

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-524881

(P2019-524881A)

(43) 公表日 令和1年9月5日(2019.9.5)

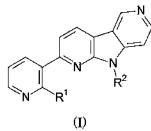
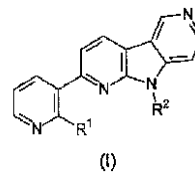
(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/14 (2006.01)	C O 7 D 471/14 1 O 1	4 C O 6 5
A61K 51/04 (2006.01)	C O 7 D 471/14 C S P	4 C O 8 5
GO1N 33/53 (2006.01)	A 6 1 K 51/04 2 O O	4 C 1 8 8
GO1N 33/536 (2006.01)	G O 1 N 33/53 D	
GO1T 1/161 (2006.01)	G O 1 N 33/536 B	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 61 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-524518 (P2019-524518)	(71) 出願人	510242233 エーシー・イミュン・エス・アー
(86) (22) 出願日	平成29年7月21日 (2017.7.21)		スイス・1015・ローザンヌ・イービー
(85) 翻訳文提出日	平成31年3月1日 (2019.3.1)		エフエルービーエスイー・ビルディング・
(86) 国際出願番号	PCT/EP2017/068500		B・(番地なし)
(87) 国際公開番号	W02018/015546	(71) 出願人	519022252
(87) 国際公開日	平成30年1月25日 (2018.1.25)		ライフ・モレキュラー・イメージング・エ
(31) 優先権主張番号	16180905.8		スアー
(32) 優先日	平成28年7月22日 (2016.7.22)		スイス・1753・マトラン・ルート・ド
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)		ゥ・レコール・13
		(74) 代理人	100108453 弁理士 村山 靖彦
		(74) 代理人	100110364 弁理士 実広 信哉
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 タウタンパク質凝集体を画像化するための化合物

(57) 【要約】

本発明は、ポジトロン断層撮影(PET)による画像化を使用する、タウ凝集体に関連する障害及び異常、例えばアルツハイマー病及び他のタウオパチーの選択的タウ検出に用いることができる式(1)の新規化合物に関する。

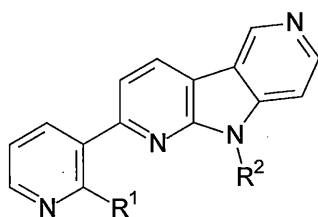


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(1)の化合物

【化 1】



(I)

10

並びに、薬学的に許容されるその塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ及び多形(式中、

R^1 は、 ^{18}F 、F及びLGからなる群から選択され、

R^2 は、H又はPGであり、

PGは、保護基であり、

LGは、脱離基である)。

【請求項 2】

R^1 が ^{18}F であり、 R^2 がHである、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項 3】

R^1 がFであり、 R^2 がHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 がLGであり、 R^2 が、H又はPGである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 がLGであり、 R^2 がHである、請求項1又は4に記載の化合物。

【請求項 6】

R^1 がLGであり、 R^2 がPGである、請求項1又は4に記載の化合物。

【請求項 7】

LGが、ニトロ、ハロゲン又はトリメチルアンモニウムである、請求項1、4、5又は6に記載の化合物。

30

【請求項 8】

LGが、ニトロ又はトリメチルアンモニウムである、請求項7に記載の化合物。

【請求項 9】

PGが、tert-ブチルオキシカルボニル(BOC)、トリフェニルメチル(トリチル)又はジメトキシトリチル(DMT)である、請求項1、4、6、7又は8に記載の化合物。

【請求項 10】

PGがtert-ブチルオキシカルボニル(BOC)である、請求項9に記載の化合物。

【請求項 11】

検出可能に標識されている、請求項1に記載の化合物。

40

【請求項 12】

検出可能な標識が、 ^2H 、 ^3H 及び ^{18}F から選択される、請求項11に記載の化合物。

【請求項 13】

検出可能な標識が ^{18}F である、請求項12に記載の化合物。

【請求項 14】

請求項2、11、12又は13のいずれかに記載の化合物、並びに任意選択で薬学的に許容される担体、希釈剤、アジュバント又は賦形剤を含む診断用組成物。

【請求項 15】

診断に使用するための、請求項2又は13に記載の化合物。

【請求項 16】

50

タウ凝集体の画像化に使用するための、特に、タウ凝集体のポジトロン放出断層撮影による画像化に使用するための、請求項2又は13に記載の化合物。

【請求項17】

特に診断がポジトロン放出断層撮影によって行われる場合の、タウ凝集体に関連する障害の診断に使用するため、又はタウオパチーの診断に使用するための、請求項2又は13に記載の化合物。

【請求項18】

タウオパチーが、3Rタウオパチーである、請求項17に記載の使用のための化合物。

【請求項19】

タウオパチーが、4Rタウオパチーである、請求項17に記載の使用のための化合物。

10

【請求項20】

障害が、アルツハイマー病(AD)、家族性AD、クロイツフェルト-ヤコブ病、パンチドランカー、ダウン症候群、ゲルストマン-シュトロイスラー-シャインカー病、封入体筋炎、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、グアムのパーキンソニズム痴呆複合、神経原線維変化を伴う非グアム人運動ニューロン疾患、嗜銀顆粒性疾患、大脳皮質基底核変性症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化、第17染色体に関連するパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症、ハラフォルデン-シュパッツ病、多系統萎縮症、ニーマン-ピック病C型、淡蒼球橋黒質変性症、ピック病、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上性麻痺(PSP)、亜急性硬化性全脳炎、もつれのみ認知症、脳炎後パーキンソニズム、筋緊張性ジストロフィー、タウ全脳炎、アストロサイトに関連するAD、特定のプリオン病(タウを伴うGSS)、LRRK2における突然変異、慢性外傷性脳炎、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、前頭側頭葉変性症、グアドループ島パーキンソニズム、脳の鉄蓄積を伴う神経変性、SLC9A6関連精神遅滞、小球体グリア含有物を伴う白質タウオパチー、外傷性ストレス症候群、てんかん、レビー小体認知症(LBD)、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血(オランダ型)、軽度認知機能障害(MCI)、多発性硬化症、パーキンソン病、HIV関連認知症、成人発症型糖尿病、老人性心臓アミロイドーシス、内分泌腫瘍、緑内障、眼性アミロイドーシス、原発性網膜変性症、黄斑変性(加齢黄斑変性(AMD)等)、視神経ドルーゼン、視神経症、視神経炎及び格子状ジストロフィー;好ましくは、アルツハイマー病から選択される、請求項17に記載の使用のための化合物。

20

【請求項21】

障害が、アルツハイマー病(AD)である、請求項20に記載の使用のための化合物。

30

【請求項22】

障害が、パーキンソン病又は不定型パーキンソニズムである、請求項20に記載の使用のための化合物。

【請求項23】

障害が、進行性核上性麻痺(PSP)である、請求項20に記載の使用のための化合物。

【請求項24】

障害が、ピック病(PiD)である、請求項20による使用のための化合物。

【請求項25】

タウ凝集体が、脳において又は眼において画像化され、好ましくは、検出可能な標識が ^{18}F であり、画像化がポジトロン放出断層撮影である、請求項16から24のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

40

【請求項26】

分析参照又はインビトロスクリーニングツールとしての、請求項3に記載の化合物の使用。

【請求項27】

請求項2に記載の化合物を調製する方法であって、請求項4に記載の化合物を、 ^{18}F フッ素化薬と反応させる工程を含み、存在する場合、保護基PGを切断する工程を更に含む、方法。

【請求項28】

50

放射性医薬製剤を調製するためのキットであって、所定量の請求項4に記載の化合物を含有する密封バイアルを含む、キット。

【請求項29】

試料又は患者において、タウ凝集体に関連する障害を診断するためのデータを収集する方法であって、

- (a) タウ凝集体を含有することが疑われる試料又は特定の身体部分若しくは身体領域を、請求項11から13のいずれか一項に記載の化合物と接触させる工程、
- (b) 化合物をタウ凝集体に結合させる工程、
- (c) タウ凝集体に結合した化合物を検出する工程、及び
- (d) 任意選択で、タウ凝集体と結合する化合物の存在又は非存在を、試料又は特定の身体部分若しくは身体領域におけるタウ凝集体の存在又は非存在と相関付ける工程を含む、方法。

10

【請求項30】

組織及び/又は体液中のタウ凝集体の量を決定する方法であって、

- (a) 検査される組織及び/又は体液を代表する試料を用意する工程、
- (b) 試料を、請求項11から13のいずれか一項に記載の化合物を用いてタウ凝集体の存在について試験する工程、
- (c) タウ凝集体に結合した化合物の量を決定する工程、並びに
- (d) 組織及び/又は体液中のタウ凝集体の量を計算する工程を含む、方法。

20

【請求項31】

患者におけるタウ凝集体に関連する障害の傾向を決定するためのデータを収集する方法であって、試料において又はインサイチュで請求項11から13のいずれか一項に記載の化合物のタウ凝集体への特異的結合を検出する工程を含み、検出する工程が、

- (a) タウ凝集体を含有することが疑われる試料又は特定の身体部分若しくは身体領域を、タウ凝集体に特異的に結合する、請求項11から13のいずれか一項に記載の化合物と接触させる工程、
- (b) 化合物をタウ凝集体に結合させて、化合物/タウ凝集体複合体を形成する工程、
- (c) 化合物/タウ凝集体複合体の形成を検出する工程、
- (d) 任意選択で、化合物/タウ凝集体複合体の存在又は非存在を、試料又は特定の身体部分若しくは身体領域におけるタウ凝集体の存在又は非存在と相関付ける工程、及び
- (e) 任意選択で、化合物/タウ凝集体の量を、正常対照値と比較する工程を含む、方法。

30

【請求項32】

医薬で処置されたことがある、タウ凝集体に関連する障害を患う患者における残存障害をモニタリングするためのデータを収集する方法であって、

- (a) タウ凝集体を含有することが疑われる試料又は特定の身体部分若しくは身体領域を、タウ凝集体に特異的に結合する、請求項11から13のいずれか一項に記載の化合物と接触させる工程、
- (b) 化合物をタウ凝集体に結合させて、化合物/タウ凝集体複合体を形成する工程、
- (c) 化合物/タウ凝集体複合体の形成を検出する工程、
- (d) 任意選択で、化合物/タウ凝集体複合体の存在又は非存在を、試料又は特定の身体部分若しくは身体領域におけるタウ凝集体の存在又は非存在と相関付ける工程、及び
- (e) 任意選択で、化合物/タウ凝集体の量を、正常対照値と比較する工程を含む、方法。

40

【請求項33】

タウ凝集体に関連する障害を患う、医薬で処置されている患者の応答性を予測するためのデータを収集する方法であって、

- (a) タウ凝集体を含有することが疑われる試料又は特定の身体部分若しくは身体領域を、タウ凝集体に特異的に結合する、請求項11から13のいずれか一項に記載の化合物と接触さ

50

せる工程、

(b)化合物をタウ凝集体に結合させて、化合物/タウ凝集体複合体を形成する工程、

(c)化合物/タウ凝集体複合体の形成を検出する工程、

(d)任意選択で、化合物/タウ凝集体複合体の存在又は非存在を、試料又は特定の身体部分若しくは身体領域におけるタウ凝集体の存在又は非存在と相関付ける工程、及び

(e)任意選択で、化合物/タウ凝集体の量を、正常対照値と比較する工程

を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、例えば、ポジトロン放出断層撮影(PET)による画像化を使用する、タウ凝集体に関連する障害及び異常、例えばアルツハイマー病(AD)及び他のタウオパチーの選択的検出に用いることができる式(1)の新規化合物に関する。本発明は、そのような画像化化合物の製造に使用することができる中間体も指す。診断用組成物、並びに上記化合物を使用して画像化又は診断する方法及び放射性医薬製剤を調製するために有用なキットも、本発明の主題である。

【背景技術】

【0002】

アルツハイマー病は、脳内又は眼内におけるアミロイド-ベータ(A β)凝集体の異常沈着物の細胞外蓄積であるアミロイドプラークによって引き起こされると主に考えられる神経障害である。ADにおける他の主要な神経病理学的特質は、高リン酸化タウ(チューブリン関連ユニット)タンパク質、リン酸化タウ又は病理的タウ及びその配座異性体の凝集によって生じる細胞内神経原線維変化(NFT)である。ADのこの病理は、多くの神経変性タウオパチー、特に、特定のタイプの前頭側頭型認知症(FTD)と共通している。AD脳において、タウ病理(タウオパチー)はアミロイド病理よりも後に発生するが、いわゆるアミロイドカスケード仮説(Hardyら、Science 1992、256、184~185頁、及び直近では、Musiekら、Nature Neurosciences 2015、18(6)、800~806頁、「Three dimensions of the amyloid hypothesis: time, space and 'wingmen'」)の骨子を構成する、A β タンパク質がADにおける原因物質であるという点はなお議論の対象である。

【0003】

現在、ADを確定診断する唯一の方法は、生検又は個体の死後の剖検材料の組織学的分析によって脳組織におけるプラーク及びもつれを特定することである。AD以外に、タウは、他の(非AD)神経変性疾患において重要な役割を果たす。そのような非ADタウオパチーには、例えば、核上性麻痺(PSP)、ピック病(PiD)及び大脳皮質基底核変性症(CBD)が含まれる。

【0004】

したがって、インビボにおけるタウ病理の検出への大きな関心が存在する。タウPET画像化により、ヒト脳におけるタウ凝集体の沈着への新規の識見が約束され、タウ病理の程度を非侵襲的に調べることで、経時的なタウ沈着の変化を定量化すること、認知とのその相関を評価すること、及び抗タウ療法の有効性を分析することが可能になりうる。最近の検討については、Shahら、J Nucl Med. 2014、55(6)、871~874頁:「Molecular Imaging Insights into Neurodegeneration: Focus on Tau PET Radiotracers」、Jovalekicら、EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry 2016、1:11頁、「New protein deposition tracers in the pipeline」、及びArizaら、J Med Chem 2015、58(11)、4365~82頁:「Tau PET Imaging: Past, Present and Future」を参照されたい。加えて、いくつかの特許出願、例えば、WO2013/176698、WO2009/102498、WO2011/119565、US8,932,557B2及びUS8,691,187,B2(Siemens Medical Solutions社、Lilly)、WO2012/067863及びWO2012/068072(いずれもGE Healthcare社)、WO2014/026881、WO2014/177458、WO2014/187762、WO2015/044095、WO2015/052105、WO2015/173225(Hoffmann-La Roche AG社)、WO2015/188368(Merck Sharp & Dohme社)並びにWO2016/124508(UCB Biopharma SPRL社)が最近公開されており、これらはタウ

10

20

30

40

50

画像化のための新規化合物を特許請求している。

【0005】

高い標的選択性を達成するために、病理学的標的を認識し、それに結合する分子プローブが使用されている。脳における他のタンパク質沈着に対する病理的タウタンパク質への結合選択性は、したがって、タウ画像化用プローブの基本要件である。非特異的オフターゲット結合(例えば、A 又はモノアミンオキシダーゼへの結合)から生じるバックグラウンドシグナル干渉を低減するために、画像化化合物は、病理的タウに高い親和性で結合すべきである。様々な一級アミノ酸配列のタンパク質から形成されるアミロイド又はアミロイド様沈着物は共通のシート四次構造を有することから、他の病理の検出(偽陽性)及びしたがって誤診を回避するために、そのような構造を識別できる分子プローブが必要とされる。

10

【0006】

モノアミンオキシダーゼA又はBへのオフターゲット結合は、タウトレーサー、とりわけT-807及びTHK-5351に対する大きな制限であると報告されている(Vermeiren, Cら、Alzheimers & Dementia. 2015;11(7)補遺1~2頁:「T807, a reported selective tau tracer, binds with nanomolar affinity to monoamine oxidase A」;Ng, Kら、Alzheimer's Research and Therapy 2017、9:25頁:「monoamine oxidase B inhibitor, selegiline, reduces ^{18}F -THK5351 uptake in the human brain」)。モノアミンオキシダーゼA又はBへのオフターゲット結合は、タウに関してT807及びTHK5351によるPET画像の解釈を混乱させる。いくつかの脳領域内におけるモノアミンオキシダーゼの存在により、これらのトレーサーによるPET画像化結果の解釈が制限される。

20

【0007】

高い選択性以外に、異なるタウアイソフォームへの結合もまた、タウトレーサーについての重要な側面である。現在まで、大半のトレーサーが、ADにおけるタウへの結合を示す。しかし、ADにおけるタウは、2種のアイソフォーム、いわゆる3Rタウ及び4Rタウの混合物である。他の非ADタウオパチーは、これらのアイソフォームのうち1種が優位に存在することによって特徴付けられる。ピック病(PiD)では、3Rタウアイソフォームが優位に存在する一方、進行性核上性麻痺(PSP)及び大脳皮質基底核変性症(CBD)では、4Rタウアイソフォームが存在する病理である。

30

【0008】

加えて、分子プローブはまた、投与の際に分子プローブが体内で分散し、その標的に達することができるように設計されなくてはならない。例えばアルツハイマー病等の神経障害に関連するタウ凝集体の画像化のために、画像化化合物は、血液脳関門を通過し、脳の関連領域に移動できることが必要とされる。細胞内タウ凝集体を標的化するために、細胞膜透過性は、画像化化合物の更なる要件である。十分なシグナル対雑音比を得るための更なる前提条件は、脳(又は他の標的化器官)における非標的領域からの迅速な化合物の洗い流しである。また、化合物は、頭蓋骨における骨取込み(遊離フッ素の存在に起因する)が脳への大幅な流出を引き起こし、これにより有用性が制限されるため、脱フッ素を示すべきではない(Chien DTら、J Alzheimers Dis. 2014;38:171~84頁)。

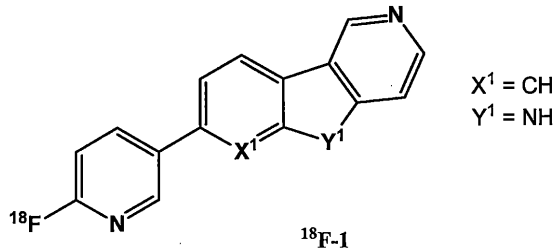
40

【0009】

2013/176698で具体的に開示されている、最も進んだ誘導体は、2,5-二置換ピリジン化合物 ^{18}F -1である(US8,932,557B2も参照されたい)。

【0010】

【化1】



【0011】

10

化合物 ^{18}F -1は、種々の臨床研究において調査された。 ^{18}F -1は、AD又はアミロイド-ベータ陽性軽度認知機能障害(MCI)を有する患者においてタウを検出することが可能であると思われるが、種々の制限が報告されている。

【0012】

Vermeiren及び共同研究者らは、化合物 ^{18}F -1がモノアミンオキシダーゼA(MAO A)に K_D 1.5nMで結合することを見出した。彼らのデータは満場一致で、化合物 ^{18}F -1がタウ凝集体及びMAO-Aに同様の高い親和性で結合することを示している。この知見は、MAO-Aは大部分のヒト脳領域において広く発現するため、化合物 ^{18}F -1の臨床データの解釈に注意喚起する(Vermeirenら、Alzheimers & Dementia. 2015;11(7)補遺1~2頁:T807- a reported selective Tau tracer, binds with nanomolar affinity to Monoamine oxidase A)。

20

【0013】

化合物 ^{18}F -1は、患者の診断に関わらず、脳の基底核の部分、例えば、線条体及び黒質において実に強いシグナルを有すると報告された。皮質における ^{18}F -1のシグナルは、「定常状態」(標的領域における結合の参照組織(すなわち、小脳)における結合に対する比が安定であった時間枠)に達しなかった。加えて、種々の脳領域において ^{18}F -1の動態は異なり、150分のスキャンタイムに安定することがなかった(S. Baker、Human Amyloid Imaging Meeting、2015)。

【0014】

化合物 ^{18}F -1のAD脳薄片への結合は、オートラジオグラフィによって示された。しかし、化合物 ^{18}F -1は、非ADタウオパチーの病理を有する脳薄片への結合において制限を示した。a)Lowe VJら、An autoradiographic evaluation of AV-1451 Tau PET in dementia. Acta Neuropathologica Communications. 2016;4:58頁;b)Marquie M,ら、Validating novel Tau Positron Emission Tomography Tracer [F-18]-AV-1451 (T807) on postmortem Brain Tissue. Annals of Neurology. 2015;78:787頁;c)Gomez Fら、Quantitative assessment of [^{18}F]AV-1451 distribution in AD, PSP and PiD Post-Mortem Brain Tissue Sections relative to that of the anti-Tau antibody AT8. Journal of Nuclear Medicine. 2016;57, S2:348頁;d)Sander Kら、Characterization of tau positron emission tomography tracer AV1451 binding to postmortem tissue in Alzheimer's disease, primary tauopathies, and other dementias. Alzheimers Dementia 2016, 12(11):116~114頁;e)Smith R,ら、Increased basal ganglia binding of 18F-AV-1451 in patients with progressive supranuclear palsy. Movement disorders 2016。

30

40

【0015】

臨床的にも、 ^{18}F -1は、PSP対象におけるタウの検出について限定的な値のものであると思われる。a)Smith Rら、Tau neuropathology correlates with FDG-PET, but not with AV-1451-PET, in progressive supranuclear palsy. Acta Neuropathologica 2017, 133:149~151頁;b)Smith R,ら、Increased basal ganglia binding of 18F-AV-1451 in patients with progressive supranuclear palsy. Movement disorders 2017, 32(1)、108~114頁。

【0016】

これらの研究からの最終的な結論は、T807/AV1451が、PSPを有する個々の患者を対照か

50

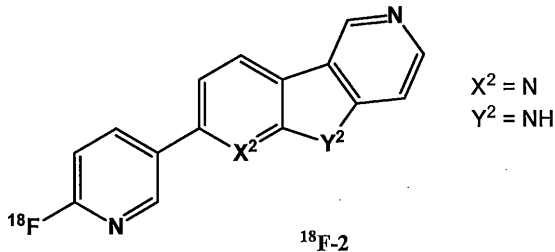
ら区別するために信頼できない場合があることを示している。このことは、基底核のような中脳の構造における非特異的結合の増加に主に寄与する。大脳皮質及び白質において見られる取込みは、PSPにおいて反映されたタウ病理ではなかった。

【0017】

化合物¹⁸F-2が、WO2015/052105に開示されている。

【0018】

【化2】



10

【0019】

WO2015/052105は、1種の¹⁸F-標識化合物及びトリチウム標識された対応する化合物のみを開示している。この化合物は、2,5-二置換ピリジン部分を含む(化合物¹⁸F-2)。WO2015/052105は、非ADタウオパチーにおけるタウアイソフォームへの結合、MAO Aへの結合(若しくは、そうでなければタウへの選択性)、脳取込み、脳洗い流し若しくは健常脳における保持に関するデータ、又はインビボ脱フッ素に関するデータを何ら提示していない。

20

【0020】

¹⁸F-2は、ピック病(PiD)及び進行性核上性麻痺(PSP)等の非ADタウオパチーを有する患者由来の脳組織に結合しないことが見出された(Honer Mら、In vitro binding of ³H-R06958948, ³H-AV-1451, ³H-THK5351 and ³H-T808 to tau aggregates in non-AD tauopathies. Human Amyloid Imaging 2017、要説99頁)。

【0021】

上で言及した従来技術を鑑み、本発明の目的は、タウに対する高い親和性及び選択性を有し、したがってPET画像化剤として好適な化合物を提供することであった。好ましくは、本発明の化合物は、タウ凝集体への高い親和性、脳における他の標的と比較して病理的タウに対する高い選択性、及び脱フッ素なしの好ましい薬物動態特性を示す。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0022】

【特許文献1】2013/176698

【特許文献2】WO2009/102498

【特許文献3】WO2011/119565

【特許文献4】US8,932,557B2

【特許文献5】US8,691,187,B2

【特許文献6】WO2012/067863

【特許文献7】WO2012/068072

【特許文献8】WO2014/026881

【特許文献9】WO2014/177458

【特許文献10】WO2014/187762

【特許文献11】WO2015/044095

【特許文献12】WO2015/052105

【特許文献13】WO2015/173225

【特許文献14】WO2015/188368

【特許文献15】WO2016/124508

【特許文献16】WO2016057812A1

40

50

【非特許文献】

【0023】

【非特許文献1】Hardy B、Science 1992、256、184~185頁

【非特許文献2】Musiek B、Nature Neurosciences 2015、18(6)、800~806頁、「Three dimensions of the amyloid hypothesis: time, space and 'wingmen」

【非特許文献3】Shah B、J Nucl Med. 2014、55(6)、871~874頁:「Molecular Imaging Insights into Neurodegeneration: Focus on Tau PET Radiotracers」

【非特許文献4】Jovalekic B、EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry 2016、1:11頁、「New protein deposition tracers in the pipeline」

【非特許文献5】Ariza B、J Med Chem 2015、58(11)、4365~82頁:「Tau PET Imaging: Past, Present and Future」 10

【非特許文献6】Vermeiren, C B、Alzheimers & Dementia. 2015;11(7)補遺1~2頁:「T807, a reported selective tau tracer, binds with nanomolar affinity to monoamine oxidase A」

【非特許文献7】Ng, KP B、Alzheimer's Research and Therapy 2017、9:25頁:「monoamine oxidase B inhibitor, selegiline, reduces 18F-THK5351 uptake in the human brain」

【非特許文献8】Chien DT B、J Alzheimers Dis. 2014;38:171~84頁

【非特許文献9】S. Baker、Human Amyloid Imaging Meeting、2015

【非特許文献10】Lowe VJ B、An autoradiographic evaluation of AV-1451 Tau PET in dementia. Acta Neuropathologica Communications. 2016;4:58頁 20

【非特許文献11】Marquie M, B、Validating novel Tau Positron Emission Tomography Tracer [F-18]-AV-1451 (T807) on postmortem Brain Tissue. Annals of Neurology. 2015;78:787頁

【非特許文献12】Gomez F B、Quantitative assessment of [18F]AV-1451 distribution in AD, PSP and PiD Post-Mortem Brain Tissue Sections relative to that of the anti-Tau antibody AT8. Journal of Nuclear Medicine. 2016;57、S2:348頁

【非特許文献13】Sander K B、Characterization of tau positron emission tomography tracer AV1451 binding to postmortem tissue in Alzheimer's disease, primary tauopathies, and other dementias. Alzheimers Dementia 2016、12(11):116~1124頁 30

【非特許文献14】Smith R, B、Increased basal ganglia binding of 18F-AV-1451 in patients with progressive supranuclear palsy. Movement disorders 2016

【非特許文献15】Smith R B、Tau neuropathology correlates with FDG-PET, but not with AV-1451-PET, in progressive supranuclear palsy. Acta Neuropathologica 2017、133:149~151頁

【非特許文献16】Smith R, B、Increased basal ganglia binding of 18F-AV-1451 in patients with progressive supranuclear palsy. Movement disorders 2017、32(1)、108~114頁

【非特許文献17】Honer M B、In vitro binding of 3H-R06958948, 3H-AV-1451, 3H-THK5351 and 3H-T808 to tauaggregates in non-AD tauopathies. Human Amyloid Imaging 2017、要説99頁 40

【非特許文献18】Greene及Wuts、Protecting groups in Organic Synthesis、第3版、494~653頁

【非特許文献19】Synthesis (1982)、85~125頁

【非特許文献20】Carey及Sundberg、Organische Synthese、(1995)、279~281頁

【非特許文献21】Netscher、Recent Res. Dev. Org. Chem.、2003、7、71~83頁

【非特許文献22】Coenen、Fluorine-18 Labeling Methods: Features and Possibilities of Basic Reactions、(2006)、Schubiger P.A.、Friebe M.、Lehmann L.(編)、PET-Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging. Springer、Berlin Heidelberg、15~50頁 50

【非特許文献23】Goodman及びGilman(The Pharmacological Basis of Therapeutics、第8版、McGraw-Hill、Int編、1992、「Biotransformation of Drugs」、13~15頁)

【非特許文献24】Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、Mack Publishing Company、Easton、PA、1990、1445頁

【非特許文献25】A.Andreadisら、Biochemistry 31、(1992)10626~10633頁

【非特許文献26】M. Tolnayら、IUBMB Life、55(6):299~305頁、2003

【非特許文献27】Zreinら、Clin. Diagn. Lab. Immunol.、1998、5、45~49頁

【非特許文献28】Remington's Pharmaceutical Sciences、第15版、Mack Publishing Co.、New Jersey(1975)

【非特許文献29】L. Cai、S. Lu、V. Pike、Eur. J. Org. Chem 2008、2853~2873頁

10

【非特許文献30】J. Fluorine Chem.、27(1985):177~191頁

【非特許文献31】M. Timothyら、J. Labelled Comp. Radiopharm. (2013)、56(14)、736~740頁

【非特許文献32】Honerら、Human Amyloid Imaging Meeting 2017

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0024】

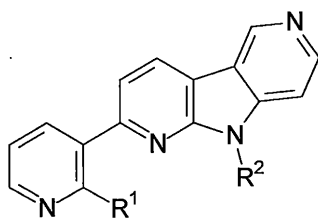
したがって、本発明は、以下の項目に関する：

1.式(1)の化合物

【0025】

20

【化3】



(I)

30

【0026】

並びに、薬学的に許容されるその塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ及び多形(式中、

R¹は、¹⁸F、F及びLGからなる群から選択され、

R²は、H又はPGであり、

PGは、保護基であり、

LGは、脱離基である)。

2.R¹が¹⁸Fであり、R²がHである、項目1に従う化合物。

3.R¹がFであり、R²がHである、項目1に従う化合物。

4.R¹がLGであり、R²が、H又はPGである、項目1に従う化合物。

40

5.R¹がLGであり、R²がHである、項目1又は4に従う化合物。

6.R¹がLGであり、R²がPGである、項目1又は4に従う化合物。

7.LGが、ニトロ、ハロゲン又はトリメチルアンモニウムである、項目1、4、5又は6に従う化合物。

8.LGが、ニトロ又はトリメチルアンモニウムである、項目7に従う化合物。

9.PGが、tert-ブチルオキシカルボニル(BOC)、トリフェニルメチル(トリチル)又はジメトキシトリチル(DMT)である、項目1、4、6、7又は8に従う化合物。

10.PGがtert-ブチルオキシカルボニル(BOC)である、項目9に従う化合物。

11.検出可能に標識された、項目1に従う化合物。

12.検出可能な標識が、²H、³H及び¹⁸Fから選択される、項目11に従う化合物。

50

13. 検出可能な標識が ^{18}F である、項目12に従う化合物。
14. 項目2、11、12又は13のいずれかに定義される通りの化合物、及び任意選択で薬学的に許容される担体、希釈剤、アジュバント又は賦形剤を含む診断用組成物。
15. 診断に使用するための項目2又は13に定義される通りの化合物。
16. タウ凝集体の画像化に使用するための、特に、タウ凝集体のポジトロン放出断層撮影による画像化に使用するための、項目2又は13に定義される通りの化合物。
17. 特に診断がポジトロン放出断層撮影によって行われる場合の、タウ凝集体に関連する障害の診断に使用するため、又はタウオパチーの診断に使用するための、項目2又は13に定義される通りの化合物。
18. タウオパチーが、3Rタウオパチーである、項目17に従う使用のための化合物。 10
19. タウオパチーが、4Rタウオパチーである、項目17に従う使用のための化合物。
20. 障害が、アルツハイマー病(AD)、家族性AD、クロイツフェルト-ヤコブ病、パンチドランカー、ダウン症候群、ゲルストマン-シュトロイスラー-シャインカー病、封入体筋炎、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、外傷性脳損傷(TBI)、筋萎縮性側索硬化症、グアムのパーキンソニズム痴呆複合、神経原線維変化を伴う非グアム人運動ニューロン疾患、嗜銀顆粒性疾患、大脳皮質基底核変性症(CBD)、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化、第17染色体に関連するパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症、ハラールフォルデン-シュパッツ病、多系統萎縮症、ニーマン-ピック病C型、淡蒼球橋黒質変性症、ピック病(PiD)、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上性麻痺(PSP)、亜急性硬化性全脳炎、もつれ 20
のみの認知症、脳炎後パーキンソニズム、筋緊張性ジストロフィー、タウ全脳炎、アストロサイトに関連するAD、特定のプリオン病(タウを伴うGSS)、LRRK2における突然変異、慢性外傷性脳炎、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、前頭側頭葉変性症、グアドループ島パーキンソニズム、脳の鉄蓄積を伴う神経変性、SLC9A6関連精神遅滞、小球体グリア含有物を伴う白質タウオパチー、外傷性ストレス症候群、てんかん、レビー小体認知症(LBD)、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血(オランダ型)、軽度認知機能障害(MCI)、多発性硬化症、パーキンソン病、HIV関連認知症、成人発症型糖尿病、老人性心臓アミロイドーシス、内分泌腫瘍、緑内障、眼性アミロイドーシス、原発性網膜変性症、黄斑変性(加齢黄斑変性(AMD)等)、視神経ドルーゼン、視神経症、視神経炎及び格子状ジストロフィー;好ましくは、アルツハイマー病から選択される、項目17に従う使用のための化合物。 30
21. 障害が、アルツハイマー病(AD)である、項目20に従う使用のための化合物。
22. 障害が、パーキンソン病又は不定型パーキンソニズムである、項目20に従う使用のための化合物。
23. 障害が、進行性核上性麻痺(PSP)である、項目20に従う使用のための化合物。
24. 障害が、ピック病(PiD)である、項目20に従う使用のための化合物。
25. タウ凝集体が、脳において又は眼において画像化され、好ましくは、検出可能な標識が ^{18}F であり、画像化がポジトロン放出断層撮影である、項目16から24のいずれか1つに従う使用のための化合物。
26. タウ凝集体を画像化する方法、特に、タウ凝集体をポジトロン放出断層撮影により画像化する方法であって、有効量の項目2又は13に定義される通りの化合物が患者に投与される、方法。 40
27. タウ凝集体に関連する障害又はタウオパチーを診断する方法であって、有効量の項目2又は13に定義される通りの化合物が患者に投与され、特に、診断がポジトロン放出断層撮影によって行われる、方法。
28. タウオパチーが、3Rタウオパチーである、項目27に従う方法。
29. タウオパチーが、4Rタウオパチーである、項目27に従う方法。
30. 障害が、アルツハイマー病(AD)、家族性AD、クロイツフェルト-ヤコブ病、パンチドランカー、ダウン症候群、ゲルストマン-シュトロイスラー-シャインカー病、封入体筋炎、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、グアムのパーキンソニズム痴呆複合、神経原線維変化を伴う非グアム人運動ニューロン疾患、嗜銀 50

顆粒性疾患、大脳皮質基底核変性症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化、第17染色体に関連するパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症、ハラールフォルデン-シュパッツ病、多系統萎縮症、ニーマン-ピック病C型、淡蒼球橋黒質変性症、ピック病、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上性麻痺(PSP)、亜急性硬化性全脳炎、もつれのための認知症、脳炎後パーキンソニズム、筋緊張性ジストロフィー、タウ全脳炎、アストロサイトに関連するAD、特定のプリオン病(タウを伴うGSS)、LRRK2における突然変異、慢性外傷性脳炎、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、前頭側頭葉変性症、グアドループ島パーキンソニズム、脳の鉄蓄積を伴う神経変性、SLC9A6関連精神遅滞、小球体グリア含有物を伴う白質タウオパチー、外傷性ストレス症候群、てんかん、レビー小体認知症(LBD)、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血(オランダ型)、軽度認知機能障害(MCI)、多発性硬化症、パーキンソン病、HIV関連認知症、成人発症型糖尿病、老人性心臓アミロイドーシス、内分泌腫瘍、緑内障、眼性アミロイドーシス、原発性網膜変性症、黄斑変性(加齢黄斑変性(AMD)等)、視神経ドルーゼン、視神経症、視神経炎及び格子状ジストロフィー;好ましくは、アルツハイマー病から選択される、項目27に従う方法。

31. 障害が、アルツハイマー病(AD)である、項目30に従う方法。

32. 障害が、パーキンソン病又は不定型パーキンソニズムである、項目30に従う方法。

33. 障害が、進行性核上性麻痺(PSP)である、項目30に従う方法。

34. 障害が、ピック病(PiD)である、項目30に方法。

35. タウ凝集体が、脳において又は眼において画像化され、好ましくは、検出可能な標識が¹⁸Fであり、画像化がポジトロン放出断層撮影である、項目26から34のいずれか1つに従う方法。

36. タウ凝集体を画像化するため、特に、タウ凝集体をポジトロン放出断層撮影により画像化するための診断薬の製造のための、項目2又は13に定義される通りの化合物の使用。

37. タウ凝集体に関連する障害を診断するため、又はタウオパチーを診断するための診断薬を製造するための項目2又は13に定義される通りの化合物の使用であって、特に、診断がポジトロン放出断層撮影によって行われる、使用。

38. タウオパチーが、3Rタウオパチーである、項目37に従う使用。

39. タウオパチーが、4Rタウオパチーである、項目37に従う使用。

40. 障害が、アルツハイマー病(AD)、家族性AD、クロイツフェルト-ヤコブ病、パンチドランカー、ダウン症候群、ゲルストマン-シュトロイスラー-シャインカー病、封入体筋炎、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、グアムのパーキンソニズム痴呆複合、神経原線維変化を伴う非グアム人運動ニューロン疾患、嗜銀顆粒性疾患、大脳皮質基底核変性症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化、第17染色体に関連するパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症、ハラールフォルデン-シュパッツ病、多系統萎縮症、ニーマン-ピック病C型、淡蒼球橋黒質変性症、ピック病、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上性麻痺(PSP)、亜急性硬化性全脳炎、もつれのための認知症、脳炎後パーキンソニズム、筋緊張性ジストロフィー、タウ全脳炎、アストロサイトに関連するAD、特定のプリオン病(タウを伴うGSS)、LRRK2における突然変異、慢性外傷性脳炎、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、前頭側頭葉変性症、グアドループ島パーキンソニズム、脳の鉄蓄積を伴う神経変性、SLC9A6関連精神遅滞、小球体グリア含有物を伴う白質タウオパチー、外傷性ストレス症候群、てんかん、レビー小体認知症(LBD)、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血(オランダ型)、軽度認知機能障害(MCI)、多発性硬化症、パーキンソン病、HIV関連認知症、成人発症型糖尿病、老人性心臓アミロイドーシス、内分泌腫瘍、緑内障、眼性アミロイドーシス、原発性網膜変性症、黄斑変性(加齢黄斑変性(AMD)等)、視神経ドルーゼン、視神経症、視神経炎及び格子状ジストロフィー;好ましくは、アルツハイマー病から選択される、項目37に従う使用。

41. 障害が、アルツハイマー病(AD)である、項目40に従う使用。

42. 障害が、パーキンソン病又は不定型パーキンソニズムである、項目40に従う使用。

43. 障害が、進行性核上性麻痺(PSP)である、項目40に従う使用。

44. 障害が、ピック病(PiD)である、項目40に従う使用。

10

20

30

40

50

45. タウ凝集体が、脳において又は眼において画像化され、好ましくは、検出可能な標識が ^{18}F であり、画像化がポジトロン放出断層撮影である、項目36から44のいずれか1つに従う使用。

46. 分析参照としての項目3に従う化合物の使用。

47. インビトロスクリーニングツールとしての項目3に従う化合物の使用。

48. 項目2に定義される通りの化合物を調製する方法であって、項目4に定義される通りの化合物を、 $[^{18}\text{F}]$ フッ素化薬と反応させる工程を含み、存在する場合、保護基PGを切断する工程を更に含む、方法。

49. $[^{18}\text{F}]$ フッ素化薬が、 K^{18}F 、 H^{18}F 、 Cs^{18}F 、 Na^{18}F 及び ^{18}F のテトラ(C_{1-6} アルキル)アンモニウム塩から選択される、項目48に従う方法。

10

50. 項目14に定義される通りの診断用組成物を調製する方法であって、項目4に定義される通りの化合物を、 $[^{18}\text{F}]$ フッ素化薬と反応させる工程を含み、存在する場合、保護基PGを切断する工程、及びその後任意選択で、薬学的に許容される担体、希釈剤、アジュバント又は賦形剤を混合する工程を更に含む、方法。

51. 放射性医薬製剤を調製するためのキットであって、所定量の項目4に定義される通りの化合物を含有する密封バイアルを含む、キット。

52. 反応溶媒、固相抽出カートリッジ、保護基を切断するための試薬、精製用溶媒、調合用溶媒及び調合用の薬学的に許容される担体、希釈剤、アジュバント又は賦形剤から選択される少なくとも1種の成分を更に含む、項目51に従うキット。

53. 試料又は患者において、タウ凝集体に関連する障害を診断するためのデータを収集する方法であって、

20

(a) タウ凝集体を含有することが疑われる試料又は特定の身体部分若しくは身体領域を、項目11から13に定義される通りの化合物と接触させる工程、

(b) 化合物をタウ凝集体に結合させる工程、

(c) タウ凝集体に結合した化合物を検出する工程、及び

(d) 任意選択で、タウ凝集体と結合する化合物の存在又は非存在を、試料又は特定の身体部分若しくは身体領域におけるタウ凝集体の存在又は非存在と相関付ける工程を含む、方法。

54. 組織及び/又は体液中のタウ凝集体の量を決定する方法であって、

(a) 検査される組織及び/又は体液を代表する試料を用意する工程、

30

(b) 試料を、項目11から13に定義される通りの化合物を用いてタウ凝集体の存在について試験する工程、

(c) タウ凝集体に結合した化合物の量を決定する工程、並びに

(d) 組織及び/又は体液中のタウ凝集体の量を計算する工程

を含む、方法。

55. 患者におけるタウ凝集体に関連する障害の傾向を決定するためのデータを収集する方法であって、試料において又はインサイチュで項目11から13に定義される通りの化合物のタウ凝集体への特異的結合を検出する工程を含み、検出する工程が、

(a) タウ凝集体を含有することが疑われる試料又は特定の身体部分若しくは身体領域を、タウ凝集体に特異的に結合する、項目11から13に定義される通りの化合物と接触させる工程、

40

(b) 化合物をタウ凝集体に結合させて、化合物/タウ凝集体複合体を形成する工程、

(c) 化合物/タウ凝集体複合体の形成を検出する工程、

(d) 任意選択で、化合物/タウ凝集体複合体の存在又は非存在を、試料又は特定の身体部分若しくは身体領域におけるタウ凝集体の存在又は非存在と相関付ける工程、及び

(e) 任意選択で、化合物/タウ凝集体の量を、正常対照値と比較する工程

を含む、方法。

56. 医薬で処置されたことがある、タウ凝集体に関連する障害を患う患者における残存障害をモニタリングするためのデータを収集する方法であって、

(a) タウ凝集体を含有することが疑われる試料又は特定の身体部分若しくは身体領域を、

50

タウ凝集体に特異的に結合する、項目11から13に定義される通りの化合物と接触させる工程、

(b)化合物をタウ凝集体に結合させて、化合物/タウ凝集体複合体を形成する工程、

(c)化合物/タウ凝集体複合体の形成を検出する工程、

(d)任意選択で、化合物/タウ凝集体複合体の存在又は非存在を、試料又は特定の身体部分若しくは身体領域におけるタウ凝集体の存在又は非存在と相関付ける工程、及び

(e)任意選択で、化合物/タウ凝集体の量を、正常対照値と比較する工程を含む、方法。

57.タウ凝集体に関連する障害を患う、医薬で処置されている患者の応答性を予測するためのデータを収集する方法であって、

(a)タウ凝集体を含有することが疑われる試料又は特定の身体部分若しくは身体領域を、タウ凝集体に特異的に結合する、項目11から13に定義される通りの化合物と接触させる工程、

(b)化合物をタウ凝集体に結合させて、化合物/タウ凝集体複合体を形成する工程、

(c)化合物/タウ凝集体複合体の形成を検出する工程、

(d)任意選択で、化合物/タウ凝集体複合体の存在又は非存在を、試料又は特定の身体部分若しくは身体領域におけるタウ凝集体の存在又は非存在と相関付ける工程、及び

(e)任意選択で、化合物/タウ凝集体の量を、正常対照値と比較する工程を含む、方法。

【0027】

本発明が、それぞれの原子のうちの1個又は複数が異なる同位体で置き換えられている式(1)の化合物を包含することが理解される。例えば、式(1)の化合物は、水素原子のうちの1個若しくは複数がトリチウムで置き換えられている、及び/又は水素原子のうちの1個若しくは複数が重水素で置き換えられている化合物を含む。

【0028】

本発明者らは、驚くべきことに、 R^1 が、 ^{18}F 又は F であり、 R^2 が H である、式(1)の化合物(それぞれ、化合物 F-4 及び $^{18}\text{F-4}$)が、従来技術の化合物 $^{18}\text{F-1}$ 又は $^{18}\text{F-2}$ と比較して、顕著に改善された特性を有することを見出した。

【図面の簡単な説明】

【0029】

【図1】化合物 $^{18}\text{F-4}$ によるAD及びHC脳切片のオートラジオグラフィである。AD脳薄片では、過剰の対応する冷化合物の添加によりブロックすることができる、強い点状の染色が検出可能であった。健常対照(HC)薄片では、特異的シグナルは見られなかった。

【図2】マウスにおける、化合物 $^{18}\text{F-1}$ 、 $^{18}\text{F-2}$ 及び $^{18}\text{F-4}$ についての正常脳からの活性のクリアランスを示す、洗い流し曲線である。

【図3】認知障害のないヒト対照対象における、 $^{18}\text{F-4}$ の脳取込み及び洗い流しを示す図である。

【図4】a)軸、矢状及び冠状投影での、認知障害のないヒト対照対象の $^{18}\text{F-4}$ PET画像、b)軸、矢状及び冠状投影での、AD対象の $^{18}\text{F-4}$ PET画像である。

【発明を実施するための形態】

【0030】

本発明は、検出可能に標識された式(1)の化合物

【0031】

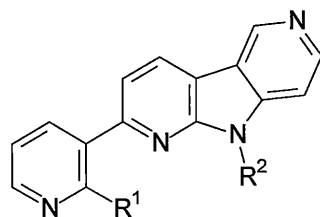
10

20

30

40

【化4】



(I)

10

【0032】

に関する。

【0033】

例えば、ポジトロン放出断層撮影(PET)による画像化を使用することによって、タウ凝集体に関連する障害及び異常、例えばアルツハイマー病及び他のタウオパチーの選択的検出に用いることができる。本発明は、そのような画像化化合物の製造に使用することができる中間体も指す。本化合物は、タウに対する高い親和性を有し、アルツハイマー病(AD)、並びに非ADタウオパチー、例えば進行性核上性麻痺(PSP)及びピック病(PiD)の両方に存在するタウアイソフォームに結合する。これらは、アミロイド-ベータ及びMAO Aへの低い親和性を有することから、これらを病理的タウに結合する高度に選択的な分子プローブとして使用し、したがって、他の病理の検出及び誤診を回避することができる。

20

【0034】

また本¹⁸F-標識化合物により、健常脳における低いシグナルにつながり、これらはバックグラウンドシグナル干渉を低減することができ、したがって、低い検出限界がもたらされる。

【0035】

これらの良好な脳取込み、健常脳からの迅速な洗い流し、健常脳における短い長期残留、並びにインビボにおける脱フッ素がないことのため、本化合物により、良好なシグナル対雑音比がもたらされる。

【0036】

更に、本化合物は、例えば、¹⁸Fにより高い収量で、容易に検出可能に標識することができる。

30

【0037】

定義

本明細書において用いられる「保護基」(PG)という用語は、予想される化学反応の間にアミン基を保護するのに好適な任意の保護基である。好適な保護基の例は、当業者に周知である。好適な保護基は、例えば、参照により本明細書に含まれる教科書Greene及びWuts、Protecting groups in Organic Synthesis、第3版、494~653頁で論じられている。保護基は、カルバメート、アミド、イミド、N-アルキルアミン、N-アリールアミン、イミン、エナミン、ボラン、N-P保護基、N-スルフェニル、N-スルホニル及びN-シリルから選択することができる。保護基(PG)の特定の好ましい例は、カルボベンジルオキシ(Cbz)、p-メトキシベンジルカルボニル(Moz若しくはMeOZ)、tert-ブチルオキシカルボニル(BOC)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(FMOC)、ベンジル(Bn)、p-メトキシベンジル(PMB)、3,4-ジメトキシベンジル(DMPM)、p-メトキシフェニル(PMP)、トリフェニルメチル(トリチル)、メトキシフェニルジフェニルメチル(MMT)又はジメトキシトリチル(DMT)である。保護基PGのより好ましい例には、tert-ブチルオキシカルボニル(BOC)、ジメトキシトリチル(DMT)及びトリフェニルメチル(トリチル)が含まれる。保護基PGのより好ましい一例は、tert-ブチルオキシカルボニル(BOC)である。

40

【0038】

本明細書において用いられる「脱離基」(LG)という用語は、任意の脱離基であり、別の

50

原子又は原子団で置き換えられうる原子又は原子団を意味する。例は、例えば、Synthesis (1982)、85～125頁、表2、Carey及びSundberg、Organische Synthese、(1995)、279～281頁、表5.8、又はNetscher、Recent Res. Dev. Org. Chem.、2003、7、71～83頁、スキーム1、2、10及び15他)に挙げられている。(Coenen、Fluorine-18 Labeling Methods: Features and Possibilities of Basic Reactions、(2006)、Schubiger P.A.、Friebe M.、Lehmann L.(編)、PET-Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging. Springer、Berlin Heidelberg、15～50頁、特に:25頁スキーム4、28頁スキーム5、30頁表4、33頁図7)。好ましくは、「脱離基」(LG)は、ニトロ、ハロゲン又はトリメチルアンモニウムである。より好ましくは、「脱離基」(LG)は、ニトロ又はトリメチルアンモニウムである。好ましい一実施形態では、「脱離基」(LG)は、ニトロである。別の好ましい実施形態では、「脱離基」(LG)は、トリチルアンモニウムである。

10

【0039】

本明細書で使用されるタウは、多くの場合ニューロンにおいて見出される、高可溶性の微小管結合タンパク質を指し、主要な6種のアイソフォーム、切断又は欠失型、及び例えば、リン酸化、グリコシル化、糖化、プロリルイソメラーゼ化、ニトロ化、アセチル化、ポリアミン化、ユビキチン化、SUMO化及び酸化から生じる他の修飾形態が含まれる。本明細書で使用される病理的タウ又はタウ凝集体(神経原線維変化、NFT)は、対らせん状細線維及び直線線維を含有する高リン酸化タウタンパク質の不溶性の凝集体を指す。その存在は、AD及びタウオパチーとして公知の他の疾患の特質である。

【0040】

「多形」という用語は、本発明の化合物の種々の結晶構造を指す。これには、結晶形態(及び非晶質材料)及びすべての結晶格子形態が含まれうるが、これらに限定されない。本発明の塩は、結晶性である場合があり、2種以上の多形として存在しうる。

20

【0041】

本化合物の溶媒和物、水和物及び無水形態も、本発明に包含される。溶媒和物に含まれる溶媒は、特に限定されず、任意の薬学的に許容される溶媒であってよい。例には、水及びC₁～₄アルコール(メタノール又はエタノール等)が含まれる。

【0042】

本発明の記載及び特許請求の範囲において本明細書以下で使用される場合、「プロドラッグ」という用語は、インビボ生体内変化のために活性親薬物を放出する、任意の共有結合した化合物を意味する。一般にプロドラッグを記載するGoodman及びGilman(The Pharmacological Basis of Therapeutics、第8版、McGraw-Hill、Int編、1992、「Biotransformation of Drugs」、13～15頁)による参考文献が、ここで参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0043】

本発明の記載及び特許請求の範囲において本明細書以下で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、本開示の化合物の非毒性誘導体に関し、ここで、親化合物は、その無機及び有機酸の塩を作製することによって修飾されている。無機酸には、カルボン酸、塩酸、硝酸又は硫酸等の酸が含まれるが、これらに限定されない。有機酸には、脂肪酸、脂環酸、芳香族酸、芳香脂肪酸、複素環酸、カルボン酸及びスルホン酸等の酸が含まれるが、これらに限定されない。本発明の薬学的に許容される塩は、従来の化学方法によって、塩基性又は酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般に、そのような塩は、水中若しくは有機溶媒中、又はこの2種の混合物中で、これらの化合物の遊離酸又は塩基形態を化学量論量の適切な塩基又は酸と反応させることによって調製できる。好適な塩の一覧は、その開示が参照により本明細書に組み込まれる、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、Mack Publishing Company、Easton、PA、1990、1445頁に見出すことができる。

40

【0044】

「薬学的に許容可能」は、正しい医学判断の範囲内で、妥当な利益/リスク比に見合う過度の毒性、刺激、アレルギー反応又は他の問題若しくは合併症なしにヒト及び動物の組

50

織と接触して使用するのに好適であるような化合物、材料、組成物及び/又は剤形と定義される。

【0045】

本発明における患者又は対象は、典型的には、動物、特に哺乳動物、より特にはヒトである。

【0046】

タウ遺伝子は、16のエクソンを含有し、主要タウタンパク質アイソフォームは、これらのうちの11によってコードされている。エクソン10の選択的スプライシングにより、それぞれ3R及び4Rタウとして公知の、3つ(エクソン10欠失)又は4つ(エクソン10存在)の反復ドメインのいずれかを有するタウアイソフォームが生成される(A.Andreadisら、Biochemistry 31、(1992)10626~10633頁;M. Tolnayら、JUBMB Life、55(6):299~305頁、2003)。アルツハイマー病において、3R及び4Rアイソフォームの比は同程度である。これとは対照的に、一部のタウオパチーでは、2種のアイソフォームのうちの1種が優位に存在する。本明細書において、「3Rタウオパチー」という用語は、3Rアイソフォームが優位に存在するタウオパチー(ピック病(PiD)等)を指す。本明細書において、「4Rタウオパチー」という用語は、4Rアイソフォームが優位に存在するタウオパチー(進行性核上性麻痺(PSP)及び大脳皮質基底核変性症(CBD)等)を指す。

10

【0047】

「定義」の節で挙げた好ましい定義は、他に述べられない限り、本明細書に記載の実施形態のすべてに当てはまる。

20

【0048】

診断手順

検出可能に標識された本発明の化合物(特に、 ^{18}F -4)は、タウタンパク質凝集体の画像化に特に好適である。タウタンパク質に関して、検出可能に標識された本発明の化合物(特に、 ^{18}F -4)は、病的に凝集したタウ、高リン酸化タウ、神経原線維変化、対らせん状線維、直線線維、神経毒性可溶性オリゴマー、ポリマー及び原線維等の種々のタイプのタウ凝集体に結合することが可能である。

【0049】

上記の結合特性のために、検出可能に標識された本発明の化合物(特に、 ^{18}F -4)は、タウ凝集体に関連する障害の診断に使用するのに好適である。検出可能に標識された本発明の化合物(特に、 ^{18}F -4)は、タウ沈着物のポジトロン放出断層撮影(PET)画像化に特に好適である。典型的には、化合物が患者に投与されることになる場合、 ^{18}F 標識された式(1)の化合物が、検出可能に標識された化合物として用いられる。

30

【0050】

タウ凝集体の画像化において、検出可能に標識された式(1)の化合物(好ましくは、 ^{18}F -4)が投与され、タウ凝集体に特異的に結合する化合物から生じたシグナルが検出される。特異的結合は、式(1)の化合物のタウ凝集体への高い結合親和性の結果である。

【0051】

好ましい実施形態では、検出可能に標識された式(1)の化合物(好ましくは、 ^{18}F -4)は、タウオパチー(好ましくは、アルツハイマー病)が存在するかを診断するために用いられる。本方法では、検出可能に標識された式(1)の化合物(好ましくは、 ^{18}F -4)は、タウオパチー(好ましくは、アルツハイマー病)を患っていることが疑われる患者又はそのような患者から得られた試料に投与され、検出可能な標識から生じたシグナルが、好ましくはポジトロン放出断層撮影(PET)によって検出される。

40

【0052】

検出可能な標識から生じたシグナルが検出されない場合、タウオパチー以外の神経障害が存在することを示す本方法を使用してタウオパチーを除外することができる。

【0053】

対象においてアルツハイマー病等のタウタンパク質凝集体に関連する障害又はその傾向を診断する方法において、本方法は、

50

- a) 哺乳動物に、診断有効量の検出可能に標識された本発明の化合物(特に、 ^{18}F -4)を投与する工程、
- b) 検出可能に標識された本発明の化合物(特に、 ^{18}F -4)を、目的の組織(例えば、脳組織、眼又は脳脊髄液(CSF)等の体液)に分散させる工程、及び
- c) 目的の組織を画像化する工程であって、正常対照レベルの結合と比較した、検出可能に標識された本発明の化合物(特に、 ^{18}F -4)の目的の組織への結合の増加が、対象がタウタンパク質凝集体に関連する障害を患っているか又はそれを発症するリスクを有することを示す、工程を含む。

【0054】

検出可能に標識された本発明の化合物(特に、 ^{18}F -4)は、タウタンパク質凝集体を含有することが疑われる任意の試料又は患者の特定の身体部分若しくは身体領域においてタウタンパク質凝集体を画像化するために使用することができる。検出可能に標識された本発明の化合物(特に、 ^{18}F -4)は、血液脳関門を通過すること、及び眼に移動することが可能である。その結果、それらは、脳において、眼において(眼科及び/又は網膜画像化)、並びに脳脊髄液(CSF)等の体液において、タウタンパク質凝集体を画像化するのに特に好適である。

【0055】

診断用途において、検出可能に標識された本発明の化合物(特に、 ^{18}F -4)は、好ましくは診断用組成物中で投与される。

【0056】

患者におけるタウ障害又はタウ関連障害の傾向の診断は、試料又はインサイチュにおける検出可能に標識された本発明の化合物(特に、 ^{18}F -4)のタウタンパク質凝集体への特異的結合の検出によって達成することができ、検出は、

- (a) タウタンパク質凝集体を含有することが疑われる試料又は特定の身体部分若しくは身体領域を、タウタンパク質凝集体に結合する検出可能に標識された本発明の化合物(特に、 ^{18}F -4)と接触させる工程、
- (b) 検出可能に標識された本発明の化合物(特に、 ^{18}F -4)をタウタンパク質凝集体に結合させて、化合物/タウタンパク質凝集体複合体(本明細書以下で「化合物/タウタンパク質凝集体複合体」は、「化合物/タンパク質凝集体複合体」と略記する)を形成する工程、
- (c) 化合物/タンパク質複合体の形成を検出する工程、
- (d) 任意選択で、化合物/タンパク質複合体の存在又は非存在を、試料又は特定の身体部分若しくは領域におけるタウタンパク質凝集体の存在又は非存在と相関付ける工程、及び
- (e) 任意選択で、化合物/タンパク質の量を正常対照値と比較する工程であって、正常対照値と比較した化合物/タンパク質の量の増加が、患者がタウ関連障害を患っているか又はそれを発症するリスクを有することを示しうる、工程を含む。

【0057】

試料又は特定の身体部分若しくは身体領域を、検出可能に標識された本発明の化合物(特に、 ^{18}F -4)と接触させた後、化合物をタウタンパク質凝集体に結合させる。結合に必要なとされる時間の長さは試験のタイプ(例えば、インビトロ又はインビボ)に依存し、当業者は慣例の実験によって決定することができる。

【0058】

タウタンパク質凝集体に結合している化合物は、その後、任意の適切な方法によって検出することができる。好ましい方法は、ポジトロン放出断層撮影(PET)である。

【0059】

次いで、任意選択で、化合物/タンパク質の存在又は非存在が、試料又は特定の身体部分若しくは領域におけるタウ凝集体の存在又は非存在と相関付けられる。最後に、化合物/タンパク質の量を、健常対象の試料又は特定の身体部分若しくは身体領域において決定された正常対照値と比較することができ、ここで、正常対照値と比較した化合物/タンバ

10

20

30

40

50

ク質の量の増加は、患者がタウ関連障害を患っているか又はそれを発症するリスクを有することを示しうる。

【0060】

本発明は、組織及び/又は体液中のタウタンパク質凝集体の量を決定する方法にも関する。本方法は、

- (a) 検査される組織及び/又は体液を代表する試料を用意する工程、
- (b) 試料を、検出可能に標識された本発明の化合物(特に、 ^{18}F -4)を用いてタウタンパク質凝集体の存在について試験する工程、
- (c) タウタンパク質凝集体に結合した検出可能に標識された本発明の化合物(特に、 ^{18}F -4)の量を決定する工程、並びに
- (d) 組織及び/又は体液中のタウタンパク質凝集体の量を計算する工程を含む。

10

【0061】

試料は、上で説明したように、試料を検出可能に標識された本発明の化合物(特に、 ^{18}F -4)と接触させ、検出可能に標識された本発明の化合物(特に、 ^{18}F -4)をタウタンパク質凝集体に結合させて、化合物/タンパク質凝集体複合体を形成し、化合物/タンパク質複合体の形成を検出することによって、検出可能に標識された本発明の化合物(特に、 ^{18}F -4)を用いてタウタンパク質凝集体の存在について試験することができる。

【0062】

検出可能に標識された本発明の化合物(特に、 ^{18}F -4)と医薬とで処置されたことがある、タウタンパク質凝集体に関連する障害を患っている患者における微小残存障害のモニタリングは、

20

- (a) タウタンパク質凝集体を含有することが疑われる試料又は特定の身体部分若しくは身体領域を、検出可能に標識された本発明の化合物(特に、 ^{18}F -4)と接触させること、
- (b) 検出可能に標識された本発明の化合物(特に、 ^{18}F -4)をタウタンパク質凝集体に結合させて、化合物/タンパク質凝集体複合体を形成すること、
- (c) 化合物/タンパク質凝集体複合体の形成を検出すること、
- (d) 任意選択で、化合物/タンパク質凝集体複合体の存在又は非存在を、試料又は特定の身体部分若しくは身体領域におけるタウ凝集体の存在又は非存在と相関付けること、及び
- (e) 任意選択で、化合物/タンパク質凝集体の量を正常対照値と比較することであって、正常対照値と比較した凝集体の量の増加が、患者がいまだ微小残存障害を患っている可能性があることを示しうる、比較することによって達成されうる。

30

【0063】

工程(a)~(e)をどのように行うことができるかは、上で既に説明した。

【0064】

タウタンパク質凝集体に関連する障害を患っており、医薬で処置されている患者の応答性の予測は、

- (a) タウタンパク質凝集体を含有することが疑われる試料又は特定の身体部分若しくは身体領域を、検出可能に標識された本発明の化合物(特に、 ^{18}F -4)と接触させること、
- (b) 検出可能に標識された本発明の化合物(特に、 ^{18}F -4)をタウタンパク質凝集体に結合させて、化合物/タンパク質凝集体複合体を形成すること、
- (c) 化合物/タンパク質凝集体複合体の形成を検出すること、
- (d) 任意選択で、化合物/タンパク質凝集体複合体の存在又は非存在を、試料又は特定の身体部分若しくは身体領域におけるタウタンパク質凝集体の存在又は非存在と相関付けること、及び
- (e) 任意選択で、化合物/タンパク質凝集体の量を、正常対照値と比較することによって達成されうる。

40

【0065】

工程(a)~(e)がどのように行われうるかは、上で既に説明した。

50

【0066】

応答性を予測するための方法において、化合物/タンパク質複合体の量は、任意選択で、処置の間の様々な時点、例えば、処置開始の前後又は処置開始後の様々な時点で比較することができる。化合物/タンパク質複合体の量の変化、とりわけ減少は、患者がそれぞれの処置に対して応答性である可能性が高いことを示しうる。

【0067】

本発明による化合物は、タウタンパク質凝集体を検出するための試験キットに組み込むこともできる。試験キットは、典型的には、1種又は複数の本発明による化合物を保持する容器、及びタウタンパク質凝集体を結合させて化合物/タンパク質複合体を形成し、化合物/タンパク質複合体の形成を検出し、その結果化合物/タンパク質複合体の存在又は非存在をタウタンパク質凝集体の存在又は非存在と相関付けるための化合物の使用説明書を含む。

10

【0068】

「試験キット」という用語は、一般に、当技術分野で公知の任意の診断キットを指す。より具体的には、後者の用語は、Zreinら、Clin. Diagn. Lab. Immunol.、1998、5、45～49頁に記載の通りの診断キットを指す。

【0069】

診断用組成物

「診断用組成物」は、本発明において、検出可能に標識された本発明の化合物(好ましくは、 ^{18}F 標識された、特に、 ^{18}F -4)を含む組成物として定義される。インビボ適用について、診断用組成物は、ヒト等の哺乳動物への投与に好適な形態であるべきである。好ましくは、診断用組成物は、生理学的に許容される担体、希釈剤、アジュバント又は賦形剤を更に含む。患者への投与は、好ましくは、水溶液としての組成物の注入によって実施される。そのような組成物は、任意選択で、溶媒、緩衝剤、薬学的に許容される可溶化剤及び薬学的に許容される安定剤又は抗酸化剤等の成分を更に含有してよい。

20

【0070】

薬学的に許容される賦形剤は、薬学分野で周知であり、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、第15版、Mack Publishing Co.、New Jersey(1975)に記載されている。医薬品賦形剤は、目的の投与経路及び標準的な医薬実務に関して選択することができる。賦形剤は、その受容者に有害でないという意味で許容可能でなくてはならない。

30

【0071】

本発明の診断用組成物の調合物において使用されうる薬学的に有用な賦形剤は、例えば、担体、ビヒクル、希釈剤、溶媒及び食用油、油性エステル、結合剤、アジュバント、可溶化剤、増粘剤、安定剤、崩壊剤、滑剤、滑沢剤、緩衝剤、乳化剤、湿潤剤、懸濁剤、甘味剤、着色剤、香料、コーティング剤、保存剤、抗酸化剤、処理剤、薬物送達緩和剤及び促進剤を含みうる。

【0072】

検出可能に標識された本発明の化合物(好ましくは、 ^{18}F 標識された、特に、 ^{18}F -4)は、非経口投与され、ここで、そのような投与の例には、化合物の静脈内、動脈内、腹腔内、くも膜下腔内、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内若しくは皮下投与及び/又は注入技術を使用することのうちの1種若しくは複数が含まれる。非経口投与について、化合物は、他の賦形剤を含有していてもよい無菌水溶液の形態で使用されることが最良である。水溶液は、必要であれば、好適に(好ましくは、3～9のpHに)緩衝化されるべきである。無菌条件下での好適な非経口調合物の調製は、当業者に周知の標準的な薬学技術によって容易に達成される。

40

【0073】

検出可能に標識された本発明の化合物(好ましくは、 ^{18}F 標識された、特に、 ^{18}F -4)の用量は、当技術分野の医師には明らかであるように、投与されることになる正確な化合物、患者の体重、試料の大きさ及びタイプ、並びに他の不確定要素に依存して変動する。一般に、用量は、好ましくは、 $0.001\ \mu\text{g}/\text{kg} \sim 10\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 、好ましくは、 $0.01\ \mu\text{g}/\text{kg} \sim 1.0\ \mu\text{g}/\text{kg}$

50

の範囲にある。放射性用量は、例えば、100～600MBq、より好ましくは、150～450MBqでありうる。

【0074】

本発明の診断用組成物は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、第15版、MacK Publishing Co.、New Jersey(1975)に記載のように、それ自体当業者に公知の方法で製造することができる。

【0075】

例えば、本発明の化合物は、非放射性磁気共鳴画像法(MRI)によってタウ凝集体に関連する障害及び異常の選択的検出に使用するためのリガンドとして式(II)の化合物を含む、WO2016057812A1に記載のようにリポソーム組成物中で用いることができる。

10

【0076】

特に、一実施形態では、検出可能に標識された本発明の化合物(特に、 ^{18}F -4)で検出及びモニタリングすることができる疾患又は障害は、タウタンパク質凝集体に関連する疾患又は状態である。

【0077】

検出可能に標識された本発明の化合物(特に、 ^{18}F -4)で検出及びモニタリングすることができる疾患又は状態には、タウオパチー等の神経変性障害が含まれる。検出及びモニタリングすることができる疾患及び状態の例は、神経原線維病変の形成に起因するか又はこれと関連する。これは、タウオパチーにおける主な脳病理である。疾患及び状態は、タウ及びアミロイド病理の同時存在を示す疾患又は状態を含む神経変性疾患又は状態の異種群を含む。タウ凝集体が関与する疾患の例は、一般にタウオパチーとして列挙され、これらには、アルツハイマー病(AD)、クロイツフェルト-ヤコブ病、パンチドランカー、ダウン症候群、ゲルストマン-シュトロイスラー-シャインカー病、封入体筋炎、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、グアムのパーキンソニズム痴呆複合、神経原線維変化を伴う非グアム人運動ニューロン疾患、嗜銀顆粒性疾患、大脳皮質基底核変性症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化、第17染色体に関連するパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症、ハラールフォルデン-シュパッツ病、多系統萎縮症、ニーマン-ピック病C型、淡蒼球黒質変性症、ピック病、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上性麻痺(PSP)、亜急性硬化性全脳炎、もつれのための認知症、脳炎後パーキンソニズム、筋緊張性ジストロフィー、タウ全脳炎、アストロサイトに関連するAD、特定のプリオン病(タウを伴うGSS)、LRRK2における突然変異、慢性外傷性脳炎、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、前頭側頭葉変性症、グアドループ島パーキンソニズム、脳の鉄蓄積を伴う神経変性、SLC9A6関連精神遅滞、小球体グリア含有物を伴う白質タウオパチー、外傷性ストレス症候群、てんかん、レビー小体認知症(LBD)、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血(オランダ型)、軽度認知機能障害(MCI)、多発性硬化症、パーキンソン病、HIV関連認知症、成人発症型糖尿病、老人性心臓アミロイドーシス、内分泌腫瘍、緑内障、眼性アミロイドーシス、原発性網膜変性症、黄斑変性(加齢黄斑変性(AMD)等)、視神経ドルーゼン、視神経症、視神経炎及び格子状ジストロフィーが含まれるが、これらに限定されない。好ましくは、検出及びモニタリングすることができる疾患及び状態には、アルツハイマー病(AD

20

30

40

)、家族性AD、クロイツフェルト-ヤコブ病、パンチドランカー、ダウン症候群、ゲルストマン-シュトロイスラー-シャインカー病、封入体筋炎、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、外傷性脳損傷(TBI)、筋萎縮性側索硬化症、グアムのパーキンソニズム痴呆複合、神経原線維変化を伴う非グアム人運動ニューロン疾患、嗜銀顆粒性疾患、大脳皮質基底核変性症(CBD)、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化、第17染色体に関連するパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症、ハラールフォルデン-シュパッツ病、多系統萎縮症、ニーマン-ピック病C型、淡蒼球黒質変性症、ピック病(PiD)、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上性麻痺(PSP)、亜急性硬化性全脳炎、もつれのための認知症、脳炎後パーキンソニズム、筋緊張性ジストロフィー、タウ全脳炎、アストロサイトに関連するAD、特定のプリオン病(タウを伴うGSS)、LRRK2における突然変異、慢性外傷性脳炎、家族性英国型認

50

知症、家族性デンマーク型認知症、前頭側頭葉変性症、グアドループ島パーキンソニズム、脳の鉄蓄積を伴う神経変性、SLC9A6関連精神遅滞及び小球体グリア含有物を伴う白質タウオパチー、より好ましくは、アルツハイマー病(AD)、クロイツフェルト-ヤコブ病、パンチドランカー、筋萎縮性側索硬化症、嗜銀顆粒性疾患、大脳皮質基底核変性症、第17染色体に関連するパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症、ピック病、進行性核上性麻痺(PSP)、もつれのみ認知症、グアムのパーキンソニズム痴呆複合、ハラールフォルデン-シュパッツ病及び前頭側頭葉変性症が含まれる。好ましくは、疾患又は状態は、アルツハイマー病である。

【0078】

^{18}F -標識された本発明の化合物の一般的な合成

^{18}F によって標識された式(1)を有する化合物は、 R^1 がLGであり、 R^2 が、H又はPGである式(1)の化合物を ^{18}F -フッ素化薬と反応させて、脱離基LGを ^{18}F で置き換えることによって調製できる。調製は、存在する場合、保護基PGの切断を含む。

【0079】

任意の好適な ^{18}F -フッ素化薬を用いることができる。典型例には、 H^{18}F 、アルカリ又はアルカリ土類 ^{18}F フッ化物(例えば、 K^{18}F 、 Rb^{18}F 、 Cs^{18}F 及び Na^{18}F)が含まれる。任意選択で、 ^{18}F -フッ素化薬は、クリプタンド(例えば:4,7,13,16,21,24-ヘキサオキサ-1,10-ジアザピシクロ[8.8.8]-ヘキサコサン-Kryptofix(登録商標))又はクラウンエーテル(例えば:18-クラウン-6)等のキレート剤と組み合わせて使用することができる。或いは、 ^{18}F -フッ素化薬は、 ^{18}F のテトラアルキルアンモニウム塩又は ^{18}F のテトラアルキルホスホニウム塩、例えば、 ^{18}F のテトラ($\text{C}_1 \sim 6$ アルキル)アンモニウム塩又は ^{18}F のテトラ($\text{C}_1 \sim 6$ アルキル)ホスホニウム塩であってもよい。これらの例には、テトラブチルアンモニウム[^{18}F]フッ化物及びテトラブチルホスホニウム[^{18}F]フッ化物が含まれる。好ましくは、 ^{18}F -フッ素化薬は、 K^{18}F 、 H^{18}F 、 Cs^{18}F 、 Na^{18}F 又はテトラブチルアンモニウム[^{18}F]フッ化物である。

【0080】

^{18}F -フッ素化に使用することができる試薬、溶媒及び条件は、当業者に周知である(L. Cai, S. Lu, V. Pike, Eur. J. Org. Chem 2008, 2853~2873頁; J. Fluorine Chem., 27(1985):177~191頁; Coenen, Fluorine-18 Labeling Methods: Features and Possibilities of Basic Reactions, (2006), Schubiger P.A., Friebe M., Lehmann L.(編)、PET-Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging., Springer, Berlin Heidelberg, 15~50頁)。好ましくは、 ^{18}F -フッ素化に使用される溶媒は、DMF、DMSO、アセトニトリル、DMA又はその混合物であり、好ましくは、溶媒は、アセトニトリル又はDMSOである。

【0081】

所望の場合、式(1)を有する化合物は、 R^1 がLGであり、 R^2 がPGであってよく、ここで保護基PGは、 ^{18}F -フッ素化反応の間、アミンを保護する。このアミン保護基は、その後、除去することができる。アミン保護基を除去するための方法は、当技術分野で公知であり、酸による切断が含まれるが、これに限定されない。

【0082】

所望の場合、式(1)の化合物は、使用前に更に単離又は精製することができる。対応する手順は、当技術分野で周知である。

【0083】

R^1 がLGであり、 R^2 が、H又はPGである式(1)を有する前駆体化合物は、 ^{18}F -フッ素化薬との反応によって式(1)の化合物を製造するのに好適なキットに含めることができる。一実施形態では、キットは、所定量の本発明の前駆体化合物を含有する密封バイアルを含む。例えば、キットは、1.5~75 μmol 、好ましくは、7.5~50 μmol 、より好ましくは、10~30 μmol の本発明の前駆体化合物(1)を含有していてもよい。任意選択で、キットは、更なる構成成分、例えば反応溶媒、固相抽出カートリッジ、 ^{18}F -フッ素化薬を得るための試薬、保護基切断用の試薬、精製用の溶媒、調合用の溶媒及び薬学的に許容される調合用の担体、希釈剤、アジュバント又は賦形剤を含有していてもよい。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 4 】

R¹がFであり、R²がHである本発明の化合物は、分析参照又はインビトロスクリーニングツールとして使用することができる。

【 0 0 8 5 】

R¹がFであり、R²がHである本発明の化合物は、品質管理のための分析参照として使用することができ、R¹が¹⁸Fであり、R²がHである本発明の化合物を放出する。

【 0 0 8 6 】

R¹がFであり、R²がHである本発明の化合物は、タウ病理を有する組織の特徴付けのため及びそのような組織のタウ病理を標的化する化合物の試験のためのインビトロスクリーニングツールとして使用することができる。

10

【 0 0 8 7 】

本発明を、以下の実施例によって例示するが、それらは限定として解釈されるべきではない。

【 実施例 】

【 0 0 8 8 】

すべての試薬及び溶媒は、販売元から得、更なる精製なしに使用した。プロトン(¹H)スペクトルは、重溶媒中、Bruker DRX-400 MHz NMR分光計又はBruker AV-400 MHz NMR分光計で記録した。質量スペクトル(MS)は、Advion CMS質量分析計で記録した。クロマトグラフィーは、シリカゲル(Fluka:Silica gel 60、0.063~0.2mm)及び特定の実施例において示される通りの好適な溶媒を使用して実施した。フラッシュ精製は、HP-Sil(Biotage社)又はpuriFlash-columns(Interchim社)、及び特定の実施例において示される溶媒勾配を使用して、Biotage Isolera Oneフラッシュ精製システムを用いて行った。薄層クロマトグラフィー(TLC)は、UV検出を用い、シリカゲルプレート上で実施した。

20

【 0 0 8 9 】

本実施例の一部は、それぞれの化合物が検出可能に標識されたことを示していないが、対応する検出可能に標識された化合物は、例えば、³H原子を含有する出発材料等の検出可能に標識された出発材料を使用することによって容易に調製できることが理解される。

【 0 0 9 0 】

【表 1 A】

略号	
AD	アルツハイマー病
Boc, BOC	<i>tert</i> -ブチルオキシカルボニル
CBD	大脳皮質基底核変性症
d.c.	崩壊について補正
d	二重線
dd	二重線の二重線
ddd	二重線の二重線の二重線
dt	三重線の二重線
DMF	<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EI	電子イオン化
ELSD	蒸発光散乱検出器
ESI	エレクトロスプレーイオン化
FTD	前頭側頭型認知症
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HC	健常対照
GBq	ギガベクレル
K ₂₂₂	4,7,13,16,21,24-ヘキサオキサ-1,10-ジアザビシクロ[8.8.8]-ヘキサコサン(Kryptofix 222)
MBq	メガベクレル
MS	質量分析
MeCN	アセトニトリル
m	多重線
mc	中心多重線
n.c.a.	担体を添加していない
n.d.c.	崩壊補正なし
NMR	核磁気共鳴分光法:化学シフト(δ)は単位 ppm で表す。
PET	ポジトロン放出断層撮影
PiD	ピック病
PSP	進行性核上性麻痺

10

20

30

40

【表 1 B】

q	四重線
RT	室温
s	一重線
t	三重線
タウ	タウタンパク質、タウ沈着物、タウ凝集体
TBI	外傷性脳損傷
Trt	トリチル(トリフェニルメチル)
TLC	薄層クロマトグラフィー

10

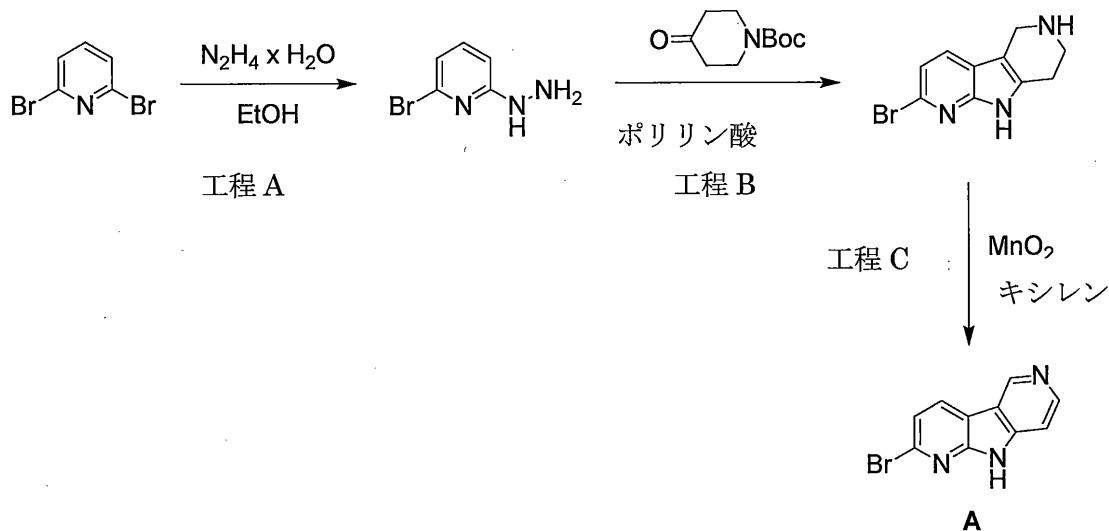
【 0 0 9 2 】

(調製実施例A)

【 0 0 9 3 】

【化 5】

20



30

【 0 0 9 4 】

工程A

市販の2,6-ジブロモピリジン(4.12g、16.6mmol)を、エタノール(40mL)に懸濁し、ヒドラジン水和物(10mL、97.6mmol)水溶液(約50~60%)を添加した。混合物を砂浴中約115 で18時間加熱した。溶媒を除去し、残渣を、酢酸エチル/n-ヘプタン(60/40)を使用し、シリカ上でクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物をオフホワイト色の固体(3.05g、93%)として得た。

40

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): = 7.33 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.00 (br-s, 1H), 3.33-3.00 (br-s, 2H)

【 0 0 9 5 】

工程B

上記工程Aからの表題化合物(10g、53.2mmol)及び市販の1-Boc-4-ピペリドン(10.6g、53.2mmol)を500mLフラスコに添加し、均質なブレンドになるまで混合した。次いで、ポリリン酸(80g、115% H₃PO₄基準)を添加し、混合物を砂浴中約160 で加熱した。約120 で、Boc-保護基が切断され、反応混合物は発泡した。Boc-切断の完了後、泡はつぶれ、暗色の

50

反応混合物を約160 で20時間撈拌した。反応を室温に冷却させ、水(400mL)を添加した。反応混合物を、ガム状材料が溶解するまで撈拌/超音波処理した。次いで、反応混合物を氷浴中に置き、水酸化ナトリウムの固体ペレット(発熱性)を添加することによって溶液のpHをpH約12に調整した。沈殿物を濾取し、水(400mL)で洗浄して塩を除去した。沈殿物を、超音波処理によってジクロロメタン/メタノール(9/1;1500mL)に溶解し、水(2×400mL)で洗浄して残留塩及び不溶性材料を除去した。有機相をNa₂SO₄で脱水し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。暗色の残渣をジクロロメタン(100mL)で処理し、5分間超音波処理し、沈殿物を濾取した。沈殿物をジクロロメタン(40mL)で洗浄し、空気乾燥して、表題化合物をベージュ色の固体(3.5g、26%)として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 11.5 (br-s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 3.8 10
6-3.82 (m, 2H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.71-2.65 (m, 2H)

【 0 0 9 6 】

工程C

上記工程Bからの表題化合物(1.75g、6.94mmol)をキシレン(380mL)に懸濁し、酸化マンガ(IV)(6.62g、76.9mmol)を添加した。次いで、反応混合物を砂浴中約160 で36時間加熱した。冷却した反応混合物を減圧下で蒸発させ、残渣をジクロロメタン/メタノール(1/1;400mL)に懸濁し、室温で30分間撈拌した。次いで、反応混合物をろ紙を通してろ過して酸化マンガ(IV)を除去し、ろ紙をメタノール(50mL)で洗浄した。合わせたろ液を減圧下で蒸発させ、暗色の残渣を、Biotage Isoleraシステムを使用し、シリカ(50g HP-SIL-カートリッジ)上でのクロマトグラフィーによって、酢酸エチル/ヘプタン勾配(5/95~100/0 20
)を用いて精製して、非極性不純物を除去し、続いてジクロロメタン/メタノール(9/1 4/1)を用いて、表題化合物を暗黄色の固体として得た。2回のランの合計収量は、1.77g(51%)であった。

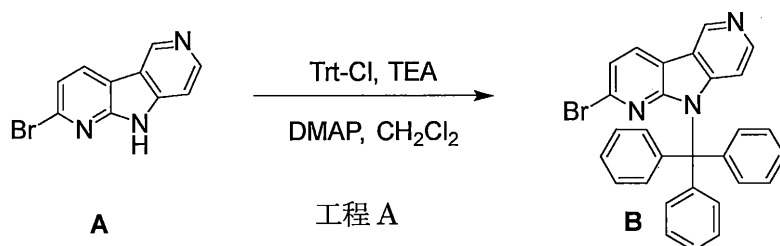
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 12.52 (br-s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8. 53 (d, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H)

【 0 0 9 7 】

(調製実施例B)

【 0 0 9 8 】

【化6】



30

【 0 0 9 9 】

工程A

調製実施例Aからの表題化合物(0.776g、3.13mmol)のジクロロメタン(65mL)懸濁液に、トリエチルアミン(1.86mL、13mmol)及びトリチル-クロライド(2.63g、9.39mmol)を添加した。4-(ジメチルアミノ)-ピリジン(0.074g、0.608mmol)の添加後、反応混合物を室温で16時間撈拌した。反応混合物をジクロロメタン(150mL)及び水(50mL)で希釈した。有機相を分離し、Na₂SO₄で脱水し、ろ過し、溶媒を真空中で除去した。残渣を、Biotage Isolera One精製システムを使用し、HP-Sil SNAPカートリッジ(50g)上で、酢酸エチル/n-ヘプタン勾配(5/95 100/0 100/0)を用いて精製して、表題化合物Bを淡黄色の固体(0.831g、54%)として得た。未反応の出発材料を、カートリッジを酢酸エチル/メタノール(90/10)でフラッシュすることによって回収して、出発材料をオフホワイト色の固体(0.195g、25%)として得た。

40

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9.22 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.48-7.42 50

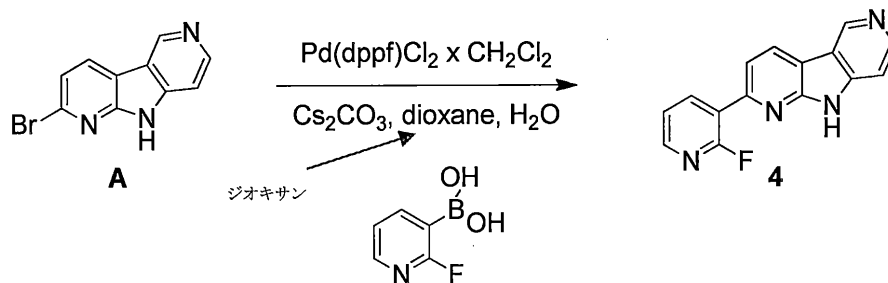
(m, 7H), 7.33-7.22 (m, 12H), 6.41 (d, 1H)
MS (ESI); m/z = 490.03/491.96 [M+H]⁺

【 0 1 0 0 】

(実施例1)

【 0 1 0 1 】

【 化 7 】



工程 A

10

【 0 1 0 2 】

工程A

マイクロ波バイアル中の脱気した1,4-ジオキササン(4.3mL)及び水(1mL)の混合物に、ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)複合体(0.0084g、0.01mmol)、続いて、調製実施例Aからの表題化合物(0.05g、0.2mmol)、(2-フルオロピリジン-3-イル)ボロン酸(0.035g、0.245mmol)及び炭酸セシウム(0.133g、0.41mmol)を添加した。次いで、反応混合物を砂浴中約110℃で16時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(60mL)及び水(20mL)で希釈し、有機相を分離し、Na₂SO₄で脱水し、ろ過し、溶媒を真空中で蒸発させた。暗色の残渣を、Biotage Isoleraシステムを使用し、シリカ(10g HP-SIL)上でのクロマトグラフィーによって、ジクロロメタン/メタノール勾配(10/0 95/5 90/10)を用いて精製して、表題化合物及び未反応の出発材料の混合物を得た。混合物を、移動相としてジクロロメタン/メタノール(9/1)を使用する2回の分取TLC(500 μM Analtech Uniplate(20×20cm))によって更に精製して、表題化合物F-4を白色の固体(0.0039g、7.3%)として得た。

20

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.45 (br-s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.62-8.52 (m, 2H), 8.37-8.35 (m, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.57 (d, 1H)

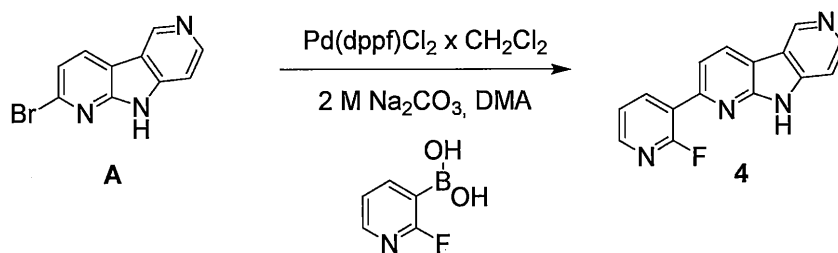
MS (ESI): m/z = 265.01 [M+H]⁺

【 0 1 0 3 】

(実施例2)

【 0 1 0 4 】

【 化 8 】



工程 A

40

【 0 1 0 5 】

工程A

50

5mlマイクロ波管中で、調製実施例Aからの表題化合物(0.05g、0.202mmol)及び(2-フルオロピリジン-3-イル)ボロン酸(0.0568g、0.403mmol)をN,N'-ジメチルアセトアミド(体積:2.015mL)に溶解した。炭酸ナトリウム2M(0.403mL、0.806mmol)を添加し、得られた攪拌溶液を5分間脱気した。ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)複合体(0.017g、0.02mmol)を添加し、反応混合物を3時間で110℃に加熱した。TLCモニタリングにより反応の完了が示された。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、不溶分をろ別した後、ろ液を水及びブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を、Biotage Isoleraシステムを使用し、シリカ(10g HP-SIL)上でのクロマトグラフィーによって、ジクロロメタン/メタノール勾配(100/0 → 90/10)を用いて精製して、表題化合物F-4をベージュ色の固体(0.028g、54%)として得た。

10

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.45 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.66 - 8.45 (m, 2H), 8.35 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.64 - 7.39 (m, 2H)

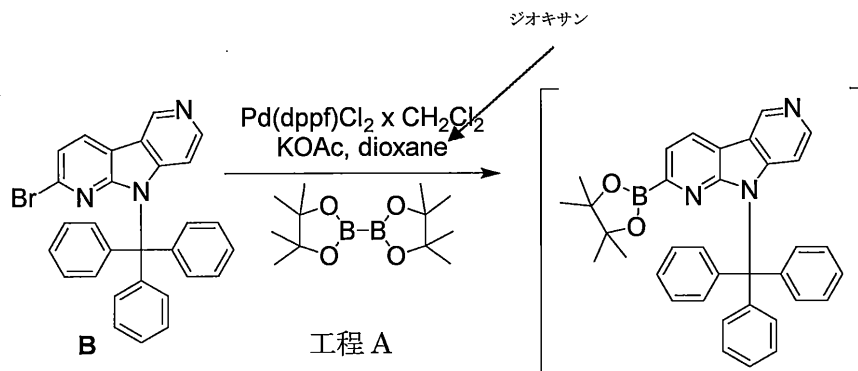
MS (ESI); m/z = 265.19 [M+H]⁺

【0106】

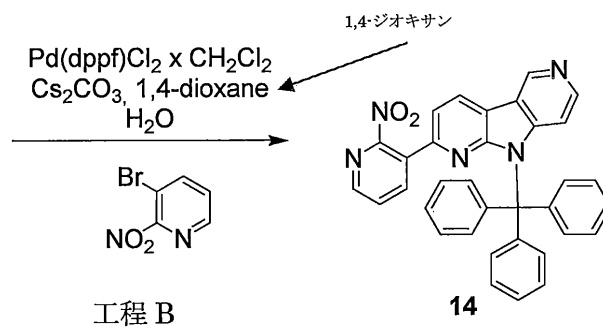
(実施例3)

【0107】

【化9】



20



30

【0108】

工程A

40

マイクロ波バイアル中の脱気した1,4-ジオキサン(8mL)の混合物に、ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)複合体(0.034g、0.04mmol)、続いて、調製実施例Bからの表題化合物(0.2g、0.4mmol)、ビス(ピナコラート)ジボラン(0.112g、0.44mmol)及び酢酸カリウム(0.118g、1.2mmol)を添加した。次いで、反応混合物を砂浴中約95℃で18時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(100mL)及び水(30mL)で希釈し、有機相を分離し、Na₂SO₄で脱水し、ろ過し、溶媒を真空中で蒸発させて、粗製表題化合物を得、これを次の工程で直接使用した。

【0109】

工程B

上記工程Aからの粗製表題化合物を、マイクロ波バイアル中の脱気した1,4-ジオキサン(

50

8.6mL)及び水(2mL)の混合物に溶解した。次いで、ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロ-パラジウム(II)複合体(0.034g、0.04mmol)、3-ブromo-2-ニトロピリジン(0.1g、0.49mmol)及び炭酸セシウム(0.266g、0.82mmol)を添加し、反応混合物を砂浴中約115℃で6時間加熱した。

【0110】

工程A及びBに記載の通りの4回のランの反応混合物を合わせ、酢酸エチル(600mL)及び水(200mL)で希釈し、有機相を分離し、Na₂SO₄で脱水し、ろ過し、溶媒を真空中で蒸発させた。暗色の残渣を2部に分け、各部を、Biotage Isoleraシステムを使用し、シリカ(40g B GBカラム、Interchim社)上でのクロマトグラフィーによって、酢酸エチル/n-ヘプタン勾配(5/95 100/0 100/0)を用いて精製して、高極性の表題化合物及び低極性の副生成物の混合物を得た。混合物(0.260g)を、移動相として酢酸エチル/n-ヘプタン(70/30)を使用し、1000µM Analtech Uniplate(20×20cm)当たり混合物約0.03gの負荷を用いた分取TLCによって更に精製して、高極性の表題化合物14を淡黄色の固体(0.1g、11.8%)として得た。高極性の表題化合物14:

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9.28 (s, 1H), 8.48-8.46 (m, 1 H); 8.38 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 6H), 7.32-7.20 (m, 11 H), 6.46 (d, 1H)

MS (ESI): m/z = 534.17 [M+H]⁺.

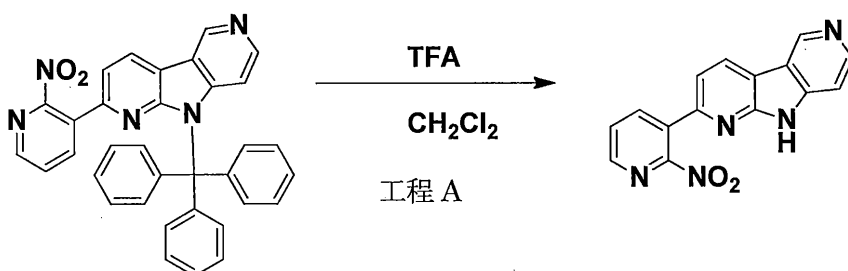
【0111】

(実施例4)

20

【0112】

【化10】



30

【0113】

工程A

実施例3からの表題化合物(化合物14、0.0434g、0.082mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1.2mL)を添加した。反応混合物を室温で6時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン(50mL)及び水(20mL)で希釈した。水性相のpHを、1M水酸化ナトリウム水溶液の添加によってpH約12に調整した。水性層を分離し、ジクロロメタン(25mL)で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、Biotage Isoleraシステムを使用し、シリカ(10g HP-SILカラム)上でのクロマトグラフィーによって、ジクロロメタン/メタノール勾配(100/0 95/5 90/10 80/20)を用いて精製して、表題化合物をオフホワイト色の固体(0.0199g、83%)として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 12.45 (br-s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.67 (dd, 1H), 8.58 (dd, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H); 7.82 (d, 1H), 7.50 (d, 1H)

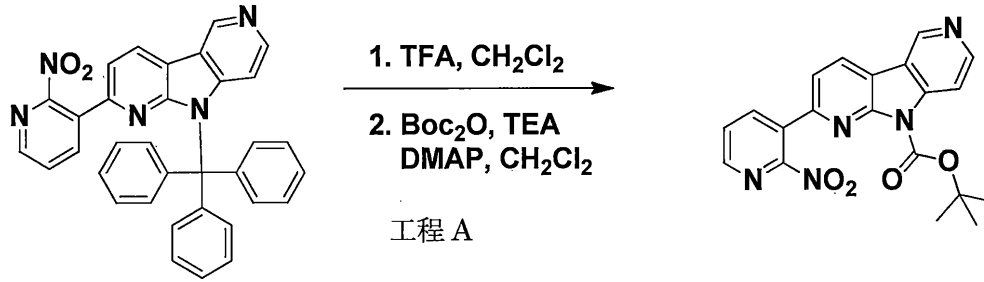
MS (ESI): m/z = 291.81 [M+H]⁺.

【0114】

(実施例5)

【0115】

【化11】



10

【0116】

工程A

実施例3からの表題化合物(化合物14、0.038g、0.071mmol)のジクロロメタン(5mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(1.2mL)を添加した。反応混合物を室温で6時間攪拌し、メタノール(2mL)を添加した。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣をメタノール(5mL)に溶解/懸濁した。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣をメタノール(5mL)に溶解/懸濁した。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣をジクロロメタン(2mL)に懸濁した。トリエチルアミン(1mL、7.2mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート(0.098g、0.43mmol)及び4-(ジメチルアミノ)-ピリジン(0.0018g、0.014mmol)の添加後、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(50mL)及び水(20mL)で希釈した。有機相を分離し、Na₂SO₄で脱水し、ろ過し、溶媒を真空中で除去した。残渣を、Biotage Isolera One精製システムを使用し、シリカ(25g puFiFlash、Interchim社)上での、酢酸エチル/n-ヘプタン勾配(5/95 100/0 100/0)を用いて精製して、表題化合物を淡黄色の固体(0.0184g、66%)として得た。

20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9.34 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.65-8.62 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.33 (d, 1H); 8.26 (d, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 1.77 (s, 9H)

MS (ESI); m/z = 392.33 [M+H]⁺

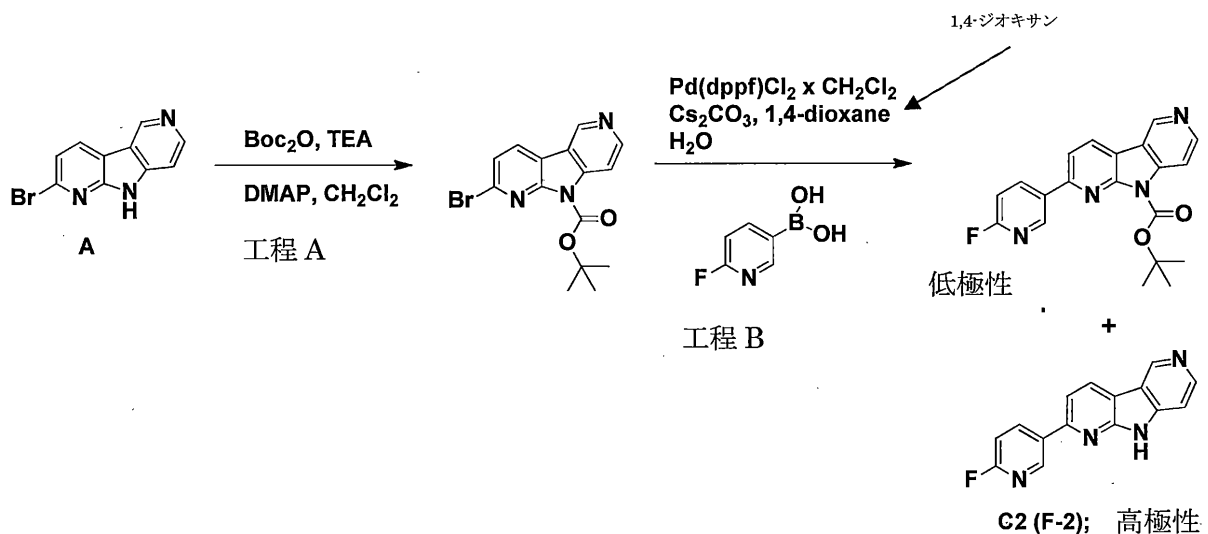
【0117】

(比較実施例2)(F-2)

【0118】

【化12】

30



40

【0119】

工程A

調製実施例Aからの表題化合物(0.430g、1.73mmol)のジクロロメタン(25mL)懸濁液に、

50

トリエチルアミン(1.93mL、13.89mmol)及びジ-tert-ブチルジカーボネート(2.27g、10.02 mmol)を添加した。4-(ジメチルアミノ)-ピリジン(0.042g、0.34mmol)の添加後、反応混合物を室温で3日間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、Biotage Isolera One精製システムを使用し、HP-Sil SNAPカートリッジ(25g)上で、酢酸エチル/n-ヘプタン勾配(5/95 ->100/0 100/0)を用いて精製して、表題化合物をオフホワイト色の固体(0.558g、92%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) = 9.28 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.22 (d, 2H), 7.59 8d, 1H), 1.80 (s, 9H)

【0120】

工程B

マイクロ波バイアル中の脱気した1,4-ジオキサン(3mL)及び水(0.7mL)の混合物に、ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)複合体(0.0058g、0.007mmol)、続いて、上記工程Aからの表題化合物(0.05g、0.143mmol)、(6-フルオロピリジン-3-イル)ボロン酸(0.024g、0.17mmol)及び炭酸セシウム(0.092g、0.286mmol)を添加した。次いで、反応混合物を砂浴中約100 で4時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(80mL)及び水(35mL)で希釈し、有機相を分離し、 Na_2SO_4 で脱水し、ろ過し、溶媒を真空中で蒸発させた。暗色の残渣を、Biotage Isoleraシステムを使用し、シリカ(12g、puriFlash、Interchim社)上でのクロマトグラフィーによって、ジクロロメタン/メタノール勾配(100/0 98/2 95/5 90/10 80/20)を用いて精製して、低極性のBoc-保護化合物(0.0255g、49%)及び高極性の比較実施例_C2(F-2)をオフホワイト色の固体(0.011 6g、31%)として得た。

高極性の比較実施例C2(F-2):

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) = 12.40 (br-s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.78 -8.70 (m, 2H), 8.51 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H)

MS (ESI): m/z = 265.09 $[\text{M}+\text{H}]^+$

低極性のBoc-保護化合物:

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) = 9.48 (s, 1H), 9.13 (d, 1H), 8.84-8.78 (m, 2H), 8.6 8 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 1.75 8s, 9H)

【0121】

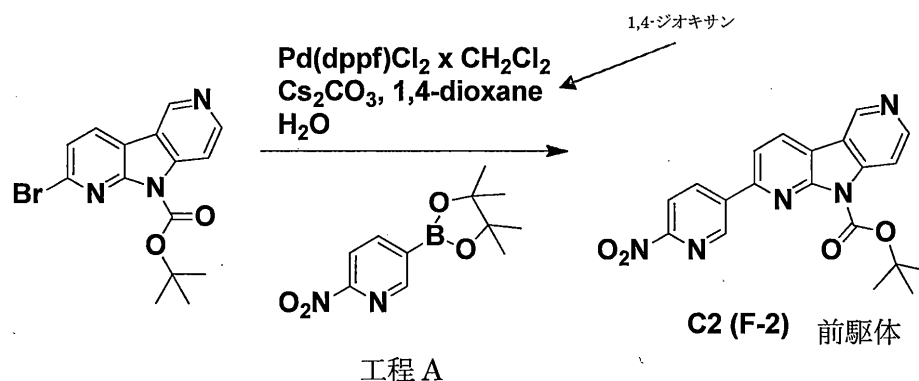
比較実施例C2(F-2)の合成は、異なる合成法によってWO2015/052105(実施例1)に最初に記載された。

【0122】

(比較実施例2)(F-2)前駆体

【0123】

【化13】



【0124】

工程A

マイクロ波バイアル中の脱気した1,4-ジオキサン(3mL)及び水(0.7mL)の混合物に、ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)

10

20

30

40

50

複合体(0.0058g、0.007mmol)、続いて、比較実施例2の工程Aからの表題化合物(0.05g、0.143mmol)、2-ニトロ-5-(4,4,5,5,-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(0.0428g、0.17mmol)及び炭酸セシウム(0.092g、0.286mmol)を添加した。次いで、反応混合物を砂浴中約100 で4時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(80mL)及び水(35mL)で希釈し、有機相を分離し、Na₂SO₄で脱水し、ろ過し、溶媒を真空中で蒸発させた。暗色の残渣を、Biotage Isoleraシステムを使用し、シリカ(12g、puriFlash、Interchim社)上でのクロマトグラフィーによって、ジクロロメタン/メタノール勾配(100/0 98/2 95/5 90/10 80/20)を用いて精製して、比較実施例C2(F-2)前駆体を淡黄色の固体(0.0173g、31%)として得た。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) = 9.45 (d, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.93 (dd, 1H), 8.6 10
8-8.64 (m, 2H), 8.46 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 1.82 (s, 9H)

MS (ESI): m/z = 392.13 [M+H]⁺

【0125】

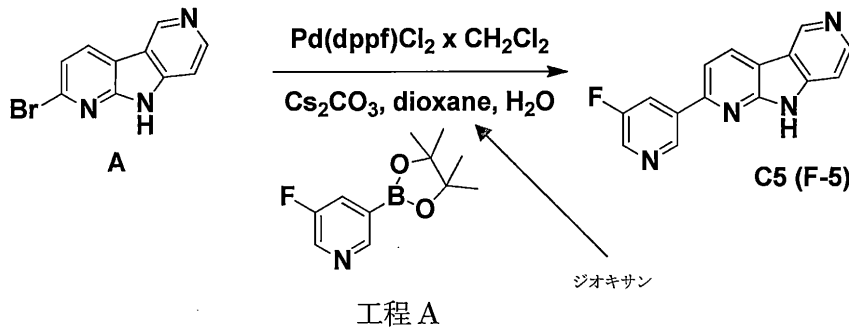
比較実施例C2(F-2)前駆体の合成は、異なる合成法によってWO2015/052105(実施例3a)に最初に記載された。

【0126】

(比較実施例5)(F-5)

【0127】

【化14】



【0128】

工程A

マイクロ波バイアル中の脱気した1,4-ジオキササン(4.3mL)及び水(1mL)の混合物に、ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)複合体(0.0084g、0.01mmol)、続いて、調製実施例Aからの表題化合物(0.05g、0.2mmol)、3-フルオロ-5-(4,4,5,5,-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(0.055g、0.246mmol)及び炭酸セシウム(0.133g、0.41mmol)を添加した。次いで、反応混合物を砂浴中約115 で6時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(60mL)及び水(20mL)で希釈し、有機相を分離し、Na₂SO₄で脱水し、ろ過し、溶媒を真空中で蒸発させた。暗色の残渣を、Biotage Isoleraシステムを使用し、シリカ(25g HP-SIL)上でのクロマトグラフィーによって、ジクロロメタン/メタノール勾配(100/0 95/5 90/10 80/20)を用いて精製して、比較実施例C5(F-5)をオフホワイト色の固体(0.022g、43%)として得た。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 12.45 (br-s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.46-8.40 (m, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.52 (d, 1H)

MS (ESI): m/z = 265.06 [M+H]⁺

【0129】

(比較実施例5)(F-5)前駆体

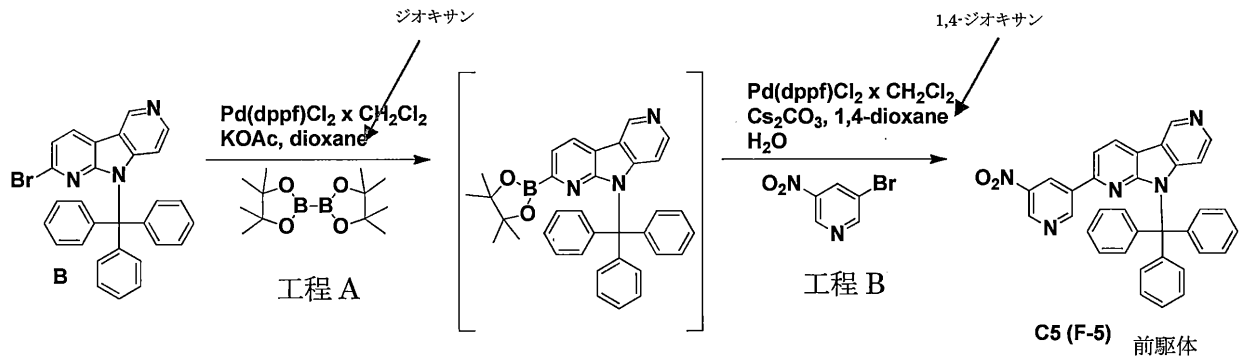
【0130】

20

30

40

【化 1 5】



10

【 0 1 3 1】

工程A

マイクロ波バイアル中の脱気した1,4-ジオキサン(4mL)の混合物に、ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)複合体(0.017g、0.02mmol)、続いて、調製実施例Bからの表題化合物(0.1g、0.2mmol)、ビス(ピナコラート)ジボラン(0.056g、0.22mmol)及び酢酸カリウム(0.059g、0.6mmol)を添加した。次いで、反応混合物を砂浴中約95℃で18時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(100mL)及び水(30mL)で希釈し、有機相を分離し、 Na_2SO_4 で脱水し、ろ過し、溶媒を真空中で蒸発させて、粗製表題化合物を得、これを次の工程で直接使用した。

20

【 0 1 3 2】

工程B

上記工程Aからの粗製表題化合物を、マイクロ波バイアル中の脱気した1,4-ジオキサン(4.3mL)及び水(1mL)の混合物に溶解した。次いで、ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)複合体(0.017g、0.02mmol)、3-ブロモ-5-ニトロピリジン(0.05g、0.245mmol)及び炭酸セシウム(0.133g、0.41mmol)を添加し、反応混合物を砂浴中約115℃で6時間加熱した。

【 0 1 3 3】

反応混合物を酢酸エチル(80mL)及び水(30mL)で希釈し、有機相を分離し、 Na_2SO_4 で脱水し、ろ過し、溶媒を真空中で蒸発させた。暗色の残渣を、Biotage Isoleraシステムを使用し、シリカ(25g pufiFlash、Interchim社)上でのクロマトグラフィーによって、酢酸エチル/n-ヘプタン勾配(5/95 100/0 100/0)を用いて精製して、比較実施例C5(F-5)前駆体を淡黄色の固体(0.0144g、13%)として得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 9.36 (d, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.02 (d, 1H); 8.52-8.48 (m, 2H), 8.29 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.60-7.55 (m, 5H), 7.33-7.25 (m, 10H), 6.46 (d, 1H)

MS (ESI): m/z = 533.67 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

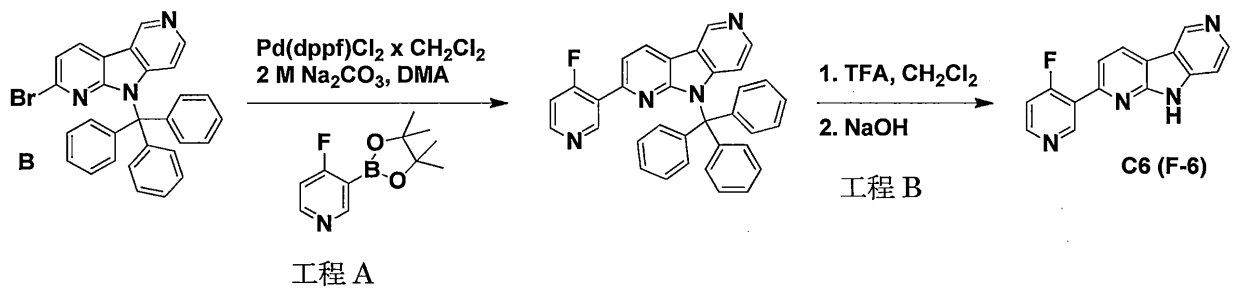
【 0 1 3 4】

(比較実施例6)(F-6)

40

【 0 1 3 5】

【化16】



10

【0136】

工程A

20ml マイクロ波管中で、調製実施例Bからの表題化合物(0.2g、0.408mmol)及び4-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(0.182g、0.816mmol)をN,N'-ジメチルアセトアミド(5.10mL)に溶解した。炭酸ナトリウム(0.816ml、1.631mmol)を添加し、得られた攪拌溶液を5分間脱気した。次いで、ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)複合体を添加し、反応混合物を22時間で110℃に加熱した。TLCモニタリングにより反応の完了が示された。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、不溶分をセライトを通してろ別し、ろ液を水で3回洗浄して残留量のN,N'-ジメチルアセトアミドを除去した。有機層をMgSO₄で脱水し、ろ過し、濃縮した。残渣を、Biotage Isolera One(100:0から90:10ジクロロメタン/メタノール; 25g HP-Silカラム)を介して精製して、表題化合物(0.1036g、50%)を得た。

20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.43 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.61-7.52 (m, 6H), 7.41 (dd, 1H), 7.35-7.20 (m, 9H), 6.46 (d, 1H).

MS [M+H]⁺ = 507.43, 243.29

【0137】

工程B

25ml 丸底フラスコ中で、上記工程Aからの表題化合物(0.1g、0.199mmol)をジクロロメタン(1mL)に溶解した。トリフルオロ酢酸(1mL)を注意深く添加し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。0℃で冷却後、反応混合物を2M水酸化ナトリウム溶液でpH=10にクエンチした。得られた懸濁液をろ過した。反応混合物を水及びブラインで洗浄した。有機物をMgSO₄で脱水し、ろ過し、濃縮した。残渣を、Biotage Isolera One(100:0から90:10ジクロロメタン/メタノール; 10g HP-Silカラム)を介して精製して、比較実施例C6(F-6)(0.026g、47%)を得た。

30

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 12.57 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.19 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59-8.52 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.55 (d, 2H)

MS [M+H]⁺ = 265.29

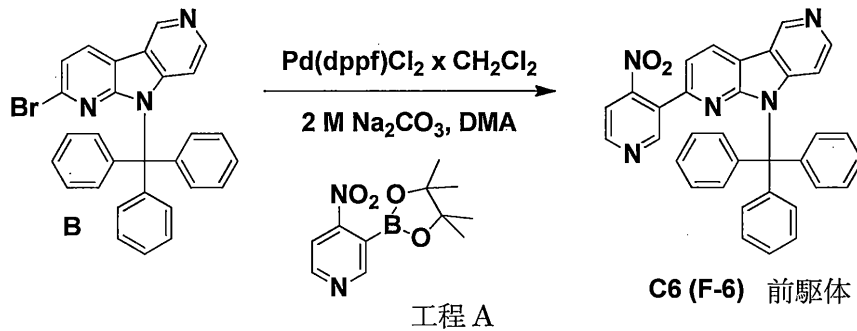
【0138】

(比較実施例6)(F-6)前駆体

40

【0139】

【化17】



10

【0140】

20ml マイクロ波管中で、調製実施例Bからの表題化合物(0.2g、0.408mmol)及び4-ニトロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(0.204g、0.816mmol)をN,N'-ジメチルアセトアミド(5.10mL)に溶解した。炭酸ナトリウム(0.816ml、1.631mmol)を添加し、得られた攪拌溶液を5分間脱気した。次いで、ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)複合体(0.017g、0.02mmol)を添加し、反応混合物を22時間で110 に加熱した。TLCモニタリングにより反応の完了が示された。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、不溶分をセライトを通してろ別し、ろ液を水で3回洗浄して残留量のN,N'-ジメチルアセトアミドを除去した。有機層をMgSO₄で脱水し、ろ過し、濃縮した。残渣を、Biotage Isolera Oneを介して、酢酸エチル/n-ヘプタン勾配(5/95 100/0 100/0)を用いて精製して、比較実施例C6(F-6)前駆体を淡黄色の固体(0.056g、28%)として得た。

20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.45 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.32-8.23 (m, 3H), 8.20 (d, 1H), 7.60 (dd, 6H), 7.36-7.22 (m, 9H), 6.52 (d, 1H), 5.76 (s, 1H).

MS (ESI): m/z = 533.87 [M+H]⁺.

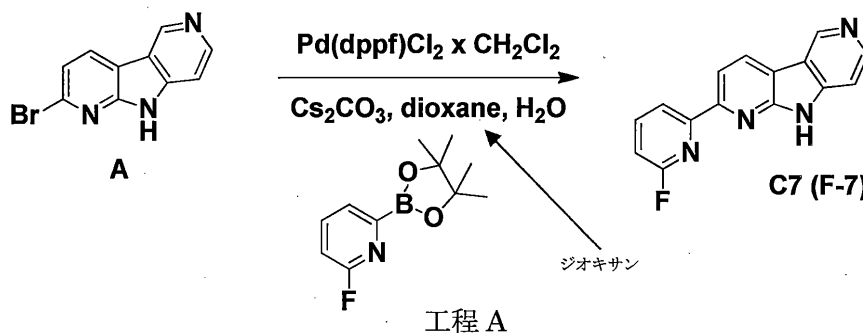
【0141】

(比較実施例7)(F-7)

【0142】

30

【化18】



40

【0143】

工程A

マイクロ波バイアル中の脱気した1,4-ジオキササン(4.3mL)及び水(1mL)の混合物に、ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)複合体(0.0084g、0.01mmol)、続いて、調製実施例Aからの表題化合物(0.05g、0.2mmol)、2-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(0.055g、0.246mmol)及び炭酸セシウム(0.133g、0.41mmol)を添加した。次いで、反応混合物を砂浴中約115 で6時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(60mL)及び水(20mL)で希釈し、有機相を分離し、Na₂SO₄で脱水し、ろ過し、溶媒を真空中で蒸発させた。暗色の残渣を、

50

Biotage Isoleraシステムを使用し、シリカ(25g HP-SIL)上でのクロマトグラフィーによって、ジクロロメタン/メタノール勾配(100/0 95/5 90/10 80/20)を用いて精製して、比較実施例C7(F-7)をオフホワイト色の固体(0.033g、63%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) = 12.42 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.40 (dd, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.18 (q, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H)

MS (ESI): m/z = 265.09 $[\text{M}+\text{H}]^+$

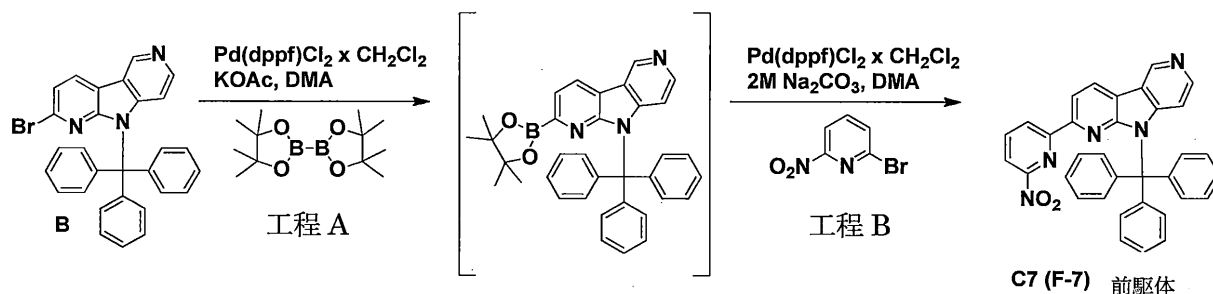
【 0 1 4 4 】

(比較実施例7)(F-7)前駆体

【 0 1 4 5 】

【 化 1 9 】

10



20

【 0 1 4 6 】

工程A

マイクロ波バイアル中の脱気した、 N,N' -ジメチルアセトアミド(4mL)の混合物に、ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)複合体(0.017g、0.02mmol)、続いて、調製実施例Bからの表題化合物(0.1g、0.2mmol)、ビス(ピナコラート)ジボラン(0.056g、0.22mmol)及び酢酸カリウム(0.059g、0.6mmol)を添加した。次いで、反応混合物を砂浴中約95 で18時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(100mL)及び水(30mL)で希釈し、有機相を分離し、 Na_2SO_4 で脱水し、ろ過し、溶媒を真空中で蒸発させて、粗製表題化合物を得、これを次の工程で直接使用した。

【 0 1 4 7 】

工程B

20mlマイクロ波管中で、上記工程Aからの粗製表題化合物、2-プロモ-6-ニトロピリジン(0.05g、0.245mmol)を N,N' -ジメチルアセトアミド(5.10mL)に溶解した。炭酸ナトリウム(0.408ml、0.816mmol)を添加し、得られた攪拌溶液を5分間脱気した。次いで、ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)複合体(0.017g、0.02mmol)を添加し、反応混合物を22時間で110 に加熱した。TLCモニタリングにより反応の完了が示された。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、不溶分をセライトを通してろ別し、ろ液を水で3回洗浄して残留量の N,N' -ジメチルアセトアミドを除去した。有機層を MgSO_4 で脱水し、ろ過し、濃縮した。残渣を、Biotage Isolera Oneを介して、酢酸エチル/ n -ヘプタン勾配(5/95 100/0 100/0)を用いて精製して、比較実施例C7(F-7)前駆体を淡黄色の固体(0.0174g、16%)として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) = 9.43 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.28-8.24 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.10 (t, 1H), 7.61 (d, 7H), 7.47 (d, 4H), 7.42 (d, 1H), 7.28 (tt, 18H), 6.58 (d, 1H), 6.19 (d, 1H)

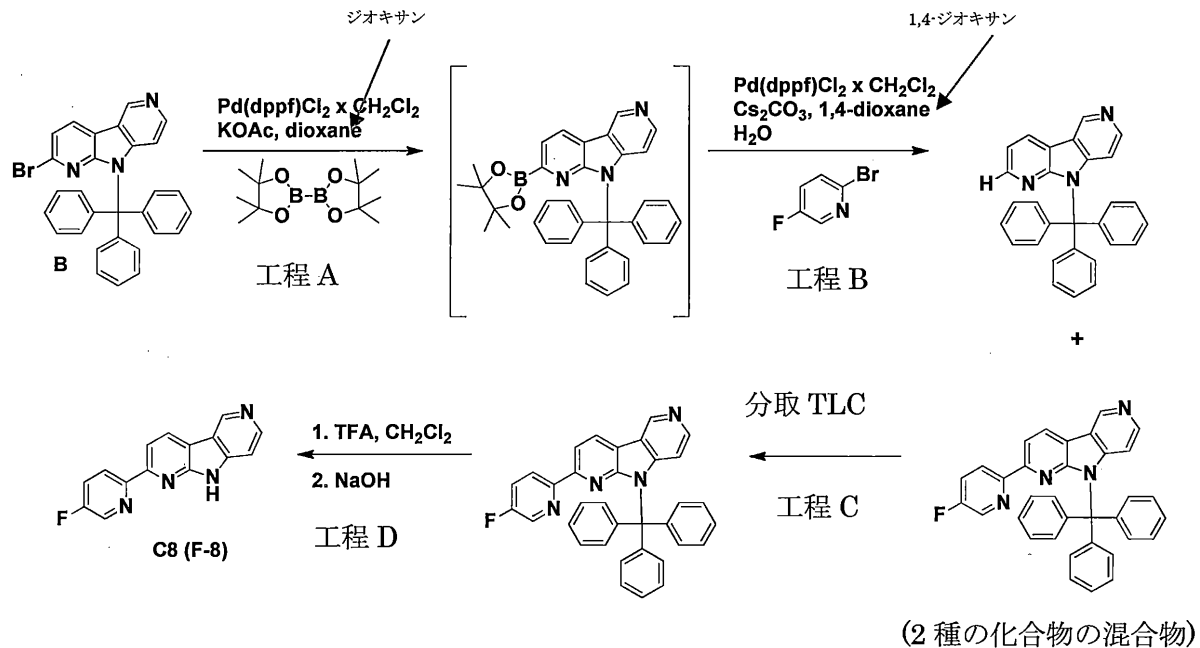
MS (ESI): m/z = 533.62 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【 0 1 4 8 】

(比較実施例8)(F-8)

【 0 1 4 9 】

【化20】



10

20

【0150】

工程A

マイクロ波バイアル中の脱気した1,4-ジオキサン(8mL)の混合物に、ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)複合体(0.034g、0.04mmol)、続いて、調製実施例Bからの表題化合物(0.2g、0.4mmol)、ビス(ピナコラート)ジボラン(0.112g、0.44mmol)及び酢酸カリウム(0.118g、1.2mmol)を添加した。次いで、反応混合物を砂浴中約95℃で18時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(100mL)及び水(30mL)で希釈し、有機相を分離し、 Na_2SO_4 で脱水し、ろ過し、溶媒を真空中で蒸発させて、粗製表題化合物を得、これを次の工程で直接使用した。

【0151】

工程B

上記工程Aからの粗製表題化合物を、マイクロ波バイアル中の脱気した1,4-ジオキサン(8.6mL)及び水(2mL)の混合物に溶解した。次いで、ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)複合体(0.034g、0.04mmol)、2-ブromo-5-フルオロピリジン(0.086g、0.49mmol)及び炭酸セシウム(0.266g、0.82mmol)を添加し、反応混合物を砂浴中約115℃で6時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(100mL)及び水(30mL)で希釈し、有機相を分離し、 Na_2SO_4 で脱水し、ろ過し、溶媒を真空中で蒸発させた。暗色の残渣を、Biotage Isoleraシステムを使用し、シリカ(25g puFiFlash、Interchim社)上でのクロマトグラフィーによって、酢酸エチル/n-ヘプタン勾配(5/95 100/0 100/0)を用いて精製して、表題化合物及び副生成物の混合物(0.064g)を得た。

30

40

【0152】

工程C

上記工程Bからの表題化合物及び副生成物の混合物(0.064g)を、移動相としてジクロロメタン/アセトン(90/10)を使用し、1000 μM Analtech Uniplate(20 \times 20cm)当たり混合物約0.03gの負荷を用いた分取TLCによって精製して、高極性の表題化合物をオフホワイト色の固体(3工程で0.0385g、18.5%)として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) = 9.26 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.38 (AB系, 2H), 8.25 (d, 1H), 7.62-7.58 (m, 5H), 7.30-7.18 (m, 12H), 6.56 (d, 1H)

【0153】

工程D

50

上記工程Cからの表題化合物(0.0385g、0.076mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1.2mL)を添加した。反応混合物を室温で6時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン(50mL)及び水(20mL)で希釈した。水性相のpHを、1M水酸化ナトリウム水溶液の添加によってpH約12に調整した。水性層を分離し、ジクロロメタン(25mL)で抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、Biotage Isoleraシステムを使用し、シリカ(10g HP-SILカラム)上でのクロマトグラフィーによって、ジクロロメタン/メタノール勾配(100/0 95/5 90/10)を用いて精製して、比較実施例C8(F-8)を白色の固体(0.0079g、39.3%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) = 12.40 (br-s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.55-8.50 (m, 2H), 8.35 (d, 1H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.51 (d, 1H)

MS (ESI): $m/z = 265.06$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0154】

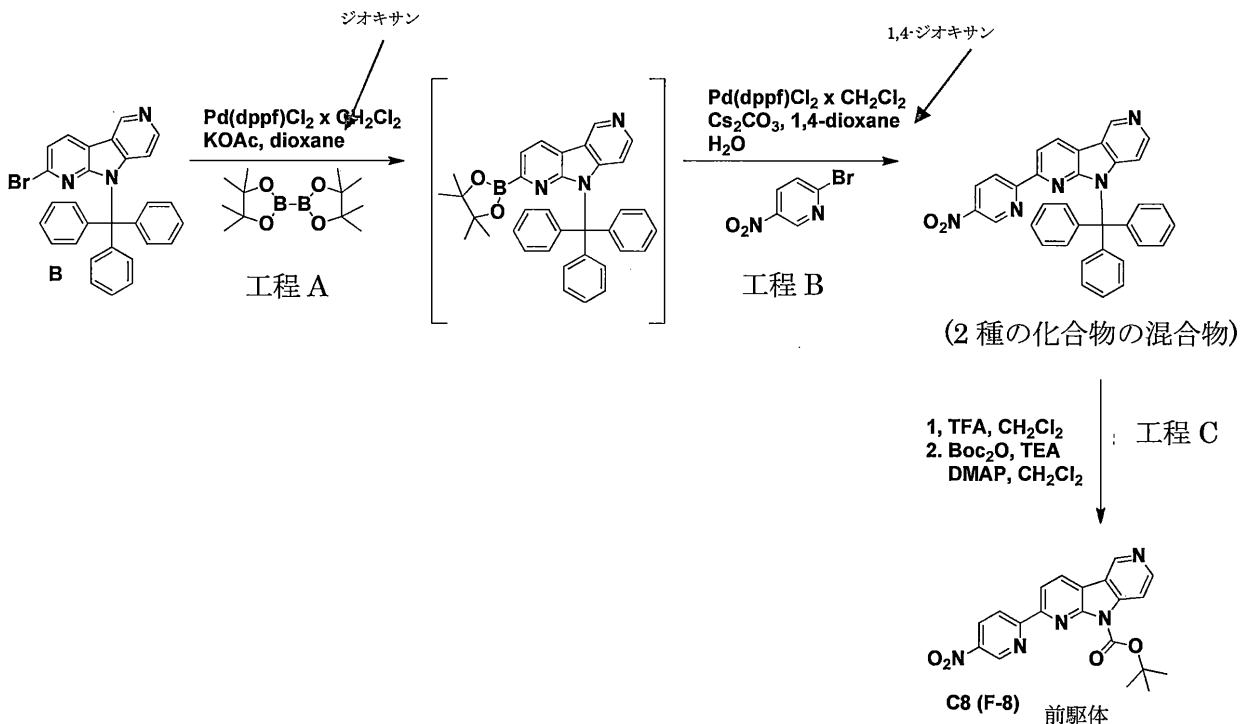
比較実施例C8(F-8)の合成は、異なる合成法によってWO2016/124508(実施例18)に最初に記載された。

【0155】

(比較実施例8)(F-8)前駆体

【0156】

【化21】



【0157】

工程A

マイクロ波バイアル中の脱気した1,4-ジオキサン(8mL)の混合物に、ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)複合体(0.034g、0.04mmol)、続いて、調製実施例Bからの表題化合物(0.2g、0.4mmol)、ビス(ピナコラート)ジボラン(0.112g、0.44mmol)及び酢酸カリウム(0.118g、1.2mmol)を添加した。次いで、反応混合物を砂浴中約95℃で18時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(100mL)及び水(30mL)で希釈し、有機相を分離し、 Na_2SO_4 で脱水し、ろ過し、溶媒を真空中で蒸発させて、粗製表題化合物を得、これを次の工程で直接使用した。

【0158】

工程B

40

50

上記工程Aからの粗製表題化合物を、マイクロ波バイアル中の脱気した1,4-ジオキサン(8.6mL)及び水(2mL)の混合物に溶解した。次いで、ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロ-パラジウム(II)複合体(0.034g、0.04mmol)、2-ブromo-5-ニトロピリジン(0.1g、0.49mmol)及び炭酸セシウム(0.266g、0.82mmol)を添加し、反応混合物を砂浴中約115℃で6時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(100mL)及び水(30mL)で希釈し、有機相を分離し、Na₂SO₄で脱水し、ろ過し、溶媒を真空中で蒸発させた。暗色の残渣を、Biotage Isoleraシステムを使用し、シリカ(25g pufiFlash、Interchim社)上でのクロマトグラフィーによって、酢酸エチル/n-ヘプタン勾配(5/95 100/0 100/0)を用いて精製して、表題化合物及び副生成物の混合物(0.0788g)を得た。

【0159】

10

工程C

上記工程Bからの表題化合物及び副生成物の混合物(0.0788g)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(2.4mL)を添加した。反応混合物を室温で6時間攪拌し、次いで、メタノール(10mL)を添加した。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣をメタノール(10mL)に懸濁した。溶媒を真空中で再度蒸発させ、残渣をジクロロメタン(4mL)に懸濁した。トリエチルアミン(2mL、14.4mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート(0.2g、0.86mmol)及び4-(ジメチルアミノ)-ピリジン(0.0036g、0.028mmol)の添加後、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(100mL)及び水(40mL)で希釈した。有機相を分離し、Na₂SO₄で脱水し、ろ過し、溶媒を真空中で除去した。残渣を、Biotage Isolera One精製システムを使用し、シリカ(25g pufiFlash、Interchim社)上で、酢酸エチル/n-ヘプタン勾配(5/95 100/0 100/0)を用いて精製して、比較実施例C8(F-8)前駆体を淡黄色の固体(0.0149g、25.7%)として得た。

20

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.55 (d, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.65 (dd, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 1.87 (s, 9H)

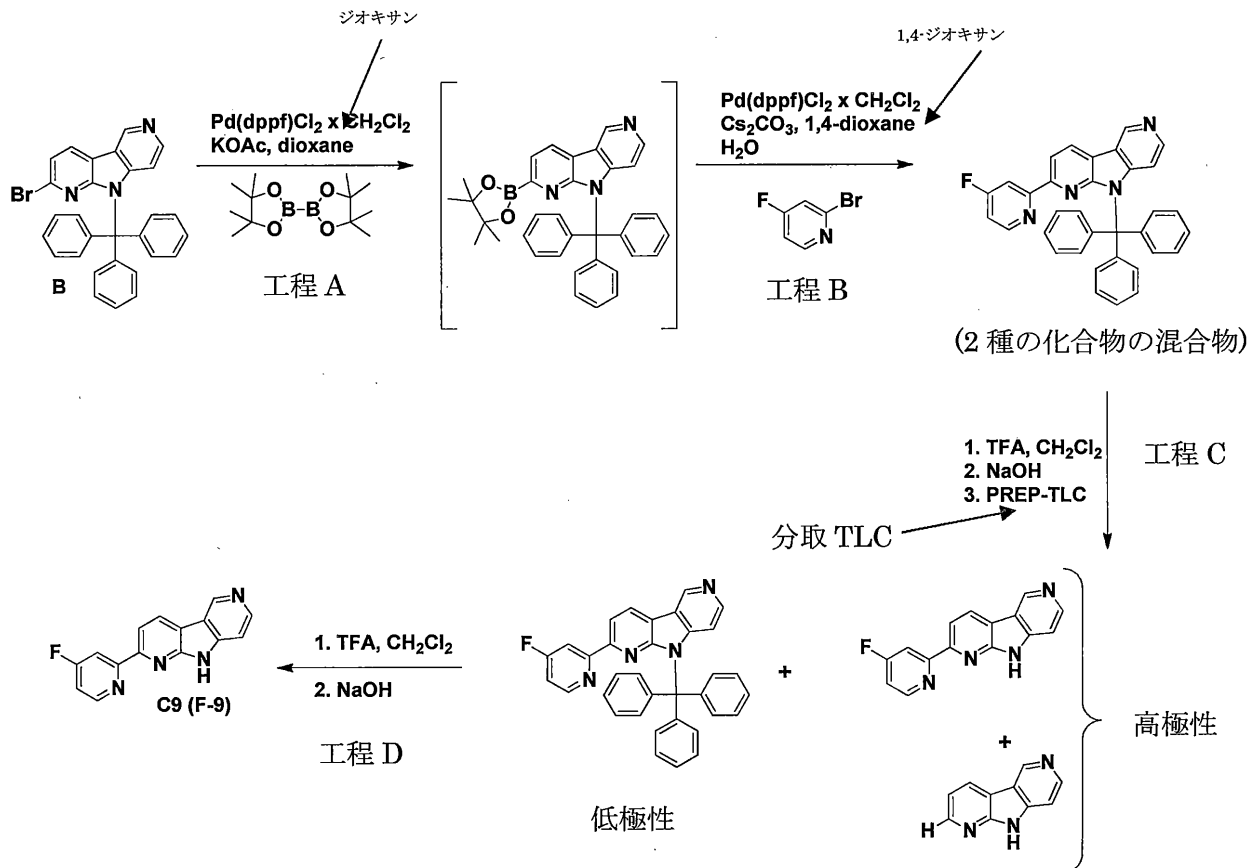
MS (ESI): m/z = 391.93 [M+H]⁺。

【0160】

(比較実施例9)(F-9)

【0161】

【化22】



【0162】

工程A

マイクロ波バイアル中の脱気した1,4-ジオキサン(8mL)の混合物に、ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)複合体(0.034g、0.04mmol)、続いて、調製実施例Bからの表題化合物(0.2g、0.4mmol)、ビス(ピナコラート)ジボラン(0.112g、0.44mmol)及び酢酸カリウム(0.118g、1.2mmol)を添加した。次いで、反応混合物を砂浴中約95℃で18時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(100mL)及び水(30mL)で希釈し、有機相を分離し、 Na_2SO_4 で脱水し、ろ過し、溶媒を真空中で蒸発させて、粗製表題化合物を得、これを次の工程で直接使用した。

30

【0163】

工程B

上記工程Aからの粗製表題化合物を、マイクロ波バイアル中の脱気した1,4-ジオキサン(8.6mL)及び水(2mL)の混合物に溶解した。次いで、ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)複合体(0.034g、0.04mmol)、2-ブromo-4-フルオロピリジン(0.086g、0.49mmol)及び炭酸セシウム(0.266g、0.82mmol)を添加し、反応混合物を砂浴中約115℃で6時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(100mL)及び水(30mL)で希釈し、有機相を分離し、 Na_2SO_4 で脱水し、ろ過し、溶媒を真空中で蒸発させた。暗色の残渣を、Biotage Isoleraシステムを使用し、シリカ(25g pufiFlash、Interchim社)上でのクロマトグラフィーによって、酢酸エチル/n-ヘプタン勾配(5/95 100/0 100/0)を用いて精製して、表題化合物及び副生成物の混合物(0.0489g)を得た。

40

【0164】

工程C

上記工程Bからの表題化合物及び副生成物の混合物(0.0489g)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1.5mL)を添加した。反応混合物を室温で6時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン(50mL)及び水(20mL)で希釈した。水性相のpHを、1M水酸化ナトリ

50

ウム水溶液の添加によってpH約12に調整した。水性層を分離し、ジクロロメタン(25mL)で抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、移動相としてジクロロメタン/メタノール(90/10)を使用し、1000 μM Analtech Uniplate(20 \times 20cm)当たり混合物約0.03gの負荷を用いた分取TLCによって精製して、低極性の表題化合物をオフホワイト色の固体(3工程で0.0145g、7%)として、及び高極性の2種の化合物の混合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) = 9.42 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.67 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.67-7.60 (m, 5H), 7.35-7.22 (m, 11H), 6.81 (dd, 1H), 6.60 (d, 1H)

【 0 1 6 5 】

工程D

上記工程Cからの低極性の表題化合物(0.0145g、0.027mmol)をジクロロメタン(3mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(2mL)を添加した。反応混合物を室温で18時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタン(50mL)及び水(20mL)で希釈した。水性相のpHを、1M水酸化ナトリウム水溶液の添加によってpH約12に調整した。水性層を分離し、ジクロロメタン(25mL)で抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、Biotage Isoleraシステムを使用し、シリカ(10g HP-SIL)上でのクロマトグラフィーによって、ジクロロメタン/メタノール勾配(100/0 95/5 90/10)を用いて精製して、比較実施例C9(F-9)をオフホワイト色の固体(0.0025g、33%)として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) = 12.43 (br-s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.82-8.77 (m, 2H), 8.54 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H)

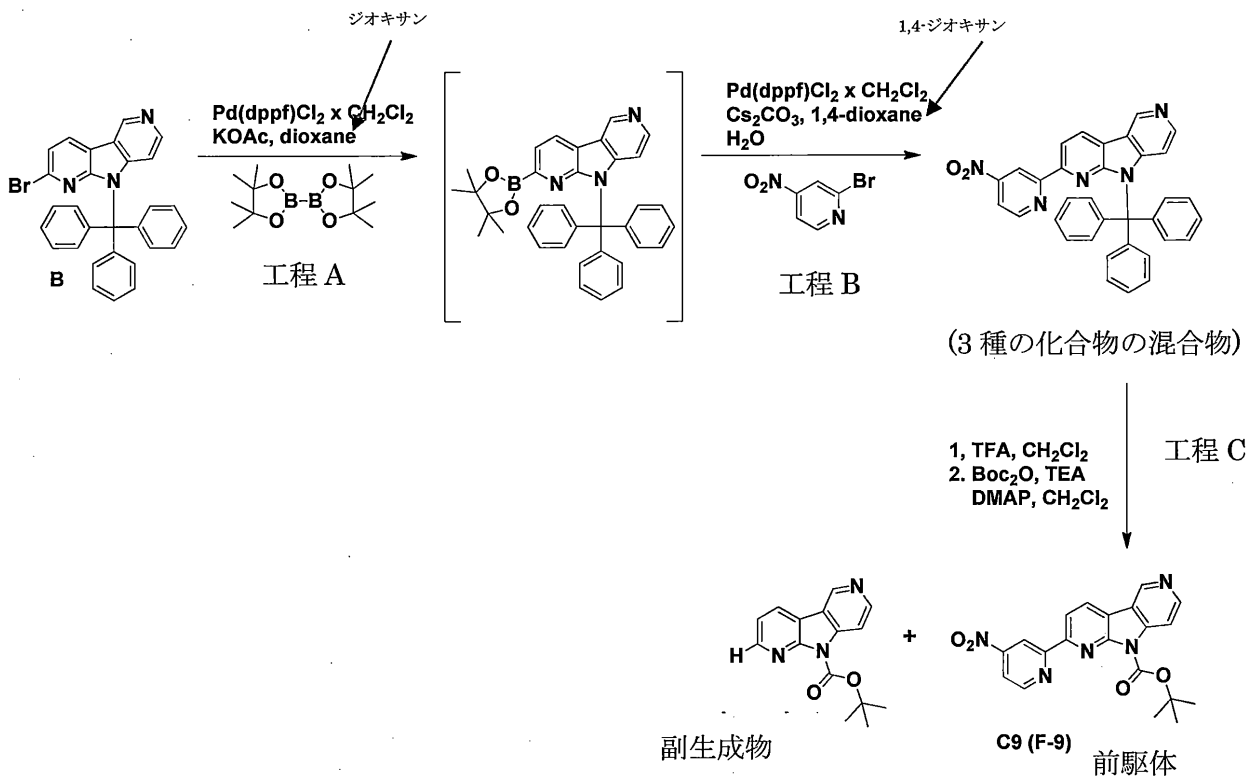
MS (ESI): m/z = 264.63 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 1 6 6 】

(比較実施例9)(F-9)前駆体

【 0 1 6 7 】

【 化 2 3 】



【 0 1 6 8 】

工程A

マイクロ波バイアル中の脱気した1,4-ジオキサソ(8mL)の混合物に、ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)複合体(0.034g、0.04mmol)、続いて、調製実施例Bからの表題化合物(0.2g、0.4mmol)、ビス(ピナコラート)ジボラン(0.112g、0.44mmol)及び酢酸カリウム(0.118g、1.2mmol)を添加した。次いで、反応混合物を砂浴中約95℃で18時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(100mL)及び水(30mL)で希釈し、有機相を分離し、Na₂SO₄で脱水し、ろ過し、溶媒を真空中で蒸発させて、粗製表題化合物を得、これを次の工程で直接使用した。

【0169】

工程B

上記工程Aからの粗製表題化合物を、マイクロ波バイアル中の脱気した1,4-ジオキサソ(8.6mL)及び水(2mL)の混合物に溶解した。次いで、ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)複合体(0.034g、0.04mmol)、2-ブromo-4-ニトロピリジン(0.1g、0.49mmol)及び炭酸セシウム(0.266g、0.82mmol)を添加し、反応混合物を砂浴中約115℃で6時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(100mL)及び水(30mL)で希釈し、有機相を分離し、Na₂SO₄で脱水し、ろ過し、溶媒を真空中で蒸発させた。暗色の残渣を、Biotage Isoleraシステムを使用し、シリカ(25g pufiFlash、Interchim社)上でのクロマトグラフィーによって、酢酸エチル/n-ヘプタン勾配(5/95 100/0 100/0)を用いて精製して、表題化合物及び副生成物の混合物(0.076g)を得た。

10

【0170】

工程C

上記工程Bからの表題化合物及び副生成物の混合物(0.076g)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(2.4mL)を添加した。反応混合物を室温で6時間攪拌し、次いで、メタノール(10mL)を添加した。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣をメタノール(10mL)に懸濁した。溶媒を真空中で再度蒸発させ、残渣をジクロロメタン(4mL)に懸濁した。トリエチルアミン(2mL、14.4mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート(0.2g、0.86mmol)及び4-(ジメチルアミノ)-ピリジン(0.0036g、0.028mmol)の添加後、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(100mL)及び水(40mL)で希釈した。有機相を分離し、Na₂SO₄で脱水し、ろ過し、溶媒を真空中で除去した。残渣を、Biotage Isolera One精製システムを使用し、シリカ(25g pufiFlash、Interchim社)上で、酢酸エチル/n-ヘプタン勾配(5/95 100/0 100/0)を用いて精製して、比較実施例C9(F-9)前駆体及び副生成物を約1.1混合物(0.0231g、淡黄色の固体)として得た。

20

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.38 (d, 1H), 9.35 (d, 1H), 9.31 (s, 2H), 9.02 (d, 1H), 8.76-8.70 (m, 5H), 8.68 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.43-8.37 (m, 3H), 8.12 (dd, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 1.82 (s, 18H)

MS (ESI): m/z = 291.94 [表題化合物のMH-Boc]⁺, 170.04 [副生成物のMH⁺-Boc]⁺

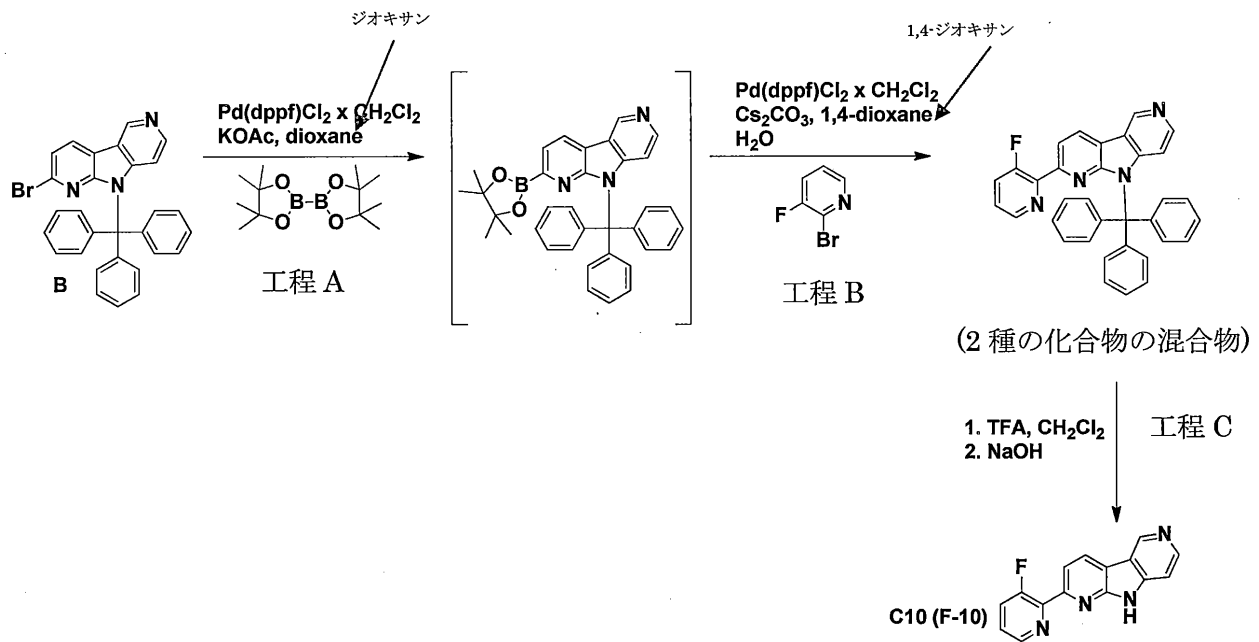
30

【0171】

(比較実施例10)(F-10)

【0172】

【化24】



10

【0173】

20

工程A

マイクロ波バイアル中の脱気した1,4-ジオキサン(8mL)の混合物に、ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)複合体(0.034g、0.04mmol)、続いて、調製実施例Bからの表題化合物(0.2g、0.4mmol)、ビス(ピナコラート)ジボラン(0.112g、0.44mmol)及び酢酸カリウム(0.118g、1.2mmol)を添加した。次いで、反応混合物を砂浴中約95で18時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(100mL)及び水(30mL)で希釈し、有機相を分離し、Na₂SO₄で脱水し、ろ過し、溶媒を真空中で蒸発させて、粗製表題化合物を得、これを次の工程で直接使用した。

【0174】

30

工程B

上記工程Aからの粗製表題化合物を、マイクロ波バイアル中の脱気した1,4-ジオキサン(8.6mL)及び水(2mL)の混合物に溶解した。次いで、ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)複合体(0.034g、0.04mmol)、2-ブromo-3-フルオロピリジン(0.086g、0.49mmol)及び炭酸セシウム(0.266g、0.82mmol)を添加し、反応混合物を砂浴中約115で6時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(100mL)及び水(30mL)で希釈し、有機相を分離し、Na₂SO₄で脱水し、ろ過し、溶媒を真空中で蒸発させた。暗色の残渣を、Biotage Isoleraシステムを使用し、シリカ(25g pufiFlash、Interchim社)上でのクロマトグラフィーによって、酢酸エチル/n-ヘプタン勾配(5/95 100/0 100/0)を用いて精製して、表題化合物及び副生成物の混合物(0.0586g)を得た。

【0175】

40

工程C

上記工程Bからの表題化合物及び副生成物の混合物(0.0586g)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1.8mL)を添加した。反応混合物を室温で6時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン(50mL)及び水(20mL)で希釈した。水性相のpHを、1M水酸化ナトリウム水溶液の添加によってpH約12に調整した。水性層を分離し、ジクロロメタン(25mL)で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、Biotage Isoleraシステムを使用し、シリカ(10g HP-SIL)上でのクロマトグラフィーによって、ジクロロメタン/メタノール勾配(100/0 95/5 90/10)を用いて精製して、比較実施例_C10(F-10)をオフホワイト色の固体(3工程で0.0067g、5.7%)として得た。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 12.47 (br-s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.63 50

-8.61 (m, 1H), 8.55-8.53 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.52 (d, 1H)

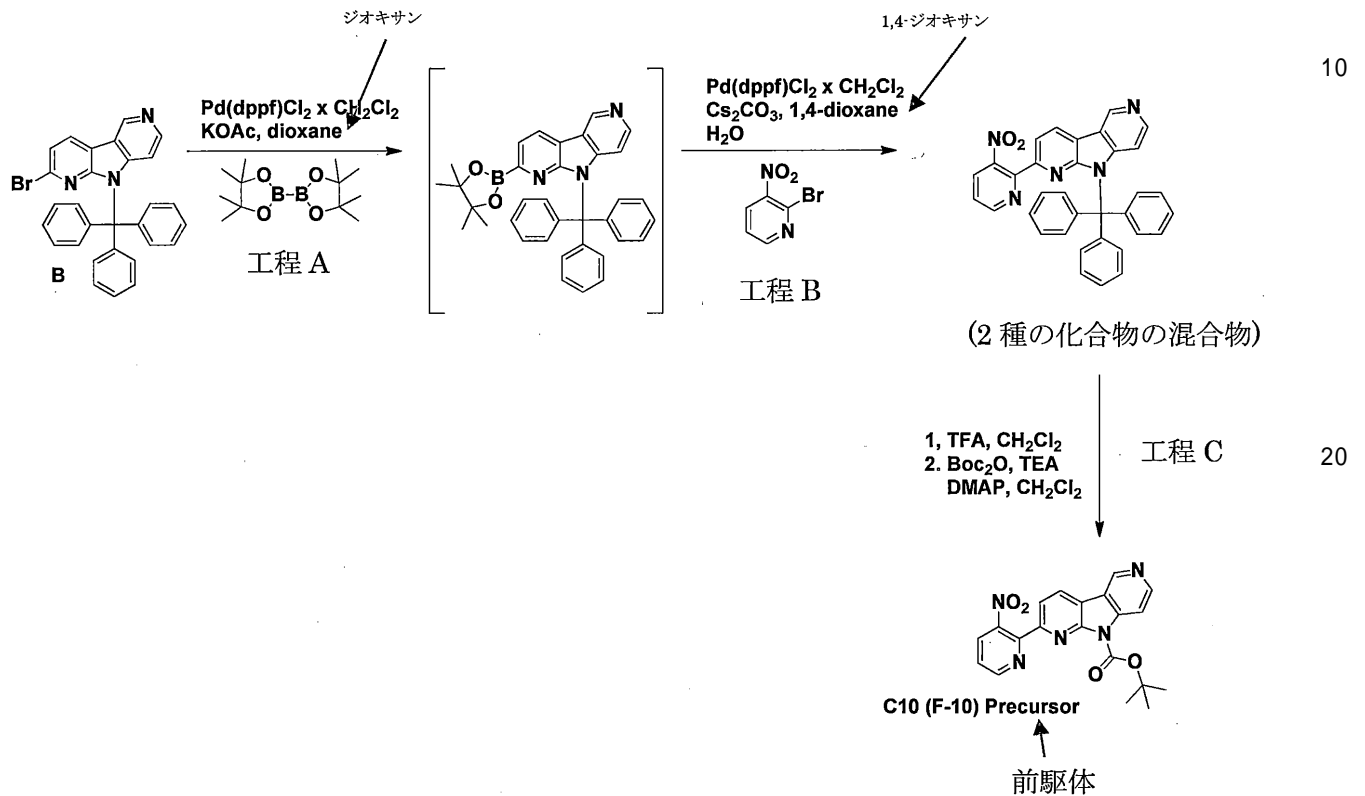
MS (ESI): $m/z = 264.84 [M+H]^+$.

【 0 1 7 6 】

(比較実施例10)(F-10)前駆体

【 0 1 7 7 】

【 化 2 5 】



【 0 1 7 8 】

工程A

マイクロ波バイアル中の脱気した1,4-ジオキサン(8mL)の混合物に、ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)複合体(0.034g、0.04mmol)、続いて、調製実施例Bからの表題化合物(0.2g、0.4mmol)、ビス(ピナコラート)ジボラン(0.112g、0.44mmol)及び酢酸カリウム(0.118g、1.2mmol)を添加した。次いで、反応混合物を砂浴中約95 で18時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(100mL)及び水(30mL)で希釈し、有機相を分離し、 Na_2SO_4 で脱水し、ろ過し、溶媒を真空中で蒸発させて、粗製表題化合物を得、これを次の工程で直接使用した。

【 0 1 7 9 】

工程B

上記工程Aからの粗製表題化合物を、マイクロ波バイアル中の脱気した1,4-ジオキサン(8.6mL)及び水(2mL)の混合物に溶解した。次いで、ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロ-パラジウム(II)複合体(0.034g、0.04mmol)、2-ブプロモ-3-ニトロピリジン(0.1g、0.49mmol)及び炭酸セシウム(0.266g、0.82mmol)を添加し、反応混合物を砂浴中約115 で6時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(100mL)及び水(30mL)で希釈し、有機相を分離し、 Na_2SO_4 で脱水し、ろ過し、溶媒を真空中で蒸発させた。暗色の残渣を、Biotage Isoleraシステムを使用し、シリカ(25g pufiFlash、Interchim社)上でのクロマトグラフィーによって、酢酸エチル/n-ヘプタン勾配(5/95 100/0 100/0)を用いて精製して、表題化合物及び副生成物の混合物(0.0538g)を得た。

【 0 1 8 0 】

50

工程C

上記工程Bからの表題化合物及び副生成物の混合物(0.0538g)をジクロロメタン(4mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(2.5mL)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌し、次いで、メタノール(10mL)を添加した。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣をメタノール(10mL)に懸濁した。溶媒を真空中で再度蒸発させ、残渣をジクロロメタン(4mL)に懸濁した。トリエチルアミン(2mL、14.4mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート(0.2g、0.86mmol)及び4-(ジメチルアミノ)-ピリジン(0.0036g、0.028mmol)の添加後、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(100mL)及び水(40mL)で希釈した。有機相を分離し、Na₂SO₄で脱水し、ろ過し、溶媒を真空中で除去した。残渣を、Biotage Isolera One精製システムを使用し、シリカ(25g pufiFlash、Interchim社)上で、酢酸エチル/n-ヘプタン勾配(5/95 100/0 100/0)を用いて精製して、比較実施例C10(F-10)前駆体を淡黄色の固体(3工程で0.0194g、12.1%)として得た。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) = 9.35 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.24-8.17 (m, 3H), 7.57-7.53 (m, 1H), 1.73 (s, 9H)

MS (ESI): m/z = 391.92 [MH⁺], 291.90 [MH⁺-Boc]

【0181】

¹⁸F-標識化合物の合成一般的な¹⁸F-フッ素化方法A(直接芳香族¹⁸F-フッ素化)

n.c.a.[¹⁸F]フッ化物(2~5GBq)を、Sep-Pak Accell Plus QMA lightカートリッジ(Waters社)上で捕捉し、K₂CO₃/Kryptofix(登録商標)2.2.2溶液で溶出した。120 °CでN₂流を使用して水を除去し、MeCN(3×1mL)で共蒸発乾固させた。その後、溶解した前駆体の溶液を乾燥したK[¹⁸F]F-K₂₂₂複合体に添加した。反応バイアルを密封し、従来の加熱下、130 °Cで5分間加熱した。その後、反応混合物を水でクエンチし、粗生成物を半分取HPLCを介して精製した。単離したトレーサーを水(35mL)で希釈し、C-18 Plusカートリッジ(Waters社)上で捕捉し、水(5mL)で洗浄し、エタノール(1mL)で溶出し、食塩水中で調合した。

【0182】

一般的な¹⁸F-フッ素化方法(直接¹⁸F-標識化+脱保護)

トレーサーを、n.c.a.[¹⁸F]フッ化物(1~10GBq)から開始して、¹⁸F直接フッ素化によって合成した。[¹⁸F]フッ化物水溶液を、Sep-Pak Accell Plus QMA lightカートリッジ(Waters社)上で捕捉し、K₂CO₃/Kryptofix(登録商標)2.2.2溶液で溶出した。120 °CでN₂流を使用して水を除去し、MeCN(3×1mL)で共蒸発乾固させた。その後、それぞれの溶解した前駆体を乾燥したK[¹⁸F]F-K₂₂₂複合体に添加した。反応バイアルを密封し、120~160 °C(加熱ブロック)で15分間加熱した。脱保護のために塩酸を添加し、混合物を110 °Cで更に10分間攪拌した。水酸化ナトリウム溶液を使用した中和後、反応混合物をギ酸アンモニウム緩衝液でクエンチし、C-18 Plusカートリッジ(Waters社)上で捕捉した。カートリッジを水(5mL)で洗浄し、アセトニトリルで溶出し、その後粗生成物を半分取HPLCを介して精製した。単離したトレーサーを水(25mL)で希釈し、C-18 Plusカートリッジ(Waters社)上で捕捉し、水(5mL)で洗浄し、エタノール(1mL)で溶出し、食塩水中で調合した。

【0183】

(実施例¹⁸F-1)

¹⁸F-1(680MBq)を、ジメチルスルホキシド(0.6mL)中対応するニトロ前駆体分子(M. Timothyら、J. Labelled Comp. Radiopharm. (2013)、56(14)、736~740頁)(2.8mg、7.1µmol)を使用して、一般的な¹⁸F-フッ素化方法Aに従って合成した。

【0184】

放射化学純度100%を分析的逆相HPLC(t_R(RAD-trace)=3.19分)によって決定した。¹⁸F-1の正体を、非放射性参照F-1と残留時間を比較することによって確認した。

【0185】

(実施例¹⁸F-2)

¹⁸F-2(680MBq)を、ジメチルスルホキシド(0.6mL)中比較実施例2(F-2)(WO2015/052105)(3.4mg、8.7µmol)を使用して、一般的な¹⁸F-フッ素化方法Aに従って合成した。

【0186】

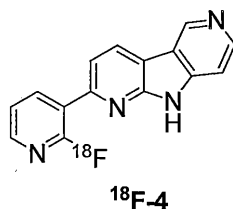
放射化学純度98%を分析的逆相HPLC(t_R (RAD-trace)=3.27分)によって決定した。 ^{18}F -2の正体を、非放射性参照F-2と残留時間を比較することによって確認した。

【0187】

(実施例 ^{18}F -4)

【0188】

【化26】



10

【0189】

^{18}F -4(300MBq)を、ジメチルスルホキシド(0.6mL)中前駆体分子化合物14(3.1mg、5.9 μmol)を使用して、一般的な ^{18}F -フッ素化方法Bに従って合成した。

【0190】

放射化学純度100%を分析的逆相HPLC(t_R (RAD-trace)=3.31分)によって決定した。 ^{18}F -4の正体を、非放射性参照F-4残留時間を比較することによって確認した。

20

【0191】

AD及び健常対照脳ホモジネートにおける結合の決定

ヒトアルツハイマー病脳ホモジネート20 μg を、 ^{18}F -標識タウ結合剤800Bqの存在下で各試験化合物(1000~0.06nM)の希釈系列とともにインキュベートした。試料を37 $^{\circ}\text{C}$ 110rpmで45分間振盪した。次いで、試料をGF/B 96ウェルろ過プレートを通してろ過し、300 μL アッセイ緩衝液(0.1% BSA及び2% DMSOを含有するPBS)で2回洗浄した。その後、ろ過プレートを密封し、Fuji Film Imaging Plate(BAS-SR2025)を上面に置いた。画像化プレートを、Fuji Film BAS-5000を使用した終夜の曝露後、分析した。非特異的シグナルを、脳基質及び競合品なしのアッセイ緩衝液の存在下で ^{18}F -標識タウ参照結合剤を含有する試料により決定した。特異的結合を、測定した試料のシグナルから非特異的シグナルを差し引くこと

30

【0192】

結果:

化合物F-1、F-2及びF-4の高いタウ親和性が、ヒトAD脳ホモジネートを使用した競合アッセイにおいて見出された。タウ結合についての IC_{50} 値2nM未満を、すべての化合物について測定した。

【0193】

AD脳ホモジネート及び健常対照脳ホモジネート間の高いシグナル対雑音比を、化合物 ^{18}F -4で得、比は10.1であった。AD脳ホモジネート及び健常対照脳ホモジネート間の低いシグナル対雑音比1.3を化合物 ^{18}F -1について得た。

40

【0194】

更なるデータを、追加のヒト脳組織を使用して生成した。

【0195】

化合物 ^{18}F -4についてのAD脳ホモジネート及び健常対照脳ホモジネート間シグナル対雑音比を、それぞれ12.2、21.0、27.5と決定した。

【0196】

有意に低い値が化合物 ^{18}F -1について得られ、その比はたった1.7、1.8及び2.5であった。

50

【0197】

化合物¹⁸F-2も、AD脳ホモジネート及び健常対照脳ホモジネートにおけるシグナル間で有意に低い比(3.3、4.5、6.9)を示した。

【0198】

ヒト脳切片におけるオートラジオグラフィ

18ミクロン厚の冷凍ヒト脳切片及び6ミクロン厚のヒトFFPE脳切片を、オートラジオグラフィを介して調べた。脳薄片を、実験で使用する前に少なくとも1時間1×PBS溶液中で平衡化した。各脳薄片を、¹⁸F-標識トレーサー(200Bq/μl、500μl)の1×PBS溶液で被覆した。対応する¹⁹F-化合物によるブロック実験のため、過剰のブロック化合物(10μM)を¹⁸F-化合物と混合した。脳薄片をトレーサー溶液とともに室温で1時間インキュベートし、その後排液し、スライドホルダーに置いた。次いで、スライドを、1×PBSで1分間、1×PBS中70% EtOHで2分間、1×PBS中30% EtOHで2分間、及び1×PBSで1分間、逐次洗浄した。スライドを空気乾燥した後、終夜曝露のためにFuji imagingプレートに30分間置いた。画像化プレートをスキャンし、シグナルをFujiソフトウェアを使用して測定して、脳薄片のオートラジオグラフィ画像を生成した。

10

【0199】

結果:

化合物¹⁸F-4を、ヒト脳薄片(AD、PSP、PiD、HC)を使用してオートラジオグラフィ研究において試験した。AD脳由来の薄片を使用することにより、過剰の対応する冷化合物の添加によりブロックすることができる、強い点状の染色が検出可能であった。健常対照(HC)薄片では、特異的シグナルは見られなかった(図1)。同様の結果が、PSP及びPiD脳薄片に対する化合物¹⁸F-4で得られた。

20

【0200】

AD脳ホモジネートにおけるアミロイド-ベータへの結合親和性の決定

ヒトアルツハイマー病脳ホモジネート20μgを、¹⁸F-標識ベータ-アミロイド結合剤800Bqの存在下で各試験化合物(1000~0.06nM)の希釈系列とともにインキュベートした。試料を37 110rpmで45分間振盪した。次いで、試料をGF/B 96ウェルろ過プレートを通してろ過し、300μLアッセイ緩衝液(0.1% BSA及び2% DMSOを含有するPBS)で2回洗浄した。その後、ろ過プレートを密封し、Fuji Film Imaging Plate(BAS-SR2025)を上面に置いた。画像化プレートを、Fuji Film BAS-5000を使用した終夜の曝露後、分析した。非特異的シグナルを、脳基質及び競合品なしのアッセイ緩衝液の存在下で¹⁸F-標識ベータ-アミロイド結合剤を含有する試料により決定した。特異的結合を、測定した試料のシグナルから非特異的シグナルを差し引くことによって計算した。ブロックされていない¹⁸F-標識ベータ-アミロイド結合剤のシグナルを、全結合として定義した。IC₅₀値を、全結合を100%に設定してPrism V6(GraphPad社)によって計算した。

30

【0201】

結果:

ベータ-アミロイドについて化合物F-1、F-2及びF-4の低い親和性が、ヒトAD脳ホモジネートを使用した競合アッセイにおいて見出された。ベータ-アミロイド結合についてのIC₅₀値1μM未満を、すべての化合物について測定した。

40

【0202】

HC脳ホモジネートにおけるMAO Aへの結合親和性の決定

ヒト脳ホモジネート(AD病理を有さない)20μgを、¹⁸F-標識MAO-A結合剤([¹⁸F]フルオロエチルハルミン、FEH)800Bqの存在下で各試験化合物(1000~0.06nM)の希釈系列とともにインキュベートした。試料を37 110rpmで45分間振盪した。次いで、試料をGF/B 96ウェルろ過プレートを通してろ過し、300μLアッセイ緩衝液(0.1% BSA及び2% DMSOを含有するPBS)で2回洗浄した。その後、ろ過プレートを密封し、Fuji Film Imaging Plate(BAS-SR2025)を上面に置いた。画像化プレートを、Fuji Film BAS-5000を使用した終夜の曝露後、分析した。非特異的シグナルを、脳基質及び競合品なしのアッセイ緩衝液の存在下で¹⁸F-標識FEHを含有する試料により決定した。特異的結合を、測定した試料のシグナルから

50

非特異的シグナルを差し引くことによって計算した。ブロックされていない¹⁸F-標識FEHシグナルを、全結合として定義した。IC₅₀値を、全結合を100%に設定してPrism V6(Graph Pad社)によって計算した。

【0203】

結果:

マウス脳ホモジネートでは、化合物F-1は、¹⁸F-FEH競合アッセイにおいて22nMのMAO Aに対する高いオフターゲット親和性を示した。化合物F-2の親和性は、475nMに減少した一方、化合物F-4についてのMAO Aに対するオフターゲット親和性は更に減少し、IC₅₀値は1300nMであった。

【0204】

ヒト対照脳ホモジネート(健常対照)の使用により、化合物F-1は、FEH競合アッセイにおいて5nMのMAO Aに対する高いオフターゲット親和性を示した。化合物F-2の親和性は、100nMに減少した一方、化合物F-4についてのMAO Aに対するオフターゲット親和性は更に減少し、IC₅₀値は530nMであった。

【0205】

HC脳ホモジネートにおけるMAO Bへの結合親和性の決定

ヒト脳のホモジネート(AD病理を有さない)20 µgを、¹⁸F-標識MAO-B結合剤([¹⁸F]フルオロデプレニル)800Bqの存在下で各試験化合物(1000~0.06nM)の希釈系列とともにインキュベートした。試料を37 110rpmで45分間振盪した。次いで、試料をGF/B 96ウェルろ過プレートを通してろ過し、300 µLアッセイ緩衝液(0.1% BSA及び2% DMSOを含有するPBS)で2回洗浄した。その後、ろ過プレートを密封し、Fuji Film Imaging Plate(BAS-SR2025)を上面に置いた。画像化プレートを、Fuji Film BAS-5000を使用した終夜の曝露後、分析した。非特異的シグナルを、脳基質及び競合品なしのアッセイ緩衝液の存在下で¹⁸F-標識フルオロデプレニルを含有する試料により決定した。特異的結合を、測定した試料のシグナルから非特異的シグナルを差し引くことによって計算した。ブロックされていない¹⁸F-標識フルオロデプレニルシグナルを、全結合として定義した。IC₅₀値を、全結合を100%に設定してPrism V6(GraphPad社)によって計算した。

【0206】

結果:

ヒトHC脳ホモジネートでは、化合物F-1は、¹⁸F-標識フルオロデプレニル競合アッセイにおいて170nMのMAO Bに対する高いオフターゲット親和性を示した。化合物F-4の親和性は、1000nM未満の値に減少した。

【0207】

健常マウスにおけるPK研究

NMRIマウス(体重範囲25~35g)に、¹⁸F-標識化合物を静脈内注射した。¹⁸F-標識化合物(2~10MBq)を含有する、10%~15% EtOH又は希釈媒体(57%注射用水、18%ポリエチレングリコール400、15%エタノール、10%水)を含む1×PBS溶液最大150 µLを注射した。イソフルランで麻酔を誘導した後、トレーサーを注射し、画像獲得時間の間維持した。SIEMENS INVEON小動物PET/CTスキャナー(Siemens社、Knoxville、TN)を使用してPETスキャンを実施した。PETの獲得を、尾静脈を通じた動物への放射性用量の注射の直前に開始した。画像を60分間の動的スキャンとして生成した。

【0208】

化合物¹⁸F-1: ピーク取込み:5.3%ID/g、取込みピーク比/30分:6.8、60分の時点での脳残留:0.8%ID/g、60分の時点での肩関節における骨取込み:4.0%ID/g。
 化合物¹⁸F-2: ピーク取込み:5.7%ID/g、取込みピーク比/30分:10.9、60分の時点での脳残留:0.6%ID/g、60分の時点での肩関節における骨取込み:6.2%ID/g。
 化合物¹⁸F-4: ピーク取込み:5.8%ID/g、取込みピーク比/30分:22.0、60分の時点での脳残留:0.2%ID/g、60分の時点での肩関節における骨取込み:検出できず。

【0209】

脳におけるピーク取込みを100%とし、洗い流し曲線を生成して正常脳からの活性のクリ

10

20

30

40

50

アランスを評価した(図2)。

【0210】

ヒト画像化研究

臨床研究において、ADを有する対象及び認知障害のない対照(NDC)に、 ^{18}F -4の370MBqポ
ーラス注射後、3時間にわたる動的PET画像化を行った。

【0211】

結果:

初期画像化データは、非標的領域における強力な脳取込み及び迅速な洗い流しを示して
いる。NDCでは、脈絡叢、基底核、線条体、扁桃核、髄膜又は他のタウ剤として記される
他の領域において取込みの増加は見られなかった(図4a)。 ^{18}F -4は、良好な脳取込み及び
非標的脳領域からの迅速な洗い流しを示す(図3を参照されたい)。ADでは、限局的な非対
称取込みが側頭葉、頭頂葉及び前頭葉において明らかであった(図4b)。

【0212】

【表 2 A】

Table 1:前臨床特徴の要約

タウ-PET-画像化剤の基準	化合物 ¹⁸ F-1	化合物 ¹⁸ F-2	化合物 ¹⁸ F-4
タウに対する高い親和性 (AD 脳ホモジネートにおける IC ₅₀) ^{b)}	+++ (< 2 nM) ^{a)}	+++ (< 2 nM) ^{a)}	+++ (< 2 nM) ^{a)}
AD 及び非 AD タウオパチーに対する結合 (ヒト脳切片に対するオートラジオグラフィによって決定) ^{c)}			
AD 脳(Braak 病期 5/6)	+++ ^{d)}	+++ ^{e)}	+++ ^{a)}
AD 脳(Braak 病期 1/3)	NA	NA	+++ ^{a)}
PSP	— ^{d)}	— ^{e)}	+++ ^{a)}
PiD	— ^{d)}	— ^{e)}	+++ ^{a)}
アミロイド-ベータに対する低い親和性 (AD 脳ホモジネートにおける IC ₅₀) ^{b)}	+++ ^{a)} > 1 μM	+++ ^{a)} > 1 μM	+++ ^{a)} > 1 μM
MAO A に対する低い親和性 (マウス脳ホモジネートにおける IC ₅₀) ^{b)}	— (22 nM) ^{a)}	+ (475 nM) ^{a)}	+++ (1300 nM) ^{a)}
MAO A に対する低い親和性 (HC ホモジネートにおける IC ₅₀) ^{b)}	— (5 nM) ^{a)}	○ (100 nM) ^{a)}	+++ (530 nM) ^{a)}
MAO B に対する低い親和性 (HC ホモジネートにおける IC ₅₀) ^{b)}	○ (170 nM)	+++ (> 1000 nM)	+++ (> 1000 nM)
高いシグナル対雑音 (トレーサーの AD 脳シグナル/HC 脳ホモジネートにおけるシグナルの比) ^{c)}	— 1.3 ^{a)}	NA	+++ 10.1 ^{a)}
高いシグナル対雑音(更なるホモジネート) (トレーサーの 3 つの異なる AD 脳ホモジネートにおけるシグナル/HC 脳ホモジネートにおけるシグナルの比) ^{c)}	— 1.7, 1.8, 2.5 ^{a)}	○ 3.3, 4.5, 6.9 ^{a)}	+++ 12.2, 21.0 27.5 ^{a)}
高いシグナル対雑音 (トレーサーの AD 脳シグナル/マウス脳ホモジネートにおけるシグナルの比) ^{c)}	○ 2.2 ^{a)}	+++ 15.0 ^{a)}	+++ 15.1 ^{a)}
良好な脳取込み (iv 注射後の健常マウスにおけるトレーサーの取込み) ^{c)}	++ (5.3 %ID/g) ^{a)}	++ (5.7 %ID/g) ^{a)}	++ (5.8 %ID/g) ^{a)}

10

20

30

40

【表 2 B】

健常脳からの迅速な洗い流し (健常マウスにおける2分及び30分の時点でのトレーサー取込みの比) ^{c)}	○ (6.8) ^{a)}	+	(10.9) ^{a)}	+++ (22.0) ^{a)}
健常脳における低い残留 (iv注射後60分の時点での健常マウスにおけるトレーサーシグナル) ^{c)}	- (0.8 %ID/g) ^{a)}	○	(0.6 %ID/g) ^{a)}	+++ (0.2 %ID/g) ^{a)}
低い又はわずかな脱フッ素 (iv注射後60分の時点での健常マウスの骨におけるトレーサーの取込み) ^{c)}	○ (4.0 %ID/g) ^{a)}	-	(6.2 %ID/g) ^{a)}	+++ (< 0.5% ID/g) ^{a), f)}

-不可、○可、+良好、++非常に良好、+++優秀

a)本実験のデータ、上述の実験の節を参照されたい;

b)非放射性フッ素-19 誘導体 F-1、F-2 及び F-4 により決定;

c)放射性フッ素-18 誘導体 ¹⁸F-1、¹⁸F-2 及び ¹⁸F-4 により決定;

d)Marquie ら、2015;

e)WO2015/052105;

f)脱フッ素を検出せず

NA:使用不可。

10

20

【 0 2 1 4 】

Table 1(表2)から分かるように、従来技術の化合物¹⁸F-1及び¹⁸F-2は、とりわけ以下の点で制限を有する。

- ・非ADタウオパチーにおけるタウアイソフォームへの低い結合、
- ・MAO Aに対する親和性、したがって、タウへの低い選択性、
- ・健常脳において低シグナルを有さないこと、
- ・健常脳からの迅速な洗い流しを有さないこと、
- ・健常脳における長期残留、及び/又は
- ・インビボ脱フッ素。

30

【 0 2 1 5 】

一方、化合物¹⁸F-4は、以下を示す。

- ・AD及び非ADタウオパチー脳切片への特異的結合(例:化合物¹⁸F-1についての報告とは対照的なPSP、PiDについての強いシグナル)、
- ・全マウス脳ホモジネートにおけるMAO Aへの低い親和性(化合物¹⁸F-1よりも59倍高いIC₅₀及び化合物¹⁸F-2よりも2.7倍高いIC₅₀)、
- ・HC脳ホモジネートにおけるMAO Aへの低い親和性(化合物¹⁸F-1よりも106倍高いIC₅₀及び化合物¹⁸F-2よりも5倍高いIC₅₀)、
- ・HC脳ホモジネートにおけるMAO Bへの低い親和性(化合物¹⁸F-1よりも5倍超高いIC₅₀)、
- ・AD脳ホモジネート対HC脳ホモジネートにおける結合によって決定された、より高いシグナル対雑音比(¹⁸F-1よりも7.7倍高い比)、
- ・更なるAD脳ホモジネート対HC脳ホモジネートにおける結合によって決定された、より高いシグナル対雑音比(¹⁸F-1よりも7.2~11倍高い比、¹⁸F-2よりも3.7倍~4.0倍高い比)、
- ・AD脳ホモジネート対全マウス脳ホモジネートにおける結合によって決定された、より高いシグナル対雑音比(¹⁸F-1よりも6.9倍高い比)、
- ・マウスにおける健康な脳由来の迅速な洗い流し(化合物¹⁸F-1よりも3.2倍速く、化合物¹⁸F-2よりも2.0倍速い)、
- ・健常脳における短い長期残留(化合物¹⁸F-1よりも4倍短く、化合物¹⁸F-2よりも3倍短い)

40

50

、
・マウスにおける脱フッ素がないこと(化合物 ^{18}F -1についての4.0%ID/g及び化合物 ^{18}F -2についての6.2%ID/gとは対照的に骨取込みがない)、

【0216】

少なくともタウへのその高い親和性、そのより迅速な脳洗い流し、健常脳における短い長期残留及び/又は他の脳標的への低い結合親和性のために、化合物 ^{18}F -4は、ポジトロン放出断層撮影による脳におけるタウ沈着物の決定及び定量化のための、従来技術の化合物 ^{18}F -1及び ^{18}F -2よりも有意に良好な特性を有する。ADにおけるタウ沈着物の検出及び定量化に加えて、化合物 ^{18}F -4は、非ADタウオパチーの臨床評価のためにも有用でありうる。

【0217】

^{18}F -4の好ましい前臨床特徴は、ヒト対象において確認されている。 ^{18}F -4は、良好な脳取込み及び非標的脳領域からの迅速な洗い流しを示す(図3を参照されたい)。

【0218】

AD対象において観察された取込みパターンは、タウ病理の予測パターンと一致した(図4)。

【0219】

驚くべきことに、 ^{18}F -4は、タウPET画像化トレーサーの重要な特長に関して、その位置異性体と比べて大きな利点を示す(Table 2(表3))。

【0220】

タウへの結合親和性は、比較実施例6/ ^{18}F -6及び10/ ^{18}F -10について不十分であり、比較実施例5/ ^{18}F -5、7/ ^{18}F -7及び9/ ^{18}F -9について劣っていた(AD脳ホモジネートにおいて決定した IC_{50})。

【0221】

MAO Aに対する選択性が劣ることが、比較実施例2/ ^{18}F -2、7/ ^{18}F -7及び8/ ^{18}F について見出された。

【0222】

比較実施例 ^{18}F -5、 ^{18}F -6、 ^{18}F -8、 ^{18}F -9及び ^{18}F -10の放射性標識化は、標準条件を使用して劣っていた(又は失敗した)。

【0223】

マウスにおける不十分な脳取込みが、比較実施例 ^{18}F -10について見出された。

【0224】

健常マウス脳における洗い流しは、比較実施例 ^{18}F -5、 ^{18}F -7及び ^{18}F -10について劣っていた。

【0225】

マウスにおける脱フッ素が、比較実施例 ^{18}F -2、 ^{18}F -5、 ^{18}F -7及び ^{18}F -10について見出された。

【0226】

10

20

30

【表 3】

Table 2:位置異性体の比較

実施例	高いタウ結合 [nM] ^{a,b}	低い MAO A 結合 [nM] ^{a,b,d}	放射性標識化 ^a	マウス PK		
				取込み ^a	洗い流し ^a	脱フッ素 ^a
4/ ¹⁸ F-4	+++ (< 5 nM)	+++ (> 1000 nM)	+++	++ (4.4-5.8 %ID/g)	++ (22)	+++ (< 0.5% ID/g) ^f
比較実施例 2/ ¹⁸ F-2	+++ (< 5 nM)	+ (475 nM)	+++	++ (5.7 %ID/g)	++ (10.9)	- (6.2 %ID/g)
比較実施例 5/ ¹⁸ F-5	++ (6.3 nM)	+++ (> 1000 nM)	+	++ (5.3 %ID/g)	+ (9.6)	+ (2.9 %ID/g)
比較実施例 6/ ¹⁸ F-6	- (43 nM)	+++ (> 1000 nM)	○	+++ (8.2 %ID/g)	++ (14.5)	○ (4.8 %ID/g)
比較実施例 7/ ¹⁸ F-7	++ (7.1 nM)	+ (268 nM)	+	+++ (8.5 %ID/g)	○ (7.0)	- (11.1 %ID/g)
比較実施例 8/ ¹⁸ F-8	+++ (< 5 nM)	○ (75 nM)	-	NA	NA	NA
比較実施例 9/ ¹⁸ F-9	++ (8.4 nM)	+++ (> 1000 nM)	-	NA	NA	NA
比較実施例 10/ ¹⁸ F-10	- (103 nM)	+++ (> 1000 nM)	○	○ (2.1 %ID/g)	- (3.6)	- (6.2 %ID/g)

-不可、○可、+良好、++非常に良好、+++優秀

a)本実験のデータ、上記の実験の節を参照されたい;

b)対応する非放射性フッ素-19 誘導体により決定

c)放射性フッ素-18 誘導体 ¹⁸F-1、¹⁸F-2 及び ¹⁸F-4 により決定;

d)マウス脳ホモジネートにおける IC₅₀

f)脱フッ素を検出せず

NA:使用不可。

10

20

30

40

【 図 1 】

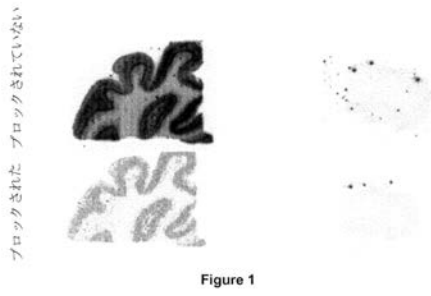


Figure 1

【 図 2 】

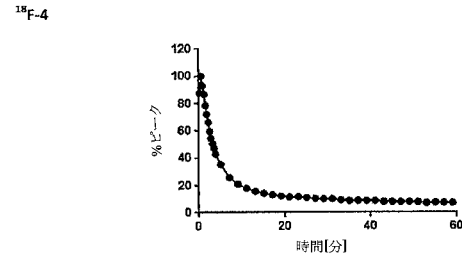
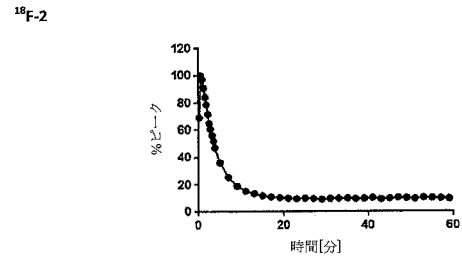
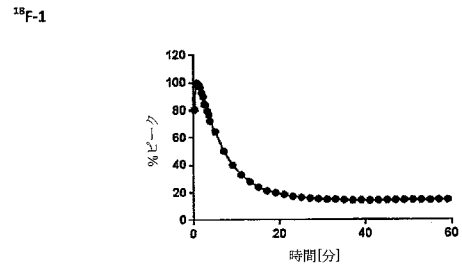
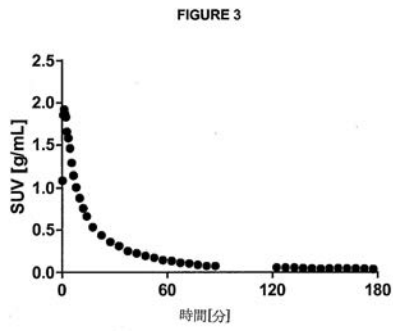
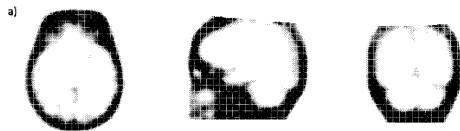


Figure 2

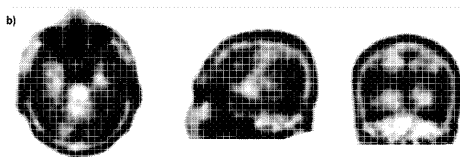
【 図 3 】



【 図 4 a) 】



【 図 4 b) 】



【手続補正書】

【提出日】平成31年3月25日(2019.3.25)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

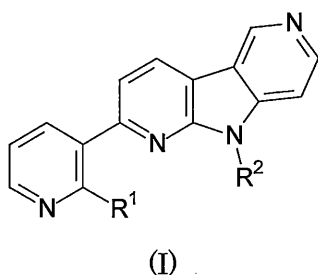
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物

【化1】



並びに、薬学的に許容されるその塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ及び多形
(式中、

R¹は、¹⁸F、F及びLGからなる群から選択され、

R²は、H又はPGであり、

PGは、保護基であり、

LGは、脱離基である)。

【請求項2】

R¹が¹⁸Fであり、R²がHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R¹がFであり、R²がHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R¹がLGであり、R²が、H又はPGである、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

R¹がLGであり、R²がHである、請求項1又は4に記載の化合物。

【請求項6】

R¹がLGであり、R²がPGである、請求項1又は4に記載の化合物。

【請求項7】

LGが、ニトロ、ハロゲン又はトリメチルアンモニウムである、請求項1、4、5又は6に記載の化合物。

【請求項8】

LGが、ニトロ又はトリメチルアンモニウムである、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

PGが、tert-ブチルオキシカルボニル(BOC)、トリフェニルメチル(トリチル)又はジメトキシトリチル(DMT)である、請求項1、4、6、7又は8に記載の化合物。

【請求項10】

PGがtert-ブチルオキシカルボニル(BOC)である、請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

検出可能に標識されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

検出可能な標識が、²H、³H及び¹⁸Fから選択される、請求項11に記載の化合物。

【請求項 13】

検出可能な標識が ^{18}F である、請求項12に記載の化合物。

【請求項 14】

請求項2、11、12又は13のいずれかに記載の化合物、並びに任意選択で薬学的に許容される担体、希釈剤、アジュバント又は賦形剤を含む診断用組成物。

【請求項 15】

診断に使用するための、請求項2又は13に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 16】

タウ凝集体の画像化に使用するための、かつ、タウ凝集体のポジトロン放出断層撮影による画像化に使用するための、請求項2又は13に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 17】

診断がポジトロン放出断層撮影によって行われる場合の、タウ凝集体に関連する障害の診断に使用するため、又はタウオパチーの診断に使用するための、請求項2又は13に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 18】

タウオパチーが、3Rタウオパチーである、請求項17に記載の組成物。

【請求項 19】

タウオパチーが、4Rタウオパチーである、請求項17に記載の組成物。

【請求項 20】

障害が、アルツハイマー病(AD)、家族性AD、クロイツフェルト-ヤコブ病、パンチドランカー、ダウン症候群、ゲルストマン-シュトロイスラー-シャインカー病、封入体筋炎、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、グアムのパーキンソニズム痴呆複合、神経原線維変化を伴う非グアム人運動ニューロン疾患、嗜銀顆粒性疾患、大脳皮質基底核変性症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化、第17染色体に関連するパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症、ハラールフォルデン-シュパッツ病、多系統萎縮症、ニーマン-ピック病C型、淡蒼球黒質変性症、ピック病、進行性皮質下グリオシス、進行性核上性麻痺(PSP)、亜急性硬化性全脳炎、もつれのみ認知症、脳炎後パーキンソニズム、筋緊張性ジストロフィー、タウ全脳炎、アストロサイトに関連するAD、特定のプリオン病(タウを伴うGSS)、LRRK2における突然変異、慢性外傷性脳炎、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、前頭側頭葉変性症、グアドループ島パーキンソニズム、脳の鉄蓄積を伴う神経変性、SLC9A6関連精神遅滞、小球体グリア含有物を伴う白質タウオパチー、外傷性ストレス症候群、てんかん、レビー小体認知症(LBD)、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血(オランダ型)、軽度認知機能障害(MCI)、多発性硬化症、パーキンソン病、HIV関連認知症、成人発症型糖尿病、老人性心臓アミロイドーシス、内分泌腫瘍、緑内障、眼性アミロイドーシス、原発性網膜変性症、黄斑変性、視神経ドルーゼン、視神経症、視神経炎及び格子状ジストロフィーから選択される、請求項17に記載の組成物。

【請求項 21】

障害が、アルツハイマー病(AD)である、請求項20に記載の組成物。

【請求項 22】

障害が、パーキンソン病又は不定型パーキンソニズムである、請求項20に記載の組成物。

【請求項 23】

障害が、進行性核上性麻痺(PSP)である、請求項20に記載の組成物。

【請求項 24】

障害が、ピック病(PiD)である、請求項20に記載の組成物。

【請求項 25】

タウ凝集体が、脳において又は眼において画像化され、検出可能な標識が ^{18}F であり、及び、画像化がポジトロン放出断層撮影である、請求項16から24のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 26】

分析参照又はインビトロスクリーニングツールとしての、請求項3に記載の化合物の使用。

【請求項 27】

請求項2に記載の化合物を調製する方法であって、請求項4に記載の化合物を、 $[^{18}\text{F}]$ フッ素化薬と反応させる工程を含み、存在する場合、保護基PGを切断する工程を更に含む、方法。

【請求項 28】

放射性医薬製剤を調製するためのキットであって、所定量の請求項4に記載の化合物を含有する密封バイアルを含む、キット。

【請求項 29】

試料又は患者において、タウ凝集体に関連する障害を診断するためのデータを収集する方法であって、

(a) タウ凝集体を含有することが疑われる試料又は特定の身体部分若しくは身体領域を、請求項11から13のいずれか一項に記載の化合物と接触させる工程、

(b) 化合物をタウ凝集体に結合させる工程、

(c) タウ凝集体に結合した化合物を検出する工程、及び

(d) 任意選択で、タウ凝集体と結合する化合物の存在又は非存在を、試料又は特定の身体部分若しくは身体領域におけるタウ凝集体の存在又は非存在と相関付ける工程を含む、方法。

【請求項 30】

組織及び/又は体液中のタウ凝集体の量を決定する方法であって、

(a) 検査される組織及び/又は体液を代表する試料を用意する工程、

(b) 試料を、請求項11から13のいずれか一項に記載の化合物を用いてタウ凝集体の存在について試験する工程、

(c) タウ凝集体に結合した化合物の量を決定する工程、並びに

(d) 組織及び/又は体液中のタウ凝集体の量を計算する工程

を含む、方法。

【請求項 31】

患者におけるタウ凝集体に関連する障害の傾向を決定するためのデータを収集する方法であって、試料において又はインサイチュで請求項11から13のいずれか一項に記載の化合物のタウ凝集体への特異的結合を検出する工程を含み、検出する工程が、

(a) タウ凝集体を含有することが疑われる試料又は特定の身体部分若しくは身体領域を、タウ凝集体に特異的に結合する、請求項11から13のいずれか一項に記載の化合物と接触させる工程、

(b) 化合物をタウ凝集体に結合させて、化合物/タウ凝集体複合体を形成する工程、

(c) 化合物/タウ凝集体複合体の形成を検出する工程、

(d) 任意選択で、化合物/タウ凝集体複合体の存在又は非存在を、試料又は特定の身体部分若しくは身体領域におけるタウ凝集体の存在又は非存在と相関付ける工程、及び

(e) 任意選択で、化合物/タウ凝集体の量を、正常対照値と比較する工程

を含む、方法。

【請求項 32】

医薬で処置されたことがある、タウ凝集体に関連する障害を患う患者における残存障害をモニタリングするためのデータを収集する方法であって、

(a) タウ凝集体を含有することが疑われる試料又は特定の身体部分若しくは身体領域を、タウ凝集体に特異的に結合する、請求項11から13のいずれか一項に記載の化合物と接触させる工程、

(b) 化合物をタウ凝集体に結合させて、化合物/タウ凝集体複合体を形成する工程、

(c) 化合物/タウ凝集体複合体の形成を検出する工程、

(d) 任意選択で、化合物/タウ凝集体複合体の存在又は非存在を、試料又は特定の身体部分

若しくは身体領域におけるタウ凝集体の存在又は非存在と相関付ける工程、及び
(e)任意選択で、化合物/タウ凝集体の量を、正常対照値と比較する工程
を含む、方法。

【請求項33】

タウ凝集体に関連する障害を患う、医薬で処置されている患者の応答性を予測するためのデータを収集する方法であって、

(a)タウ凝集体を含有することが疑われる試料又は特定の身体部分若しくは身体領域を、タウ凝集体に特異的に結合する、請求項11から13のいずれか一項に記載の化合物と接触させる工程、

(b)化合物をタウ凝集体に結合させて、化合物/タウ凝集体複合体を形成する工程、

(c)化合物/タウ凝集体複合体の形成を検出する工程、

(d)任意選択で、化合物/タウ凝集体複合体の存在又は非存在を、試料又は特定の身体部分若しくは身体領域におけるタウ凝集体の存在又は非存在と相関付ける工程、及び

(e)任意選択で、化合物/タウ凝集体の量を、正常対照値と比較する工程
を含む、方法。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/068500

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K51/04 C07B59/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K C07B G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, DISSERTATION ABS, PASCAL, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2015/052105 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; HOFFMANN LA ROCHE [US]) 16 April 2015 (2015-04-16) cited in the application examples claims	1-33
A	WO 2015/110263 A1 (AC IMMUNE SA [CH]; PIRAMAL IMAGING SA [CH]) 30 July 2015 (2015-07-30) examples claims	1-33
X,P	WO 2016/124508 A1 (UCB BIOPHARMA SPRL [BE]) 11 August 2016 (2016-08-11) examples 3,62 claims	1,4,12, 15,29-33
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>		<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
Date of the actual completion of the international search 31 October 2017		Date of mailing of the international search report 07/11/2017
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Dullaart, Anwyn

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/068500

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015052105 A1	16-04-2015	AR 097931 A1	20-04-2016
		AU 2014333996 A1	24-12-2015
		CA 2917191 A1	16-04-2015
		CN 105358558 A	24-02-2016
		CR 20150663 A	27-01-2016
		EA 201690515 A1	29-07-2016
		EP 3055308 A1	17-08-2016
		HK 1215574 A1	02-09-2016
		JP 6194416 B2	06-09-2017
		JP 2016534979 A	10-11-2016
		KR 20160047552 A	02-05-2016
		MA 38935 A1	29-04-2016
		PE 01592016 A1	18-03-2016
		PH 12016500249 A1	16-05-2016
		SG 11201602786U A	30-05-2016
		TW 201520212 A	01-06-2015
		US 2016220712 A1	04-08-2016
		WO 2015052105 A1	16-04-2015

WO 2015110263 A1	30-07-2015	US 2017002005 A1	05-01-2017
		WO 2015110263 A1	30-07-2015

WO 2016124508 A1	11-08-2016	AU 2016214537 A1	03-08-2017
		CA 2973648 A1	11-08-2016
		CN 107207508 A	26-09-2017
		KR 20170113607 A	12-10-2017
		SG 11201705727T A	30-08-2017
		WO 2016124508 A1	11-08-2016

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
G 0 1 T 1/161 A

(81)指定国・地域 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, 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

(74)代理人 100133400

弁理士 阿部 達彦

(72)発明者 ハイコ・クロート

スイス・1024・エキュブラン・シュマン・ドゥ・ラ・シエサ・1

(72)発明者 ジェローム・モレット

フランス・01280・プレヴサン・モエン・プレティニー・ラ・ルエル・37

(72)発明者 ハンノ・シーファーシュタイン

ドイツ・14163・ベルリン・ジンゲナー・ヴェーク・13

(72)発明者 アンドレ・ミュラー

ドイツ・14089・ベルリン・ユレス - ヴェルネ - シュトラーセ・92

(72)発明者 ヘリベルト・シュミット - ヴィリッヒ

ドイツ・10551・ベルリン・ヴァルデンザーシュトラーセ・30

(72)発明者 マティアス・ベルント

ドイツ・12247・ベルリン・ロイトリンガー・シュトラーセ・5

(72)発明者 フェリックス・オーデン

ドイツ・13359・ベルリン・オースロアー・シュトラーセ・117

Fターム(参考) 4C065 AA04 AA05 BB04 CC05 DD03 EE03 HH06 JJ01 KK01 LL01
PP12
4C085 HH01 HH03 JJ01 KA26 KA29 KB39 KB56 LL13 LL17 LL18
LL20
4C188 EE02 EE25 FF07

专利名称(译)	用于成像tau蛋白聚集体的化合物		
公开(公告)号	JP2019524881A	公开(公告)日	2019-09-05
申请号	JP2019524518	申请日	2017-07-21
[标]申请(专利权)人(译)	AC免疫有限公司		
申请(专利权)人(译)	应用细胞免疫学啊		
[标]发明人	ヘイコクロート アンドレミユラー ヘリベルトシュミットヴィリッヒ マティアスベルント		
发明人	ヘイコ・クロート ジェローム・モレット ハンノ・シーファーシュタイン アンドレ・ミユラー ヘリベルト・シュミット・ヴィリッヒ マティアス・ベルント フェリックス・オーデン		
IPC分类号	C07D471/14 A61K51/04 G01N33/53 G01N33/536 G01T1/161		
FI分类号	C07D471/14.101 C07D471/14.CSP A61K51/04.200 G01N33/53.D G01N33/536.B G01T1/161.A		
F-TERM分类号	4C065/AA04 4C065/AA05 4C065/BB04 4C065/CC05 4C065/DD03 4C065/EE03 4C065/HH06 4C065/JJ01 4C065/KK01 4C065/LL01 4C065/PP12 4C085/HH01 4C085/HH03 4C085/JJ01 4C085/KA26 4C085/KA29 4C085/KB39 4C085/KB56 4C085/LL13 4C085/LL17 4C085/LL18 4C085/LL20 4C188/EE02 4C188/EE25 4C188/FF07		
代理人(译)	村山彦 安倍晋三龙彦		
优先权	2016180905 2016-07-22 EP		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明提供了一种新的式 (I)，其可使用正电子断层摄影 (PET) 成像用于选择性tau检测与tau聚集体有关的疾病和异常，例如阿尔茨海默氏病和其他tau病。关于化合物。

