

(19) 日本国特許庁(JP)

## 再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02016/140118

発行日 平成30年1月11日(2018.1.11)

(43) 国際公開日 平成28年9月9日(2016.9.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 471/04</b> (2006.01)	C07D 471/04	105E 4C065
<b>A61K 51/04</b> (2006.01)	A61K 51/04	200 4C085
<b>C07F 7/22</b> (2006.01)	C07F 7/22	CSPT 4H006
<b>C07B 59/00</b> (2006.01)	C07B 59/00	4H049

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 26 頁)

出願番号 特願2017-503433 (P2017-503433)	(71) 出願人 504132272 国立大学法人京都大学 京都府京都市左京区吉田本町36番地1
(21) 国際出願番号 PCT/JP2016/055356	
(22) 国際出願日 平成28年2月24日(2016.2.24)	
(31) 優先権主張番号 特願2015-42748 (P2015-42748)	(71) 出願人 000230250 日本メジフィジックス株式会社 東京都江東区新砂3丁目4番10号
(32) 優先日 平成27年3月4日(2015.3.4)	
(33) 優先権主張国 日本国(JP)	(74) 代理人 100091502 弁理士 井出 正威
	(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
	(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

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 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

## (57) 【要約】

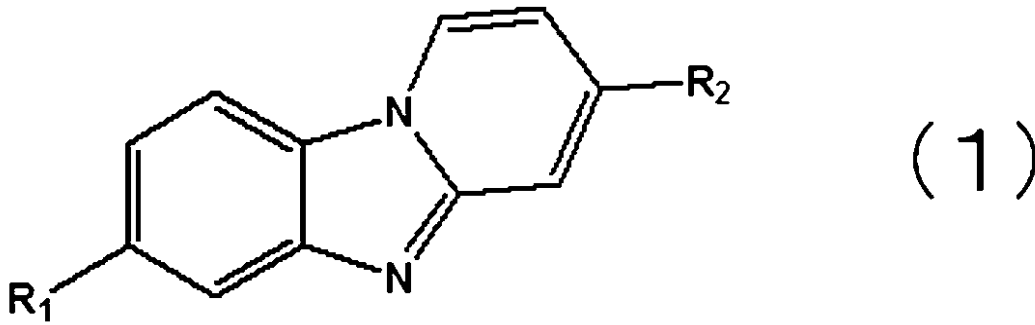
本発明は、所定の一般式で表される放射性ヨウ素標識ピリド [1, 2-a] ベンゾイミダゾール誘導体化合物若しくはその塩、又はこれを含む放射性医薬に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式(1)：

【化 1】



(1)

10

〔式中、R<sub>1</sub>が水素原子であるとき、R<sub>2</sub>は放射性ヨウ素原子又は放射性ヨウ化フェニル基であり、R<sub>1</sub>が放射性ヨウ素原子であるとき、R<sub>2</sub>は水素原子又はフェニル基である〕で表される、放射性ヨウ素標識化合物又はその塩。

【請求項 2】

前記放射性ヨウ化フェニル基は、フェニル基の4位の水素原子が放射性ヨウ素原子で置換された置換基である、請求項1に記載の放射性ヨウ素標識化合物又はその塩。

20

【請求項 3】

前記放射性ヨウ素原子が、<sup>123</sup>I、<sup>124</sup>I、<sup>125</sup>I又は<sup>131</sup>Iである、請求項1又は2に記載の放射性ヨウ素標識化合物又はその塩。

【請求項 4】

請求項1乃至3いずれか1項に記載された放射性ヨウ素標識化合物又はその塩を含む、放射性医薬。

【請求項 5】

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4に記載の放射性医薬。

30

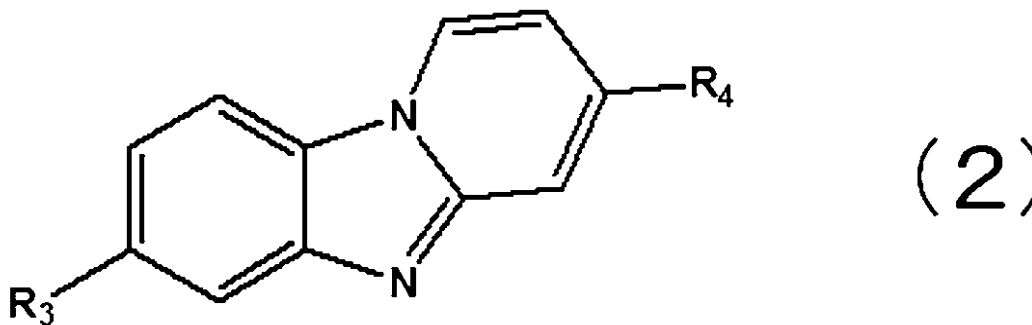
【請求項 6】

請求項1乃至3いずれか1項に記載された放射性ヨウ素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 7】

下記一般式(2)：

【化 2】



(2)

40

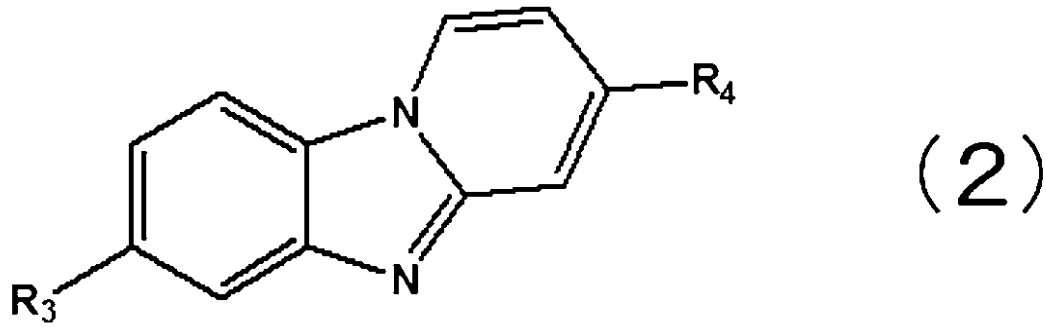
〔式中、R<sub>3</sub>が水素原子であるとき、R<sub>4</sub>はトリアルキルスタニル基、トリアルキルシリル基、トリアルキルスタニル化フェニル基、又はトリアルキルシリル化フェニル基であり、R<sub>3</sub>がトリアルキルスタニル基又はトリアルキルシリル基であるとき、R<sub>4</sub>は水素原子又はフェニル基である〕で表される、化合物又はその塩。

50

## 【請求項 8】

下記一般式(2)：

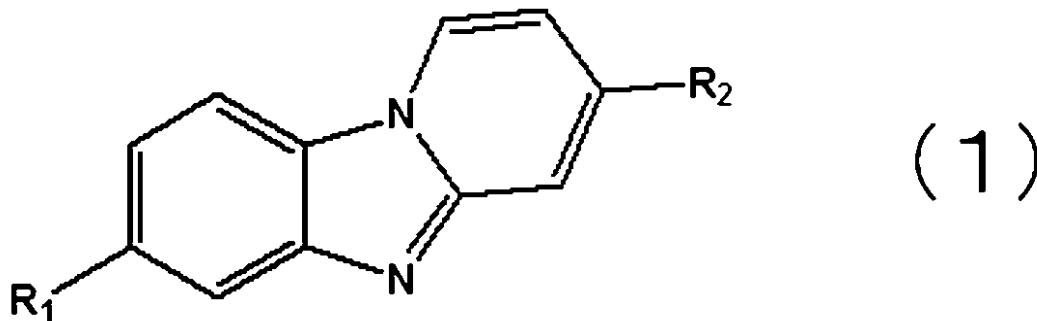
## 【化 3】



10

〔式中、R<sub>3</sub>が水素原子であるとき、R<sub>4</sub>はトリアルキルスタニル基、トリアルキルシリル基、トリアルキルスタニル化フェニル基、又はトリアルキルシリル化フェニル基であり、R<sub>3</sub>が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とき、R<sub>4</sub>は水素原子又はフェニル基である〕で表される化合物又はその塩から、放射性ヨウ素化反応により、下記一般式(1)：

## 【化 4】



20

30

〔式中、R<sub>1</sub>が水素原子であるとき、R<sub>2</sub>は放射性ヨウ素原子又は放射性ヨウ化フェニル基であり、R<sub>1</sub>が放射性ヨウ素原子であるとき、R<sub>2</sub>は水素原子又はフェニル基である〕で表される放射性ヨウ素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】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、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】

40

## 【0002】

アルツハイマー病(AD)脳内には、アミロイド 蛋白(A $\beta$ )を主成分とする老人斑(SP)と、タウ蛋白を主成分とする神経原線維変化(NFT)の蓄積が認められる。NFTの蓄積はSP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。

## 【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、3には、A $\beta$ 及びタウ蛋白の両者に対し結合性を有する化合物が記

50

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などが記載されている。

【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

【発明の概要】

【0006】

しかしながら、上記特許文献1～3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。

【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】

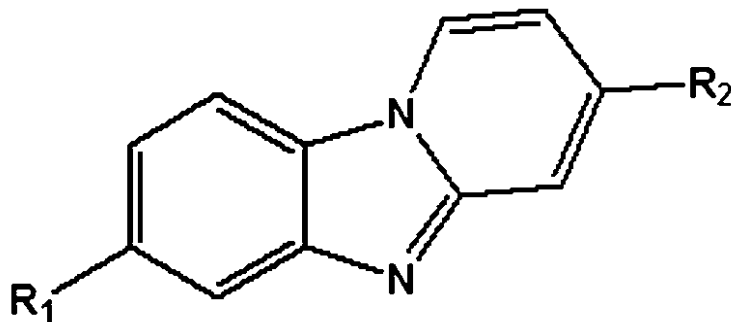
本発明者らは、放射性ヨウ素標識ピリド[1,2-a]ベンゾイミダゾール誘導体化合物により、タウ蛋白への選択的結合性を保持しつつ、白質への非特異的集積を抑えられることを新たに知見し、本発明を完成させた。

【0009】

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

【0010】

【化1】



(1)

【0011】

上記一般式(1)中、R<sub>1</sub>が水素原子であるとき、R<sub>2</sub>は放射性ヨウ素原子又は放射性ヨウ化フェニル基であり、R<sub>1</sub>が放射性ヨウ素原子であるとき、R<sub>2</sub>は水素原子又はフェニル基である。

【0012】

本発明の他の態様は、上記の放射性ヨウ素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、上記の放射性ヨウ素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。

【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。

10

20

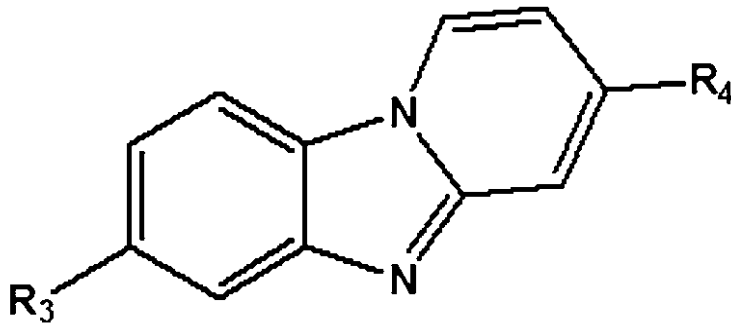
30

40

50

【 0 0 1 5 】

【 化 2 】



(2)

10

【 0 0 1 6 】

上記一般式(2)中、R<sub>3</sub>が水素原子であるとき、R<sub>4</sub>はトリアルキルスタニル基、トリアルキルシリル基、トリアルキルスタニル化フェニル基、又はトリアルキルシリル化フェニル基であり、R<sub>3</sub>が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とき、R<sub>4</sub>は水素原子又はフェニル基である。

【 0 0 1 7 】

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、放射性ヨウ素化反応により、上記一般式(1)で表される放射性ヨウ素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。

20

【 0 0 1 8 】

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 】

【 0 0 1 9 】

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。

【 0 0 2 0 】

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

30

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

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

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

【 図 5 】 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標識合成例を示す図である。Aが7 - [ <sup>1 2 5</sup>I ] ヨード - 3 - フェニルベンゾ [ 4 , 5 ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン ( [ <sup>1 2 5</sup>I ] B I P - 1 ) の合成例を示す図であり、Bが3 - ( 4 - [ <sup>1 2 5</sup>I ] ヨードフェニル ) ベンゾ [ 4 , 5 ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン ( [ <sup>1 2 5</sup>I ] B I P - 2 ) の合成例を示す図であり、Cが7 - [ <sup>1 2 5</sup>I ] ヨードベンゾ [ 4 , 5 ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン ( [ <sup>1 2 5</sup>I ] B I P - 3 ) の合成例を示す図であり、Dが3 - [ <sup>1 2 5</sup>I ] ヨードベンゾ [ 4 , 5 ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン ( [ <sup>1 2 5</sup>I ] B I P - 4 ) の合成例を示す図である。

40

【 図 6 】 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の結果を示す図である。Eは、側頭葉の脳組織切片を用いて放射性ヨウ素標識 B I P - 1 の結合親和性を評価した結果を示す。Fは、前頭葉の脳組織切片を用いて [ <sup>1 2 5</sup>I ] B I

50

P - 1 の結合親和性を評価した結果を示す。G は、側頭葉の脳組織切片を用いて [  $^{125}$ I ] B I P - 2 の結合親和性を評価した結果を示す。H は、前頭葉の脳組織切片を用いて [  $^{125}$ I ] B I P - 2 の結合親和性を評価した結果を示す。I は、側頭葉の脳組織切片を用いて [  $^{125}$ I ] B I P - 3 の結合親和性を評価した結果を示す。J は、前頭葉の脳組織切片を用いて [  $^{125}$ I ] B I P - 3 の結合親和性を評価した結果を示す。K は、側頭葉の脳組織切片を用いて [  $^{125}$ I ] B I P - 4 の結合親和性を評価した結果を示す。L は、前頭葉の脳組織切片を用いて [  $^{125}$ I ] B I P - 4 の結合親和性を評価した結果を示す。

【図 7】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及び免疫染色の結果を示す図である。M はタウ抗体の免疫染色の結果であり、O は A 抗体の免疫染色の結果である。N は、図 6 I の拡大画像である。

【図 8】前頭葉の脳組織切片を用いて [  $^{125}$ I ] B I P - 3 の結合親和性を評価した結果を示す図である。

【図 9】側頭葉の脳組織切片を用いて [  $^{125}$ I ] B I P - 3 の結合親和性を評価した結果を示す図である。

【図 10】脳組織切片全体に対する各脳組織領域におけるタウ、A の免疫陽性部位の割合と、 [  $^{125}$ I ] B I P - 3 の放射能集積部位の割合とを脳組織領域ごとに示す図である。

【図 11】実施例に係る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脳内挙動を比較した結果を示す図である。

【図 12】放射性ヨウ素標識 B I P - 3 の血漿中安定性評価の結果を示す図である。

【図 13】放射性ヨウ素標識 B I P - 3 の血液中代謝物分析の結果を示す図である。

【図 14】放射性ヨウ素標識 B I P - 3 の脳内代謝物分析の結果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0021】

本発明において、「放射性ヨウ素」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、単光子放出コンピューター断層撮影 ( S P E C T ) 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  $^{123}$ I、 $^{124}$ I、 $^{125}$ I 又は  $^{131}$ I であり、核医学画像診断用には  $^{123}$ I が更に好ましい。

【0022】

また、本発明において、「放射性ヨウ化フェニル基」とは、フェニル基の少なくとも 1 の水素原子が放射性ヨウ素原子で置換された置換基であればよいが、フェニル基の 1 の水素原子が放射性ヨウ素原子で置換されたモノヨウ化フェニル基が好ましく、より好ましくは、フェニル基の 2 位、3 位又は 4 位の水素原子が放射性ヨウ素原子で置換されたヨウ化フェニル基であり、フェニル基の 4 位の水素原子が放射性ヨウ素原子で置換された置換基 ( 放射性 4 - ヨウ化フェニル基 ) が更に好ましい。

【0023】

上記一般式 ( 1 ) で表される放射性ヨウ素標識化合物は、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、メタンサルホン酸塩、p - トルエンサルホン酸塩など ) などが挙げられる。また、上記一般式 ( 1 ) で表される化合物又はその塩は水和物であってもよい。

【0024】

本発明に係る放射性ヨウ素標識化合物は、具体的には以下の化合物が挙げられる。

- ・放射性ヨウ素標識 7 - ヨード - 3 - フェニルベンゾ [ 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、 $R_2$  がフェニル基である放射性ヨウ素標識化合物 )

- ・放射性ヨウ素標識 3 - ( 4 - ヨードフェニル ) ベンゾ [ 4 , 5 ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン ( 上記一般式 ( 1 ) 中、 $R_1$  が水素原子であり、 $R_2$  が放射性 4 - ヨウ化フェ

10

20

30

40

50

ニ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 - 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、 $R_1$  が放射性ヨウ素原子であり、 $R_2$  が水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 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、 $R_1$  が水素原子であり、 $R_2$  が放射性ヨウ素原子である放射性ヨウ素標識化合物 )

【 0 0 2 5 】

続いて、上記一般式 ( 1 ) で表される放射性ヨウ素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 ) で表される放射性ヨウ素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ヨウ素化反応を実行することにより、得ることができる。

10

【 0 0 2 6 】

上記一般式 ( 2 ) 中、トリアルキルスタニル基としては、トリ ( C 1 - C 6 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 ( C 1 - C 6 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。

【 0 0 2 7 】

また、本発明において、「トリアルキルスタニル化フェニル基」とは、フェニル基の少なくとも 1 の水素原子がトリアルキルスタニル基で置換された置換基であればよいが、フェニル基の 1 の水素原子がトリアルキルスタニル基で置換されたフェニル基が好ましく、より好ましくは、フェニル基の 2 位、3 位又は 4 位の水素原子がトリアルキルスタニル基で置換されたトリアルキルスタニル化フェニル基であり、フェニル基の 4 位の水素原子がトリアルキルスタニル基で置換された置換基 ( 4 - トリアルキルスタニル化フェニル基 ) が更に好ましい。

20

【 0 0 2 8 】

また、本発明において、「トリアルキルシリル化フェニル基」とは、フェニル基の少なくとも 1 の水素原子がトリアルキルシリル基で置換された置換基であればよいが、フェニル基の 1 の水素原子がトリアルキルシリル基で置換されたフェニル基が好ましく、より好ましくは、フェニル基の 2 位、3 位又は 4 位の水素原子がトリアルキルシリル基で置換されたトリアルキルシリル化フェニル基であり、フェニル基の 4 位の水素原子がトリアルキルシリル基で置換された置換基 ( 4 - トリアルキルシリル化フェニル基 ) が更に好ましい。

30

【 0 0 2 9 】

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 ) で表される放射性ヨウ素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。

【 0 0 3 0 】

上記一般式 ( 2 ) で表される化合物は、例えば、図 1 ~ 4 に示すスキームで調製することができる。

40

【 0 0 3 1 】

放射性ヨウ素化反応は、上記一般式 ( 2 ) で表される化合物又はその塩に対し、放射性ヨウ化アルカリ金属塩を作用させることで実行することができる。放射性ヨウ化アルカリ金属塩は、放射性ヨウ素とアルカリ金属との塩であればよく、例えば、放射性ヨウ化ナトリウム、放射性ヨウ化カリウム等が挙げられる。

【 0 0 3 2 】

上記一般式 ( 2 ) で表される化合物と放射性ヨウ化アルカリ金属塩との反応は、酸性条件下で行い、さらに酸化剤を反応させることにより行なわれる。酸化剤としては、クロロミン - T、過酸化水素、過酢酸等が用いられる。

【 0 0 3 3 】

50

得られた一般式(1)の放射性ヨウ素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。

【0034】

本発明に係る放射性医薬は、上記一般式(1)で表される放射性ヨウ素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)の放射性ヨウ素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ヨウ素標識化合物の濃度は、配合された本放射性ヨウ素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

【0035】

生体に投与された本放射性ヨウ素標識化合物の分布は、公知の方法にて画像化することができ、例えば $[^{123}\text{I}]$ ヨウ素標識化合物の場合は単光子放出コンピューター断層撮影(SPECT)を用いて画像化することができる。このようにして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。

【実施例】

【0036】

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。

20

【0037】

本実施例で用いる略語は、以下のように定義される。

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

BIP-2: 3-(4-ヨードフェニル)ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

BIP-3: 7-ヨードベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

BIP-4: 3-ヨードベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

30

$[^{125}\text{I}]$ BIP-1: 7- $[^{125}\text{I}]$ ヨード-3-フェニルベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

$[^{125}\text{I}]$ BIP-2: 3-(4- $[^{125}\text{I}]$ ヨードフェニル)ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

$[^{125}\text{I}]$ BIP-3: 7- $[^{125}\text{I}]$ ヨードベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

$[^{125}\text{I}]$ BIP-4: 3- $[^{125}\text{I}]$ ヨードベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

$[^{123}\text{I}]$ BIP-1: 7- $[^{123}\text{I}]$ ヨード-3-フェニルベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

40

$[^{123}\text{I}]$ BIP-2: 3-(4- $[^{123}\text{I}]$ ヨードフェニル)ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

$[^{123}\text{I}]$ BIP-3: 7- $[^{123}\text{I}]$ ヨードベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

$[^{123}\text{I}]$ BIP-4: 3- $[^{123}\text{I}]$ ヨードベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

【0038】

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、 $[^{125}\text{I}]$ ヨウ化ナトリウムは、MP Biomedical, Inc及び株式会社パーキン

50



エルマー・ジャパン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ー装置には、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システム（E P C L C - W - P r e p 2 X Y ; 送液ポンプ（ミキサー内蔵）：N o . 5 8 0 D、検出器（波長固定型）：p r e p U V - 2 5 4 W、フラクションコレクター：F R - 2 6 0）を使用し、H I - F L A S H C O L U M N（充填材：シリカゲル S i O H , ポアサイズ：60 オングストローム, 粒子径：40  $\mu$ m, カラムサイズ：Lあるいは2 L）及び I N J E C T C O L U M N（充填材：シリカゲル S i O H , ポアサイズ：60 オングストローム, 粒子径：40  $\mu$ m, カラムサイズ：MあるいはL）を装着した。NMRは、日本電子社製の J N M - A L 4 0 0 の N M R 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（ $\delta$ ）上の p p m 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 : ダブルレット、dd : ダブルダブルレット、ddd : トリプルダブルレット、m : マルチプレット）を用いて示した。

質量分析は、大気圧化学イオン化（A P C I - M S）法では、株式会社島津製作所製の L C M S - 2 0 1 0 E V を用い、電子イオン化質量分析（E I - M S）では、日本電子株式会社製の G C m a t e I I を用いて測定した。

また、本実施例において、「室温」は 25  $^{\circ}$ C 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 W a l l a c W I Z A R D 1 4 7 0 を用いた。

#### 【0039】

（実施例1）3 - フェニル - 7 - （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（放射性ヨウ素標識 B I P - 1 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 B I P - 1 の標識前駆体化合物（化合物9）を得た。

#### 【0040】

##### 2 - ブロモ - 4 - フェニルピリジン（化合物7）の合成

ジメチルアミノエタノール（D M A E , 1 . 5 0 m L , 1 5 . 0 m m o l）をヘキサン（20 . 0 m L）に溶解し、氷冷下で撹拌した。n - ブチルリチウム（2 . 5 m o l / L ヘキサン溶液, 1 2 . 0 m L , 3 0 . 0 m m o l）を氷冷下で少しずつ滴下し、そのまま30分間撹拌した。4 - フェニルピリジン（7 7 6 m g , 5 . 0 0 m m o l）のヘキサン溶液（30 . 0 m L）を氷冷下で少しずつ滴下し、そのまま1時間撹拌した。反応溶液を - 7 8  $^{\circ}$ C に冷却した後、四臭化炭素（6 . 3 0 g , 1 8 . 0 m m o l）のヘキサン溶液（1 5 . 0 m L）を少しずつ滴下し、そのまま50分間撹拌した。氷冷下で精製水を加えて反応を停止した後、酢酸エチル（1 0 0 m L  $\times$  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 / 4（体積比））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7を収量 6 4 5 m g（収率 5 5 . 1 %）で得た。

$^1$ H - N M R（400 M H z , 重クロロホルム） $\delta$  8 . 3 8（d , J = 5 . 2 H z , 1 H）, 7 . 6 6 - 7 . 6 7（m , 1 H）, 7 . 5 6 - 7 . 5 8（m , 2 H）, 7 . 4 2 - 7 . 4 9（m , 4 H）。

#### 【0041】

##### 7 - ブロモ - 3 - フェニルベンゾ [ 4 , 5 ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン（化合物8）の合成

化合物7（6 4 5 m g , 2 . 7 5 m m o l）をキシレン（30 . 0 m L）に溶解し、2 , 4 - ジブロモアニリン（6 9 0 m g , 2 . 7 5 m m o l）、ヨウ化銅（I）（1 0 5 m g , 0 . 5 5 0 m m o l）、炭酸セシウム（2 . 6 7 g , 8 . 2 6 m m o l）及び1 , 1 0 - フェナントリン（1 9 8 m g , 1 . 1 0 m m o l）を加えた後、撹拌下、2 4 時間加熱還流させた。反応溶液を室温に戻し、酢酸エチル（1 0 0 m L  $\times$  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(1/4(体積比))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78.4mg(収率8.80%)で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 重クロロホルム) 8.47(d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 8.08(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.77(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.72(d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 7.45-7.55(m, 4H), 7.19(d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H)。

【0042】

3-フェニル-7-(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(化合物9)の合成

化合物8(95.0mg, 0.294mmol)を1,4-ジオキサン(20.0mL)に溶解し、ビス(トリブチルスズ)(295 $\mu\text{L}$ , 0.588mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(146mg, 0.126mmol)及びトリエチルアミン(16.0mL)を加えて、攪拌下、3時間加熱還流させた。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(1/2(体積比))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26.7mg(収率17.0%)で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 重クロロホルム) 8.48(d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 8.08(s, 1H), 7.87-7.89(m, 2H), 7.72(d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 7.44-7.53(m, 4H), 7.12(dd,  $J=7.2, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 0.87-1.63(m, 27H)。

【0043】

(実施例2)BIP-1(化合物10)の合成

図1に示すスキームに沿って、BIP-1の非放射性化合物(化合物10)を得た。

実施例1に示す方法で得られた化合物9(24.7mg, 0.0463mmol)をクロロホルム(15.0mL)に溶解し、ヨウ素のクロロホルム溶液(50.0mg/mL)を1.00mL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させた後、クロロホルム(50.0mL $\times$ 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(1/2(体積比))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10(BIP-1)を収量10.3mg(収率60.2%)で得た。また、BIP-1は、4-フェニルピリジンからの4段階の反応で0.496%の収率で得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 9.18(d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 8.19-8.22(m, 2H), 7.93-7.99(m, 3H), 7.66(dd,  $J=8.4, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.51-7.57(m, 2H), 7.46-7.51(m, 2H)。

HRMS(EI)m/z calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{IN}_2(\text{M}^+)$  369.9967, found 369.9960。

【0044】

(実施例3)3-(4-(トリブチルスタニル)フェニル)ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(放射性ヨウ素標識BIP-2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-2の標識前駆体化合物(化合物13)を得た。

【0045】

3-プロモベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(化合物11)の合成

2-プロモアニリン(855mg, 5.00mmol)をキシレン(5.00mL)に溶解し、2,4-ジプロモピリジン(1.41g, 6.00mmol)、ヨウ化銅(I)(191mg, 1.00mmol)、炭酸セシウム(4.89g, 15.0mmol)及び1,10-フェナントリン(360mg, 2.00mmol)を加えた後、攪拌下、9.5時間加熱還流させた。反応溶液を室温に戻し、酢酸エチル(100mL $\times$ 2)で抽

10

20

30

40

50

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(1/4(体積比))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11を収量615mg(収率50.0%)で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 重クロロホルム) 8.32(d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.94(d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.86-7.90(m, 2H), 7.56(dd,  $J=7.3, 7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.41(dd,  $J=7.3, 7.3\text{Hz}$ , 1H), 6.96(dd,  $J=7.1, 1.8\text{Hz}$ , 1H)。

【0046】

3-(4-プロモフェニル)ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(化合物12)の合成

化合物11(123mg, 0.500mmol)をトルエン(5.00mL)及びエタノール(5.00mL)に溶解し、4-プロモベンゼンボロン酸(100mg, 0.500mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(58.0mg,  $5.00 \times 10^{-2}$ mmol)及び炭酸カリウム(14.0mg, 0.100mmol)を加えた後、攪拌下、11時間加熱還流させた。反応溶液を室温に戻した後、酢酸エチル(100mL $\times$ 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(1/4(体積比))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12を収量90.0mg(収率55.9%)で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ) 9.18(d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 8.35(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.02(s, 1H), 7.91(d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 7.82(d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.74(d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 7.52(dd,  $J=7.3, 7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.37-7.42(m, 2H)。

【0047】

3-(4-(トリブチルスタニル)フェニル)ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(化合物13)の合成

化合物12(90.0mg, 0.280mmol)を1,4-ジオキサン(5.00mL)に溶解し、ビス(トリブチルスズ)(280 $\mu$ L, 0.560mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(139mg, 0.120mmol)及びトリエチルアミン(5.00mL)を加えて、攪拌下、5時間加熱還流させた。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(1/4(体積比))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13を収量70.0mg(収率47.0%)で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 重クロロホルム) 8.46(d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 7.87-7.95(m, 3H), 7.50-7.68(m, 5H), 7.36(dd,  $J=8.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.14(dd,  $J=7.1, 1.1\text{Hz}$ , 1H)。

【0048】

(実施例4)BIP-2(化合物14)の合成

図2に示すスキームに沿って、BIP-2の非放射性化合物(化合物14)を得た。

実施例3に示す方法で得られた化合物13(70.0mg, 0.130mmol)をクロロホルム(30.0mL)に溶解し、ヨウ素のクロロホルム溶液(50.0mg/mL)を5.00mL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させた後、クロロホルム(100mL $\times$ 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(1/4(体積比))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14(BIP-2)を収量10.0mg(収率20.6%)で得た。また、化合物BIP-2は、2-プロモアニリンからの4段階の反応で2.71%の収率で得られ

10

20

30

40

50

た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 9.60 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1 H), 8.63 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.00 - 8.04 (m, 3 H), 7.95 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 7.86 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 7.80 (dd,  $J = 7.1, 7.1$  Hz, 1 H), 7.68 (dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 1 H)。

HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{IN}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 369.9967, found 369.9970。

【0049】

(実施例5) 7-(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(放射性ヨウ素標識BIP-3の標識前駆体化合物)の合成 10

図3に示すスキームに沿って、放射性ヨウ素標識BIP-3の標識前駆体化合物(化合物16)を得た。

【0050】

7-プロモベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(化合物15)の合成

2,5-ジプロモアニリン(1.24 g, 5.00 mmol)をキシレン(5.00 mL)に溶解し、2-プロモピリジン(585  $\mu\text{L}$ , 6.00 mmol)、ヨウ化銅(I)(190 mg, 1.00 mmol)、炭酸セシウム(4.89 g, 15.0 mmol)及び1,10-フェナントリン(360 mg, 2.00 mmol)を加えた後、攪拌下、22時間加熱還流させた。反応溶液を室温に戻し、酢酸エチル(100 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(体積比))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15を収量834 mg(収率67.8%)で得た。 20

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 重クロロホルム) 9.12 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1 H), 8.31 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 8.01 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1 H), 7.69 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1 H), 7.60 - 7.64 (m, 1 H), 7.52 (dd,  $J = 8.7, 1.7$  Hz, 1 H), 7.06 (dd,  $J = 6.7, 6.7$  Hz, 1 H)。

【0051】

7-(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(化合物16)の合成 30

化合物15(834 mg, 3.39 mmol)を1,4-ジオキサン(10.0 mL)に溶解し、ビス(トリブチルスズ)(3.40 mL, 6.78 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(1.69 g, 1.46 mmol)及びトリエチルアミン(10.0 mL)を加えて、攪拌下、6時間加熱還流させた。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(1/4(体積比))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16を収量510 mg(収率32.8%)で得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 重クロロホルム) 8.46 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.88 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 7.69 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1 H), 7.45 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 7.40 - 7.42 (m, 1 H), 6.84 (dd,  $J = 7.0, 7.0$  Hz, 1 H), 0.87 - 1.64 (m, 27 H)。

【0052】

(実施例6) BIP-3(化合物17)の合成 40

図3に示すスキームに沿って、BIP-3の非放射性化合物(化合物17)を得た。

実施例5に示す方法で得られた化合物16(510 mg, 1.11 mmol)をクロロホルム(100 mL)に溶解し、ヨウ素のクロロホルム溶液(50.0 mg/mL)を10.0 mL加えて室温で11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 50

止させた後、クロロホルム (100 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 (体積比)) 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 17 (BIP-3) を収量 210 mg (収率 64.2%) で得た。また、BIP-3 は、2, 5-ジプロモアニリンからの 3 段階の反応で 14.3% の収率で得られた。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 9.10 (dd,  $J = 6.7, 0.9$  Hz, 1H), 8.17 - 8.19 (m, 2H), 7.59 - 7.70 (m, 3H), 7.05 (dd,  $J = 6.7, 6.7$  Hz, 1H)。

HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{IN}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 293.9654, found 293.9660。

#### 【0053】

(実施例 7) 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(放射性ヨウ素標識 BIP-4 の標識前駆体化合物)の合成

図 4 に示すスキームに沿って、放射性ヨウ素標識 BIP-4 の標識前駆体化合物(化合物 18)を得た。

実施例 3 に示す方法で得られた化合物 11 (182 mg, 0.740 mmol) を 1, 4-ジオキサン (10.0 mL) に溶解し、ビス(トリブチルスズ) (741  $\mu\text{L}$ , 1.48 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (368 mg, 0.320 mmol) 及びトリエチルアミン (10.0 mL) を加えて、攪拌下、19.5 時間加熱還流させた。反応終了後に溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル/ヘキサン (1/4 (体積比)) 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 18 を収量 140 mg (収率 41.3%) で得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 重クロロホルム) 8.29 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 7.76 - 7.86 (m, 3H), 7.44 (dd,  $J = 8.2, 8.2$  Hz, 1H), 7.26 (dd,  $J = 8.0, 8.0$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 0.79 - 1.60 (m, 27H)。

#### 【0054】

(実施例 8) BIP-4 (化合物 19) の合成

図 4 に示すスキームに沿って、BIP-4 の非放射性化合物(化合物 19)を得た。

実施例 7 に示す方法で得られた化合物 18 (140 mg, 0.310 mmol) をクロロホルム (30.0 mL) に溶解し、ヨウ素のクロロホルム溶液 (50.0 mg/mL) を 5.00 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させた後、クロロホルム (100 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 (1/4 (体積比)) 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 19 を収量 50.0 mg (収率 55.7%) で得た。また、BIP-4 は、2-プロモアニリンからの 3 段階の反応で 11.5% の収率で得られた。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.91 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 8.31 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.53 (ddd,  $J = 7.1, 7.1, 0.9$  Hz, 1H), 7.39 (ddd,  $J = 8.2, 8.2, 0.9$ , 1H), 7.28 (dd,  $J = 7.1, 1.6$  Hz, 1H)。

HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{IN}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 293.9654, found 293.9652。

#### 【0055】

(実施例 9) [ $^{125}\text{I}$ ]BIP-1 ~ 4 の合成

図 5 に示すスキームに沿って、[ $^{125}\text{I}$ ]BIP-1 ~ 4 を得た。具体的には、[ $^{125}\text{I}$ ]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、1 mol/L 塩酸 (100  $\mu\text{L}$ )、3% (v/v) 過酸化水素水溶液 (100  $\mu\text{L}$ ) に、実施例 1 に示す方法で得られた化合物 9、実施例 5 に示す方法で得られた化

10

20

30

40

50

合物 16、実施例 7 に示す方法で得られた化合物 18 のエタノール溶液、又は、実施例 3 に示す方法で得られた化合物 13 の 0.1% (v/v) 酢酸含有メタノール溶液 (1.00 mg/mL, 200  $\mu$ L) を加えた。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  $\mu$ L) を加え、反応を停止させた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200  $\mu$ L) を加え、反応液を中和した後、酢酸エチルで抽出した。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。実施例 2、4、6、8 に示す方法で得られた対応する非放射性化合物 BIP-1 ~ 4 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、酢酸エチルで抽出した。HPLC は株式会社島津製作所製 LC-20AD 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 を使用した。HPLC 用カラムにはナカライテスク株式会社製 COSMOSIL 5C<sub>18</sub>-AR-II (4.6 mm I.D.  $\times$  150 mm) を使用した。逆相 HPLC の移動相及び保持時間は表 1 に示す。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。[<sup>125</sup>I] BIP-1 ~ 4 の各化合物を放射化学的収率 45 ~ 85%、放射化学的純度 99% 以上で得た。

【0056】

【表 1】

表 1

化合物	移動相(体積比)	保持時間(分)
[ <sup>125</sup> I] BIP-1	アセトニトリル/水=6/4	13.5
[ <sup>125</sup> I] BIP-2	アセトニトリル/水=35/65 (0.1v/v% トリフルオロ酢酸)	6.29
[ <sup>125</sup> I] BIP-3	アセトニトリル/水=5/5	8.55
[ <sup>125</sup> I] BIP-4	アセトニトリル/水=5/5	7.12

【0057】

(実施例 10) [<sup>123</sup>I] BIP-1 ~ 4 の合成

実施例 9 において、[<sup>125</sup>I] ヨウ化ナトリウムに代えて [<sup>123</sup>I] ヨウ化ナトリウム (111 MBq / 10  $\mu$ L) を 37 ~ 111 MBq 使用した以外は、同様にして、[<sup>123</sup>I] BIP-1 ~ 4 を得た。

【0058】

[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  $\mu$ m) は、京都大学医学研究科より提供されたものを使用した。キシレン洗浄 (15 分  $\times$  2)、エタノール (1 分  $\times$  2)、90 体積% エタノール水溶液 (1 分  $\times$  1)、80 体積% エタノール水溶液 (1 分  $\times$  1)、70 体積% エタノール水溶液 (1 分  $\times$  1) 及び精製水洗浄 (2.5 分  $\times$  2) をすることで脱パラフィン処理を行った。実施例 9 に示す方法で得られた [<sup>125</sup>I] BIP-1 ~ 4 の 10 体積% あるいは 50 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

10

20

30

40

50

積%エタノール水溶液(2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12時間露光させ、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。

【0059】

図6にその結果を示す。図6E、Fは、 $[^{125}\text{I}]$ BIP-1を用いた結果を示し、図6G、Hは、 $[^{125}\text{I}]$ BIP-2を用いた結果を示し、図6I、Jは、 $[^{125}\text{I}]$ BIP-3を用いた結果を示し、図6K、Lは、 $[^{125}\text{I}]$ BIP-4を用いた結果を示す。図6E、G、I、Kは側頭葉の脳組織切片を用いた結果を示し、図6F、H、J、Lは前頭葉の脳組織切片を用いた結果を示す。図6F、Hに示すとおり、 $[^{125}\text{I}]$ BIP-1及び $[^{125}\text{I}]$ BIP-2は、いずれも前頭葉の脳組織切片に放射能集積を認めなかったことから、アミロイド蛋白(A)への結合親和性は低いことが示された。一方で、図6E、Gに示す通り、 $[^{125}\text{I}]$ BIP-1及び $[^{125}\text{I}]$ BIP-2の側頭葉の脳灰白質への放射能集積は維持されており、タウに対する結合親和性を有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。さらに、図6I、J、K、Lで示す通り、 $[^{125}\text{I}]$ BIP-3及び $[^{125}\text{I}]$ BIP-4においても、 $[^{125}\text{I}]$ BIP-1及び $[^{125}\text{I}]$ BIP-2と同等の画像を得た。

以上の結果より、 $[^{125}\text{I}]$ BIP-1~4は、Aに比べてタウに対する選択的結合性を有しており、さらに、白質への非特異的集積が低かったことから、タウイメージングプローブの骨格として有望である可能性が示された。

【0060】

(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で使用した脳切片に近接する切片を用いて、老人斑(SP)及び神経原線維変化(NFT)の染色を行った。SPの免疫染色における1次抗体には、抗A<sub>1-42</sub>モノクローナル抗体(BC05, WAKO社製)を、NFTの免疫染色における抗体には、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た。抗原の賦活化には0.01mol/Lクエン酸緩衝液(pH6.0)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-Tween20(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-Tween20(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-Tween20(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。

【0061】

図7Mはタウ抗体の免疫染色の結果であり、図7OはA抗体の免疫染色の結果である。図7Nは、図6Iの拡大画像である。 $[^{125}\text{I}]$ BIP-3によって得られた側頭葉におけるインビトロオートラジオグラフィの拡大画像を、タウ及びAの免疫染色画像と比較した結果、 $[^{125}\text{I}]$ BIP-3の側頭葉における脳組織切片上への放射能集積(図7N)は、Aの蓄積(図7O)に比べて、タウの蓄積(図7M)に対応したことから、 $[^{125}\text{I}]$ BIP-3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。

【0062】

$[^{125}\text{I}]$ BIP-3に関しては、Multi Gaugeを用いて脳組織切片上に集積した放射能を定量解析し、タウ及びAの免疫染色陽性部位との相関関係を評価した。

図 8 に示すように、前頭葉を a . 帯状回、 b . 直回、 c . 下前頭回、 d . 上前頭回の 4 箇所、図 9 に示すように、側頭葉を e . 横側頭回、 f . 上側頭回、 g . 中側頭回、 h . 下前頭回、 i . 海馬傍回、 j . 海馬の 6 箇所に分類した。タウ及び A の免疫染色陽性部位が各部位の全体の面積に占める割合を算出した結果、前頭葉には A のみが蓄積していることが定量的に示された ( 図 10 a ~ d ) 。一方で、側頭葉には、A に比べてタウの免疫染色陽性部位の割合の方が高いことが示された ( 図 10 e ~ j ) 。タウ及び A の免疫染色陽性部位の割合と [ <sup>125</sup>I ] B I P - 3 の放射能集積を比較した結果、 [ <sup>125</sup>I ] B I P - 3 は、前頭葉への放射能集積は低く ( 図 10 a ~ d ) 、側頭葉への放射能集積は前頭葉の放射能集積に比べて高かったことから ( 図 10 e ~ j ) 、 [ <sup>125</sup>I ] B I P - 3 の脳組織切片上への放射能集積は、A に比べてタウの蓄積割合に相関していることが示された。

10

【 0 0 6 3 】

[ 評価 2 ] 脳内挙動の比較

実施例 9 に示す方法で得られた [ <sup>125</sup>I ] B I P - 1 ~ 4 を 10 体積 % エタノール及び 0 . 1 体積 % T w e e n 8 0 を含む生理食塩水で希釈した。1 群 5 匹の 5 週齢 d d Y 系雄性マウス ( 2 6 - 2 8 g ) に、尾静脈より 1 匹あたり 2 5 . 0 - 3 7 . 5 k B q ( 1 0 0 μ L ) の [ <sup>125</sup>I ] B I P - 1 ~ 4 をそれぞれ投与し、2、10、30、60 分後に屠殺、採血後、脳を取り出し、重量と放射能を測定した。また、 [ <sup>125</sup>I ] B I P - 3 に関しては、主要な臓器を摘出し、重量と放射能を測定した。

20

【 0 0 6 4 】

その結果を表 2 及び図 1 1 に示す。表 2 中、投与後時間に応じて示す数値は、% I D / g の平均値であり、括弧内は標準偏差 ( S D ) を示す。 [ <sup>125</sup>I ] B I P - 1 ~ 4 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。なかでも、 [ <sup>125</sup>I ] B I P - 3 の投与後 2 分における脳内放射能 ( B r a i n <sub>2 m i n</sub> ) は、4 . 7 4 % I D / g であった。また、 [ <sup>125</sup>I ] B I P - 3 は、投与後 2 分と 6 0 分における脳内放射能の比 ( B r a i n <sub>2 m i n</sub> / 6 0 m i n ) が 7 9 . 0 であり、良好な脳内挙動を有することが示された。

【 0 0 6 5 】

【 表 2 】

30

表 2

化合物	投与後時間(分)				Brain <sub>2min</sub> / 60min
	2	10	30	60	
[ <sup>125</sup> I]BIP-1	3.51 (0.20)	2.14 (0.21)	0.65 (0.06)	0.23 (0.03)	15.3
[ <sup>125</sup> I]BIP-2	2.73 (0.37)	1.73 (0.39)	0.57 (0.07)	0.26 (0.05)	10.4
[ <sup>125</sup> I]BIP-3	4.74 (0.57)	0.65 (0.07)	0.12 (0.01)	0.06 (0.01)	79.0
[ <sup>125</sup> I]BIP-4	2.37 (0.18)	0.36 (0.05)	0.09 (0.01)	0.06 (0.01)	39.5

40

【 0 0 6 6 】

また、 [ <sup>125</sup>I ] B I P - 3 の体内放射能分布実験を行った結果を表 3 に示す。表 3 中、投与後時間に応じて示す数値は、胃及び甲状腺が % I D の平均値であり、それ以外の組織が % I D / g の平均値であり、括弧内は標準偏差 ( S D ) を示す。投与 2 分後の腎臓への取り込み ( 2 3 . 7 % I D / g ) と肝臓への取り込み ( 1 9 . 9 % I D / g ) は同程度であった。また、投与 6 0 分後の腸への取り込みが 2 9 . 4 % I D / g であり、徐々に

50



肝臓から腸へ排泄される挙動が示された。また、甲状腺への取り込みが投与60分後も0.22% IDであり、脱ヨウ素に伴う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。

【0067】

【表3】

表3

組織	投与後時間(分)			
	2	10	30	60
血液	5.20 (0.44)	2.94 (0.41)	1.30 (0.16)	1.11 (0.53)
肝臓	19.9 (1.39)	14.4 (2.14)	6.29 (0.45)	5.25 (0.95)
腎臓	23.7 (2.44)	12.2 (1.55)	10.3 (5.11)	8.99 (4.47)
腸	5.41 (0.62)	11.6 (2.43)	21.4 (5.69)	29.4 (7.49)
脾臓	4.76 (0.39)	1.34 (0.28)	0.58 (0.16)	0.71 (0.11)
膵臓	5.36 (0.91)	1.49 (0.47)	0.78 (0.47)	0.75 (0.30)
心臓	7.66 (1.21)	1.66 (0.75)	0.97 (0.26)	0.83 (0.24)
肺	29.7 (4.63)	6.32 (1.16)	1.91 (0.29)	1.45 (0.23)
胃	2.70 (0.56)	6.73 (1.64)	5.34 (1.26)	4.42 (2.43)
脳	4.74 (0.57)	0.65 (0.07)	0.12 (0.01)	0.06 (0.01)
甲状腺	0.09 (0.03)	0.06 (0.02)	0.13 (0.03)	0.22 (0.03)

10

20

【0068】

[評価3] [  $^{125}\text{I}$  ] BIP-3の血漿中安定性評価

ddYマウス(5週齢、体重25-28g)をイソフルランで麻酔して心臓採血を行った。採取した血液は4000×gで10分間遠心分画し、上清を回収した。実施例9に示す方法で得られた[  $^{125}\text{I}$  ] BIP-3(188kBq、10.0μL、エタノール溶液)及びマウス血漿サンプル(200μL)を混合した。37℃で1時間インキュベートし、アセトニトリル(400μL)を加えてから4000×gで10分間遠心分画した。上清を回収してCosmonice Filter(S)(0.45μm、4mm)(ナカライテスク株式会社)で処理した後、逆相HPLCで分析した。なお、HPLCの分析条件は、実施例9で使用した条件と同様である。

30

【0069】

マウス血漿中における[  $^{125}\text{I}$  ] BIP-3の安定性を評価した。マウス血漿中で1時間インキュベートしたサンプルを逆相HPLCで分析した結果、未変化体のピークのみが検出された(図12)。以上より、[  $^{125}\text{I}$  ] BIP-3は、マウス血漿中においては1時間まで安定に存在することが示された。

40

【0070】

[評価4] Log P値測定

1-オクタノール(3.00mL)及び0.1mol/Lリン酸緩衝液(pH7.4, 3.00mL)が入った遠心管に実施例9に示す方法で得られた[  $^{125}\text{I}$  ] BIP-1~4(125kBq)を加え、2分間vortexした後、4,000×gで10分間遠心分離した。各層から500μLずつ溶液を採取した後、それぞれの放射能を測定し、1-オクタノール/リン酸緩衝液の放射能比から分配係数を求めた。結果を表4に示す。

50

【 0 0 7 1 】

【 表 4 】

## 表4

化合物	Log P
[ <sup>125</sup> I]BIP-1	2.64
[ <sup>125</sup> I]BIP-2	2.61
[ <sup>125</sup> I]BIP-3	3.22
[ <sup>125</sup> I]BIP-4	2.35

10

20

【 0 0 7 2 】

[ 評 価 5 ] [ <sup>1 2 3</sup> I ] B I P - 3 の 血 液 中 代 謝 物 分 析

30

正常マウスとして5週齢、雄性のddYマウスを用いた。実施例10に示す方法で得られた[<sup>1 2 3</sup>I]BIP-3の0.1体積% Tween 80及び10体積%エタノールを含有した生理食塩水を尾静脈より投与した(3.70 MBq、100 μL)。投与後2分、10分、30分後に屠殺し、ヘパリンナトリウム注(ニプロファーマ社製)で内壁をコーティングした試験管に血液を採取した。血液は放射能を測定後4℃、4000×gで5分間遠心し、血漿と細胞成分に分離した。得られた血漿の2倍の体積のメタノールを加えてタンパクを変性させ、4℃、4000×gで5分間遠心した。得られた上清はCosmonice Filter(S)(0.45 μm, 4mm)(ナカライテスク株式会社)を通し、逆相HPLCにて分析した。なお、HPLCの分析条件は、実施例9で使用した条件と同様である。

40

【 0 0 7 3 】

結果を図13及び表5に示す。表5中、未変化体の割合は、試験数3の平均値±標準誤差で示す。[<sup>1 2 3</sup>I]BIP-3は、マウスに投与後、未変化体に比べて水溶性の高い代謝物が生成することが示唆された(図13)。また、未変化体は表5に示す割合で血液中に存在していた。

【 0 0 7 4 】

【表5】

## 表5

投与後時間 (分)	未変化体の割合
2	83.1 ± 7.7
10	23.6 ± 2.2
30	8.4 ± 1.1

10

## 【0075】

[評価6] [  $^{123}\text{I}$  ] BIP-3の脳内代謝物分析

正常マウスとして5週齢、雄性のddYマウスを用いた。実施例10に示す方法で得られた[  $^{123}\text{I}$  ] BIP-3の0.1体積% Tween 80及び10体積%エタノールを含有した生理食塩水を尾静脈より投与し(3.70 MBq, 100  $\mu\text{L}$ )、2分後に屠殺、脳を摘出してメタノール(2.00 mL)及びTBS(2.00 mL)中でホモジナイズし、4000  $\times$  g、4 で10分間遠心分離後、上清を採取した。得られた上清はCosmonice Filter(S)(0.45  $\mu\text{m}$ , 4 mm)(ナカライテスク株式会社)を通し、逆相HPLCにて分析した。なお、HPLCの分析条件は、実施例9で使用した条件と同様である。

20

## 【0076】

結果を図14に示す。脳ホモジネートを逆相HPLCによって分析した結果、未変化体のシグナルピークのみが検出されたことから、[  $^{123}\text{I}$  ] BIP-3は、マウス脳内において安定に存在していることが示された。また、血液サンプル中において検出された代謝物は、脳へ移行しないことが示唆された。

30

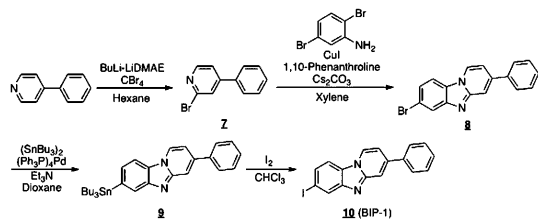
## 【0077】

以上に示す結果から、本発明に係る放射性ヨウ素標識化合物は、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た。

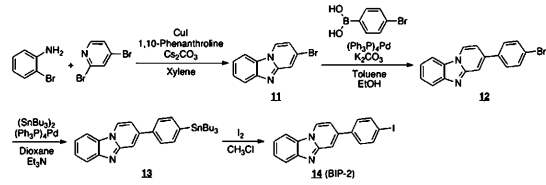
## 【0078】

この出願は、2015年3月4日に出願された日本出願特願2015-042748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。

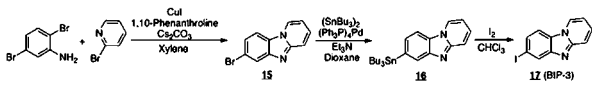
【 図 1 】



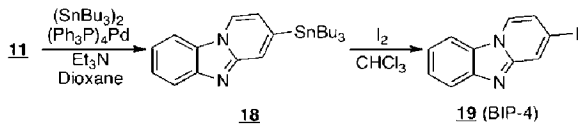
【 図 2 】



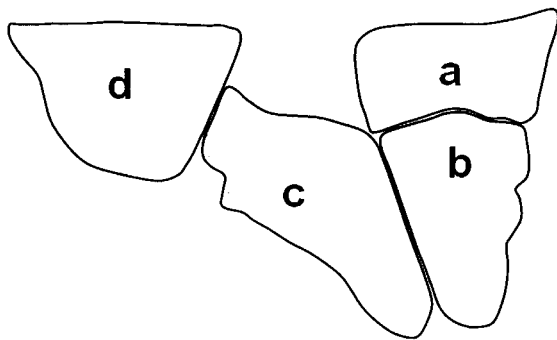
【 図 3 】



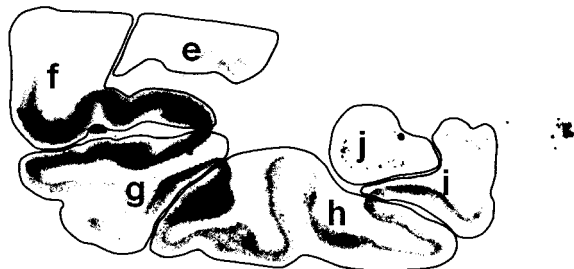
【 図 4 】



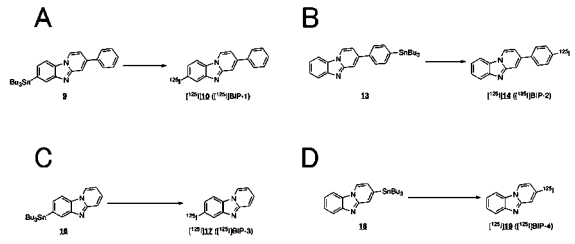
【 図 8 】



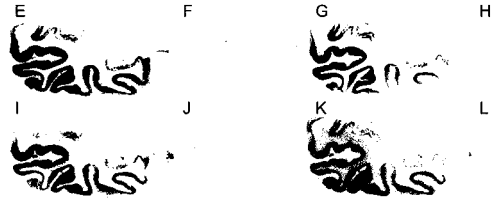
【 図 9 】



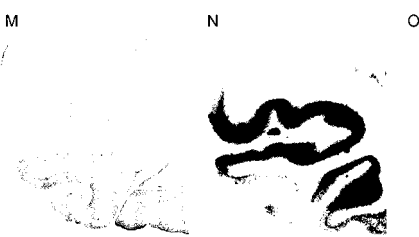
【 図 5 】



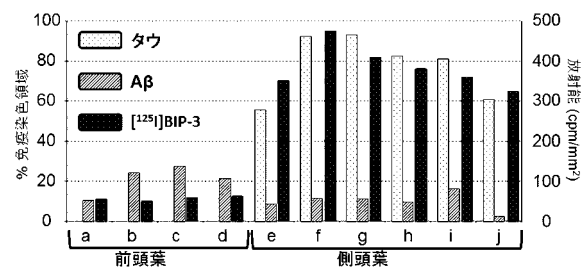
【 図 6 】



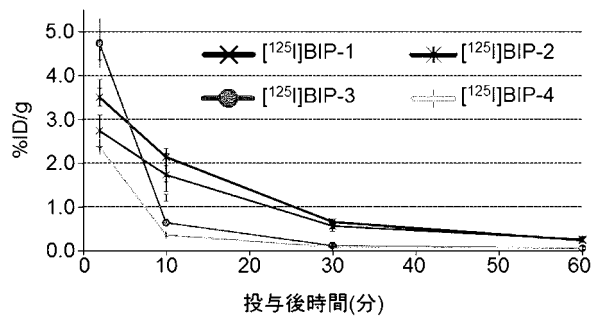
【 図 7 】



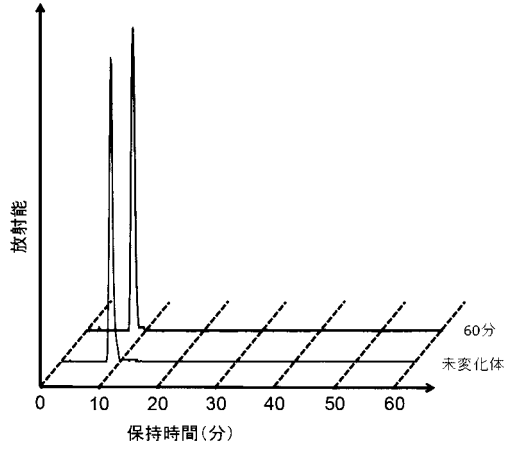
【 図 10 】



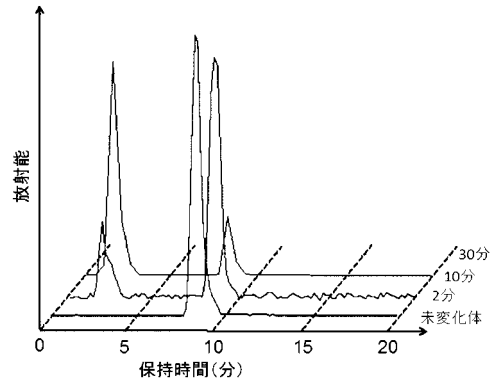
【 図 11 】



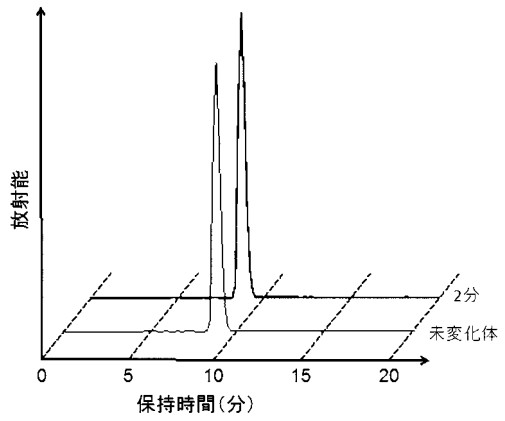
【 図 1 2 】



【 図 1 3 】



【 図 1 4 】



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2016/055356
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> 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>B. FIELDS SEARCHED</b> 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)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
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 [0871], compound T639; paragraph [0889], compound T666; paragraph [1115], compound T-671; paragraphs [0015] to [0029] & US 2011/0182812 A1 & WO 2011/119565 A1 entire text; particularly, page 36, compound T663; page 37, compound T662; page 156, compound T639; page 158, compound T666; page 194, compound T-671; paragraphs [0015] to [0029] & EP 2550255 A1 & CN 102985411 A & KR 10-2013-0020781 A	1-8
<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/JP2016/055356

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	1-8
A	WO 2013/176698 A1 (ELI LILLY AND CO.), 28 November 2013 (28.11.2013), entire text; particularly, tables 2 to 4; tables of paragraphs [0206], [0208]; paragraphs [0065] to [0076] & JP 2015-517572 A & US 2012/0302755 A1 & EP 2852572 A1 & KR 10-2015-0002854 A & CN 104781234 A	1-8
P,X	Kenji MATSUMURA et al., "Development of novel radioiodinated benzoimidazopyridine derivatives for in vivo imaging of tau in Alzheimer's disease brains", 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, compound BIP1-BIP4	1-8

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 6 / 0 5 5 3 5 6													
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[0871]の化合物T639、段落[0889]の化合物T666、段落[1115]の化合物T-671、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156頁の化合物T639、第158頁の化合物T666、第194頁の化合物T-671及び段落[0015]-[0029]参照 & EP 2550255 A1 & CN 102985411 A & KR	1-8													
<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>「&amp;」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 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P 9550												



国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 6 / 0 5 5 3 5 6
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
	10-2013-0020781 A	
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	1-8
A	WO 2013/176698 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 2013.11.28, 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 & JP 2015-517572 A & US 2012/0302755 A1 & EP 2852572 A1 & KR 10-2015-0002854 A & CN 104781234 A	1-8
PX	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	1-8

## 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

(72)発明者 猪原 匡史

日本国京都府京都市左京区吉田本町3番地1 国立大学法人京都大学内

(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 HH01 HH02 HH03 JJ01  
 JJ02 KK01 LL01 LL02 PP03 QQ05  
 4C085 HH03 JJ02 KA29 KB56 LL13  
 4H006 AA01 AA02 AC30 AC84 AD17 BE53 CN50  
 4H049 VN03 VP01 VQ67 VR24 VU06 VU36 VW01

(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。