

明 細 書

発明の名称： タウイメージングプローブ

技術分野

[0001] 本発明は、コンフォメーション病、特にタウ蛋白の脳内蓄積を主徴とする疾病（タウオパチー：t a u o p a t h y）、例えばアルツハイマー病の診断のための、 β シート構造蛋白イメージング用プローブに関する。

背景技術

[0002] アルツハイマー病においては患者の周辺または臨床医がこの疾患特有の臨床症状に気付いた時には、アミロイド β 蛋白を主構成成分とする老人斑（以下これらをまとめてA β と称する）および過剰リン酸化タウ蛋白を主構成成分とする神経原線維変化（以下これらをまとめてタウと称する）の蓄積はもはや手の施しようのない状態まで進んでいることが知られている。すなわち、現状のアルツハイマー病診断を癌のそれに例えるなら、末期状態に達した時点でしか検出されていないことになる。

[0003] 近年、アルツハイマー病の一部前駆状態と考えられているMCI（M i l d C o g n i t i v e I m p a i r m e n t；軽度認知障害）に相当するV e r y M i l d アルツハイマー病という極めて早期の症例であっても、その剖検例ではすでに多数のA β およびタウ蓄積が出現し、病理学的にはすでに立派なアルツハイマー病状態であることが明らかにされていることから、アルツハイマー病は物忘れ症状が発現するかなり以前からその病理像がスタートしていることになる。つまりアルツハイマー病の病理像と臨床像との間には極めて大きな乖離が存在していることになる（いわゆるP a t h o l o g i c a l アルツハイマー病とC l i n i c a l アルツハイマー病との乖離）。

[0004] アルツハイマー病脳におけるA β とタウの蓄積のスタートは図1に示すようにA β の方が10年以上先行していると考えられている。図1からも明らかなようにアルツハイマー病を超早期ないしは発症前に診断するためにはA

β を追跡することが最も妥当と考えられたことから、20世紀から21世紀にかけてのアルツハイマー病診断用PETプローブの殆どすべてが $A\beta$ を追跡する、いわゆるアミロイドイメージング用プローブであった。当初は $[^{11}\text{C}]$ 標識プローブが主であったが、その後、半減期が長く、臨床で使用しやすい $[^{18}\text{F}]$ 標識プローブの開発が試みられている。これまでに開発されたアミロイドイメージング用プローブの例を図2に示す。

[0005] 2002年初頭、世界で初めてアルツハイマー病患者にアミロイドイメージング用PETプローブが投与された画像が紹介された（非特許文献1参照）。この栄誉に浴したのはUCLA Barrioらのチーム、プローブは $[^{18}\text{F}]$ FDDNPであった。しかし、その後、アミロイドイメージングプローブの主流となったのは、今や臨床例1000例を超すであろうピッツバーグ大学・General Electricの $[^{11}\text{C}]$ PIBである（非特許文献2参照）。

[0006] アルツハイマー病診断におけるアミロイドイメージングは高い感度および特異度をもって同病を診断できると共に、早期診断、鑑別診断、重症度（ないしは進行度）診断、さらに発症前診断（いわゆる発症前高リスク者の検出）をも可能にする、いわゆる万能診断法であろうと多くの研究者が想定していた。

[0007] しかし臨床研究が進むにつれ、万能診断法と考えられていたアミロイドイメージングにも少しずつ綻びが表れてきた。それらの綻びを $[^{11}\text{C}]$ PIBを例に説明すると、以下のとおりである。

[0008] まず第1に重症度（ないしは進行度）診断が不可能であることが挙げられる。すなわち $[^{11}\text{C}]$ PIBによってアルツハイマー病と診断された患者の2年後においては、臨床症状の進行の早遅に関係なく同プローブの集積に増減が全く見られなかった（非特許文献3参照）。これはアルツハイマー病発症をさかのぼるMC1のはるか以前にすでに $[^{11}\text{C}]$ PIBが結合する $A\beta$ の蓄積がプラトー状態に達しているためと考えられている。したがって $[^{11}\text{C}]$ PIBではアルツハイマー病の重症度ないしは進行度は診断不可能であ

る。

[0009] 第2にはかなりの偽陽性者が見られるという問題がある。2008年7月シカゴでの国際アルツハイマー病学会に先駆けて開催されたADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) において健常高齢者の53%が $[^{11}\text{C}]$ PIB陽性であったという驚くべき報告がなされた(非特許文献4参照)。アルツハイマー病発症率は65歳以上人口の4から6%と考えられているが、ADNIの報告はアルツハイマー病患者を除いた高齢者の53%が $[^{11}\text{C}]$ PIB陽性であったということである。53%は多少過剰な推定と本発明者らは考えるが、 $[^{11}\text{C}]$ PIBの開発者自身、かなりの偽陽性が現れることを認めている(非特許文献5参照)。

[0010] なぜこれほどの偽陽性者が出るかについては、正常健常者、MCIおよびアルツハイマー病のいずれにおいても $A\beta$ 蓄積にはかなりのばらつきが存在するためであると考えられている。

[0011] さらに2008年6月から7月にかけて、それまでアルツハイマー病の病因の主流を占めていたアルツハイマー病・アミロイド(ないしは $A\beta$)仮説に基づく根本治療薬として大きな期待をかけられていた治療薬(ワクチンおよびセクレターゼ阻害薬類)群の効果がいずれもはるかに期待を下回る成績しか得られなかったことが次々と報告された。その中でも最も衝撃を受けたのは $A\beta$ ワクチンによりアルツハイマー病患者の脳内から $A\beta$ は除去されたが、それにもかかわらず臨床症状の進行は全く食い止めることができなかった、というLancetのHolmesらの報告であった(非特許文献6参照)。

[0012] しかしこのLancetの報告にはもう1つの重要な情報が記載されていた。即ちLancetの患者のタウ蓄積度はすべて最終ステージまで進行していたことであった。図3にアルツハイマー病における $A\beta$ とタウの蓄積のBraakのステージを示したが、Lancetの報告の症例7および8の死亡後のBraakのステージを見てみると、 $A\beta$ 蓄積はない(またはス

ステージ A)と考えられたが、一方タウ蓄積はステージ V Iであった。すなわち両症例においては、A β 蓄積は軽度以下であるが、タウは最も蓄積レベルの高いステージ V Iであったことを意味している。

[0013] 1990年代初頭にアルツハイマー病の臨床症状に相関する病理像はA β よりもタウであるとする幾つかの報告がある（非特許文献7）が、Homeesの報告によって図らずもこれが再認識される結果となった。

[0014] これらのことはアルツハイマー病発症後のA β ワクチンは治療薬としての効果が乏しいこと、およびA β の蓄積度は必ずしもアルツハイマー病の重症度を反映していないことを強く示唆するとともに、アルツハイマー病の重症度診断はA β を追跡するよりも、タウを追跡する方がより妥当性が高いことをも強く示唆している。

[0015] ワクチン類、その他の治療薬およびアミロイドイメージングプローブの臨床成績から、アルツハイマー病におけるアミロイド（ないしはA β ）とタウとの関連は図4に改められるべきであろう、と本発明者らは考えている。図4に示すようにアミロイド蓄積がそれほど多くない場合でも、タウ蓄積が閾値に達するとMCI、アルツハイマー病が発症し、またアミロイド蓄積が極めて多くても、タウ蓄積が閾値に達しない場合、MCI、アルツハイマー病は発症しない。つまり、アミロイド蓄積の多寡は、MCI、アルツハイマー病発症には関係なく、タウ蓄積がこれを規定する。言い換えると「アミロイド（ないしはA β ）には閾値がない、タウには閾値がある」、ということが提唱される。

[0016] 以上述べてきたようにアルツハイマー病の重症度（ないしは進行度）診断、また真のアルツハイマー病の発症前高リスク者の正確な抽出にはタウイメージングの方が優れていると考えられる。

[0017] 「将来のアルツハイマー病診断はタウイメージングが主役であり、これを補うのがアミロイドイメージング」であることは確実であろうと本発明者らは考えている。

[0018] 当該イメージング用のプローブについては、例えば特許文献1乃至3、及

び非特許文献8に記載されている。

[0019] そのような状況の下、本発明者等は、タウに対する特異性が高く、良好な感度にてタウをイメージングでき、しかも脳移行性が高く、骨集積性が低いがあるいは認められず、毒性が低いがあるいは認められない化合物を提供することに成功し、当該化合物に係るPCT出願（特許文献4）を出願している。

先行技術文献

特許文献

- [0020] 特許文献1：EP 1 574 500 A1
特許文献2：US 2 010/023 9496 A1
特許文献3：KR 2 010-011 2423 A
特許文献4：WO 2 012/057 312

非特許文献

- [0021] 非特許文献1：Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED, Kepe V, Ercoli LM, Siddarth P, Read S, Satyamurthy N, Petric A, Huang SC, Barrio JR: Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. Am. J. Geriatr. Psychiatry 10, 24-35. 2002.
- 非特許文献2：Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, Bergstrom M, Savitcheva I, Huang GF, Estrada S, Ausen B, Debnath ML, Barletta J, Price JC, Sandell J, Lopresti BJ, Wall A, Koivisto P, Antoni G, Mathis CA and Langstrom B.: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. Ann. Neurol. 55. 306-319 (2004).
- 非特許文献3：Engler H, Forsberg A, Almkvist O, Blomqvist G, Larsson E, Savitcheva I, Wall A, Ringheim A, Langstrom B, Nordberg A: Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. Brain. 129. 2856-2866. 2006.

非特許文献4: Weiner: International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD) meeting, Chicago, 2008. Jul 19.

非特許文献5: Aizenstein HJ, Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA, Price JC, Mathis CA, Tsopelas ND, Ziolkowski SK, James JA, Snitz BE, Houck PR, Bi W, Cohen AD, Lopresti BJ, DeKosky ST, Halligan EM, Klunk WE.: Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. Arch Neurol. 65. 1509-1517. 2008.

非特許文献6: Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, Jones RW, Bullock R, Love S, Neal JW, Zotova E, Nicoll JA: Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. Lancet. 372. 2132-2142. 2008.

非特許文献7: Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, Hyman BT: Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. Neurology. 42. 631-639. 1992.

非特許文献8: Okamura N., Suemoto T., Furumoto S., Suzuki M., Shimadzu H., Akatsu H., Yamamoto T., Fujiwara H., Nemoto M., Maruyama M., Arai H., Yanai K., Sawada T., Kudo Y. Quinoline and benzimidazole derivatives: Candidate probes for in vivo imaging of tau pathology in Alzheimer's disease. Journal of Neuroscience. 25. 10857-10862. 2005.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0022] 本発明は、タウに対する特異性が高く、良好な感度にてタウをイメージングでき、しかも脳移行性が高く、骨集積性が低いあるいは認められず、毒性が低いあるいは認められない化合物を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

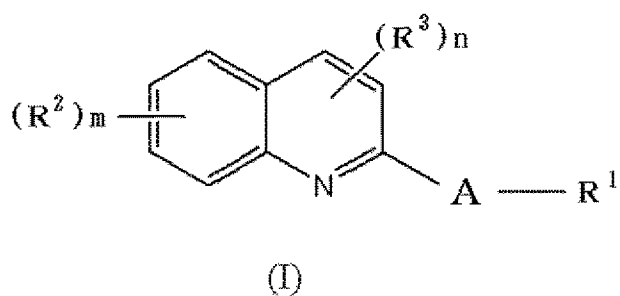
- [0023] 本発明者らは、上記課題に鑑みて鋭意研究を重ねた結果、式(1)で示される化合物について、所望の光学異性体を極めて高効率に合成する方法を見

いだした。また、当該光学異性体、その塩もしくはその溶媒和物が、タウに対する特異性が高く、良好な感度にてタウをイメージングでき、しかも脳移行性が高く、骨集積性が低いあるいは認められず、毒性が低いあるいは認められない化合物であることを見出した。また、式（1'）で示される化合物が、式（1）で示される化合物、その塩もしくはその溶媒和物の前駆体として使用できることも見出した。かくして本発明者らは本発明を完成させるに至った。

[0024] すなわち、本発明は下記のものを提供する。

項 [1] 式（1）：

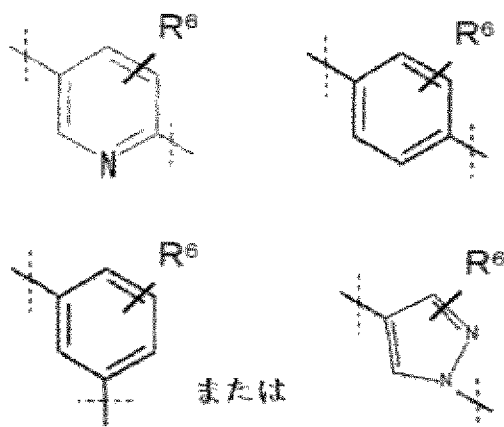
[化1]



[式中、

Aは、式：

[化2]

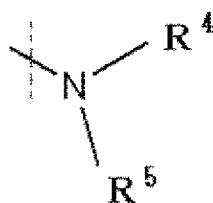


で示されるいずれかの環状の基であって、

環Aは、非置換であるか、あるいは R^6 （該 R^6 は、ハロゲン、OH、COOH、 SO_3H 、 NO_2 、SH、 NR^aR^b 、低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）、および—O—低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）からなる群から独立して選択される1個以上の置換基である）で置換されており；

R^1 は、ハロゲン、—C(=O)—低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、 NR^aR^b 、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）、低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）、—O—低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）または式：

[化3]



で示される基であり、式中、

R^4 および R^5 は、それぞれ互いに独立して、水素、低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）もしくはシクロアルキル基であるか、または、 R^4 、 R^5 およびそれらがそれぞれ結合する窒素原子が互いに一体となって、3乃至8員の含窒素脂肪族環（該含窒素脂

肪族環を構成する 1 個以上の炭素原子はそれぞれ独立して、適宜窒素原子、硫黄原子または酸素原子に置き換わっていてもよく、炭素原子が窒素原子で置き換わっている場合には、該窒素原子は、適宜低級アルキル基で置換されていてもよい) を形成するか、または、

R^4 およびそれが結合する窒素原子が環 A と一体となって、8 乃至 16 員の含窒素縮合二環系 (該含窒素縮合二環系を構成する 1 個以上の炭素原子は、それぞれ独立して、適宜窒素原子、硫黄原子または酸素原子に置き換わっていてもよく、炭素原子が窒素原子で置き換わっている場合には、該窒素原子は、適宜 1 個または 2 個の低級アルキル基で置換されていてもよい) を形成し、 R^5 は、水素、低級アルキル基 (該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される 1 個以上の置換基で適宜置換されていてもよい) もしくはシクロアルキル基であり；

R^2 または R^3 は、それぞれ互いに独立して、ハロゲン、OH、COOH、 SO_3H 、 NO_2 、SH、 NR^aR^b 、低級アルキル基 (該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される 1 個以上の置換基で適宜置換されていてもよい) または $-O-$ 低級アルキル基 (該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される 1 個以上の置換基で適宜置換されていてもよい) であり；

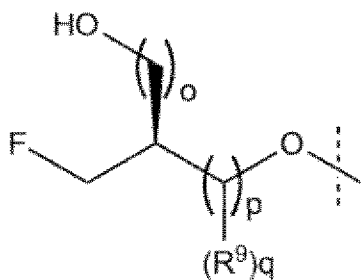
R^a および R^b は、それぞれ互いに独立して、水素または低級アルキル基 (該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される 1 個以上の置換基で適宜置換されていてもよい) であり；

m は 0 ～ 4 の整数であり；

n は 0 ～ 2 の整数であり；

ただし、前記の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 に係る定義にかかわらず、該 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 の少なくとも 1 つが、式：

[化4]



で示される基であり、式中、

各 R^9 は互いに独立して、低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される 1 個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）であり；

o は 0 ～ 1 の整数であり；

p は 0 ～ 1 の整数であり；

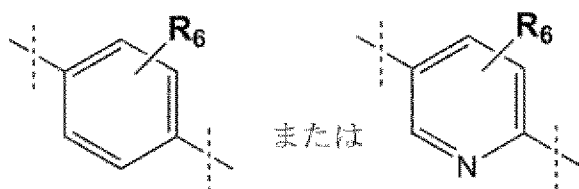
q は 0 ～ 2 の整数であり；そして、

上記点線が交差する線はいずれも上記一般式（I）の他の構造部分との結合手を意味する。]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

項〔2〕 A が、式：

[化5]

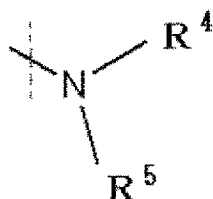


で示されるいずれかの環状の基であって、

環 A が、非置換であるか、あるいは R^6 （該 R^6 は、ハロゲンおよび $-O-$ 低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される 1 個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基である）で置換されており；

R^1 が、式：

[化6]

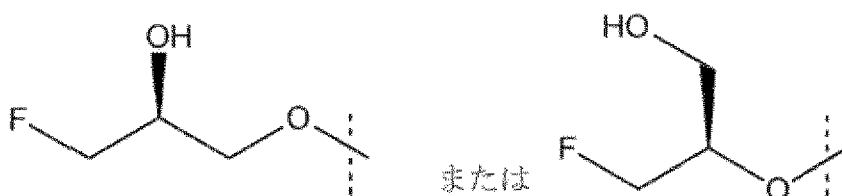


で示される基であり、式中、

R⁴およびR⁵が、それぞれ互いに独立して、水素、低級アルキル基（該アルキル基は独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）もしくはシクロアルキル基であり；

R²が、式：

[化7]



で示される基であり；

mが1の整数であり；

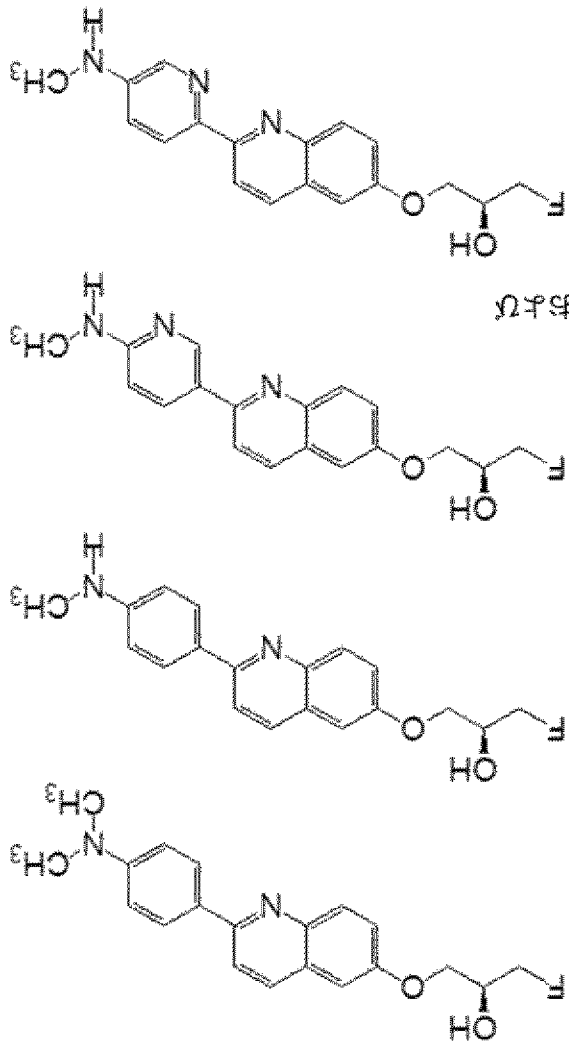
nが0の整数であり；そして、

上記点線が交差する線はいずれも前記一般式（I）の他の構造部分との結合手を意味する。]

で示される、項〔1〕記載の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

項〔3〕 下記化合物：

[化8]



および

からなる群から選ばれる、項 [1] または [2] のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[0025] 項 [4] 項 [1] 乃至 [3] のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

項 [5] 項 [1] 乃至 [3] のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および薬学的に許容される担体を含有する、コンゾメーション病を治療および／または予防するための医薬組成物。

項 [6] 注射剤である、項 [4] または [5] のいずれかに記載の医薬組成

物。

項〔6 a〕 薬学的に許容される担体が溶解補助剤である、項〔4〕乃至〔6〕のいずれか1項に記載の医薬組成物。

項〔6 b〕 溶解補助剤が、ポリソルベート80、ポリエチレングリコール、エタノール、プロピレングリコールおよびそれらの2種以上の組合せからなる群より選択されるものである、項〔6 a〕に記載の医薬組成物。

[0026] 項〔7〕 標識化された項〔1〕乃至〔3〕のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

項〔8〕 標識が放射性核種または陽電子放出核種のいずれか1種である、項〔7〕に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

項〔9〕 放射性核種が γ 線放射性核種である、項〔8〕に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

項〔10〕 陽電子放出核種が、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 、 $^{34\text{m}}\text{Cl}$ 、 ^{76}Br 、 ^{45}Ti 、 ^{48}V 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{66}Ga 、 ^{89}Zr 、 $^{94\text{m}}\text{Tc}$ および ^{124}I からなる群より選択されるものである、項〔8〕に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

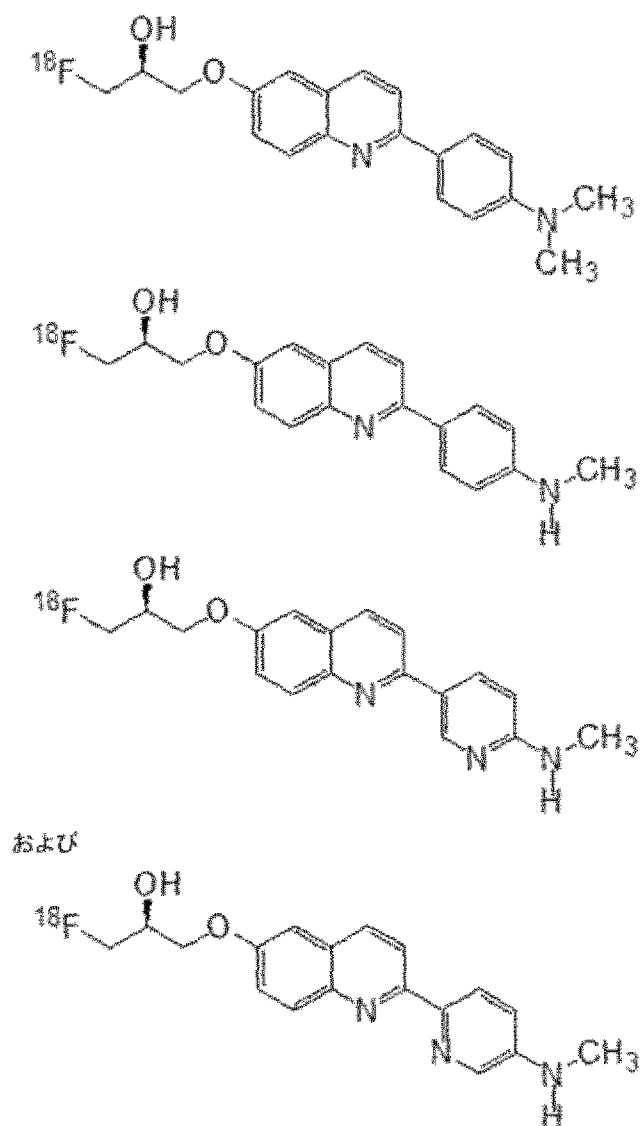
項〔11〕 陽電子放出核種が ^{11}C または ^{18}F である、項〔8〕に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

項〔12〕 ハロゲンであるFが ^{18}F へ標識化された、項〔1〕に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

項〔13〕 ハロゲンであるFが ^{18}F へ標識化された、項〔2〕に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

項〔14〕 下記化合物：

[化9]



からなる群から選ばれる、項 [12] または [13] のいずれか記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[0027] 項 [15] 項 [7] 乃至 [14] のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および薬学的に許容される担体を含有する、画像診断用医薬組成物。

項 [16] コンフォメーション病診断用の項 [15] 記載の医薬組成物。

項 [17] β シート構造蛋白質を検出または染色するための項 [15] 記載の医薬組成物。

[0028] 項 [18] 項 [7] 乃至 [14] のいずれか1項に記載の化合物またはそ

の薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を必須の構成要素として含む、画像診断用キット。

項 [19] コンフオメーション病診断用の項 [18] 記載のキット。

項 [20] β シート構造蛋白質を検出または染色するための項 [18] 記載のキット。

載のキット。

[0029] 項 [21] 項 [1] 乃至 [3] のいずれか1項に記載の化合物、またはその

の薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、対

象におけるコンフオメーション病の治療および／または予防方法。

項 [22] 項 [7] 乃至 [14] のいずれか1項に記載の化合物、またはその

その薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、

対象におけるコンフオメーション病の画像診断方法。

項 [23] 項 [7] 乃至 [14] のいずれか1項に記載の化合物またはその

の薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を用いて試料を染色することによ

り、試料中の β シート構造蛋白質を検出または染色することを含む、画像診断

方法。

[0030] 項 [24] 対象におけるコンフオメーション病の治療および／または予防

のための医薬組成物を製造するための、項 [1] 乃至 [3] のいずれか1項

に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

項 [25] 対象におけるコンフオメーション病の画像診断用医薬組成物ま

たはキットを製造するための、項 [7] 乃至 [14] のいずれか1項に記載

の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

項 [26] β シート構造蛋白質を検出または染色するための画像診断用医薬

組成物またはキットを製造するための、項 [7] 乃至 [14] のいずれか1

項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使

用。

項 [27] コンフオメーション病がアルツハイマー病を含めたタウオパチ

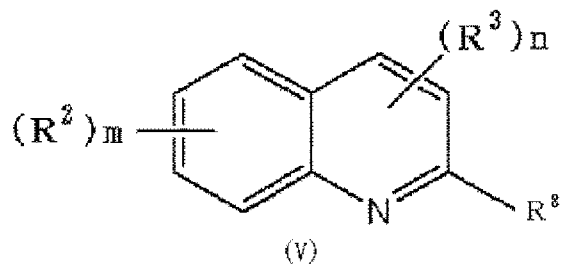
ーであり、 β シート構造蛋白質がタウ蛋白質である、項 [15] 乃至 [26]

] のいずれか1項に記載の医薬組成物、キット、方法または使用。

[0031] 項 [2 8] 項 [1] 記載の式 (I) で示される化合物の製造方法であって、以下の工程：

(i) 式 (V) :

[化10]

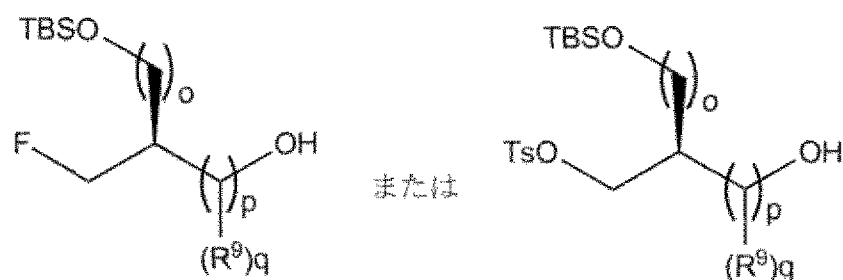


(式中、 R^2 、 R^3 、 m および n は前記項 [1] に定義のとおりであり、 R^8 はヒドロキシル基またはハロゲンである。ただし R^2 または R^3 の少なくとも1つがヒドロキシ基である)

で示される化合物を

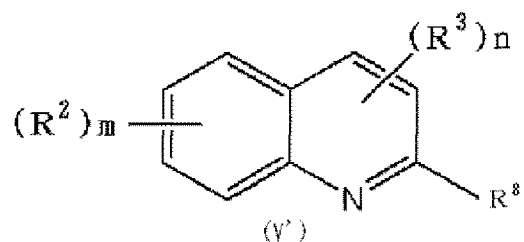
式：

[化11]



(式中、 R^9 、 o 、 p および q は前記項 [1] に定義のとおりである)のいずれかで示される化合物と反応させる工程を経て、式 (V') :

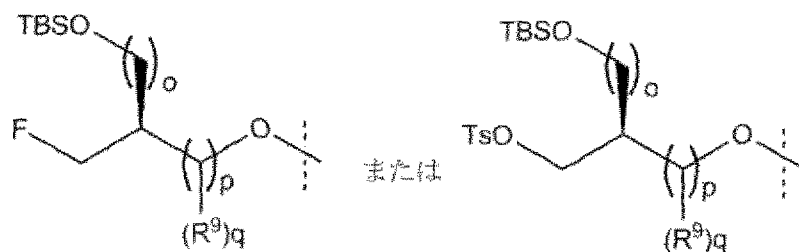
[化12]



(式中、 R^2 、 R^3 、 m および n は上記式 (V) に定義のとおりであり、 R^8 は

ヒドロキシル基またはハロゲンである。ただし R^2 または R^3 の少なくとも 1 つが前記項 [1] に記載する式 (1) の定義にかかわらず、式：

[化13]

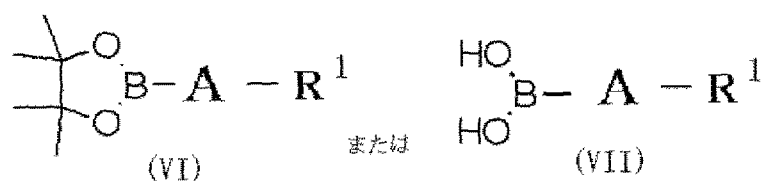


(式中、 R^9 、 o 、 p および q は前記のとおりである)

で示されるいずれかの基である) で示される化合物を得て、

(ii) 上記式 (V') で示される化合物を式 (VI) または (VII)：

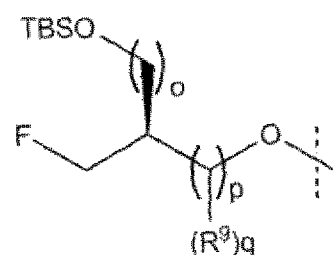
[化14]



(式中、 A および R^1 は前記項 [1] に定義のとおりである)

で示される化合物と反応させて、 R^2 、 R^3 の少なくとも 1 つが式：

[化15]



(式中、 R^9 、 o 、 p および q は前記のとおりである)

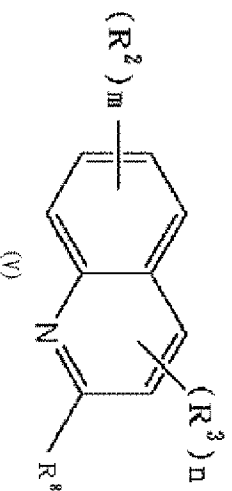
で示される基である前記式 (1) で示される化合物を得て、これを単離するか；あるいは所望により、

(iii) 得られた式 (1) で示される化合物を別の式 (1) で示される化合物に変換して、単離することを含む方法。

項 [29] 項 [2] 記載の化合物の製造方法であって、以下の工程：

(i) 式 (V)：

[化16]

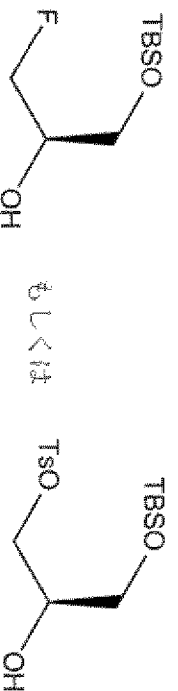
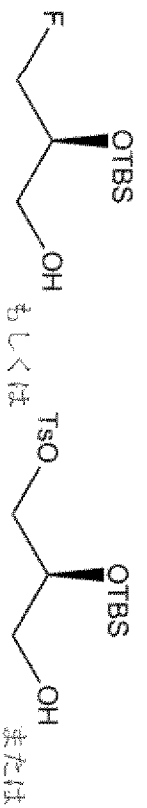


(式中、 R^2 、 R^3 、 m および n は前記項 [1] に定義のとおりであり、 R^8 はヒドロキシル基またはハロゲンである。ただし R^2 または R^3 の少なくとも1つがヒドロキシ基である)

で示される化合物を

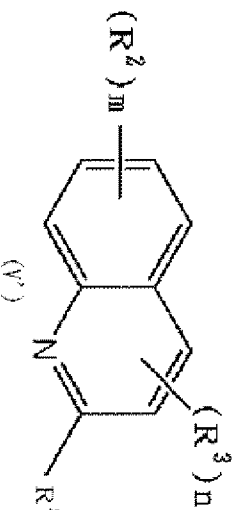
式：

[化17]



で示される化合物と反応させる工程を経て、式 (V')：

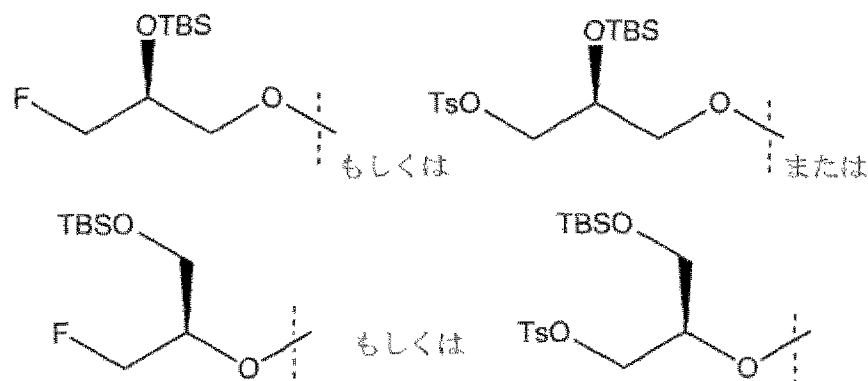
[化18]



(式中、 R^2 、 R^3 、 m および n は上記式 (V) に定義のとおりであり、 R^8 はヒドロキシル基またはハロゲンである。ただし R^2 または R^3 の少なくとも1

つが前記項〔1〕に記載する式（1）の定義にかかわらず、式：

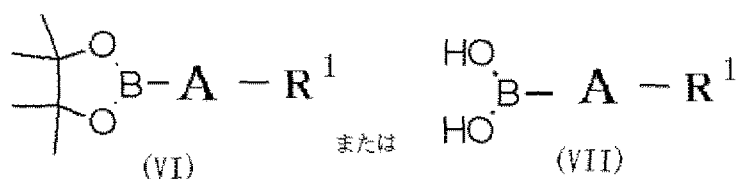
〔化19〕



で示されるいずれかの基である）で示される化合物を得て、

（ii）上記式（V'）で示される化合物を式（VI）または（VII）：

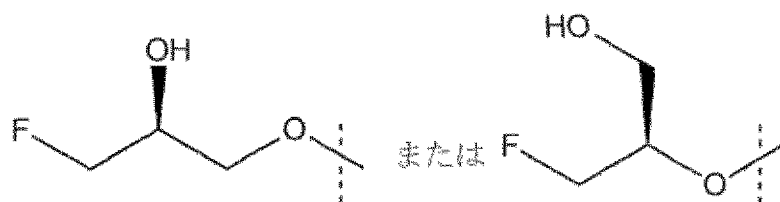
〔化20〕



（式中、AおよびR¹は前記項〔1〕に定義のとおりである）

で示される化合物と反応させて、R²、R³の少なくとも1つが式：

〔化21〕

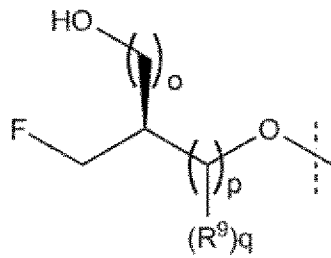


である前記式（1）で示される化合物を得て、これを単離するか；あるいは
所望により、

（iii）得られた式（1）で示される化合物を別の式（1）で示される化合物に変換して、単離すること
を含む方法。

項〔30〕 R²、R³の少なくとも1つが、式：

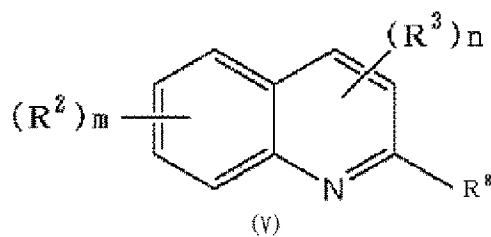
[化22]



(式中、 R^9 、 o 、 p および q は前記項〔1〕に定義のとおりである)
 で示される基である、項〔1〕記載の式(1)で示される化合物の製造方法
 であって、以下の工程：

(i) 式(V)：

[化23]

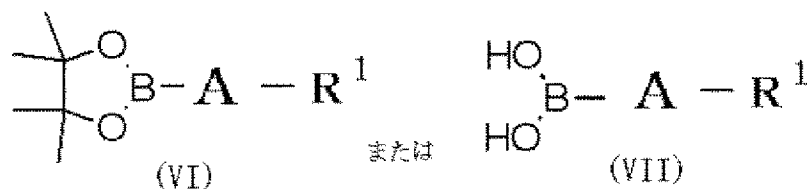


(式中、 R^2 、 R^3 、 m および n は前記項〔1〕に定義のとおりであり、 R^8 は
 ヒドロキシル基またはハロゲンである。ただし R^2 または R^3 の少なくとも1
 つがヒドロキシ基である)

で示される化合物を

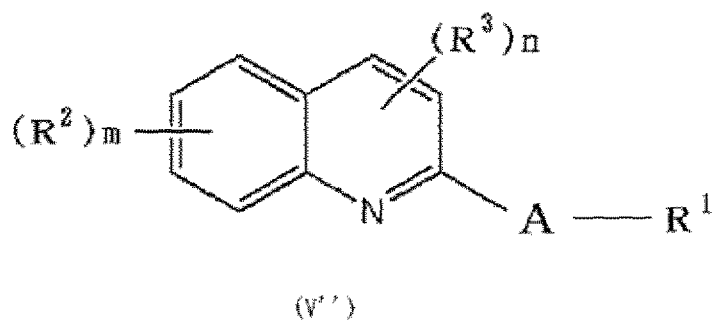
式(VI)または(VII)：

[化24]



(式中、 A および R^1 は前記項〔1〕に定義のとおりである。)
 で示される化合物と反応させて、式(V'')：

[化25]



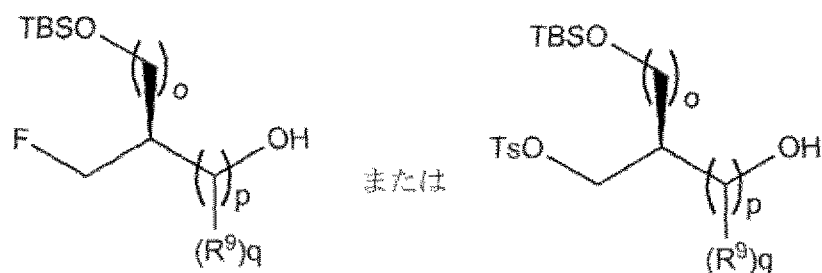
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A 、 m および n は前記式(V)、(V1)および(V11)

に定義のとおりである。ただし R^2 または R^3 の少なくとも1つがヒドロキシ基である)

で示される化合物を得て、

(ii) 上記式(V')で示される化合物を式：

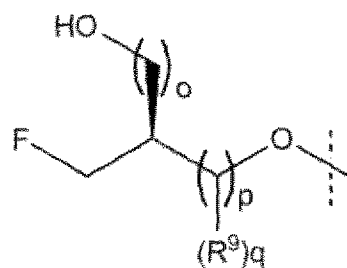
[化26]



(式中、 R^9 、 o 、 p および q は前記項[1]に定義のとおりである)

で示される化合物と反応させる工程を経て、 R^2 、 R^3 の少なくとも1つが式：

[化27]



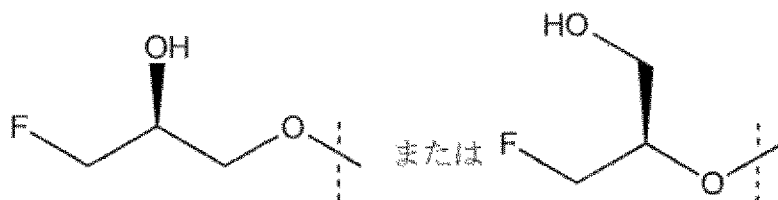
(式中、 R^9 、 o 、 p および q は前記のとおりである)

で示される基である前記式 (I) で示される化合物を得て、これを単離するか、あるいは所望により、

(iii) 得られた式 (I) で示される化合物を別の式 (I) で示される化合物に変換して、単離することを含む方法。

項 [31] R^2 、 R^3 の少なくとも1つが、式：

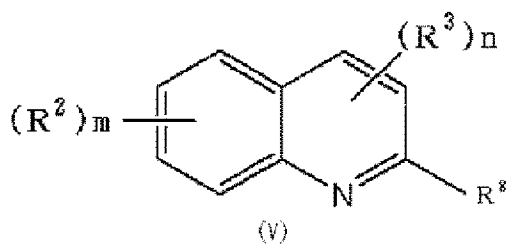
[化28]



で示される基である、項 [2] 記載化合物の製造方法であって、以下の工程：

(i) 式 (V)：

[化29]

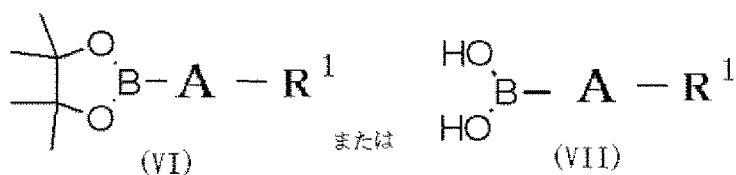


(式中、 R^2 、 R^3 、 m および n は前記項 [1] に定義のとおりであり、 R^8 はヒドロキシル基またはハロゲンである。ただし R^2 または R^3 の少なくとも1つがヒドロキシ基である)

で示される化合物を

式 (VI) または (VII)：

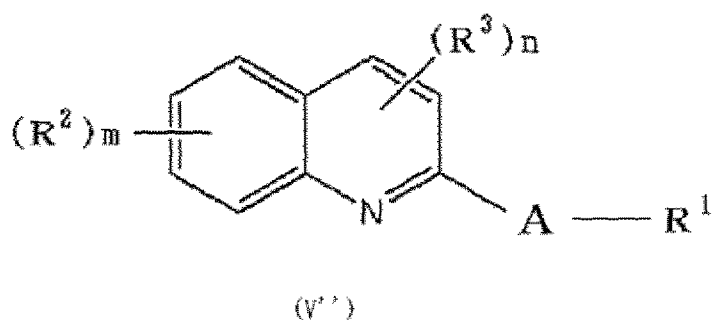
[化30]



(式中、AおよびR¹は前記項〔1〕に定義のとおりである。)

で示される化合物と反応させて、式(V'') :

[化31]

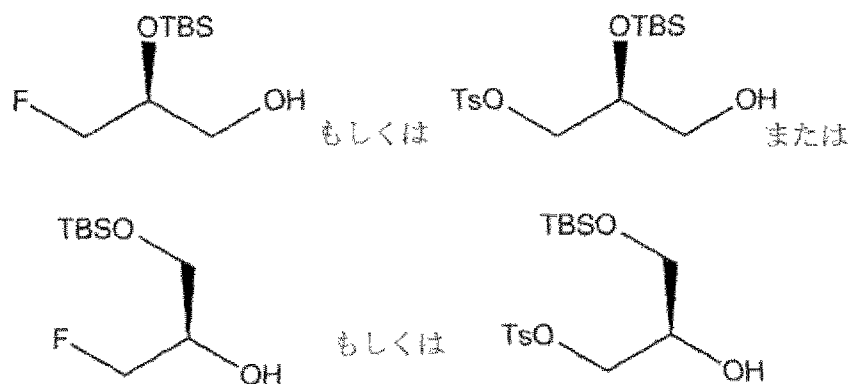


(式中、R¹、R²、R³、A、mおよびnは前記式(V)、(VI)および(VII)に定義のとおりである。ただしR²またはR³の少なくとも1つがヒドロキシ基である)

で示される化合物を得て、

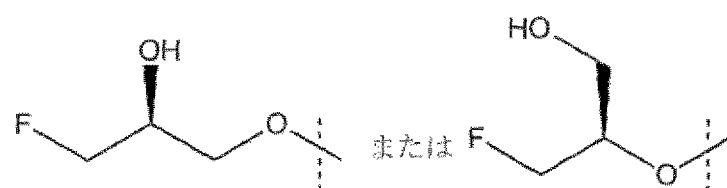
(ii) 上記式(V'')で示される化合物を式:

[化31]



で示されるいずれかの化合物と反応させる工程を経て、R²、R³の少なくとも1つが式:

[化32]



で示される基である前記式 (1) で示される化合物を得て、これを単離するか、あるいは所望により、

(iii) 得られた式 (1) で示される化合物を別の式 (1) で示される化合物に変換して、単離することを含む方法。

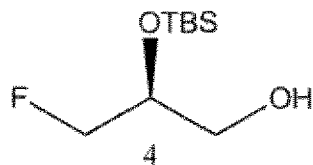
項 [32] 式 (1) :

[化33]



で示される化合物から、式 (4) :

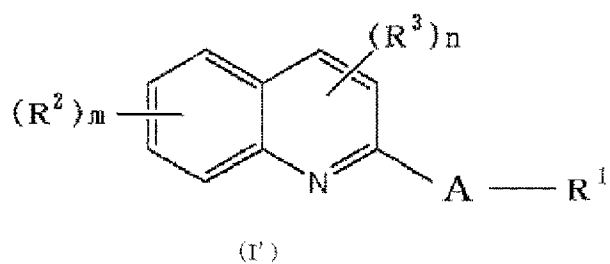
[化34]



で示される化合物を製造し、当該式 (4) で示される化合物をそれぞれの製造方法中で反応させて用いる、項 [28] 乃至 [31] のいずれか 1 項の記載の製造方法。

[0032] 項 [33] 式 (1') :

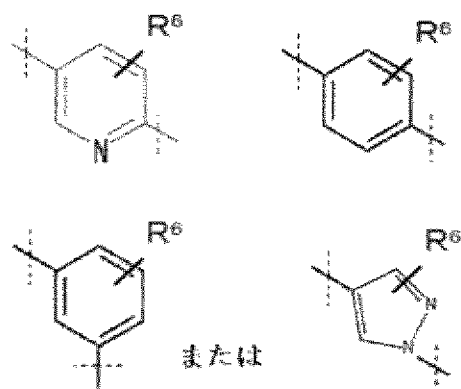
[化35]



[式中、

Aは、式：

[化36]



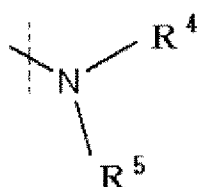
で示されるいずれかの環状の基であって、

環Aは、非置換であるか、あるいは R^6 （式中、該 R^6 は、ハロゲン、OH、COOH、 SO_3H 、 NO_2 、SH、 NR^aR^b 、低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）、およびーOー低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、クロロメタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基または2-テトラヒドロピラニルオキシ基、アセトキシ基、ハロゲン、ヒドロキシ基、およびヒドロキシ基の保護基で保護されたヒドロキシ低級アルキル基から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい）からなる群から独立して選択される1個以上の置換基である）で置換されており；

R^1 は、ハロゲン、 $-C(=O)-$ 低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、 NR^aR^b 、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）、低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）、ーOー

低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、クロロメタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基または2-テトラヒドロピラニルオキシ基、アセトキシ基、ハロゲン、ヒドロキシ基、およびヒドロキシ基の保護基で保護されたヒドロキシ低級アルキル基から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい）または式：

[化37]



で示される基であり、式中、

R^4 および R^5 は、それぞれ互いに独立して、水素、低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、クロロメタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基または2-テトラヒドロピラニルオキシ基、アセトキシ基、ハロゲン、ヒドロキシ基、およびヒドロキシ基の保護基で保護されたヒドロキシ低級アルキル基から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい）もしくはシクロアルキル基であるか、または、 R^4 、 R^5 およびそれらがそれぞれ結合する窒素原子が互いに一体となって、3乃至8員の含窒素脂肪族環（該含窒素脂肪族環を構成する1個以上の炭素原子はそれぞれ独立して、適宜窒素原子、硫黄原子または酸素原子に置き換わっていてもよく、炭素原子が窒素原子で置き換わっている場合には、該窒素原子は、適宜低級アルキル基で置換されていてもよい）を形成するか、または、

R^4 およびそれが結合する窒素原子が環Aと一体となって、8乃至16員の含窒素縮合二環系（該含窒素縮合二環系を構成する1個以上の炭素原子は、それぞれ独立して、適宜窒素原子、硫黄原子または酸素原子に置き換わっていてもよく、炭素原子が窒素原子で置き換わっている場合には、該窒素原子

は、適宜 1 個または 2 個の低級アルキル基で置換されていてもよい) を形成し、 R^5 は、水素、低級アルキル基もしくはシクロアルキル基であり；

R^2 または R^3 は、それぞれ互いに独立して、ハロゲン、OH、COOH、 SO_3H 、 NO_2 、SH、 NR^aR^b 、 $-O-$ 低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、クロロメタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基または 2-テトラヒドロピラニルオキシ基、アセトキシ基、ハロゲン、ヒドロキシ基、およびヒドロキシ基の保護基で保護されたヒドロキシ低級アルキル基から選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい）であり；

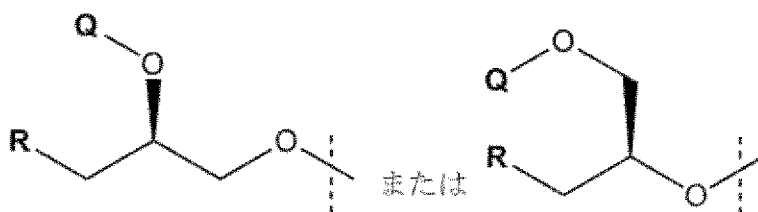
R^a および R^b は、それぞれ互いに独立して、水素または低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される 1 個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）であり；

m は 0～2 の整数であり；

n は 0～2 の整数であり；

ただし、前記の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 の定義にかかわらず、該 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 の少なくとも 1 つが、式：

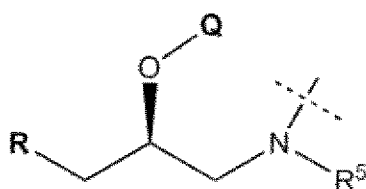
[化38]



で示される基であるか、あるいは

該 R^1 が、式：

[化39]



(式中、 R^5 は前記の通りである)で示される基であり；

ここで、置換基Qは、フッ素アニオンの求核置換反応に対して耐性を示す酸性またはアルカリ性条件下で除去できるヒドロキシ基に対する保護基であり、また、置換基Rは、フッ素アニオンの求核置換反応に対して脱離基として働く官能基であり；そして、

点線が交差する線はいずれも上記一般式I'の他の構造部分との結合手を意味する。]

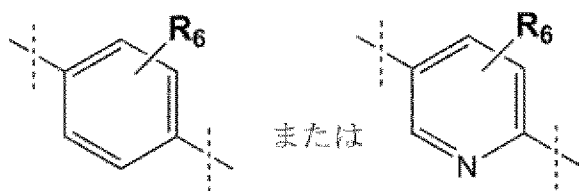
で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

項[34] フッ素アニオンの求核置換反応に対して耐性を示す酸性またはアルカリ性条件下で除去できるヒドロキシ基に対する保護基が、2-テトラヒドロピラニル)基、メトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基、エトキシエチル基、アセチル基、またはピバロイル基の何れかであり、そして、フッ素アニオンの求核置換反応に対して脱離基として働く官能基が、p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、クロロメタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基の何れかである、

項[33]に記載の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

項[35] Aが、式：

[化40]



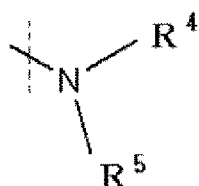
で示されるいずれかの環状の基であって、

環Aが、非置換であるか、あるいは R^6 （式中、該 R^6 は、ハロゲンおよびーOー低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）からなる群から独立して選択される1個以上の置換基である

) で置換されており；

R¹が、式：

[化41]

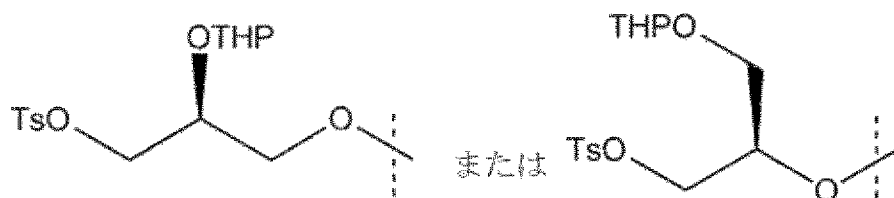


で示される基であり、式中、

R⁴およびR⁵が、それぞれ互いに独立して、水素、低級アルキル基（該アルキル基は独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）もしくはシクロアルキル基であり；

R²が、式：

[化42]



で示される基であり；

mが1の整数であり；

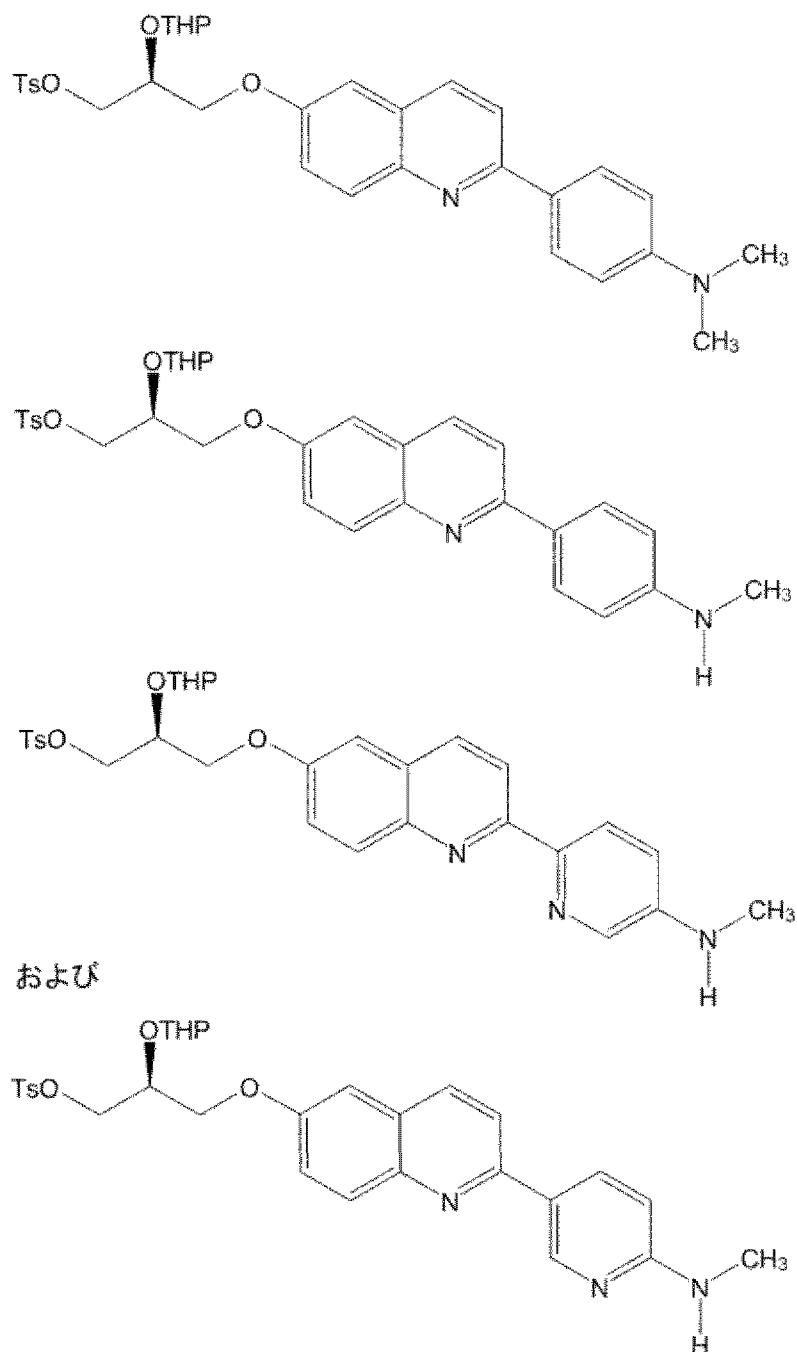
nが0の整数であり；そして、

上記点線が交差する線はいずれも前記一般式I'の他の構造部分との結合手を意味する。]

で示される、項〔33〕記載の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

項〔36〕 下記化合物：

[化43]



からなる群から選ばれる、項 [3 3] 乃至 [3 5] のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[0033] 項 [3 7] 標識された項 [7] 乃至 [1 4] のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を作成するためのキットであって、項 [3 3] 乃至 [3 6] のいずれか 1 項に記載の化合物、また

はその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物、
 標識化剤またはそれを調整するための試薬、溶剤、
 標識合成や製剤化で使用する容器や器具（注射器、三方活栓、注射針、固相
 抽出カートリッジ、滅菌フィルター等）および
 所望により、標識化を実施するための説明書
 を含むキット。

項〔38〕 標識化剤が、放射性核種もしくは陽電子放出核種のいずれか1
 種またはそれらを含む剤である、項〔37〕に記載のキット。

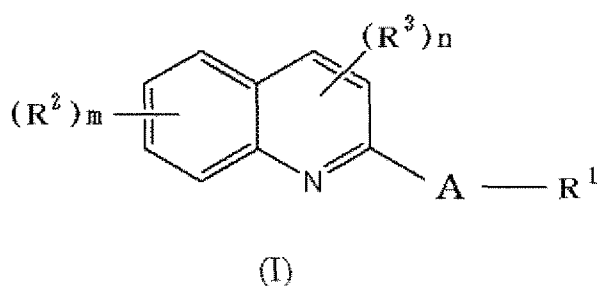
項〔39〕 放射性核種が γ 線放射性核種である、項〔37〕に記載のキッ
 ト。

項〔40〕 標識化剤として陽電子放出核種が、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 、
 $^{34\text{m}}\text{Cl}$ 、 ^{76}Br 、 ^{45}Ti 、 ^{48}V 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{66}Ga 、 ^{89}Zr 、 $^{94\text{m}}\text{Tc}$ および ^{124}I からなる群より選択されるものである、
 項〔37〕に記載のキット。

項〔41〕 陽電子放出核種が ^{11}C または ^{18}F である、項〔40〕に記載の
 キット。

[0034] 項〔42〕 項〔1〕に記載の式（1）：

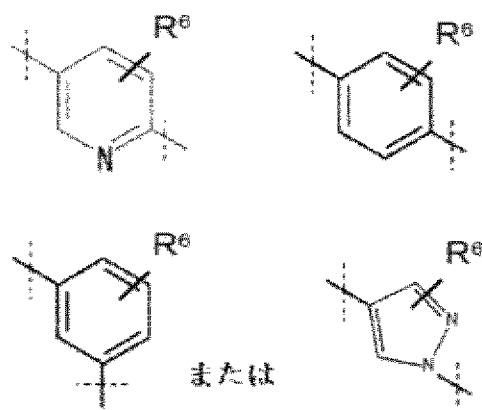
[化44]



[式中、

Aは、式：

[化45]

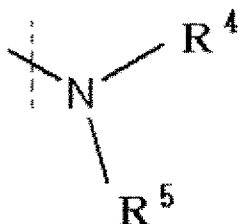


で示されるいずれかの環状の基であって、

環Aは、非置換であるか、あるいは R^6 （式中、該 R^6 は、ハロゲン、OH、COOH、SO₃H、NO₂、SH、NR^aR^b、低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）、およびーOー低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）からなる群から独立して選択される1個以上の置換基である）で置換されており；

R¹は、ハロゲン、ーC(=O)ー低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、NR^aR^b、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）、低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）、ーOー低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）または式：

[化46]



で示される基であり、式中、

R^4 および R^5 は、それぞれ互いに独立して、水素、低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）もしくはシクロアルキル基であるか、または、 R^4 、 R^5 およびそれらがそれぞれ結合する窒素原子が互いに一体となって、3乃至8員の含窒素脂肪族環（該含窒素脂肪族環を構成する1個以上の炭素原子はそれぞれ独立して、適宜窒素原子、硫黄原子または酸素原子に置き換わっていてもよく、炭素原子が窒素原子で置き換わっている場合には、該窒素原子は、適宜低級アルキル基で置換されていてもよい）を形成するか、または、

R^4 およびそれが結合する窒素原子が環Aと一体となって、8乃至16員の含窒素縮合二環系（該含窒素縮合二環系を構成する1個以上の炭素原子は、それぞれ独立して、適宜窒素原子、硫黄原子または酸素原子に置き換わっていてもよく、炭素原子が窒素原子で置き換わっている場合には、該窒素原子は、適宜1個または2個の低級アルキル基で置換されていてもよい）を形成し、 R^5 は、水素、低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）もしくはシクロアルキル基であり；

R^2 または R^3 は、それぞれ互いに独立して、ハロゲン、OH、COOH、SO₃H、NO₂、SH、NR^aR^b、低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）または—O—低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる

群から選択される 1 個以上の置換基で適宜置換されていてもよい) であり ;

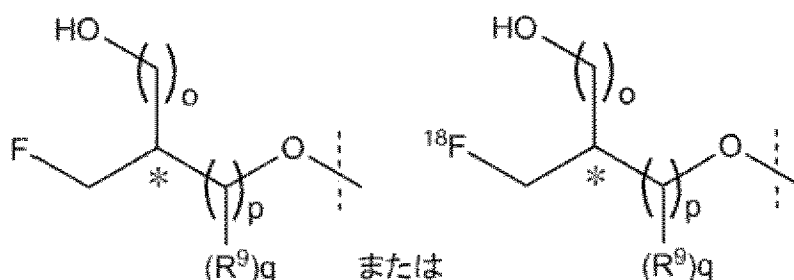
R^a および R^b は、それぞれ互いに独立して、水素または低級アルキル基 (該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される 1 個以上の置換基で適宜置換されていてもよい) であり ;

m は 0 ~ 4 の整数であり ;

n は 0 ~ 2 の整数であり ;

ただし、前記の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 に係る定義にかかわらず、該 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 の少なくとも 1 つが、式 :

[化47]



で示される基であり、式中、

各 R^9 は互いに独立して、低級アルキル基 (該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される 1 個以上の置換基で適宜置換されていてもよい) であり ;

o は 0 ~ 1 の整数であり ;

p は 0 ~ 1 の整数であり ;

q は 0 ~ 2 の整数であり ;

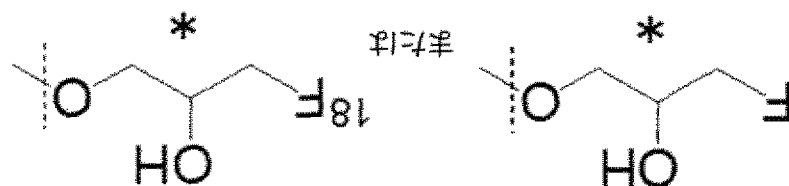
記号 * は不斉中心であり ; そして、

点線が交差する線はいずれも上記一般式 (I) の他の構造部分との結合手を意味する。]

で示されるラセミ体化合物を光学活性カラムを用いて、一方の対象体として項 [1] 乃至 [3] のいずれか 1 項に記載の光学活性な化合物に分離する方法。

項 [4 2 a] 前記の該 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 の少なくとも 1 つが、式 :

[化48]



式中、記号*は不斉中心である、

項 [42] に記載の分離する方法。

[0035] 項 [43] 標識化剤を用いる化学合成法または同位体交換法により、項 [

7]乃至[14]のいずれか1項に記載の化合物を標識合成する製造方法。

項 [44] 項 [33]乃至[36]のいずれか1項に記載の化合物を含有

する溶液を¹⁸Fフニオンを担持したイオン交換樹脂と接触させることによっ

て、¹⁸Fで標識化された項 [7]乃至[14]のいずれか1項に記載の化合

物を合成する、項 [42] 記載の製造方法。

項 [45] 項 [33]乃至[36]のいずれか1項に記載の化合物を標識

前駆体として、それと¹⁸Fフニオンを用いて¹⁸Fで標識化された項 [7]乃

至[14]のいずれか1項に記載の化合物を合成する製造方法。

項 [46] ¹⁸Fフニオンを無水高極性溶媒 (例えば、DMSO、アセトニ

トリル、DMFなど) 中で加温して反応させることにより、当該化合物に求

核置換反応によって¹⁸Fを導入し、続いて酸性もしくはアルカリ性条件下で

水酸基の保護基を除去することを特徴とする項 [45] 記載の製造方法。

発明の効果

[0036]

本発明によれば、タウに対する特異性が高く、良好な感度にてタウをイメ

ージングでき、しかも脳移行性が高く、骨集積性が低いあるいは認められ

ず、毒性が低いあるいは認められない、極めて安全性の高い化合物、およ

びその前駆体が提供される。したがって、本発明の化合物を用いて、タウオ

パチーの診断、治療および/または予防を行うことができる。また、本発明

によれば、タウオパチーの画像診断、特に陽電子放射断層撮影法 (PET)

を用いた画像診断も可能となる。したがって、本発明により、タウオパチー

、特にアルツハイマー病の早期における正確な診断、効果的な治療および予防が可能となる。

図面の簡単な説明

[0037] [図1]図1は、アルツハイマー病における臨床像と病理像の乖離を示す図である。井原康夫、荒井啓行 著：アルツハイマー病、朝日新聞社、2007、東京、より引用、一部改変。80歳でのアルツハイマー病発症では50歳から $A\beta$ の蓄積が始まり60歳ではすでにプラトーに達している。一方、タウは70歳から年齢依存的に蓄積が進行する。

[図2]図2は、これまでに開発されたアミロイドイメージング用PETプローブを例示する図である。

[図3]図3は、アルツハイマー病における $A\beta$ 蓄積とタウ蓄積のステージを示す図である。Braak & Braak: Neurobiol aging, 18, 351-357, 1997より引用、一部改変。非特許文献6の症例7および8の死亡後のBraakのステージを見てみると、 $A\beta$ 蓄積はCases devoid of amyloid（またはステージ A）と考えられたが、一方タウ蓄積はステージ VIであった。すなわち両症例においては $A\beta$ 蓄積は軽度以下であるが、タウは最も蓄積レベルの高いステージ VIであったことを意味している。

[図4]図4は、アルツハイマー病におけるアミロイド（ないしは $A\beta$ ）とタウの関係（本発明者ら提唱）を示す図である。上、中および下段に示すように、アミロイド蓄積がそれほど多くない場合でも、タウ蓄積が閾値に達するとMCI、アルツハイマー病が発症し、またアミロイド蓄積が極めて多くても、タウ蓄積が閾値に達しない場合、MCI、アルツハイマー病は発症しない。つまり、アミロイド蓄積の多寡は、MCI、アルツハイマー病発症には関係なく、タウ蓄積がこれを規定する。言い換えると、アミロイド（ないしは $A\beta$ ）には閾値がなく、タウには閾値がある、ということである。

[図5]図5は、本発明に係る化合物（S体）と対照化合物（R体）を用い、アルツハイマー病患者の海馬切片におけるオートラジオグラフィ画像を撮像

[0039] 本明細書において、「低級アルキル基」とは、炭素数1乃至6の直鎖または分岐を有するアルキル基を意味し、具体的には、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、1，1-ジメチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、ヘキシル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、

ンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。低級アルコキシは、-O-低級アルキルを意味する。

該低級アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上（例えば、1～3個）の置換基で適宜置換されていてもよい。

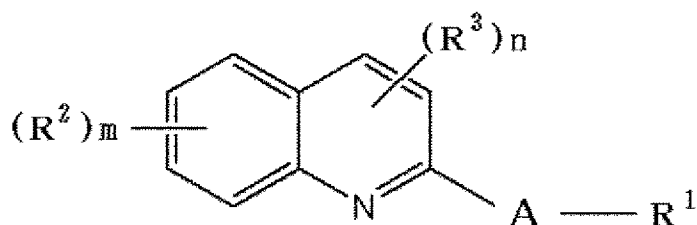
[0040] 本明細書において、「シクロアルキル基」とは、炭素数3乃至7の環状アルキル基を意味し、具体的には、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基が挙げられる。

[0041] 本明細書において、「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。

[0042] 本明細書において、「タウ蛋白」、「タウ」は同義である。また、本明細書において、「アミロイドベータ蛋白」、「アミロイドβ蛋白」、「Aβ蛋白」、「アミロイドベータ」、「アミロイドβ」、「Aβ」は同義である。

[0043] 本発明に係る式(1)

[化49]

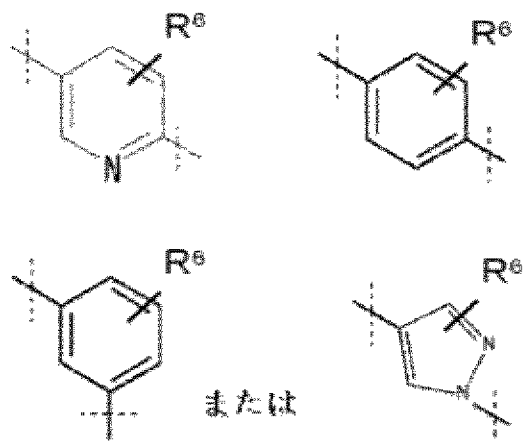


(I)

〔式中、各記号は前記に同じ〕で表される化合物について、さらに、具体的に開示するために、式(1)において用いられる各種記号について、具体例を挙げて説明する。

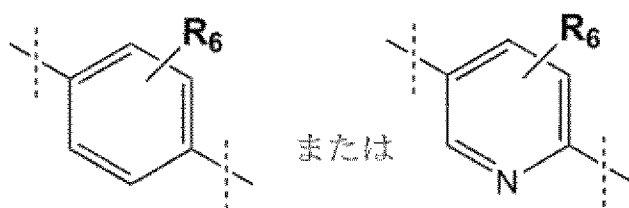
[0044] 環Aは、式：

[化50]



であり、ここで、点線が交差する線はいずれも上記一般式（I）の他の構造部分との結合手を意味する。すなわち、ピリジン環の2位および5位に存在する結合手は、それぞれ上記一般式（I）のR¹-A-部分およびキノリン環と結合する。また、ピラゾール環の1位および4位に存在する結合手は、それぞれ上記一般式（I）のR¹-A-部分およびキノリン環と結合する。環Aは、好ましくは式：

[化51]



で示されるいずれかの環状の基である。

環Aは非置換であるか、あるいは1～4個（好ましくは1個）の置換基R⁶で置換されている。

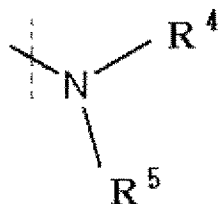
[0045] 該R⁶は、ハロゲン、OH、COOH、SO₃H、NO₂、SH、NR^aR^b、低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒド

ロキシ基からなる群から選択される 1 個以上（好ましくは 2 個またはそれ以上）の置換基で適宜置換されていてもよい）、およびーOー低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される 1 個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）からなる群から独立して選択される 1 個以上（好ましくは 1 個）の置換基である。好ましく、該 R^6 は、ハロゲンおよびーOー低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される 1 個以上（好ましくは 2 個）の置換基で適宜置換されていてもよい）からなる群から独立して選択される 1 個以上（好ましくは 1 個）の置換基である。該 R^6 が示す「低級アルキル基」とは、前記定義の低級アルキル基と同様の基を意味し、中でも、炭素数 1 乃至 5 の直鎖または分岐を有するアルキル基、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、1, 1-ジメチルプロピル基が好ましく、該アルキル基は、それぞれ独立して、1 個のハロゲンおよび 1 個のヒドロキシ基から選択される置換基で置換されていてもよい。

より好ましくは、該環 A は、非置換であるか、あるいはフッ素、（3-フルオロ-2-ヒドロキシ）プロポキシ基、または（3-フルオロ-2-ヒドロキシ）-1, 2-ジメチルプロポキシ基から選択される 1 個の置換基で置換されている。

[0046] R^1 は、ハロゲン、 $-C(=O)-$ 低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、 NR^aR^b 、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される 1 個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）、低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される 1 個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）、ーOー低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される 1 個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）または式：

[化52]



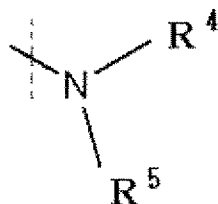
で示される基であり、式中、

R^4 および R^5 は、それぞれ互いに独立して、水素、低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）もしくはシクロアルキル基であるか、または、 R^4 、 R^5 およびそれらがそれぞれ結合する窒素原子が互いに一体となって、3乃至8員の含窒素脂肪族環（該含窒素脂肪族環を構成する1個以上の炭素原子はそれぞれ独立して、適宜窒素原子、硫黄原子または酸素原子に置き換わっていてもよく、炭素原子が窒素原子で置き換わっている場合には、該窒素原子は、適宜低級アルキル基で置換されていてもよい）を形成するか、または、

R^4 およびそれが結合する窒素原子が環Aと一体となって、8乃至16員の含窒素縮合二環系（該含窒素縮合二環系を構成する1個以上の炭素原子は、それぞれ独立して、適宜窒素原子、硫黄原子または酸素原子に置き換わっていてもよく、炭素原子が窒素原子で置き換わっている場合には、該窒素原子は、適宜1個または2個の低級アルキル基で置換されていてもよい）を形成し、 R^5 は、水素、低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）もしくはシクロアルキル基である。

好ましくは、該 R^1 が、式：

[化53]



で示される基であり、式中、

R^4 および R^5 は、それぞれ互いに独立して、水素、低級アルキル基（該アルキル基は独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）もしくはシクロアルキル基である。

[0047] R^4 および R^5 が示す「低級アルキル基」とは、前記定義の低級アルキル基と同様の基を意味し、中でも、炭素数1乃至3の直鎖または分岐を有するアルキル基、つまりメチル基、エチル基、プロピル基が好ましく、該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい。

[0048] R^4 および R^5 が示す「シクロアルキル基」とは、前記定義のシクロアルキル基と同様の基を意味し、中でも、好ましくは炭素数3のシクロアルキル基、つまりシクロプロピル基を挙げられる。

[0049] 特に、 R^4 が水素であって、 R^5 が低級アルキル基（メチル基、エチル基、またはプロピル基が好ましく、メチル基がより好ましい）であることが好ましい。

[0050] R^4 、 R^5 およびそれらがそれぞれ結合する窒素原子が互いに一体となって形成される、3乃至8員の含窒素脂肪族環（該含窒素脂肪族環を構成する1個以上の炭素原子はそれぞれ独立して、適宜窒素原子、硫黄原子または酸素原子に置き換わっていてもよく、炭素原子が窒素原子で置き換わっている場合には、該窒素原子は、適宜低級アルキル基で置換されていてもよい）としては、具体的には、例えば、式：

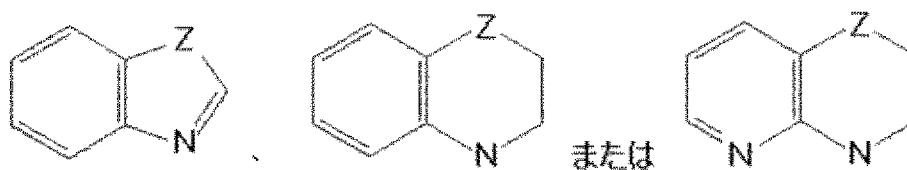
[化54]



〔式中、Zは、O、S、CH₂またはNR^oであり、R^oは、水素またはC 1－4アルキル基を示す〕で表される基等が挙げられ、これらのうち、モルホリノ基、ピペラジン基および4－メチルピペラジン基が好ましい。

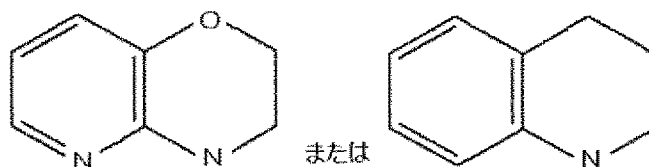
[0051] R⁴およびそれが結合する窒素原子が環Aと一体となって形成される、8乃至16員の含窒素縮合二環系（該含窒素縮合二環系を構成する1個以上の炭素原子は、それぞれ独立して、適宜窒素原子、硫黄原子または酸素原子に置き換わっていてもよく、炭素原子が窒素原子で置き換わっている場合には、該窒素原子は、適宜1個または2個の低級アルキル基で置換されていてもよい）としては、具体的には、例えば、式：

[化55]



〔式中、Zは、O、S、CH₂またはNR^oであり、R^oは、水素またはC 1－4アルキル基を示す〕で表される基等が挙げられる。これらのうち、式：

[化56]



が特に好ましい。

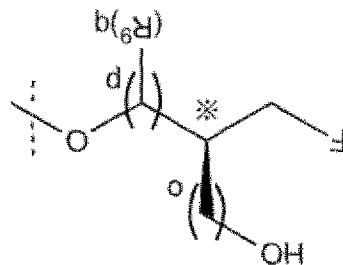
[0052] R²またはR³はそれぞれ互いに独立して、ハロゲン、OH、COOH、SO₃H、NO₂、SH、NR^aR^b、低級アルキル基（該アルキル基は、それぞ

れ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されている)、または-O-低級アルキル基 (該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されている) である。

[0053] 前記の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 に係る定義にかかわらず、該 R^1 、 R^2 、 R^3 、

R^6 の少なくとも1つは、式：

[化57]



(記号※は不斉炭素中心を示す。以下、本明細書において同じ)

で示される基であり、式中、

各 R^9 は互いに独立して、低級アルキル基 (該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されている) であり；

o は0～1の整数であり；

p は0～1の整数であり；

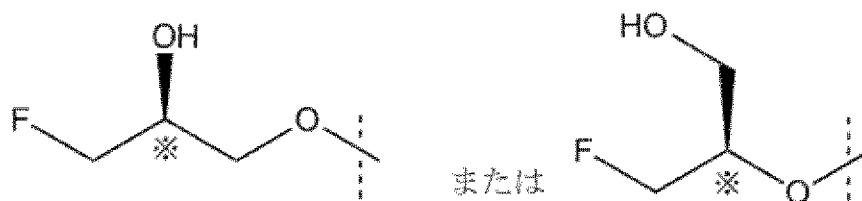
q は0～2の整数であり；そして、

上記点線が交差する線はいずれも上記一般式 (1) の他の構造部分との結合手を意味する。

該 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 の少なくとも1つ、例えば R^2 が、上記式中、 o が0～1の整数であり、 p が0～1の整数であって、そして q が0の整数である

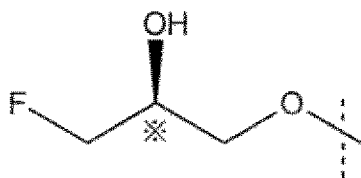
、下記式：

[化58]



で示される基であることが好ましい。下記式：

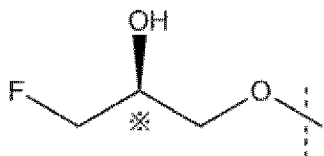
[化59]



で示される基であることがより好ましい。

なお、本発明の化合物は、下式の置換基：

[化60]



の不斉炭素をキラル中心としたS体であることを特徴として有する。

[0054] R^a および R^b は、それぞれ互いに独立して水素または低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）である。好ましい R^a および R^b は水素である。

m は0～4の整数であり、好ましくは1である。

n は0～2の整数であり、好ましくは0である。

[0055] 式(1)の化合物は、実施例にも示すように、タウに対する特異性が高く、しかも脳移行性が高く、さらに、タウに結合しない化合物は速やかに脳内から消失する。また式(1)の化合物は、骨集積性が低いかあるいは認められず、毒性が低いかあるいは認められない、極めて安全性の高い化合物である。したがって、式(1)の化合物をタウに対するプローブとして用いて、

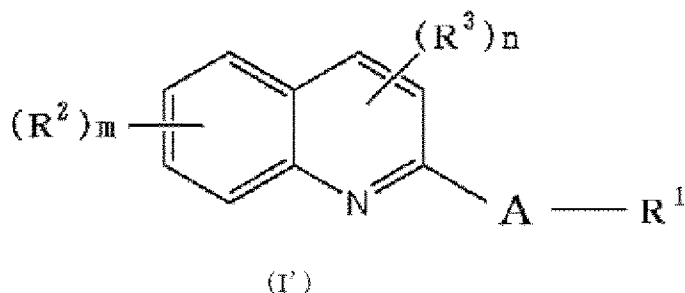
タウオパチーの診断を行うことができるほか、式（１）の化合物を用いてタウオパチーの治療および／または予防を行うことができる。特に、式（１）の化合物は、タウオパチーの画像診断、特にPETを用いた画像診断に適している。したがって、式（１）の化合物を用いて、タウオパチー、特にアルツハイマー病の早期における正確な診断、効果的な治療および予防が可能となる。

[0056] コンフォメーション病は特有の β シート構造を有する蛋白が蓄積することを特徴とする疾患であり、体内の種々の器官や組織への不溶性原線維性蛋白の沈着を特徴とする種々の疾病がある。これらの疾病には、アルツハイマー病、ピック病、進行性核上性麻痺（PSP）、皮質基底核変性症、プリオン病、レビー小体病、パーキンソン病、ハンチントン病、球脊髄性筋萎縮症、歯状核・淡蒼球ルイ体萎縮症、脊髄・小脳変性症、マシャド・ジョセフ病（Machado-Joseph Disease）、筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)）、ダウン症候群、ピック病、17番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症（FTDP-17 (Frontotemporal Dementia and Parkinsonism linked to Chromosome 17)）、辺縁系神経原線維変化痴呆（LNTD (Limbic Neurofibrillary Tangle Dementia)）、スダン好性白質ジストロフィー（Sudanophilic Leukodystrophy）、アミロイドーシス等が含まれる。

本発明において、コンフォメーション病は、好ましくは、タウ蛋白の脳内蓄積を主徴とする疾病（タウオパチー）を意味する。タウオパチーには、アルツハイマー病、ピック病、進行性核上性麻痺（PSP）、皮質基底核変性症などが含まれる。

[0057] 本発明の式（１）の化合物の前駆体である式（１'）：

[化61]



[式中、各記号は前記に同じ] で表される化合物について、さらに、具体的に開示するために、式 (I') において用いられる各種記号について具体例を挙げて説明する。なお、A および R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 の定義は、式 (I) における定義と同じであり、具体的な構造の例は上で説明したとおりである。

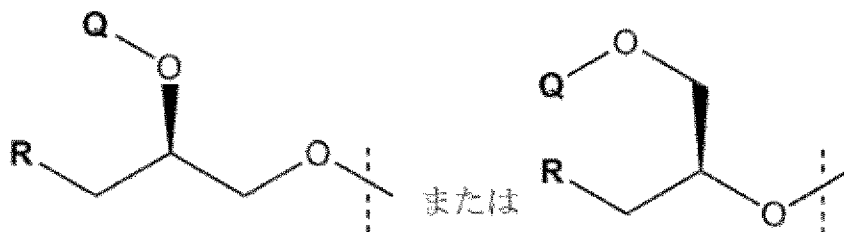
[0058] ただし、前記の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 の定義にかかわらず、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 の少なくとも一つは、 NR^aR^b (R^a および R^b は、上述した通りであるが、そのうち低級アルキル基である場合は、それぞれ独立して、p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、クロロメタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基または2-テトラヒドロピラニルオキシ基、アセトキシ基、ハロゲン、ヒドロキシ基、およびヒドロキシ基の保護基で保護されたヒドロキシ低級アルキル基から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい)、低級アルキル基(該アルキル基は、それぞれ独立して、p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、クロロメタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基または2-テトラヒドロピラニルオキシ基、アセトキシ基、ハロゲン、ヒドロキシ基、およびヒドロキシ基の保護基で保護されたヒドロキシ低級アルキル基から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい)、-O-低級アルキル基(該アルキル基は、それぞれ独立して、p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、クロロメタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基または2-テトラヒドロピラニルオキシ基、アセトキシ基、ハロゲン、ヒドロキシ基、およびヒ

ドロキシ基の保護基で保護されたヒドロキシ低級アルキル基から選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい)、およびーOー低級アルキル基ーOー低級アルキル基(該アルキル基は、p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、クロロメタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基のいずれか 1 個で置換されていてもよい)から選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい)から選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい)であり、

ここで好ましくは、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 の少なくとも 1 つは、ーOー低級アルキル基(該低級アルキル基は、それぞれ独立して、p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、クロロメタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基または 2-テトラヒドロピラニルオキシ基、アセトキシ基、ハロゲン、ヒドロキシ基、およびヒドロキシ基の保護基で保護されたヒドロキシ低級アルキル基から選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい)である。

[0059] より好ましくは、前記の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 の定義にかかわらず、該 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 の少なくとも 1 つは、式：

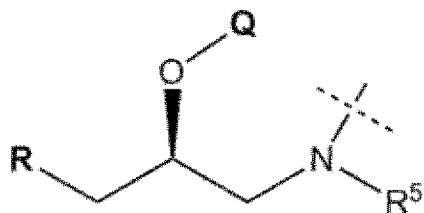
[化62]



で示される基であるか、あるいは

該 R^1 が、式：

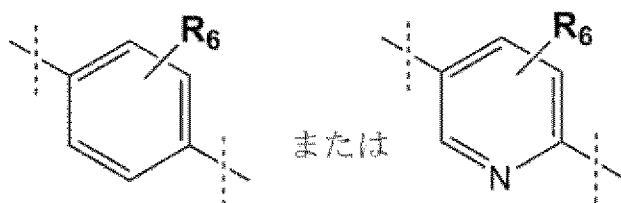
[化63]



(式中、 R^5 は前記の通りである)で示される基である。

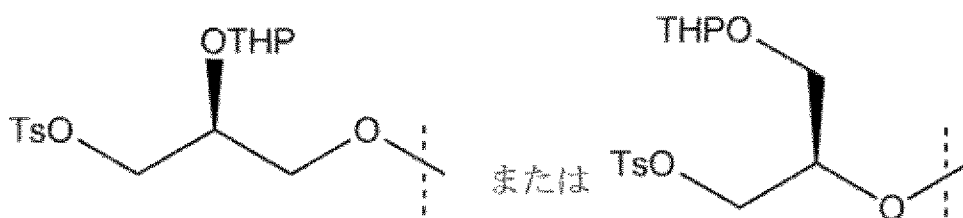
さらに好ましくは、Aが式：

[化64]



である場合において、該 R^2 が、式：

[化65]

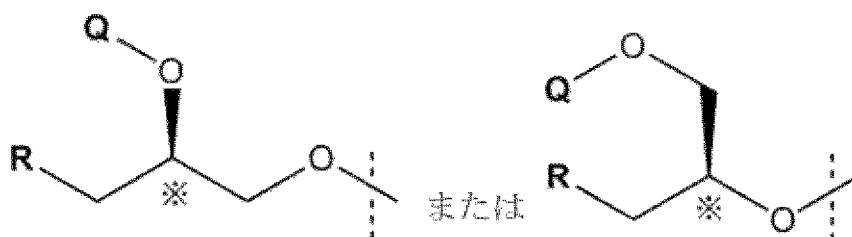


で示される基である。

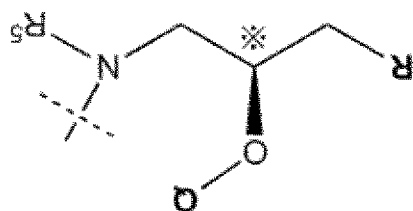
ここで、置換基Qは、フッ素アニオンの求核置換反応に対して耐性を示すとともに、酸性またはアルカリ性条件下で除去できるヒドロキシ基に対する保護基であり、例えば、2-テトラヒドロピラニル(2-THP)基、メトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基、エトキシエチル基、アセチル基、またはピバロイル基の何れかであり、また、置換基Rは、フッ素アニオンの求核置換反応に対して脱離基として働く官能基であり、例えば、p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、クロロメタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基の何れかである。

[0060] 本発明の式(1)の化合物の前駆体である式(1')は、置換基：

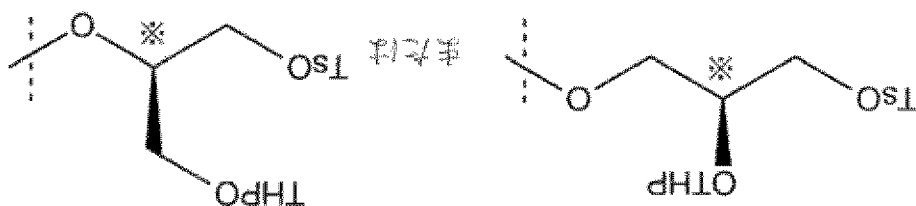
[化66]



[497]



[897]



[0061] m は $0 \sim 4$ の整数である。好ましくは、 m は 0 である。

式(1')の化合物は、式(1)の化合物の合成前駆体として使用するこ

者により知られており、容易に式(1)の化合物を得ることができる。

[0062] 本発明の化合物の塩も本発明に包含される。当該塩は、本発明によって提

供される式(1)または(1')で示される化合物を用いて、常法にしたが

。○て養育することである。

[0063] 具体的には、上記式(1)または(1')の化合物が、当該分子内に例え

ば、アミノ基、ピリジル基等に由来する塩基性基を有している場合には、当

該化合物を酸で処理することにより、相当する塩に変換することができる。

[0064] 当該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩、

ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐

酸塩、炭酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスル

ホソ酸塩、エタソルホソ酸塩等の低級アルキルアルホソ酸塩；ベンゼン

ルホソ酸塩、p-トルエソアルホソ酸塩等のアリールアルホソ酸塩；フマル

酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；およびグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸等の有機酸塩、である酸付加塩を挙げることができる。

[0065] また、本発明の化合物が酸性基を当該基内に有している場合、例えばカルボキシル基等を有している場合には、当該化合物を塩基で処理することによっても、相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。当該塩基付加塩としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、グアニジン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン等の有機塩基等の有機塩基塩、である塩基付加塩による塩が挙げられる。

[0066] さらに本発明の化合物は、遊離化合物またはその塩の任意の水和物または溶媒和物として存在してもよい。

[0067] 本明細書に記載の方法で本発明の化合物に変換する出発化合物および前駆体において、存在するアミノ、チオール、カルボキシルおよびヒドロキシ基のような官能基は、所望により、調製用有機化学において一般的な慣用の保護基で保護してよい。保護されたアミノ、チオール、カルボキシルおよびヒドロキシ基は、緩和な条件下で、分子骨格が破壊されるかまたは他の望ましくない副次反応が起こることなく、遊離アミノ、チオール、カルボキシルおよびヒドロキシ基に変換できるものである。

[0068] 保護基を挿入する目的は、所望の化学的変換を行うために使用する条件下で、反応成分との望ましくない反応から官能基を守るためである。特定の反応のための保護基の必要性および選択は、当業者に既知であり、保護すべき官能基の性質(ヒドロキシ基、アミノ基など)、該置換基がその一部である分子の構造および安定性、および反応条件に依存する。例えば、保護基として、テトラヒドロピラニルオキシ(OTHP)、メトキシメチル、アセチルオキシ(OAc)が挙げられる。保護基は、酸性条件下で脱離されるものが好ましい。

[0069] タウオパチーの診断においては、本発明の化合物を標識せずにプローブと

して用いることができる。例えば、生検試料に本発明の化合物を接触させて、染色される部分の有無を調べてもよい。しかしながら、標識した本発明の化合物をタウオパチーの診断用プローブとして使用するのが一般的である。標識には、蛍光物質、アフィニティー物質、酵素基質、放射性核種等がある。タウオパチーの画像診断には通常、放射性核種で標識したプローブを使用する。当該分野においてよく知られた方法により種々の放射性核種で本発明の化合物を標識することができる。例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{131}I 等は以前から使用されている放射性核種であり、インビトロでの利用が多い。画像診断プローブおよびその検出手段に求められる一般的要件としては、インビボで画像診断できること、患者へのダメージが少ないこと（特に、非侵襲的であること）、検出感度が高いこと、半減期が適当な長さであること（標識プローブ調製時間、診断時間が適当であること）等が挙げられる。そこで最近では、高い検出感度と物質透過性を示す γ 線を利用した陽電子断層撮影法（PET）または γ 線放出核種によるコンピューター断層撮影法（SPECT）が用いられるようになってきた。このうち、PETは、陽電子放出核種から正反対の方向に放射される2本の γ 線を1対の検出器により同時計数法により検出するので、解像力や定量性に優れた情報が得られるので好ましい。SPECT用には、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{67}Ga 、 ^{201}Tl 、 ^{123}I 、 ^{133}Xe 等の γ 線放出核種で本発明の化合物を標識することができる。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ および ^{123}I がSPECT用によく用いられている。PET用には ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 、 $^{34\text{m}}\text{Cl}$ 、 ^{45}Ti 、 ^{48}V 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{66}Ga 、 ^{76}Br 、 ^{89}Zr 、 $^{94\text{m}}\text{Tc}$ および ^{124}I 等の陽電子放出核種で本発明の化合物を標識することができる。陽電子放出核種のなかでも、半減期が適当であること、標識しやすさ等の点から、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F が好ましく、 ^{18}F および ^{11}C がより好ましく、 ^{18}F が特に好ましい。放射性核種、例えば、陽電子放出核種、 γ 線放出核種等の放射線放出核種での本発明の化合物の標識位置はいずれの位置であってもよいが、好ましい標識位置は化合物中のアルキル基および／フェニル環上である。このような標識された

本発明の化合物も本発明に包含される。例えば、本発明の化合物を ^{18}F で標識する場合、側鎖のいずれかの基が ^{18}F で標識されていてもよく、あるいは環上の水素が ^{18}F で置換されていてもよい。また、例えば、アルキル置換基のいずれかに含まれる水素を ^{18}F で置換してもよい。また、本発明の化合物を ^{11}C で標識する場合、側鎖のアルキル置換基のいずれかに含まれる炭素を ^{11}C で置換してもよい。なお、当業者には自明であるが、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ のmとは準安定状態の核異性体を示す。

本発明に係る化合物に用いられる放射性核種はサイクロトロンまたはジェネレーターと呼ばれる装置により産生される。当業者は、産生核種に応じた産生方法および装置が選択可能である。そのようにして産生された核種を用いて本発明の化合物を標識することができる。

[0070] これらの放射性核種で標識された標識化合物の製造方法は当該分野においてよく知られている。代表的な方法としては、化学合成法、同位体交換法および生合成法がある。化学合成法は従来から広く用いられており、放射性の出発物質を用いること以外は通常の化学合成法と本質的に変わらない。この方法により種々の核種が化合物に導入されている。同位体交換法は、簡単な構造の化合物中の ^3H 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等を複雑な構造の化合物中に移して、これらの核種で標識された複雑な構造の化合物を得る方法である。生合成法は、 ^{14}C 、 ^{35}S 等で標識した化合物を微生物等の細胞に与えてこれらの核種が導入された代謝産物を得る方法である。 ^{18}F の場合は、サイクロトロンにより高比放射能で大量に製造が可能なフッ素アニオンの化学形で標識合成に用いられることが多く、求核性を高めた ^{18}F アニオンの塩を標識化剤として、脱離基を有する化合物（標識前駆体）と求核置換反応を行うことで ^{18}F で標識化された本発明の化合物を得ることができる。該求核置換反応は、有機溶媒中で行うことが好ましく、無水高極性溶媒（例えば、 DMSO 、アセトニトリル、 DMF など）中で反応させることがより好ましい。反応温度は、特に限定されるものではないが、例えば室温から加温条件下であってよく、例えば使用する反応溶媒の沸点近くの高温が好ましい。反応時間は数分間から

数日間で行うことができ、例えば数分間から数時間で達成し得る。

該求核置換反応後に、得られた生成物中の水酸基の保護基を酸性もしくはアルカリ性条件下で除去することによって、目的の ^{18}F 標識化された化合物を得ることができる。

また、本発明の標識前駆体化合物を含有する溶液を ^{18}F -を担持したイオン交換樹脂と接触させることによって、 ^{18}F -で標識化された本発明の化合物を得てもよい。

[0071] 標識位置については、通常の合成と同様に合成スキームを目的に応じて設計することにより、所望位置に標識を導入することができる。かかる設計は当業者によく知られている。

[0072] また、例えば、比較的半減期の短い ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 等の陽電子放出核種を用いる場合、病院等の施設内の設置された（超）小型サイクロトロンから所望核種を得て、上記の方法により所望化合物を所定位置で標識して、即座に診断、検査、治療等に使用することも可能となっている。

[0073] これらの当業者に公知の方法により、本発明の化合物の所望位置に所望核種を導入して標識することができる。

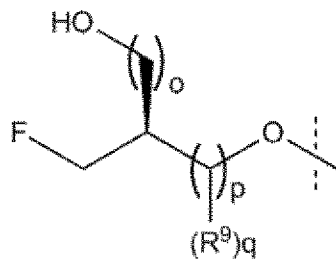
[0074] 本発明の標識化合物の対象への投与は局所的であってもよく、あるいは全身的であってもよい。投与経路としては、皮内、腹腔内、静脈、動脈、もしくは脊髄液への注射または輸液等があるが、疾病の種類、使用核種、使用化合物、対象の状態、検査部位の要因により選択できる。本発明プローブを投与して、タウ蛋白への結合および崩壊のための十分な時間経過後、PET、SPECT等の手段で検査部位を調べることができる。これらの手段は、疾病の種類、使用核種、使用化合物、対象の状態、検査部位等の要因に応じて適宜選択できる。

[0075] 放射性核種で標識された本発明の化合物の用量は、疾病の種類、使用核種、使用化合物、対象の年齢、身体的状態、性別、疾病の程度、検査部位等により様々である。特に、対象の被爆量については十分注意する必要がある。例えば、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F のごとき陽電子放出核種により標識された

本発明の化合物の放射エネルギーは、通常には、3.7メガベクレル乃至3.7ギガベクレル、好ましくは18メガベクレル乃至740メガベクレルの範囲である。

[0076] 本発明の化合物またはその塩もしくは溶媒和物には、以下に述べるタウオパチーの治療方法、診断方法、治療用組成物、診断用組成物、診断用キット、これらの組成物およびキットを製造するための使用、ならびにその他の使用に適しているが、式(Ⅰ)－(ⅤⅠ)の化合物に関する上記説明において例示した化合物またはその塩もしくは溶媒和物が好ましく、式(Ⅰ)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物に包含されるものが特に好ましい。また、本発明化合物のうち、式(Ⅰ)中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 または R^6 として、式：

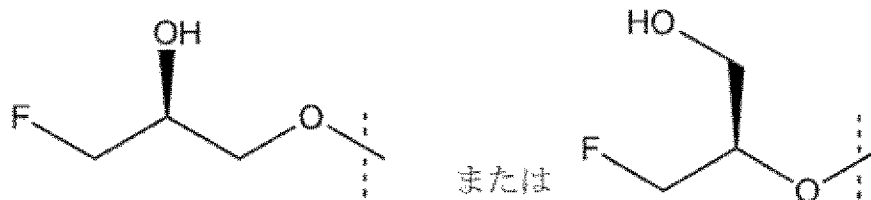
[化69]



(式中、各記号は前記に同じ)

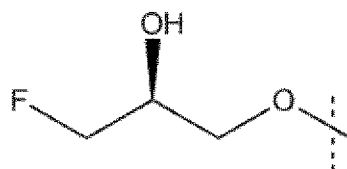
を有する化合物、好ましくは式：

[化70]



を有する化合物、特に好ましくは式：

[化71]



を有する化合物は、脳内への移行性に優れると同時に、結合しないものは脳内から速やかに消失する性質を有しするため、ポジトロン核種、好ましくは ^{18}F で標識した当該化合物は、PETにより脳内に蓄積したタウタンパク質を感度よく画像化するプローブとして適している。また、骨への集積が極めて低いか、ほとんど無く、人体への投与に適している。

[0077] 本発明は、本発明の化合物を含む、タウオパチーの画像診断用組成物を提供する。本発明組成物は、本発明の化合物および薬学的に許容される担体を含む。組成物中の本発明の化合物は標識されていることが好ましい。上記のごとき標識法は様々であるが、インビボでの画像診断用途には放射性核種（特にPET用には ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F のごとき陽電子放出核種）で標識されていることが望ましい。本発明組成物の形態は、その目的からすれば注射あるいは輸液可能な形態であることが好ましい。したがって、薬学的に許容される担体は液体であるものが好ましく、リン酸カリウム緩衝液、生理食塩水、リンゲル液、蒸留水等のごとき水性溶媒、あるいはポリエチレングリコール、植物性油脂、エタノール、グリセリン、ジメチルスルホキシド、プロピレングリコール等のごとき非水性溶媒があるが、これらに限らない。担体と本発明の化合物の配合比率は、適用部位、検出手段等に応じて適宜選択できるが、通常には10万対1乃至2対1の比率であり、好ましくは1万対1乃至10対1の比率である。また本発明組成物はさらに公知の抗菌剤（例えば、抗生剤等）、局所麻酔剤（例えば、塩酸プロカイン等）、バッファー（例えば、トリスー塩酸バッファー、ヘペスバッファー等）、浸透圧調節剤（例えば、グルコース、ソルビトール、塩化ナトリウム等）等を含含有していてもよい。

[0078] さらに本発明は、本発明の化合物を必須の構成成分として含む、タウオパチーの画像診断用キットを提供する。通常には、キットは、本発明の標識化合物またはその標識前駆体、それを溶解する溶剤、標識合成で使用する試薬またはその溶液、バッファー、浸透圧調節剤、抗菌剤、局所麻酔剤、溶解補助剤、放射線分解予防剤等の各成分を別個に、あるいはいくつかを一緒にし

てそれぞれの容器に入れたものをひとまとめにしたものである。本発明の化合物は未標識であっても、標識されていてもよい。未標識の場合、キットには本発明の標識前駆体が含まれ、その標識前駆体を用いて上記で説明したような通常の方法により、使用前に本発明の標識化合物を標識合成することができる。また、本発明の化合物は凍結乾燥粉末等の固形として提供してもよく、あるいは適当な溶媒中に溶解して提供してもよい。溶剤としては上述の本発明組成物に用いる担体と同様のものであってよい。また、バッファー、浸透圧調節剤、抗菌剤、局所麻酔剤等の各成分も上述の本発明組成物に使用するものと同様のものであってよい。容器は種々のものを適宜選択できるが、本発明の化合物への標識導入操作に適した形状とすることもでき、化合物の性質に応じて遮光性の材質のものとしてもよく、あるいは、患者への投与に便利のようにバイアル、または注射器等の形状とすることもできる。また、キットは、標識合成で使用する容器や器具類、例えばバイアル、注射器、三方活栓、注射針、固相抽出カートリッジ、滅菌フィルター等を適宜含んでもよい。さらに診断に必要な器具類、例えば、注射器、輸液セット、あるいはPET装置やSPECT装置に使用する器具等を適宜含んでもよい。通常、キットには説明書を添付する。

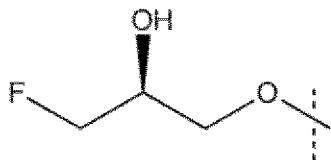
[0079] さらに、本発明の化合物がタウ蛋白に特異的に結合することから、本発明の化合物を未標識のまま、あるいは標識して、インビトロにて試料標本と接触させることにより、標本中のタウ蛋白の検出、定量等に使用することもできる。例えば、顕微鏡標本のタウ蛋白染色、試料中のタウ蛋白の比色定量、あるいはシンチレーションカウンターを用いたタウ蛋白の定量等に本発明の化合物を使用してもよい。顕微鏡標本の調製ならびに本発明の化合物を用いた染色は、当業者に知られた通常の方法により行うことができる。

[0080] 先にも述べたように、本発明の化合物はタウ蛋白に特異性が高い。したがって、本発明の化合物は、例えば、タウ蛋白蓄積性疾患の研究あるいは生前または死後における診断等に有用であり、例えば、アルツハイマー病患者脳の神経原線維変化の染色剤として有用と考えられる。本発明の化合物を用い

た標本、例えば脳切片の染色は、当業者に知られた通常の方法で行うことができる。

[0081] 上述のごとく、本発明化合物のうち、特に式(1)中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 または R^6 として、式：

[化72]



を有する化合物は、脳内への移行性に優れると同時に、結合しないものは脳内から速やかに消失して脳蓄積性が低く、また骨への集積が極めて低いか、ほとんどない。したがって、これらの本発明の化合物は極めて安全なタウオパチー診断プローブであるばかりでなく、後述のような治療薬または予防薬として用いた場合にも安全性が高い。

[0082] したがって、本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む試料中のアミロイド β 蛋白、および特にタウの染色用組成物、ならびに本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を必須の構成成分として含む、試料中のアミロイド β 蛋白、および特にタウの染色用キットに関する。さらに、本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を用いることを特徴とする試料中のアミロイド β 蛋白、および特にタウの染色方法にも関する。これらの染色に適した試料は、脳切片である。

[0083] 上述のごとく、 β シート構造をとったアミロイド β 蛋白やタウに神経細胞毒性がみられることが判明している。本発明の化合物は、 β シート構造をとったアミロイド β 蛋白、とりわけタウに特異的に結合するので、その神経細胞毒性を抑制すると考えられる。したがって、本発明の化合物は、蛋白自身が β シート構造をとることによって病因、とりわけタウオパチー、例えばアルツハイマー病の治療薬または予防薬になると考えられる。

[0084] したがって、本発明は、

式（１）の化合物またはその塩もしくは溶媒和物を投与することを特徴とするアミロイドβ蛋白蓄積性疾患、および特にタウオパチーの治療および／または予防方法；

式（１）の化合物またはその塩もしくは溶媒和物を用いることを特徴とするアミロイドβ蛋白蓄積性疾患、および特にタウオパチーの診断方法；ならびに

アミロイドβ蛋白蓄積性疾患、および特にタウオパチーの治療、予防または診断するための組成物またはキットを製造するための式（１）の化合物またはその塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

[0085] かかる医薬組成物の形態は特に限定されないが、液体処方が好ましく、特に注射用処方が好ましい。かかる注射用処方を脳内に直接注入することもでき、あるいは、実施例に示すように本発明の化合物は血液／脳関門透過性が高いので、上記医薬組成物を静脈注射または静脈点滴用に処方して投与することもできる。かかる液体処方の調製は当該分野にて、公知の方法で行うことができる。溶液の調製は、例えば、本発明の化合物を適当な担体、注射用水、生理食塩水、リンゲル液等に溶解し、フィルター等で滅菌し、その後、適当な容器、例えば、バイアルまたはアンプルに充填する。また、溶液を凍結乾燥させ、使用時に適当な担体で再度溶液に復元することも可能である。懸濁液の調製は、例えば、本発明の化合物を例えばエチレンオキサイドにさらすことにより滅菌し、次いで、滅菌済み液体担体に懸濁することにより行うことができる。

[0086] かかる医薬組成物を液体処方、特に注射用処方として用いる場合、本発明に係るキノリン誘導体に溶解補助剤を加えて、注射剤とすることができる。

[0087] 該溶解補助剤としては、当該技術分野で用いられる非イオン界面活性剤、陽イオン界面活性剤、両性界面活性剤等を用いることができる。これらのうち、溶解補助剤としては、ポリソルベート８０、ポリエチレングリコール、エタノールまたはプロピレングリコールが好ましく、ポリソルベート８０が

より好ましい。

[0088] 上記治療方法、予防方法、および使用における本発明の化合物のヒト対象への投与量は、患者の病状、性別、年齢、体重等に左右されるが、一般的には、体重70kgの成人の場合、1日あたり0.1mg乃至1g、好ましくは1mg乃至100mg、より好ましくは5mg乃至50mgである。一定期間かかる投与量で処置を行い、結果により投与量を増減することができる。

[0089] さらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、コンフォメーション病、特にタウオパチーの診断プローブとして、好ましくは放射線核種にて標識された画像診断プローブとしても使用できる。さらに、本発明の化合物は、コンフォメーション病、特にタウオパチーの治療および／または予防にも効果を有する。

[0090] したがって、本発明は、

コンフォメーション病、特にタウオパチーの画像診断プローブとして使用される本発明の化合物またはその塩もしくは溶媒和物；

本発明の化合物またはその塩もしくは溶媒和物を含むコンフォメーション病、特にタウオパチーの画像診断用組成物またはキット；

本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および薬学的に許容される担体を含有する、コンフォメーション病、特にタウオパチーの予防および／または治療用医薬組成物；

本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を用いることを特徴とする、コンフォメーション病、特にタウオパチーの診断方法；

コンフォメーション病、特にタウオパチーを診断するための、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用；

本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを特徴とする、コンフォメーション病、特にタウオパチーの予防および／または治療方法；

コンフォメーション病、特にタウオパチーを予防および／または治療するための、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用；ならびに

コンフォメーション病、特にタウオパチーを予防および／または治療するための医薬組成物の製造における、本発明の化合物の使用にも関する。

[0091] 上記治療方法および予防方法における本発明の化合物のヒト対象への投与量は、上述のとおりである。

[0092] さらに、本発明は、本発明の化合物、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を作製するためのキットであって、本発明の化合物、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物、標識化剤、および所望により、標識を実施するための説明書を含むキットを提供する。例えば、標識化剤は放射性核種、または陽電子放出核である。例えば、放射性核種は γ 線放出核種である。例えば、陽電子放出核は、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 、 $^{35\text{m}}\text{Cl}$ 、 ^{76}Br 、 ^{45}Ti 、 ^{48}V 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{66}Ga 、 ^{89}Zr 、 $^{94\text{m}}\text{Tc}$ および ^{124}I からなる群より選択されるものである。好ましくは、陽電子放出核は ^{11}C または ^{18}F である。標識化剤とは、化合物を標識するために標識核種が適当な化学形を有する薬剤であり、当業者に公知である。

実施例

[0093] 以下に本発明の代表的化合物例とその合成例、参考例及び化合物の使用例を示す。なお、これらはあくまで本発明の実施形態の例示に過ぎないことをここに付記する。

[0094] まず、本発明に係る代表的な化合物は以下の通りである。

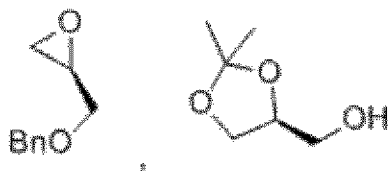
[表1]

THK-5105S	
THK-5121S (間体、標識前駆体)	
THK-5117S	
THK-5119S (中間体、標識前駆体)	
THK-5151S	
THK-5152S (中間体、標識前駆体)	

[0095] 次に、本発明の化合物の一般的な合成法を以下に示すが、かかる合成法に限定されるものではない。

本発明の光学活性な化合物は、本発明の化合物の光学活性を有するキラルシントンをを用いることによって、立体特異的に本発明の化合物を得ることができる。以下に、本発明の化合物の製造に用いることができるキラルシントンの例を示す。

[化73]



かかるキラルシントンは、有機化学分野における一般的な化学合成法を用いて製造することができ、あるいは、市販の試薬として入手することができる。

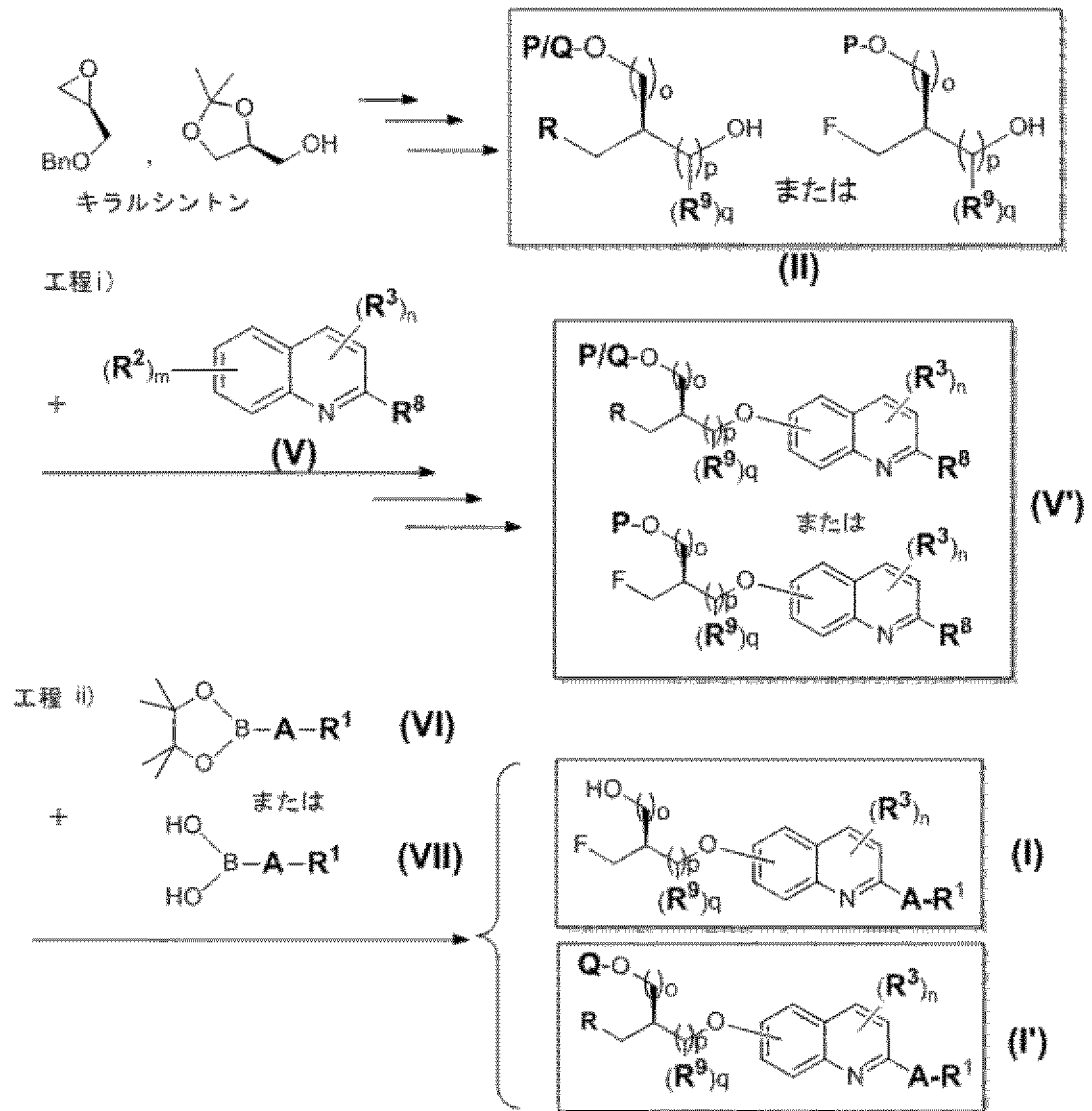
[0096] 下記に本発明の化合物の一般的な製法の例を示す。

まず、キラルシントンをを用いて、本発明の化合物における光学活性を供与する式(11)の化合物へ誘導化する。

次に、当該式(11)の化合物は、式(V)の化合物と反応させて、式(V)の中間体化合物を製造する(工程i))。なお、キラルシントンと式(V)の化合物の結合反応工程を行い、得られた化合物のキラル側鎖の構造を変換して、式(V')の化合物を製造しても良い。

更に、式(V)の中間体化合物を製造後に、式(V1)または式(V11)で示される-A-R¹基を供するホウ素化合物と反応させた後、目的の式(1)または式(1')で示される化合物を製造することができる(工程ii))。

[化74]



P: ヒドロキシ基の保護基

Q: フッ素アニオンの求核置換反応に対して耐性を示す酸性またはアルカリ性条件下で除去できるヒドロキシ基に対する保護基

R: フッ素アニオンの求核置換反応に対して脱離基として機能する官能基

上記製法中、各反応工程における操作は、有機化学分野において一般的に知られる反応条件（例えば、試薬、反応温度、反応時間）に従って行うことができる。

[0097] 別法としては、上記製法における工程 i) と工程 ii) との反応順序を逆にして行うことができる。

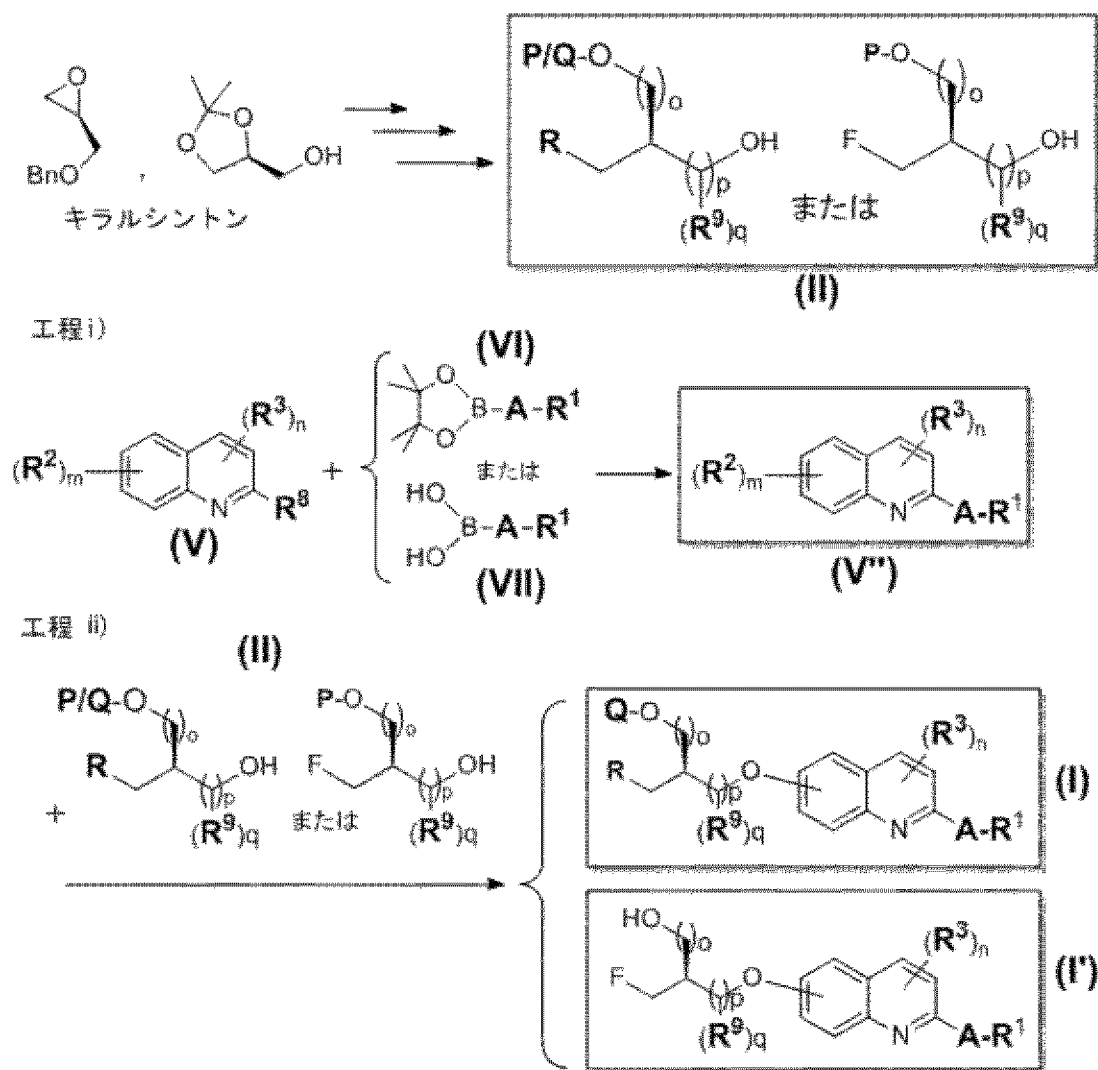
まず、キラルシントンをを用いて、本発明の化合物における光学活性を供与

する式 (I I) の化合物へ誘導化する。

次に、式 (V) の化合物を式 (V I) または式 (V I I) で示される $-A-R^1$ 基を供するホウ素化合物と反応させて、式 (V' ') の中間体化合物を製造する (工程 i)) 。

更に、式 (V' ') の中間体化合物を、式 (I I) の化合物と反応させて、目的の式 (I) または式 (I') で示される化合物を製造することができる (工程 ii)) 。

[化75]



P: ヒドロキシ基の保護基

Q: フッ素アニオンの求核置換反応に対して耐性を示す酸性またはアルカリ性条件下で除去できるヒドロキシ基に対する保護基

R: フッ素アニオンの求核置換反応に対して脱離基として機能する官能基

上記製法中、各反応工程における操作は、有機化学分野において一般的に知られる反応条件（例えば、試薬、反応温度、反応時間）に従って行うことができる。なお、キラルシントソとして式：

[化76]



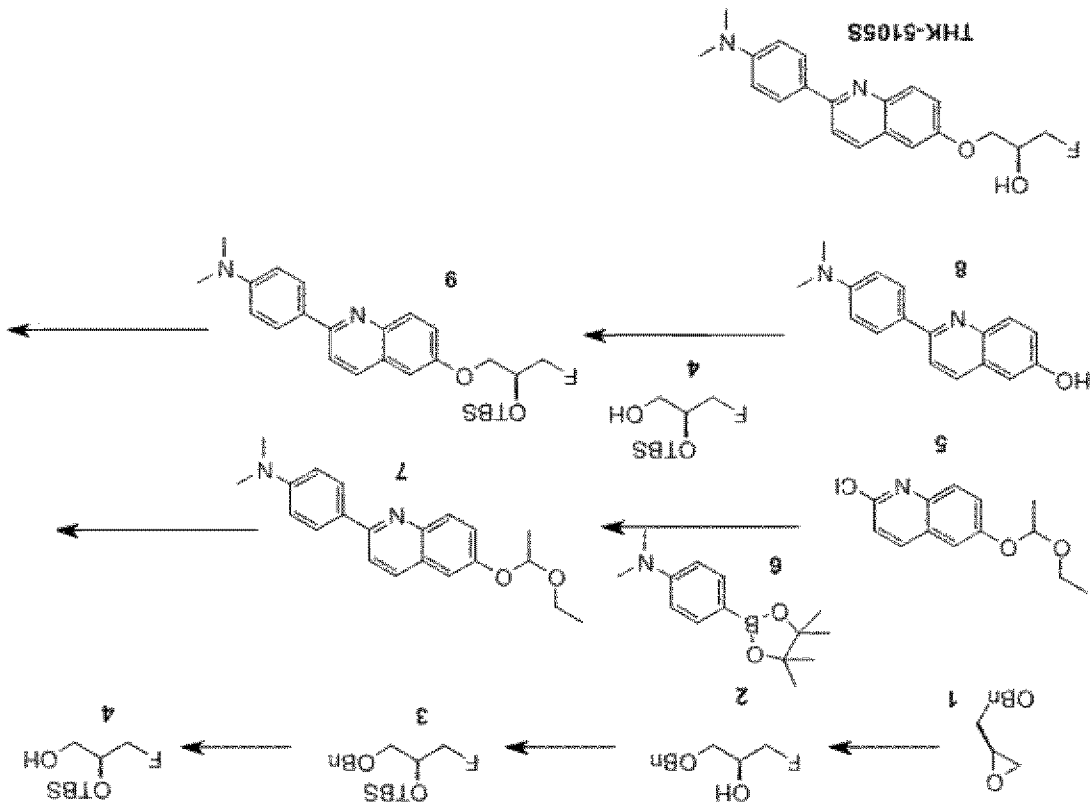
の化合物を用いると、とりわけ反応工程数の減少と全合成工程での収率増加といった効果が得られる。

[0098] 以下に、上記代表的な化合物の合成法を示すが、かかる合成法に限定されるものではない。

[0099] 以下に、THK-5105Sの合成法の一例を示す。

THK-5105Sの合成法

[化77]



[0100] 化合物2の合成

化合物1 (25.02 g、152 mmol)、 KHF_2 (23.8 g、305 mmol) および $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{H}_2\text{F}_3^-$ (4.95 g、15.2 mmol) の懸濁液を120℃で6時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、抽出液は水洗して乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/9) で精製して、化合物2 (9.98 g、35%) を無色油状物質として得た。

[0101] 化合物3の合成

化合物2 (9.97 g、54.1 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液にイミダゾール (4.05 g、60 mmol)、*t*-ブチルジメチルシリルクロリド (8.97 g、60 mmol) を加えて、室温で16時間攪拌した。反応液に冷水を加えて、酢酸エチルで抽出し、抽出液は水洗して乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/50) で精製して、化合物3 (14.77 g、91%) を無色油状物質として得た。

[0102] 化合物4の合成

化合物3 (14.76 g、49.5 mmol) のテトラヒドロフラン-水 (190 ml-10 ml) 溶液に10% Pd-C (水分約50%; 8.86 g) を加えて、常温、常圧で4日間、水素添加した。触媒をろ去して溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/20、1/9) で精製して、化合物4 (6.65 g、64%) を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.06 (3H、s)、0.06 (3H、s)、0.08 (9H、s)、3.25~3.33 (2H、m)、3.72~3.84 (1H、m)、4.16~4.46 (2H、m)、4.69 (1H、t、 $J=5.5\text{ Hz}$)

[0103] 化合物7の合成

化合物5 (2.00 g、7.95 mmol) および化合物6 (2.16 g、8.74 mmol) の1,2-ジメトキシエタン (65 ml) 溶液に炭酸

カリウム (3.3 g、23.9 mmol)、水 (1.38 ml)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.46 g、0.398 mmol) を加えてアルゴン雰囲気下、80℃で24時間攪拌した。反応液を室温として酢酸エチルと硫酸ナトリウムを加えて5分間攪拌後、セライトろ過して酢酸エチルで洗浄した。ろ液と洗液を合わせて溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン=1／9) で精製して、化合物7 (1.83 g、68%) を淡黄色固体として得た。

mp 92~93℃

ESI-MS m/z 337 [M+H]⁺

[0104] 化合物8の合成

化合物7 (1.82 g、5.41 mmol) のクロロホルム (20 ml) 溶液に氷冷攪拌下、トリフルオロ酢酸 (4 ml) を滴下して、室温で1時間攪拌した。反応液に氷水を加えて、炭酸カリウム水溶液でpH9として、テトラヒドロフランで抽出した。抽出液は水洗後乾燥して溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン=1／2、酢酸エチル) で精製後、酢酸エチル／*n*-ヘキサンで再結晶して、化合物8 (1.14 g、80%) を黄色結晶として得た。

mp 273~275℃

ESI-MS m/z 265 [M+H]⁺

[0105] 化合物9の合成

化合物8 (400 mg、1.51 mmol)、化合物4 (760 mg、3.63 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.95 g、3.63 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 懸濁液に氷冷攪拌下、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (0.72 ml、3.63 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) を10分かけて滴下し、氷冷で1時間、室温で3日間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン=1／9、1／4) で精製後

、酢酸エチル／*n*-ヘキサン（1／9）で洗浄して、化合物9（563 mg、82%）を淡黄色固体として得た。

mp 154～155℃

ESI-MS m/z 455 $[M+H]^+$

[0106] THK-5105Sの合成

化合物9（605 mg、1.33 mmol）のクロロホルム（18 ml）溶液に氷冷撹拌下、トリフルオロ酢酸（12 ml）を滴下後、水（3 ml）を加えて室温で3日間撹拌した。反応液に氷水および酢酸エチルを加えて炭酸カリウム水溶液でpH8として、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗後乾燥して溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／2、1／1）で精製後、酢酸エチルから再結晶して、THK-5105S（394 mg、87%）を淡黄色結晶として得た。

mp 178～179℃

^1H NMR（400 MHz、DMSO- d_6 ） δ 2.99（6H、s）、4.06～4.20（3H、m）、4.44～4.65（2H、m）、5.55（1H、br）、6.83（2H、d、 $J=9.1$ Hz）、7.35～7.40（2H、m）、7.89（1H、d、 $J=9.1$ Hz）、7.98（2H、d、 $J=8.8$ Hz）、8.09（2H、d、 $J=8.8$ Hz）、8.22（1H、d、 $J=8.8$ Hz）

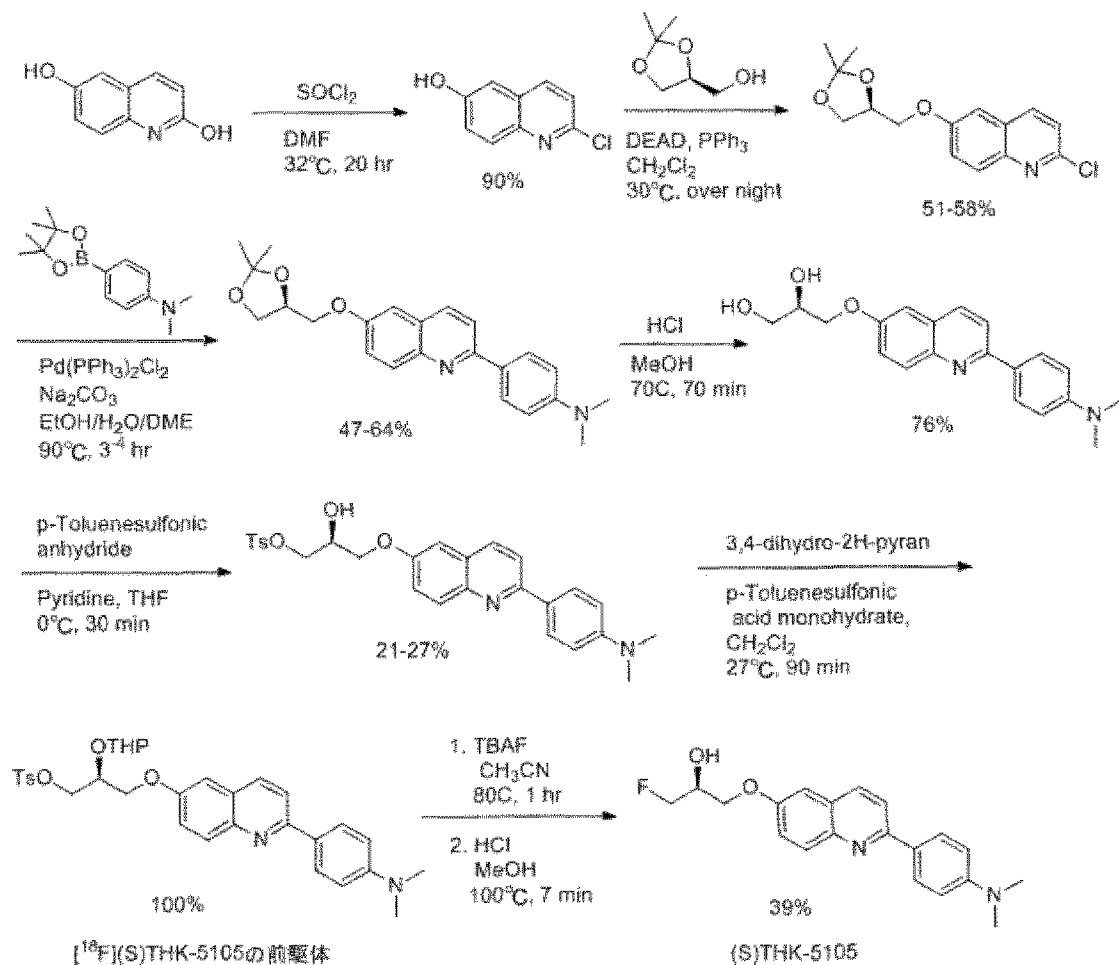
IR（Nujol）3409、1616 cm^{-1}

APCI-MS m/z 341 $[M+H]^+$

[0107] また、THK-5105Sの別合成法の一例を示す。

THK-5105Sの合成法

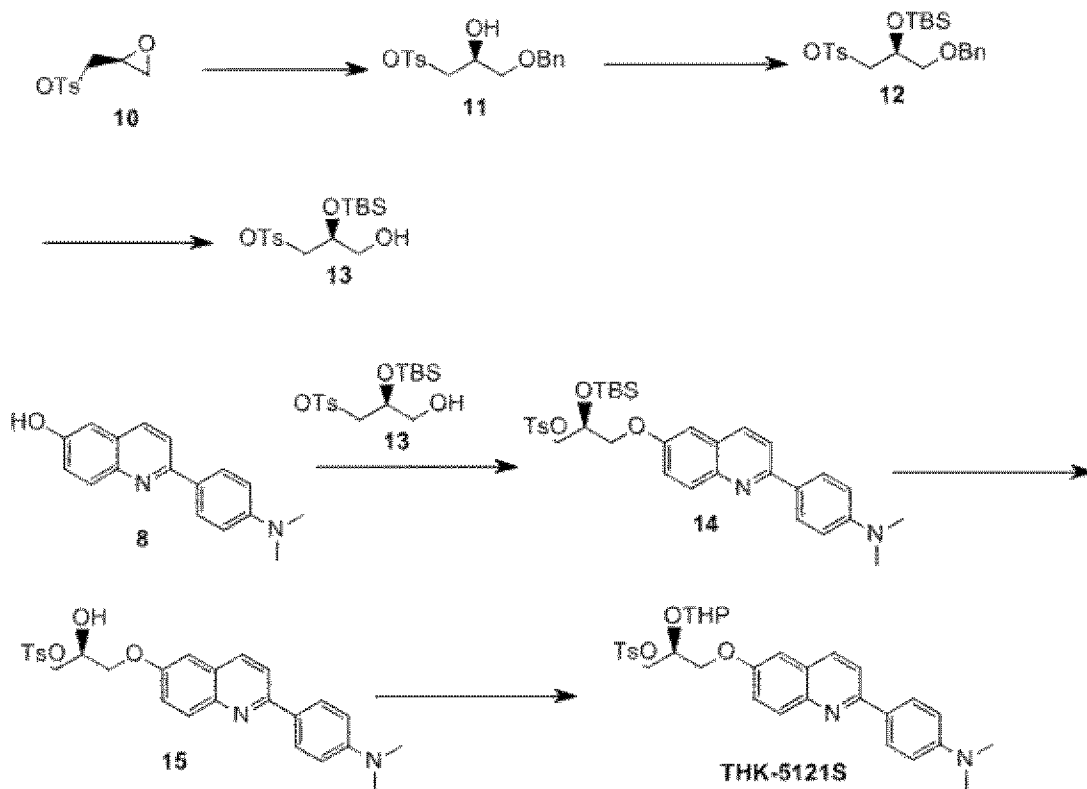
[化78]



[0108] 以下に、THK-5121Sの合成法の一例を示す。

THK-5121Sの合成法

[化79]



[0109] 化合物 11 の合成

化合物 10 (25.26 g、111 mmol) のクロロホルム (250 ml) 溶液にベンジルアルコール (23.93 g、221 mmol) 加え、氷冷撹拌下、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (25 滴) を滴下して同温で 1 日、室温で 1 日撹拌した。反応液は炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を分取した。有機層は乾燥後溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／4) で精製して、化合物 11 (35.17 g、94%) を無色油状物質として得た。

[0110] 化合物 12 の合成

化合物 11 (35.16 g、105 mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (200 ml) 溶液にイミダゾール (7.83 g、115 mmol) および 50% *t*-ブチルジメチルシリルクロリド／トルエン溶液 (34.66 g、115 mmol) を加えて、室温で 3 日間撹拌した。反応液に冷水を加えて、酢酸エチルで抽出し、抽出液は水洗して乾燥後、溶媒を減圧留去した。残

渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／19、1／9）で精製して、化合物12（42.16g、89%）を無色油状物質として得た。

[0111] 化合物13の合成

化合物12（42.15g、93.5mmol）のテトラヒドロフランー水（270ml－30ml）溶液に10%Pd-C（水分約50%；16.9g）を加えて、常温、常圧で4日間、水素添加した。触媒をろ去して溶媒を減圧で約半量まで濃縮し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥して溶媒を減圧留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／9、1／4、1／2）で精製して、化合物13（11.12g、33%）を無色油状物質として得た。

^1H NMR（400MHz、DMSO- d_6 ） δ 0.00（3H、s）、0.02（3H、s）、0.81（9H、s）、2.43（3H、s）、3.23～3.37（2H、m）、3.78～3.84（1H、m）、3.87（1H、dd、 $J=9.9, 6.6$ Hz）、4.06（1H、dd、 $J=9.6, 3.0$ Hz）、4.78（1H、t、 $J=5.5$ Hz）、7.49（2H、d、 $J=8.0$ Hz）、7.77（2H、d、 $J=8.5$ Hz）

[0112] 化合物14の合成

化合物8（900mg、3.41mmol）、化合物13（2.95g、8.17mmol）、トリフェニルホスフィン（2.14g、8.17mmol）のテトラヒドロフラン（40ml）懸濁液に氷冷攪拌下、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（1.62ml、8.17mmol）のテトラヒドロフラン（10ml）溶液を10分かけて滴下し、同温で1時間、室温で4日間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／9、1／4）で精製後、酢酸エチル／*n*-ヘキサンから再結晶して、化合物14（1.72g、83%）を黄色結晶として得た。

mp 128～130°C

ESI-MS m/z 607 $[M+H]^+$

[0113] 化合物15の合成

化合物14 (1.715 g、2.83 mmol) のクロロホルム (18 ml) 溶液に氷冷撹拌下、トリフロロ酢酸 (12 ml) を滴下後、水 (3 ml) を加えて室温で16時間撹拌した。反応液に氷水および酢酸エチルを加えて炭酸カリウム水溶液でpH8として、酢酸エチル-テトラヒドロフランで抽出した。抽出液は水洗後乾燥して溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/2、酢酸エチル、酢酸エチル/テトラヒドロフラン=1/1) で精製後、酢酸エチル/*n*-ヘキサン (1/2) で洗浄して、15 (1.288 g、92%) を淡黄色固体として得た。

mp 188~189°C

ESI-MS m/z 493 $[M+H]^+$

[0114] THK-5121Sの合成

化合物15 (200 mg、0.41 mmol)、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (0.74 ml、8.12 mmol) およびクロロホルム (20 ml) の混合物に室温でパラトルエンスルホン酸一水和物 (162 mg、0.94 mmol) を加え、室温で1時間撹拌した。反応液をトリエチルアミンでpH9として、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/4、1/2) で精製後、酢酸エチル/*n*-ヘキサン (1/2) で再結晶して、THK-5121S (205 mg、87%) を淡黄色結晶として得た。

mp 118~119°C

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 1.33~1.52 (4H、m)、1.52~1.73 (2H、m)、2.34 (3H、s)、3.00 (6H、s)、3.34~3.48 (1H、m)、3.65~3.73、3.81~3.89 (1H、各m)、4.08~4.37 (5H、m)、4.69~4.72、4.84~4.88 (1H、各m)、6.84 (2H、

d、 $J = 9.1 \text{ Hz}$ ）、7.23、7.24（1H、各 dd、 $J = 9.4$ 、 1.5 Hz ）、7.28～7.30（1H、m）、7.39～7.43（2H、m）、7.77～7.82（2H、m）、7.87（1H、d、 $J = 9.1 \text{ Hz}$ ）、7.99（1H、d、 $J = 8.8 \text{ Hz}$ ）、8.11（2H、d、 $J = 9.1 \text{ Hz}$ ）、8.20（1H、d、 $J = 8.8 \text{ Hz}$ ）

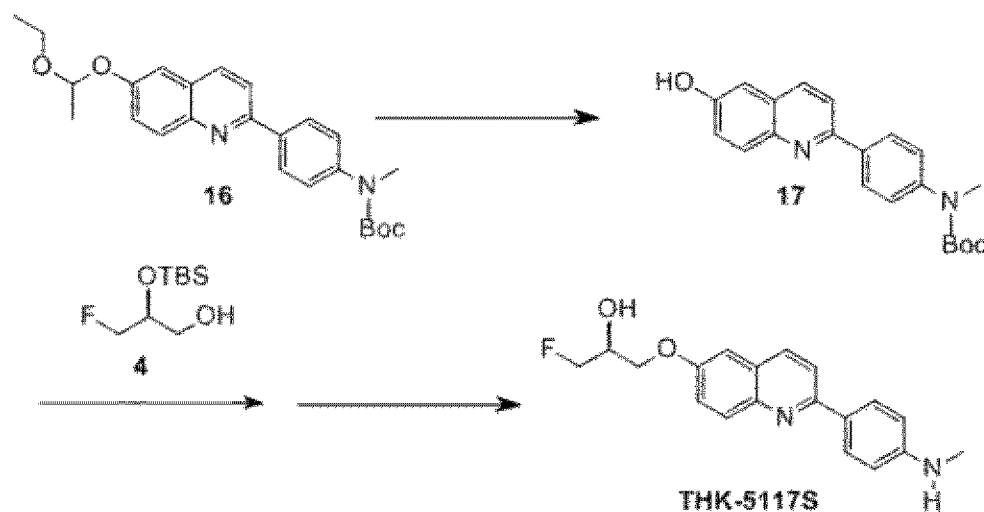
IR (Nujol) 1600 cm^{-1}

APCI-MS m/z 577 $[\text{M} + \text{H}]^+$

[0115] 以下に、THK-5117Sの合成法の一例を示す。

THK-5117Sの合成法

[化80]



[0116] 化合物17の合成法

化合物16（2.48g、5.87mmol）のクロロホルム（20ml）溶液に氷冷撹拌下、トリフロロ酢酸（4ml）を滴下して、同温で1時間撹拌した。反応液に氷水および酢酸エチルを加えて、炭酸カリウム水溶液でpH8として、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗後乾燥して溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／1）で精製後、酢酸エチル／*n*-ヘキサンで再結晶して、化合物17（1.71g、83%）を淡黄色結晶として得た。

mp 198～200℃

ESI-MS m/z 351 $[\text{M} + \text{H}]^+$

[0117] THK-5117Sの合成

化合物17 (600 mg、1.71 mmol)、化合物4 (860 mg、4.11 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.08 g、4.11 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に氷冷撹拌下、ジイソプロピルアゾカルボキシレート (0.81 ml、4.11 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を10分かけて滴下し、同温で1時間、室温で3日間撹拌した。反応液を減圧留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン=1／9) に付し、淡黄色油状物質 (1.84 g) を得た。本品 (1.84 g) のクロロホルム (18 ml) 溶液に氷冷撹拌下、トリフロロ酢酸 (12 ml) を滴下して、水 (3 ml) を加えて室温で16時間撹拌した。反応液に水および酢酸エチルを加えて炭酸カリウム水溶液でpH8として、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗後乾燥して溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン=1／9、1／4、1／2) で精製後酢酸エチルから再結晶して、THK-5117S (503 mg、90%) を淡黄色結晶として得た。

mp 144~145°C

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 2.75 (3H、d、 $J=4.8$ Hz)、4.00~4.20 (3H、m)、4.44~4.65 (2H、m)、5.55 (1H、d、 $J=3.3$ Hz)、6.08 (1H、m)、6.65 (2H、d、 $J=8.8$ Hz)、7.33~7.39 (2H、m)、7.87 (1H、d、 $J=8.8$ Hz)、7.94 (1H、d、 $J=8.8$ Hz)、8.02 (2H、d、 $J=9.1$ Hz)、8.20 (1H、d、 $J=8.8$ Hz)

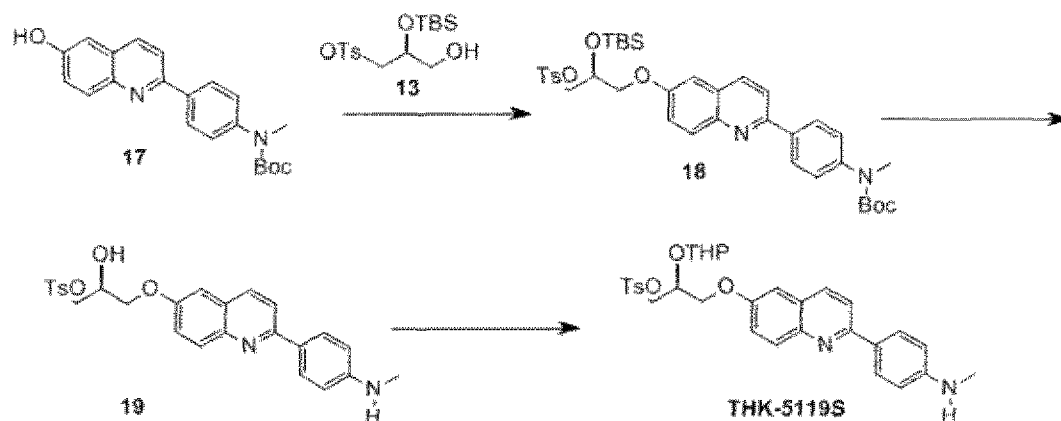
IR (Nujol) 3429、3190、1621、1599 cm^{-1}

APCI-MS m/z 327 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0118] 以下に、THK-5119Sの合成法の一例を示す。

THK-5119Sの合成法

[化81]



[0119] 化合物 18 の合成

化合物 17 (600 mg、1.71 mmol)、化合物 13 (1.48 g、4.11 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.08 g、4.11 mmol) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に氷冷撹拌下、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (0.81 ml、4.11 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を 10 分かけて滴下し、同温で 1 時間、室温で 4 日間撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／9、1／4) に付し、粗製の化合物 18 (2.15 g) を淡黄色粘性油状物質として得た。

[0120] 化合物 19 の合成

粗製の化合物 18 (2.15 g) のクロロホルム (18 ml) 溶液に氷冷撹拌下、トリフロロ酢酸 (12 ml) を滴下後、水 (3 ml) を加えて室温で 16 時間撹拌した。反応液に氷水および酢酸エチルを加えて炭酸カリウム水溶液で pH 8 として、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗後乾燥して溶媒を約 50 ml まで減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／2、1／1、酢酸エチル) で精製後、酢酸エチルから再結晶して、化合物 19 (722 mg、88%／17 から 2 工程の収率) を淡黄色結晶として得た。

mp 163.5～164℃

ESI-MS m/z 479 $[M+H]^+$

[0121] THK-5119Sの合成

化合物19 (511 mg、1.07 mmol)、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (1.94 ml、21 mmol) およびクロロホルム (50 ml) の混合物に室温でパラトルエンスルホン酸一水和物 (239 mg、1.39 mmol) を加え、室温で20分間攪拌した。反応液を氷冷してトリエチルアミンでpH8とし、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/4、1/2、1/1) で精製後、酢酸エチル/*n*-ヘキサン (1/4) で再結晶して、THK-5119S (474 mg、79%) を淡黄色結晶として得た。

mp 143~144°C

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 1.33~1.51 (4H、m)、1.51~1.71 (2H、m)、2.33、2.34 (3H、各s)、2.75 (3H、d、 $J=4.8$ Hz)、3.30~3.47 (1H、m)、3.65~3.73、3.81~3.88 (1H、各m)、4.00~4.37 (5H、m)、4.70、4.86 (1H、各m)、6.08 (1H、q、 $J=4.8$ Hz)、6.66 (2H、d、 $J=8.8$ Hz)、7.21~7.25 (1H、m)、7.26~7.29 (1H、m)、7.39~7.43 (2H、m)、7.77~7.81 (2H、m)、7.85 (1H、d、 $J=9.4$ Hz)、7.95 (1H、d、 $J=9.4$ Hz)、8.03 (2H、d、 $J=8.8$ Hz)、8.17 (1H、d、 $J=8.8$ Hz)

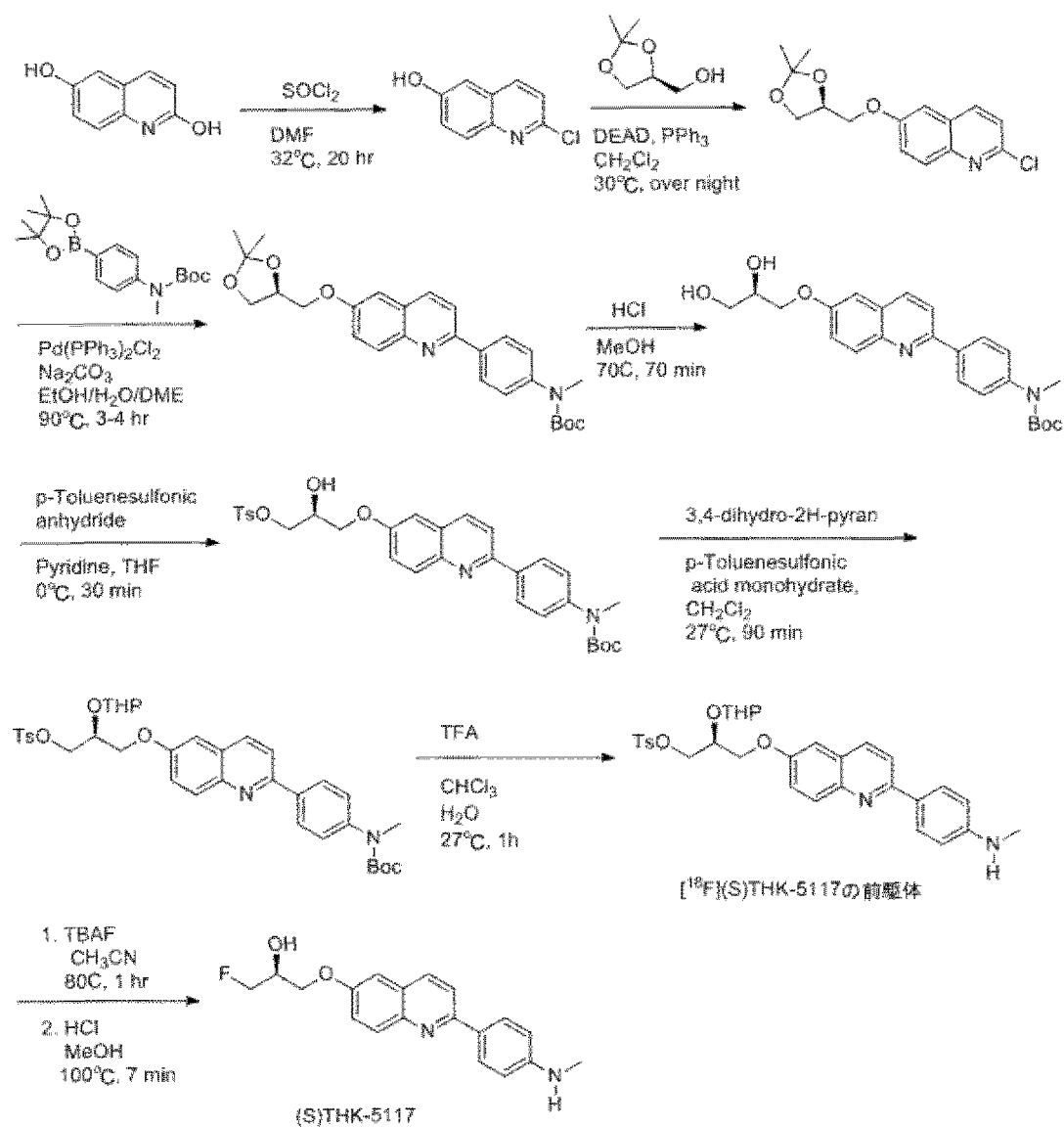
IR (Nujol) 3378、1622、1600 cm^{-1}

APCI-MS m/z 563 $[M+H]^+$

[0122] また、THK-5117Sの別合成法の一例を示す。

THK-5117Sの合成法

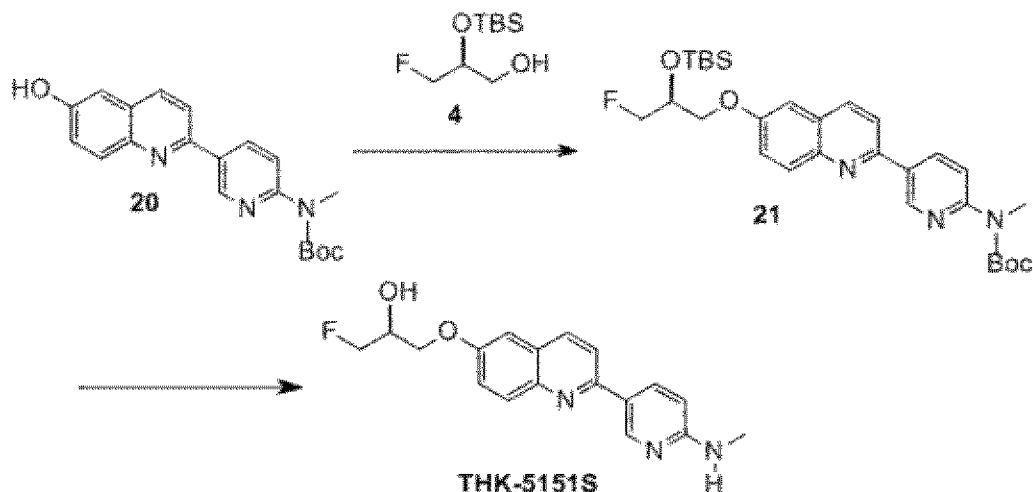
[化82]



[0123] 以下に、THK-5151Sの合成法の一例を示す。

THK-5151Sの合成法

[化83]



[0124] 化合物 21 の合成

化合物 20 (1.00 g、2.86 mmol)、化合物 4 (1.43 g、6.86 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.80 g、6.86 mmol) およびテトラヒドロフラン (40 ml) の混合物に氷冷撹拌下、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (1.40 g、6.92 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を 30 分かけて滴下し、同温で 3 時間、室温で 16 時間撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／10、次いで酢酸エチル／クロロホルム＝1／1、酢酸エチル) に付し、粗製の化合物 21 (2.77 g) を無色ろう状物質として得た。

[0125] THK-5151S の合成

粗製の化合物 21 (2.77 g) のクロロホルム (20 ml) 溶液に氷冷撹拌下、トリフルオロ酢酸 (10 ml) を滴下して、室温で 16 時間撹拌後、水 (10 ml) を加えて室温でさらに 2 時間撹拌した。反応液を減圧で濃縮して水 (20 ml) を加え、炭酸カリウムで塩基性として酢酸エチルで抽出した。抽出液は飽和食塩水で洗浄後、乾燥して溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル／クロロホルム＝1／1、酢酸エチル) で精製後、エタノールから再結晶して、THK-5151S (632 mg、68%／20 から 2 工程の収率) を無色結晶と

して得た。

mp 165~166℃

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.85 (3H, d, $J=4.8\text{ Hz}$)、3.99~4.28 (3H, m)、4.41~4.71 (2H, m)、5.55 (1H, s)、6.58 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$)、6.90 (1H, q, $J=4.6\text{ Hz}$)、7.28~7.51 (2H, m)、7.80~7.94 (1H, m)、7.98 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$)、8.18~8.36 (2H, m)、8.87 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$)

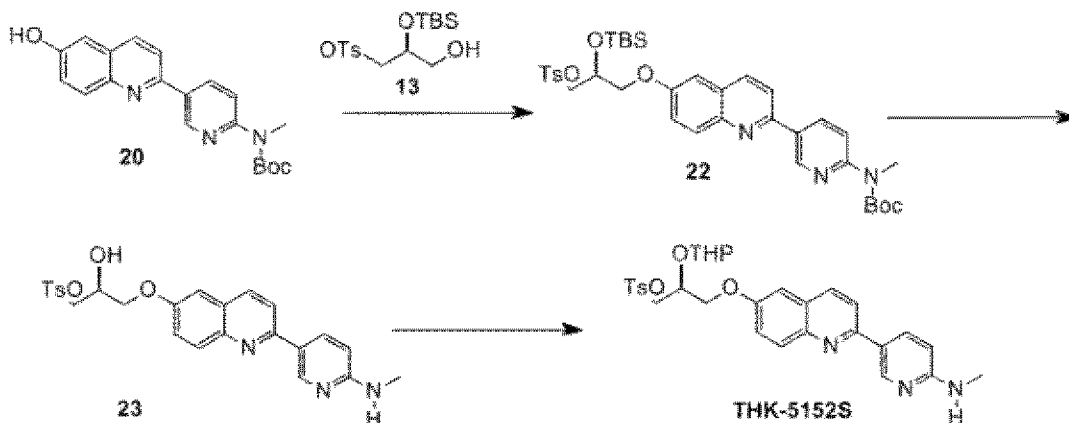
IR (Nujol) 1623、1595 cm^{-1}

APCI-MS m/z 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0126] 以下に、THK-5152Sの合成法の一例を示す。

THK-5152Sの合成法

[化84]



[0127] 化合物22の合成

化合物20 (800mg、2.28mmol)、化合物13 (1.64g、4.55mmol)、トリフェニルホスフィン (1.19g、4.54mmol) のテトラヒドロフラン (40ml) 溶液に氷冷撹拌下、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (0.90ml、4.54mmol) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液を10分かけて滴下し、同温で1時間、室温で4日間撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去して、残渣をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝１／９、１／６、１／４）に付し、粗製の化合物２２（１．８７ｇ）を無色固体として得た。

[0128] 化合物２３の合成

化合物２２（１．８７ｇ）のクロロホルム（２４ｍｌ）溶液に氷冷撹拌下、トリフロロ酢酸（１６ｍｌ）を滴下後、水（３ｍｌ）を加えて室温で１６時間撹拌した。反応液に氷水および酢酸エチルを加えて炭酸カリウム水溶液でｐＨ８として、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗後乾燥して溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル／*n*-ヘキサン（１／１）で洗浄して、化合物２３（８０６ｍｇ、７４％／２０から２工程の収率）を淡黄色結晶として得た。

mp １６７～１６８℃

ESI-MS m/z ４８０[M+H]⁺

[0129] THK-5152Sの合成

化合物２３（８９５ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ）、３，４-ジヒドロ-２H-ピラン（３．３８ｍｌ、３７．３ｍｍｏｌ）およびクロロホルム（９０ｍｌ）の混合物に室温でパラトルエンスルホン酸一水和物（７０７ｍｇ、４．１１ｍｍｏｌ）を加え、室温で２０分間撹拌した。反応液を氷冷してトリエチルアミンでｐＨ８とし、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝２／１、酢酸エチル）で精製後、酢酸エチル／*n*-ヘキサン（１／２）で再結晶して、THK-5152S（９６１ｍｇ、９１％）を無色結晶として得た。

mp １４６～１４７℃

¹H NMR（４００MHz、DMSO-d₆）δ １．３３～１．５１（４H、m）、１．５１～１．７１（２H、m）、２，３４（３H、s）、２．８５（３H、d、J＝４．８Hz）、３．３５～３．４５（１H、m）、３．６５～３．７２、３．８１～３．８８（１H、各m）、４．０９～４．３９（５H、m）、４．７０、４．８６（１H、t、J＝３．５Hz およびbr）、６．５８（１H、d、J＝８．８Hz）、６．９０（１H、q、J

=4.7 Hz)、7.25 (1H、dd、J=9.1、2.7 Hz)、7.30、7.31 (1H、各d、J=2.1、2.7 Hz)、7.39~7.43 (2H、m)、7.79 (1H、d、J=8.5 Hz)、7.80 (1H、d、J=8.5 Hz)、7.87 (1H、d、J=9.4 Hz)、7.99 (1H、d、J=8.8 Hz)、8.22 (1H、d、J=9.1 Hz)、8.27 (1H、dd、J=8.8、2.4 Hz)、8.87 (1H、d、J=2.4 Hz)

IR (Nujol) 3356、1623、1604 cm^{-1}

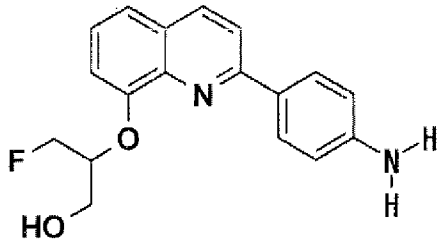
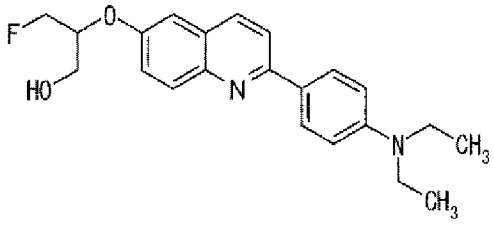
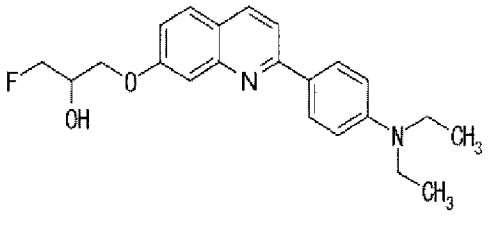
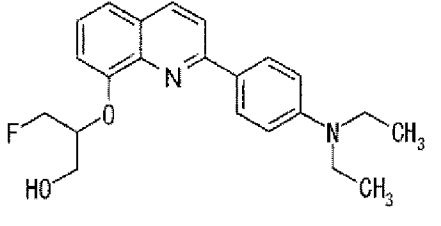
APCI-MS m/z 564 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0130] 更に、本発明の光学活性な化合物は、そのラセミ体を有機化学の分野において一般的に知られる光学分割の方法を用いて分離して得ることもできる。該光学分割の方法としては、例えば、光学活性カラムを用いたクロマトグラフィーによる光学分割方法、優先晶出法、ジアステレオマー法や光学分割法が挙げられる。光学活性カラムとしては、市販のキラルカラムを用いることができる。

[0131] 参考例

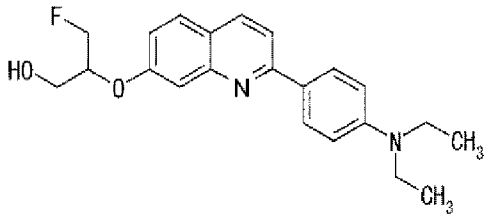
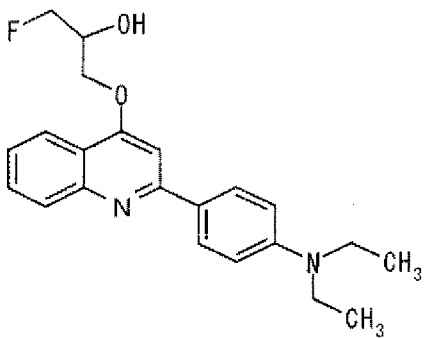
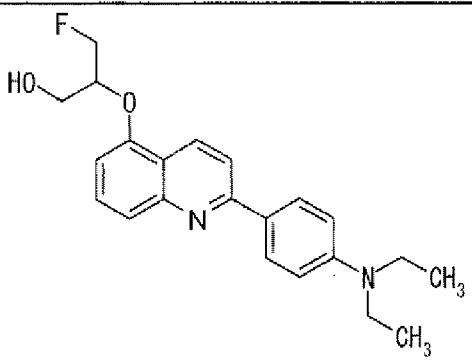
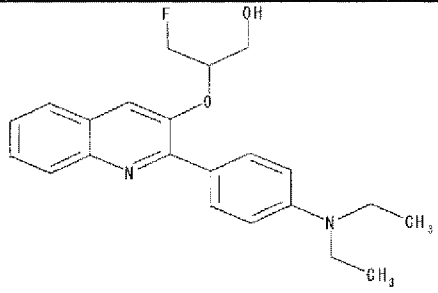
本発明化合物のラセミ体は、WO2012/057312号に記載する通り製造することができる。参考例として、以下の表2-1~2-17中に示す。

[表2-1]

THK-5004		2- (4-アミノフェニル) -8- (1-フルオロメチル-2-ヒドロキシエトキシ) キノリン
THK-5035		2- (4-ジエチルアミノフェニル) -6- (1-フルオロメチル-2-ヒドロキシ) キノリン
THK-5038		2- (4-ジエチルアミノフェニル) -7- (2-フルオロメチル-2-ヒドロキシエトキシ) キノリン
THK-5051		2- (4-ジエチルアミノフェニル) -8- (1-フルオロメチル-2-ヒドロキシエトキシ) キノリン

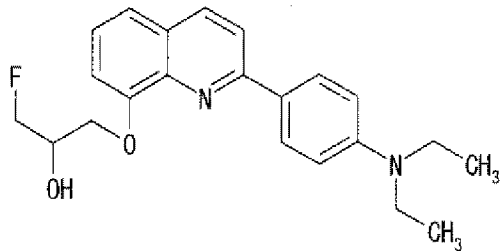
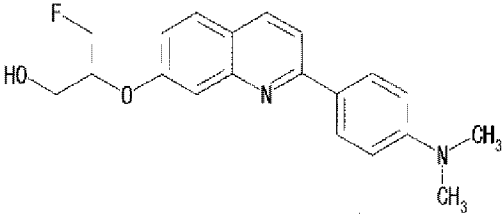
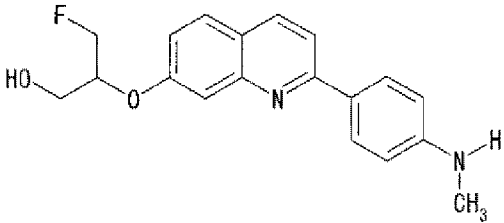
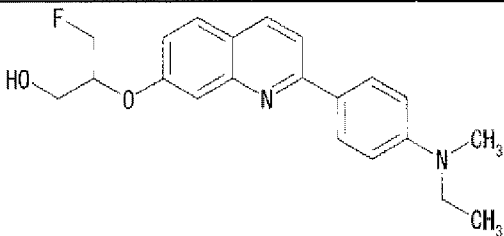
[0132]

[表2-2]

THK-5058		2- (4-ジエチルアミノフェニル) - 7- (1-フルオロメチル-2-ヒドロキシエトキシ) キノリン
THK-5059		2- (4-ジエチルアミノフェニル) - 4- (3-フルオロ-2-ヒドロキシプロポキシ) キノリン
THK-5064		2- (4-ジエチルアミノフェニル) - 5- (1-フルオロメチル-2-ヒドロキシエトキシ) キノリン
THK-5065		2- (4-ジエチルアミノフェニル) - 3- (1-フルオロメチル-2-ヒドロキシエトキシ) キノリン

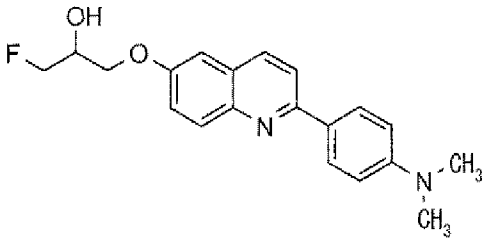
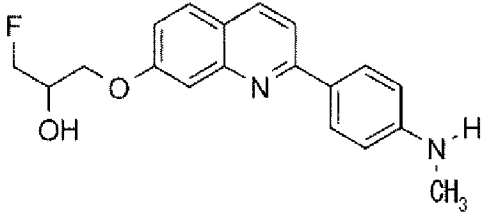
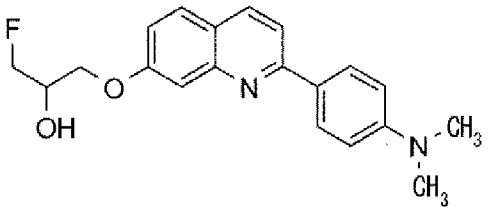
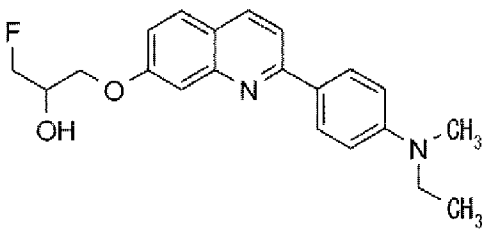
[0133]

[表2-3]

THK-5066		2-(4-ジエチルアミノフェニル)-8-[(3-フルオロ-2-ヒドロキシ)プロポキシ]キノリン
THK-5071		2-(4-フルオロメチル-2-ヒドロキシエトキシ)-2-(4-ジメチルアミノフェニル)キノリン
THK-5077		7-(1-フルオロメチル-2-ヒドロキシエトキシ)-2-(4-メチルアミノフェニル)キノリン
THK-5078		2-(4-エチルメチルアミノフェニル)-7-(1-フルオロメチル-2-ヒドロキシエトキシ)キノリン

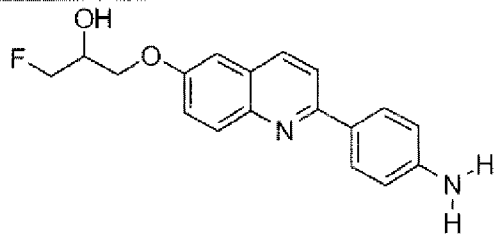
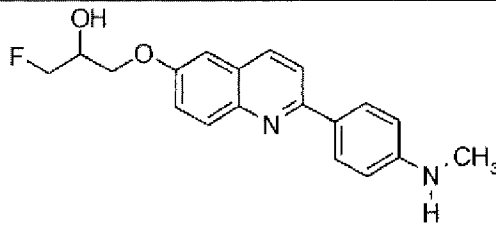
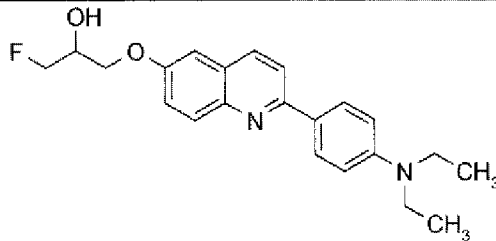
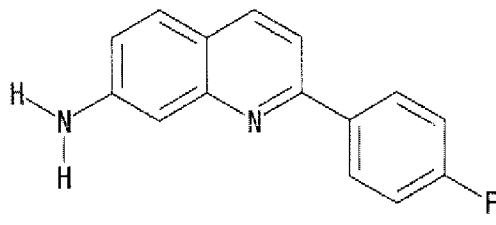
[0134]

[表2-4]

THK-5105		6-[(3-フルオロ-2-ヒドロキシ)プロポキシ]-2-(4-ジメチルアミノフェニール)キノリン
THK-5106		7-[(3-フルオロ-2-ヒドロキシ)プロポキシ]-2-(4-メチルアミノフェニール)キノリン
THK5107		7-[(3-フルオロ-2-ヒドロキシ)プロポキシ]-2-(4-ジメチルアミノフェニール)キノリン
THK-5112		2-(4-エチルメチルアミノフェニール)-7-[(3-フルオロ-2-ヒドロキシ)プロポキシ]キノリン

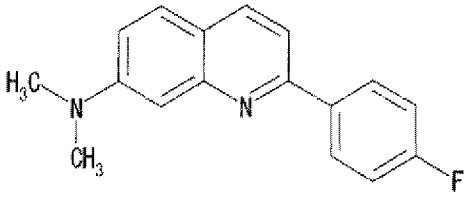
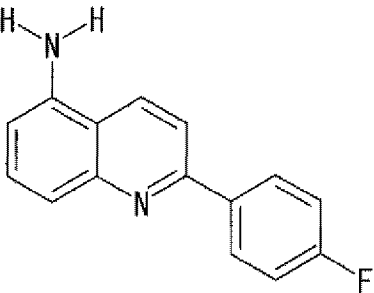
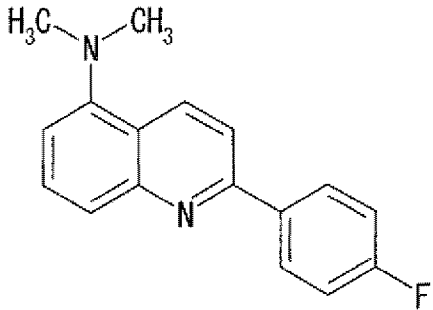
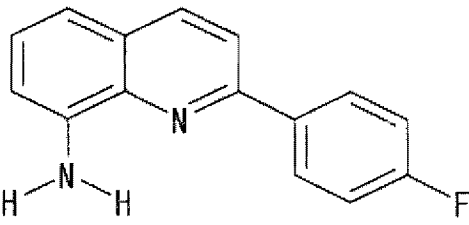
[0135]

[表2-5]

THK-5116		2-(4-アミノフェニール)-6-[(3-フルオロ-2-ヒドロキシ)プロポキシ]キノリン
THK-5117		6-[(3-フルオロ-2-ヒドロキシ)プロポキシ]-2-(4-メチルアミノフェニール)キノリン
THK-5122		6-[(3-フルオロ-2-ヒドロキシ)プロポキシ]-2-(4-ジエチルアミノフェニール)キノリン
THK-5075		7-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)キノリン

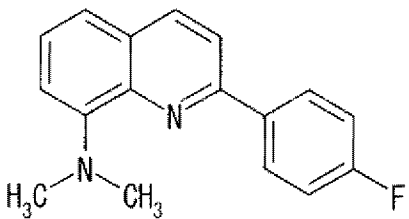
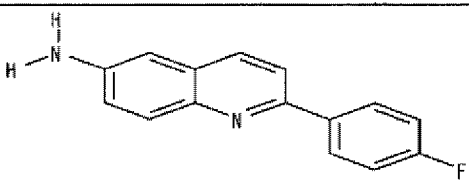
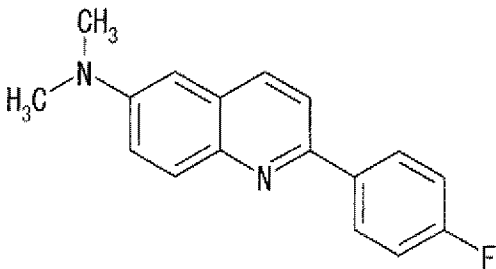
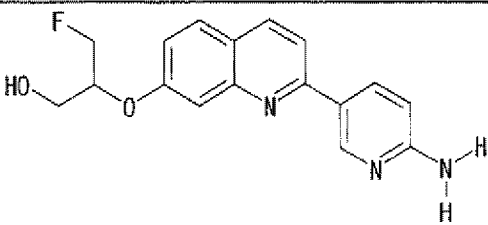
[0136]

[表2-6]

THK-5076		2-(4-フルオロフェニル)-7-ジメチルアミノキノリン
THK-5079		5-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)キノリン
THK-5080		2-(4-フルオロフェニル)-5-ジメチルアミノキノリンオキサレート
THK-5081		8-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)キノリン

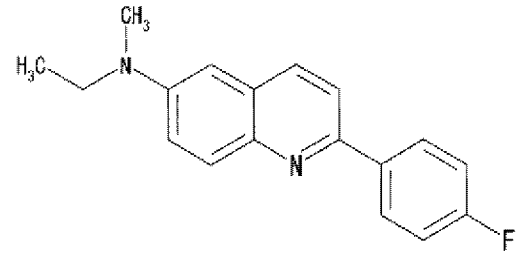
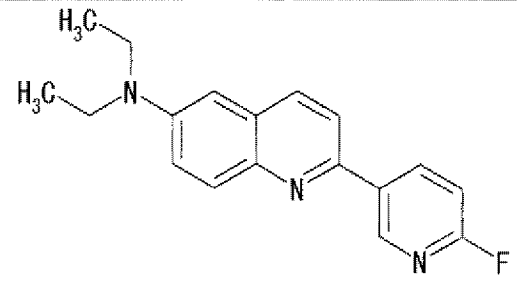
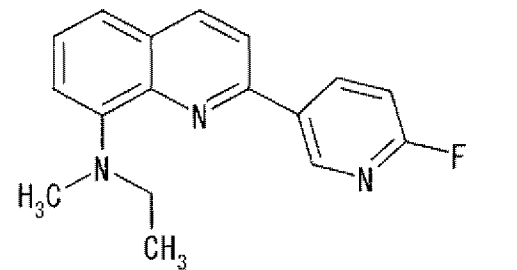
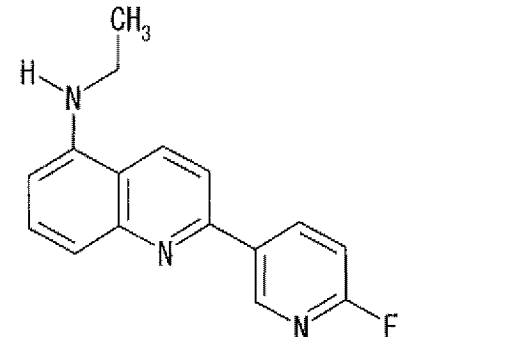
[0137]

[表2-7]

THK-5082		2-(4-フルオロフェニル)-8-ジメチルアミノキノリン
THK-5086		6-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)キノリン
THK-5087		2-(4-フルオロフェニル)-6-ジメチルアミノキノリン
THK-932		2-(2-アミノピリド-5-イル)-7-(1-フルオロメチル-2-ヒドロキシエトキシ)キノリン

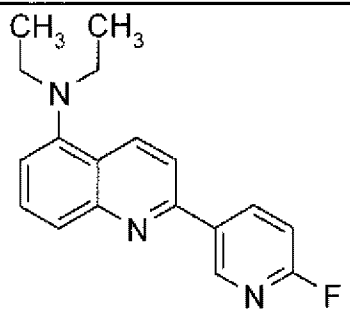
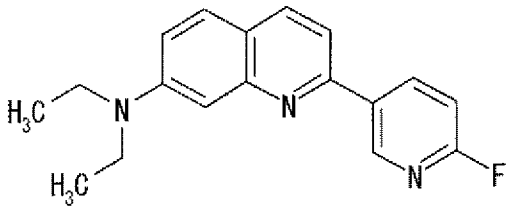
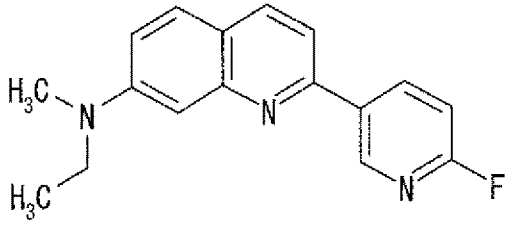
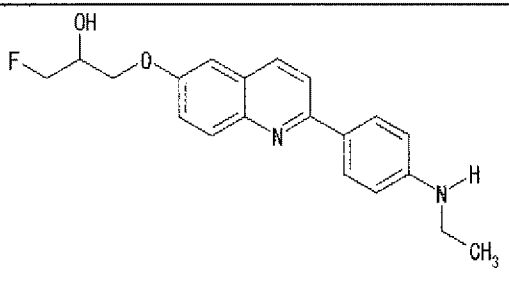
[0138]

[表2-8]

THK-5100	 <chem>CCN(C)c1ccc2nc(ccc2c1)-c3ccc(F)cc3</chem>	6-エチルメチルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)キノリン
THK-5088	 <chem>CCN(CC)c1ccc2nc(ccc2c1)-c3cc(F)ncn3</chem>	6-ジエチルアミノ-2-(2-フルオロピリド-5-イル)キノリン
THK-5089	 <chem>CCN(C)c1ccc2nc(ccc2c1)-c3cc(F)ncn3</chem>	8-エチルメチルアミノ-2-(2-フルオロピリド-5-イル)キノリン
THK-5091	 <chem>CCNc1ccc2nc(ccc2c1)-c3cc(F)ncn3</chem>	5-エチルアミノ-2-(2-フルオロピリド-5-イル)キノリン

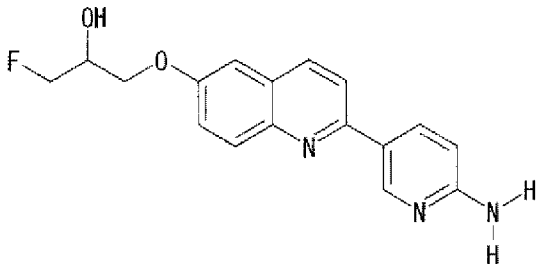
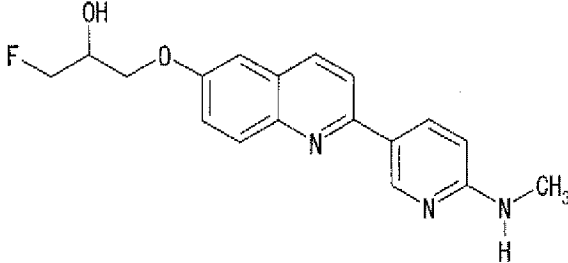
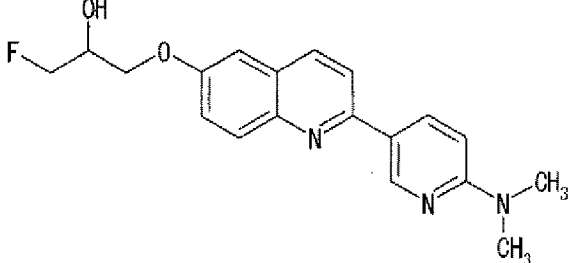
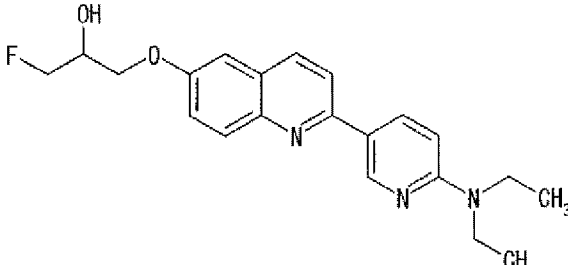
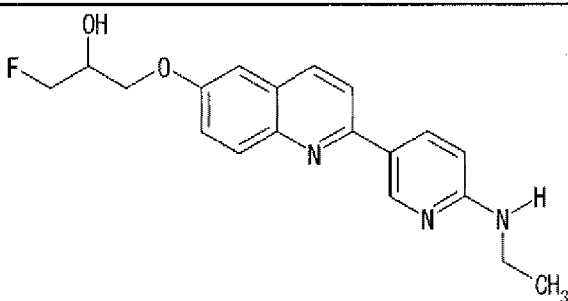
[0139]

[表2-9]

THK-5092		5-ジエチルアミノ- 2-(2-フルオロピ リド-5-イル)キノ リン
THK-5097		7-ジエチルアミノ- 2-(2-フルオロピ リド-5-イル)キノ リン
THK-5098		7-エチルメチルアミ ノ-2-(2-フルオ ロピリド-5-イル) キノリン
THK-5125		2-(4-エチルアミ ノフェニル)-6- [(3-フルオロ-2- ヒドロキシ)プロポ キシ]キノリン

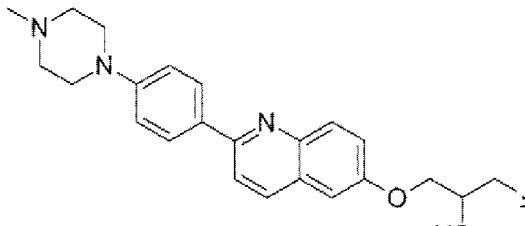
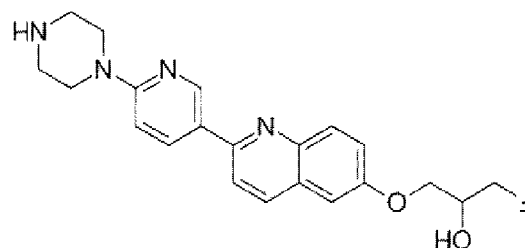
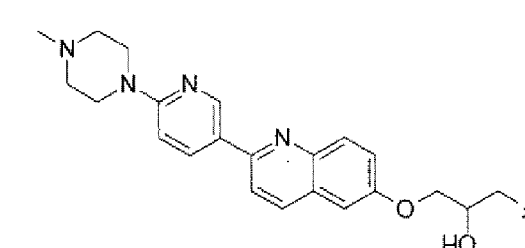
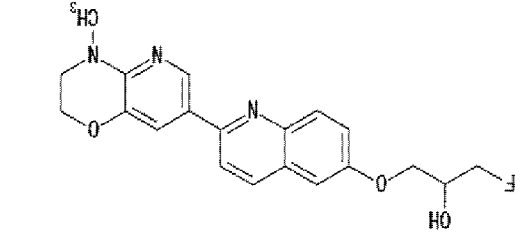
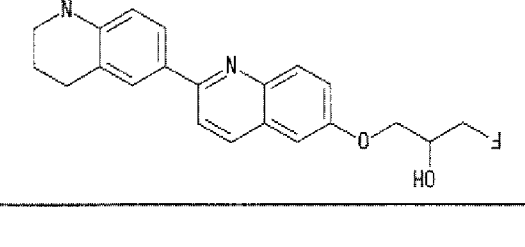
[0140]

[表2-10]

THK-5127		2- (2-アミノピリド-5-イル) - 6- [(3-フルオロ-2-ヒドロキシ) プロポキシ] キノリン
THK-5151		2- (2-メチルアミノピリド-5-イル) - 6- [(3-フルオロ-2-ヒドロキシ) プロポキシ] キノリン
THK-5129		6- [(3-フルオロ-2-ヒドロキシ) プロポキシ] - 2- (2-ジメチルアミノピリド-5-イル) キノリン
THK-5130		2- (2-ジエチルアミノピリド-5-イル) - 6- [(3-フルオロ-2-ヒドロキシ) プロポキシ] キノリン
THK-5142		2- (2-エチルアミノピリド-5-イル) - 6- [(3-フルオロ-2-ヒドロキシ) プロポキシ] キノリン

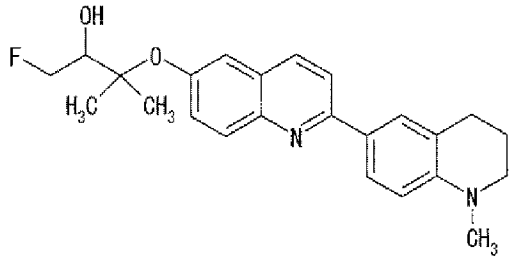
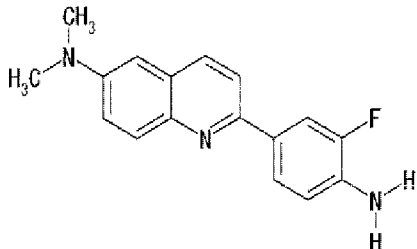
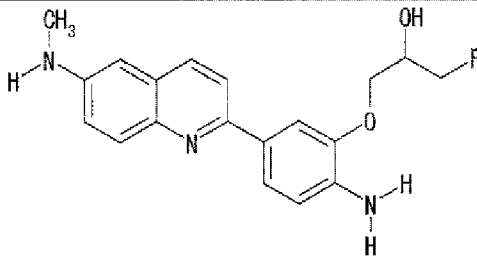
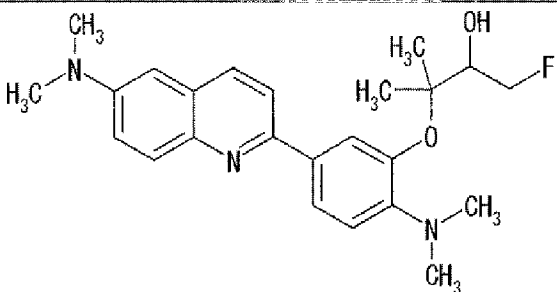
[0141]

[表2-11]

THK-5177		1-フルオロ-3- {2-[4- チルピペラジン-1- イル]フェニル}キノ リン-6-イル}キノ リン-6-イル 2-オール
THK-5178		1-フルオロ-3- {2-[6- (ピペラジン-1-イル) ピペラジン-3-イル] キノリン-6-イル}キノ リン-6-イル 2-オール
THK-5180		1-フルオロ-3- {2-[6- (4-メ チルピペラジン-1- イル)ピペラジン-3- イル]キノリン-6- イル}キノリン-6- イル 2-オール
THK-5136		6-[(3-フルオロ -2-ピロキシ)フェ ノキシ]-2- {3,2-b}[1, 4]オキサゾール-7- イルキノリン
THK-5153		6-[(3-フルオロ -2-ピロキシ)フェ ノキシ]-2- {3,2-b}[1, 4]オキサゾール-7- イルキノリン

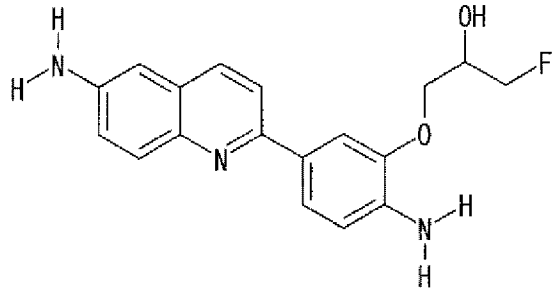
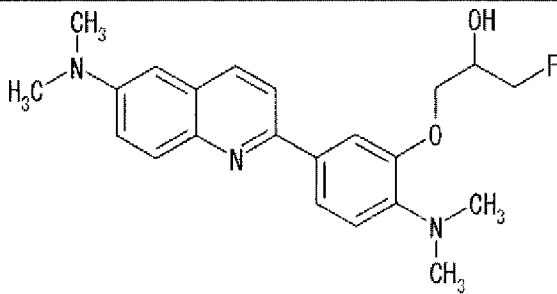
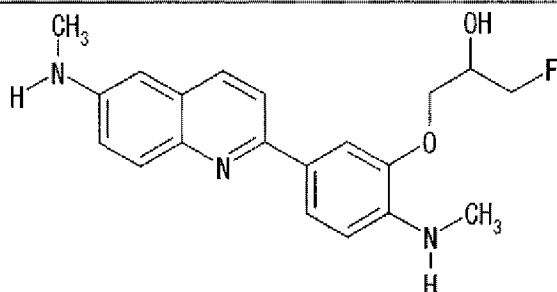
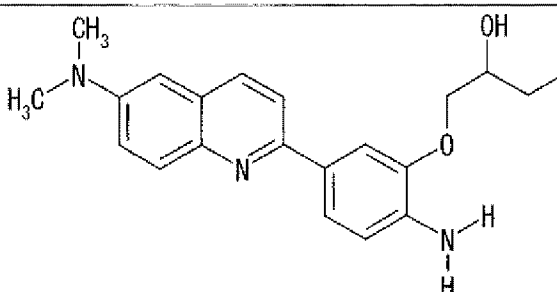
[0142]

[表2-12]

THK-5157		6-[(3-フルオロ-2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル)プロポキシ]-2-(1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)キノリン
THK-5128		2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-6-ジメチルアミノキノリン
THK-5147		2-[4-(アミノ)-3-[(3-フルオロ-2-ヒドロキシ)プロポキシ]フェニル]-6-メチルアミノキノリン
THK-5148		2-[3-(3-フルオロ-2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル)プロポキシ]-4-(ジメチルアミノ)フェニル]-6-ジメチルアミノキノリン

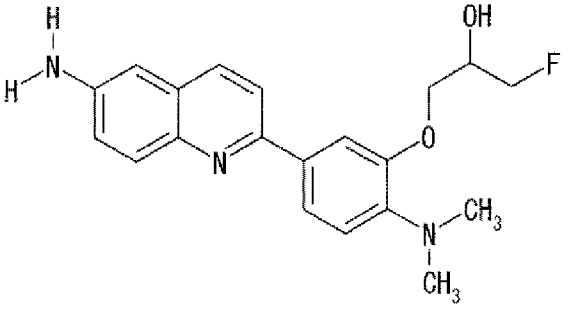
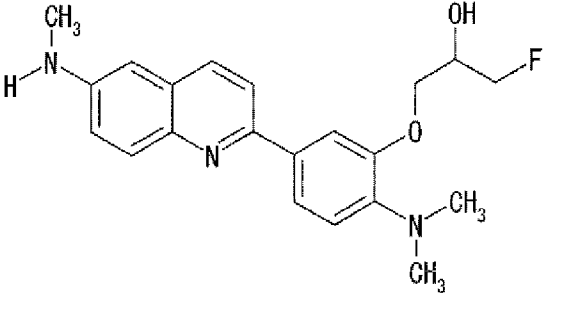
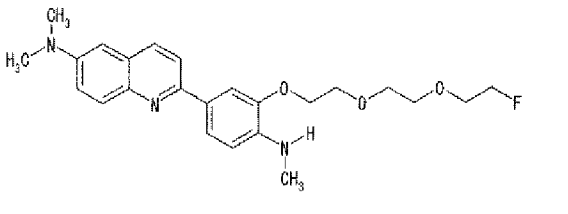
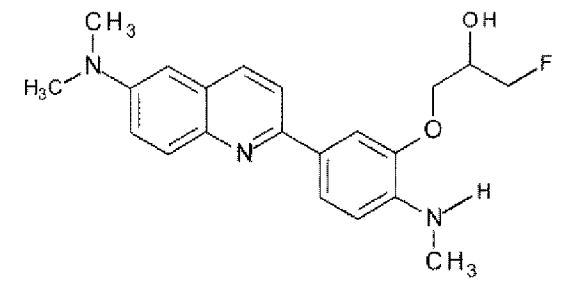
[0143]

[表2-13]

THK-5155		6-アミノ-2-[4-(アミノ)-3-[(3-フルオロ-2-ヒドロキシ)プロポキシ]フェニル]キノリン
THK-5156		2-[3-[(3-フルオロ-2-ヒドロキシ)プロポキシ]-4-(ジメチルアミノ)フェニル]-6-ジメチルアミノキノリン
THK-5158		2-[3-[(3-フルオロ-2-ヒドロキシ)プロポキシ]-4-(メチルアミノ)フェニル]-6-メチルアミノキノリン
THK-5159		2-[4-(アミノ)-3-[(3-フルオロ-2-ヒドロキシ)プロポキシ]フェニル]-6-ジメチルアミノキノリン

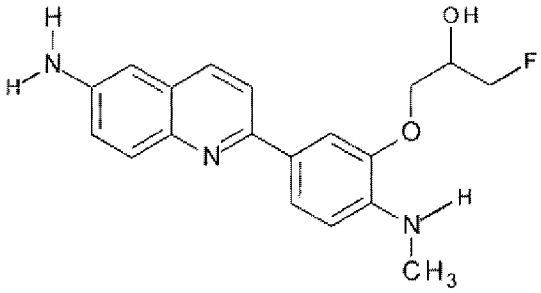
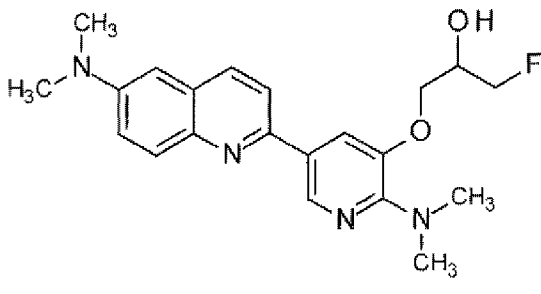
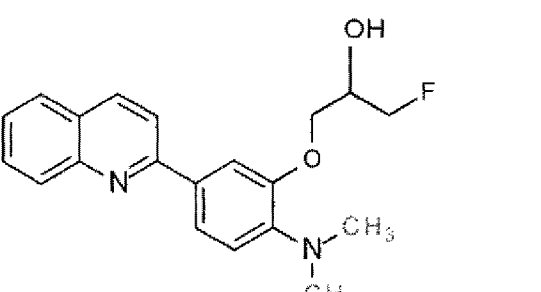
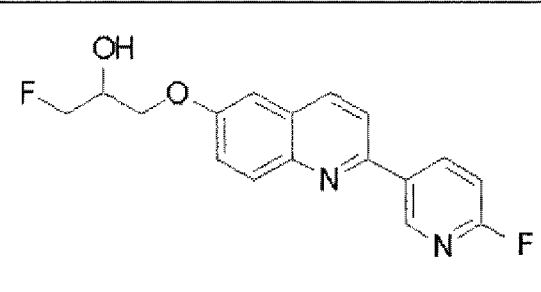
[0144]

[表2-14]

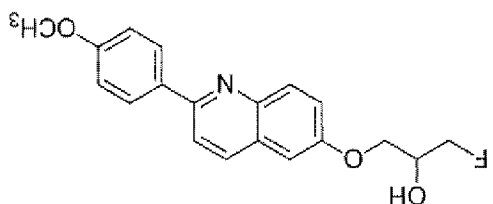
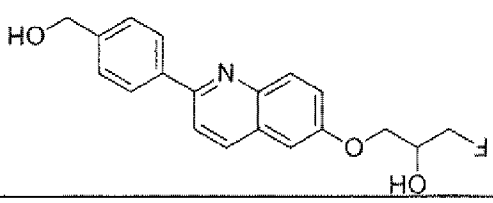
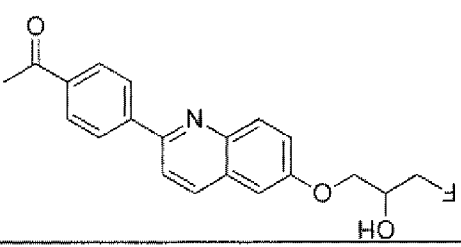
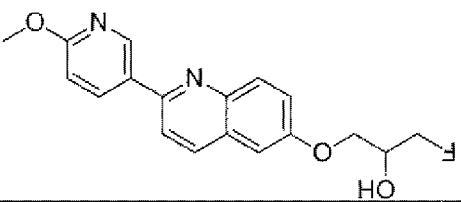
THK-5160		6-アミノ-2- [3-[(3-フル オロ-2-ヒドロ キシ) プロポキシ] -4-(ジメチルア ミノ) フェニル]- キノリン
THK-5161		2-[3-[(3- フルオロ-2-ヒ ドロキシ) プロポキシ] -4-(ジメチ ルアミノ) フェニ ル]-6-メチルア ミノキノリン
THK-5162		2-[3-[2-[2- (2-フルオロエ トキシ) エトキシ] エトキシ-4-(メ チルアミノ) フェニ ル]-6-ジメチル アミノキノリン
THK-5164		2-[3-[(3- フルオロ-2-ヒ ドロキシ) プロポキシ] -4-(メチル アミノ) フェニル] -6-ジメチルア ミノキノリン

[0145]

[表2-15]

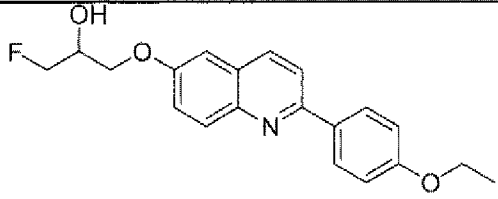
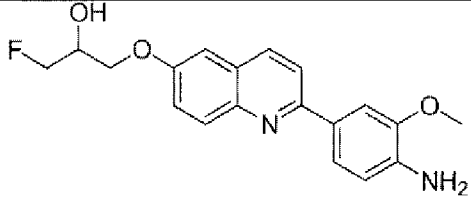
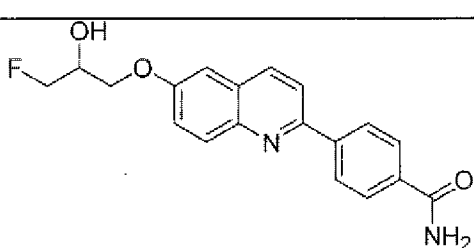
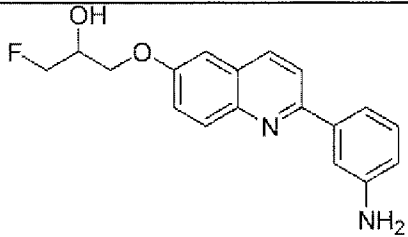
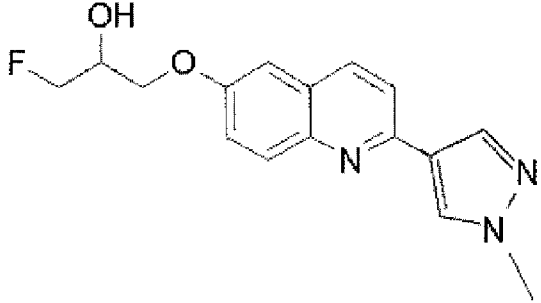
THK-5165		6-アミノ-2- [3-[(3-フル オロ-2-ヒドロ キシ) プロポキシ] -4-(メチルアミ ノ) フェニル]-キノ リン
THK-5154		2-[3-[(3-フ ルオロ-2-ヒド ロキシ) プロポキ シ]-2-(ジメチ ルアミノ) ピリド- 5-イル]-6-ジメ チルアミノキノ リン
THK-5166		2-[3-[(3-フ ルオロ-2-ヒド ロキシ) プロポキ シ]-2-(ジメチ ルアミノ) ピリド- 5-イル] キノリン
THK-5170		6-[(3-フルオ ロ-2-ヒドロキ シ) プロポキシ]- 2-(6-フルオロ ピリジン-3-イ ル) キノリン

[0146]

THK-5171		6-[(3-フルオ ロ-2-ヒドロキ シ)プロポキシ] 2-(4-メトキシ フェニル)キノリン
THK-5172		6-[(3-フルオ ロ-2-ヒドロキ シ)プロポキシ] 2-[4-(ヒドロ キシメチル)フェニ ル]キノリン
THK-5173		6-[(3-フルオ ロ-2-ヒドロキ シ)プロポキシ] 2-(4-エタノ イル)フェニル)キノリン
THK-5174		6-[(3-フルオ ロ-2-ヒドロキ シ)プロポキシ] 2-(6-メトキシ ピリジン-3-イル)キノリン

[表2-16]

[表2-17]

THK-5175		6-[(3-フルオロ-2-ヒドロキシ)プロポキシ]-2-(4-エトキシフェニル)キノリン
THK-5176		6-[(3-フルオロ-2-ヒドロキシ)プロポキシ]-2-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)キノリン
THK-5179		6-[(3-フルオロ-2-ヒドロキシ)プロポキシ]-2-(ベンズアミド-4-イル)キノリン
THK-5181		6-[(3-フルオロ-2-ヒドロキシ)プロポキシ]-2-(3-アミノフェニル)キノリン
THK-5182		6-[(3-フルオロ-2-ヒドロキシ)プロポキシ]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キノリン

[0148] 以下に、キラルカラムによる光学分離の方法の一例を示すが、かかる方法に限定されるものではない。

キラルカラムによるラセミ体の分離

本実験では、キラルカラムを用いた高速液体クロマトグラフィーにより、

ラセミ体のTHK-5105 (rac-THK-5105) をR体 (THK-5105R) とS体 (THK-5105S) に分離できることを示す。THK-5105R、THK-5105S、そしてrac-THK-5105についてそれぞれエタノール溶液 (0.25 mg/mL) を調製し、高速液体クロマトグラフィー (カラム: CHIRALPAK IA-3 (株) ダイセル、粒径3 μ m、カラムサイズ4.6 $\times$ 150 mm)、移動相: ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン = 50/50/0.1、流速: 0.5 mL/min、吸光度測定波長: 315 nm) により分析した。その結果、THK-5105RおよびTHK-5105Sのクロマトグラムとして、それぞれ図8A及び図8Bが得られ、R体とS体の各保持時間はそれぞれ9.1分と10.5分となった。そしてラセミ体のTHK-5105を同じ条件で高速液体クロマトグラフィーにより分析したところ、図8Cのクロマトグラムが得られ、R体及びS体と保持時間が同じ2本のピークが観察され、キラルカラムによりラセミ体を分離出来ることが示された。

[0149] 次に、本発明の標識化合物の合成例を示すが、これに限定されるものではない。

[^{18}F] THK-5105Sの標識合成の例

サイクロトロンHM12 (住友重機械工業) で加速した12 MeVの陽子ビームを同位体純度98%以上の [^{18}O] H_2O に照射して $^{18}\text{F}^-$ を製造した。続いてその溶液を陰イオン交換樹脂 (AG1-X8) に通して $^{18}\text{F}^-$ を樹脂上に捕捉し、33 mM K_2CO_3 溶液で溶出させた。この $^{18}\text{F}^-$ 含有 K_2CO_3 水溶液300 μL (2.78 GBq) を褐色バイアルにとり、Kryptofix 222 (16 mg)、アセトニトリル (2.3 mL) を加えてオイルバス (110 $^{\circ}\text{C}$) で加熱しながらHeガスを吹き付け、水を共沸させながらアセトニトリルを完全に除去した。さらにアセトニトリル (1.5 mL) を加え同様に加熱条件下でアセトニトリルを除去する操作を2回繰り返して、バイアル内を無水の状態にした。そこに、標識前駆体のTHK-5121S (2.0 mg) を溶解したDMSO溶液 (0.70 mL) を加え、オイル

バス (110°C) で10分間加熱攪拌した。その後、反応溶液に塩酸 (2M、0.2 mL) を添加してさらに110°Cで3分間反応させた後、酢酸カリウム溶液 (4M、0.1 mL) と蒸留水 (7.0 mL) で反応溶液を希釈してSep-Pak tC18カートリッジ (Waters) にロードし、蒸留水でカートリッジを洗浄後、粗生成物をエタノールで溶出した。もともと放射能の高いエタノール画分を蒸留水で希釈してセミ分取高速液体クロマトグラフィー (カラム: Inertsil ODS-4 (10×250 mm)、移動相: MeCN/NaH₂PO₄ (20 mM) = 45/55、流速: 6.0 mL/min) にかけて、約21-22分に溶出する [18F] THK-5105由来の放射性ピーク (1.00 GBq、減衰未補正值) を分取した。

[0150] 更に、本発明の標識化合物の試験例を示す。

[0151] この合成法に従って合成した [18F] THK-5105Sについて、その

分取HPLCフラスコを蒸留水で希釈した後、Sep-Pak tC18カートリッジを用いて固相抽出し、エタノールまたはDMSOで溶出して、適宜希釈して結合試験およびオートラジオグラフィ実験で利用した。小動物PETの実験 (脳移行性評価) では、そのエタノール溶出液にポリソルベート80を加えてエバポレーターでエタノールを留去した後、[18F] THK-5105Sを含む同フラスコ内の放射性残渣を生理食塩液に溶解し、注射液として利用した。

[0152] [18F] THK-5105の(R)-エナシチオマー ([18F] THK-5105R)、[18F] THK-5117S (THK-5117のS体)、[18F] THK-5117R (THK-5117のR体)、[18F] THK-5151S (THK-5151のS体)、および [18F] THK-5151R (THK-5151のR体)、についても比較として、それぞれ対応する標識前駆体から同様に合成し、生物学的評価実験に利用した。

[0153] オートラジオグラフィ実験

病理学的にアルツハイマー病と確定診断された患者の海馬における脳標本を使用した。パラフィン包埋された脳組織は厚さ6 μmあるいは8 μmで薄

切し、スライダグラス上に伸展、乾燥させた。パラフィン脳切片はキシレン
10分×2、100%エタノール5分×2、90%エタノール5分、流水洗
10分の順で脱パラフィン化した。

脱パラフィン後、PBSに10分浸した。約400 $\mu\text{C}/\text{m}^2$ の ^{18}F
[THK-5105S及び ^{18}F]THK-5105Rを切片に滴下し、室
温で10分間反応させた。その後、蒸留水に2分間浸漬し、続いて50%
EtOH内で2分間軽く振盪し、その後再び蒸留水に2分間浸漬した後、パ
ラフィン伸展器にて切片を乾燥させた。その後、切片をイメージングプ
レートにコンタクトして一晩静置し、翌日BAS5000(富士フイルム)にて
画像の読み取りを行った。

[^{18}F]THK-5151S、および ^{18}F]THK-5151Rについ
ても同様にオートラジオグラフィを行った。

図5にはそれぞれの海馬切片におけるオートラジオグラフィ画像を示し
た。 ^{18}F]THK-5105S及び ^{18}F]THK-5151Sは、明ら
かにタウ病変存在領域で対応する各R体(^{18}F]THK-5105R及び
[^{18}F]THK-5151R)よりも強い画像シグナルを与えていることが
わかり、タウ病理に対してより強く結合していることを示している。

[0154] AD脳組織ホモジネートを用いた結合試験(1)

[^{3}H]THK-5117を放射性リガンドとした競合結合試験

アッセイバッファにはPBS(0.1%BSA)を使用し、100 μg
のホモジネートを含む反応系内(200 μL)で、2 nMの ^{3}H]THK-
5117を用いて、THK-5105SまたはTHK-5105Rが、10-
5~10-10 Mとなるよう調整して競合実験を行った。非特異的結合について
は、2 μM のTHK-5117を加えて測定した。室温で3時間インキュベ
ートした後、ガラスマイクロプレートでホモジネートに結合した ^{3}H]T
HK-5117と非結合の ^{3}H]THK-5117を分離し、そのマイクロ
プレートを洗浄後、分離したマイクロプレートに液体シンチレーション
を加え、液体シンチレーションカウンタで結合放射能を測定した。そして

そのデータを用いて、解析ソフトGraphPad Prism (Ver. 5) で解析した。THK-5117S、THK-5117R、THK-5151S、及びTHK-5151Rについても同様に競合結合試験を行った。

その結果は以下の表の通りとなり、いずれの化合物も、S体がR体よりもかなり小さな K_i 値を与えることが明らかとなり、結合親和性がより強いことを示している。

[0155] [表3]

化合物	K_i (nM)	
	側頭葉皮質 (607.6 pmol/g 組織)	嗅内皮質 601 pmol/g 組織
THK-5105S	2.6	4.6
THK-5105R	16.3	27.4
THK-5117S	9.4 ± 4.8 (n=4)	-
THK-5117R	25.7 ± 10.7 (n=3)	-
THK-5151S	7.2 ± 1.27 (n=3)	-
THK-5151R	23.4 (n=2)	-

[0156] AD脳組織ホモジネートを用いた結合試験 (2)

[^{18}F] THK-5105Sの組織結合性評価実験

上記と同様のアッセイバッファー、非特異的結合測定、そしてフィルター分離操作によって、タウ濃度およびアミロイド β ($A\beta$) 濃度がそれぞれ異なる10種類のADホモジネート試料を使用して、組織濃度が100 μg 、 ^{18}F THK-5105S濃度が1 nMとなるよう調整した系内で、結合試験 (1時間インキュベーション) を行った。比較として、 ^{18}F THK-5105Rについても同じ方法で、結合試験を実施した。そして、横軸にタウ濃度または $A\beta$ 濃度をプロットし、縦軸に ^{18}F THK-5105Sおよび ^{18}F THK-5105Rの結合量をプロットして、相関性を評価した。

その結果、図6Aに示すように、 ^{18}F THK-5105Sの組織結合量は、 ^{18}F THK-5105Rと比較して、タウ濃度との相関性が非常に高く、また、結合量もより多く、その変化幅も大きくなることが明らかに

なった。これは、イメージングを行った場合、 $[^{18}\text{F}]$ THK-5105Sの方がタウ濃度の変化をより鋭敏に検出できることを意味している。また、両標識化合物の組織結合量は、 $A\beta$ の濃度と相関性は見られなかった（図6B）。これらの結果から、 $[^{18}\text{F}]$ THK-5105Sはタウ選択的プローブであり、 $[^{18}\text{F}]$ THK-5105Rよりも優れたタウ結合性を有し、タウの濃度変化をより高い感度（精度）で評価できることが示された。

さらに、上記と同様のアッセイバッファー、非特異的結合測定方法、そしてフィルター分離操作によって、AD海馬組織ホモジネートを用いた $[^{18}\text{F}]$ THK-5151S及び $[^{18}\text{F}]$ THK-5151Rの飽和結合試験を行った。各被験物質を0.1～100 nMの濃度で海馬ホモジネートとインキュベーションした後、フィルターで濾過し、洗浄後にフィルターに補足された放射能を計測して、各濃度における全結合と非特異的結合を求めた。そのデータから、GraphPad Prism (Ver. 5)を用いて結合解離定数 K_d と B_{max} を算出した。その結果の結合曲線及び解析結果は図6Cに示すとおりで、 $[^{18}\text{F}]$ THK-5151Sは、 $[^{18}\text{F}]$ THK-5151Rと比較して約10分の1の小さい K_d 値をとり、結合ポテンシャルの B_{max}/K_d は、約4倍大きい値を示したことから、 $[^{18}\text{F}]$ THK-5151Sのタウ病変結合親和性は、 $[^{18}\text{F}]$ THK-5151Rよりも大きいことが示された。

[0157] 正常マウス脳における動態評価（1）

小動物PETによる評価

本実験では、 $[^{18}\text{F}]$ THK-5105Sまたは $[^{18}\text{F}]$ THK-5105Rを、イソフルラン麻酔下（1.5%）にあるICRマウス（雄6～7週齢）の尾静脈内に投与し、ClairvivoPET/CT（（株）島津製作所製、京都）で脳内の放射能分布の時間変化を測定した。そのプローブ投与と同時にエミッションスキャンを開始し、3Dリストモードで120分間測定した。撮像後、35フレーム（10×60 s, 10×120 s, 10×300 s, 5×480 s）に再構成し、脳に関心領域を設定してSUVとして定量し、その時間放

射能曲線（TAC）を作成して、両プローブの動態を比較した。

その結果、図7Aに示すように、 $[^{18}\text{F}]$ THK-5105Sは、投与直後からの正常脳組織からの消失が速やかで、 $[^{18}\text{F}]$ THK-5105Rよりも正常脳組織への滞留性が低いことが明らかになった。その消失の変化を比較するために、両プローブのTACのピーク値を100%に換算して場合、TACは図7Bのようになった。そのTACを比べて明らかなように、 $[^{18}\text{F}]$ THK-5105Sは、 $[^{18}\text{F}]$ THK-5105Rよりも単位時間あたりに消失する割合が大きい、すなわち消失速度が速いといえる。

さらに、このSUV値を用いて、各プローブの5分／30分比、5分／60分比、5分／120分比を比べたところ、 $[^{18}\text{F}]$ THK-5105Sが優位に大きい値を示し、消失性が優れ、脳内滞留性が低いことを示している。これは、PETイメージング行った場合、 $[^{18}\text{F}]$ THK-5105Sの方が、 $[^{18}\text{F}]$ THK-5105Rよりも正常脳組織への非特異的集積が低くなり、コントラストよくタウの病変を画像化できることを意味しており、より優れた感度でタウ病変を検出できることを示している。

[0158] [表4]

時間	SUV比	
	$[^{18}\text{F}]$ THK-5105S	$[^{18}\text{F}]$ THK-5105R
5分／30分	2.70±0.1	1.92±0.3
5分／60分	6.27±0.6	3.67±0.9
5分／120分	19.2±4.4	7.75±1.6

[0159] 正常マウス脳における動態評価（2）

体内分布法による評価

$[^{18}\text{F}]$ THK-5151Sまたは $[^{18}\text{F}]$ THK-5151Rを含有する生理食塩液を雄性ICRマウス（6～7週齢）に尾静脈内投与し、2、10、30、60、120分後における脳組織の放射能の集積率の経時変化から標識化合物の脳動態性を評価した。

放射集積率は、全投与放射能に対する評価組織の単位重量あたりの放射能の割合（% Injected Dose/g of tissue；%I

D/g)として算出した。放射能の計測には、ガンマカウンター (AccuFLEX γ 7000、日立アロカメディカル (株)、東京) を使用した。実験手順としては、標識化合物を尾静脈内投与して2、10、30、60、120分後にエーテル麻酔下でマウスの頸椎脱臼を行い、臓器組織を摘出した。そして各サンプルの放射能および組織重量の計測を行い、そのデータを用いて%ID/gを算出した。また、脳内からの消失性の評価指標として、投与2分後の集積率を60分後の集積率で割った値 (2分/60分比) も算出した。この値は、大きいほど脳からの消失性に優れていることを意味する。以上の結果は、表5にまとめたとおりである。[^{18}F] THK-5151Sと[^{18}F] THK-5151Rはいずれも投与直後は約4%ID/gとほぼ同等の十分な取込み値を示したが、その後の集積率は、[^{18}F] THK-5151Sの方がより低い値を示した。2分/60分比を比べると[^{18}F] THK-5151Sの方が十分大きい値を示し、脳からの消失性に優れていることが示された。

[0160] [表5]

	%ID/g (n=4)	
時間 (分)	[^{18}F] THK-5151S	[^{18}F] THK-5151R
2分	4.36 $\pm$ 0.19	3.90 $\pm$ 0.16
10分	1.10 $\pm$ 0.19	1.62 $\pm$ 0.18
30分	0.21 $\pm$ 0.03	0.80 $\pm$ 0.08
60分	0.13 $\pm$ 0.03	0.65 $\pm$ 0.07
120分	0.12 $\pm$ 0.02	0.59 $\pm$ 0.07

[表6]

2分/60分比	
[^{18}F] THK-5151S	[^{18}F] THK-5151R
3.3	6.1

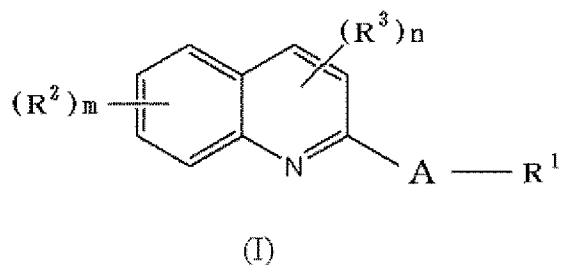
[0161] 本発明の化合物は、例えば、アルツハイマー病をはじめとする神経原線維

変化の早期発見、治療および予防において極めて有用であり、これらの疾病の診断薬や診断キットの製造分野、これらの疾病の治療薬および予防薬の製造分野、ならびにこれらの疾病の研究等に利用可能である。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I) :

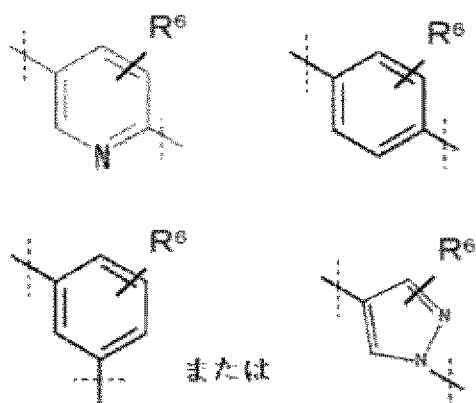
[化1]



[式中、

Aは、式：

[化2]



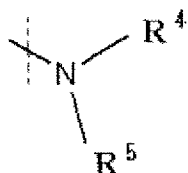
で示されるいずれかの環状の基であって、

環Aは、非置換であるか、あるいは R^6 （該 R^6 は、ハロゲン、O、H、COOH、SO₃H、NO₂、SH、NR^aR^b、低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）、およびーOー低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）からなる群から独立して

選択される 1 個以上の置換基である) で置換されており；

R^1 は、ハロゲン、 $-C(=O)-$ 低級アルキル基 (該アルキル基は、それぞれ独立して、 NR^aR^b 、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される 1 個以上の置換基で適宜置換されていてもよい)、低級アルキル基 (該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される 1 個以上の置換基で適宜置換されていてもよい)、 $-O-$ 低級アルキル基 (該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される 1 個以上の置換基で適宜置換されていてもよい) または式：

[化3]



で示される基であり、式中、

R^4 および R^5 は、それぞれ互いに独立して、水素、低級アルキル基 (該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される 1 個以上の置換基で適宜置換されていてもよい) もしくはシクロアルキル基であるか、または、 R^4 、 R^5 およびそれらがそれぞれ結合する窒素原子が互いに一体となって、3 乃至 8 員の含窒素脂肪族環 (該含窒素脂肪族環を構成する 1 個以上の炭素原子はそれぞれ独立して、適宜窒素原子、硫黄原子または酸素原子に置き換わっていてもよく、炭素原子が窒素原子で置き換わっている場合には、該窒素原子は、適宜低級アルキル基で置換されていてもよい) を形成するか、または、

R^4 およびそれが結合する窒素原子が環 A と一体となって、8 乃至 16 員の含窒素縮合二環系 (該含窒素縮合二環系を構成する 1 個以上の炭素原子は、それぞれ独立して、適宜窒素原子、硫黄原子または酸

素原子に置き換わっていてもよく、炭素原子が窒素原子で置き換わっている場合には、該窒素原子は、適宜 1 個または 2 個の低級アルキル基で置換されていてもよい) を形成し、 R^5 は、水素、低級アルキル基 (該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される 1 個以上の置換基で適宜置換されていてもよい) もしくはシクロアルキル基であり ;

R^2 または R^3 は、それぞれ互いに独立して、ハロゲン、OH、COOH、SO₃H、NO₂、SH、NR^aR^b、低級アルキル基 (該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される 1 個以上の置換基で適宜置換されていてもよい) または -O- 低級アルキル基 (該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される 1 個以上の置換基で適宜置換されていてもよい) であり ;

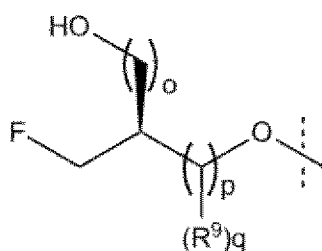
R^a および R^b は、それぞれ互いに独立して、水素または低級アルキル基 (該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される 1 個以上の置換基で適宜置換されていてもよい) であり ;

m は 0 ~ 2 の整数であり ;

n は 0 ~ 2 の整数であり ;

ただし、前記の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 に係る定義にかかわらず、該 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 の少なくとも 1 つが、式 :

[化4]



で示される基であり、式中、

各 R⁹ は互いに独立して、低級アルキル基 (該アルキル基は、それ

ぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される 1 個以上の置換基で適宜置換されていてもよい) であり；

o は 0 ～ 1 の整数であり；

p は 0 ～ 1 の整数であり；

q は 0 ～ 2 の整数であり；そして、

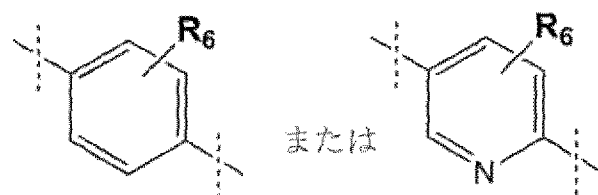
上記点線が交差する線はいずれも上記一般式 (1) の他の構造部分との結合手を意味する。]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

[請求項2]

A が、式：

[化5]

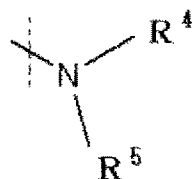


で示されるいずれかの環状の基であって、

環 A が、非置換であるか、あるいは R^6 (該 R^6 は、ハロゲンおよび O - 低級アルキル基 (該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される 1 個以上の置換基で適宜置換されていてもよい) からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基である) で置換されており；

R^1 が、式：

[化6]



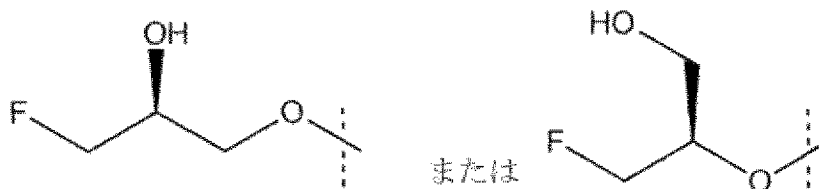
で示される基であり、式中、

R^4 および R^5 が、それぞれ互いに独立して、水素、低級アルキル基 (該アルキル基は独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる

群から選択される 1 個以上の置換基で適宜置換されていてもよい) もしくはシクロアルキル基であり;

R^2 が、式:

[化7]



で示される基であり;

m が 1 の整数であり;

n が 0 の整数であり; そして、

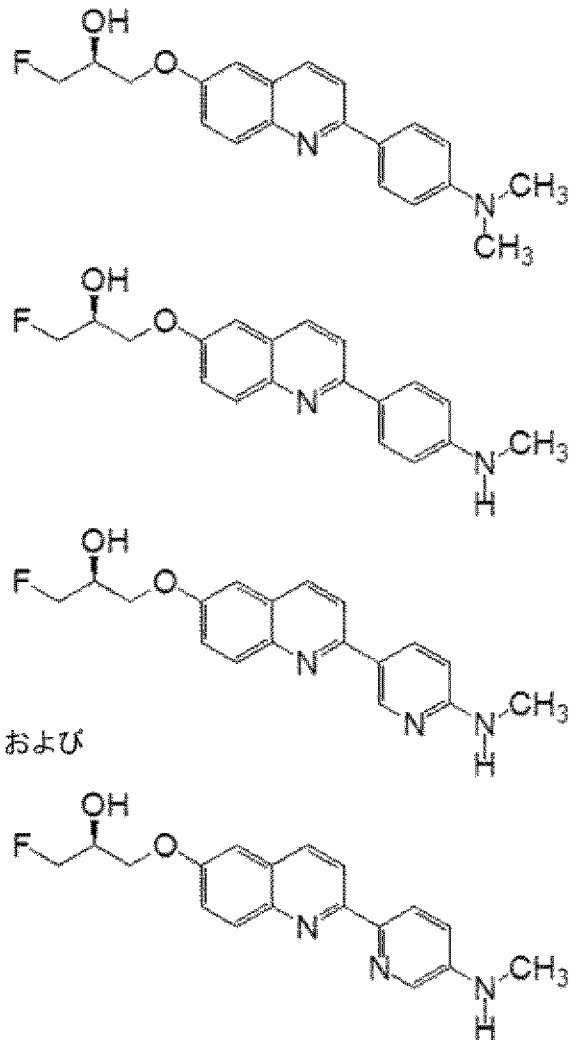
上記点線が交差する線はいずれも前記一般式 (I) の他の構造部分との結合手を意味する。]

で示される、請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

[請求項3]

下記化合物:

[化8]



からなる群から選ばれる、請求項 1 または 2 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

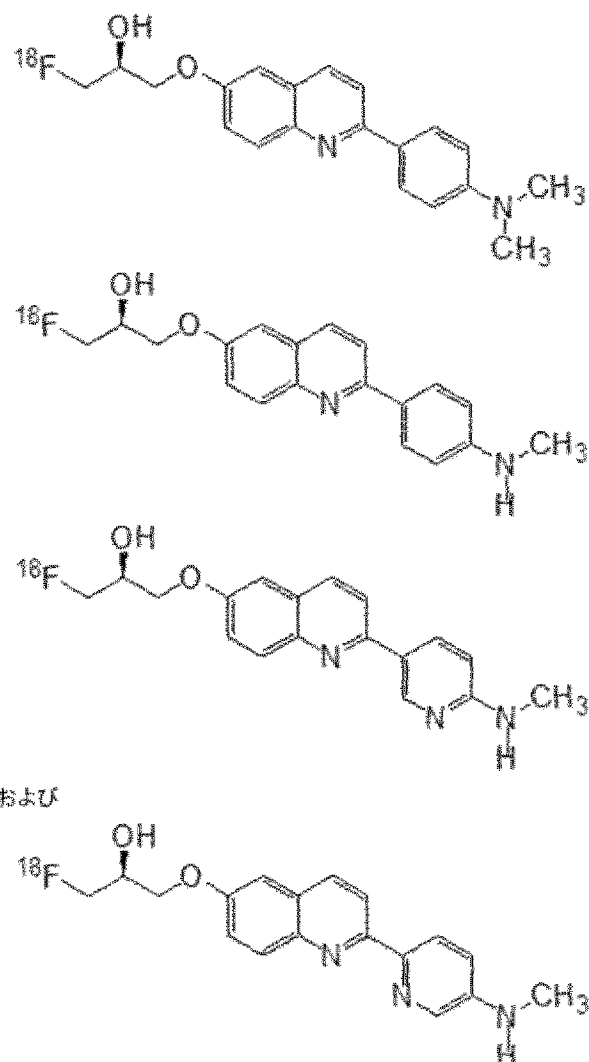
[請求項4] 請求項 1 乃至 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

[請求項5] 請求項 1 乃至 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および薬学的に許容される担体を含有する、コンフォメーション病を治療および／または予防するための医薬組成物。

[請求項6] 注射剤である、請求項 4 または 5 のいずれか記載の医薬組成物。

- [請求項7] 標識化された請求項1乃至3のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。
- [請求項8] 標識が放射性核種または陽電子放出核種のいずれか1種である、請求項7に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。
- [請求項9] 放射性核種が γ 線放射性核種である、請求項8に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。
- [請求項10] 陽電子放出核種が、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 、 $^{34\text{m}}\text{Cl}$ 、 ^{76}Br 、 ^{45}Ti 、 ^{48}V 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{66}Ga 、 ^{89}Zr 、 $^{94\text{m}}\text{Tc}$ および ^{124}I からなる群より選択されるものである、請求項8に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。
- [請求項11] 陽電子放出核種が ^{18}F である、請求項8に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。
- [請求項12] 請求項1に記載の化合物でハロゲンであるFが ^{18}F へ標識化された化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。
- [請求項13] 請求項2に記載の化合物でハロゲンであるFが ^{18}F へ標識化された化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。
- [請求項14] 下記化合物：

[化9]



からなる群から選ばれる、請求項 1 2 または 1 3 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[請求項15] 請求項 7 乃至 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および薬学的に許容される担体を含む、画像診断用医薬組成物。

[請求項16] コンフォメーション病診断用の請求項 1 5 記載の医薬組成物。

[請求項17] β シート構造蛋白質を検出または染色するための請求項 1 5 記載の医薬組成物。

[請求項18] 請求項 7 乃至 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を必須の構成要素として含む、画像

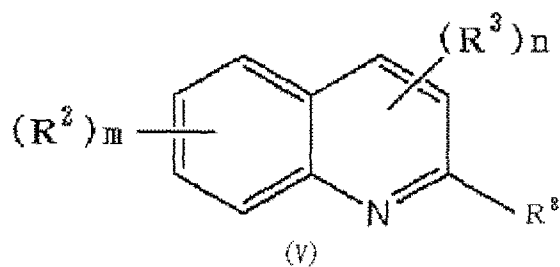
診断用キット。

- [請求項19] コンフォメーション病診断用の請求項18記載のキット。
- [請求項20] β シート構造蛋白質を検出または染色するための請求項18記載のキット。
- [請求項21] 請求項1乃至3のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、対象におけるコンフォメーション病の治療および／または予防方法。
- [請求項22] 請求項7乃至14のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、対象におけるコンフォメーション病の画像診断方法。
- [請求項23] 請求項7乃至14のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を用いて試料を染色することにより、試料中の β シート構造蛋白質を検出または染色することを含む、画像診断方法。
- [請求項24] 対象におけるコンフォメーション病の治療および／または予防のための医薬組成物を製造するための、請求項1乃至3のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用。
- [請求項25] 対象におけるコンフォメーション病の画像診断用医薬組成物またはキットを製造するための、請求項7乃至14のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用。
- [請求項26] β シート構造蛋白質を検出または染色するための画像診断用医薬組成物またはキットを製造するための、請求項7乃至14のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用。
- [請求項27] コンフォメーション病がアルツハイマー病を含めたタウオパチーであり、 β シート構造蛋白質がタウ蛋白質である、請求項15乃至26のいずれか1項に記載の医薬組成物、キット、方法または使用。

[請求項28] 請求項1記載の式(1)で示される化合物の製造方法であって、以下の工程：

(i) 式(V)：

[化10]

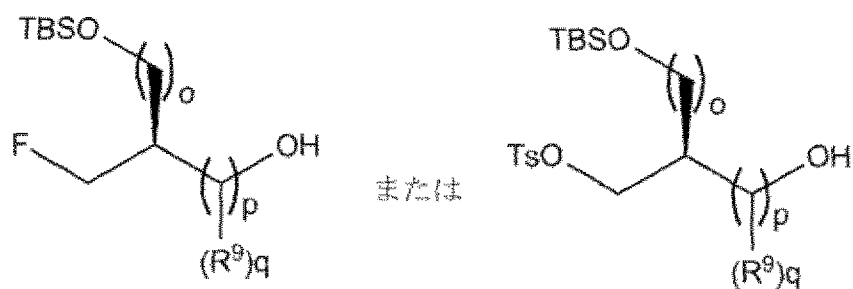


(式中、 R^2 、 R^3 、 m および n は前記請求項1に定義のとおりであり、 R^8 はヒドロキシル基またはハロゲンである。ただし R^2 または R^3 の少なくとも1つがヒドロキシ基である)

で示される化合物を

式：

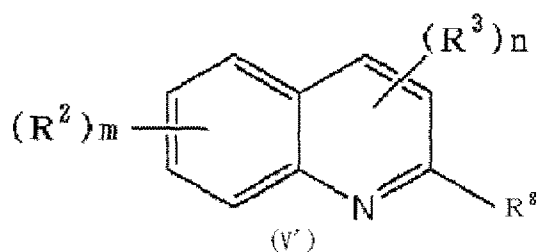
[化11]



(式中、 R^9 、 o 、 p および q は前記請求項1に定義のとおりである)

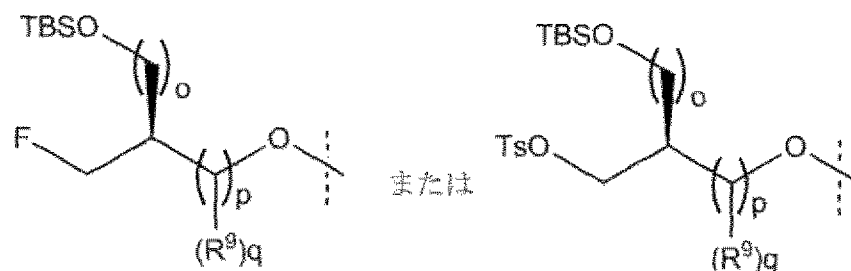
のいずれかで示される化合物と反応させる工程を経て、式(V')：

[化12]



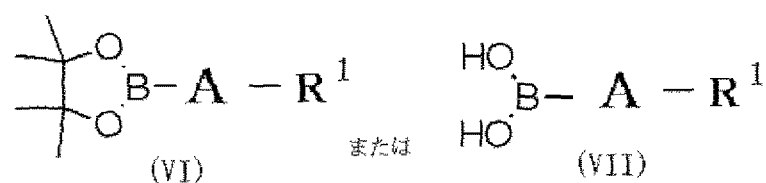
(式中、 R^2 、 R^3 、 m および n は上記式(V)に定義のとおりであり、 R^8 はヒドロキシル基またはハロゲンである。ただし R^2 または R^3 の少なくとも1つが前記請求項1に記載する式(1)の定義にかかわらず、式：

[化13]



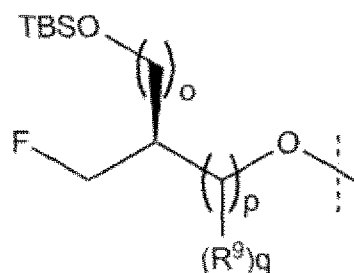
(式中、 R^9 、 o 、 p および q は前記のとおりである)
 で示されるいずれかの基である)で示される化合物を得て、
 (ii) 上記式(V')で示される化合物を式(VI)または(VI
 I)：

[化14]



(式中、 A および R^1 は前記請求項1に定義のとおりである)
 で示される化合物と反応させて、 R^2 、 R^3 の少なくとも1つが式：

[化15]



(式中、 R^9 、 o 、 p および q は前記のとおりである)
 で示される基である前記式(1)で示される化合物を得て、これを単

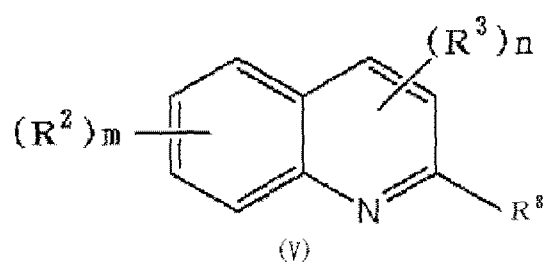
離するか；あるいは所望により、

(iii) 得られた式 (I) で示される化合物を別の式 (I) で示される化合物に変換して、単離することを含む方法。

[請求項29] 請求項2記載の化合物の製造方法であって、以下の工程：

(i) 式 (V)：

[化16]

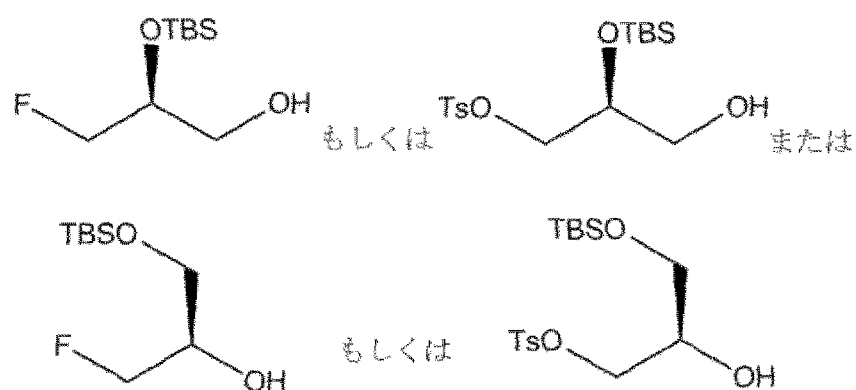


(式中、 R^2 、 R^3 、 m および n は前記請求項1に定義のとおりであり、 R^8 はヒドロキシル基またはハロゲンである。ただし R^2 または R^3 の少なくとも1つがヒドロキシ基である)

で示される化合物を

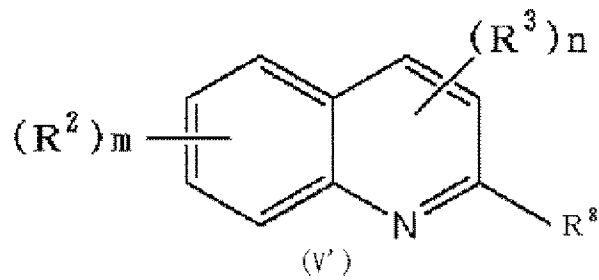
式：

[化17]



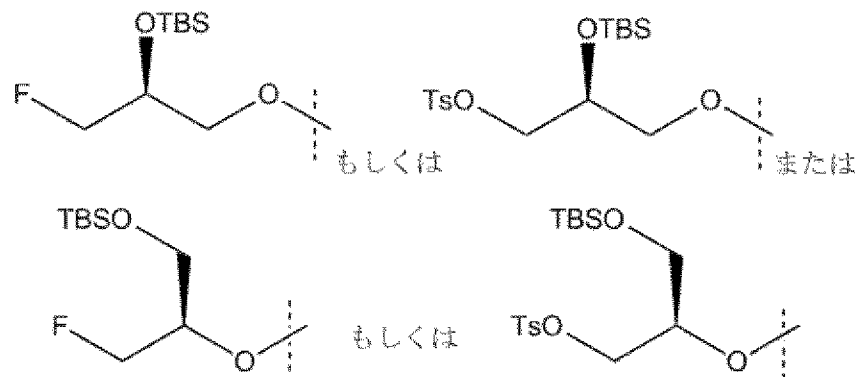
で示される化合物と反応させる工程を経て、式 (V')：

[化18]



(式中、 R^2 、 R^3 、 m および n は上記式(V)に定義のとおりであり、 R^8 はヒドロキシル基またはハロゲンである。ただし R^2 または R^3 の少なくとも1つが前記請求項1に記載する式(I)の定義にかかわらず、式：

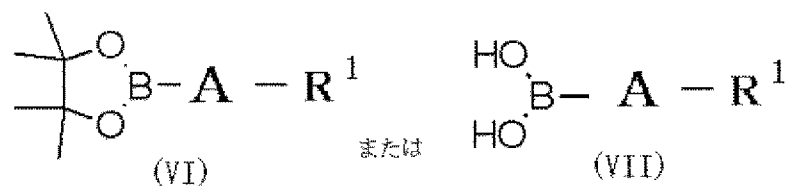
[化19]



で示されるいずれかの基である)で示される化合物を得て、

(ii) 上記式(V')で示される化合物を式(VI)または(VI I)：

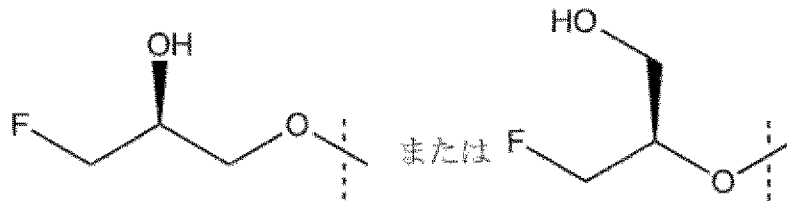
[化20]



(式中、 A および R^1 は前記請求項1に定義のとおりである)

で示される化合物と反応させて、 R^2 、 R^3 の少なくとも1つが式：

[化21]

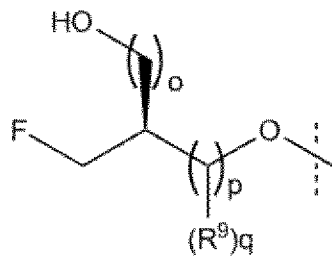


である前記式 (I) で示される化合物を得て、これを単離するか；あるいは所望により、

(iii) 得られた式 (I) で示される化合物を別の式 (I) で示される化合物に変換して、単離することを含む方法。

[請求項30] R^2 、 R^3 の少なくとも1つが、式：

[化22]

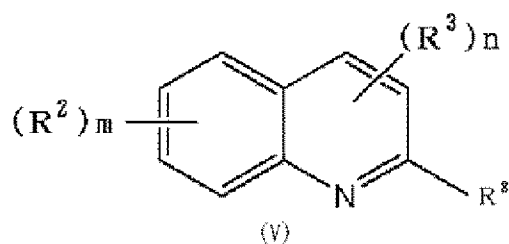


(式中、 R^9 、 o 、 p および q は前記請求項1に定義のとおりである)

で示される基である、請求項1記載の式 (I) で示される化合物の製造方法であって、以下の工程：

(i) 式 (V)：

[化23]



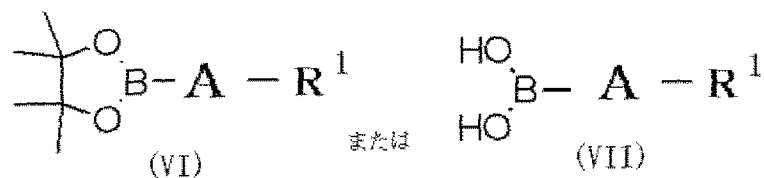
(式中、 R^2 、 R^3 、 m および n は前記請求項1に定義のとおりであ

り、 R^8 はヒドロキシル基またはハロゲンである。ただし R^2 または R^3 の少なくとも1つがヒドロキシ基である)

で示される化合物を

式(VI)または(VII)：

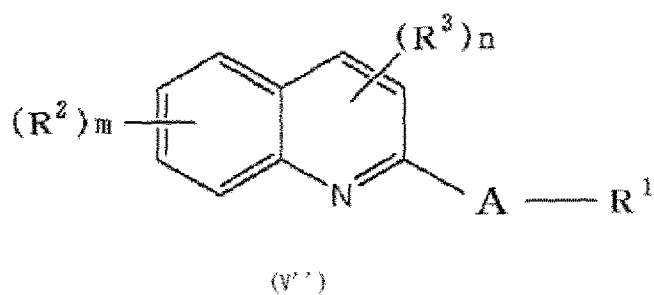
[化24]



(式中、Aおよび R^1 は前記請求項1に定義のとおりである。)

で示される化合物と反応させて、式(V'')：

[化25]

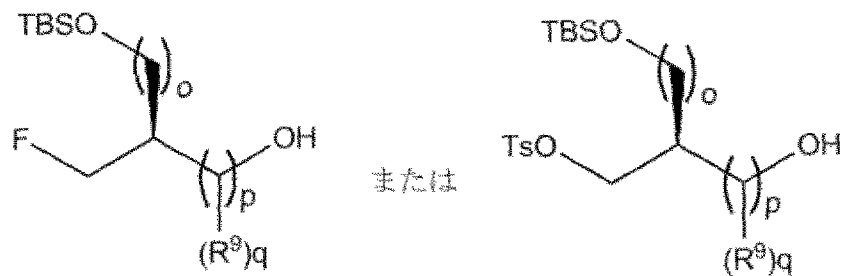


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、A、mおよびnは前記式(V)、(VI)および(VII)に定義のとおりである。ただし R^2 または R^3 の少なくとも1つがヒドロキシ基である)

で示される化合物を得て、

(ii) 上記式(V'')で示される化合物を式：

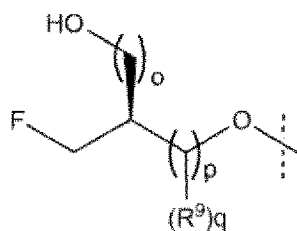
[化26]



(式中、 R^9 、 o 、 p および q は前記請求項1に定義のとおりである)

で示される化合物と反応させる工程を経て、 R^2 、 R^3 の少なくとも1つが式：

[化27]



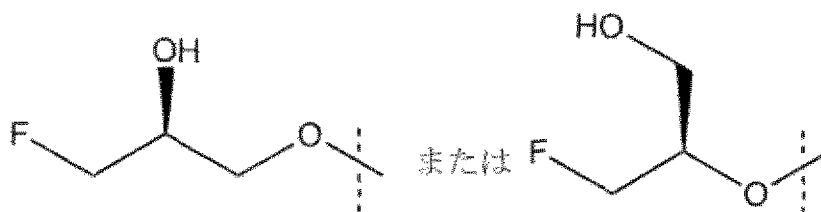
(式中、 R^9 、 o 、 p および q は前記のとおりである)

で示される基である前記式(1)で示される化合物を得て、これを単離するか、あるいは所望により、

(iii) 得られた式(1)で示される化合物を別の式(1)で示される化合物に変換して、単離することを含む方法。

[請求項31] R^2 、 R^3 の少なくとも1つが、式：

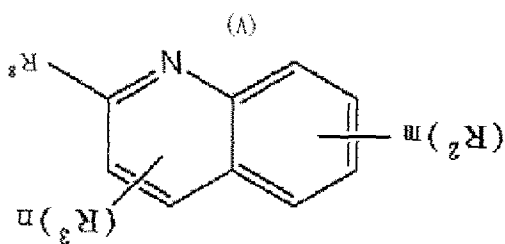
[化28]



で示される基である、請求項2記載化合物の製造方法であって、以下の工程：

(i) 式(V)：

[化29]

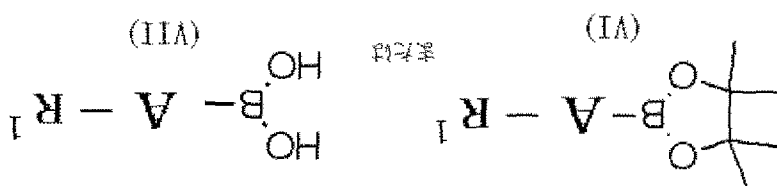


(式中、 R^2 、 R^3 、 m および n は前記請求項1に定義のとおりであり、 R^8 はヒドロキシル基またはハロゲンである。ただし R^2 または R^3 の少なくとも1つがヒドロキシ基である)

で示される化合物を

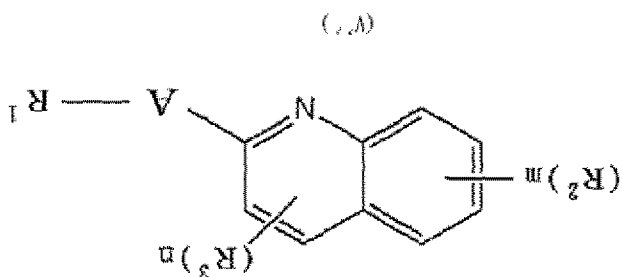
式(VI)または(VII)：

[化30]



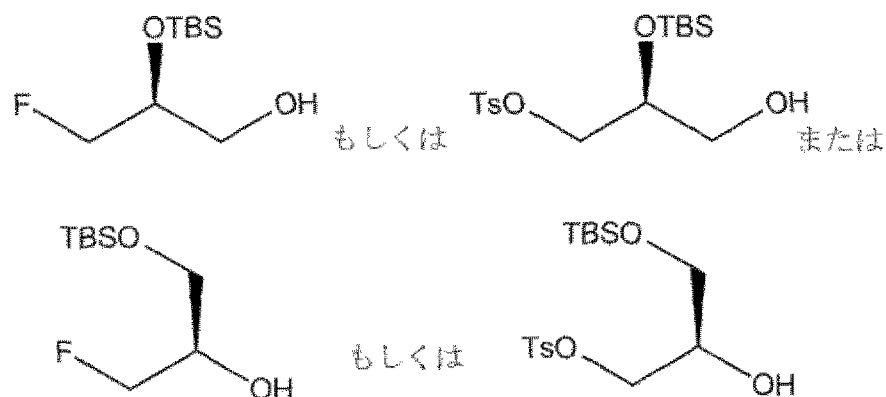
(式中、 A および R^1 は前記請求項1に定義のとおりである。)
で示される化合物と反応させて、式(V')：

[化31]



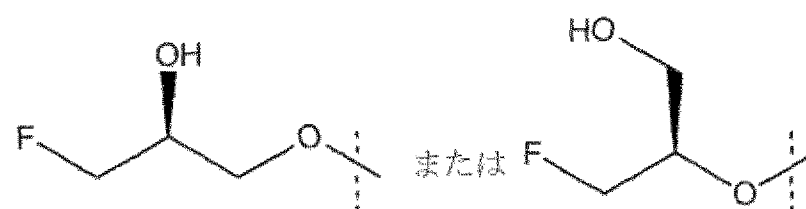
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A 、 m および n は前記式(V)、(VI)および(VII)に定義のとおりである。ただし R^2 または R^3 の少なくとも1つがヒドロキシ基である)
で示される化合物を得て、
(!!)上記式(V')で示される化合物を式：

[化32]



で示されるいずれかの化合物と反応させる工程を経て、 R^2 、 R^3 の少なくとも1つが式：

[化33]



で示される基である前記式 (1) で示される化合物を得て、これを単離するか、あるいは所望により、

(iii) 得られた式 (1) で示される化合物を別の式 (1) で示される化合物に変換して、単離することを含む方法。

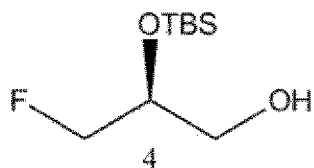
[請求項32] 式 (1) :

[化34]



で示される化合物から、式 (4) :

[化35]

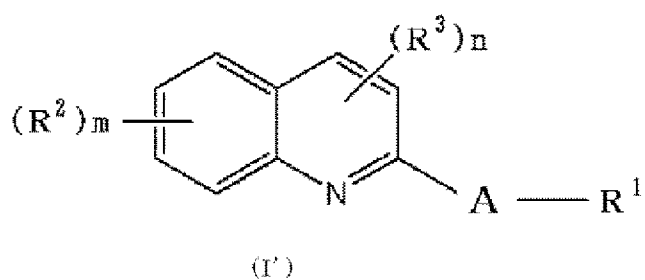


で示される化合物を製造し、当該式（4）で示される化合物をそれぞれの製造方法中で反応させて用いる、請求項28乃至31のいずれか1項の記載の製造方法。

[請求項33]

式（1'）：

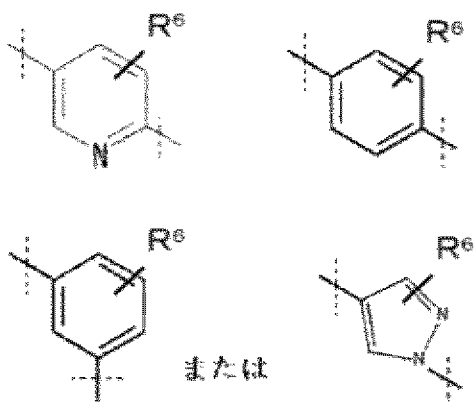
[化36]



[式中、

Aは、式：

[化37]

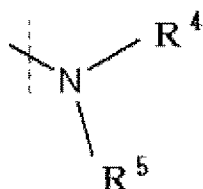


で示されるいずれかの環状の基であって、

環Aは、非置換であるか、あるいは R^6 （式中、該 R^6 は、ハロゲン、OH、COOH、SO₃H、NO₂、SH、NR^aR^b、低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）、およびーOー低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、クロロメタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基または2-テトラヒドロピラニルオキシ基、アセトキシ基、ハロゲン、ヒドロキシ基、およびヒドロキシ基の保護基で保護されたヒドロキシ低級アルキル基から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい）からなる群から独立して選択される1個以上の置換基である）で置換されており；

R^1 は、ハロゲン、ーC(=O)ー低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、NR^aR^b、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）、低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）、ーOー低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、クロロメタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基または2-テトラヒドロピラニルオキシ基、アセトキシ基、ハロゲン、ヒドロキシ基、およびヒドロキシ基の保護基で保護されたヒドロキシ低級アルキル基から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい）または式：

[化38]



で示される基であり、式中、

R^4 および R^5 は、それぞれ互いに独立して、水素、低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、クロロメタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基または2-テトラヒドロピラニルオキシ基、アセトキシ基、ハロゲン、ヒドロキシ基、およびヒドロキシ基の保護基で保護されたヒドロキシ低級アルキル基から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい）もしくはシクロアルキル基であるか、または、 R^4 、 R^5 およびそれらがそれぞれ結合する窒素原子が互いに一体となって、3乃至8員の含窒素脂肪族環（該含窒素脂肪族環を構成する1個以上の炭素原子はそれぞれ独立して、適宜窒素原子、硫黄原子または酸素原子に置き換わっていてもよく、炭素原子が窒素原子で置き換わっている場合には、該窒素原子は、適宜低級アルキル基で置換されていてもよい）を形成するか、または、

R^4 およびそれが結合する窒素原子が環Aと一体となって、8乃至16員の含窒素縮合二環系（該含窒素縮合二環系を構成する1個以上の炭素原子は、それぞれ独立して、適宜窒素原子、硫黄原子または酸素原子に置き換わっていてもよく、炭素原子が窒素原子で置き換わっている場合には、該窒素原子は、適宜1個または2個の低級アルキル基で置換されていてもよい）を形成し、 R^5 は、水素、低級アルキル基もしくはシクロアルキル基であり；

R^2 または R^3 は、それぞれ互いに独立して、ハロゲン、OH、COOH、SO₃H、NO₂、SH、NR^aR^b、-O-低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、クロロメタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基または2-テトラヒドロピラニルオキシ基、アセトキシ基、ハロゲン、ヒドロキシ基、およびヒ

ドロキシ基の保護基で保護されたヒドロキシ低級アルキル基から選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい) であり；

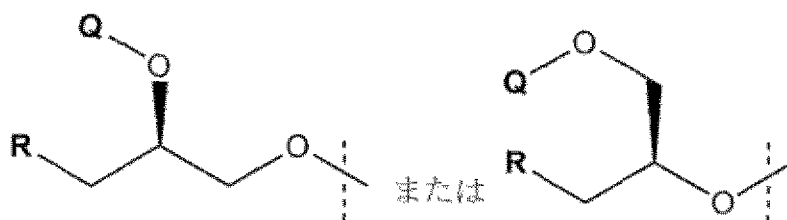
R^a および R^b は、それぞれ互いに独立して、水素または低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される 1 個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）であり；

m は 0 ～ 2 の整数であり；

n は 0 ～ 2 の整数であり；

ただし、前記の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 の定義にかかわらず、該 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 の少なくとも 1 つが、式：

[化39]



で示される基であり；

ここで、置換基 Q は、フッ素アニオンの求核置換反応に対して耐性を示す酸性またはアルカリ性条件下で除去できるヒドロキシ基に対する保護基であり、また、置換基 R は、フッ素アニオンの求核置換反応に対して脱離基として働く官能基であり；そして、

点線が交差する線はいずれも上記一般式 I' の他の構造部分との結合手を意味する。]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

[請求項34]

フッ素アニオンの求核置換反応に対して耐性を示す酸性またはアルカリ性条件下で除去できるヒドロキシ基に対する保護基が、2-テトラヒドロピラニル基、メトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基、エトキシエチル基、アセチル基、またはピバロイル基の何れかであり、そして、フッ素アニオンの求核置換反応に対して脱離基とし

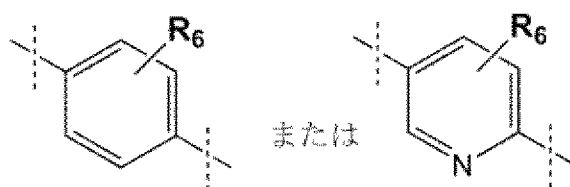
て働く官能基が、p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、クロロメタンスルホニルオキシ基、またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の何れかである、

請求項33に記載の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

[請求項35]

Aが、式：

[化40]

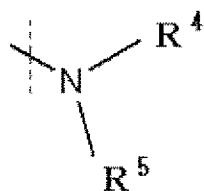


で示されるいずれかの環状の基であって、

環Aが、非置換であるか、あるいはR⁶（式中、該R⁶は、ハロゲンおよびーOー低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）からなる群から独立して選択される1個以上の置換基である）で置換されており；

R¹が、式：

[化41]

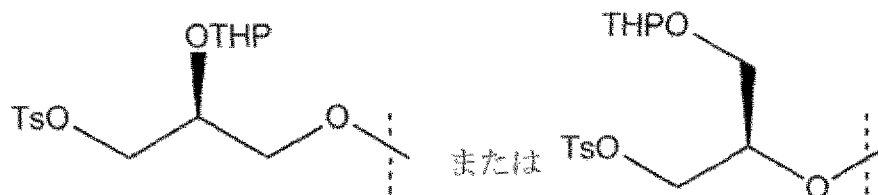


で示される基であり、式中、

R⁴およびR⁵が、それぞれ互いに独立して、水素、低級アルキル基（該アルキル基は独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）もしくはシクロアルキル基であり；

R²が、式：

[化42]



で示される基であり；

mが1の整数であり；

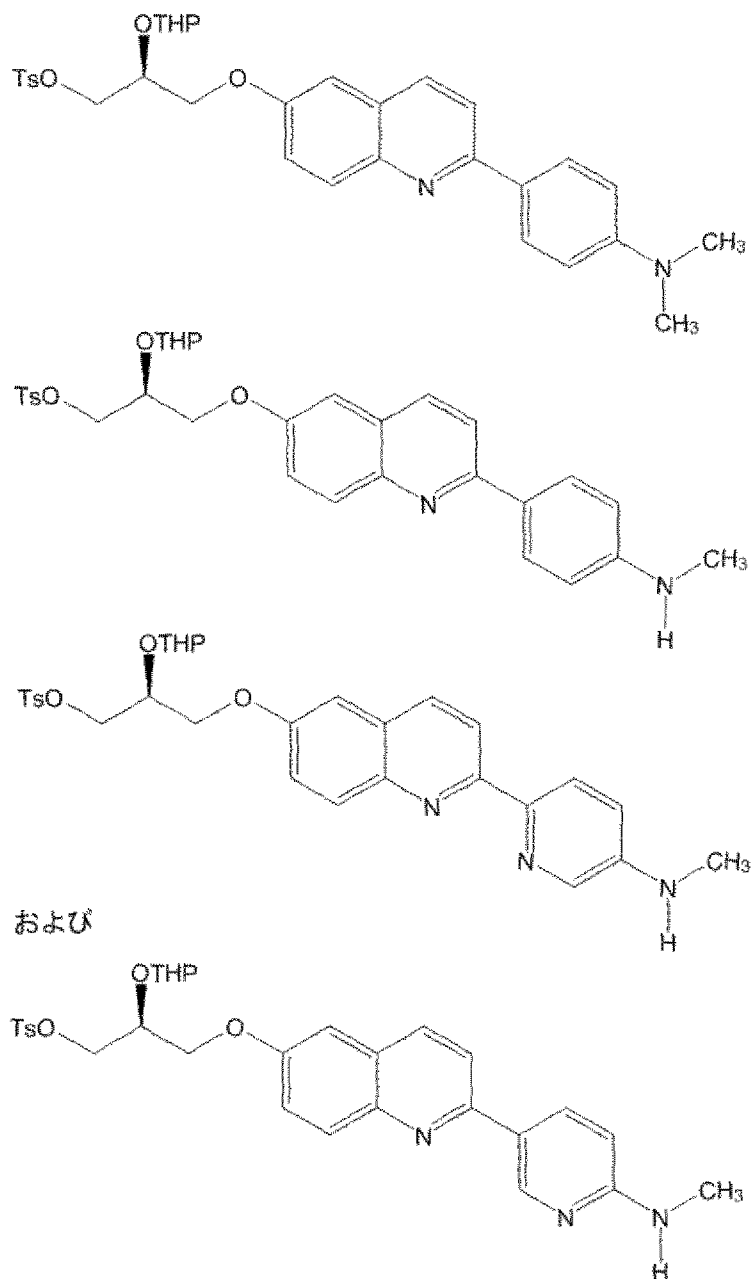
nが0の整数であり；そして、

上記点線が交差する線はいずれも前記一般式Ⅰ'の他の構造部分との結合手を意味する。]

で示される、請求項33記載の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

[請求項36] 下記化合物：

[化43]



および

からなる群から選ばれる、請求項 33 乃至 35 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[請求項37]

標識された請求項 7 乃至 14 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を作成するためのキットであって、

請求項 33 乃至 36 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物、

標識化剤またはそれを調整するための試薬、溶剤、
 標識合成および製剤化で使用する容器や器具等、
 および
 所望により、標識化を実施するための説明書
 を含むキット。

[請求項38] 標識化剤が、放射性核種もしくは陽電子放出核種のいずれか1種またはそれらを含む剤である、請求項37に記載のキット。

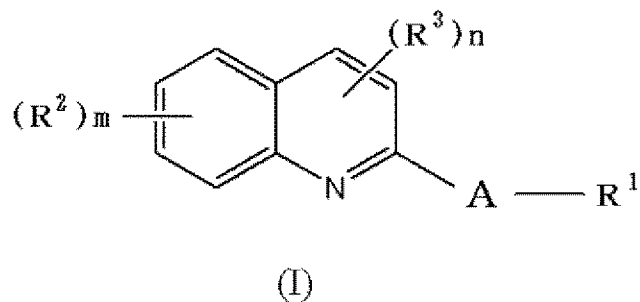
[請求項39] 放射性核種が γ 線放射性核種である、請求項37に記載のキット。

[請求項40] 標識化剤として陽電子放出核種が、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 、 ^{34}mCl 、 ^{76}Br 、 ^{45}Ti 、 ^{48}V 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{66}Ga 、 ^{89}Zr 、 $^{94\text{m}}\text{Tc}$ および ^{124}I からなる群より選択されるものである、請求項37に記載のキット。

[請求項41] 陽電子放出核種が ^{18}F である、請求項40に記載のキット。

[請求項42] 請求項1記載の式(I)：

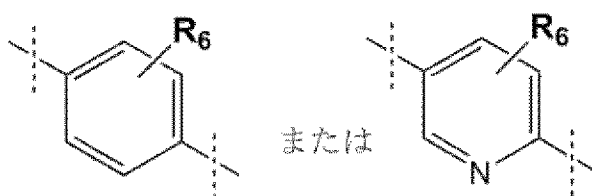
[化44]



[式中、

Aは、式：

[化45]

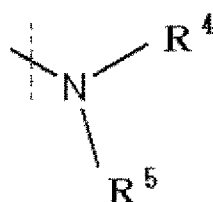


で示されるいずれかの環状の基であって、

環Aは、非置換であるか、あるいは R^6 （式中、該 R^6 は、ハロゲン、OH、COOH、 SO_3H 、 NO_2 、SH、 NR^aR^b 、低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）、および—O—低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）からなる群から独立して選択される1個以上の置換基である）で置換されており；

R^1 は、ハロゲン、—C(=O)—低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、 NR^aR^b 、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）、低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）、—O—低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）または式：

[化46]



で示される基であり、式中、

R^4 および R^5 は、それぞれ互いに独立して、水素、低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）もしくはシクロアルキル基であるか、または、 R^4 、 R^5 およびそれらがそれぞれ結合する窒素原子が互いに一体となって、3乃

至 8 員の含窒素脂肪族環 (該含窒素脂肪族環を構成する 1 個以上の炭素原子はそれぞれ独立して、適宜窒素原子、硫黄原子または酸素原子に置き換わってもよく、炭素原子が窒素原子で置き換わっている場合には、該窒素原子は、適宜低級アルキル基で置換されていてもよい) を形成するか、または、

R⁴およびそれが結合する窒素原子が環 A と一体となって、8 乃至 16 員の含窒素縮合二環系 (該含窒素縮合二環系を構成する 1 個以上の炭素原子は、それぞれ独立して、適宜窒素原子、硫黄原子または酸素原子に置き換わってもよく、炭素原子が窒素原子で置き換わっている場合には、該窒素原子は、適宜低級アルキル基で置換されていてもよい) を形成し、R⁵は、水素、低級アルキル基 (該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される 1 個以上の置換基で適宜置換されていてもよい) もしくはシクロアルキル基であり；

R²または R³は、それぞれ互いに独立して、ハロゲン、OH、COOH、SO₃H、NO₂、SH、NR^aR^b、低級アルキル基 (該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される 1 個以上の置換基で適宜置換されていてもよい) または -O-低級アルキル基 (該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される 1 個以上の置換基で適宜置換されていてもよい) であり；

R^aおよび R^bは、それぞれ互いに独立して、水素または低級アルキル基 (該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される 1 個以上の置換基で適宜置換されていてもよい) であり；

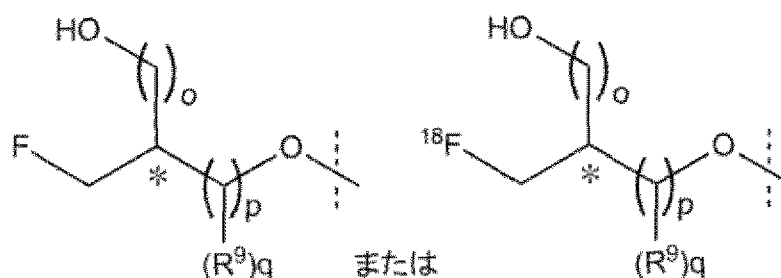
m は 0 ～ 2 の整数であり；

n は 0 ～ 2 の整数であり；

ただし、前記の R¹、R²、R³、R⁶に係る定義にかかわらず、該

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 の少なくとも1つが、式：

[化47]



で示される基であり、式中、

各 R^9 は互いに独立して、低級アルキル基（該アルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲンおよびヒドロキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で適宜置換されていてもよい）であり；

o は0～1の整数であり；

p は0～1の整数であり；

q は0～2の整数であり；

記号*は不斉中心であり；そして、

点線が交差する線はいずれも上記一般式（I）の他の構造部分との結合手を意味する。]

で示されるラセミ体化合物を光学活性カラムを用いて、一方の対象体として請求項1乃至3のいずれか1項または請求項7乃至14のいずれか1項に記載の光学活性な化合物に分離する方法。

[請求項43] 標識化剤を用いる化学合成法または同位体交換法により、請求項1乃至3のいずれか1項に記載の化合物を、請求項7乃至14のいずれか1項に記載の化合物を標識合成する製造方法。

[請求項44] 請求項33乃至36のいずれか1項に記載の化合物を含有する溶液を ^{18}F -を担持したイオン交換樹脂と接触させることによって、 ^{18}F -で標識化された請求項7乃至14のいずれか1項に記載の化合物に変換する、請求項42記載の製造方法。

[請求項45] 請求項33乃至36のいずれか1項に記載の化合物を標識前駆体と

して、それと ^{18}F アニオンを用いて ^{18}F で標識化された請求項7乃至14のいずれか1項に記載の化合物を合成する製造方法。

[請求項46] ^{18}F アニオンを無水高極性溶媒中で加温して反応させることにより、当該化合物に求核置換反応によって ^{18}F を導入し、続いて酸性もしくはアルカリ性条件下で水酸基の保護基を除去することを特徴とする請求項45記載の製造方法。