

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6218366号
(P6218366)

(45) 発行日 平成29年10月25日 (2017.10.25)

(24) 登録日 平成29年10月6日 (2017.10.6)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 D 401/14 (2006.01) C O 7 D 401/14 C S P
A 6 1 K 51/04 (2006.01) A 6 1 K 51/04
C O 7 D 401/12 (2006.01) C O 7 D 401/12

請求項の数 5 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2012-194480 (P2012-194480)	(73) 特許権者	000002819
(22) 出願日	平成24年9月4日 (2012.9.4)		大正製薬株式会社
(65) 公開番号	特開2014-47209 (P2014-47209A)		東京都豊島区高田3丁目24番1号
(43) 公開日	平成26年3月17日 (2014.3.17)	(74) 代理人	100140109
審査請求日	平成27年8月31日 (2015.8.31)		弁理士 小野 新次郎
審判番号	不服2017-974 (P2017-974/J1)	(74) 代理人	100118902
審判請求日	平成29年1月24日 (2017.1.24)		弁理士 山本 修
		(74) 代理人	100106208
			弁理士 宮前 徹
		(74) 代理人	100120112
			弁理士 中西 基晴
		(74) 代理人	100106080
			弁理士 山口 晶子

最終頁に続く

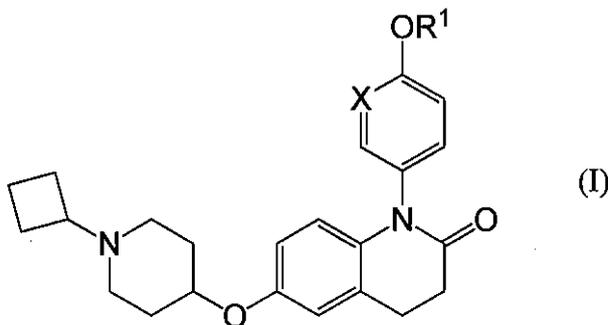
(54) 【発明の名称】 H3受容体の放射性標識リガンド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式(I)に示される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【化1】



(上記一般式(I)において、
Xは、CH又はNを示し、
R¹は、¹¹Cで標識されたメチル基である。)

【請求項2】

6 - [(1 - シクロブチルピペリジン - 4 - イル) オキシ] - 1 - (6 - ¹¹C - メトキシ
ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン、
6 - [(1 - シクロブチルピペリジン - 4 - イル) オキシ] - 1 - (4 - ¹¹C - メトキシ

フェニル) - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン、又はそれらの製薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する、ヒスタミン H 3 受容体標識リガンド。

【請求項 4】

請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する、陽電子断層撮影用のヒスタミン H 3 受容体標識リガンド。

【請求項 5】

請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する、ヒスタミン H 3 受容体に関連した疾患の診断薬。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヒスタミン H 3 受容体に特異的に結合する放射性同位元素標識リガンドに関する。特に、陽電子断層撮影 (positron emission tomography ; P E T) 等の画像診断に使用するための放射性同位元素標識リガンドに関する。

【背景技術】

【0002】

ヒスタミン H 3 受容体は 1999 年にクローニングされ、その遺伝子配列およびアミノ酸配列が明らかになったが、ヒスタミン H 1 受容体及びヒスタミン H 2 受容体とのアミノ酸配列相同性は、それぞれ 22%、及び 21.4% であった。ヒスタミン H 3 受容体はシナプス前膜に存在し、ヒスタミンの遊離を制御するオートレセプターとして機能することが示された。また、ヒスタミン H 3 受容体は、ヒスタミンの遊離を制御するとともに、アセチルコリン、セロトニン、ドパミン、ノルアドレナリンといった他の神経伝達物質の遊離を制御することが明らかとなった。これらの試験結果はヒスタミン H 3 受容体の活性を制御することで、様々な中枢神経系疾患での異常な神経伝達物質の遊離を調節することができる可能性を示している。実際、ヒスタミン H 3 受容体拮抗物質、又は逆作動物質が、認知症、アルツハイマー病、注意欠陥・多動性障害、統合失調症、てんかん、中枢性痙攣、肥満、糖尿病、高脂血症、ナルコレプシー、特発性過眠症、行動誘発性睡眠不足症候群、睡眠時無呼吸症候群、概日リズム障害、睡眠時随伴症、睡眠関連運動障害、不眠症、うつ病、アレルギー性鼻炎などの治療薬として利用できる可能性を示す報告がある (例えば、非特許文献 1、特許文献 1)。

20

30

【0003】

近年、非侵襲的イメージング技術の医療や創薬への利用が進んでいる。臨床では、がんなどの病気の診断、心臓や脳での活動の測定、および開発候補品の標的タンパク質への結合割合の評価に使用されている。また、前臨床では、病態モデル動物の解析や放射性同位元素標識体リガンドの実験動物での体内動態のトレースに使用されている。特に、P E T は非侵襲的イメージング技術の中で、微量なシグナルを高感度で検出することに優れ、定量性もあるため広範に利用されるようになってきている。この技術を使用するためには、陽電子放出核種で標識したリガンドが必要であり、このリガンドは生体内に投与した後も安定して目的臓器に到達し、体内から速やかに排泄される性質を有することが好ましい。

40

【0004】

ヒスタミン H 3 受容体に特異的に結合する放射性同位元素標識リガンドは、P E T 等の画像診断技術を用いて非侵襲的にヒスタミン H 3 受容体の発現量、または受容体の分布の変化を測定するために有用である。また、非標識体のヒスタミン H 3 受容体リガンドを投与した後に、微量の放射性同位元素標識リガンドを投与し P E T で評価することで、ヒスタミン H 3 受容体への非標識体ヒスタミン H 3 受容体リガンドの結合を間接的に定量することが可能となり、ヒトでの投与量を設定するのに有用である。今までに数多くのヒスタミン H 3 受容体への放射性同位元素標識リガンドが合成されているが、生体内に投与した

50

後に代謝を受けずに安定であり、目的臓器（例えば、脳など）に十分な量が特異的に集積し、かつ生体内から速やかに排泄されるというPET等の画像診断に好ましい特性を有したリガンドは少なく（特許文献2、非特許文献2～3を参照）、さらに有用な画像診断用のリガンドの創製が求められている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】国際公開第WO2010/090347号パンフレット

【特許文献2】国際公開第WO2006/072596号パンフレット

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Biol. Pharm. Bull. 31(12)2163-2181 (2008)

【非特許文献2】Synapse 63:1122-1132, 2009

【非特許文献3】J. Nucl. Med. 51:1021-1029, 2010

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の目的は、ヒスタミンH₃受容体に特異的に結合する新規な放射性同位元素標識リガンドを提供することにある。さらには、生体内に投与した後に代謝を受けずに安定であり、目的臓器（例えば、脳など）に十分な量が特異的に集積し、かつ生体内から速やかに排泄されるという画像診断用に好ましい特性を有した放射性同位元素標識リガンドを提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者らは、鋭意探索研究した結果、下記式の化合物の放射性同位元素標識体が、前述した課題を解決することができる優れた放射性同位元素標識リガンドであることを見出し、本発明を完成した。

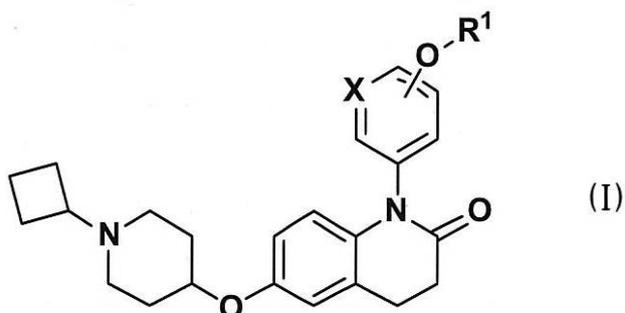
【0009】

すなわち、本発明は、下記態様である。

(1) 下記一般式(I)に示される、化合物又はその製薬学的に許容される塩（以下、「本発明化合物」ということもある）。

【0010】

【化1】



【0011】

(上記一般式(I)において、

Xは、CH又はNを示し、

R¹は、1～3個のハロゲン原子で置換されても良いC₁～C₆アルキル基であり、ここで、R¹は、³H、¹¹C、¹⁸F、¹²³I、¹²⁵I、¹³¹I、⁷⁵Br、⁷⁶Br及び⁸²Brからなる群より選ばれる1つの放射性同位元素で標識されている。)

(2) R¹が¹¹Cで標識されたメチル基である、(1)に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩、

10

20

30

40

50

(3)(1)又は(2)に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する、ヒスタミンH₃受容体標識リガンド、

(4)(1)又は(2)に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する、陽電子断層撮影用のヒスタミンH₃受容体標識リガンド、又は

(5)(1)又は(2)に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する、ヒスタミンH₃受容体に関連した疾患の診断薬。

【発明の効果】

【0012】

本発明の化合物は、生体内に投与した後に代謝を受けずに安定であり、目的臓器である脳への十分な量の移行が認められた。また、PETを用いた画像診断の結果、本発明の化合物は、脳におけるヒスタミンH₃受容体が多く発現している部位である前頭皮質や線条体などへ特異的に集積することが明らかになった。

10

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】核磁気共鳴画像と重ね合わせた90分間の加算平均PET画像(水平断面図)を示す。(a)放射性標識化合物A投与ラット、(b)cold体化合物AでBlocking試験したラット、(c)放射性標識化合物C投与ラット、(d)cold体化合物CでBlocking試験したラット

【発明を実施するための形態】

【0014】

本発明において、「C₁~C₆アルキル基」とは、炭素数1~6個の直鎖状又は分枝状のアルキル基を示し、例えば、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、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基又はn-ヘキシル基等を示す。

20

【0015】

本発明において、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。

【0016】

本発明化合物は、ヒスタミンH₃受容体に特異的に結合することができるので、ヒスタミンH₃受容体を標識するためのリガンド(「ヒスタミンH₃受容体標識リガンド」として、下記で説明する種々な診断方法等に用いることができる。

30

本発明の1つの態様では、一般式(I)に示される、化合物又はその製薬学的に許容される塩を、ヒスタミンH₃受容体、特に脳におけるヒスタミンH₃受容体を用いて、画像診断をおこなうことができる。具体的には、動物に、本発明化合物の有効量を静注若しくは吸入によって投与する。

本発明の他の1つの態様では、一般式(I)に示される、化合物又はその製薬学的に許容される塩を用いて、動物におけるヒスタミンH₃受容体の機能を検出又は定量化することができる。この方法は、ヒスタミンH₃受容体の機能変化に起因する各種疾患の診断をするために有用である。

また、本発明の他の1つの態様では、一般式(I)に示される、化合物又はその製薬学的に許容される塩は、動物におけるヒスタミンH₃受容体の発現した組織を用いた画像診断に使用することができる。ここで、ヒスタミンH₃受容体の発現した組織とは例えば脳スライス切片等が挙げられる。この方法は、前臨床における、病態モデル動物の解析や放射性同位元素標識リガンドの実験動物での体内動態のトレースに有用である。

40

さらに、本発明化合物は、ヒスタミンH₃受容体に関連した疾患においてヒスタミンH₃受容体調節剤(H₃受容体アゴニスト、アンタゴニスト、インパースアゴニスト等)の作用を評価することが可能である。具体的には、ヒスタミンH₃受容体調節剤候補薬の臨床評価を行うにあたって、脳内での当該薬物のヒスタミンH₃受容体占有の程度を評価するためのトレーサー化合物(ヒスタミンH₃受容体標識剤)として利用可能である。また、ヒスタミンH₃受容体拮抗物質又は逆作動物質を各種病気の治療薬として使用するに当

50

たって、その有効量を推定するためにも有用である。

具体的には、動物に、非標識体のヒスタミンH₃受容体調節剤または候補薬を投与した後に、本発明化合物の有効量を投与し、PET等の画像診断技術を用いて評価することで、ヒスタミンH₃受容体への非標識体ヒスタミンH₃受容体調節剤または候補薬の結合を間接的に定量することが可能となる。

【0017】

本発明において、「動物」とは、特に断りがない限り、好ましくはヒトである。

本発明化合物で使用される放射性核種は、³H、¹¹C、¹⁸F、¹²³I、¹²⁵I、¹³¹I、⁷⁵Br、⁷⁶Br又は⁸²Brである。インビトロでのヒスタミンH₃受容体標識に使用する場合は好ましい核種は、³H、¹²⁵Iなどである。画像診断に使用する場合は好ましい核種は、¹¹C、¹⁸F、¹²³I、⁷⁶Brなどである。画像診断の手法としては、陽電子断層撮影(PET)、単一光子放射断層撮影(SPECT)等が利用可能であるが、感度の点ではPETが好ましい。

10

【0018】

「ヒスタミンH₃受容体に関連した疾患」とは、認知症、アルツハイマー病、注意欠陥・多動性障害、統合失調症、てんかん、中枢性痙攣、肥満、糖尿病、高脂血症、ナルコレプシー、特発性過眠症、行動誘発性睡眠不足症候群、睡眠時無呼吸症候群、概日リズム障害、睡眠時随伴症、睡眠関連運動障害、不眠症、うつ病、アレルギー性鼻炎等があげられる。ヒスタミンH₃受容体の逆作動又は選択的拮抗は、脳内のヒスタミン及び他のモノアミンの濃度を上昇させ、例えば食物消費のような活動を阻害すると共に、非特異的な末梢的結果を最小限にする。この機構を介して、ヒスタミンH₃受容体の逆作動又は選択的拮抗は、覚醒の延長、認知機能の改善、食物摂取の低下、及び前庭反射の正常化を引き起こす。したがって、ヒスタミンH₃受容体の逆作動物質又は選択的拮抗物質は、上記のヒスタミンH₃受容体に関連した疾患の治療に有効である。

20

【0019】

本発明化合物(I)及びその製薬学的に許容される塩は、特許文献1に記載の方法と同様に製造される化合物を用い、下記反応式で示される方法で製造することができる。

[製造法]

本発明の化合物(I)は、公知の有機化学的手法によって製造することができ、例えば、以下のスキーム1~2による方法に従って製造できる。下記スキーム1~2において、R¹及びXは前記と同義である。また、R²は、水素原子、又は、水酸基又はフェノールの保護基として一般的に使用される基(例えばアセチル、ベンゾイル、メチル、tert-ブチル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、メトキシメチル、テトラヒドロピラニル又はtert-ブチルジメチルシリル等の基)を示し、Y¹、Y²、Y³及びY⁴は、同一又は異なって、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子又はメタンスルホニルオキシ基、フェニルスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等の有機スルホニルオキシ基等の脱離基を示す。

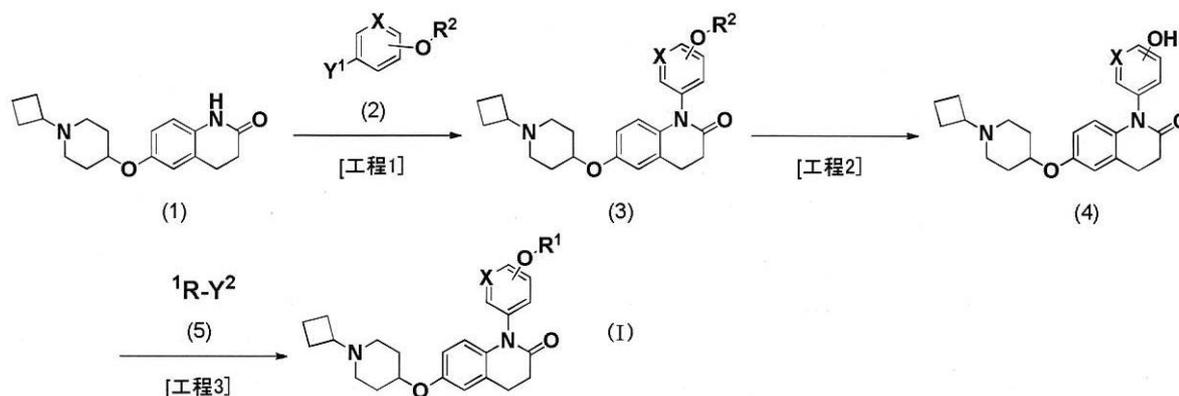
30

スキーム1

【0020】

40

【化2】



工程1：工程1は、既知化合物(1)と化合物(2)とをクロスカップリング反応により縮合して化合物(3)を得るための工程である。化合物(2)は、公知化合物であるか、公知化合物から容易に合成できる化合物である。該クロスカップリング反応は、触媒及びそのリガンドの存在下溶媒中で反応を行う一般的な方法により実施でき、例えば、(Kunzら, Synlett, 2003年, 15巻, 2428-2439頁)に記載の方法又はそれに準じた方法に従って実施できる。また、本反応は塩基の存在下行うことが好ましい。本反応で用いられる触媒としては、銅、ニッケル及びパラジウム等のクロスカップリング反応に一般的に用いられる遷移金属触媒が挙げられ、より具体的には、銅(0)、ヨウ化銅(I)、塩化銅(I)、酸化銅(I)、臭化銅(I)トリストリフェニルホスフィン錯体、トリフルオロメタンスルホン酸銅(I)ベンゼン錯体、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ビス(アセチルアセトナト)ニッケル(II)等が挙げられる。本反応で用いられるリガンドとしては、金属触媒を用いる縮合反応に一般的に用いられるリガンド、例えば、N,N'-ジメチルエチレンジアミン、N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン、2-アミノピリジン、1,10-フェナンスロリン、2-ヒドロキシベンズアルデヒドオキシム、エチレングリコール、トリフェニルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン等が挙げられる。本反応で用いられる塩基としては、例えば、炭酸カリウム、リン酸カリウム、水酸化カリウム、tert-ブトキシカリウム、tert-ブトキシナトリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、ナトリウムメトキシド、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド等が挙げられる。本反応で用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン等のエーテル類；トルエン、ベンゼン等の炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン等のアミド類；アセトン、2-ブタノン等のケトン類；ジメチルスルホキシド；アセトニトリル；水又はこれらの混合溶媒が挙げられる。

【0021】

工程2：工程2は、化合物(3)のR²が水酸基又はフェノールの保護基として一般的に使用される基である場合、その脱保護により化合物(4)を得るための工程である。該脱保護反応は、保護基の種類に応じた一般的な脱保護反応、例えば(T.W. Greene and P.G.M. Wuts著 Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版, John Wiley and Sons社)に記載の方法又はそれに準じた方法によって実施できる。

【0022】

工程3：工程3は、化合物(4)と化合物(5)とのカップリング反応により本発明の化合物(I)を得るための工程である。該カップリング反応は、塩基の存在下、溶媒中又は

10

20

30

40

50

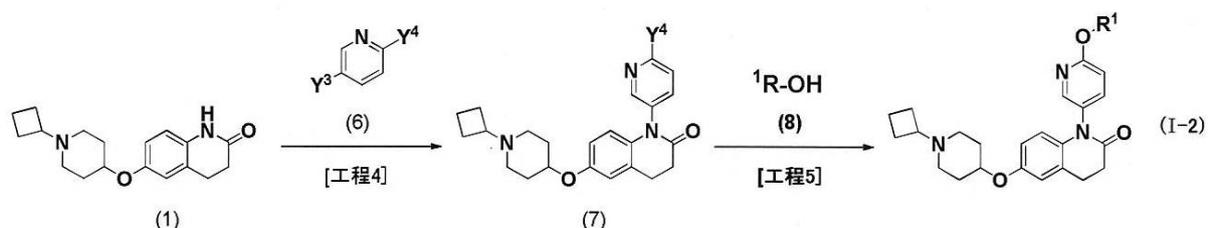
無溶媒でフェノール又はピロリドンのO-アルキル化を行う一般的な方法により実施できる。また、必要に応じて、例えば、ヨウ化カリウム、臭化ナトリウム等の添加物を加えることができる。本反応で用いられる塩基としては、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、tert-ブトキシカリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム等が挙げられる。本反応で用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン等のエーテル類；トルエン、ベンゼン等の炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン等のアミド類；アセトン、2-ブタノン等のケトン類；ジメチルスルホキシド；アセトニトリル；水又はこれらの混合溶媒が挙げられる。化合物(5)は、標識された放射性医薬品の合成に使用される標識試薬であり、放射性医薬品の合成が可能な一般的な施設において製造可能である。」

【0023】

スキーム2

【0024】

【化3】



工程4：工程4は、工程1と同様に既知化合物(1)と化合物(6)とをクロスカップリング反応により縮合して化合物(7)を得るための工程である。化合物(6)は、公知化合物であるか、公知化合物から容易に合成できる化合物である。該クロスカップリング反応は、工程4と同様の方法により実施できる。

【0025】

工程5：工程5は、化合物(7)と化合物(8)とをカップリング反応により縮合して本発明の化合物(I-2)を得るための工程である。該カップリング反応は、塩基の存在下又は非存在下、溶媒中又は無溶媒で2-ハロピリジンの2位へのアルコキシ基の付加反応を行う一般的な方法により実施できる。また、必要に応じて、例えば、ヨウ化カリウム、臭化ナトリウム等の添加物を加えることができる。本反応で用いられる塩基としては、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ナトリウムメトキシド等の有機塩基類；tert-ブトキシカリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基類が挙げられる。本反応で用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン等のエーテル類；トルエン、ベンゼン等の炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン等のアミド類；アセトン、2-ブタノン等のケトン類；ジメチルスルホキシド；アセトニトリル；水又はこれらの混合溶媒が挙げられる。化合物(8)は、標識された放射性医薬品の合成に使用される標識試薬であり、放射性医薬品の合成が可能な一般的な施設において製造可能である。」

【0026】

以下、実施例と試験例を挙げて本発明を更に詳しく説明する。

【実施例】

【0027】

本発明は下記の実施例及び試験例によって更に詳細に説明されるが、これら実施例及び

試験例は本発明を限定するものではなく、また、本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

【0028】

実施例中記載の各機器データは以下の測定機器で測定した。

MSスペクトル：Agilent 6150 / Agilent 1290 Infinity

NMRスペクトル：[¹H-NMR] JNM-ECA600 (日本電子)

【0029】

実施例中で使用した略語を以下に示す。

MS (質量分析)、APCI (大気圧化学イオン化)、ESI (エレクトロスプレーイオン化)。

10

【0030】

(実施例1)

6 - [(1 - シクロブチルピペリジン - 4 - イル) オキシ] - 1 - (6 - ¹¹C - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オン (化合物A) の合成

【0031】

工程1 - 1 :

6 - [(1 - シクロブチルピペリジン - 4 - イル) オキシ] - 1 - (6 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オン (プレカーサーB) の合成

20

【0032】

6 - [(1 - シクロブチルピペリジン - 4 - イル) オキシ] - 1 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オン (0.8 g) (WO2010/090347 国際公開公報の実施例化合物 (化合物番号67) であり、同公報に記載の方法に従って合成できる) のエタノール (2 mL) 溶液に2規定塩酸エタノール溶液 (5 mL) を加え、封管中100 にて16時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をNH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 9/1) にて精製し、更にメタノール - 水から再結晶して無色粉末の表題化合物 (0.58 g) を得た。

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm ppm 1.46 - 2.22 (m, 12 H) 2.60 (br. s., 2 H) 2.68 - 2.80 (m, 3 H) 2.92 - 3.05 (m, 2 H) 4.23 (br. s., 1 H) 6.48 (d, J=9.08 Hz, 1 H) 6.62 - 6.69 (m, 2 H) 6.76 (d, J=2.89 Hz, 1 H) 7.29 (dd, J=9.50, 2.89 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=2.48 Hz, 1 H)

30

MS (ESI/APCI Dual) (Positive) m/z; 394(M+H)⁺

【0033】

工程1 - 2 - 1 :

6 - [(1 - シクロブチルピペリジン - 4 - イル) オキシ] - 1 - (6 - ¹¹C - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オン (化合物A) の合成 (方法1)

【0034】

40

化合物Aは、プレカーサーBの2 - ピリドン部分の酸素原子をサイクロトロン装置により製造した [¹¹C] ヨウ化メチルを用いてアルキル化することにより合成した。

18.0 MeV の陽子を用いて ¹⁴N (P,) ¹¹C 反応に従って窒素を20 μA のビームカレントを用いて15分照射することにより炭素 - 11 を製造した。標的ガス中の少量の酸素 (5 ppm) の存在により炭素 - 11 は [¹¹C] 二酸化炭素に変換された。得られた [¹¹C] 二酸化炭素を水素化リチウムアルミニウムを用いて還元し、続いてヨウ化水素酸と反応させることにより [¹¹C] ヨウ化メチルを合成した。

プレカーサーB (1.0 mg)、炭酸セシウム (ca. 8 mg) 及び無水N, N - ジメチルホルムアミド (300 μL) の混合物に超音波を1分間当てて分散した。反応混合物を - 20 に冷却し、 [¹¹C] ヨウ化メチルを吹き込み、その後100 で3分間加熱した

50

。反応混合物にアセトニトリル / 50 mMリン酸 (23 / 77) 溶液 (1 mL) を加え、分取HPLCカラム (SunFire™ C-18 250 × 10 mm) に注入し、4 mL / 分の流量でアセトニトリル / 50 mMリン酸 (23 / 77) 溶液により溶出した。7 ~ 8分後に溶出され丸底フラスコに集められた化合物Aを含む放射活性フラクションを、減圧下エアヒーターで100 に加熱して蒸発乾固させた。残渣を3.5%リン酸二水素ナトリウム水溶液 (3 mL) に溶解し、滅菌したバイアル瓶に集めた。品質管理はアセトニトリル / 50 mMリン酸 (21 / 79) 溶液を移動相として、1 mL / 分の流量で分析的HPLC (SunFire™ C-18 250 × 4.6 mm) を用いて行った。本製造により、数量280 MBq ~ 400 MBq、放射化学的純度98.5%以上、比放射能85 ~ 110 GBq / μmolの化合物Aが得られた。HPLC精製および調剤を含む平均全合成時間は、照射の終了から約32分であった。

10

【0035】

工程1-2-2:

6 - [(1 - シクロブチルピペリジン - 4 - イル) オキシ] - 1 - (6 - ¹¹C - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オン (化合物A) の合成 (方法2)

【0036】

化合物Aは、プレカーサーBの2-ピリドン部分の酸素原子をサイクロトロン装置により製造した [¹¹C]メチルトリフラートをを用いてアルキル化することにより合成した。

18.0 MeVの陽子を用いて¹⁴N (P,) ¹¹C反応に従って窒素を20 μAのビームカレントを用いて10分照射することにより炭素-11を製造した。標的ガス中の少量の酸素 (5 ppm) の存在により炭素-11は [¹¹C]二酸化炭素に変換された。得られた [¹¹C]二酸化炭素を水素化リチウムアルミニウムを用いて還元し、続いてヨウ化水素酸と反応させることにより [¹¹C]ヨウ化メチルを合成した。得られた [¹¹C]ヨウ化メチルの蒸気を150 ~ 200 に加熱したトリフルオロメタンスルホン酸塩の浸透した黒鉛化カーボン詰めたカラムに通すことにより [¹¹C]メチルトリフラートを合成した。

20

プレカーサーB (0.8 mg)、炭酸セシウム (ca. 8 mg) 及び無水N,N-ジメチルホルムアミド (300 μL) の混合物を100 に加熱し、 [¹¹C]メチルトリフラートを吹き込み、その後100 のまま3分間加熱した。反応混合物にアセトニトリル / 50 mMリン酸 (23 / 77) 溶液 (1 mL) を加え、分取HPLCカラム (SunFire™ C-18 250 × 10 mm) に注入し、4 mL / 分の流量でアセトニトリル / 50 mMリン酸 (23 / 77) 溶液により溶出した。7 ~ 8分後に溶出され丸底フラスコに集められた化合物Aを含む放射活性フラクションを、減圧下エアヒーターで100 に加熱して蒸発乾固させた。残渣を3.5%リン酸二水素ナトリウム水溶液 (10 mL) に溶解し、滅菌したバイアル瓶に集めた。品質管理はアセトニトリル / 50 mMリン酸 (21 / 79) 溶液を移動相として、1 mL / 分の流量で分析的HPLC (SunFire™ C-18 250 × 4.6 mm) を用いて行った。

30

本製造により、数量444 MBq ~ 960 MBq、放射化学的純度98.5%以上、比放射能98 ~ 105 GBq / μmolの化合物Aが得られた。HPLC精製および調剤を含む平均全合成時間は、照射の終了から約35分であった。

40

【0037】

(実施例2)

6 - [(1 - シクロブチルピペリジン - 4 - イル) オキシ] - 1 - (4 - ¹¹C - メトキシフェニル) - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オン (化合物C) の合成

【0038】

工程2-1:

1 - { 4 - [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] フェニル } - 6 - [(1 - シクロブチルピペリジン - 4 - イル) オキシ] - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オンの合成

【0039】

50

6 - (1 - シクロブチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (W O 2 0 1 0 / 0 9 0 3 4 7 国際公開公報に記載の方法に従って合成できる) (1 g)、(4 - ブロモフェノキシ) (t e r t - ブチル) ジメチルシラン (1 . 0 5 g)、N , N ' - ジメチルエチレンジアミン (0 . 2 3 5 g)、ヨウ化銅 (0 . 1 2 7 g) 及び炭酸カリウム (0 . 9 2 g) のトルエン (5 m L) 懸濁液を封管中 1 1 0 にて 4 時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、得られた残渣を N H 型シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 8 8 / 1 2 ~ 0 / 1 0 0) にて精製して淡黄色非晶質の表題化合物 (0 . 9 4 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.23 (s, 6 H) 0.91 - 1.06 (m, 9 H) 1.60 - 2.21 (m, 12 H) 2.48 - 2.65 (m, 2 H) 2.67 - 2.82 (m, 3 H) 2.93 - 3.02 (m, 2 H) 4.15 - 4.25 (m, 1 H) 6.26 (d, J=9.08 Hz, 1 H) 6.56 (dd, J=8.88, 2.68 Hz, 1 H) 6.74 (d, J=2.48 Hz, 1 H) 6.84 - 6.94 (m, 2 H) 7.03 - 7.11 (m, 2 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positive) m/z; 507(M+H)⁺

【 0 0 4 0 】

工程 2 - 2 :

6 - [(1 - シクロブチルピペリジン - 4 - イル) オキシ] - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (プレカーサー D) の合成

工程 2 - 1 で合成した 1 - { 4 - [(t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ] フェニル } - 6 - [(1 - シクロブチルピペリジン - 4 - イル) オキシ] - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 9 4 g) のテトラヒドロフラン (4 m L) 溶液に氷浴下 1 規定テトラブチルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液 (2 . 7 8 m L) を加え、室温まで昇温しながら 1 6 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を N H 型シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 8 8 / 1 2 ~ 0 / 1 0 0) にて精製し、更にエタノールから再結晶して無色粉末の表題化合物 (0 . 2 8 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.51 - 2.12 (m, 12 H) 2.44 - 2.57 (m, 2 H) 2.60 - 2.75 (m, 3 H) 2.86 - 2.98 (m, 2 H) 4.07 - 4.19 (m, 1 H) 6.22 (d, J=8.67 Hz, 1 H) 6.49 (dd, J=8.88, 2.68 Hz, 1 H) 6.67 (d, J=2.89 Hz, 1 H) 6.73 - 6.79 (m, 2 H) 6.89 - 6.97 (m, 2 H)

MS (ESI/APCI Dual) (Positive) m/z; 393(M+H)⁺

【 0 0 4 1 】

工程 2 - 3 :

6 - [(1 - シクロブチルピペリジン - 4 - イル) オキシ] - 1 - (4 - ^{11}C - メトキシフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (化合物 C) の合成

【 0 0 4 2 】

化合物 C は、プレカーサー D のヒドロキシ基をサイクロトロン装置により製造した [^{11}C] ヨウ化メチルを用いてアルキル化することにより合成した。製造時には 2 0 μA のビームカレントを用いて 1 5 分照射した。

プレカーサー D (0 . 7 m g)、及び無水 N , N - ジメチルホルムアミド (3 0 0 μL) の混合物を 3 m L のガラスバイアルに入れて溶液とし、1 m o l / L 水酸化ナトリウム水溶液 (1 0 μL) を加えた。反応混合物を - 2 0 に冷却し、[^{11}C] ヨウ化メチルを吹き込み、その後 1 0 0 で 3 分間加熱した。反応混合物にアセトニトリル / 5 0 m M リン酸 (2 3 / 7 7) 溶液 (1 m L) を加え、分取 H P L C カラム (S u n F i r e TM C - 1 8 2 5 0 \times 1 0 m m) に注入し、4 m L / 分の流量でアセトニトリル / 5 0 m M リン酸 (2 3 / 7 7) 溶液により溶出した。1 0 ~ 1 3 分後に溶出され丸底フラスコに集められた化合物 C を含む放射活性フラクションを、減圧下エアヒーターで 1 0 0 に加熱して蒸発乾固させた。残渣を 3 . 5 % リン酸二水素ナトリウム水溶液 (3 m L) に溶解し、滅菌したバイアル瓶に集めた。品質管理はアセトニトリル / 5 0 m M リン酸 (2 3 / 7 7

10

20

30

40

50

) 溶液を移動相として、1 mL / 分の流量で分析的 HPLC (SunFire™ C-18 250 × 4.6 mm) を用いて行った。

本製造により、数量 603 MBq ~ 1440 MBq、放射化学的純度 98.9% 以上、比放射能 98 ~ 110 GBq / μmol の化合物 C が得られた。HPLC 精製および調剤を含む平均全合成時間は、照射の終了から約 34 分であった。

【0043】

< 試験例 >

PET イメージング

方法

PET 撮像にはラット (Sprague-Dawley、雄) を用いた。ラットはイソフルラン (1~1.5% v/v) にて麻酔し、尾静脈に放射性標識化合物および薬液投与のための留置針を設置した。PET 撮像は microPET Focus 220 (Siemens) を使用し、イソフルラン麻酔下ラットを同機器に測定用の姿勢にて固定した。動物は 37 °C の保温マットにて体温の維持を行った。実施例 1 の放射性標識化合物 A (129 MBq、比放射能 111 GBq/mmol) を尾静脈より投与し、投与直後から 90 分間の PET 撮像を行った。撮像はリストモードで実施し、0.5 mm Hanning フィルターを用いて画像再構成を行った。得られた PET イメージデータは、PMOD software (PMOD Technology) を使用し、放射性標識化合物分布の三次元マップの構築、および前頭皮質、線条体、および小脳に設定した region of interest (ROI) での放射能濃度の時間変化の解析に用いた。各 ROI での放射能濃度は、放射性標識化合物投与時点を基に減衰補正を行い、また、動物への放射性標識化合物投与量にて補正を行った (表記単位: % injected dose (ID)/ml)。

H3 受容体への放射性標識化合物の結合特異性を確認するため、cold 体化合物 A を前投与 (1 mg/kg、尾静脈より投与) し、直後に放射性標識化合物 A を投与し、放射性標識化合物投与直後から 90 分間の PET 撮像を行った (Blocking 試験)

また、実施例 2 の放射性標識化合物 C (191 MBq、比放射能 110 GBq/mmol) を用い、上記と同条件にて試験を行った。Blocking 試験は、cold 体化合物 C (1 mg/kg、尾静脈より投与) を前投与して上記と同様に行った。

【0044】

試験結果

放射性標識化合物 A の投与直後より、前頭皮質、線条体、および小脳にて放射能濃度の上昇を確認した。前頭皮質への放射性標識化合物の取り込みは投与 9 分後でピークに達し、取り込み量のピーク値は 0.56 % ID/ml であった。H3 受容体の発現が極めて低い小脳では放射能濃度が速やかに減少したが、H3 受容体が発現する前頭皮質、および線条体では放射能濃度の減少が小脳と比較し緩慢であった。

cold 体化合物 A を用いた Blocking 試験では、前頭皮質、線条体、および小脳にて、放射性標識化合物の取り込みの時間推移に差が認められなかった。このため、前頭皮質、および線条体において放射性標識化合物 A が H3 受容体へ特異的に結合することが確認された。

放射性標識化合物 C でも、上記化合物 A と同様の結果であり、前頭皮質への放射性標識化合物の取り込みは投与 11 分後にピークに達し、取り込みのピーク値は 0.50 % ID/ml であった。cold 体化合物 C を用いた Blocking 試験でも、化合物 A と同様の結果が確認された。

核磁気共鳴画像と重ね合わせた 90 分間の加算平均 PET 画像 (水平断面図) を図 1 に示す。(a) 放射性標識化合物 A 投与ラット、(b) cold 体化合物 A で Blocking 試験したラット、(c) 放射性標識化合物 C 投与ラット、(d) cold 体化合物 C で Blocking 試験したラット)

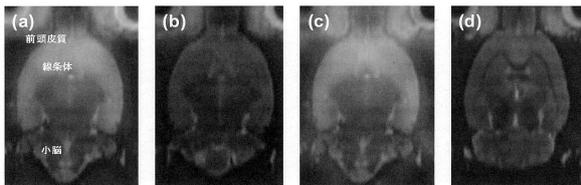
【産業上の利用可能性】

【0045】

本発明は、PET 等の画像診断技術を用いてヒスタミン H3 受容体の機能変化に起因する各種疾患の診断をするために有用である。また、ヒスタミン H3 受容体拮抗物質又は逆作用物質を各種病気の治療薬として使用するに当たって、PET 等の画像診断技術を用い

てその有効量を推定するためにも有用である。

【図 1】



フロントページの続き

- (72)発明者 船越 竹雄
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
- (72)発明者 古閑 一実
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
- (72)発明者 大道 満里
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
- (72)発明者 中村 年男
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
- (72)発明者 須原 哲也
千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内
- (72)発明者 福村 利光
千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内
- (72)発明者 破入 正行
千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内
- (72)発明者 樋口 真人
千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内
- (72)発明者 前田 純
千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内

合議体

- 審判長 佐藤 健史
審判官 瀬下 浩一
審判官 齊藤 真由美

- (56)参考文献 特表2012-517400(JP,A)
国際公開第2006/072596(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D201/00-521/00
A61K 31/33- 31/80
A61K 49/00- 49/22
A61K 51/00- 51/12
A61K101/00-101/02
A61P 1/00- 43/00
REGISTRY/CAPLUS(STN)