

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02017/029820

発行日 平成30年6月7日(2018.6.7)

(43) 国際公開日 平成29年2月23日(2017.2.23)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04	105E 4C065
A61K 51/04 (2006.01)	A61K 51/04	200 4C085
A61P 25/28 (2006.01)	A61P 25/28	4H006
C07F 7/22 (2006.01)	C07F 7/22	CSPT 4H049
C07B 59/00 (2006.01)	C07B 59/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 24 頁)		

出願番号	特願2017-535245 (P2017-535245)	(71) 出願人	504132272 国立大学法人京都大学
(21) 国際出願番号	PCT/JP2016/055357		京都府京都市左京区吉田本町36番地1
(22) 国際出願日	平成28年2月24日(2016.2.24)	(71) 出願人	000230250 日本メジフィジックス株式会社
(31) 優先権主張番号	特願2015-161472 (P2015-161472)		東京都江東区新砂3丁目4番10号
(32) 優先日	平成27年8月19日(2015.8.19)	(74) 代理人	100091502 弁理士 井出 正威
(33) 優先権主張国	日本国(JP)	(72) 発明者	小野 正博 日本国京都府京都市左京区吉田本町36番地1 国立大学法人京都大学内
		(72) 発明者	佐治 英郎 日本国京都府京都市左京区吉田本町36番地1 国立大学法人京都大学内
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 放射性ハロゲン標識ピリド [1, 2-a] ベンゾイミダゾール誘導体化合物

(57) 【要約】

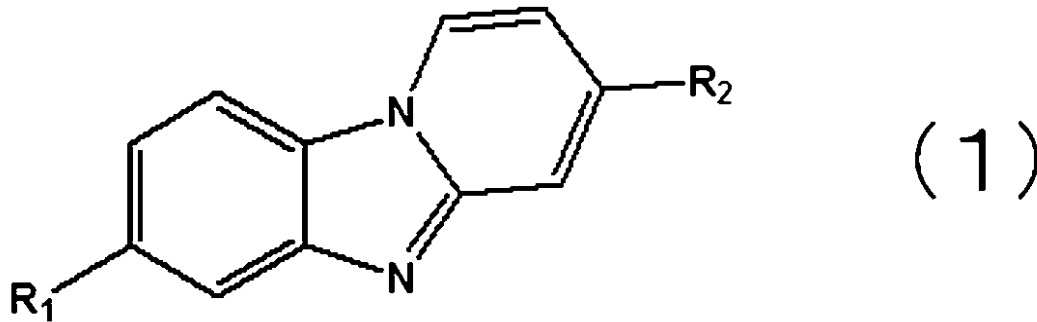
本発明は、所定の一般式で表される放射性ハロゲン標識ピリド [1, 2-a] ベンゾイミダゾール誘導体化合物若しくはその塩、又はこれを含む放射性医薬に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式 (1) :

【化 1】



(1)

10

〔式中、R₁、R₂は、いずれか一方が放射性ハロゲン原子であり、他方が炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、アミノ基、炭素数1～4のアルキルアミノ基又は炭素数2～4のジアルキルアミノ基である〕で表される、放射性ハロゲン標識化合物又はその塩。

【請求項 2】

20

前記放射性ハロゲン原子は、放射性ヨウ素原子である、請求項1に記載の放射性ハロゲン標識化合物又はその塩。

【請求項 3】

前記放射性ヨウ素原子が、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I又は¹³¹Iである、請求項2に記載の放射性ハロゲン標識化合物又はその塩。

【請求項 4】

前記一般式(1)中、R₁が放射性ハロゲン原子であり、R₂が炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基又は炭素数2～4のジアルキルアミノ基である、請求項1乃至3いずれか一項に記載の放射性ハロゲン標識化合物又はその塩。

【請求項 5】

30

請求項1乃至4いずれか1項に記載された放射性ハロゲン標識化合物又はその塩を含む、放射性医薬。

【請求項 6】

単光子放出コンピューター断層撮影(SPECT)に用いられる、請求項5に記載の放射性医薬。

【請求項 7】

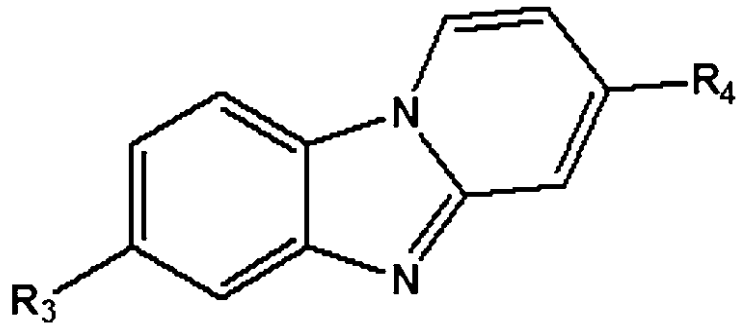
請求項1乃至4いずれか1項に記載された放射性ハロゲン標識化合物又はその塩を含む、アルツハイマー病診断剤。

【請求項 8】

下記一般式(2) :

40

【化2】



(2)

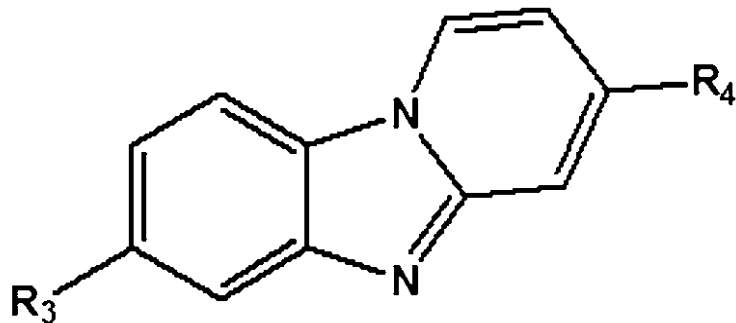
10

〔式中、 R_3 、 R_4 は、いずれか一方がハロゲン原子、トリアルキルスタニル基又はトリアルキルシリル基であり、他方が炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、アミノ基、炭素数1～4のアルキルアミノ基又は炭素数2～4のジアルキルアミノ基である〕で表される、化合物又はその塩。

【請求項9】

下記一般式(2)：

【化3】



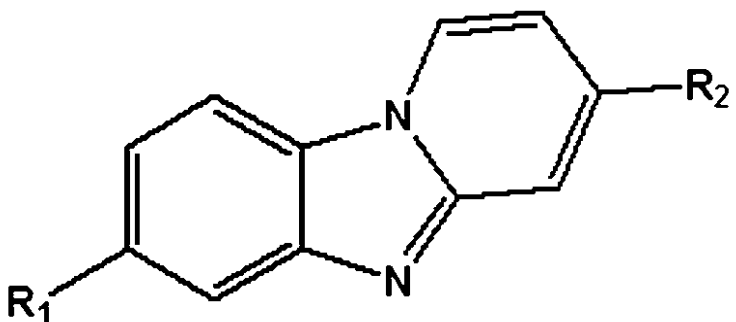
(2)

20

〔式中、 R_3 、 R_4 は、いずれか一方がハロゲン原子、トリアルキルスタニル基又はトリアルキルシリル基であり、他方が炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、アミノ基、炭素数1～4のアルキルアミノ基又は炭素数2～4のジアルキルアミノ基である〕で表される化合物又はその塩から、放射性ハロゲン化反応により、下記一般式(1)：

30

【化4】



(1)

40

〔式中、 R_1 、 R_2 は、いずれか一方が放射性ハロゲン原子であり、他方が炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、アミノ基、炭素数1～4のアルキルアミノ基又は炭素数2～4のジアルキルアミノ基である〕で表される放射性ハロゲン標識化合物又はその塩を製造する方法。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

本発明は、放射性ハロゲン標識ピリド[1, 2-a]ベンゾイミダゾール誘導体化合物又はその塩、及び、これを含む放射性医薬に関する。

【背景技術】

【0002】

アルツハイマー病(A D)脳内には、アミロイド 蛋白(A)を主成分とする老人斑(S P)と、タウ蛋白を主成分とする神経原線維変化(N F T)の蓄積が認められる。N F Tの蓄積はS Pと比べて臨床症状と高い相関を示すことから、最近、タウ蛋白を標的とした核医学診断用放射性分子イメージングプローブの開発が注目されている。

10

【0003】

例えば、特許文献1には、タウ蛋白に親和性を有するローダニン及びチオヒダントイン誘導体の放射性ヨウ素標識化合物が記載されている。

【0004】

また、特許文献2～4には、A 及びタウ蛋白の両者に対し結合性を有する化合物が記載されている。具体的には、特許文献2には、スチリルベンゾイミダゾールを母核とした放射性ヨウ素標識化合物が、特許文献3には、ベンゾイミダゾールピリミジン類が、特許文献4には、スチリルベンゾチアゾールを母核とした放射性ヨウ素標識化合物が記載されている。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】国際公開第2011/108236号パンフレット

【特許文献2】特開2013-237655号公報

【特許文献3】特表2013-522365号公報

【特許文献4】特開2015-89879号公報

【発明の概要】

【0006】

しかしながら、上記特許文献1～4記載の化合物は、タウ蛋白選択的なインビボイメージング剤としては、改善の余地がある。

30

【0007】

本発明は、上記事情に鑑みてなされたものであり、核医学的手法により非侵襲的に生体内のタウ蛋白を選択的に画像化し得る、新規なタウイメージング剤を提供することを目的とする。

【0008】

本発明者らは、ピリド[1, 2-a]ベンゾイミダゾール骨格に、フェニル基よりも小さな置換基を導入させた放射性ハロゲン標識ピリド[1, 2-a]ベンゾイミダゾール誘導体化合物により、タウ蛋白への選択的結合性を保持しつつ、白質への非特異的集積を抑えられることを新たに知見し、本発明を完成させた。

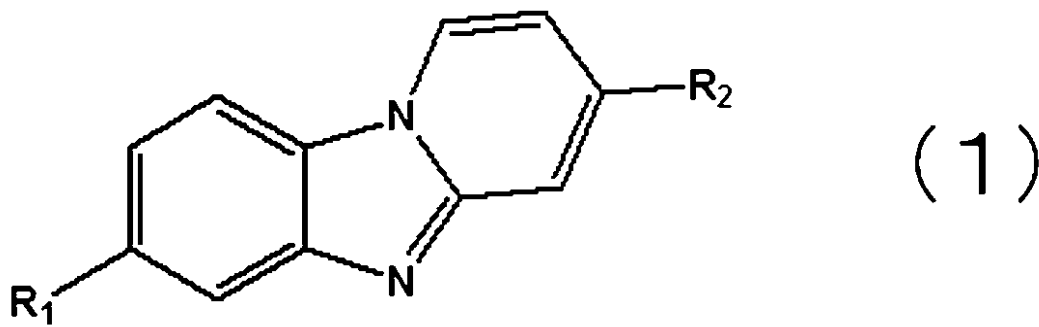
【0009】

本発明の一態様は、下記一般式(1)で表される、放射性ハロゲン標識化合物又はその塩を提供するものである。

40

【0010】

【化1】



10

【0011】

上記一般式(1)中、R₁、R₂は、いずれか一方が放射性ハロゲン原子であり、他方が炭素数1~4のアルキル基、炭素数1~4のアルコキシ基、アミノ基、炭素数1~4のアルキルアミノ基又は炭素数2~4のジアルキルアミノ基である。

【0012】

本発明の他の態様は、上記の放射性ハロゲン標識化合物又はその塩を含む、放射性医薬を提供するものである。

【0013】

また、本発明の他の態様は、上記の放射性ハロゲン標識化合物又はその塩を含む、アルツハイマー病診断剤を提供するものである。

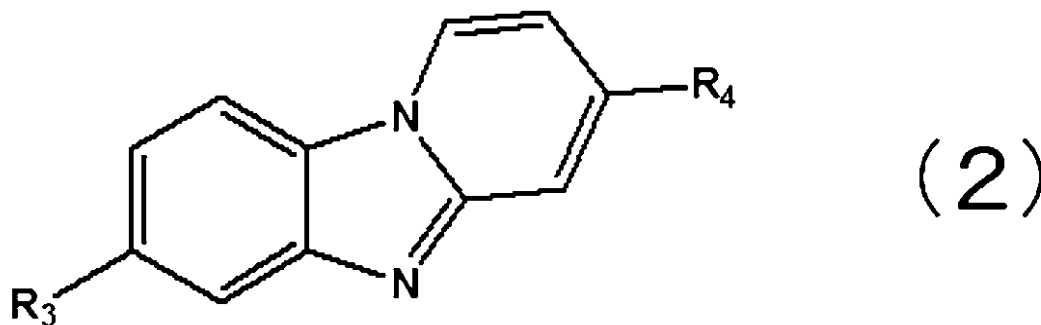
20

【0014】

また、本発明の他の態様は、下記一般式(2)で表される、化合物又はその塩を提供するものである。

【0015】

【化2】



30

【0016】

上記一般式(2)中、R₃、R₄は、いずれか一方がハロゲン原子、トリアルキルスタニル基又はトリアルキルシリル基であり、他方が炭素数1~4のアルキル基、炭素数1~4のアルコキシ基、アミノ基、炭素数1~4のアルキルアミノ基又は炭素数2~4のジアルキルアミノ基である。

40

【0017】

また、本発明の他の態様は、上記一般式(2)で表される化合物又はその塩から、放射性ハロゲン化反応により、上記一般式(1)で表される放射性ハロゲン標識化合物又はその塩を製造する方法を提供するものである。

【0018】

本発明によれば、核医学的手法により生体内のタウ蛋白を選択的に画像化し得る、新規なタウイメージング剤を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

50

【0019】

上述した目的、およびその他の目的、特徴および利点は、以下に述べる好適な実施の形態、およびそれに付随する以下の図面によってさらに明らかになる。

【0020】

【図1】7-ヨード-3-ジメチルアミノピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール(BIP-NMe₂)、及び、放射性ヨウ素標識BIP-NMe₂の標識前駆体化合物の合成例を示す図である。

【図2】7-ヨード-3-メトキシピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール(BIP-OMe)、及び、放射性ヨウ素標識BIP-OMeの標識前駆体化合物の合成例を示す図である。

【図3】7-ヨード-3-メチルベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(BIP-Me)、及び、放射性ヨウ素標識BIP-Meの標識前駆体化合物の合成例を示す図である。

【図4】放射性ヨウ素標識ピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール誘導体化合物の¹²⁵I標識合成例を示す図である。

【図5】アルツハイマー病患者剖検脳組織を用いた免疫染色及びインビトロオートラジオグラフィーの結果を示す図である。Aは前頭葉の脳組織切片を用いたタウ抗体の免疫染色の結果であり、Bは前頭葉の脳組織切片を用いたA抗体の免疫染色の結果である。Cは側頭葉の脳組織切片を用いたタウ抗体の免疫染色の結果であり、Dは側頭葉の脳組織切片を用いたA抗体の免疫染色の結果である。Eは、前頭葉の脳組織切片を用いて[¹²⁵I]BIP-NMe₂の結合性を評価した結果を示し、Fは、側頭葉の脳組織切片を用いて[¹²⁵I]BIP-NMe₂の結合性を評価した結果を示す。Gは、前頭葉の脳組織切片を用いて[¹²⁵I]BIP-OMeの結合性を評価した結果を示し、Hは、側頭葉の脳組織切片を用いて[¹²⁵I]BIP-OMeの結合性を評価した結果を示す。Iは、前頭葉の脳組織切片を用いて[¹²⁵I]BIP-Meの結合性を評価した結果を示し、Jは、側頭葉の脳組織切片を用いて[¹²⁵I]BIP-Meの結合性を評価した結果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0021】

本発明において、「放射性ハロゲン原子」とは、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素の放射性同位体から選択される少なくとも一種であり、好ましくは、¹⁸F、^{34m}Cl、⁷⁶Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I又は¹³¹Iを用いることができる。

【0022】

また、本発明において「放射性ヨウ素原子」とは、ヨウ素の放射性同位体であれば特に限定されないが、ポジトロン放出断層撮影(PET)や単光子放出コンピューター断層撮影(SPECT)等の核医学画像診断に用いられる放射性核種が好ましく、より好ましくは¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I又は¹³¹Iであり、SPECT用には¹²³Iが更に好ましい。

【0023】

本発明において「アルキル基」は、直鎖であっても分岐鎖であってもよいが、炭素数1~4のアルキル基(メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基)であり、好ましくは炭素数1~3のアルキル基(メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基)であり、より好ましくは炭素数1又は2のアルキル基(メチル基、エチル基)である。

【0024】

本発明において「アルコシキ基」は、換言するとアルキルエーテル基であり、ここでいう「アルキル」は前述した「アルキル基」と同義である。

【0025】

本発明において「アルキルアミノ基」は、アミノ基(NH₂)の1つの水素原子がアルキル基で置換された基(NHR_a(R_aがアルキル基である))である。

10

20

30

40

50

また、本発明において「ジアルキルアミノ基」は、アミノ基の2つの水素原子がそれぞれアルキル基で置換された基（ NR_aR_b （ R_a 、 R_b が各々独立してアルキル基である））であるが、炭素数2～4のものである。

なお、「アルキルアミノ基」及び「ジアルキルアミノ基」における「アルキル基」（ R_a 、 R_b ）もまた、前述した「アルキル基」と同義である。

【0026】

上記一般式（1）で表される放射性ハロゲン標識化合物は、塩を形成していてもよく、該塩としては酸付加塩、例えば無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩など）、有機酸塩（例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、シュウ酸塩、メタン

10

【0027】

本発明に係る放射性ハロゲン標識化合物としては、好ましくは、上記一般式（1）中 R_1 が放射性ハロゲン原子であり、 R_2 が炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基又は炭素数2～4のジアルキルアミノ基である放射性ハロゲン標識化合物が挙げられる。

【0028】

また、本発明に係る放射性ハロゲン標識化合物としては、具体的には以下の放射性ヨウ素標識化合物が挙げられる。

20

・放射性ヨウ素標識7-ヨード-3-アミノ-ピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール（上記一般式（1）中、 R_1 が放射性ヨウ素原子であり、 R_2 がアミノ基である放射性ヨウ素標識化合物）

・放射性ヨウ素標識7-ヨード-3-メチルアミノピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール（上記一般式（1）中、 R_1 が放射性ヨウ素原子であり、 R_2 がメチルアミノ基である放射性ヨウ素標識化合物）

・放射性ヨウ素標識7-ヨード-3-ジメチルアミノピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール（上記一般式（1）中、 R_1 が放射性ヨウ素原子であり、 R_2 がジメチルアミノ基である放射性ヨウ素標識化合物）

・放射性ヨウ素標識7-ヨード-3-メトキシピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール（上記一般式（1）中、 R_1 が放射性ヨウ素原子であり、 R_2 がメトキシ基である放射性ヨウ素標識化合物）

30

・放射性ヨウ素標識7-ヨード-3-メチルベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン（上記一般式（1）中、 R_1 が放射性ヨウ素原子であり、 R_2 がメチル基である放射性ヨウ素標識化合物）

・放射性ヨウ素標識7-アミノ-3-ヨードピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール（上記一般式（1）中、 R_1 がアミノ基であり、 R_2 が放射性ヨウ素原子である放射性ヨウ素標識化合物）

・放射性ヨウ素標識7-メチルアミノ-3-ヨードピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール（上記一般式（1）中、 R_1 がメチルアミノ基であり、 R_2 が放射性ヨウ素原子である放射性ヨウ素標識化合物）

40

・放射性ヨウ素標識7-ジメチルアミノ-3-ヨードピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール（上記一般式（1）中、 R_1 がジメチルアミノ基であり、 R_2 が放射性ヨウ素原子である放射性ヨウ素標識化合物）

・放射性ヨウ素標識7-メトキシ-3-ヨードピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール（上記一般式（1）中、 R_1 がメトキシ基であり、 R_2 が放射性ヨウ素原子である放射性ヨウ素標識化合物）

・放射性ヨウ素標識7-メチル-3-ヨードベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン（上記一般式（1）中、 R_1 がメチル基であり、 R_2 が放射性ヨウ素原子である放射性ヨウ素標識化合物）

50

【0029】

続いて、上記一般式(1)で表される放射性ハロゲン標識化合物又はその塩の製造方法について説明する。一般式(1)で表される放射性ハロゲン標識化合物又はその塩は、上記一般式(2)で表される化合物又はその塩を用いて放射性ハロゲン化反応を実行することにより、得ることができる。

【0030】

上記一般式(2)中、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、及び、ヨウ素原子から選択される少なくとも一種である。

【0031】

上記一般式(2)中、トリアルキルスタニル基としては、トリ(C1-C6アルキル)スタニル基が挙げられ、トリブチルスタニル基がより好ましい。トリアルキルシリル基としては、トリ(C1-C6アルキル)シリル基が挙げられ、トリメチルシリル基がより好ましい。

10

【0032】

上記一般式(2)で表される化合物は、塩を形成してもよい。塩としては、上記一般式(1)で表される放射性ハロゲン標識化合物が形成しうる塩と同様なものを採用することができる。

【0033】

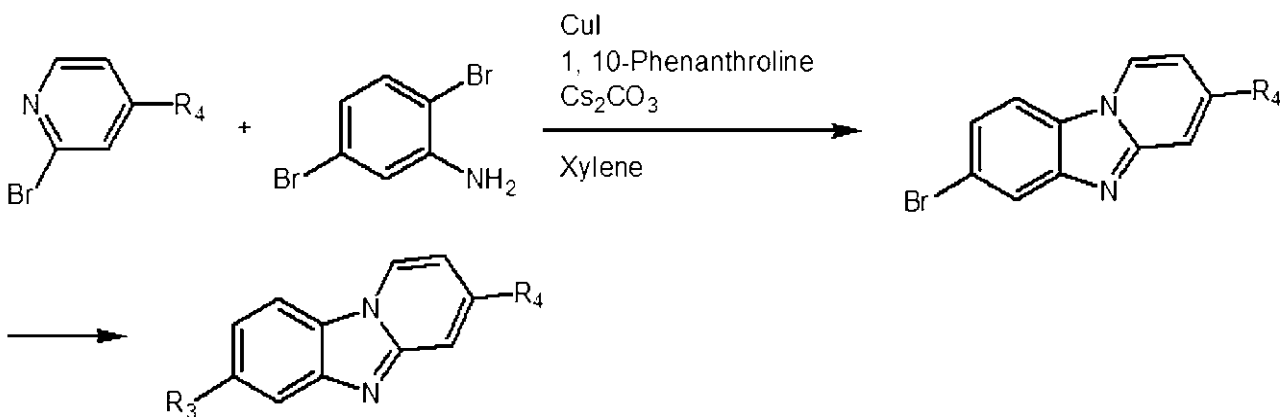
上記一般式(2)で表される化合物において、上記一般式(2)中、 R_3 がハロゲン原子、トリアルキルスタニル基又はトリアルキルシリル基であり、 R_4 が炭素数1~4のアルキル基、炭素数1~4のアルコキシ基、アミノ基、炭素数1~4のアルキルアミノ基又は炭素数2~4のジアルキルアミノ基であるものは、例えば、スキーム1に従った方法で調製することができる。

20

【0034】

【化3】

スキーム1



30

【0035】

具体的には、一般式(2)の R_4 に相当する置換基を4位に備えた2-プロモピリジン誘導体に、キシレン中、ヨウ化銅(I)、炭酸セシウム及び1,10-フェナントロリン存在下にジプロモアニリンを作用させる。次いで、プロモ基を一般式(2)の R_3 に相当する置換基で置換すればよい。

40

【0036】

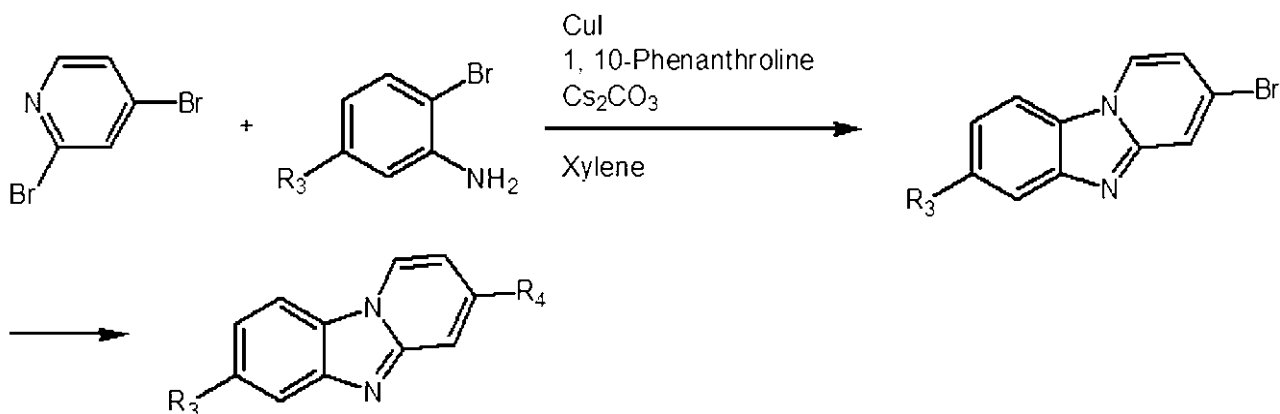
また、上記一般式(2)で表される化合物において、上記一般式(2)中、 R_3 が炭素数1~4のアルキル基、炭素数1~4のアルコキシ基、アミノ基、炭素数1~4のアルキルアミノ基又は炭素数2~4のジアルキルアミノ基であり、 R_4 がハロゲン原子、トリアルキルスタニル基又はトリアルキルシリル基であるものは、例えば、スキーム2に従った方法で調製することができる。

【0037】

50

【化4】

スキーム2



10

【0038】

具体的には、一般式(2)のR₃に相当する置換基をメタ位に備えたo-プロモアニリンに、キシレン中、ヨウ化銅(I)、炭酸セシウム及び1,10-フェナントロリン存在下に2,4-ジブromopyridinを作用させる。次いで、プロモ基を一般式(2)のR₄に相当する置換基で置換すればよい。

【0039】

スキーム1,2において、一般式(2)中R₃、R₄のいずれかがアミノ基又は炭素数1~4のアルキルアミノ基の化合物を合成する際は、ピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール骨格の形成前に、アミノ基又はアルキルアミノ基を保護し、ピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール骨格の形成後や、後述する放射性ハロゲン化反応後に脱保護を行ってもよい。保護基の選択、保護基の導入条件、脱保護条件は、Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley & Sons Inc; 5th Revised版)の記載を参照して行うことができる。

20

【0040】

放射性ハロゲン化反応は、求電子剤として調製された放射性ハロゲンを用いて行えばよく、例えば、放射性ハロゲン分子、放射性アセチルハイポハロリドを用いて行うことができる。放射性ハロゲン分子としては、放射性フッ素分子、放射性塩素分子、放射性臭素分子又は放射性ヨウ素分子が挙げられる。放射性アセチルハイポハロリドとしては、放射性アセチルハイポフルオライド、放射性アセチルハイポクロライド、放射性アセチルハイポプロマイド、放射性アセチルハイポアイオダイドが挙げられる。また、酸性条件下、酸化剤存在下に、放射性ハロゲン化ナトリウム又は放射性ハロゲン化カリウムと反応させてもよい。酸化剤としては、例えば、クロラミン-T、過酸化水素水、過酢酸、ハロゲン化スクシンイミド等を用いることができる。

30

【0041】

例えば、アルカリ金属放射性ヨウ化物を用いて放射性ヨウ素化反応を行うことにより、一般式(2)で表される化合物において、R₃又はR₄のハロゲン原子、トリアルキルスタニル基又はトリアルキルシリル基が放射性ヨウ素原子に置換され、一般式(1)で表される放射性ハロゲン標識化合物において、R₁又はR₂が放射性ヨウ素原子の放射性ヨウ素標識化合物を得ることができる。放射性ヨウ素化反応は、酸性条件下、アルカリ金属放射性ヨウ化物、及び、酸化剤を反応させることにより行うことが好ましい。アルカリ金属放射性ヨウ化物としては、例えば、放射性ヨウ素のナトリウム化合物又は放射性ヨウ素のカリウム化合物を用いることができる。酸化剤としては、例えば、クロラミン-T、過酸化水素水、過酢酸、N-クロロスクシンイミド、N-プロモスクシンイミド等を用いることができる。一例として、塩酸などの酸性条件下、過酸化水素水などの酸化剤存在下に、放射性ヨウ化ナトリウム(例えば、[¹²³I]ヨウ化ナトリウム、[¹²⁴I]ヨウ化ナトリウム、[¹²⁵I]ヨウ化ナトリウム、[¹³¹I]ヨウ化ナトリウム)を反応さ

40

50

せることにより、放射性ヨウ素化反応を行って、一般式(1)において R_1 又は R_2 が放射性ヨウ素原子の放射性ヨウ素標識化合物を得ることができる。

【0042】

得られた一般式(1)の放射性ハロゲン標識化合物を放射性医薬として用いる場合には、未反応の放射性ヨウ素イオン及び不溶性の不純物を、メンブランフィルター、種々の充填剤を充填したカラム、HPLC等により精製することが望ましい。

【0043】

本発明に係る放射性医薬は、上記一般式(1)で表される放射性ハロゲン標識化合物又はその塩を生体内への投与に適した形態で含む処方物であると定義することができる。この放射性医薬は、上記得られた一般式(1)の放射性ハロゲン標識化合物を所望により適当なpHに調整された水又は生理食塩水、あるいはリンゲル液等に配合させた液として調製することができる。この場合における本放射性ハロゲン標識化合物の濃度は、配合された本放射性ハロゲン標識化合物の安定性が得られる濃度以下とすることが好ましい。本発明に係る放射性医薬の投与形態は、注射剤が好ましく、投与量は、投与された化合物の分布を画像化するために十分な濃度であれば特に限定される必要はない。

10

【0044】

本発明の放射性医薬は、核医学検査用の画像診断剤として使用することができ、具体的には、ポジトロン放出断層撮影(PET)用の画像診断剤やシングルフォトン断層撮影(SPECT)用の画像診断剤の用途に用いることができる。例えば、放射性ハロゲン原子として ^{18}F 、 ^{76}Br 、 ^{124}I 等の陽電子放出核種を用いた場合は、ポジトロン放出断層撮影用の画像診断剤として用いることができ、放射性ハロゲン原子として ^{123}I を用いた場合は、シングルフォトン断層撮影用の画像診断剤として用いることができる。核医学検査により得られた画像により、タウ蛋白を画像化することができ、例えば、アルツハイマー病を非侵襲的に診断することが可能になる。

20

【実施例】

【0045】

以下、実施例を記載して本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの内容に限定されるものではない。

【0046】

本実施例で用いる略語は、以下のように定義される。

30

BIP-NMe₂ : 7-ヨード-3-ジメチルアミノピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール

BIP-OMe : 7-ヨード-3-メトキシピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール

BIP-Me : 7-ヨード-3-メチルベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

[^{125}I]BIP-NMe₂ : 7-[^{125}I]ヨード-3-ジメチルアミノピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール

[^{125}I]BIP-OMe : 7-[^{125}I]ヨード-3-メトキシピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール

[^{125}I]BIP-Me : 7-[^{125}I]ヨード-3-メチルベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

40

【0047】

本実施例において、試薬は、ナカライテスク株式会社、東京化成工業株式会社、和光純薬株式会社、又は、シグマアルドリッチ社から購入したものを使用した。ただし、[^{125}I]ヨウ化ナトリウムは、MP Biomedicalおよびパーキンエルマージャパン株式会社より購入したものを使用した。中圧分取液体クロマトグラフィ装置には、山善株式会社製の自動設定中圧分取液体クロマトグラフィシステム(EPLC-W-Prep 2XY;送液ポンプ(ミキサ内蔵):No.580D、検出器(波長固定型):prep UV-254W、フラクションコレクター:FR-260)を使用し、HIFLASH COLUMN(充填材:シリカゲルSiOH,ポアサイズ:60オングス

50

トローム、粒子径：40 μm、カラムサイズ：Lあるいは2L)及びINJECT COLUMN(充填材：シリカゲルSiOH、ポアサイズ：60オングストローム、粒子径：40 μm、カラムサイズ：MあるいはL)を装着した。¹H-NMRは、日本電子社製のJNM-AL400のNMR装置を用いて、テトラメチルシランを内部標準物質として測定した。全ての化学シフトはデルタスケール()上のppmであり、そしてシグナルの微細分裂については、略号(s：シングレット、d：ダブルット、dd：ダブルダブルット、m：マルチプレット)を用いて示した。エレクトロスプレーイオン化質量分析(ESI-MS)には、株式会社島津製作所製高速クロマトグラフ質量分析計LCMS-2020を用いて測定した。

また、本実施例において、「室温」は25 である。

各化合物の合成例において、化合物合成における各ステップは、必要に応じて複数回繰り返し行い、他の合成において中間体等として用いる際に必要な量を確保した。

放射能の測定にはパーキンエルマー株式会社製のWallac WIZARD 1480を用いた。

【0048】

(実施例1)7-トリブチルスタニル-3-ジメチルアミノピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール(放射性ヨウ素標識BIP-NMe₂の標識前駆体化合物)の合成

図1に示すスキームに沿って、放射性ヨウ素標識BIP-NMe₂の標識前駆体化合物(化合物3)を得た。

【0049】

2-プロモ-N,N-ジメチルピリジン-4-アミン(化合物1)の合成

Org Biomol Chem, 11, 8073, 2013の方法を基に合成を行い、化合物1を収量1.10g(54.6%)で得た。

【0050】

7-プロモ-3-ジメチルアミノピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール(化合物2)の合成

化合物1(1.10g, 5.46mmol)をキシレン(45.0mL)に溶解し、2,5-ジプロモアニリン(1.37g, 5.46mmol)、ヨウ化銅(I)(208mg, 1.09mmol)、炭酸セシウム(5.34g, 16.4mmol)及び1,10-フェナントロリン(393mg, 2.18mmol)を加えた後、攪拌下、72時間加熱還流した。反応溶液を室温に戻し、クロロホルム(70mL×2)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルム/メタノール(20/1)を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物2を収量94.9mg(6.00%)で得た。

¹H-NMR(400MHz, 重クロロホルム) 8.16(d, J=7.5Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 7.56(d, J=8.7Hz, 1H), 7.30(d, J=8.7Hz, 1H), 6.60(d, J=7.5Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 3.14(s, 6H)。

MS(ESI)m/z 290.1[MH⁺]。

【0051】

7-トリブチルスタニル-3-ジメチルアミノピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール(化合物3)の合成

化合物2(94.9mg, 0.327mmol)を1,4-ジオキサン(30.0mL)に溶解し、ビス(トリブチルスズ)(655μL, 1.31mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(163mg, 0.141mmol)、トリエチルアミン(10.0mL)及びジメチルホルムアミド(8mL)を加えて、攪拌下、5.5時間加熱還流した。反応溶液を室温に戻し、クロロホルム(90mL×2)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルム/メタノール(15/1)を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物3を収量18.0mg(11.0%)で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 重メタノール) 8.41 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H), 6.65 (dd, $J = 7.8, 2.6\text{ Hz}$, 1H), 6.32 (d, $J = 2.3\text{ Hz}$, 1H), 3.06 (s, 6H), 1.56 - 1.63 (m, 6H), 1.32 - 1.41 (m, 6H), 1.10 - 1.14 (m, 6H), 0.88 - 0.92 (m, 9H)。

MS (ESI) m/z 502.4 [MH⁺]。

【0052】

(実施例2) BIP-NMe₂ (化合物4) の合成

図1に示すスキームに沿って、BIP-NMe₂ の非放射性化合物 (化合物4) を得た。

10

実施例1に示す方法に従って合成した化合物3 (49.0 mg, 0.0979 mmol) をクロロホルム (20.0 mL) に溶解し、ヨウ素のクロロホルム溶液 (50.0 mg/mL) を2.50 mL 加えて室温で1.5時間攪拌した。飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止した後、クロロホルム (70.0 mL × 2) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルム/メタノール (20/1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、BIP-NMe₂ を収量5.50 mg (16.7%) で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 重メタノール) 8.75 (d, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.25 (s, 6H)。

20

HRMS (EI) m/z calcd for C₁₃H₁₂IN₃ (M⁺) 337.0076, found 337.0074。

【0053】

(実施例3) 7-トリブチルスタニル-3-メトキシピリド [1, 2-a] ベンゾイミダゾール (放射性ヨウ素標識 BIP-OMe の標識前駆体化合物) の合成

図2に示すスキームに沿って、放射性ヨウ素標識 BIP-OMe の標識前駆体化合物 (化合物6) を得た。

30

【0054】

7-プロモ-3-メトキシピリド [1, 2-a] ベンゾイミダゾール (化合物5) の合成

2-プロモ-4-メトキシピリジン (1.23 mL, 10.0 mmol) をキシレン (50.0 mL) に溶解し、2, 5-ジプロモアニリン (2.51 g, 10.0 mmol)、ヨウ化銅 (I) (381 mg, 2.00 mmol)、炭酸セシウム (9.78 g, 30.0 mmol) 及び1, 10-フェナントリン (721 mg, 4.00 mmol) を加えた後、攪拌下、75時間加熱還流した。反応溶液を室温に戻し、クロロホルム (120 mL × 2) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルム/メタノール (49/1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物5を収量223 mg (8.05%) で得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 重クロロホルム) 8.21 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J = 1.7\text{ Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.4, 1.7\text{ Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J = 2.3\text{ Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J = 7.5, 2.6\text{ Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H)。

MS (ESI) m/z 277.1 [MH⁺]。

【0055】

7-トリブチルスタニル-3-メトキシピリド [1, 2-a] ベンゾイミダゾール (化合物6) の合成

化合物5 (114 mg, 0.411 mmol) を1, 4-ジオキサン (30.0 mL) に溶解し、ビス(トリブチルスズ) (827 μL , 1.65 mmol)、テトラキストリ

50

フェニルホスフィンパラジウム (204 mg, 0.177 mmol) 及びトリエチルアミン (15.0 mL) を加えて、攪拌下、2.5 時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルム/メタノール (49/1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物 6 を収量 47.9 mg (23.9%) で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 重クロロホルム) 8.24 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J = 2.3\text{ Hz}$, 1H), 6.54 (dd, $J = 7.2, 2.3\text{ Hz}$, 1H), 3.93 (s, 6H), 1.54 - 1.60 (m, 6H), 1.32 - 1.37 (m, 6H), 1.09 - 1.13 (m, 6H), 0.87 - 0.90 (m, 9H)。

MS (ESI) m/z 489.3 [MH⁺].

【0056】

(実施例 4) BIP-OMe (化合物 7) の合成

図 2 に示すスキームに沿って、BIP-OMe の非放射性化合物 (化合物 7) を得た。

実施例 3 に示す方法に従って合成した化合物 6 (37.9 mg, 0.0778 mmol) をクロロホルム (10.0 mL) に溶解し、ヨウ素のクロロホルム溶液 (50.0 mg/mL) を 1.00 mL 加えて室温で 1.5 時間攪拌した。飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止した後、クロロホルム (65.0 mL × 2) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル/ヘキサン (2/1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、BIP-OMe を収量 14.2 mg (56.3%) で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 重クロロホルム) 8.20 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J = 1.2\text{ Hz}$, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 2.3\text{ Hz}$, 1H), 6.56 (dd, $J = 7.5, 2.3\text{ Hz}$, 1H), 3.93 (s, 6H)。

HRMS (EI) m/z calcd for C₁₂H₉IN₂O (M⁺) 323.9760, found 323.9762。

【0057】

(実施例 5) 7-トリブチルスタニル-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンゾイミダゾール (化合物 9) (放射性ヨウ素標識 BIP-Me の標識前駆体化合物) の合成

図 3 に示すスキームに沿って、放射性ヨウ素標識 BIP-Me の標識前駆体化合物 (化合物 9) を得た。

【0058】

7-プロモ-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンゾイミダゾール (化合物 8) の合成

2-プロモ-4-メチルピリジン (135 μL, 1.20 mmol) をキシレン (8.00 mL) に溶解し、2,5-ジプロモアニリン (251 mg, 1.00 mmol)、ヨウ化銅 (I) (38.1 mg, 0.20 mmol)、炭酸セシウム (978 mg, 3.00 mmol) 及び 1,10-フェナントリン (72.1 mg, 0.40 mmol) を加えた後、攪拌下、57.5 時間加熱還流した。反応溶液を室温に戻し、クロロホルム (65 mL × 2) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル/ヘキサン (1/1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物 8 を収量 62.4 mg (23.9%) で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 重クロロホルム) 8.28 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 1H), 7.40 - 7.43 (m, 2H), 6.72 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 1H), 2.48 (s, 3H)。

MS (ESI) m/z 261.1 [MH⁺].

【0059】

7-トリブチルスタニル-3-メチルピリド [1, 2-a] ベンゾイミダゾール (化合物 9) の合成

9) の合成

10

20

30

40

50

化合物 8 (62.4 mg, 0.239 mmol) を 1,4-ジオキサン (14.0 mL) に溶解し、ビス(トリブチルスズ) (240 μ L, 0.478 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (119 mg, 0.103 mmol) 及びトリエチルアミン (7.00 mL) を加えて、攪拌下、2.5 時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル/ヘキサン (1 / 1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物 9 を収量 14.9 mg (13.2 %) で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 重クロロホルム) 8.31 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.38 - 7.42 (m, 2 H), 6.66 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 1.53 - 1.61 (m, 6 H), 1.32 - 1.39 (m, 6 H), 1.10 - 1.14 (m, 6 H), 0.86 - 0.91 (m, 9 H)。

MS (ESI) m/z 473.3 [MH^+]。

【 0060 】

(実施例 6) BIP - Me (化合物 10) の合成

図 3 に示すスキームに沿って、BIP - Me の非放射性化合物 (化合物 10) を得た。

実施例 5 に示す方法に従って合成した化合物 9 (12.9 mg, 0.0274 mmol) をクロロホルム (13.0 mL) に溶解し、ヨウ素のクロロホルム溶液 (50.0 mg / mL) を 400 μ L 加えて室温で 1 時間攪拌した。飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止した後、クロロホルム (40.0 mL \times 2) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル/ヘキサン (1 / 1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、BIP - Me を収量 5.5 mg (65.2 %) で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 重クロロホルム) 8.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 8.24 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.60 (s, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 6.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 2.49 (s, 3 H)。

HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{IN}_2$ (M^+) 307.9811, found 307.9808。

【 0061 】

(実施例 7) 放射性ヨウ素標識 BIP 誘導体化合物の合成

図 4 に示すスキームに沿って、[^{125}I] BIP - NMe₂、[^{125}I] BIP - OMe、[^{125}I] BIP - Me を得た。具体的には、実施例 1 に示す方法に従って合成した化合物 3、実施例 3 に示す方法に従って合成した化合物 6、及び、実施例 5 に示す方法に従って合成した化合物 9 をそれぞれ用い、スズ - ヨウ素交換反応により放射性ヨウ素標識した。より具体的には、1 mol / L 塩酸 (100 μ L) 及び 3 % 過酸化水素水 (100 μ L) に [^{125}I] ヨウ化ナトリウム (3.7 - 7.4 MBq、比放射能 81.4 TBq / mmol) を添加し、化合物 3、6、9 の各エタノール溶液 (1.00 mg / mL あるいは 2.00 mg / mL, 200 μ L) をそれぞれ加えた。室温で 40 分間反応させた後、還元剤として飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (200 μ L) を加え、反応を停止した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 μ L) を加えて反応液を中和した後、酢酸エチルで目的物を抽出した。無水硫酸ナトリウムを充填したカラムを通し脱水した後、溶媒を留去した。得られた放射性ヨウ素標識化合物 4、7、10 は、対応する非放射性化合物 4、7、10 を標品として逆相高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて精製し、酢酸エチルで目的物を抽出した。無水硫酸ナトリウムを充填したカラムを通し脱水した後、溶媒を留去した。

[^{125}I] BIP - NMe₂、[^{125}I] BIP - OMe、[^{125}I] BIP - Me の各化合物を放射化学的収率 39 ~ 49 %、放射化学的純度 99 % 以上で得た。

なお、HPLC には、株式会社島津製作所製 LC - 20AD あるいは LC - 20AT を使用し、検出器として紫外スペクトル検出器 SPD - 20A と日立アロカメディカル株式会社製シンチレーションサーベイメーター TCS - 172 あるいはユニバーサル技研株式会社製 HPLC 用放射線検出器 US - 000T を使用した。逆相 HPLC 用カラムには、

ナカライテスク株式会社製COSMOSIL 5C18-AR-II 4.6mm I.D. × 150mmを使用した。逆相HPLCの移動相及び保持時間は表1に示す。

【0062】

【表1】

表1

化合物	移動相(体積比)	保持時間(分)
4(BIP-NMe ₂)	アセトニトリル/水 = 25/75 (0.1%トリフルオロ酢酸)	11.4
7(BIP-OMe)	アセトニトリル/水 = 4/6	18.6
10(BIP-Me)	アセトニトリル/水 = 2/8 (0.1%トリフルオロ酢酸)	9.24

10

【0063】

[評価1] アルツハイマー病患者剖検脳組織を用いたインビトロオートラジオグラフィー (1) インビトロオートラジオグラフィー

アルツハイマー病 (AD) 患者剖検脳組織切片 (76歳, 男性, 前頭葉部位と、側頭葉部位のもの, 6 μm) は、京都大学医学研究科及び国立循環器病研究センター病院より提供されたものを使用した。キシレン洗浄 (15分 × 2)、エタノール (1分 × 2)、90体積%エタノール水溶液 (1分 × 1)、80体積%エタノール水溶液 (1分 × 1)、70体積%エタノール水溶液 (1分 × 1) 及び精製水洗浄 (2.5分 × 2) をすることで脱パラフィン処理を行った。実施例7に示す方法で得られた放射性ヨウ素標識BIP誘導体化合物の10体積%エタノール水溶液 (370 kBq/mL) を添加し、室温で2時間インキュベートした。50体積%エタノール水溶液 (1時間 × 1) で洗浄後、イメージングプレート (富士フィルム株式会社製BAS-SR2025) に露光させ、バイオイメージングアナライザー (富士フィルム株式会社製バイオイメージングアナライザーBAS-5000) にて分析を行った。定量解析には富士フィルム株式会社製Multi Gaugeを使用した。

20

30

【0064】

図5にその結果を示す。図5E、Fは、[¹²⁵I]BIP-NMe₂を用いた結果を示し、図5G、Hは、[¹²⁵I]BIP-OMeを用いた結果を示し、図5I、Jは、[¹²⁵I]BIP-Meを用いた結果を示す。図5E、G、Iは前頭葉の脳組織切片を用いた結果を示し、図5F、H、Jは側頭葉の脳組織切片を用いた結果を示す。図5E、G、Iに示すとおり、[¹²⁵I]BIP-NMe₂、[¹²⁵I]BIP-OMe及び[¹²⁵I]BIP-Meは、いずれも前頭葉の脳組織切片への放射能集積を示さず、図5F、H、Jに示す通り、側頭葉の脳組織切片にのみ放射能集積を示したことから、AD脳内に蓄積したタウに対する結合選択性を維持していることが示された。また、これらの化合物は脳白質への非特異的結合が低く、その結果、灰白質と白質とのコントラストが高い画像が得られた。

40

【0065】

(2) AD患者剖検脳組織切片を用いた免疫染色

オートラジオグラフィーで使用したAD剖検脳組織切片に隣接切片を用いて、タウ及びA_βの免疫染色を行った。タウの免疫染色における一次抗体には、抗リン酸化タウモノクローナル抗体 (AT8, Thermo Scientific社製) を、A_βの免疫染色における1次抗体には、抗A_β₁₋₄₂モノクローナル抗体 (BC05, WAKO社製) を用いた。キシレン洗浄 (15分 × 2)、エタノール (1分 × 2)、90体積%エタノール水溶液 (1分 × 1)、80体積%エタノール水溶液 (1分 × 1)、70体積%エタノール水溶液 (1分 × 1) 及び精製水洗浄 (2.5分 × 2) することで脱パラフィン処理を行っ

50

た。抗原の賦活化には0.01 mol/Lクエン酸緩衝液(pH 6.0)中におけるオートクレーブ(15分)及び蟻酸処理(5分)を行った。流水で洗浄(5分)した後、PBS-Tween 20(2分×1)で洗浄した。1次抗体溶液と室温で1時間反応させた後、PBS-Tween 20(5分×3)で洗浄した。ヒストファイン シンプルステイン MAX-PO(MULTI)(ニチレイバイオサイエンス社製)と室温で30分間反応させた後、PBS-Tween 20(3分×3)およびTBS(5分×1)で洗浄した。最後に、DAB溶液と室温で1分間反応させた。蒸留水(1分×1)で洗浄し反応を停止させた。脳組織切片を封入した後に顕微鏡(株式会社キーエンス製BZ-9000)で観察した。

【0066】

図5にその結果を示す。図5A、Bは前頭葉の脳組織切片を用いた結果であり、図5C、Dは側頭葉の脳組織切片を用いた結果である。図5A、Cはタウ抗体の免疫染色の結果であり、図5B、DはA抗体の免疫染色の結果である。側頭葉におけるインビトロオートラジオグラフィの画像を、タウ及びAの免疫染色画像と比較した結果、側頭葉における脳組織切片上への放射能集積は、Aの蓄積に比べて、タウの蓄積に対応したことから、 $[^{125}\text{I}]$ BIP-NMe₂、 $[^{125}\text{I}]$ BIP-OMe及び $[^{125}\text{I}]$ BIP-Meの各化合物がAD脳内に蓄積したタウを明瞭に描出していることが明らかとなった。

【0067】

[評価2] 正常マウス体内放射能分布評価

実施例7に示す方法に従って合成した $[^{125}\text{I}]$ BIP-NMe₂、 $[^{125}\text{I}]$ BIP-OMe及び $[^{125}\text{I}]$ BIP-Meの各化合物を10体積%エタノール及び0.1体積%Tween 80を含む生理食塩水で希釈した。1群5匹の5週齢ddY系雄性マウス(26-28g)に、尾静脈より1匹あたり19.6-29.4 kBq(100 µL)の各放射性ヨウ素標識BIP誘導体化合物を投与し、2、10、30、60分後に屠殺、採血後、臓器を取り出し、重量と放射能を測定した。

【0068】

その結果を表2~4に示す。表2~4中、投与後時間に応じて示す数値は、胃及び甲状腺が%IDの平均値であり、それ以外の組織が%ID/gの平均値であり、括弧内は標準偏差(SD)を示す。 $[^{125}\text{I}]$ BIP-NMe₂、 $[^{125}\text{I}]$ BIP-OMe及び $[^{125}\text{I}]$ BIP-Meの各化合物は、投与早期における高い脳移行性及びその後の脳からの速やかな消失を示した。また、いずれのBIP誘導体化合物においても、投与早期に腎臓及び肝臓に取りこまれ、その後徐々に肝臓から腸へ排泄される挙動が示された。また、甲状腺への集積は比較的低かったことから、生体内において著しい脱ヨウ素は起こっていないことが示唆された。

【0069】

10

20

30

【表 2】

表2

組織	[¹²⁵ I]BIP-NMe ₂ の投与後時間 (分)			
	2	10	30	60
血液	2.91 (0.75)	1.48 (0.18)	1.18 (0.26)	0.93 (0.23)
肝臓	9.78 (2.50)	18.1 (0.53)	12.7 (1.35)	5.82 (0.91)
腎臓	14.3 (1.91)	17.0 (1.70)	7.45 (1.11)	5.45 (1.90)
腸	3.07 (0.52)	7.45 (0.50)	14.5 (3.43)	23.5 (3.65)
脾臓	2.97 (0.92)	5.15 (0.84)	2.97 (0.44)	1.97 (0.25)
膵臓	5.66 (1.03)	4.77 (0.27)	1.51 (0.19)	0.80 (0.15)
心臓	6.38 (1.09)	2.53 (0.24)	1.00 (0.15)	0.63 (0.05)
肝臓	8.80 (1.70)	3.59 (0.43)	1.77 (0.31)	0.99 (0.07)
胃	1.71 (0.43)	3.30 (0.49)	6.35 (1.13)	7.59 (1.39)
脳	3.98 (0.32)	1.66 (0.16)	0.38 (0.03)	0.16 (0.01)
甲状腺	0.05 (0.03)	0.03 (0.01)	0.02 (0.01)	0.01 (0.00)

10

20

【 0 0 7 0 】

【表 3】

表3

組織	[¹²⁵ I]BIP-OMeの投与後時間 (分)			
	2	10	30	60
心臓	5.41 (0.40)	3.39 (0.12)	2.24 (0.27)	1.27 (0.15)
肝臓	17.8 (3.98)	16.2 (1.80)	7.25 (1.28)	4.61 (0.35)
腎臓	8.66 (0.73)	7.38 (1.46)	5.74 (2.30)	2.20 (1.20)
腸	2.94 (0.15)	8.99 (1.43)	16.8 (4.30)	20.1 (4.03)
脾臓	3.60 (1.10)	3.16 (0.18)	1.07 (0.08)	0.63 (0.10)
膵臓	4.38 (0.30)	1.59 (0.18)	0.86 (0.22)	0.53 (0.13)
心臓	5.17 (0.27)	1.94 (0.18)	0.99 (0.08)	0.52 (0.08)
肺	6.09 (0.34)	3.33 (0.24)	1.76 (0.11)	1.21 (0.30)
胃	2.30 (0.33)	5.47 (0.88)	6.62 (1.28)	5.34 (1.23)
脳	4.30 (0.41)	0.71 (0.14)	0.17 (0.02)	0.08 (0.03)
甲状腺	0.10 (0.05)	0.04 (0.02)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)

30

40

【 0 0 7 1 】

【表 4】

表4

組織	[¹²⁵ I]BIP-Me投与後時間 (分)			
	2	10	30	60
血液	3.63 (0.19)	2.37 (0.22)	1.53 (0.52)	0.77 (0.12)
肝臓	19.7 (2.89)	13.7 (1.67)	7.32 (0.71)	4.69 (0.54)
腎臓	7.32 (0.61)	6.75 (0.83)	4.05 (1.19)	2.19 (1.23)
腸	3.38 (0.55)	14.2 (5.56)	19.5 (2.03)	28.7 (5.09)
脾臓	4.22 (0.43)	1.94 (0.29)	0.60 (0.13)	0.36 (0.10)
膵臓	3.85 (0.39)	1.38 (0.29)	0.50 (0.08)	0.40 (0.24)
心臓	4.40 (0.59)	1.61 (0.19)	0.66 (0.10)	0.36 (0.07)
肺	6.54 (0.76)	2.37 (0.31)	1.14 (0.11)	0.65 (0.11)
胃	2.68 (0.25)	6.52 (1.23)	7.05 (2.50)	7.43 (1.29)
脳	4.28 (0.50)	0.94 (0.17)	0.14 (0.03)	0.04 (0.00)
甲状腺	0.06 (0.03)	0.03 (0.02)	0.02 (0.00)	0.01 (0.00)

10

20

【0072】

また、上記スキーム1に示す方法に従い、7-トリブチルスタニル-3-アミノピリド [1, 2-a] ベンゾイミダゾール、7-トリブチルスタニル-3-メチルアミノピリド [1, 2-a] ベンゾイミダゾールをそれぞれ合成し、実施例7の方法に従って、7-[¹²⁵I]ヨード-3-アミノピリド [1, 2-a] ベンゾイミダゾール、7-[¹²⁵I]ヨード-3-メチルアミノピリド [1, 2-a] ベンゾイミダゾールをそれぞれ得る。

また、上記スキーム2に示す方法に従い、7-アミノ-3-トリブチルスタニルピリド [1, 2-a] ベンゾイミダゾール、7-メチルアミノ-3-トリブチルスタニルピリド [1, 2-a] ベンゾイミダゾール、7-ジメチルアミノ-3-トリブチルスタニルピリド [1, 2-a] ベンゾイミダゾール、7-メトキシ-3-トリブチルスタニル-ピリド [1, 2-a] ベンゾイミダゾール、7-メチル-3-トリブチルスタニルベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジンをそれぞれ合成し、実施例7の方法に従って、7-アミノ-3-[¹²⁵I]ヨードピリド [1, 2-a] ベンゾイミダゾール、7-メチルアミノ-3-[¹²⁵I]ヨードピリド [1, 2-a] ベンゾイミダゾール、7-ジメチルアミノ-3-[¹²⁵I]ヨードピリド [1, 2-a] ベンゾイミダゾール、7-メトキシ-3-[¹²⁵I]ヨードピリド [1, 2-a] ベンゾイミダゾール、7-メチル-3-[¹²⁵I]ヨードベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] ピリジンをそれぞれ得る。

30

40

得られた¹²⁵I標識化合物を用いて評価1に示す方法に従いインビトロオートラジオグラフィ評価を行って、AD脳内に蓄積したタウに対する結合選択性を有することを確認する。また、これら¹²⁵I標識化合物を用いて評価2に示す方法に従い正常マウス体内放射能分布評価を行って、脳移行性及びその後の脳からの消失を確認する。

【0073】

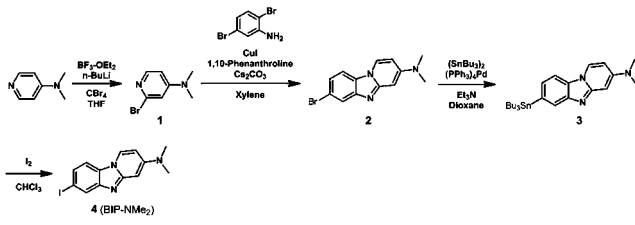
以上に示す結果から、本発明に係る放射性ハロゲン標識化合物は、脳内タウ蛋白を選択的かつ非侵襲的に画像化できることが示される。

【0074】

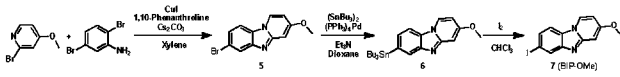
この出願は、2015年8月19日に提出された日本出願特願2015-161472号を基礎とする優先権を主張し、その開示の全てをここに取り込む。

50

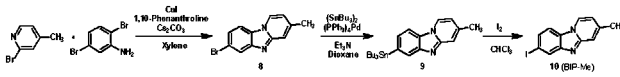
【 図 1 】



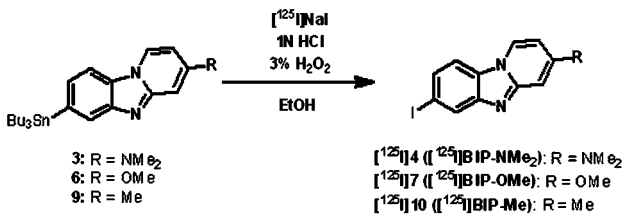
【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】



【 図 5 】

	前頭葉		側頭葉	
	A	B	C	D
免疫染色				
BIP-NMe ₂	E		F	
BIP-OMe	G		H	
BIP-Me	I		J	

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2016/055357
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D471/04(2006.01)i, A61K51/00(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, C07B59/00(2006.01)i, C07F7/10(2006.01)i, C07F7/22(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D471/04, A61K51/00, A61P25/28, C07B59/00, C07F7/10, C07F7/22 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2016 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2016 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2016 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS/REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2013-522365 A (Siemens Medical Solutions USA, Inc.), 13 June 2013 (13.06.2013), entire text; particularly, table 17, compound T663; table 18, compound T662; paragraph [1138], compound T-635; paragraphs [0015] to [0029] & US 2011/0182812 A1 & WO 2011/119565 A1 entire text; particularly, page 36, compound T663; page 37, compound T662; page 197, compound T-635; paragraphs [0015] to [0029] & EP 2550255 A1 & CN 102985411 A & KR 10-2013-0020781 A	1-9
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 April 2016 (11.04.16)		Date of mailing of the international search report 19 April 2016 (19.04.16)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/055357

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2012-521988 A (Siemens Medical Solutions USA, Inc.), 20 September 2012 (20.09.2012), entire text; particularly, claims 1, 17 to 30; table 3, compounds T518, T520 to T522, T542, T544, T557 & US 2010/0239496 A1 & WO 2010/111303 A2 entire text; particularly, claims 1, 17 to 30; table 3, compounds T518, T520 to T522, T542, T544, T557 & EP 2411057 A2 & KR 10-2011-0136877 A & CN 102438660 A	1-9
A	JP 2015-517572 A (Eli Lilly and Co.), 22 June 2015 (22.06.2015), entire text; particularly, tables 2 to 4, 6, 7; paragraphs [0055] to [0066] & US 2012/0302755 A1 & WO 2013/176698 A1 entire text; particularly, tables 2 to 4; paragraphs [0206], [0208], tables; paragraphs [0065] to [0076] & EP 2852572 A1 & KR 10-2015-0002854 A & CN 104781234 A	1-9
A	Kenji MATSUMURA et al., "Alzheimer-byo Nonai Tau no Seitai Imaging o Mokuteki to shita Shinki Hoshasei Yoso Hyoshiki Benzoimidazopylidin Yudotai no Kaihatsu", Abstracts of 135th Annual Meeting of Pharmaceutical Society of Japan 2, 05 March 2015 (05.03.2015), page 258, thesis no.26W- pm18S, entire text, particularly, compounds BIP1 to BIP4	1-9

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 6 / 0 5 5 3 5 7													
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D471/04(2006.01)i, A61K51/00(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, C07B59/00(2006.01)i, C07F7/10(2006.01)i, C07F7/22(2006.01)i															
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D471/04, A61K51/00, A61P25/28, C07B59/00, C07F7/10, C07F7/22															
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2016年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2016年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2016年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2016年	日本国実用新案登録公報	1996-2016年	日本国登録実用新案公報	1994-2016年				
日本国実用新案公報	1922-1996年														
日本国公開実用新案公報	1971-2016年														
日本国実用新案登録公報	1996-2016年														
日本国登録実用新案公報	1994-2016年														
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus/REGISTRY (STN)															
C. 関連すると認められる文献															
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号													
A	JP 2013-522365 A (シーメンス メディカル ソリューションズ ユーエスエー インコーポレイテッド) 2013.06.13, 文献全体、特に、[表17]の化合物T663、[表18]の化合物T662、段落[1138]の化合物T-635及び段落[0015]-[0029]参照 & US 2011/0182812 A1 & WO 2011/119565 A1, 文献全体、特に、第36頁の化合物T663、第37頁の化合物T662、第197頁の化合物T-635及び段落[0015]-[0029]参照 & EP 2550255 A1 & CN 102985411 A & KR 10-2013-0020781 A	1-9													
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。															
<table border="0"> <tr> <td>* 引用文献のカテゴリー</td> <td>の日の後に公表された文献</td> </tr> <tr> <td>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの</td> <td>「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</td> <td>「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</td> <td>「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td>「&」同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</td> <td></td> </tr> </table>				* 引用文献のカテゴリー	の日の後に公表された文献	「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献	「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	
* 引用文献のカテゴリー	の日の後に公表された文献														
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの														
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの														
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの														
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献														
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願															
国際調査を完了した日 11.04.2016		国際調査報告の発送日 19.04.2016													
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 谷尾 忍	4 P 9550												
		電話番号 03-3581-1101	内線 3492												

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2016/055357
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2012-521988 A (シーメンス メディカル ソリューションズ ユーエスエー インコーポレイテッド) 2012.09.20, 文献全体、特に、請求項1及び17-30、並びに[表3]の化合物T518、T520-T522、T542、T544及びT557参照 & US 2010/0239496 A1 & WO 2010/111303 A2, 文献全体、特に、請求項1及び17-30、並びに表3の化合物T518、T520-T522、T542、T544及びT557参照 & EP 2411057 A2 & KR 10-2011-0136877 A & CN 102438660 A	1-9
A	JP 2015-517572 A (イーライ リリー アンド カンパニー) 2015.06.22, 文献全体、特に、[表2] - [表4]、[表6] 及び [表7]、並びに段落[0055] - [0066] 参照 & US 2012/0302755 A1 & WO 2013/176698 A1, 文献全体、特に、表2-表4、段落[0206] 及び [0208] の表、並びに段落[0065] - [0076] 参照 & EP 2852572 A1 & KR 10-2015-0002854 A & CN 104781234 A	1-9
A	松村憲志など、アルツハイマー病脳内タウの生体イメージングを目的とした新規放射性ヨウ素標識ベンゾイミダゾピリジン誘導体の開発, 日本薬学会第135年会要旨集2, 2015.03.05, p.258, 論文 No. 26W-pm18S、文献全体、特に、化合物BIP1-BIP4参照	1-9

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

特許法第30条第2項適用申請有り 1. 日本薬学会第135年会組織委員会発行、日本薬学会第135年会DVD要旨集26W - pm18S、平成27年3月5日 2. 日本薬学会第135年会、平成27年3月26日

(72)発明者 猪原 匡史

日本国京都府京都市左京区吉田本町36番地1 国立大学法人京都大学内

(72)発明者 松本 博樹

日本国東京都江東区新砂3丁目4番10号 日本メジフィジックス株式会社内

(72)発明者 関 育也

日本国東京都江東区新砂3丁目4番10号 日本メジフィジックス株式会社内

Fターム(参考) 4C065 AA03 AA18 BB06 CC09 DD02 EE02 HH02 HH04 HH05 JJ01
 JJ02 KK02 KK04 KK05 LL02 PP01 QQ04
 4C085 HH03 KA29 KB18 KB56 LL13
 4H006 AA02 AC30 BB12 BE53 CN50
 4H049 VN03 VP01 VQ60 VR24 VS02 VS76 VT17 VT30 VT49 VU06
 VU25 VV12 VW02

(注)この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。