息香酸メチル(2)を含む画分の溶媒を留去し、生成した粗結晶を酢酸エチルにて再結晶することで4-アミノ-5-プロモ-2-メトキシ安息香酸メチル(2)を791.9 mg(87.6%)得た。

H	N
3.84%	5.34%
3.88%	5.39%

ロピルエチルアミン2mlを添加し、反応溶液を中性にした。反応溶液を酢酸エチルで抽出(20 ml \times 5)した後、飽和塩化ナトリウム水溶液(30 ml \times 5)、蒸留水(30 ml \times 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して生成した粗結晶をメタノールから再結晶し、5-プロモ-4-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]-2-メトキシ安息香酸メチル(3)を470mg(62.1%)得た。

H	N
4.27%	4.18%
4.30%	4.27%

分間攪拌した。反応液に2Nの塩酸(1050 μ l)を滴下し、生成した結晶を吸引濾取、冷水で洗浄し、5-プロモ-4-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]-2-メトキシ安息香酸(4)を107.5 mg(93.6%)得た。

H	N
3.82%	4.40%
3.85%	4.46%

リル400 μ lを用意し、温度を0 以下に保ったIII液に滴下し、2時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 ml)を加え、酢酸エチルで抽出(10 ml \times 3)した。酢酸エチル層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸カルシウムで乾燥した。濾液を留去し、クロロホルム:メタノール(10:1)を溶出溶媒とするシリカゲルクロマトグラフィーに付し、(S)-N-(1-ベンジル-3-ピロリジニル)-5-プロ

モ-4- [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] - 2-メ

ソキシベンザミド(5) を140.0 mg(93.1%) 得た。

融点 115 ~117

元素分析

	C	H	N
実測値	58.15%	5.77%	8.54%
計算値	58.48%	5.55%	8.89%

【 0 0 1 5 】 (S)-N-(1-ベンジル-3-ピロリジニル)-5-
 - プロモ-4- [(シクロプロピルカルボニル) アミノ]
 - 2-メソキシベンザミド(5) を1 mg/ml になるようにエ
 タノールに溶解した。この溶液をIV液とする。IV液(100
 μl)に3%硫酸アンモニウム水溶液(200 μl)を混和し、
 [123-ヨード] ヨウ化アンモニウム(113.3 μCi) を加
 え、150 ~ 160 で20分間反応させた。その後、溶出溶
 媒に1.3(v/v)% トリエチルアミンを含むメタノール:5 m
 M 3,3 ジメチルグルタル酸水溶液(3:2) を用い、反応
 溶液をオクタドデシル系カラムにかけた。クロマトグラ
 ムより(S)-N-(1-ベンジル-3-ピロリジニル)-4- [(シ
 クロプロピルカルボニル) アミノ] - 5- [123-ヨード]
 - 2-メソキシベンザミド(6) を分取し、80.7 μCiの(S)-
 N-(1-ベンジル-3-ピロリジニル)-4- [(シクロプロピ
 ルカルボニル) アミノ] - 5- [123-ヨード] - 2-メソキ

シベンザミド(6) (放射化学的収率 71.2%) を得た。
 【 0 0 1 6 】 本発明の化合物は、生体内でのドパミンD4
 受容体の分布密度の測定のために必要なドパミンD4受容
 体に高い親和性と選択性を示す。即ち、ヒトドパミンD
 2, D3, D4受容体を個別に発現させたチャイニーズハムス
 ター卵巣細胞またはヒト胎児性腎細胞を用いたラジオリ
 セプターアッセイにより、各受容体への親和性を測定し
 た結果、本発明の化合物は、従来のクロザピンと比較し
 て、D4受容体に対して1.1倍以上高い親和性を有するこ
 と、またD2、D3受容体に対するD4受容体への選択性がそ
 れぞれ1.4倍、2倍以上に高いことが確認された。ラジ
 オレセプターアッセイの結果を表1に示す。

【 0 0 1 7 】

【表1】

化合物	Ki値(nM)		
化合物(6)	100.6	26.1	2.89
クロザピン	78.1	138.4	32.3

【 0 0 1 8 】 化合物(6) : (S)-N-(1-ベンジル-3-ピロ
 リジニル)-4- [(シクロプロピルカルボニル) アミノ]
 -5- ヨード- 2-メソキシベンザミド

と脳内でのD4受容体の分布に応じた放射能の分布 (線条
 体と小脳との放射能分布の比は1 ~ 2時間後で4 ~ 6.5
)を確認した。マウス体内分布の経時変化の結果を表
 2に示す。

【 0 0 1 9 】 また、本発明の化合物をddY 系雄性マウス
 の尾静脈内に投与し、一定時間後に屠殺解剖して放射能
 の体内分布を経時的に測定した結果、脳への高い移行性

【 0 0 2 0 】

【表2】

マウス体内分布 (%投与量/g)

組織	投与後の経過時間					
	1分後	5分後	15分後	30分後	1時間後	2時間後
血液	1.661	0.757	0.628	0.499	0.366	0.203
脳	2.366	1.660	0.732	0.389	0.192	0.072
線条体	2.436	1.826	0.954	0.751	0.523	0.261
小脳	2.428	1.608	0.624	0.318	0.132	0.040

【 0 0 2 1 】

【発明の効果】 以上の結果より、この発明により、生体
 内、特に脳内でのドパミンD4受容体の分布密度の測定を

目的とした核医学診断の用途に有効な薬剤が提供され
 る。

フロントページの続き

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

C07D 207/00 - 207/50

A61K 31/40

A61K 49/00

CA (STN)

CAOLD (STN)

REGISTRY (STN)