



УКРАЇНА

(19) UA (11) 93870 (13) C2

(51) МПК (2011.01)
C07C 233/25 (2006.01)
A61K 51/00
C07B 59/00
A61K 51/04 (2006.01)
C07C 25/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

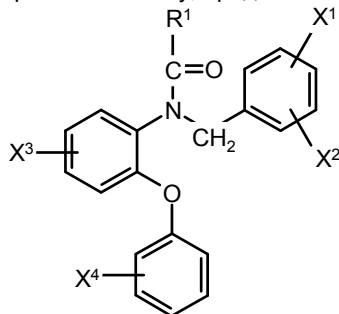
ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) МІЧЕНІ РАДІОАКТИВНИМ ГАЛОГЕНОМ ПОХІДНІ ФЕНІЛОКСІАНІЛІНУ

1

2

- (21) a200710682
(22) 28.12.2005
(24) 25.03.2011
(86) PCT/JP2005/024075, 28.12.2005
(31) 2005-052527
(32) 28.02.2005
(33) JP
(46) 25.03.2011, Бюл.№ 6, 2011 р.
(72) СУДЗУКИ КАДЗУТОСІ, JP, СУХАРА ТЕЦУЯ, JP, КРІСТАР ХАЛДІН, SE/JP, ЧЖАН МІН-РОН, CN/JP, НАКАДЗАТО АЦУРО, JP
(73) TAICO ФАРМАС'ЮТІКЕЛ КО., ЛТД., JP, НЕШНЛ ІНСТІТ'ЮТ ОФ РАДІОЛОДЖІКАЛ САЙЄНС, JP
(56) ZHANG M.-R. ET AL: 'Development of a New Radioligand, N-(5-fluoro-2-phenoxyphenyl)-N-(2-[18F]fluoroethyl-5-methoxybenzyl)acetamide, for PET Imaging of Peripheral Benzodiazepine Receptor in Primate Brain' J.MED.CHEM. vol. 47, 22 April 2004, pages 2228 - 2235
JP 11-171844 A, 29.06.1999
JP 2002-542306 A, 10.12.2002
(57) 1. Мічене радіоактивним галогеном похідне фенілоксіаніліну, представлене формулою (1)



, Формула 1

де R¹ представляє атом водню, заміщену або не-заміщену алкільну групу, що має 1-10 атомів вуглецю, а X¹, X², X³ та X⁴ однакові або різні і кожен представляє кожний атом водню, алкоксигрупу, що має 1-5 атомів вуглецю, атом галогену, радіоактивний атом галогену, вибраний з-поміж ¹²¹I, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br та ^{34m}Cl, за умови, що принаймні один з X¹, X², X³ та X⁴ представляє радіоактивний атом галогену, вибраний з-поміж ¹²¹I, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br та ^{34m}Cl.

2. Мічене радіоактивним галогеном похідне фенілоксіаніліну, як заявлено в п. 1, де R¹ представляє алкільну групу, що має 1-10 атомів вуглецю, X¹ та X² представляють кожний алкоксигрупу, що має 1-5 атомів вуглецю, X³ представляє радіоактивний атом галогену, вибраний з-поміж ¹²¹I, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br та ^{34m}Cl, а X⁴ представляє атом водню.

3. Мічене радіоактивним галогеном похідне фенілоксіаніліну за п. 1, де R¹ представляє алкільну групу, що має 1-10 атомів вуглецю, X¹ та X² є однакові або різні й представляють кожний алкоксигрупу, що має 1-5 атомів вуглецю, або радіоактивний атом галогену, вибраний з-поміж ¹²¹I, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br та ^{34m}Cl, за умови, що один з X¹ або X² представляє радіоактивний атом галогену, вибраний з-поміж ¹²¹I, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br та ^{34m}Cl, X³ представляє атом галогену, а X⁴ представляє атом водню.

Цей винахід стосується мічених радіоактивним галогеном похідних фенілоксіаніліну, які мають

високу спорідненість до периферійних рецепторів бензодіазепіну.

(13) C2

(11) 93870

(19) UA

Передумови створення винаходу

Рецептори бензодіазепину (БЗ) поділяються на центральні та периферійні. Периферійні рецептори бензодіазепину (ПРБ) були спочатку відкриті у периферійних органах, але вони також зустрічаються у центральній нервовій системі. Більш того, встановлено, що щільність ПРБ у центральній нервовій системі досить висока, така сама, або навіть більша, ніж центральних рецепторів бензодіазепину (ЦРБ) у такій самій області. Виконані дослідження пов'язують ПРБ з такими захворюваннями, як хвороба Альцгеймера, передньоскроневе слабоумство, розсіяна корпускулярна хвороба Леві, пошкодження судин, стани, пов'язані із хворобою Паркінсона, кортикобазиллярне виродження, хвороба Паркінсона, хорея Гантінгтона, множинна системна атрофія, множинний склероз, епілепсія, менінгіт, енцефаліт, травми периферійних нервів, рак гортані, рак молочної залози, пухлини яєчника, рак печінки, рак великого кишечника, рак шлунку, пухлини надниркової залози, гліома, гліобластома, фібробластома, нейросаркома, рак легенів, рак матки, лімфома, рак простати, меланома, пухлини яєчок, астроцитомы, пухлини, що виробляють ектопічні гормони тощо.

Для діагностики церебральної гліоми та хвороби Альцгеймера шляхом відображення внутрішньомозкового розподілу ПРБ на позитронному емісійному томографі (ПЕТ) використовують загальновідомий ліганд ПРБ - мічений ^{11}C N-метил-N-(1-метилпропил)-1-(2-хлорфеніл)-ізохінолін-3-карбоксамід (надалі РК 11195). Однак, оскільки ця сполука дуже погано накопичується у мозку і важко піддається кількісному аналізу, бажано створити такий ліганд ПРБ, який давав би кращий сигнал.

Зараз встановлено, що N-(2,5-діметилоксібензил)-N-(5-фтор-2-феноксібеніл)ацетамід (надалі DAA1106) та N-(2-фторметил-5-метоксібензил)-N-(5-фтор-2-феноксібеніл)ацетамід (надалі FMDAA1106) (патентний документ 2) та N-[2-(2-фтор)етил-5-метоксібензил]-N-(5-фтор-2-феноксібеніл)ацетамід (надалі FEDAA1106) (патентний документ 2) посідають високу спорідненість та високу селективність і тому є придатні для цієї цілі. Отже, ^{11}C [DAA1106, мічений ^{11}C , ^{18}F]FMDAA1106 та ^{18}F]FEDAA1106, мічені ^{18}F , дають сильний сигнал у якості ізотопних індикаторів на ПЕТ при зовнішньому підрахунку внутрішньомозкових ПРБ, уможливаючи високоточний кількісний аналіз.

Патентний документ 1: JP 11-171844 A

Патентний документ 2: JP 2004-231647 A

Розкриття винаходу

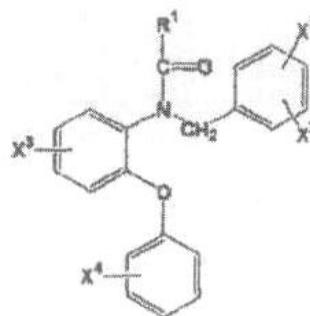
Задача винаходу

В основу винаходу покладене завдання створити сполуки, які можуть діяти як ліганди ПРБ з високою спорідненістю та високою селективністю й дозволяють вимірювати ПРБ з використанням не лише ПЕТ, але також і SPECT, причому ліганди ПРБ з високою спорідненістю та високою селективністю мітять при зовнішньому підрахунку ПРБ радіоактивними нуклідами галогенів.

Засоби вирішення задачі

Автори цього винаходу провели широкі дослідження з метою вирішення зазначеного завдання і встановили, що високої спорідненості до ПРБ можна досягти заміною алкільної групи у сполуках згідно з JP 11-171844 A на галогенізовану алкільну групу, чим і вирішується завдання винаходу.

Отже, предметом цього винаходу є мічене радіоактивним галогеном похідне фенілоксіаніліну формули (1)



Формула 1

де R^1 представляє атом водню, заміщену або незаміщену алкільну групу, що має 1-10 атомів вуглецю, заміщену або незаміщену алкоксигрупу, що має 1-10 атомів вуглецю, заміщену або незаміщену фенільну групу, групу формули $-\text{NR}^2(\text{R}^3)$, де R^2 та R^3 однакові або різні та представляють атом водню, заміщену або незаміщену алкільну групу, що має 1-10 атомів вуглецю, або разом із сусіднім атомом азоту утворюють 4-10-членну циклічну аміногрупу, а X^1 , X^2 , X^3 та X^4 однакові або різні й представляють кожний атом водню, алкільну групу, що має 1-5 атомів вуглецю, алкоксигрупу, що має 1-5 атомів вуглецю, феноксигрупу, трифторметильну групу, карбамойльну групу, аміносольфонільну групу, атом галогену або радіоактивний атом галогену, обраний з-поміж ^{121}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br та $^{34\text{m}}\text{Cl}$, за умови, що принаймні один з X^1 , X^2 , X^3 та X^4 представляє радіоактивний атом галогену, обраний з-поміж ^{121}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br та $^{34\text{m}}\text{Cl}$.

Переважно предметом цього винаходу є мічене радіоактивним галогеном похідне фенілоксіаніліну за п. 1, де R^1 представляє атом водню, заміщену або незаміщену алкільну групу, що має 1-10 атомів вуглецю, а X^1 , X^2 , X^3 та X^4 однакові або різні й представляють кожний атом водню, алкоксигрупу, що має 1-5 атомів вуглецю, атом галогену або радіоактивний атом галогену, обраний з-поміж ^{121}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br та $^{34\text{m}}\text{Cl}$, за умови, що принаймні один з X^1 , X^2 , X^3 та X^4 представляє радіоактивний атом галогену, обраний з-поміж ^{121}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br та $^{34\text{m}}\text{Cl}$.

Більш переважно предметом цього винаходу є мічене радіоактивним галогеном похідне фенілоксіаніліну за п.1, де R^1 представляє алкільну групу, що має 1-10 атомів вуглецю, X^1 та X^2 представляють кожний алкоксигрупу, що має 1-5 атомів вуглецю, X^3 представляє радіоактивний атом галогену, обраний з-поміж ^{121}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br та $^{34\text{m}}\text{Cl}$, а X^4 представляє атом водню.

В оптимальному варіанті предметом цього винаходу є мічене радіоактивним галогеном похідне

фенілоксаніліну за п.1, де R^1 представляє алкільну групу, що має 1-10 атомів вуглецю, X^1 та X^2 є однакові або різні й представляють кожний алкоксигрупу, що має 1-5 атомів вуглецю, або радіоактивний атом галогену, обраний з-поміж ^{121}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br та ^{34m}Cl , за умови, що один з X^1 або X^2 представляє радіоактивний атом галогену, обраний з-поміж ^{121}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br та ^{34m}Cl , X^3 представляє атом галогену, а X^4 представляє атом водню.

Крім того, предметом цього винаходу є діагностичний засіб для виявлення таких захворювань, як хвороба Альцгеймера, передньоскронево слабощумство, розсіяна корпускулярна хвороба Леві, пошкодження судин, стани, пов'язані із хворобою Паркінсона, кортикобазиллярне виродження, хвороба Паркінсона, хорея Гантінгтона, множинна системна атрофія, множинний склероз, епілепсія, менингіт, енцефаліт, травми периферійних нервів, рак гортані, рак грудей, пухлини яєчника, рак печінки, рак великого кишечника, рак шлунку, пухлини надниркової залози, гліома, гліобластома, фібробластома, нейросаркома, рак легенів, рак матки, лімфома, рак простати, меланома, пухлини яєчок, астроцитомы, пухлини, що виробляють ектопічні гормони, який містить у ролі діючої речовини міцне радіоактивним галогеном похідне фенілоксаніліну за п. 1.

Переваги даного винаходу

Згідно з винаходом створені сполуки, які є лігандами ПРБ з високою спорідненістю та високою селективністю. Крім того, стає можливим вимірювання ПРБ у живому організмі з застосуванням на лише ПЕТ, а й СPECT, завдяки тому, що ліганди ПРБ з високою спорідненістю та високою селективністю мітять при зовнішньому підрахунку ПРБ радіоактивними нуклідами галогенів. Це уможливає ранню діагностику таких захворювань, як хвороба Альцгеймера, передньоскронево слабощумство, розсіяна корпускулярна хвороба Леві, пошкодження судин, стани, пов'язані із хворобою Паркінсона, кортикобазиллярне виродження, хвороба Паркінсона, хорея Гантінгтона, множинна системна атрофія, множинний склероз, епілепсія, менингіт, енцефаліт, травми периферійних нервів, рак гортані, рак грудей, пухлини яєчника, рак печінки, рак великого кишечника, рак шлунку, пухлини надниркової залози, гліома, гліобластома, фібробластома, нейросаркома, рак легенів, рак матки, лімфома, рак простати, меланома, пухлини яєчок, астроцитомы, пухлини, що виробляють ектопічні гормони тощо. Крім того, сполуки за винаходом є придатні для профілактики та лікування зазначених захворювань.

Короткий опис креслень

Фіг.1 - авторадіограма *ex vivo* мозку щура за 30 хвилин після введення $[^{131}\text{I}]2\text{IDAA}1106$;

Фіг.2 - авторадіограма *ex vivo* мозку щура за 30 хвилин після введення $[^{131}\text{I}]2\text{IDAA}1106$.

Опис переважних варіантів здійснення винаходу

У цьому винаході атомом галогену є атом фтору, атом хлору, атом бромю або атом йоду, переважно атом фтору, атом бромю або атом йоду, оптимально атом фтору або атом йоду.

У цьому винаході алкільною групою, що має 1-10 атомів вуглецю, є пряма, розгалужена або циклічна алкільна група, наприклад, метильна, етильна, пропильна, ізопропильна, циклопропильна, бутильна, ізобутильна, циклобутильна, циклопропилметильна, пентильна, ізопентильна, циклопентильна, циклобутилметильна, 1-етилпропильна, гексильна, ізогексильна, циклогексильна, циклопентилметильна, 1-етилбутильна, гептильна, ізогептильна, циклогексилметильна, октильна, нонильна та децильна група.

У цьому винаході заміщеною алкільною групою, що має 1-10 атомів вуглецю, є алкільна група, заміщена гідроксильною групою, алканойлоксигрупа, алканойльна група, алкоксигрупа, атом галогену, азидогрупа, аміногрупа, карбонільна група; як приклади можна навести гідроксиметильну, ацетиллоксиметильну, метоксиметильну, хлорметильну, трифторметильну, азидометильну, амінометильну, диметиламінометильну, піролідинметильну групу.

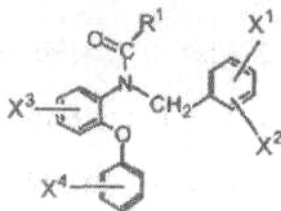
У цьому винаході алкоксигрупою, що має 1-10 атомів вуглецю, є пряма, розгалужена або циклічна алкоксигрупа, наприклад, метоксигрупа, етоксигрупа, пропоксигрупа, ізопропоксигрупа, бутоксигрупа, ізобутоксигрупа, циклопропилметоксигрупа, пентилоксигрупа, ізопентилоксигрупа, гексилоксигрупа, гептилоксигрупа, октилоксигрупа, нонилоксигрупа, децилоксигрупа.

У цьому винаході заміщена фенільна група може бути заміщена однією-трьма групами, обраними з-поміж алкільної групи, що має 1-10 атомів вуглецю, алкільної групи, що має 1-10 атомів вуглецю, заміщеної атомом галогену, гідроксильною групою, алканойлоксигрупою, що має 1-10 атомів вуглецю, карбоксильною групою або алкоксикарбонільною групою, алкенільною групи, що має 2-10 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що має 1-10 атомів вуглецю, алкілтіогрупи, що має 1-10 атомів вуглецю, групи, представлені формулою O-Z-R4 (де Z представляє пряму або розгалужену алкіленову групу, що має 1-10 атомів вуглецю, а R4 представляє аміногрупу, аміногрупу, заміщену однією або двома алкільними групами, що мають 1-7 атомів вуглецю, циклічну аміногрупу, що має 2-7 атомів вуглецю, гідроксильну групу, карбоксильну групу або алкоксикарбонільну групу), алканойльної групи, що має 2-10 атомів вуглецю, або її кеталю, формильної групи або її ацеталю, карбоксильної групи, алкоксикарбонільної групи, що має 2-10 атомів вуглецю, карбамоїльної групи, карбамоїльної групи, у якій атом азоту заміщений однією або двома алкільними групами, що мають 1-10 атомів вуглецю, аміносольфонільної групи, аміносольфонільної групи, у якій атом азоту заміщений однією або двома алкільними групами, що мають 1-10 атомів вуглецю, атома галогену та нітрогрупи; сюди входять, наприклад, 2-метилфенільна група, 2-пропилфенільна група, 2-ізопропилфенільна група, 2-циклопентилфенільна група, 2-(1-гідроксietил)фенільна група, 2-карбоксиметилфенільна група, 2-метоксикарбонілфенільна група, 2-вінілфенільна група, 2-метоксифенільна група, 3-метоксифенільна група, 4-метоксифенільна група, 2-етоксифенільна

група, 2-гексилоксіфенільна група, 2-ізопропоксифенільна група, 2-циклопентоксіфенільна група, 2,5-діметоксіфенільна група, 2,4,6-триметоксіфенільна група, 4-метилтіофенільна група, 2-ізопропилтіофенільна група, 4-циклогексилтіофенільна група, 2-(2-діметиламінетоксі)фенільна група, 2-(2-гідроксіетоксі)фенільна група, 2-карбоксиметоксіфенільна група, 2-метоксикарбонілметоксіфенільна група, 2-ацетилфенільна група, 2-(2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)фенільна група, 2-формилфенільна група, 2-(1,3-діоксолан-2-іл)фенільна група, 2-карбоксифенільна група, 2-(N-метиламінкарбоніл)фенільна група, 2-(N,N-діметиламінкарбоніл)фенільна група, 2-амінокарбонілфенільна група, 2-аміносультонілфенільна група, 4-аміносультонілфенільна група, 2-метиламіносультонілфенільна група, 2-діметиламіносультонілфенільна група, 2-фторфенільна група, 3-фторфенільна група, 4-фторфенільна група, 3-хлорфенільна група, 4-хлорфенільна група, 2-бромфенільна група, 3-бромфенільна група, 4-бромфенільна група, 2,4-діфторфенільна група, 2-нітрофенільна група, 2-амінофенільна група, 2-піролідинфенільна група та 4-діметиламінфенільна група.

У цьому винаході 4-10-членна циклічна аміногрупа, представлена формулою - NR₂(R₃), яка може містити атом азоту або атом кисню, являє собою, наприклад, піролідинову групу, піперидинову групу, піперазинову групу, N-метилпіперазинову групу, морфолінову групу.

Сполуки за винаходом можна одержати із сполук, приготованих за способом, що описаний у JP 11-171844 A, як показано нижче (у формулах реакцій X¹, X² та R¹ мають ті самі значення, як зазначено вище).



Формула 2

Отже, сполуки N-(2-бензилоксі-5-алкоксібензил)-N-(феноксіфеніл)ациламід, які містять різні нерадіоактивні атоми галогенів, представлені вищенаведеною формулою, можуть реагувати з паладієвим комплексом та оловоорганічною сполукою з метою заміни нерадіоактивного атома галогену на оловоорганічний замінник, а потім реагувати з різними радіоактивними галогенними сполуками з одержанням похідних фенілоксіаніліну, мічених атомом галогену. Тут принаймні один з X¹, X², X³ та X⁴ представляє радіоактивний атом галогену, обраний з-поміж ¹²¹I, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br та ^{34m}Cl.

Далі винахід докладніше описується на прикладах одержання та випробувальних прикладах.

Приклади

Приклад 1

Одержання [¹³¹I]-N-(2,5-діметоксібензил)-N-(5-йод-2-феноксіфеніл)ацетаміду (надалі [¹³¹I]11 DAA1106)

1-1) 510 мг (1,12 ммоль) N-(2,5-діметоксібензил)-N-(5-бром-2-феноксіфеніл)ацетаміду розчиняють у толуолі та піддають циркуляції з гексабутилдіоловом (IV) та діхлорбіс(трифенілфосфін)паладієм (0) протягом 4 діб. Після видалення толуолу продукт реакції очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент гексан : етилацетат = 1:4), одержуючи 320 мг N-(2,5-діметоксібензил)-N-(5-трибутилстанніл-2-феноксіфеніл)ацетаміду.

FABMS C₃₆H₄₈FO₃Sn (m/z) 680,5 (m⁺+1)

До розчину 55 мг (0,083 ммоль) N-(2,5-діметоксібензил)-N-(5-трибутилстанніл-2-феноксіфеніл)ацетаміду у хлороформі додають 100 мг твердого йоду, рідку реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину, після чого додають насичений водний розчин тіосульфату натрію, доки суміш не стане безбарвною. Органічну фазу відокремлюють, промивають насиченим розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію. Сирий продукт, одержаний випарюванням розчинника під зниженим тиском, очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент гексан : етилацетат = 1:4), одержуючи 32 мг (вихід 77%) цільової сполуки.

1-2) 100 мкл суміші 3:1 оцтової кислоти з 30% перекисом водню додають до 100 мкл етилацетатетфіру 0,1 мг N-(2,5-діметоксібензил)-N-(5-трибутилстанніл-2-феноксіфеніл)ацетаміду й перемішують. До суміші додають [¹³¹I]NaI (0,1 мКи) і дають відстоятися 1 хвилину. Після закінчення реакції суміш піддають напівпрепаративній високоточній рідинній хроматографії із зверненою фазою (колонка YMC J'sphere ODS-H80, внутрішній діаметр 10×250 мм). Частину [¹³¹I]11 DAA1106 одержують з CH₃CN/H₂O (9:1) у якості рухомої фази при витраті 4 мл/хв. З цієї частини розчинник видаляють під зниженим тиском, осад розчиняють в 1 мл нормального розсолу, а потім пропускають крізь фільтр Millipore 0,22 мкм, одержуючи [¹³¹I]11 DAA1106 (0,091 мКи).

Приклад 2

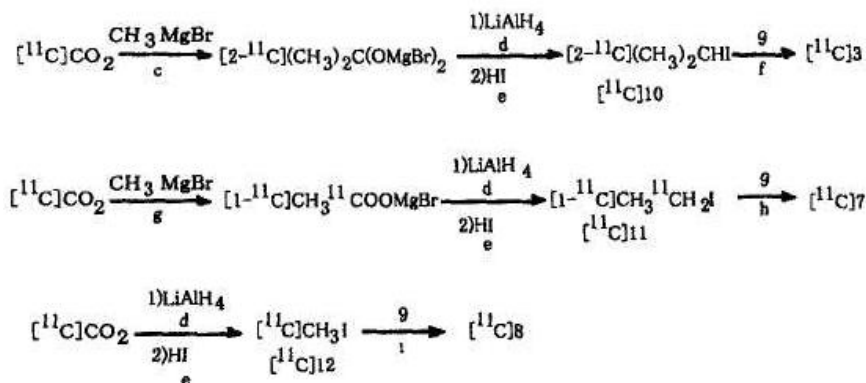
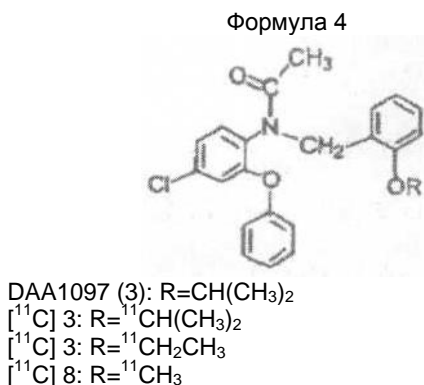
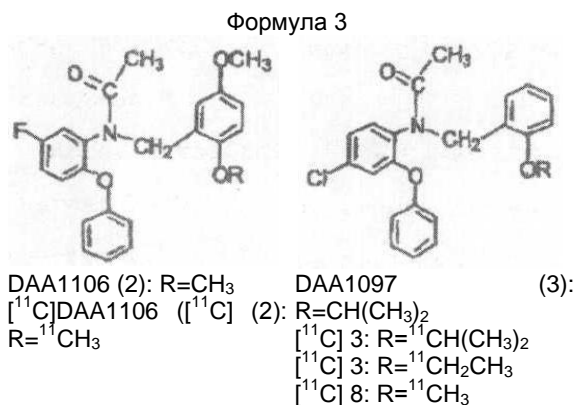
Одержання N-(2-[¹³¹I]йод-5-метоксібензил)-N-(5-фтор-2-феноксіфеніл)ацетаміду (надалі [¹³¹I]21DAA1106)

100 мкл суміші 3:1 оцтової кислоти з 30% перекисом водню додають до 100 мкл етилацетатетфіру 0,1 мг N-(2-трибутилстанніл-5-метоксібензил)-N-(5-фтор-2-феноксіфеніл)ацетаміду й перемішують. Додають [¹³¹I]NaI (0,1 мКи) і дають відстоятися 1 хвилину. Після закінчення реакції суміш піддають напівпрепаративній високоточній рідинній хроматографії із зверненою фазою (колонка YMC J'sphere ODS-H80, внутрішній діаметр 10×250 мм). Частину [¹³¹I]11 DAA1106 одержують з CH₃CN/H₂O (9:1) у якості рухомої фази при витраті 4 мл/хв. З цієї частини розчинник видаляють під зниженим тиском, осад розчиняють в 1 мл нормального розсолу, а

Випробувальний приклад
Авторадіографія ex vivo

На фіг.1 та 2 наведені авторадіограми *ex vivo* мозку щура, зроблені за 30 хвилин після введення [¹³¹I]2IDAA1106. [¹³¹I]2IDAA1106 відносно активно приликає до мозку, як видно на фіг.1, й відповідає основним вимогам до радіоліганду. Радіоактивність досить рівномірно розподіляється у нюховій головці, хороїдному сплетінні та мозочку, і ця картина розподілу збігається з внутрішньомозковим розподілом периферійних рецепторів бензодіазепіну. Крім того, радіоактивність зменшується в усьому мозку, як показано на фіг.2, коли одночасно вводять DAA1106 та [¹³¹I]2IDAA1106. Зокрема, рівні радіоактивності у нюховій головці, хороїдному сплетінні та мозочку помітно зменшуються і становлять 20% значення за фіг.1 або й менше. Це свідчить про те, що [¹³¹I]2IDAA1106 є радіолігандом, специфічним до периферійних рецепторів бензодіазепіну. Крім того, можна вважати, що [¹³¹I]2IDAA1106 здатний відтворювати зображення периферійних рецепторів бензодіазепіну.

Далі описується синтез сполук за винаходом, які містять алкоксигрупу з введенням до неї ^{11}C .



Приклад 3

N-(4-хлор-2-феноксіфеніл)-N-(2-[2-¹¹C]ізопропоксібензил)ацетамід ([¹¹C]3)

Надчистий газоподібний азот під 1,5 МПа з вмістом 0,01% газоподібного кисню опромінюють протонами 18,5 MeV від циклотрона й одержують вільний від носіїв [^{11}C]CO $_2$ шляхом ядерної реакції ^{14}N (p. α) ^{11}C .

Після опромінування $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ відокремлюють від опромінуваного газу за допомогою 500 мл/хв N_2 та концентрують, поки радіоактивність в усьому змішувачу з нержавіючої сталі, який охолоджується рідким N_2 при -150°C , не стабілізується. Концентрований $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ підігрівують і дають витекти до контуру, який містить CH_3MgBr з сухим N_2 (2 мл/хв) при -5°C . Коли перехід радіоактивності закінчується, подачу N_2 припиняють і підтримують у контурі

температуру 25°C протягом 5 хвилин, щоб пройшла реакція Грін'єра.

Після того через контур пропускають 500 мл розчину 0,2 М LiAlH_4 у ТГФ і подають реакційну суміш до реактора-нагрівача при 180°C на 1 хвилину. Далі реактор охолоджують до $50\text{--}60^\circ\text{M}$, після чого додають 800 мл 57%-ого водного розчину HI . Суміш у реакторі нагрівають до 180°C і одержану радіоактивну фракцію продавають 50 мл/хв N_2 та подають на вхід колонки Porapak при кімнатній температурі. N_2 прокачують 3 хвилини, доки не стабілізується рівень радіоактивності на вході колонки. При нагріванні колонки із швидкістю $15^\circ\text{C}/30$ сек. починається витік $[^{11}\text{C}]\text{IO}$ з виходу колонки протягом 6 хвилин, і його збирають до вмістини з 1 мл безводного DMF . Далі цей $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ реагує з реагентом Гріньяра MeMgBr , після чого його відокремлюють газовою хроматографією.

рафією, одержуючи [^{11}C]Ю (3,7-4,4 ГБк, $n=3$) з радіохімічною чистотою $>95\%$.

Суспензію 1,0 мг 9, [^{11}C]10 (3,0-3,2 ГБк) та NaH у ДМФ (7 мкл, 0,5 г / 20 мл ДМФ) нагрівають до 130°C та витримують при цій температурі 10 хвилин. Реакційну суміш з вмістом [^{11}C]3 гасять доданням $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (90:10, 0,5 мл) та розділяють у напівфракціонуючій колонці (внутрішній діаметр 10 мм \times 250 мм, CAPSELL PAK C_{18} , фірми Сісейдо), оснащений системою високоточної рідинної хроматографії JASCO. Елюентом у колонці слугує $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ із швидкістю 5,0 мл/хв, цільову фракцію ($t_R=8,8$ хвилин) збирають до колби. Розчинник видаляють із колби під зниженим тиском при 90°C , а осад збирають до 10 мл стерилізованого розсолу. Розсіл із [^{11}C]3 пропускають крізь стерилізований фільтр 0,22 мкм до стерилізованої пляшки. Наприкінці синтезу одержують [^{11}C]3 (180-310 МБк, $n=3$) з радіохімічною чистотою $>98\%$.

Приклад 4

N-(4-хлор-2-феноксіфеніл))-N-(2-[2- ^{11}C]метоксібензил)ацетамід ([^{11}C]7)

Наприкінці синтезу одержують [^{11}C]11 (3,9-5,3 ГБк, $n=3$) з радіохімічною чистотою $>95\%$ шляхом реакції CH_3MgBr з [^{11}C]CO $_2$.

Суспензію 1,0 мг 9, [^{11}C]11 (3,0-3,2 ГБк) та NaH у ДМФ (7 мкл, 0,5 г / 20 мл ДМФ) в 1 мл ДМФ нагрівають до 50°C та витримують при цій температурі 5 хвилин. Реакційну суміш очищують у такій самій колонці, як у попередньому прикладі, тільки для одержання цільової радіоактивної фракції використовують $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (80:20) ($t_R=8,1$ хвилин). Після обробки таким само чином, як [^{11}C]3, наприкінці синтезу одержують [^{11}C]7 (300-350 МБк, $n=3$) з радіохімічною чистотою $>98\%$.

Приклад 5

N-(4-хлор-2-феноксіфеніл))-N-(2-[2- ^{11}C]метоксібензил)ацетамід ([^{11}C]8)

Одержання [^{11}C]12 та наступне метилювання [^{11}C]9 у [^{11}C]8 виконують в автоматичному синтезаторі. Одержаний [^{11}C]12 дистилують, пропускають через колонку з аскаритом та P_2O_5 і вміщують до колби, яка містить 1,0 мг 9, NaH у ДМФ (7 мкл, 0,5 г / 20 мл ДМФ) та 1 мл ДМФ, на 1,5 хвилини при температурі від -15 до -20°C . Далі колбу нагрівають до 30°C й витримують при цій температурі 5 хвилин. Реакційну суміш очищують у такій самої колонці, як у попередньому прикладі, тільки для одержання цільової радіоактивної фракції використовують $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (70:30) ($t_R=9,5$ хвилин). Після обробки таким само чином, як [^{11}C]3, наприкінці синтезу одержують [^{11}C]8 (1,0-1,3 ГБк, $n=3$) з радіохімічною чистотою $>98\%$.

Приклад 6

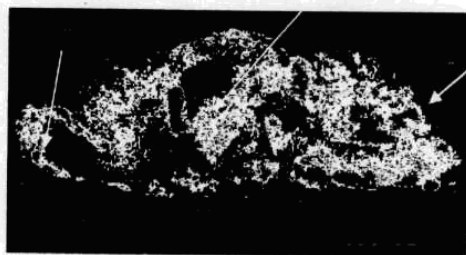
N-(5-фтор-2-феноксіфеніл))-N-(2-[2- ^{11}C]метоксі-5-метоксібензил)ацетамід ([^{11}C]2)

Зазначену сполуку одержують аналогічно способом, наведеному у прикладі 5.

Промислова придатність

Сполуки за винаходом можуть використовуватися для діагностики на ранній стадії таких хвороб, як хвороба Альцгеймера, передньоскроневе слабоще, розсіяна корпускулярна хвороба Леві, пошкодження судин, стани, пов'язані із хворобою Паркінсона, кортикобазиллярне виродження, хвороба Паркінсона, хорея Гантінгтона, множинна системна атрофія, множинний склероз, епілепсія, менингіт, енцефаліт, травми периферійних нервів, рак гортані, рак грудей, пухлини яєчника, рак печінки, рак великого кишечника, рак шлунку, пухлини надниркової залози, гліома, гліобластома, фібробластома, нейросаркома, рак легенів, рак матки, лімфома, рак простати, меланома, пухлини яєчок, астроцитом, пухлини, що виробляють ектопічні гормони, а також для профілактики та лікування зазначених хвороб.

[^{131}I]2IDAA1106



Фіг.1

[^{131}I]2IDAA1106 + DAA1106
(1 мг/кг)



Фіг.2