



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2007135882/04, 28.12.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
28.12.2005

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
28.02.2005 JP 2005-052527

(43) Дата публикации заявки: 10.04.2009 Бюл. № 10

(45) Опубликовано: 10.08.2011 Бюл. № 22

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: Ming-Rong Zhang et al. Development of a new  
radioligand, N-(5-Fluoro-2-phenoxyphenyl)-N-2-  
[<sup>18</sup>F]fluoroethyl-5-methoxybenzyl)acetamide, for  
PET imaging of peripheral benzodiazepine receptor  
in primate brain. J.Med.Chem. 2004, vol.47,  
p.2228-2235. US 6333358 B1, 25.12.2001. US  
200299184 A1, 25.07.2002. RU 2002114698 A,  
27.11.2003.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 28.09.2007

(86) Заявка РСТ:  
JP 2005/024075 (28.12.2005)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2006/092902 (08.09.2006)

Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):  
СУЗУКИ Казутоси (JP),  
СУХАРА Тецуя (JP),  
КРИСТАР Хальдин (JP),  
ЧЖАН Мин-Жун (JP),  
НАКАЗАТО Ацуро (JP)

(73) Патентообладатель(и):  
ТАЙСО ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД.  
(JP),  
НЭШНЛ ИНСТИТЬЮТ ОФ  
РЭЙДИОЛОДЖИКАЛ САЙЕНСИЗ (JP)

RU  
2 4 2 5 8 2 4  
C 2

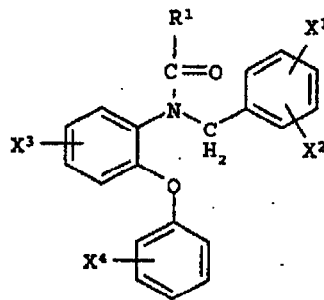
RU  
2 4 2 5 8 2 4  
C 2

## (54) ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИЛОКСИАНИЛИНА, МЕЧЕННЫЕ РАДИОАКТИВНЫМ ГАЛОГЕНОМ

(57) Реферат:  
Изобретение относится к новому производному фенилоксианилина, меченному радиоактивным галогеном, представленным формулой (I), где R<sup>1</sup> представляет собой незамещенную алкильную группу, имеющую от 1 до 10 атомов углерода, X<sup>4</sup> представляет

собой атом водорода, и X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> одинаковые или различные и каждый представляет собой атом водорода, алкоксигруппу, имеющую от 1 до 5 атомов углерода, атом галогена, или радиоактивный атом галогена выбранный из группы, состоящей из <sup>121</sup>I, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I, при

условии, что  $X^2$  или  $X^3$  представляет собой радиоактивный атом галогена, выбранный из группы, состоящей из  $^{121}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ , представляющему собой соединение, которое является пригодным в ранней диагностике, профилактике и лечении болезней, таких как деменция типа Альцгеймера. 2 з.п. ф-лы, 2 ил.



RU 2 4 2 5 8 2 4 C 2

RU 2 4 2 5 8 2 4 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 425 824** <sup>(13)</sup> **C2**

(51) Int. Cl.  
*C07C 233/25* (2006.01)  
*C07B 59/00* (2006.01)  
*A61K 51/00* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2007135882/04, 28.12.2005

(24) Effective date for property rights:  
28.12.2005

Priority:

(30) Priority:  
28.02.2005 JP 2005-052527

(43) Application published: 10.04.2009 Bull. 10

(45) Date of publication: 10.08.2011 Bull. 22

(85) Commencement of national phase: 28.09.2007

(86) PCT application:  
JP 2005/024075 (28.12.2005)

(87) PCT publication:  
WO 2006/092902 (08.09.2006)

Mail address:

129090, Moskva, ul.B.Spaskaja, 25, str.3, OOO  
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",  
pat.pov. E.E.Nazinoj

(72) Inventor(s):

SUZUKI Kazutosi (JP),  
SUKhARA Tetsuja (JP),  
KRISTAR Khal'din (JP),  
ChZhAN Min-Zhun (JP),  
NAKAZATO Atsuro (JP)

(73) Proprietor(s):

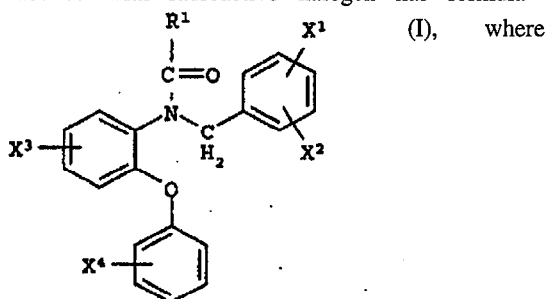
TAJSO FARMAS'JU'TIKAL KO., LTD. (JP),  
NEhShNL INSTIT'JU'T OF  
REhJDILODZhIKAL SAJENSIZ (JP)

(54) **PHENYLOXYANILINE DERIVATIVES LABELLED WITH RADIOACTIVE HALOGEN**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: novel phenyloxyaniline derivative  
labelled with radioactive halogen has formula



R<sup>1</sup> denotes an unsubstituted alkyl group having 1-10

carbon atoms, X<sup>4</sup> denotes a hydrogen atom, and X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> and X<sup>3</sup> are identical or different and each denotes a hydrogen atom, an alkoxy group, having 1-5 carbon atoms, a halogen atom, or a radioactive halogen atom selected from a group comprising <sup>121</sup>I, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I, provided that X<sup>2</sup> or X<sup>3</sup> denote a radioactive halogen atom selected from a group comprising <sup>121</sup>I, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I, which is a compound which is suitable during early detection, prevention and treating diseases such as dementia of the Alzheimer's type.

EFFECT: more effective use of the compounds.

3 cl, 6 ex, 2 dwg

RU 2 4 2 5 8 2 4 C 2

RU 2 4 2 5 8 2 4 C 2

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к производным фенилоксианилина, меченным радиоактивным галогеном, имеющим высокое сродство к периферическим бензодиазепиновым рецепторам.

Уровень техники

Бензодиазепиновые рецепторы (BZ) классифицированы на центральные и периферические рецепторы. Периферический бензодиазепиновый рецептор (PBR) вначале был обнаружен в периферической, но также было признано его присутствие в центральной нервной системе. Кроме того, было обнаружено, что плотность PBR в центральной нервной системе высока, почти такая же высокая или выше, чем плотность центрального бензодиазепинового рецептора (CBR) в той же области. До сих пор исследования предоставляют данные, что PBR связан с заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера, лобно-височная деменция, болезнь диффузных телец Леви, васкулярные поражения, связанные с болезнью Паркинсона заболевания, кортикобазиллярная дегенерация, болезнь Паркинсона, хорей Хантингтона, множественная системная атрофия, рассеянный склероз, эпилепсия, менингит, энцефалит, повреждения периферических нервов, рак гортани, рак молочной железы, овариальная опухоль, рак печени, рак толстой кишки, рак желудка, опухоль надпочечных желез, глиома, глиобластома, фибробластома, нейросаркома, рак легких, рак матки, лимфома, рак простаты, меланома, тестикулярная опухоль, астроцитомы, эктопическая гормонопродуцирующая опухоль.

При томографии интрацеребрального распределения PBR в живом мозге человека на позитрон-эмиссионном томографе (PET) стандартный PBR лиганд,  $^{11}\text{C}$ -меченный N-метил-N-(1-метилпропил)-1-(2-хлорофенил)изохинолин-3-карбоксамид (обозначенный далее как PK 11195), был использован для диагностики церебральной глиомы и болезни Альцгеймера. Однако так как это соединение имеет крайне низкую аккумуляцию в мозгу и имеет проблемы в количественном анализе, требовалась разработка PBR лиганда, дающего высокий сигнал. В этих условиях было выяснено, что N-(2,5-диметоксибензил)-N-(5-фтор-2-феноксифенил)ацетамид (обозначенный далее как DAA1106) и N-(2-фторметил-5-метоксибензил)-N-(5-фтор-2-феноксифенил)ацетамид (обозначенный далее как FMDAA1106) (патентный документ 2) и N-[2-(2-фтор)этил-5-метоксибензил]-N-(5-фтор-2-феноксифенил)ацетамид (обозначенный далее как FEDAA1106) (патентный документ 2) имеют сильное сродство и высокую селективность, и, таким образом, они приемлемы для этой цели. То есть,  $[^{11}\text{C}]\text{DAA1106}$ , меченный  $^{11}\text{C}$ , и  $[^{18}\text{F}]\text{FMDAA1106}$  и  $[^{18}\text{F}]\text{FEDAA1106}$ , меченные  $^{18}\text{F}$ , дают высокие сигналы в качестве PET индикаторов во внешнем определении количества интрацеребрального PBR, обладающем высокой точностью в количественном анализе.

Патентный документ 1: JP 11-171844 A

Патентный документ 2: JP 2004-231647 A

Сущность изобретенияЗадачи, решаемые изобретением

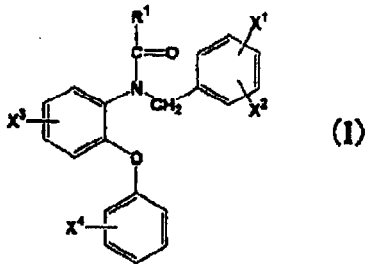
Объекты настоящего изобретения обеспечивают соединения, которые являются полезными в качестве PBR лигандов, имеющих сильное сродство и высокую селективность, и позволяют провести измерение PBR в живом организме при помощи методики, включающей не только PET, но и СПЕКТ, путем мечения PBR лигандов, имеющих сильное сродство и высокую селективность во внешнем определении количества PBR с радиоактивными галогеновыми нуклидами.

Средства для решения задачи

Настоящие изобретатели провели обширные исследования с целью решения вышеописанной задачи и в результате обнаружили, что отличное PBR средство может быть достигнуто за счет замены алкильной группы в соединениях, описанных в JP 11-171844 А, на галогенированную алкильную группу и, таким образом, осуществили настоящее изобретение.

То есть, настоящее изобретение относится к производному фенилоксианилина, меченному радиоактивным галогеном, представленному формулой (I)

[Формула 1]



где  $R^1$  представляет собой атом водорода, замещенную или незамещенную алкильную группу, имеющую от 1 до 10 атомов углерода, алкоксигруппу, имеющую от 1 до 10 атомов углерода, замещенную или незамещенную фенильную группу, группу, представленную формулой  $-NR^2(R^3)$ , где  $R^2$  и  $R^3$  одинаковые или различные и представляют собой атом водорода, алкильную группу, имеющую от 1 до 10 атомов углерода, или образуют от 4 до 10-членную циклическую аминогруппу вместе с примыкающим атомом азота, и  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  одинаковые или различные и каждый представляет собой атом водорода, алкильную группу, имеющую от 1 до 5 атомов углерода, алкоксигруппу, имеющую от 1 до 5 атомов углерода, феноксигруппу, трифторметильную группу, карбамоильную группу, аминосульфонильную группу, атом галогена или радиоактивный атом галогена, выбранный из группы, состоящей из  $^{121}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  и  $^{34\text{m}}\text{Cl}$ , при условии, что по меньшей мере один из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  представляет собой радиоактивный атом галогена, выбранный из группы, состоящей из  $^{121}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  и  $^{34\text{m}}\text{Cl}$ .

Предпочтительно, настоящее изобретение относится к производному фенилоксианилина, меченному радиоактивным галогеном по п.1, где  $R^1$  представляет собой атом водорода, замещенную или незамещенную алкильную группу, имеющую от 1 до 10 атомов углерода, и  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  одинаковые или различные и каждый представляет собой атом водорода, алкоксигруппу, имеющую от 1 до 5 атомов углерода, атом галогена или радиоактивный атом галогена, выбранный из группы, состоящей из  $^{121}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  и  $^{34\text{m}}\text{Cl}$ , при условии, что по меньшей мере один из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  представляет собой радиоактивный атом галогена, выбранный из группы, состоящей из  $^{121}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  и  $^{34\text{m}}\text{Cl}$ .

Более предпочтительно, настоящее изобретение относится к производному фенилоксианилина, меченному радиоактивным галогеном по п.1, где  $R^1$  представляет собой алкильную группу, имеющую от 1 до 10 атомов углерода,  $X^1$  и  $X^2$  каждый представляет собой алкоксигруппу, имеющую от 1 до 5 атомов углерода,  $X^3$  представляет собой радиоактивный атом галогена, выбранный из группы, состоящей из  $^{121}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  и  $^{34\text{m}}\text{Cl}$ , и  $X^4$  представляет собой атом

водорода.

Наиболее предпочтительно, настоящее изобретение относится к производному фенилоксианилина, меченному радиоактивным галогеном по п.1, где R<sup>1</sup> представляет собой алкильную группу, имеющую от 1 до 10 атомов углерода, X<sup>1</sup> и X<sup>2</sup> одинаковые или различные и каждый представляет собой алкоксигруппу, имеющую от 1 до 5 атомов углерода, или радиоактивный атом галогена, выбранный из группы, состоящей из <sup>121</sup>I, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>75</sup>Br, <sup>76</sup>Br, <sup>77</sup>Br и <sup>34m</sup>Cl, при условии, что по меньшей мере один из X<sup>1</sup> или X<sup>2</sup> представляет собой радиоактивный атом галогена, выбранный из группы, состоящей из <sup>121</sup>I, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>75</sup>Br, <sup>76</sup>Br, <sup>77</sup>Br и <sup>34m</sup>Cl, X<sup>3</sup> представляет собой атом галогена, и X<sup>4</sup> представляет собой атом водорода.

Кроме того, настоящее изобретение представляет собой диагностическое средство болезни Альцгеймер, лобно-височной деменции, болезни диффузных телец Леви, васкулярных поражений, связанных с болезнью Паркинсона заболеваний, кортикобазиллярной дегенерации, болезни Паркинсона, хореи Хантингтона, множественной системной атрофии, рассеянного склероза, эпилепсии, менингита, энцефалита, повреждений периферических нервов, рака гортани, рака молочной железы, овариальной опухоли, рака печени, рака толстой кишки, рака желудка, опухоли надпочечных желез, глиомы, глиобластомы, фибробластомы, нейросаркомы, рака легких, рака матки, лимфомы, рака простаты, меланомы, тестикулярной опухоли, астроцитомы или эктопической гормонопродуцирующей опухоли, содержащее в качестве активного ингредиента производное фенилоксианилина, меченное радиоактивным галогеном, представленным формулой (I).

#### Преимущества изобретения

Согласно настоящему изобретению обеспечиваются соединения, которые пригодны в качестве PBR лигандов, имеющих сильное сродство и высокую селективность. Дополнительно, измерение PBR в живом организме при помощи методики, включающей не только ПЕТ, но и СПЕСТ, стало возможным за счет меченя PBR лигандов, имеющих сильное сродство и высокую селективность во внешнем определении количества PBR с радиоактивными галогеновыми нуклидами. Это делает возможным раннюю диагностику болезни Альцгеймера, лобно-височной деменции, болезни диффузных телец Леви, васкулярных нарушений, связанных с болезнью Паркинсона заболеваний, кортикобазиллярной дегенерации, болезни Паркинсона, хореи Хантингтона, множественной системной атрофии, рассеянного склероза, эпилепсии, менингита, энцефалита, повреждений периферических нервов, рака гортани, рака молочной железы, овариальной опухоли, рака печени, рака толстой кишки, рака желудка, опухоли надпочечных желез, глиомы, глиобластомы, фибробластомы, нейросаркомы, рака легких, рака матки, лимфомы, рака простаты, меланомы, тестикулярной опухоли, астроцитомы, эктопической гормонопродуцирующей опухоли и т.д. Кроме того, соединения настоящего изобретения пригодны в качестве профилактических и терапевтических средств при указанных выше заболеваниях.

#### Краткое описание чертежей

Фиг.1 представляет собой ex vivo ауторадиограмму мозга через 30 минут после введения [<sup>131</sup>I]2IDAA1106 крысе; и

Фиг.2 представляет собой ex vivo ауторадиограмму мозга через 30 минут после введения смеси [<sup>131</sup>I]2IDAA1106 и DAA1106 крысе.

#### Подробное описание осуществления изобретения

В настоящем изобретении атом галогена представляет собой атом фтора, атом хлора, атом брома или атом йода; предпочтительно он представляет собой атом фтора, атом йода или атом брома; и более предпочтительно он представляет собой атом фтора или атом йода.

5 В настоящем изобретении алкильная группа, имеющая от 1 до 10 атомов углерода, относится к линейной, разветвленной или циклической алкильной группе; и, например, включает метильную группу, этильную группу, пропильную группу, изопропильную группу, циклопропильную группу, бутильную группу, изобутильную группу, 10 циклобутильную группу, циклопропилметильную группу, пентильную группу, изопентильную группу, циклопентильную группу, циклобутилметильную группу, 1-этилпропильную группу, гексильную группу, изогексильную группу, циклогексильную группу, циклопентилметильную группу, 1-этилбутильную группу, гептильную группу, изогептильную группу, циклогексилметильную группу, 15 октильную группу, нонильную группу и децильную группу.

В настоящем изобретении замещенная алкильная группа, имеющая от 1 до 10 атомов углерода, относится к алкильной группе, замещенной "гидроксильной группой, алканоилоксигруппой, алканоильной группой, алкоксигруппой, атомом 20 галогена, азидогруппой, аминокгруппой, карбоксильной группой"; и, например, включает гидроксиметильную группу, ацетилоксиметильную группу, метоксиметильную группу, хлорметильную группу, трифторметильную группу, азидометильную группу, аминометильную группу, диметиламинометильную группу, пирролидинометильную группу.

25 В настоящем изобретении алкоксигруппа, имеющая от 1 до 10 атомов углерода, относится к линейной, разветвленной или циклической алкоксигруппе; и, например, включает метоксигруппу, этоксигруппу, пропоксигруппу, изопропоксигруппу, бутоксигруппу, изобутоксигруппу, циклопропилметоксигруппу, пентилоксигруппу, 30 изопентилоксигруппу, гексиллоксигруппу, гептилоксигруппу, октилоксигруппу, нонилоксигруппу, децилоксигруппу.

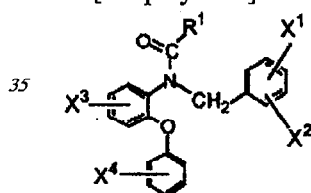
В настоящем изобретении замещенная фенильная группа относится к фенильной группе, замещенной одной-тремя группами, выбранными из группы, состоящей из алкильной группы, имеющей от 1 до 10 атомов углерода; алкильной группы, имеющей 35 от 1 до 10 атомов углерода, замещенной "атомом галогена, гидроксильной группой, алканоилоксигруппой, имеющей от 1 до 10 атомов углерода, карбоксильной группой, алкоксикарбонильной группой"; алкенильной группы, имеющей от 2 до 10 атомов углерода, алкоксигруппы, имеющей от 1 до 10 атомов углерода, алкилтиогруппы, 40 имеющей от 1 до 10 атомов углерода; группы, представленной формулой  $-O-Z-R^4$  (где Z представляет разветвленную или неразветвленную алкиленовую группу, имеющую от 1 до 10 атомов углерода и  $R^4$  представляет аминокгруппу, аминокгруппу, замещенную одной или двумя алкильными группами, имеющими от 1 до 7 атомов углерода, циклическую аминокгруппу, имеющую от 2 до 7 атомов углерода, 45 гидроксильную группу, карбоксильную группу или алкоксикарбонильную группу); алканоильной группы, имеющей от 2 до 10 атомов углерода или ее кетала, формильной группы или ее ацетала, карбоксильной группы, алкоксикарбоксильной группы, имеющей от 2 до 10 атомов углерода; карбамоильной группы, в которой атом азота замещен одной или двумя алкильными группами, имеющими от 1 до 10 атомов 50 углерода; аминосульфонильной группы, в которой атом азота замещен одной или двумя алкильными группами, имеющими от 1 до 10 атомов углерода; атома галогена и нитрогруппы; и включает, например, 2-метилфенильную группу, 2-

пропилфенильную группу, 2-изопропилфенильную группу, 2-циклопентилфенильную группу, 2-(1-гидроксиэтил)фенильную группу, 2-карбоксиметилфенильную группу, 2-метоксикарбонилфенильную группу, 2-винилфенильную группу, 2-метоксифенильную группу, 3-метоксифенильную группу, 4-метоксифенильную группу, 2-этоксифенильную группу, 2-гексилоксифенильную группу, 2-изопропоксифенильную группу, 2-циклопентоксифенильную группу, 2,5-диметоксифенильную группу, 2,4,6-триметоксифенильную группу, 4-метилтиофенильную группу, 2-изопропилтиофенильную группу, 4-циклогексилтиофенильную группу, 2-(2-диметиламиноэтокси)фенильную группу, 2-(2-гидроксиэтокси)фенильную группу, 2-карбоксиметоксифенильную группу, 2-метоксикарбонилметоксифенильную группу, 2-ацетилфенильную группу, 2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)фенильную группу, 2-формилфенильную группу, 2-(1,3-диоксолан-2-ил)фенильную группу, 2-карбоксифенильную группу, 2-(N-метиламинокарбонил)фенильную группу, 2-(N,N-диметиламинокарбонил)фенильную группу, 2-аминокарбонилфенильную группу, 2-аминосульфонилфенильную группу, 4-аминосульфонилфенильную группу, 2-метиламиносульфонилфенильную группу, 2-диметиламиносульфонилфенильную группу, 2-фторфенильную группу, 3-фторфенильную группу, 4-фторфенильную группу, 2-хлорфенильную группу, 3-хлорфенильную группу, 4-хлорфенильную группу, 2-бромфенильную группу, 3-бромфенильную группу, 4-бромфенильную группу, 2,4-дифторфенильную группу, 2-нитрофенильную группу, 2-аминофенильную группу, 2-пирролидинофенильную группу и 4-диметиламинофенильную группу.

В настоящем изобретении 4-10-членная циклическая аминогруппа, представленная формулой  $-NR^2(R^3)$ , относится к циклической аминогруппе, которая может содержать атом азота или атом кислорода; и включает, например, пирролидиногруппу, пиперидиногруппу, пиперазиногруппу, N-метилпиперазиногруппу, морфолиногруппу.

Соединения настоящего изобретения могут быть получены из соединений, полученных таким же способом, как описано в JP 11-171844 А, способом, показанным ниже (в реакционной формуле  $X^1$ ,  $X^2$  и  $R^1$  имеют значения, как приведено выше).

[Формула 2]



Таким образом, N-(2-бензилокси-5-алкоксибензил)-N-(феноксифенил)ацетамидные соединения, имеющие различные нерадиоактивные атомы галогенов, представленные вышеприведенной формулой, могут взаимодействовать с комплексом палладия и оловоорганическим соединением для замещения нерадиоактивного атома галогена оловоорганическим заместителем и дальнейшего взаимодействия с различными радиоактивными галогенирующими реагентами для получения производных фенилоксианилина, меченных атомом галогена. Здесь, по меньшей мере один из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  представляет собой радиоактивный атом галогена, выбранный из группы, состоящей из  $^{121}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  и  $^{34\text{m}}\text{Cl}$ .

Настоящее изобретение описано более подробно в качестве рабочих примеров и тестовых примеров.

#### ПРИМЕРЫ

(Пример 1)



Получение [<sup>131</sup>I]-N-(2,5-диметоксибензил)-N-(5-иодо-2-феноксифенил)ацетамида (обозначенный далее как [<sup>131</sup>I]1DAA1106)

1-1) N-(2,5-Диметоксибензил)-N-(5-бром-2-феноксифенил)ацетамид (510 мг, 1,12 ммоль) растворяли в толуоле и перемешивали с гексабутилдистаннаном (IV) и дихлорбис(трифенилфосфин)палладием (0) в течение четырех дней. Затем удаляли толуол, продукт реакции очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали смесью гексан:этилацетат=1:4) с получением 320 мг (43%) N-(2,5-диметоксибензил)-N-(5-трибутилстаннил-2-феноксифенил)ацетамида.

FABMS C<sub>36</sub>H<sub>48</sub>FNO<sub>3</sub>Sn (m/z) 680,5 (m<sup>+</sup>+1)

К раствору N-(2,5-диметоксибензил)-N-(5-трибутилстаннил-2-феноксифенил)ацетамида (55 мг, 0,083 ммоль) в хлороформе добавляли 100 мг твердого йода, полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа, а затем в реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор тиосульфата натрия до тех пор, пока реакционная масса не становилась бесцветной. Отделяли органический слой, промывали насыщенным соевым раствором и высушивали над безводным сульфатом магния. Сырой продукт, полученный при помощи выпаривания растворителя при пониженном давлении, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюировали смесью гексан:этилацетат = 1:4) с получением 32 мг (77%) соединения, указанного в заголовке.

1-2) 100 мкл уксусной кислоты/30% перекиси водорода (3/1) добавляли к раствору в этилацетате (100 мкл) N-(2-трибутилстаннил-5-метоксибензил)-N-(5-фтор-2-

феноксифенил)ацетамида (0,1 мг) и перемешивали. [<sup>131</sup>I]NaI (0,1 мКи) добавляли к смеси и оставляли в покое на одну минуту. После завершения реакции реакционную смесь вливали в полупрепаративную HPLC с обращенной фазой (УМС

Ј'сферическая ODS-H80 колонка, 10 мм внутренний диаметр × 250 мм). Фракцию [<sup>131</sup>I]1DAA1106 выделяли с использованием CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (9/1) в качестве подвижной фазы при скорости потока 4 мл/мин. Из этой фракции удаляли растворитель при пониженном давлении и остаток растворяли в нормальном соевом растворе (1 мл), который затем пропускали через 0,22 мкм миллипоровый фильтр с успешным получением [<sup>131</sup>I]1DAA1106 (0,091 мКи).

(Пример 2)

Получение N-(2-[<sup>131</sup>I]иодо-5-метоксибензил)-N-(5-фтор-2-феноксифенил)ацетамида (обозначенный далее как [<sup>131</sup>I]2DAA1106)

100 мкл уксусной кислоты/30% перекиси водорода (3/1) добавляли к раствору в этилацетате (100 мкл) N-(2-трибутилстаннил-5-метоксибензил)-N-(5-фтор-2-феноксифенил)ацетамида (0,1 мг) и перемешивали. [<sup>131</sup>I]NaI (0,1 мКи) добавляли к смеси и оставляли в покое на одну минуту. После завершения реакции реакционную смесь вливали в полупрепаративную HPLC с обращенной фазой (УМС

Ј'сферическая ODS-H80 колонка, 10 мм внутренний диаметр × 250 мм). Фракцию [<sup>131</sup>I]2DAA1106 выделяли с использованием CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (9/1) в качестве подвижной фазы при скорости потока 4 мл/мин. Из этой фракции удаляли растворитель при пониженном давлении и остаток растворяли в нормальном соевом растворе (1 мл), который затем пропускали через 0,22 мкм миллипоровый фильтр с успешным

получением [<sup>131</sup>I]2DAA1106 (0,095 мКи).

(Тестовый пример)

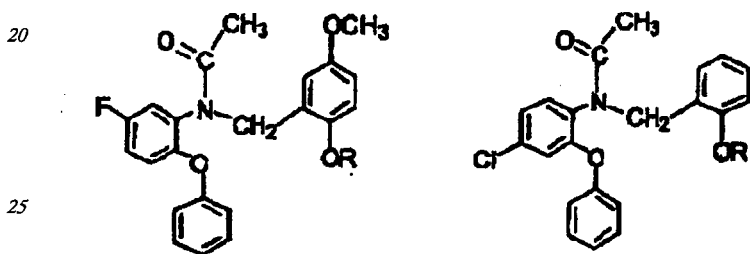
Ex vivo ауторадиография

Фигуры 1 и 2 показывают церебральные ex vivo ауторадиограммы, полученные

через 30 минут после введения [<sup>131</sup>I]2IDAA1106 крысе. [<sup>131</sup>I]2IDAA1106 показал относительно высокие характеристики проникновения в мозг, как показано на фиг.1, и удовлетворил основным требованиям как радиолиганд. Получали относительно высокое радиоактивное распределение в обонятельной луковице, хороидном сплетении и мозжечке, и данный профиль распределения согласуется с интрацеребральным распределением. Дополнительно, радиоактивное распределение убывает во всем мозге, как показывает фиг.2, когда вводились одновременно DAA1106 и [<sup>131</sup>I]2IDAA1106. В частности, уровни радиоактивности в обонятельной луковице, хороидном сплетении и мозжечке замечательно убывали и были равны или меньше 20% фиг.1. Данные факты демонстрируют, что [<sup>131</sup>I]2IDAA1106 представляет собой радиолиганд, специфичный к периферическим бензодиазепиновым рецепторам. Кроме того, предполагалось, что [<sup>131</sup>I]2IDAA1106 смог бы отобразить периферические бензодиазепиновые рецепторы.

Далее, продемонстрирован синтез соединений настоящего изобретения, имеющих алкоксигруппу, в которую введен <sup>11</sup>C.

[Формула 3]



DAA1106 (2) :R=CH<sub>3</sub>

[<sup>11</sup>C]DAA1106 ([<sup>11</sup>C] 2) :R=<sup>11</sup>CH<sub>3</sub>

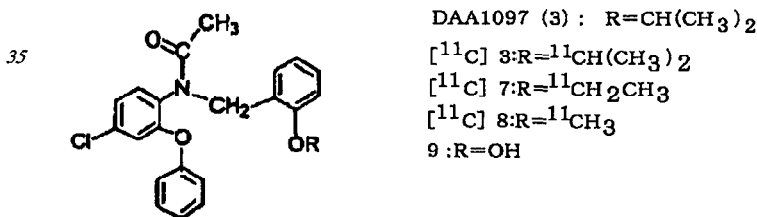
DAA1097 (3) :R=CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

[<sup>11</sup>C] 3:R=<sup>11</sup>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

[<sup>11</sup>C] 7:R=<sup>11</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

[<sup>11</sup>C] 8:R=<sup>11</sup>CH<sub>3</sub>

[Формула 4]



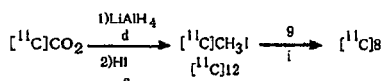
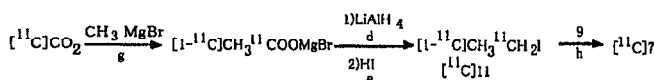
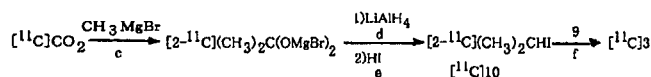
DAA1097 (3) : R=CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

[<sup>11</sup>C] 3:R=<sup>11</sup>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

[<sup>11</sup>C] 7:R=<sup>11</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

[<sup>11</sup>C] 8:R=<sup>11</sup>CH<sub>3</sub>

9 :R=OH



(Пример 3)

N-(4-Хлор-2-феноксифенил)-N-(2-[2-<sup>11</sup>C]изопропоксибензил)ацетамид ([<sup>11</sup>C]3)

Супер высокочистый газообразный азот (1,5 МПа), содержащий 0,01%

газообразного кислорода, подвергали облучению 18,5 МэВ протонами из циклотрона и получали свободный от носителя [ $^{11}\text{C}$ ]CO<sub>2</sub> за счет ядерной реакции  $^{14}\text{N}(p, \alpha) ^{11}\text{C}$ .

После облучения [ $^{11}\text{C}$ ]CO<sub>2</sub> собирали из газовой мишени с помощью N<sub>2</sub> (500 мл/мин) и концентрировали до тех пор, пока радиоактивность во всем змеевике не достигала стабильного состояния в змеевике из нержавеющей стали, охлажденном до -150°C в жидком N<sub>2</sub>. Концентрированный [ $^{11}\text{C}$ ]CO<sub>2</sub> разряжали при нагревании, и газу позволяли перетекать в замкнутую систему, содержащую CH<sub>3</sub>MgBr с сухим N<sub>2</sub> (2 мл/мин) при -5°C. Когда перенос радиоактивности завершился, поток N<sub>2</sub> останавливали и затем данную замкнутую систему поддерживали при 25°C в течение пяти минут для проведения реакции Гриньяра. Потом раствору LiAlH<sub>4</sub> в ТГФ (0,2 М, 500 мкл) позволяли проходить через замкнутую систему и реакционную смесь перемещали в нагревающий реактор на одну минуту при 180°C. Далее реактор охлаждали при 50-60°C и добавляли водный раствор HI (57%, 800 мкл). Реакционную смесь нагревали до 180°C и образующуюся радиоактивную фракцию удаляли с помощью N<sub>2</sub> (50 мл/мин) и вводили во входное отверстие Rogarak (товарный знак) колонки при температуре окружающей среды. Поток N<sub>2</sub> подавали в течение трех минут до тех пор, пока уровень радиоактивности не стабилизировался во входном отверстии колонки. Затем эту колонку нагревали (скорость нагрева: 15°C/30 секунд), [ $^{11}\text{C}$ ]10 начинал вытекать из выходного отверстия колонки за шесть минут и собирался в контейнер, содержащий безводный ДМФА (1 мл). Затем этот [ $^{11}\text{C}$ ]CO<sub>2</sub> использовали в реакции с реагентом Гриньяра MeMgBr с последующим разделением при помощи газовой хроматографии с получением [ $^{11}\text{C}$ ]10 (3,7-4,4 ГБк, n=3) при радиохимической чистоте более 95%.

Суспензию 9 (1,0 мг), [ $^{11}\text{C}$ ]10 (3,0-3,2 ГБк) и NaN в ДМФА (7 мкл, 0,5 г/20 мл ДМФА) нагревали до 130°C и выдерживали при данной температуре в течение 10 минут. Реакционную смесь, содержащую [ $^{11}\text{C}$ ]3, гасили добавлением CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (90/10, 0,5 мл) и затем подвергали (очистке) в полуфракционной колонке (внутренний диаметр 10 мм × 250 мм, CAPCELL PAK C<sub>18</sub>, SHISEIDO), которая снабжена JASCO HPLC системой. CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O использовали в колонке в качестве элюента при скорости потока 5,0 мл/мин и собирали нужную фракцию (t<sub>R</sub>=8,8 мин) в колбу. После выпаривания растворителя из колбы при 90°C при пониженном давлении, собирали остаток в 10 мл стерилизованного солевого раствора. Солевой раствор [ $^{11}\text{C}$ ]3 пропускали через стерилизованный 0,22 мкм фильтр в стерилизованный флакон. По окончании синтеза [ $^{11}\text{C}$ ]3 (180-310 МБк, n=3) получали с радиохимической чистотой более 98%.

(Пример 4)

N-(4-Хлор-2-феноксифенил)-N-(2-[2- $^{11}\text{C}$ ]этоксibenзил)ацетамид ([ $^{11}\text{C}$ ]7)

По окончании синтеза [ $^{11}\text{C}$ ]11 (3,9-5,3 ГБк, n=3) получали с радиохимической чистотой более 95% за счет проведения реакции между CH<sub>3</sub>MgBr и [ $^{11}\text{C}$ ]CO<sub>2</sub>.

Суспензию 9 (1,0 мг), [ $^{11}\text{C}$ ]11 (3,0-3,2 ГБк) и NaN (7 мкл, 0,5 г/20 мл ДМФА) в ДМФА (1 мл) нагревали до 50°C и выдерживали при данной температуре в течение 5 минут. Реакционную смесь очищали с использованием такой же колонки, как приведено выше, за исключением того, что использовали CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (80/20), с получением требуемой радиоактивной фракции (t<sub>R</sub>=8,1 мин). Затем обработка тем же способом была проведена для [ $^{11}\text{C}$ ]3, [ $^{11}\text{C}$ ]7 (300-350 МБк, n=3), который был получен с радиохимической чистотой более 98% при окончании синтеза.

(Пример 5)

N-(4-Хлор-2-феноксифенил)-N-(2-[<sup>11</sup>C]метоксибензил)ацетамид ([<sup>11</sup>C]8)

Получение [<sup>11</sup>C]12 и последующее проведение [<sup>11</sup>C]-метирирования соединения 9 в  
 5 [<sup>11</sup>C]8 осуществляли в автоматическом синтезаторе. Образованный таким образом  
 [<sup>11</sup>C]12 дистиллировали и пропускали через колонку с аскаритом и P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, и собирали в  
 контейнер, содержащий 9 (1,0 мг), NaN (7 мкл, 0,5 г/20 мл ДМФА) и ДМФА (1 мл), в  
 течение 1,5 минут при температуре от -15°C до -20°C. Затем реакционный сосуд  
 10 нагревали до 30°C и выдерживали при данной температуре в течение 5 минут.  
 Реакционную смесь очищали с использованием такой же колонки, как использовали  
 выше, за исключением того, что использовали CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (70/30) с получением  
 требуемой радиоактивной фракции (t<sub>R</sub>=9,5 мин). Затем обработка тем же способом  
 была проведена для [<sup>11</sup>C]3, [<sup>11</sup>C]8 (1,0-1,3 ГБк, n=3) с получением радиохимической  
 15 чистоты более 98% при окончании синтеза.

(Пример 6)

N-(5-Фтор-2-феноксифенил)-N-(2-[<sup>11</sup>C]метокси-5-метоксибензил)ацетамид ([<sup>11</sup>C]2)

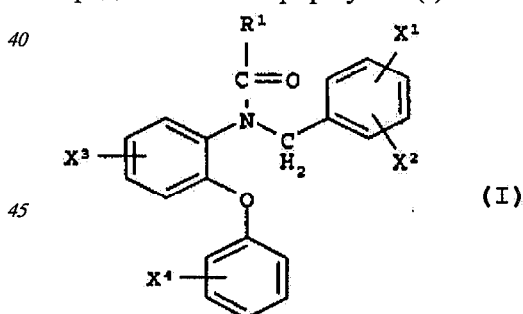
Соединение, указанное в заголовке, было получено способом, аналогичным  
 20 способу, описанному в примере 5.

#### Промышленная применимость

Соединения настоящего изобретения могут быть использованы в качестве  
 диагностических средств на ранних стадиях заболеваний, таких как болезнь  
 Альцгеймера, лобно-височная деменция, болезнь диффузных телец Леви, васкулярные  
 25 поражения, связанные с болезнью Паркинсона заболевания, кортикобазиллярная  
 дегенерация, болезнь Паркинсона, хорея Хантингтона, множественная системная  
 атрофия, рассеянный склероз, эпилепсия, менингит, энцефалит, повреждения  
 периферических нервов, рак гортани, рак молочной железы, овариальная опухоль, рак  
 30 печени, рак толстой кишки, рак желудка, опухоль надпочечных желез, глиома,  
 глиобластома, фибробластома, нейросаркома, рак легких, рак матки, лимфома, рак  
 простаты, меланома, тестикулярная опухоль, астроцитома и эктопическая  
 гормонопродуцирующая опухоль; и также в качестве профилактических и  
 терапевтических средств при указанных выше заболеваниях.

#### Формула изобретения

1. Производное фенилоксианилина, меченное радиоактивным галогеном,  
 представленное формулой (I)



50 где R<sup>1</sup> представляет собой незамещенную алкильную группу, имеющую от 1 до 10  
 атомов углерода,

X<sup>4</sup> представляет собой атом водорода, и

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> одинаковые или различные и каждый представляет собой атом

водорода, алкоксигруппу, имеющую от 1 до 5 атомов углерода, атом галогена, или радиоактивный атом галогена, выбранный из группы, состоящей из  $^{121}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ , при условии, что  $\text{X}^2$  или  $\text{X}^3$  представляет собой радиоактивный атом галогена, выбранный из группы, состоящей из  $^{121}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ .

2. Производное фенилоксианилина, меченное радиоактивным галогеном по п.1, где  $\text{R}^1$  представляет собой незамещенную алкильную группу, имеющую от 1 до 10 атомов углерода,

$\text{X}^1$  и  $\text{X}^2$  каждый представляет собой алкоксигруппу, имеющую от 1 до 5 атомов углерода,

$\text{X}^3$  представляет собой радиоактивный атом галогена, выбранный из группы, состоящей из  $^{121}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ , и

$\text{X}^4$  представляет собой атом водорода.

3. Производное фенилоксианилина, меченное радиоактивным галогеном по п.1, где  $\text{R}^1$  представляет собой незамещенную алкильную группу, имеющую от 1 до 10 атомов углерода,

$\text{X}^1$  и  $\text{X}^2$  одинаковые или различные и каждый представляет собой алкоксигруппу, имеющую от 1 до 5 атомов углерода, или радиоактивный атом галогена, выбранный из группы, состоящей из  $^{121}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ , при условии, что по меньшей мере один из  $\text{X}^1$  или  $\text{X}^2$  представляет собой радиоактивный атом галогена, выбранный из группы, состоящей из  $^{121}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,

$\text{X}^3$  представляет собой атом галогена, и

$\text{X}^4$  представляет собой атом водорода.

[<sup>125</sup>I]DAA1106

хорондное сплетение  
обонятельная луковица  
мозжечок



Фиг. 1

[<sup>125</sup>I]DAA1106 + DAA1106

(1 мг/кг)



Фиг. 2