



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104736524 A

(43) 申请公布日 2015. 06. 24

(21) 申请号 201280076347. 3

(22) 申请日 2012. 12. 21

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2015. 04. 10

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2012/083286 2012. 12. 21

(87) PCT国际申请的公布数据
W02014/097474 JA 2014. 06. 26

(71) 申请人 独立行政法人放射线医学总合研究所
地址 日本千叶县千叶市

(72) 发明人 樋口真人 须原哲也 丸山将浩
张明荣 岛田齐

(74) 专利代理机构 北京铭硕知识产权代理有限公司 11286

代理人 金玉兰 王颖

(51) Int. Cl.
C07D 277/64(2006. 01)
A61K 49/00(2006. 01)
A61K 51/00(2006. 01)
A61P 25/28(2006. 01)
C07D 401/06(2006. 01)
C07D 405/06(2006. 01)
C07D 417/06(2006. 01)
C07D 417/14(2006. 01)

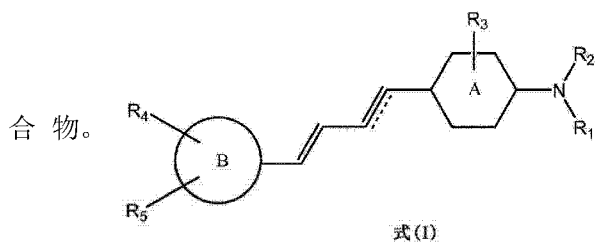
权利要求书15页 说明书81页 附图9页

(54) 发明名称

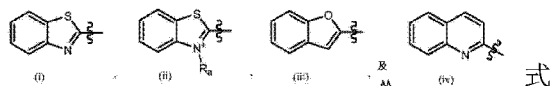
用于对脑内所蓄积的 Tau 蛋白质进行成像的新的化合物

(57) 摘要

本发明提供一种由以下式 (I) 所表示的化合物、及其可容许作为医药品的盐、或是其溶剂



(式 (I) 中, R1 以及 R2 为分别独立选自由氢、烷基、烯基、酰基以及羟烷基所组成的群 ;R3 为氢或是卤素 ;环 A 为苯环或是吡啶环 ;环 B 为选自由下列式 (i)、(ii)、(iii) 以及 (iv) 所组成的群 ;



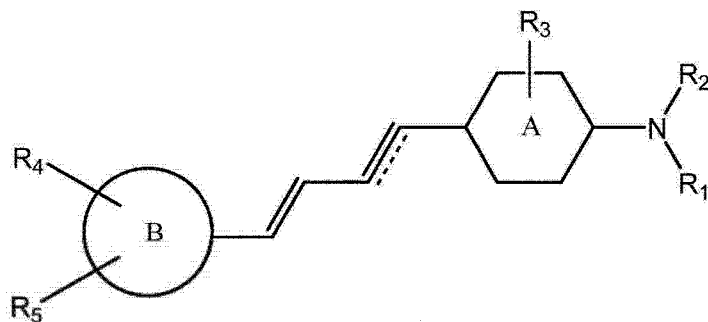
AA和 BB

(ii) 中, Ra 为烷基 ;R4 以及 R5 为分别独立选自由氢、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、卤代羟烷氧基以及氨烷基所组成的群 ;并且 BB 表示双键或是三键。)

上述化合物能够作为用于对脑内所蓄积的 Tau 蛋白质进行成像的分子探针来使用。

1. 一种化合物、及其可容许作为医药品的盐、或是其溶剂合物, 其特征在于, 所述化合物以下列式 (I) 所表示:

[化 1]



式(I)

(式中,

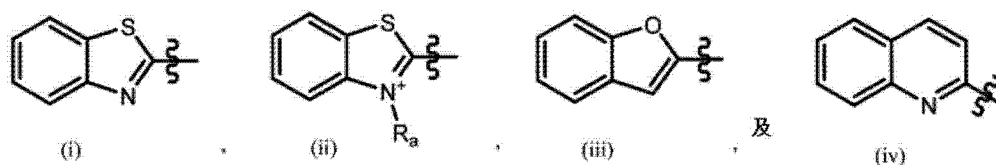
R_1 以及 R_2 为分别独立选自由氢、烷基、烯基、酰基以及羟烷基所组成的群;

R_3 为氢或是卤素;

环 A 为苯环或是吡啶环;

环 B 为选自由下列式 (i)、(ii)、(iii) 以及 (iv) 所组成的群:

[化 2]



;

式 (ii) 中, R_a 为烷基;

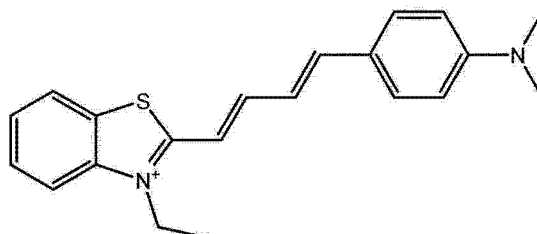
R_4 以及 R_5 为分别独立选自由氢、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、卤代羟烷氧基以及氨烷基所成群组; 并且

[化 3]



表示双键或是三键;

但, 以下化合物除外:

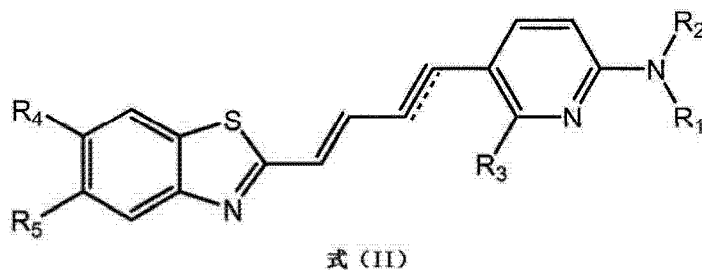


)。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 环 B 为以下式 (i) 或是 (ii)。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其特征在于, 环 A 为吡啶环。

4. 根据权利要求 3 所述的化合物,其特征在于,以下列式 (II) 表示:
[化 5]



(式中, $R_1 \sim R_5$ 以及
[化 6]

=====

为如权利要求 1 所定义的。)

5. 根据权利要求 4 所述的化合物,其特征在于,
[化 7]

=====

表示双键。

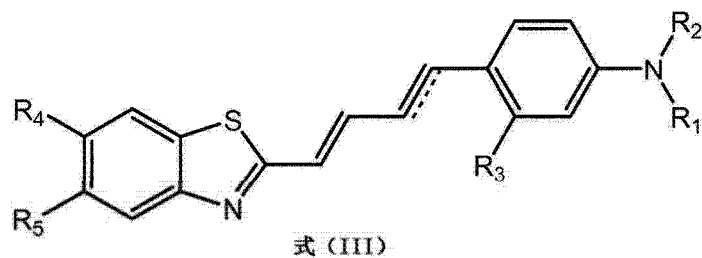
6. 根据权利要求 4 所述的化合物,其特征在于,
[化 8]

=====

表示三键。

7. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物,其特征在于,环 A 为苯环。

8. 根据权利要求 7 所述的化合物,其特征在于,以下列式 (III) 表示:
[化 9]



(式中, $R_1 \sim R_5$ 以及
[化 10]

=====

为如权利要求 1 所定义的。)

9. 根据权利要求 8 所述的化合物,其特征在于,
[化 11]

=====

表示双键。

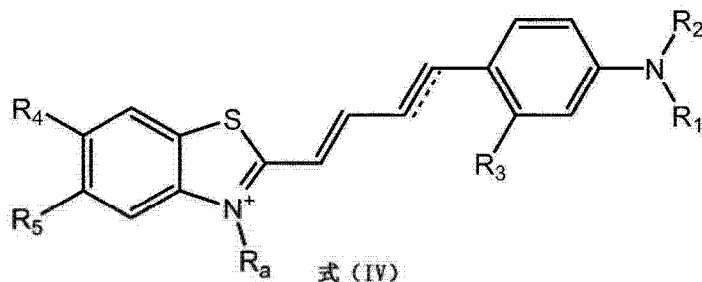
10. 根据权利要求 8 所述的化合物,其特征在于,
[化 12]

≡≡≡

表示三键。

11. 根据权利要求 7 所述的化合物,其特征在于,以下列式 (IV) 表示:

[化 13]



(式中, $R_1 \sim R_5$, R_a 以及

[化 14]

≡≡≡

为如权利要求 1 所定义的。)

12. 根据权利要求 11 所述的化合物,其特征在于,

[化 15]

≡≡≡

表示双键。

13. 根据权利要求 11 所述的化合物,其特征在于,

[化 16]

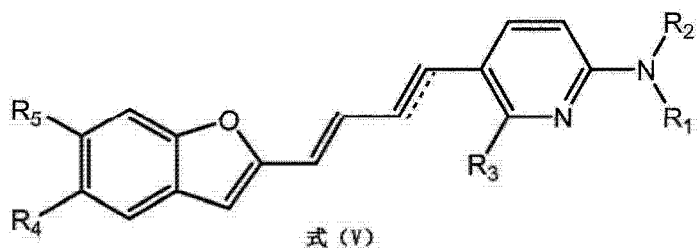
≡≡≡

表示三键。

14. 根据权利要求 1 所述的化合物,其特征在于,环 B 为以下式 (iii)。

15. 根据权利要求 14 所述的化合物,其特征在于,以下列式 (V) 表示:

[化 17]



(式中, $R_1 \sim R_5$ 以及

[化 18]

≡≡≡

为如权利要求 1 所定义的。)

16. 根据权利要求 15 所述的化合物,其特征在于,

[化 19]

≡≡≡

表示双键。

17. 根据权利要求 15 所述的化合物,其特征在于,

[化 20]

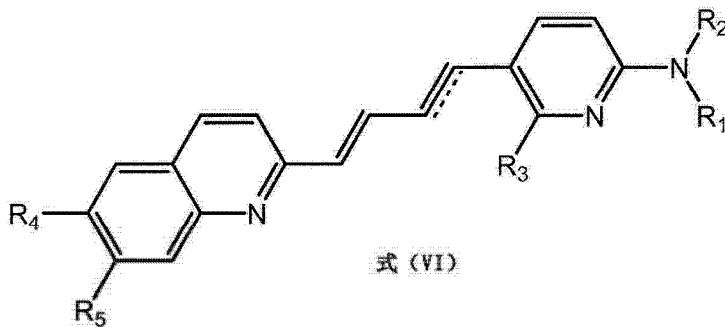


表示三键。

18. 根据权利要求 1 所述的化合物,其特征在于,环 B 为以下式 (iv)。

19. 根据权利要求 18 所述的化合物,其特征在于,以下列式 (VI) 表示:

[化 21]



(式中, $R_1 \sim R_5$ 以及

[化 22]



为如权利要求 1 所定义的。)

20. 根据权利要求 19 所述的化合物,其特征在于,

[化 23]



表示双键。

21. 根据权利要求 19 所述的化合物,其特征在于,

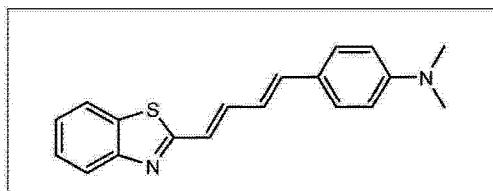
[化 24]

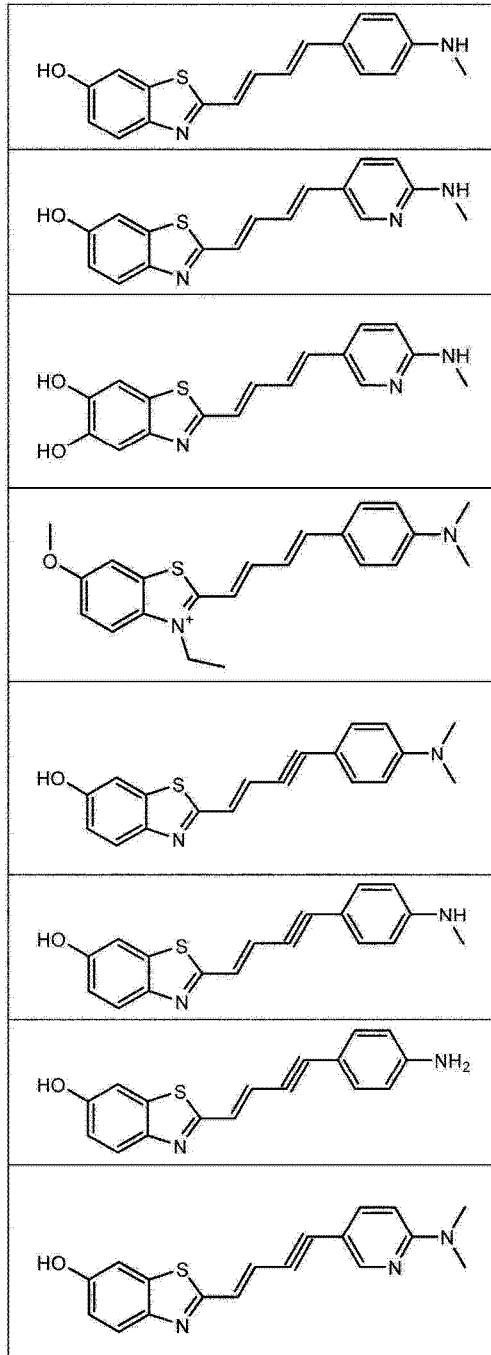


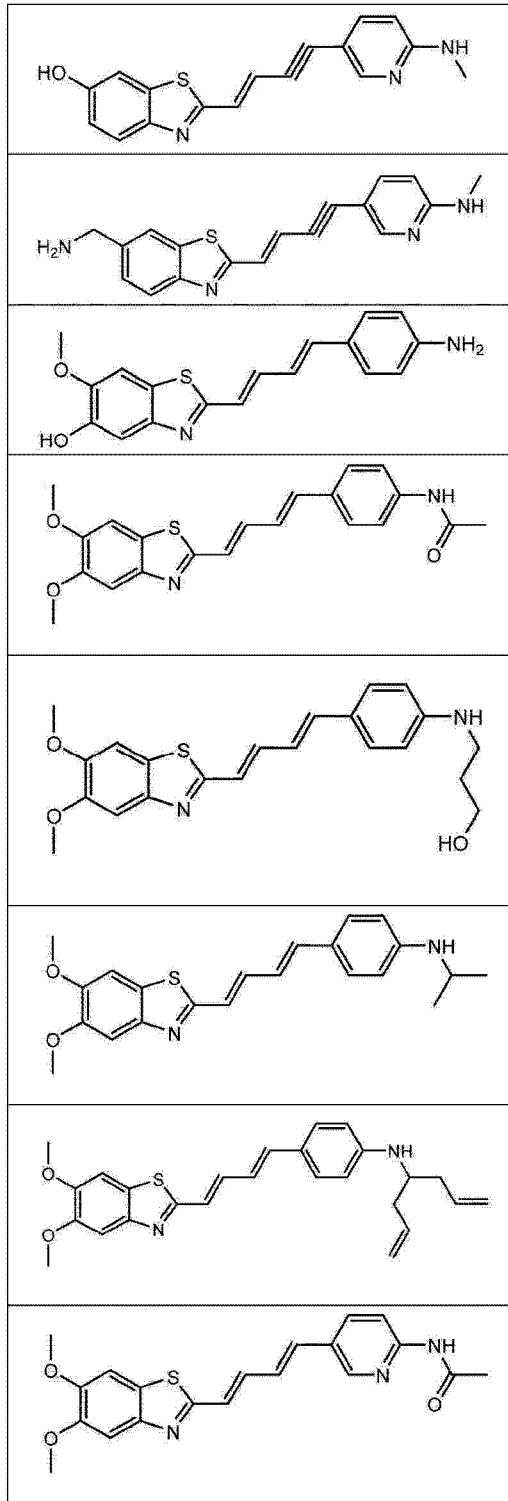
表示三键。

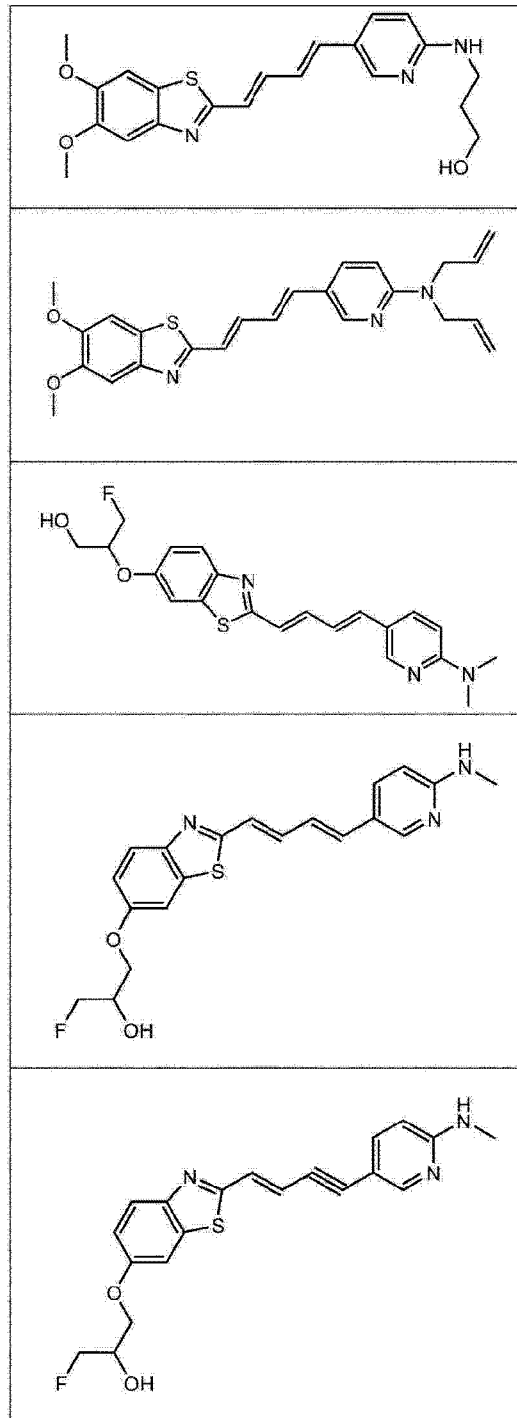
22. 一种化合物、及其可容许作为医药品的盐、或是其溶剂合物,其特征在于,所述化合物选自于下列群:

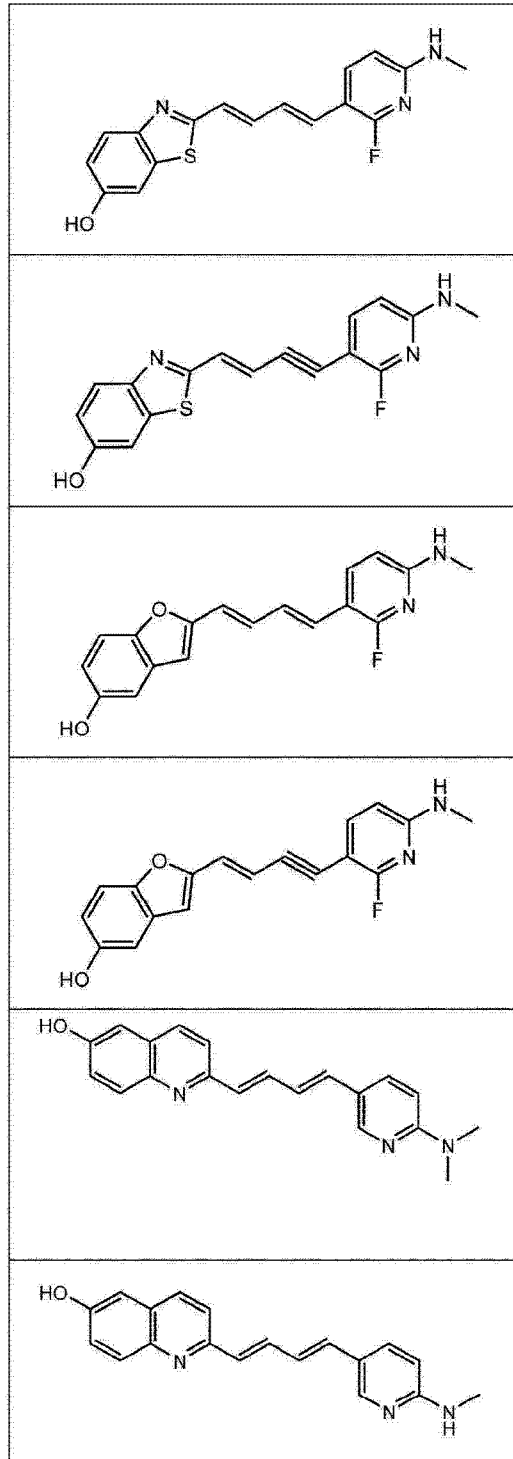
[化 25]

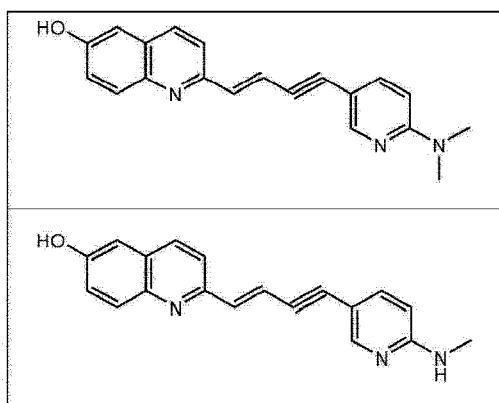










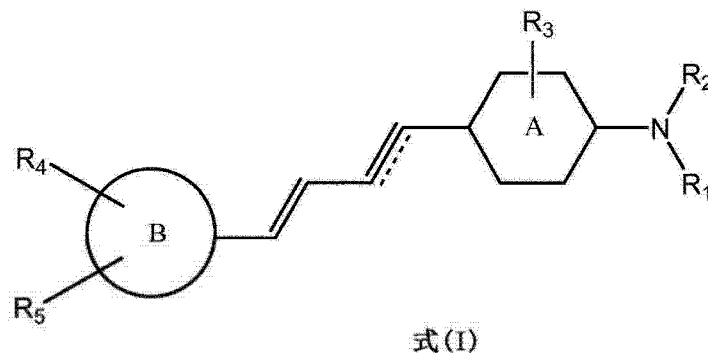


23. 根据权利要求 1 ~ 22 中任意一项所述的化合物,其特征在于,所述的化合物的 1 个或是 1 个以上的原子为该原子的放射性同位素。

24. 一种组合物,其特征在于,含有权利要求 1 ~ 23 中任意一项所述的化合物。

25. 一种 Tau 成像用组合物,其特征在于,含有下列式 (I) 所表示的化合物、及其可容许作为医药品的盐、或是其溶剂合物:

[化 26]



(式中,

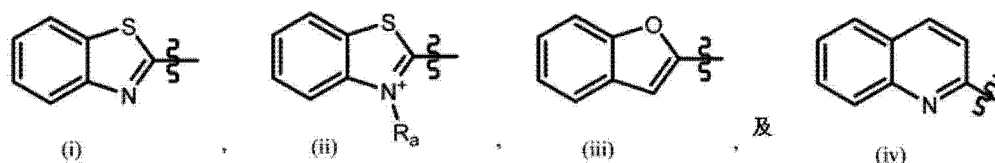
R₁以及 R₂为分别独立选自由氢、烷基、烯基、酰基以及羟烷基所组成的群;

R₃为氢或是卤素;

环 A 为苯环或是吡啶环;

环 B 为选自由下列式 (i)、(ii)、(iii) 以及 (iv) 所组成的群:

[化 27]



;

式 (ii) 中, R_a为烷基;

R₄以及 R₅为分别独立选自由氢、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、卤代羟烷氧基以及氨烷基所成群组;并且

[化 28]

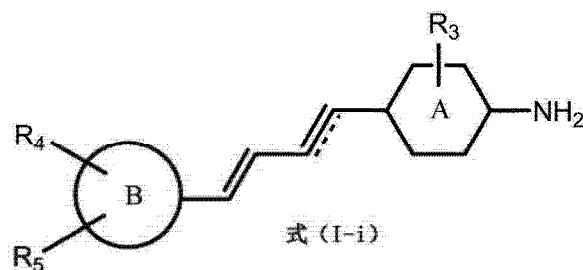


表示双键或是三键。)

26. 根据权利要求 25 所述的 Tau 成像用组合物,其特征在于,在所述化合物中,1 个或是 1 个以上的原子为该原子的放射性同位素。

27. 一种中间产物,其特征在于,以下式表示,用于合成权利要求 1 所述的式 (I) 的化合物:

[化 29]

(式中, R_3 、 R_4 、 R_5 以及

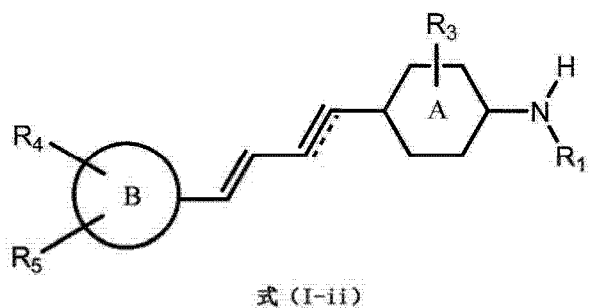
[化 30]



为如权利要求 1 所定义的。)

28. 一种中间产物,其特征在于,以下式表示,用于合成权利要求 1 所述的式 (I) 的化合物:

[化 31]

(式中, R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 以及

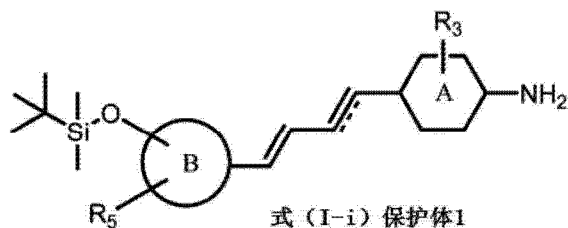
[化 32]



为如权利要求 1 所定义的。)

29. 一种中间产物,其特征在于,以下式表示,用于合成权利要求 1 所述的式 (I) 的化合物:

[化 33]



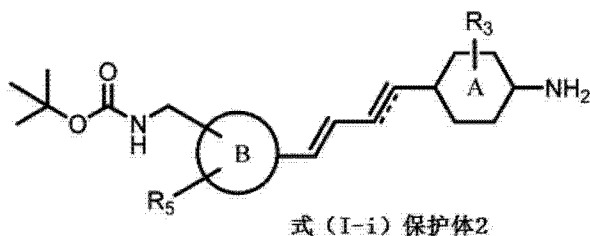
(式中, R_3 、 R_5 以及
[化 34]



为如权利要求 1 所定义的。)

30. 一种中间产物,其特征在于,以下式表示,用于合成权利要求 1 所述的式 (I) 的化合物:

[化 35]



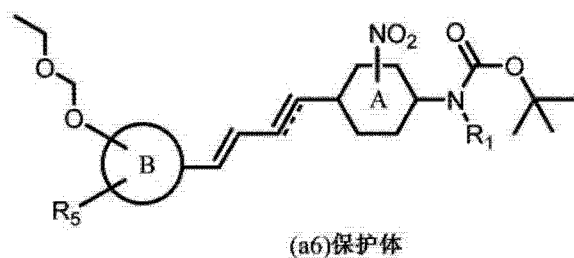
(式中, R_3 、 R_5 以及
[化 36]



为如权利要求 1 所定义的。)

31. 一种中间产物,其特征在于,以下式表示,用于合成权利要求 1 所述的式 (I) 的化合物:

[化 37]



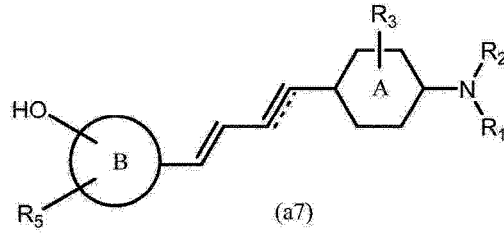
(式中, R_1 、 R_5 以及
[化 38]



为如权利要求 1 所定义的。)

32. 一种中间产物,其特征在于,以下式表示,用于合成权利要求 1 所述的式 (I) 所表示的化合物:

[化 39]



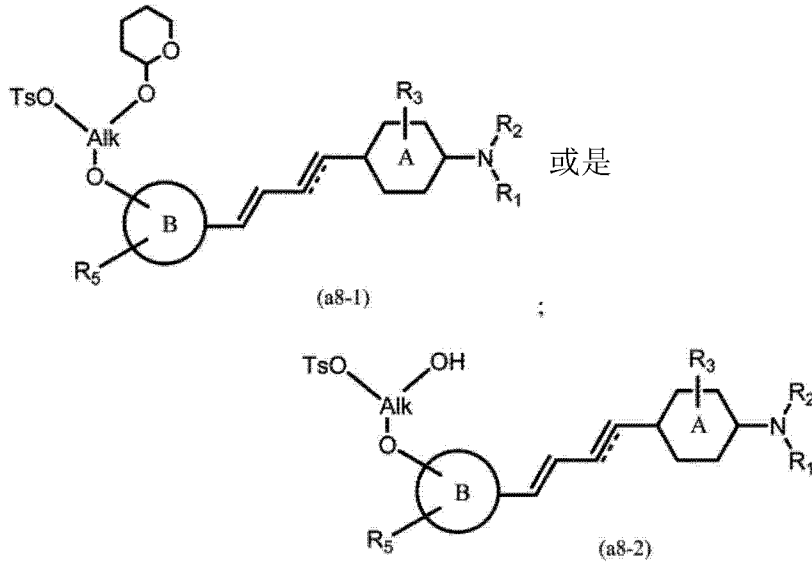
(式中, $R_1 \sim R_3$ 、 R_5 以及
[化 40]



为如权利要求 1 所定义的。)

33. 一种中间产物,其特征在于,以下式表示,用于合成权利要求 1 所述的式 (I) 所表示的化合物:

[化 41]



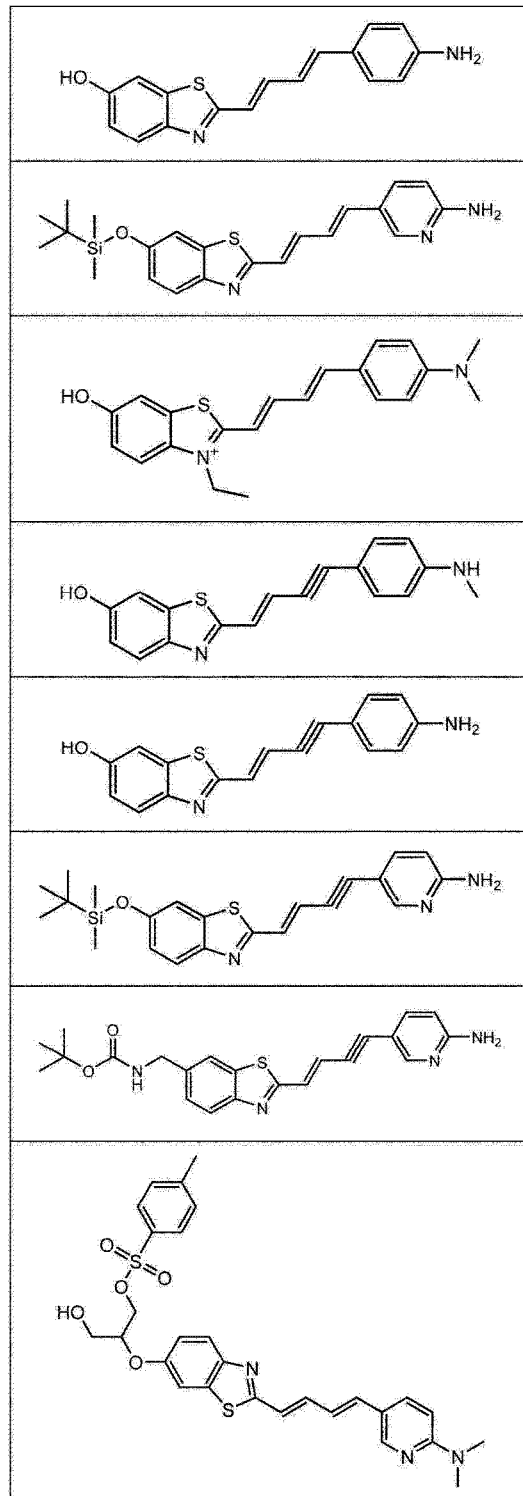
(式中, $R_1 \sim R_3$ 、 R_5 以及
[化 42]

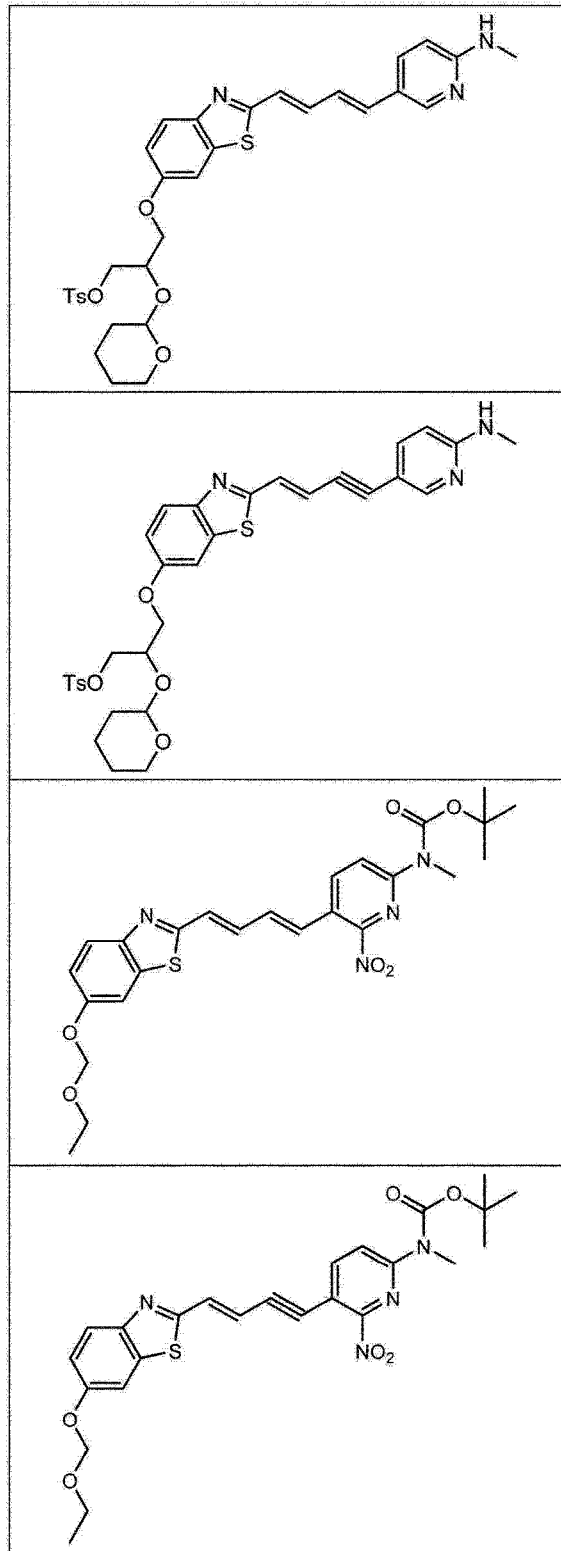


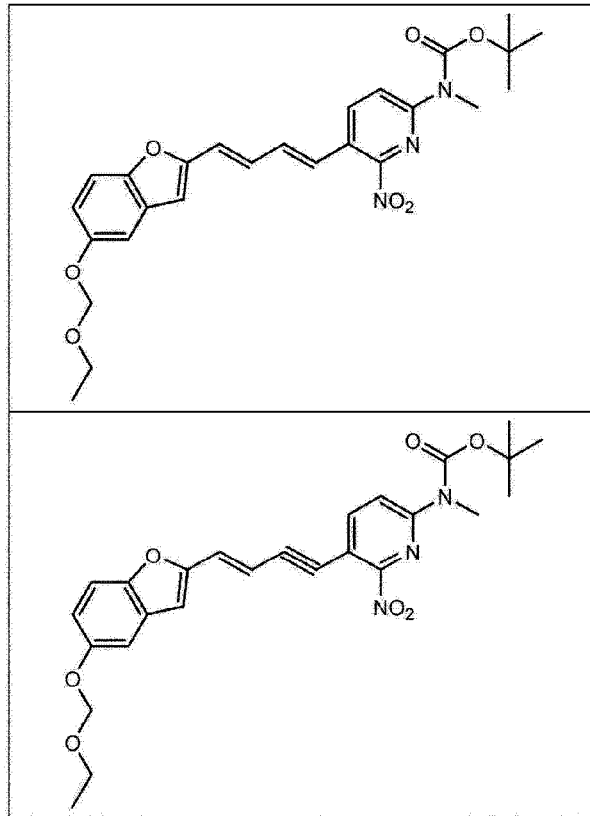
为如权利要求 1 所定义的, Alk 为烷基。)

34. 一种中间产物,其特征在于,选自于以下群,用于合成权利要求 1 所述的化合物:

[化 43]







o

用于对脑内所蓄积的 Tau 蛋白质进行成像的新的化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及用于对脑内所蓄积的 Tau 蛋白质进行成像的新的化合物、该化合物的制造方法、其中间产物、以及其使用方法。

背景技术

[0002] 包含阿尔茨海默症 (AD) 在内的许多神经退行性疾病中,在脑细胞内蓄积了 Tau 蛋白质聚集体,通称为 Tau 病变。在其中的家族型额颞叶变性症 (FTLD, Frontotemporallobar degeneration) (以在 17 号染色体连锁的额颞叶痴呆症以及帕金森症 (frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17) (FTDP-17) 而闻名。)中,在 Tau 基因上发现基因突变。之后,通过对过表达人类野生型 (WT) 或是 FTDP-17 突变体的 Tau 蛋白质的 Tg 小鼠进行研究,已知在阿尔茨海默症 (AD) 以及非阿尔茨海默症 (非 AD) Tau 病变的神经退行性致病机构中,与 Tau 淀粉样蛋白的生成有关 (非专利文献 1)。并且,AD 中称为神经原纤维缠结 (NFT) 的 Tau 蛋白质聚集体,比起由 β -淀粉样肽 (A β) 所构成的老人斑,显示出与疾病重症度更密切的联系 (非专利文献 2)。与神经元并不减少而产生 A β 聚集体蓄积的淀粉样蛋白前驱蛋白质 (APP) Tg 小鼠相对照, Tau Tg 小鼠显示出神经元严重减少 (非专利文献 3)。

[0003] 在今后的研究中,必须通过对活着的人类脑与小鼠脑进行比较评价,来阐明病理学上 Tau 病变中纤维性 Tau 蛋白质的神经毒性。

[0004] 活体内成像法,例如正电子放射断层造影术 (PET)、光学成像、以及核磁共振造影法,能够将 AD 患者以及 AD 小鼠模型中的 A β 沉积物在活体内进行可视化。作为此时所使用的分子探针,已知有 [¹⁸F]FDDNP、[¹¹C]6-OH-BTA-1 (PIB)、[¹¹C]AZD2184、[¹¹C]BF-227、[¹⁸F]-BAY94-9172 以及 [¹⁸F]AV-45 等化合物 (专利文献 1~4)。在这其中, [¹⁸F]FDDNP 暗示了会结合在老人斑还有 NFT 上。然而,由于同化合物对于 A β 聚集体的高密度核具有结合性,因此在 AD 患者中,无法明确显示与 Tau 病变的相互作用。加之,由于同化合物在没有老人斑的非 AD Tau 病变的脑中,不会与 Tau 聚集体结合,因此有着无法直接显示与活体内的 Tau 病变的结合这样的问题。因此,正寻求开发出能够与由于 AD 以及非 AD Tau 病变而导致脑内所蓄积的 Tau 蛋白质进行特异性结合,并将 Tau 聚集体进行成像的新的化合物。

[0005] 现有技术文献

[0006] 专利文献

[0007] 专利文献 1:日本特表 2009-519239 号公报

[0008] 专利文献 2:日本特开 2012-102106 号公报

[0009] 专利文献 3:日本特表 2011-516866 号公报

[0010] 专利文献 4:日本特表 2011-512354 号公报

[0011] 非专利文献:

[0012] 非专利文献 1:Ballatore, C et al., Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders., Nat. Rev. Neurosci, 8, 663-72 (2007)。

[0013] 非专利文献 2:Arriagada,P.V.et al.,Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease.,Neurology 42, 631-639(1992)。

[0014] 非专利文献 3:Yoshiya,Y.et al.,Synapse loss and microglial activation precede tangles in a P301S tauopathy mouse model.,Neuron 53,337-351(2007)。

发明内容

[0015] 技术问题

[0016] 本发明的目的在于提供一种能与脑内所蓄积的 Tau 蛋白质进行特异性结合的新的化合物。

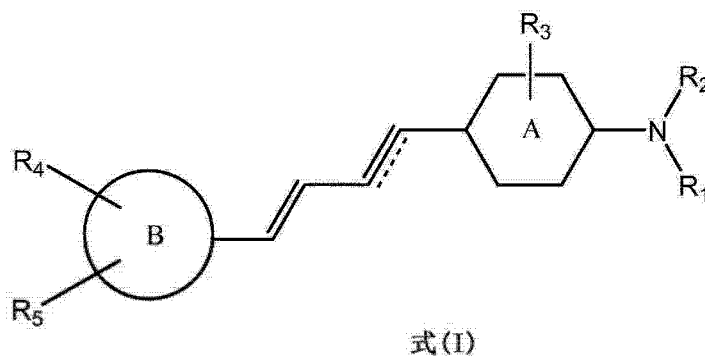
[0017] 技术方案

[0018] 本案发明人等,针对具有各种尺寸的化合物,进行对 Tau 聚集体的结合试验。其结果,发现具有 13~19Å 特定长度的基本骨架的化合物,对于包含了 AD 及非 AD 的 Tau 病变患者活体内的 Tau 聚集体显示出亲和性。基于此观点,本案发明人等,开发出一种能对 Tau 聚集体进行特异性结合的新的化合物。

[0019] 本发明提供一种由以下式 (I) 所表示的化合物、及其可容许作为医药品的盐、或是其溶剂合物,

[0020] [化 1]

[0021]



[0022] (式中,

[0023] R1 以及 R2 为分别独立选自由氢、烷基、烯基、酰基以及羟烷基所组成的群;

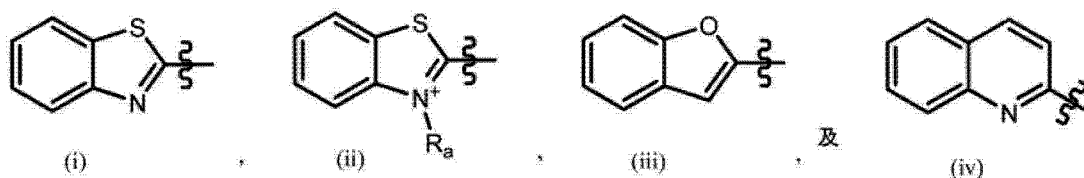
[0024] R3 为氢或是卤素;

[0025] 环 A 为苯环或是吡啶环;

[0026] 环 B 为选自由下列式 (i)、(ii)、(iii) 以及 (iv) 所组成的群:

[0027] [化 2]

[0028]



[0029] 式 (ii) 中, Ra 为烷基;

[0030] R4 以及 R5 为分别独立选自由氢、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、卤代羟烷氧基以及氨基所组成的群; 并且

[0031] [化 3]

[0032]



[0033] 表示双键或是三键。

[0034] 在一实施形态中, 式 (I) 的化合物中, 1 个或 1 个以上的原子为该原子的放射性同位素。

[0035] 发明效果

[0036] 本发明的化合物, 能够对 Tau 聚集体进行特异性结合。因此, 使用本发明的化合物, 能够对将脑内所蓄积的 Tau 蛋白质进行成像。

[0037] 将本发明的化合物投与至哺乳动物后, 能够迅速通过血脑屏障。本发明的化合物, 存在于脑内的半衰期约为 10 分钟, 具有对人体影响小的效果。并且, 本发明的化合物, 由于具有荧光特性, 故经放射性同位素标记的本发明的化合物, 通过其化合物本身的荧光特性以及放射活性, 能够进行双重成像。

附图说明

[0038] 图 1 表示 AD 患者的额叶皮质切片的共焦荧光图像。图 1a 为以 PIB 及 FSB 和抗 A β N3 (pE) 抗体染色的图像。图 1b 为以 PBB1 ~ 5 及抗 A β N3 (pE) 抗体染色的图像。

[0039] 图 2 表示通过 FSB、PIB、THK523、FDDNP、BF-227 及 PBB1 ~ 5, 和 AT8 进行的 AD NFT 以及尼曼匹克症的双荧光染色图像。

[0040] 图 3A 表示经使用 PBB1 ~ 5 的 PS19 小鼠中 NFT 状 Tau 内含物的试管内以及活体外标记的结果。

[0041] 图 3B 表示经使用 PBB1 ~ 5 以外的化合物的 AD NFT 以及 PS19 小鼠中 NFT 状 Tau 内含物的试管内标记的结果。

[0042] 图 4 表示经使用 PBB5 的非侵入性近红外线成像的结果。

[0043] 图 5 表示经使用 PBB3 的实时双光子激光扫描图像。

[0044] 图 6A 表示经使用 [^{11}C]PBB2 以及 [^{11}C]PBB3 的 PS19 小鼠的 Tau 病变的 PET 以及放射自显影法检测的结果。

[0045] 图 6B 表示经使用 [^{11}C]PBB2 的 PS19 小鼠以及非 Tg WT 小鼠的 PET 以及放射自显影法检测的结果。

[0046] 图 7 表示经注射 [^{11}C]mPBB5 的 WT 小鼠 (左图) 以及 PS19Tg 小鼠 (右图) 脑内的

冠状面 PET 图像。

[0047] 图 8 表示经使用 $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ 以及 $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ 的 AD 患者的脑切片的放射自显影法 (图 8a) 以及 PET (图 8b) 图像。

具体实施方式

[0048] (1、定义)

[0049] 所谓用语「烷基」,意指脂肪族饱和烃失去 1 个氢原子而产生 1 价的基。烷基,例如具有 1~15 个碳原子,典型的例子为具有 1~10 个、1~8 个、1~6 个、1~5 个、1~4 个、1~3 个、1~2 个或是 2~6 个碳原子。烷基还可以为直链或是支链状。如果举出烷基的例子,并没有限定,有甲基、乙基、丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、以及己基等。烷基还可以进一步以适当的取代基来取代。

[0050] 本申请说明书中,将 1~15 个、1~10 个、1~8 个、1~6 个、1~5 个、1~4 个、1~3 个、1~2 个、2~8 个、2~6 个、2~4 个、3~8 个、3~6 个、4~8 个、4~6 个等的碳原子,也各自表示为 C_{1-15} 、 C_{1-10} 、 C_{1-8} 、 C_{1-6} 、 C_{1-5} 、 C_{1-4} 、 C_{1-3} 、 C_{1-2} 、 C_{2-8} 、 C_{2-6} 、 C_{2-4} 、 C_{3-8} 、 C_{3-6} 、 C_{4-8} 、以及 C_{4-6} 等。

[0051] 所谓用语「环烷基」,意指形成碳环的脂肪族饱和烃失去 1 个氢原子而产生 1 价的基。环烷基,例如具有 3~10 个碳原子,典型而言,具有 3~8 个、3~6 个、3~5 个、3~4 个、4~5 个、4~6 个、或是 4~8 个碳原子。若举出烷基的例子,并没有限定,有环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、以及环辛烷等。环烷基还可以进一步以适当的取代基来取代。

[0052] 所谓用语「烯基」,意指具有至少 1 个双键的脂肪族不饱和烃基。烯基,例如具有 2~15 个碳原子,典型而言,具有 2~10 个、2~8 个、2~6 个、2~5 个、2~4 个、2~3 个、3~6 个、3~8 个、4~6 个、4~7 个、或是 4~8 个碳原子。烯基还可以为直链或是支链状。若举出烯基的例子,并没有限定,具体而言有乙烯基 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、烯丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、1,3-丁二烯基 ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$)、以及庚-1,6-二烯-4-基 ($-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2$) 等。烯基还可以进一步以适当的取代基来取代。

[0053] 所谓用语「炔基」,意指具有至少 1 个三键的脂肪族不饱和烃基。炔基,例如具有 2~15 个碳原子,典型而言,具有 2~10 个、2~8 个、2~6 个、2~5 个、2~4 个、2~3 个、3~6 个、4~6 个、4~7 个、或是 4~8 个碳原子。炔基还可以为直链或是支链状。若举出炔基的例子,并没有限定,有乙炔基 ($-\text{C}\equiv\text{CH}$)、 $-\text{C}\equiv\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 、以及 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 等。炔基还可以进一步以适当的取代基来取代。

[0054] 所谓用语「酰基」,意指以 $-\text{CO}-\text{R}$ 来表示的基。在此, R 例如为烷基、烯基或是炔基等。若举出酰基的例子,并没有限定,有乙酰基 ($-\text{COCH}_3$)、乙基羰基、丙基羰基、戊基羰基、环己基羰基、辛基羰基、2-乙基己基羰基、十二烷基羰基、苯基羰基、苄基羰基、萘基羰基、以及吡啶基羰基等。酰基还可以进一步以适当的取代基来取代。

[0055] 用语「羟基」或是「氢氧基」,意指 $-\text{OH}$ 。

[0056] 用语「羟烷基」,意指以羟基 ($-\text{OH}$) 取代的烷基。若举出羟烷基的例子,并没有限定,有羟基甲基 ($-\text{CH}_2\text{OH}$)、2-羟基乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)、1-羟基乙基 ($-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$)、3-羟基丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)、2-羟基丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$)、以及 1-羟基丙基 ($-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$) 等。羟烷基还可以进一步以适当的取代基来取代。

[0057] 用语「卤素」或是「卤」,意指氟 ($-\text{F}$)、氯 ($-\text{Cl}$)、溴 ($-\text{Br}$)、以及碘 ($-\text{I}$)。

[0058] 用语「烷氧基」,意指隔着氧原子与其他基键合的烷基 (亦即, $-\text{O}-$ 烷基)。若举出烷氧基的例子,并没有限定,有甲氧基 ($-\text{O}-$ 甲基)、乙氧基 ($-\text{O}-$ 乙基)、丙氧基 ($-\text{O}-$ 丙基)、 $-\text{O}-$ 异丙基、 $-\text{O}-2-$ 甲基- $1-$ 丙基、 $-\text{O}-2-$ 甲基- $2-$ 丙基、 $-\text{O}-2-$ 甲基- $1-$ 丁基、 $-\text{O}-3-$ 甲基- $1-$ 丁基、 $-\text{O}-2-$ 甲基- $3-$ 丁基、 $-\text{O}-2,$ $2-$ 二甲基- $1-$ 丙基、 $-\text{O}-2-$ 甲基- $1-$ 戊基、 $3-\text{O}-$ 甲基- $1-$ 戊基、 $-\text{O}-4-$ 甲基- $1-$ 戊基、 $-\text{O}-2-$ 甲基- $2-$ 戊基、 $-\text{O}-3-$ 甲基- $2-$ 戊基、 $-\text{O}-4-$ 甲基- $2-$ 戊基、 $-\text{O}-2,$ $2-$ 二甲基- $1-$ 丁基、 $-\text{O}-3,$ $3-$ 二甲基- $1-$ 丁基、 $-\text{O}-2-$ 乙基- $1-$ 丁基、 $-\text{O}-$ 丁基、 $-\text{O}-$ 异丁基、 $-\text{O}-$ 叔丁基、 $-\text{O}-$ 戊基、 $-\text{O}-$ 异戊基、 $-\text{O}-$ 新戊基、以及 $-\text{O}-$ 己基。烷氧基还可以进一步以适当的取代基来取代。

[0059] 所谓用语「卤代烷基」,意指以至少 1 个卤素取代的烷基。卤代烷基中有氟代烷基、氯代烷基、溴代烷基以及碘代烷基。若举出卤代烷基的例子,并没有限定,有氟代甲基、氯代甲基、溴代甲基、碘代甲基、氟代乙基、氯代乙基、溴代乙基、碘代乙基、氟代丙基、氯代丙基、溴代丙基、碘代丙基、氟代丁基、氯代丁基、溴代丁基、碘代丁基、氟代戊基、氯代戊基、溴代戊基、碘代戊基、氟代己基、氯代己基、溴代己基、碘代己基、氟代庚基、氯代庚基、溴代庚基、碘代庚基、氟代辛基、氯代辛基、溴代辛基、以及碘代辛基等。卤代烷基还可以进一步以适当的取代基来取代。

[0060] 所谓用语「卤代烷氧基」,意指以至少 1 个卤素取代的烷氧基 (亦即, $-\text{O}-$ 卤代烷基)。卤代烷氧基中,有氟代烷氧基、氯代烷氧基、溴代烷氧基、以及碘代烷氧基。

[0061] 所谓用语「卤代羟烷基」,意指以卤素取代的羟烷基。卤代羟烷基中,有氟代羟烷基、氯代羟烷基、溴代羟烷基、以及碘代羟烷基。若举出卤代羟烷基的例子,则有 1-溴-3-丙醇、1-碘-3-丙醇、1-溴-2-乙醇、1-碘-2-乙醇、1-溴-1-甲醇、或是 1-碘-1-甲醇等。

[0062] 所谓用语「卤代羟烷氧基」,意指以羟基取代的卤代烷氧基。卤代羟烷氧基中,有氟代羟烷氧基、氯代羟烷氧基、溴代羟烷氧基、以及碘代羟烷氧基。若举出卤代羟烷氧基的例子,则有 $-\text{O}-\text{CH}(\text{F})(\text{OH})$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{F})(\text{OH})$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2(\text{F})$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{F})(\text{OH})$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2(\text{F})$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2(\text{F})$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_2-\text{F})(\text{CH}_2\text{OH})$ 以及 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{F})(\text{OH})$ 等。

[0063] 所谓用语「硝基」,意指 $-\text{NO}_2$ 。

[0064] 所谓用语「氨基」,意指 $-\text{NH}_2$ 。

[0065] 所谓用语「氨烷基」,意指以氨基取代的烷基。若举出氨烷基的例子,并没有限定,有氨甲基、氨乙基、氨丙基、氨异丙基、氨丁基、氨戊基、氨己基、以及氨辛基等。

[0066] 所谓用语「取代基」,意指于某化学结构式中,导入 1 个以上的原子或是原子团。若举出取代基的例子,例如有 C_{1-8} 烷基 (甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、或是正己基或其异构体等)、 C_{2-8} 烯基 (乙烯基、烯丙基、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、以及 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 等)、 C_{2-8} 炔基 (乙炔基、 $-\text{C}\equiv\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 、以及 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 等)、烷氧

基、羟基、卤素、卤代烷基、环烷基（环丙基、环丁基、环戊基、或是环己基等）、氨基、硝基、酰基（乙酰基等）（ $-\text{COCH}_3$ ）、羧基（ $-\text{COOH}$ ）、酯基（ $-\text{COOR}^x$ ，在此 R^x 为 C_{1-6} 烷基等）、酰胺基（ $-\text{CONR}^y\text{R}^z$ ，在此 R^y 以及 R^z 独立为 H 或是 C_{1-6} 烷基等）、硫醇基（ $-\text{SH}$ ）、磺酸基（ $-\text{SO}_3\text{H}$ ）、腈基（ $-\text{CN}$ ）、芳香族环（芳基、苯基、苯甲酰基、或是萘基等）、杂环（吡咯烷基、四氢呋喃基、吡咯基、呋喃基、苯硫基、哌啶基、苯胺羰基（oxanyl）、或是吡啶基等）等。

[0067] 所谓用语「可容许作为医药品的盐」，意指对哺乳动物，特别是对人类并非有害的盐。可容许作为医药品的盐能够使用无毒性的酸或是碱来形成，其包含无机酸或无机碱、或是有机酸或有机碱。若举出可容许作为医药品的盐的例子，则有由铝、钙、锂、镁、钾、钠以及锌等形成的金属盐、或是由赖氨酸、N, N' - 二苄基乙二胺、氯普罗卡因（chloroprocaine）、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺（N- 甲基葡萄糖胺）以及普罗卡因等形成的有机盐等。并且，可容许作为医药品的盐包含酸加成盐以及碱加成盐。

[0068] 所谓用语「可容许作为医药品的载体」，意指生理食盐水溶液、液体或固体的填充剂、稀释剂、溶剂、或是封装材料等可容许作为医药品的材料、组合物、或是运输载体。若举出可容许作为医药品的载体的例子，则有水、食盐水、生理食盐水或是磷酸缓冲食盐水（PBS）、氯化钠注射液、林格氏注射液、等张性葡萄糖注射液、无菌水注射液、葡萄糖、以及乳酸林格氏注射液等。

[0069] 所谓用语「有效剂量」，是指能够获得目的效果的化合物或是组合物的量。例如，在一部份的实施形态中，有效剂量是指 Tau 成像为可行的化合物或是组合物的量。

[0070] 所谓用语「溶剂合物」，意指通过 1 个或是多个溶剂分子对本发明化合物的结合而形成的含溶剂化合物。溶剂合物，例如包含一溶剂合物、二溶剂合物、三溶剂合物以及四溶剂合物。并且，溶剂合物包含水合物。

[0071] 所谓用语「水合物」，意指进一步包含通过非共价性分子间力所束缚的化学计量性或是非化学计量性的水的化合物或是其盐。水合物包含例如一水合物、二水合物、三水合物以及四水合物等。

[0072] 所谓用语「治疗」，意指使疾病或是状态的恶化、重症度以及 / 或是持续期间减少或好转。

[0073] 所谓用语「预防」，意指减少既定的疾病或是状态的罹患或恶化的风险，或者是减少或抑制既定的疾病或是 1 种或多个条件症状的复发、开始、或是恶化。

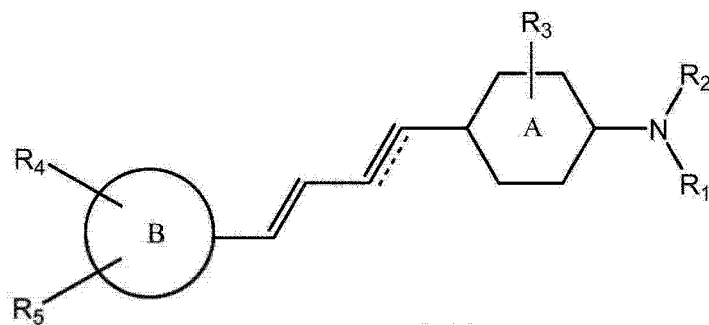
[0074] 用语「Tau 成像」，意指将脑内所蓄积的 Tau 蛋白质进行成像。该成像能通过正电子放射断层造影术（Positron Emission Tomography, PET）、荧光显微镜测定法、多光子成像法、双光子成像法、近红外荧光成像法、放射自显影法，以及单光子放射计算机断层摄影法（Single photon emission computed tomography, SPECT）等来进行。

[0075] （2、本发明的化合物）

[0076] 本发明提供一种由以下式 (I) 所表示的化合物、及其可容许作为医药品的盐、或是其溶剂合物：

[0077] [化 4]

[0078]



式(I)

[0079] (在式(I)中,

[0080] R_1 以及 R_2 为分别独立选自由氢、烷基、烯基、酰基以及羟烷基所组成的群;

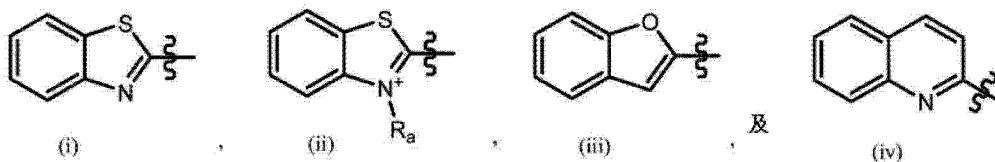
[0081] R_3 为氢或是卤素;

[0082] 环A为苯环或是吡啶环;

[0083] 环B为选自由下列式(i)、(ii)、(iii)以及(iv)所组成的群:

[0084] [化5]

[0085]



;

[0086] 式(ii)中, R_a 为烷基;

[0087] R_4 以及 R_5 为分别独立选自由氢、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、卤代羟烷氧基以及氨烷基所组成的群;并且

[0088] [化6]

[0089]

≡≡≡

[0090] 表示双键或是三键)。

[0091] 在一实施形态中,环B为式(i)或是式(ii)。在其他实施形态中,环B为式(i)。并且,在其他实施形态中,环B为式(ii)。当环B为式(ii)时,相对阴离子的种类,虽然没有特别限制,有对甲苯磺酸酯或是 I^- 等。在一实施形态中,环B为式(iii)。在别的实施形态中,环B为式(iv)。

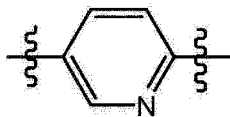
[0092] 当环B为式(i)时, R_4 以及 R_5 能够存在于式(i)的苯并噻唑环的可取代位置。优选为 R_4 以及 R_5 各自存在于式(i)的苯并噻唑环的6位以及5位。当环B为式(ii)时, R_4 以及 R_5 能够存在于式(ii)的苯并噻唑环的可取代位置。优选为 R_4 以及 R_5 各自存在于式(ii)的苯并噻唑环的6位以及5位。当环B为式(iii)时, R_4 以及 R_5 能够存在于式(iii)的苯并呋喃环的可取代位置。优选为 R_4 以及 R_5 各自存在于式(iii)的苯并呋喃环的5位以及6位。当环B为式(iv)时, R_4 以及 R_5 能够存在于式(iv)的喹啉环的可取代位置。优选为 R_4 以及 R_5 各自存在于式(iv)的喹啉环的6位以及7位。

[0093] 在一实施形态中,环A为吡啶环。在其他实施形态中,环A为苯环。优选,在式(I)

表示的结构式的方向上,环 A 为以下列结构式表示的吡啶环。

[0094] [化 7]

[0095]



[0096] 在一实施形态中, R_1 以及 R_2 都为氢。

[0097] 在一实施形态中, R_1 以及 R_2 分别独立, 为氢或是烷基, 特别为 C_{1-8} 烷基, 优选为甲基。在其他实施形态中, R_1 为氢、 R_2 为烷基, 特别为 C_{1-6} 烷基, 优选为甲基。进一步在其他实施形态中, R_1 以及 R_2 都为烷基, 特别为 C_{1-6} 烷基, 优选为甲基。

[0098] 在一实施形态中, R_1 以及 R_2 分别独立, 为氢或是烯基, 特别为 C_{2-8} 烯基, 优选为烯丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) 或是庚-1,6-二烯-4-基 ($-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2$)。在其他实施形态中, R_1 为氢、 R_2 为烯基, 特别为 C_{1-8} 烯基, 优选为烯丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) 或是庚-1,6-二烯-4-基 ($-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2$)。进一步在其他实施形态中, R_1 以及 R_2 都为烯基, 特别为 C_{1-8} 烯基, 优选为烯丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) 或是庚-1,6-二烯-4-基 ($-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2$)。

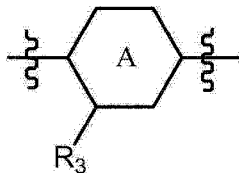
[0099] 在一实施形态中, R_1 以及 R_2 分别独立, 为氢或是酰基, 特别为 C_{1-8} 酰基, 优选为乙酰基 ($-\text{COCH}_3$)。在其他实施形态中, R_1 为氢、 R_2 为酰基, 特别为 C_{1-8} 酰基, 优选为乙酰基 ($-\text{COCH}_3$)。进一步在其他实施形态中, R_1 以及 R_2 都为酰基, 特别为 C_{1-8} 酰基, 优选为乙酰基 ($-\text{COCH}_3$)。

[0100] 在一实施形态中, R_1 以及 R_2 分别独立, 为氢或是羟烷基, 特别为羟基 C_{1-8} 烷基, 优选为羟基丙基, 更优选为 3-羟基丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)。在其他实施形态中, R_1 为氢、 R_2 为羟烷基, 特别为羟基 C_{1-8} 烷基, 优选为羟基丙基, 更优选为 3-羟基丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)。进一步在其他实施形态中, R_1 以及 R_2 都为羟烷基, 特别为羟基 C_{1-8} 烷基, 优选为羟基丙基, 更优选为 3-羟基丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)。

[0101] 在一实施形态中, R_3 为氢。在其他实施形态中, R_3 为卤素, 即 F、Cl、Br 或是 I。优选 R_3 为 F。优选 R_3 为 ^{18}F 。在式 (I) 表示的结构式的方向上, 优选 R_3 存在于下列所示的位置。

[0102] [化 8]

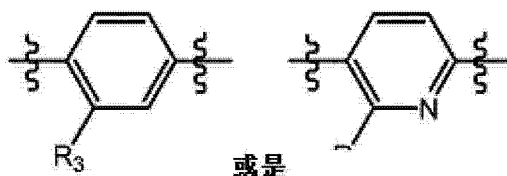
[0103]



[0104] 优选环 A 与 R_3 的关系, 在式 (I) 表示的结构式的方向上, 为如下。

[0105] [化 9]

[0106]



[0107] 在一实施形态中, R_a 为烷基, 优选为 C_{1-8} 烷基, 更优选为甲基或是乙基。

[0108] 在一实施形态中, R_4 以及 R_5 都为氢。

[0109] 在一实施形态中, R_4 以及 R_5 分别独立, 为氢或是羟基。在其他实施形态中, R_4 为羟基、 R_5 为氢。并且在其他实施形态中, R_4 为氢、 R_5 为羟基。进一步在其他实施形态中, R_4 以及 R_5 都为羟基。

[0110] 在一实施形态中, R_4 以及 R_5 分别独立, 为氢或是烷氧基, 特别为甲氧基。在其他实施形态中, R_4 为烷氧基, 特别为甲氧基、 R_5 为氢。又其他实施形态中, R_4 为氢、 R_5 为烷氧基, 特别为甲氧基。进一步在其他实施形态中, R_4 以及 R_5 都为烷氧基, 特别为甲氧基。

[0111] 在一实施形态中, R_4 以及 R_5 分别独立, 为氢或是卤代羟烷氧基, 特别为氟代羟烷氧基, 优选为氟代羟 C_{1-3} 烷氧基, 更优选为 $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2(F)$ 或是 $-O-CH(CH_2-F)(CH_2OH)$ 。在其他实施形态中, R_4 为卤代羟烷氧基, 特别为氟代羟烷氧基, 优选为氟代羟 C_{1-3} 烷氧基, 更优选为 $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2(F)$ 或是 $-O-CH(CH_2-F)(CH_2OH)$ 、 R_5 为氢。并且在其他实施形态中, R_4 为氢、 R_5 为卤代羟烷氧基, 特别为氟代羟烷氧基, 优选为氟代羟 C_{1-3} 烷氧基, 更优选为 $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2(F)$ 或是 $-O-CH(CH_2-F)(CH_2OH)$ 。进一步在其他实施形态中, R_4 以及 R_5 都为卤代羟烷氧基, 特别为氟代羟烷氧基, 优选为氟代羟 C_{1-3} 烷氧基, 更优选为 $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2(F)$ 或是 $-O-CH(CH_2-F)(CH_2OH)$ 。在一实施形态中, 氟代羟烷氧基含有放射性同位素。优选, 该氟代羟烷氧基为 $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2(^{18}F)$ 或是 $-O-CH(CH_2-^{18}F)(CH_2OH)$ 。

[0112] 在一实施形态中, R_4 以及 R_5 分别独立, 为氢或是氨烷基, 特别为氨甲基或是氨乙基。在其他实施形态中, R_4 为氨烷基, 特别为氨甲基或是氨乙基、 R_5 为氢。并且在其他实施形态中, R_4 为氢、 R_5 为氨烷基, 特别为氨甲基或是氨乙基。进一步在其他实施形态中, R_4 以及 R_5 都为氨烷基, 特别为氨甲基或是氨乙基。

[0113] 在一实施形态中,

[0114] [化 10]

[0115]



[0116] 为双键。

[0117] 在其他实施形态中,

[0118] [化 11]

[0119]

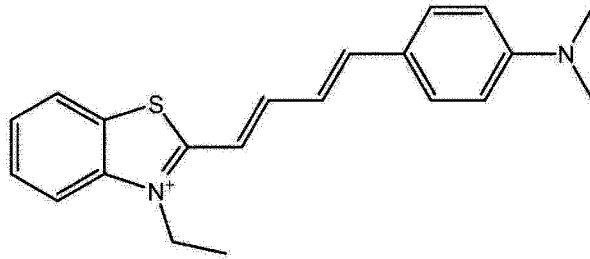


[0120] 为三键。

[0121] 在一实施形态中, 从式 (I) 的化合物中排除下列化合物。

[0122] [化 12]

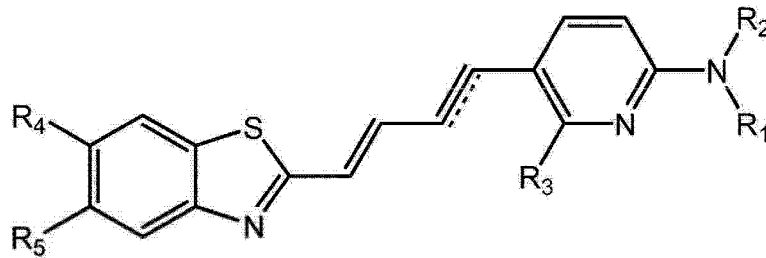
[0123]



[0124] 在一实施形态中,式(I)的化合物为通过下列式(II)所表示的化合物。

[0125] [化13]

[0126]



式(II)

[0127] (式中, $R_1 \sim R_5$ 以及

[0128] [化14]

[0129]

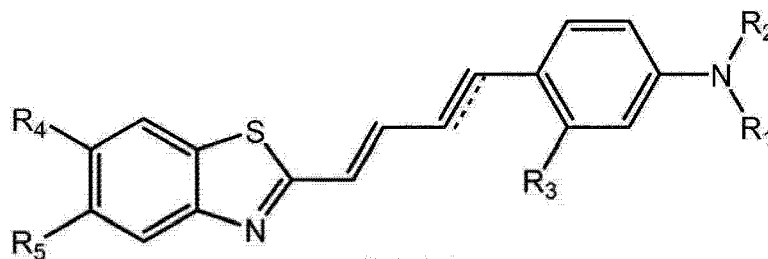
≡≡≡

[0130] 为如上述式(I)的化合物所定义的)。

[0131] 在一实施形态中,式(I)的化合物为通过下列式(III)所表示的化合物。

[0132] [化15]

[0133]



式(III)

[0134] (式中, $R_1 \sim R_5$ 以及

[0135] [化16]

[0136]

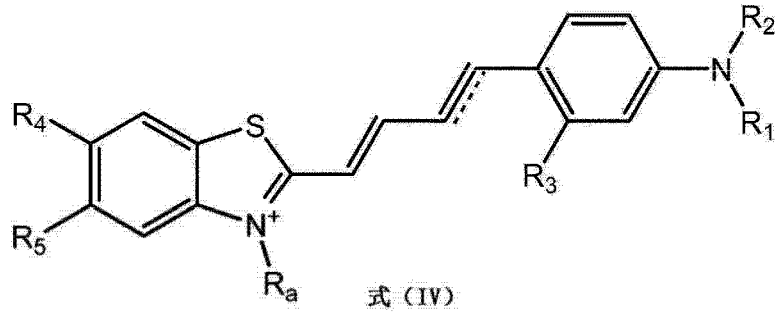
≡≡≡

[0137] 为如上述式(I)的化合物所定义的)。

[0138] 在一实施形态中,式(I)的化合物为通过下列式(IV)所表示的化合物。

[0139] [化17]

[0140]



[0141] (式中, $R_1 \sim R_5$ 、 R_a 以及

[0142] [化 18]

[0143]

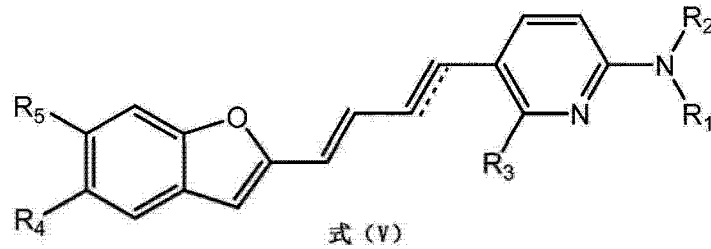


[0144] 为如上述式 (I) 的化合物所定义的)。

[0145] 在一实施形态中, 式 (I) 的化合物为通过下列式 (V) 所表示的化合物。

[0146] [化 19]

[0147]



[0148] (式中, $R_1 \sim R_5$ 以及

[0149] [化 20]

[0150]

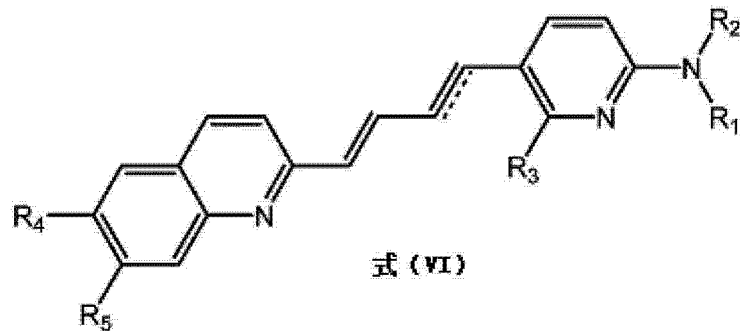


[0151] 为如上述式 (I) 的化合物所定义的)。

[0152] 在一实施形态中, 式 (I) 的化合物为通过下列式 (VI) 所表示的化合物。

[0153] [化 21]

[0154]



[0155] (式中, $R_1 \sim R_5$ 以及

[0156] [化 22]

[0157]



[0158] 为如上述式 (I) 的化合物所定义的)。

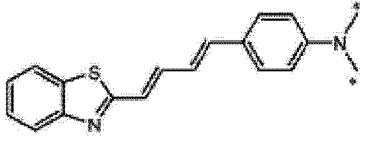
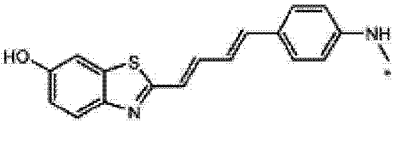
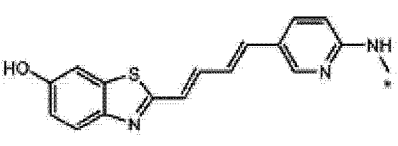
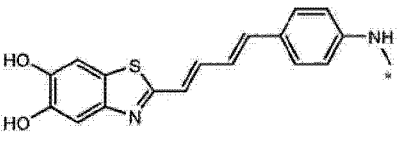
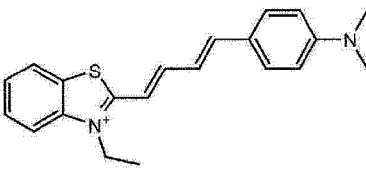
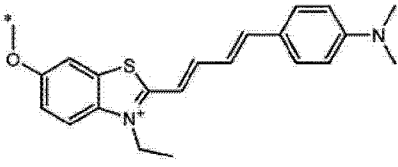
[0159] 在一实施形态中,式 (I) ~ (VI) 的化合物中,1 个或是 1 个以上的原子为该原子的放射性同位素。放射性同位素为选自由 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 以及 ^{18}F 等所组成的群,但并没有特别限定。放射性同位素优选为 ^{11}C 或是 ^{19}F 。其中,若考虑到 ^{11}C 的半衰期为约 20 分钟, ^{18}F 的半衰期为约 110 分钟,则认为以 ^{18}F 所标记的化合物方面其商业利用价值高。因此,放射性同位素最优选为 ^{18}F 。

[0160] 优选, $\text{R}_1 \sim \text{R}_5$ 其中任一个以上为含有放射性同位素的基。进一步优选, R_1 以及 / 或是 R_2 为含有放射性同位素的基,例如含 ^{11}C 的基 (含 $^{11}\text{CH}_3$ 的 [^{11}C] 烷基等)。更优选的是, R_3 为含有放射性同位素的基,例如 $-^{18}\text{F}$ 。更优选, R_4 以及 / 或是 R_5 为含有放射性同位素的基,例如,含有 ^{11}C 的基 (含有 $-\text{O}^{11}\text{CH}_3$ 的 [^{11}C] 烷氧基等),或是含 ^{18}F 的基 (含 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2(^{18}\text{F})$ 以及 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_2-^{18}\text{F})(\text{CH}_2\text{OH})$ 的 [^{18}F] 氟代羟烷氧基等)。在此, [^{11}C] 烷基意指构成烷基的碳原子的中的 1 个以上的碳原子为 ^{11}C 。 [^{11}C] 烷氧基意指构成烷氧基的碳原子的中的 1 个以上的碳原子为 ^{11}C 。 [^{18}F] 氟代羟烷氧基,意指羟基烷氧基中键合了 ^{18}F 的基。

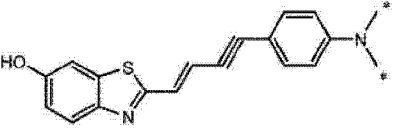
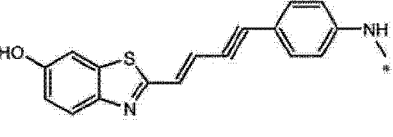
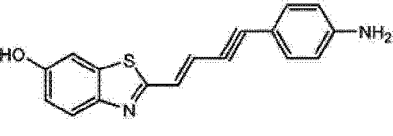
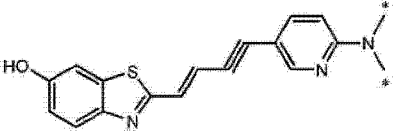
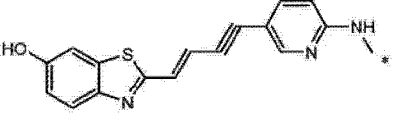
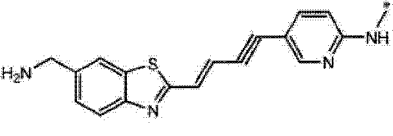
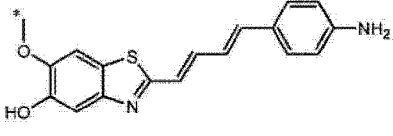
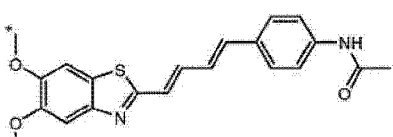
[0161] 若举出本发明的化合物的具体例子,则以下的化合物:

[0162] [表 1]

[0163]

名称	化合物名	结构式	合成 实施例	荧光 特性 结合能
(1)PBB1	4-((1E,3E)-4-(苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)-N,N-二甲基苯胺		1	
(2)PBB2	2-((1E,3E)-4-(4-(甲基氨基)苯基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-醇		2	
(3)PBB3	2-((1E,3E)-4-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-醇		3	
(4)PBB4	2-((1E,3E)-4-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-5,6-二醇		4	
(5)PBB5	2-((1E,3E)-4-(4-(二甲基氨基)苯基)丁-1,3-二烯基)-3-乙基苯并[d]噻唑-3-鎓		-	
(6)mPBB5	2-((1E,3E)-4-(4-(二甲基氨基)苯基)丁-1,3-二烯基)-3-乙基-6-甲氧基苯并[d]噻唑-3-鎓		5	

[0164]

名称	化合物名	结构式	合成 实施例	荧光 特性 结合能
	并[d]噻唑-3-鎓			
(7)PBB2.1	(E)-2-(4-(4-(二甲基氨基)苯基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇		6	
(8)PBB2.2	(E)-2-(4-(4-(甲基氨基)苯基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇		7	
(9)PBB2.3	(E)-2-(4-(4-氨基苯基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇		8	
(10)PBB3.1	(E)-2-(4-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇		9	
(11)PBB3.2	(E)-2-(4-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇		10	
(12)PBB3.2N	(E)-5-(4-(6-(氨基)苯并[d]噻唑-2-基)丁-3-烯-1-炔基)-N-甲基吡啶-2-胺		11	
(13)Core1-4	2-((1E,3E)-4-(4-氨基苯基)丁-1,3-二烯基)-6-甲氧基苯并[d]噻唑-5-醇		12	
(14)Core1-5	N-(4-((1E,3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)苯基)乙酰胺		13	

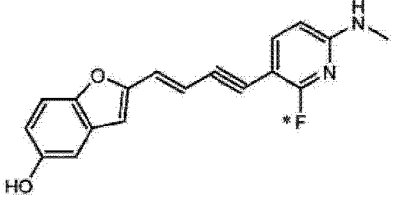
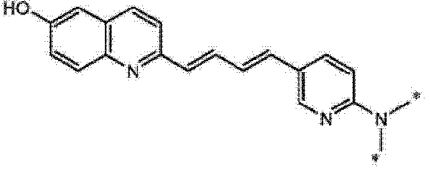
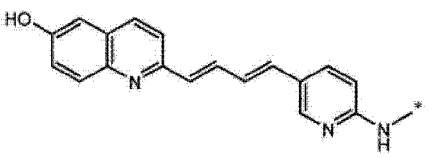
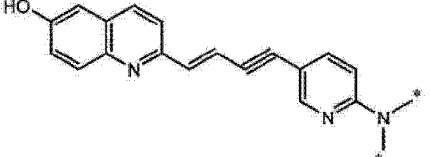
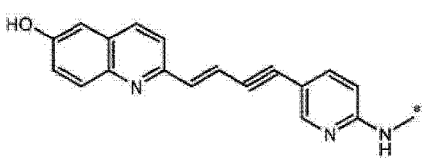
[0165]

名称	化合物名	结构式	合成 实施例	荧光 特性 结合能
(15)Core1-11	3-(4-((1E,3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)苯基氨基)丙-1-醇		14	
(16)Core1-15	4-((1E,3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)-N-异丙基苯胺		15	
(17)Core1-20	4-((1E,3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)-N-(庚-1,6-二烯-4-基)苯胺		16	
(18)Core2-9	N-(5-((1E,3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)吡啶-2-基)乙酰胺		17	
(19)Core2-10	3-(5-((1E,3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)吡啶-2-基氨基)丙-1-醇		18	
(20)Core2-14	N,N-二烯丙基-5-((1E,3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)吡啶-2-胺		19	

[0166]

名称	化合物名	结构式	合成 实施例	荧光 特性 结合能
F0-PBB3 类似物	1-氟 -2-(2-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-(6-(二甲 基氨基)吡啶-3-基)丁 -1,3-二烯基)苯并[<i>d</i>]噻唑 -6-基氧基)-2-羟基甲基- 乙烷		20-1	
(21)F0-PBB3	1-氟 -3-(2-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-(6-(甲基 氨基)吡啶-3-基)丁-1,3- 二烯基)苯并[<i>d</i>]噻唑-6- 基氧基)丙-2-醇		20-2	
(22)F0-PBB3.2	(<i>E</i>)-1-氟-3-(2-(4-(6-(甲基 氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯 -3-炔基)苯并[<i>d</i>]噻唑-6- 基氧基)丙-2-醇		21	
(23)F1-PBB3	2-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-(2-氟-6-(甲 基氨基)吡啶-3-基)丁 -1,3-二烯基)苯并[<i>d</i>]噻唑 -6-醇		22	
(24)F1-PBB3.2	(<i>E</i>)-2-(4-(2-氟-6-(甲基氨 基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3- 炔基)苯并[<i>d</i>]噻唑-6-醇		23	
(25)F1-PBBf3	2-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-(2-氟-6-(甲 基氨基)吡啶-3-基)丁 -1,3-二烯基)苯并呋喃-5- 醇		24	

[0167]

名称	化合物名	结构式	合成 实施例	荧光 特性 结合能
(26)F1-PBBf3.2	(E)-2-(4-(2-氟-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并呋喃-5-醇		25	
(27)PBQ3.0	2-((1E,3E)-4-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)喹啉-6-醇		26	
(28)PBQ3	2-((1E,3E)-4-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)喹啉-6-醇		27	
(29)PBQ3.1	(E)-2-(4-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)喹啉-6-醇		28	
(30)PBQ3.2	(E)-2-(4-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)喹啉-6-醇		29	

[0168] 在一实施形态中的上述具体的化合物中,1个或是1个以上的原子为该原子的放射性同位素。优选,键合于苯环或是吡啶环的氮上的碳原子,为放射性同位素 ^{11}C 。优选,上述具体的化合物中的F,为放射性同位素 ^{18}F 。优选,键合于苯并噻唑环的甲氧基的碳原子,为放射性同位素 ^{11}C 。更优选,上述具体的化合物的结构式中显示*记号的原子(结构式中*记号有2个时,其中的任意1个或是2个),为该原子的放射性同位素,例如 ^{11}C 或是 ^{18}F 。在本说明书中, [^{11}C]PBB3等名称,意指PBB3等的结构式中的*记号的原子上为 ^{11}C 。

[0169] (3、本发明的化合物的制造方法)

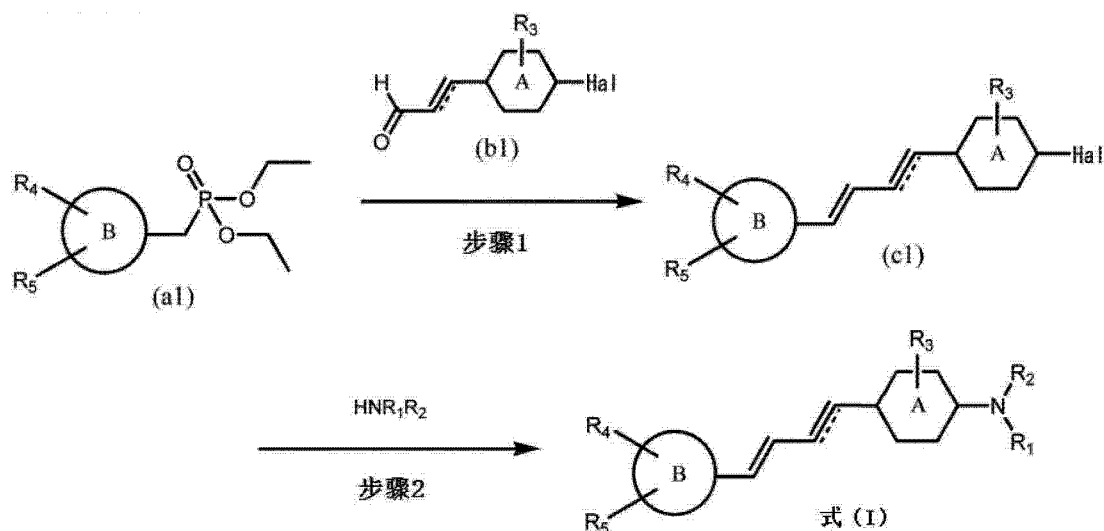
[0170] (合成例1)

[0171] 本发明的式(I)的化合物,可依照下列流程图1来制造。

[0172] [化23]

[0173] 流程图1

[0174]



[0175] 上述式中, A、B、R₁~R₅以及

[0176] [化 24]

[0177]



[0178] 为前述式 (I) 的化合物中所定义的, Hal 为卤素, 特别为溴。

[0179] 本发明的化合物的制造方法包含步骤 2, 其使化合物 (c1) 与 HNR₁R₂ 进行反应, 获得式 (I) 的化合物。本发明的化合物的制造方法, 优选为包含: 步骤 1, 使化合物 (a1) 与化合物 (b1) 偶联, 获得化合物 (c1); 以及步骤 2, 使化合物 (c1) 与 HNR₁R₂ 进行反应, 获得式 (I) 的化合物。

[0180] 上述步骤 1 的反应, 能够在维蒂希反应 (Wittig reaction) 的条件下进行。该反应能够在氩或是氮等的惰性气体气氛下进行。该反应, 优选使用氢氧化钠、甲醇钠、或是乙醇钠等的碱。该反应, 优选在四氢呋喃 (THF) 或是 N, N-二甲基甲酰胺 (DMF) 等的惰性溶剂中进行。该反应的温度并没有限制, 能够设定在 0°C (冰浴下) ~ 室温的范围内。

[0181] 上述步骤 2 的反应, 能够在芳香族亲核取代反应的条件下进行。该反应能够使用三乙胺等的碱来进行。该反应, 优选为在 DMF 等的惰性溶剂中、或在甲醇或是乙醇等的醇溶剂中进行。该反应的温度并没有限制, 在 0°C (冰浴下) ~ 回流温度, 例如 0°C ~ 160°C、30 ~ 150°C、60 ~ 140°C、90°C ~ 130°C、或是 120°C。

[0182] 在上述步骤 1 以及 / 或是步骤 2 的反应前, 若有必要, 可将各化合物以适当的保护基保护后进行。R₁ ~ R₅ 的任何 1 个以上具有羟基或是氨基时, 优选以适当的保护基保护该羟基或是氨基。若举出羟基或是氨基的保护基的例子, 有甲基以及乙基等的烷基、苄基、叔丁基二甲基硅烷基 (-Si(CH₃)₂(t-C₄H₉))、叔丁氧羰基 (Boc: -COO-(t-C₄H₉))、甲氧基甲基 (-CH₂OCH₃) 以及乙氧基甲基 (-CH₂OCH₂CH₃) 等。对于去保护, 本领域技术人员能够于适当的步骤中以公知的方法进行。

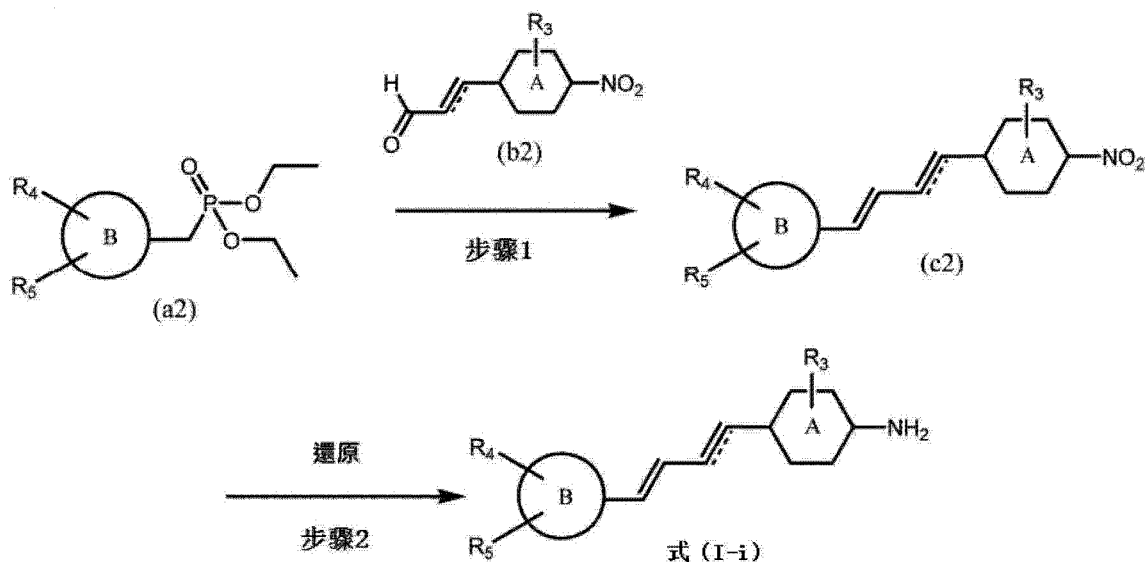
[0183] (合成例 2)

[0184] R₁ 以及 R₂ 为氢的本发明的式 (I) 的化合物也可以依照下列流程图 2 来制造。

[0185] [化 25]

[0186] 流程图 2

[0187]



[0188] 上述式中, A, B, $R_3 \sim R_5$, 以及

[0189] [化 26]

[0190]

≡≡≡

[0191] 为前述式 (I) 的化合物中所定义的。

[0192] 本发明的化合物的制造方法包含步骤 2, 是将化合物 (c2) 还原, 而获得式 (I-i) 的化合物 (在式 (I) 中, R_1 以及 $R_2 = H$ 的化合物)。并且, 本发明的化合物的制造方法包含步骤 1, 是在步骤 2 之前, 进一步使化合物 (a2) 与化合物 (b2) 偶联, 而获得化合物 (c2)。

[0193] 上述步骤 1 的反应, 能够在维蒂希反应的条件下进行。该反应能够在氩或是氮等的惰性气体气氛下进行。该反应, 优选为使用氢化钠、甲醇钠、或是乙醇钠等的碱。该反应, 优选为在四氢呋喃 (THF) 或是 N, N-二甲基甲酰胺 (DMF) 等的惰性溶剂中进行。该反应的温度并没有限制, 能够设定在 0°C (冰浴下) \sim 室温的范围内。

[0194] 上述步骤 2 的还原, 能够在将芳香族硝基变换为氨基的还原条件下进行。例如, 该还原能够在酸性溶液中使用铁、锌、或是氯化锡而进行。酸性溶液能够使用乙酸、盐酸、或是它们的混合液。并且, 还可以使用氯化铵等盐。该还原能够在甲醇、乙醇或是丙醇等的醇溶液中进行。该还原并没有限制, 能够在室温 \sim 回流温度下进行。例如, 该还原能够在 $20^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ 、 $40^\circ\text{C} \sim 90^\circ\text{C}$ 、或是 80°C 下进行。并且, 该还原能够通过使用铂等的金属催化剂的催化氢化、或是使用氢化锂铝等的金属氢化物的还原来进行。

[0195] 在上述步骤 1 以及 / 或是步骤 2 的反应前, 若有必要, 可将各化合物以适当的保护基保护后进行。 $R_3 \sim R_5$ 的任何 1 个以上具有羟基或是氨基时, 优选以适当的保护基保护该羟基或是氨基。若举出羟基或是氨基的保护基的例子, 有甲基以及乙基等的烷基、苄基、叔丁基二甲基硅烷基 ($-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{t}-\text{C}_4\text{H}_9)$)、叔丁氧羰基 (Boc: $-\text{COO}-(\text{t}-\text{C}_4\text{H}_9)$)、甲氧基甲基 ($-\text{CH}_2\text{OCH}_3$) 以及乙氧基甲基 ($-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$) 等。对于去保护, 本领域技术人员能够于适当的步骤中以公知的方法进行。

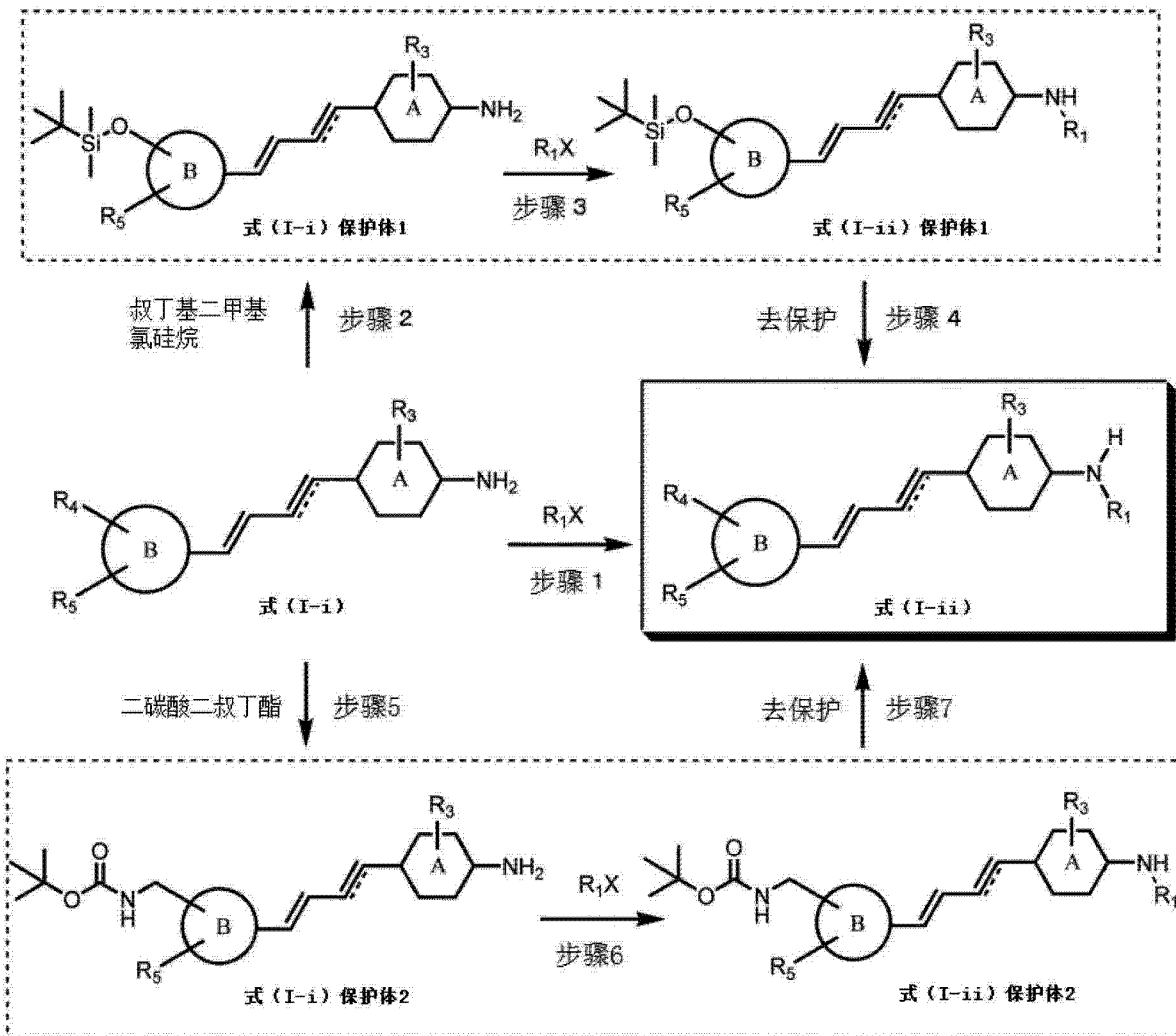
[0196] (合成例 3)

[0197] R_1 非氢, 而 R_2 为氢的本发明的式 (I) 的化合物可依照下列流程图 3 来制造。

[0198] [化 27]

[0199] 流程图 3

[0200]



[0201] 上述式中, A、B、R₁、R₃~R₅以及

[0202] [化 28]

[0203]



[0204] 为前述式 (I) 的化合物中所定义的,但 R₁不是氢, X 为离去基团,例如为 Cl、Br 或是 I 等的卤素;甲氧基或是乙氧基等的烷氧基;三氟甲磺酸基 (-OSO₂-CF₃);羧酸基 (-OCO-R);或是叠氮基 (-N₃)。

[0205] 流程图 3 中,为起始物质的式 (I-i) 的化合物,能够依照上述流程图 2 来合成。

[0206] 参照上述流程图 3,本发明的化合物的制造方法能够包含步骤 1,该步骤 1 通过使式 (I-i) 的化合物与 R₁X 加以反应,而获得式 (I-ii) 的化合物(式 (I) 中, R₁≠H 以及 R₂=H 的化合物)。

[0207] 上述步骤 1 的反应为氨基的烷基化、烯基化、酰基化或是羟烷基化。R₁为烷基、烯基或是羟烷基等时,能够在亲核取代反应的条件下进行。此时, X 优选为卤素,特别为 Cl、Br 或 I,或是三氟甲磺酸基 (-OSO₂-CF₃)。该反应还可以使用 K₂CO₃或三乙胺等的碱,或使用氢化钠或硼氢化钠等的还原剂。该反应还可以在氮或是氩等的惰性气氛下进行。该反应还

可以在二氯甲烷、氯仿或 N, N- 二甲基甲酰胺等的惰性溶剂中,或在甲醇或乙醇等的醇溶剂中进行。该反应并没有限制,可在 0°C (冰浴下) ~ 室温或是室温 ~ 回流温度进行,例如在 0°C ~ 160°C、30 ~ 150°C、60 ~ 140°C、90°C ~ 130°C、或是 120°C 进行。

[0208] 于上述步骤 1 的反应,式 (I-ii) 中, R_1 为甲基时,作为其他方法,还可以使式 (I-i) 的化合物与甲醛或多聚甲醛加以反应,之后使用氯化钠或硼氢化钠等的还原剂使该生成物加以还原。

[0209] 上述步骤 1 的反应, R_1 为酰基等时,能够在亲核酰基取代反应的条件下进行。此时, X 优选为 Cl、Br 或 I 等的卤素、甲氧基或乙氧基等的烷氧基、羧酸基 (-OCO-R)、或是叠氮基 (-N₃)。该反应能够在 K₂CO₃ 或三乙胺等的碱的存在下进行。该反应还可以在 HCl 等的酸性条件下进行。该反应能够在二氯甲烷、氯仿、或是 N, N- 二甲基甲酰胺等的惰性溶剂中进行。该反应并没有限制,可在 0°C (冰浴下) ~ 回流温度进行。

[0210] 在上述步骤 1 的反应前,若有必要,可将各化合物以适当的保护基保护后进行。 R_1 、 R_3 ~ R_5 的任何 1 个以上具有羟基或是氨基时,优选以适当的保护基保护该羟基或是氨基。若举出羟基或是氨基的保护基的例子,有甲基以及乙基等的烷基、苄基、叔丁基二甲基硅烷基 (-Si(CH₃)₂(t-C₄H₉))、叔丁氧羰基 (Boc : -COO-(t-C₄H₉))、甲氧基甲基 (-CH₂OCH₃) 以及乙氧基甲基 (-CH₂OCH₂CH₃) 等。对于去保护,本领域技术人员能够于适当的步骤中以公知的方法进行。

[0211] 例如, R_4 以及 R_5 的任何一方或是双方为 OH 时,如流程图 3 的步骤 2 ~ 4 所示,可以由式 (I-i) 的化合物合成式 (I-i) 保护体 1,并与 R_1X 加以反应,之后通过去保护而合成式 (I-ii) 的化合物。于流程图 3 所示的步骤 2,是当仅 R_4 为 OH 时的步骤。当仅 R_5 为 OH 时,或是 R_4 以及 R_5 双方为 OH 时也同样地能够合成保护体,此若为本技术领域人员应该能够轻易理解。该保护体,能够通过使式 (I-i) 的化合物与叔丁基二甲基氯硅烷加以反应而获得。该反应还可以使用咪唑等的碱。优选该反应在氮或是氩等的惰性气体气氛下进行。并且,该反应通常在二甲亚砜等的惰性溶剂下进行。优选该反应的温度为室温。

[0212] 制造了式 (I-i) 保护体 1 后,通过与 R_1X 加以反应,能够制造式 (I-ii) 保护体 (步骤 3)。该反应以与上述步骤 1 同样的反应条件即可。之后,通过将式 (I-ii) 保护体去保护,能够获得 R_4 以及 R_5 的任何一方或是双方为 OH 的式 (I-ii) 的化合物。该去保护,能够使用盐酸等的酸、或使用四正丁基氟化铵水合物等的氟化物离子来进行。

[0213] 又例如, R_4 以及 R_5 的任何一方或是双方为氨烷基时,如流程图 3 的步骤 5 ~ 7 所示,还可以由式 (I-i) 的化合物合成式 (I-i) 保护体 2,并与 R_1X 加以反应,之后通过去保护而合成式 (I-ii) 的化合物。于流程图 3 所示的步骤 5,是当仅 R_4 为氨烷基时的步骤。当仅 R_5 为氨烷基时,或是 R_4 以及 R_5 为氨烷基时也同样地能够合成保护体,此若为本技术领域人员应该能够轻易理解。该保护体,能够通过使式 (I-i) 的化合物与二碳酸二叔丁酯加以反应而获得。

[0214] 流程图 3 中,当 R_1X 为 ¹¹CH₃-X 等的 [¹¹C] 烷基 -X 时,能够导入 -¹¹CH₃ 等的 [¹¹C] 烷基。

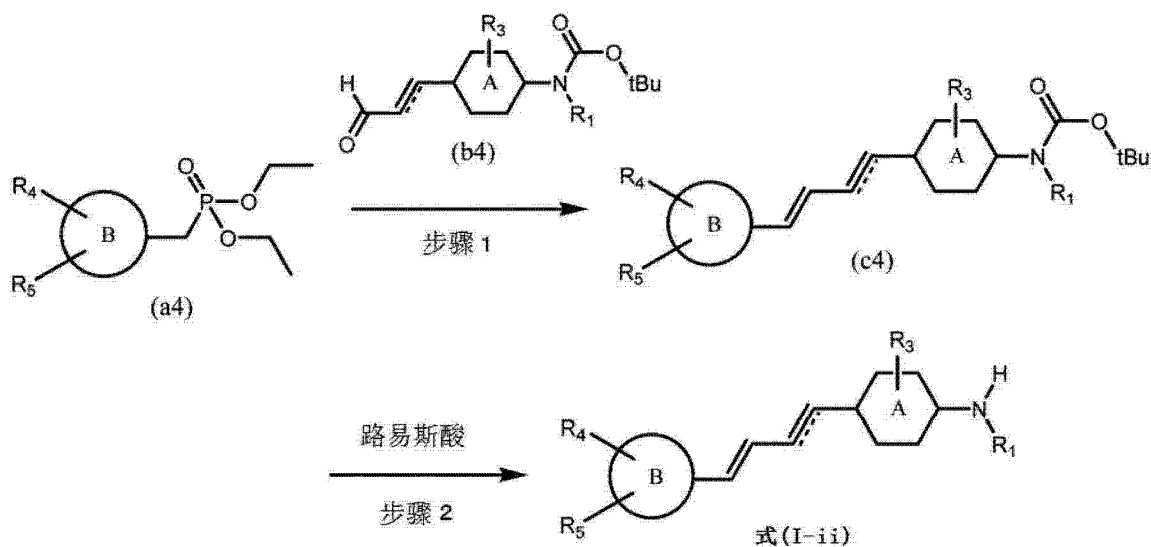
[0215] (合成例 4)

[0216] R_1 并非氢,而 R_2 为氢的本发明的式 (I) 的化合物可依照下列流程图 4 来制造。

[0217] [化 29]

[0218] 流程图 4

[0219]



[0220] [化 30]

[0221] 上述式中, A、B、R₁、R₃~R₅以及

[0222]

[0223] 为前述式 (I) 的化合物中所定义的, 但 R₁并非为氢。

[0224] 本发明的化合物的制造方法包含步骤 2, 步骤 2 使化合物 (c3) 与路易斯酸加以反应, 而获得式 (I-ii) 的化合物 (式 (I) 中, R₁≠H 以及 R₂=H 的化合物)。并且能够包含步骤 3, 步骤 3 通过还原后, 与 R₂X 加以反应, 而获得式 (I-iii) 的化合物 (式 (I) 中, R₁以及 R₂≠H 的化合物)。并且, 本发明的化合物的制造方法, 还可以包含步骤 1, 步骤 1 在步骤 2 之前, 进一步使化合物 (a3) 与化合物 (b3) 加以偶联, 而获得化合物 (c3)。

[0225] 上述步骤 1 的反应, 能够在维蒂希反应 (Wittig reaction) 的条件下进行。该反应能够在氩或是氮等的惰性气氛下进行。该反应, 优选使用氢化钠、甲醇钠、或是乙醇钠等的碱。该反应, 优选为在四氢呋喃 (THF) 或是 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 等的惰性溶剂中进行。该反应的温度并没有限制, 可设定在 0°C (冰浴下) ~ 室温的范围内。

[0226] 上述步骤 2 的反应是在 Boc (叔丁氧羰基) 的去保护条件下进行。路易斯酸优选为 BBr₃。该反应能够在氩或是氮等的惰性气氛下进行。该反应能够在二氯甲烷或是氯仿等的惰性溶剂中进行。该反应的温度能够设定在室温。

[0227] 在上述步骤 1 以及 / 或是步骤 2 的反应前, 若有必要, 可将各化合物以适当的保护基保护后进行。R₁、R₃~R₅ 的任何 1 个以上具有羟基或是氨基时, 优选以适当的保护基保护该羟基或是氨基。若举出羟基或是氨基的保护基的例子, 有甲基以及乙基等的烷基、苄基、叔丁基二甲基硅烷基 (-Si(CH₃)₂(t-C₄H₉))、叔丁氧羰基 (Boc: -COO-(t-C₄H₉))、甲氧基甲基 (-CH₂OCH₃) 以及乙氧基甲基 (-CH₂OCH₂CH₃) 等。对于去保护, 本领域技术人员能够于适当的步骤中以公知的方法进行。

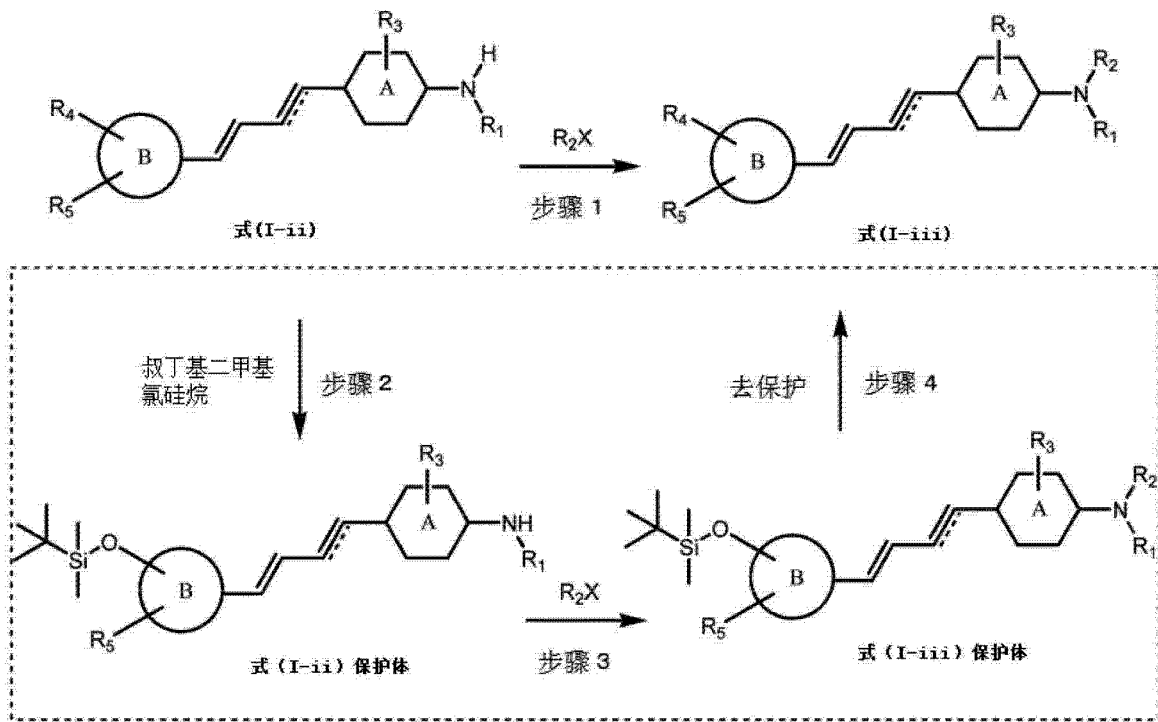
[0228] (合成例 5)

[0229] R₁ 以及 R₂ 并非为氢的本发明的式 (I) 的化合物可依照下列流程图 5 来制造。

[0230] [化 31]

[0231] 流程图 5

[0232]



[0233] [化 32]

[0234] 上述式中, A、B、R₁~R₅以及

[0235]



[0236] 为前述式 (I) 的化合物中所定义的, 但 R₁ 以及 R₂ 并非为氢, X 为离去基团, 例如为 Cl、Br 或是 I 等的卤素; 甲氧基或是乙氧基等的烷氧基; 三氟甲磺酸基 (-OSO₂-CF₃); 羧酸基 (-OCOR); 或是叠氮基 (-N₃)。

[0237] 为起始物质的式 (I-ii) 的化合物, 能够依照上述流程图 3 或是 4 来合成。参照上述流程图 5, 本发明的化合物的制造方法能够包含步骤 1, 步骤 1 通过使式 (I-ii) 的化合物与 R₂X 加以反应, 而获得式 (I-iii) 的化合物 (式 (I) 中, R₁ 以及 R₂ ≠ H 的化合物)。但 R₁ 与 R₂ 为相同基时, 于上述流程图 3 或是 4 中, 亦能够由式 (I-i) 的化合物直接合成式 (I-iii) 的化合物。

[0238] 流程图 5 的步骤 1 的反应与上述流程图 3 的步骤 1 的反应相同, 为氨基的烷基化、烯基化、酰基化或是羟烷基化。流程图 5 的步骤 1, 能够在与上述流程图 3 的步骤 1 相同条件下进行。

[0239] 在上述步骤 1 的反应前, 若有必要, 可将各化合物以适当的保护基保护后进行。R₁~R₅ 的任何 1 个以上具有羟基或是氨基时, 优选以适当的保护基保护该羟基或是氨基。若举出羟基或是氨基的保护基的例子, 有甲基以及乙基等的烷基、苄基、叔丁基二甲基硅烷基 (-Si(CH₃)₂(t-C₄H₉)), 叔丁氧羰基 (Boc: -COO-(t-C₄H₉)), 甲氧基甲基 (-CH₂OCH₃) 以及乙氧基甲基 (-CH₂OCH₂CH₃) 等。对于去保护, 本领域技术人员能够以公知的方法进行。

[0240] 例如, R₁ 以及 R₅ 的任何一方或是双方为 OH 时, 如流程图 4 的步骤 2 所示, 还可以制造式 (I-ii) 保护体。如流程图 4 所示的步骤 2, 是当仅 R₄ 为 OH 时的步骤。该保护体, 能

够通过使式 (I-ii) 的化合物与叔丁基二甲基氯硅烷加以反应而获得。该反应还可以使用咪唑等的碱。优选该反应在氮或是氩等的惰性气体气氛下进行。并且,该反应通常在二甲亚砜等的惰性溶剂下进行。优选该反应的温度为室温。当 R_4 并非为 OH 而 R_5 为 OH,或是 R_4 以及 R_5 为 OH 时,也同样地能够合成保护体,此若为本技术领域人员应该能够轻易理解。

[0241] 制造了式 (I-ii) 保护体后,通过与 R_1X 加以反应,能够制造式 (I-iii) 保护体(步骤 3)。该反应以与上述步骤 1 同样的反应条件即可。之后,通过将式 (I-ii) 保护体去保护,能够获得 R_4 以及 R_5 的任何一方或是双方为 OH 的式 (I-iii) 的化合物。该去保护,能够使用盐酸等的酸或是氟化物离子来进行。

[0242] 在上述步骤 1 中,当 R_2X 为 $^{11}CH_3-X$ 等的 $[^{11}C]$ 烷基 $-X$ 时,能够导入 $-^{11}CH_3$ 等的 $[^{11}C]$ 烷基的放射性同位素。

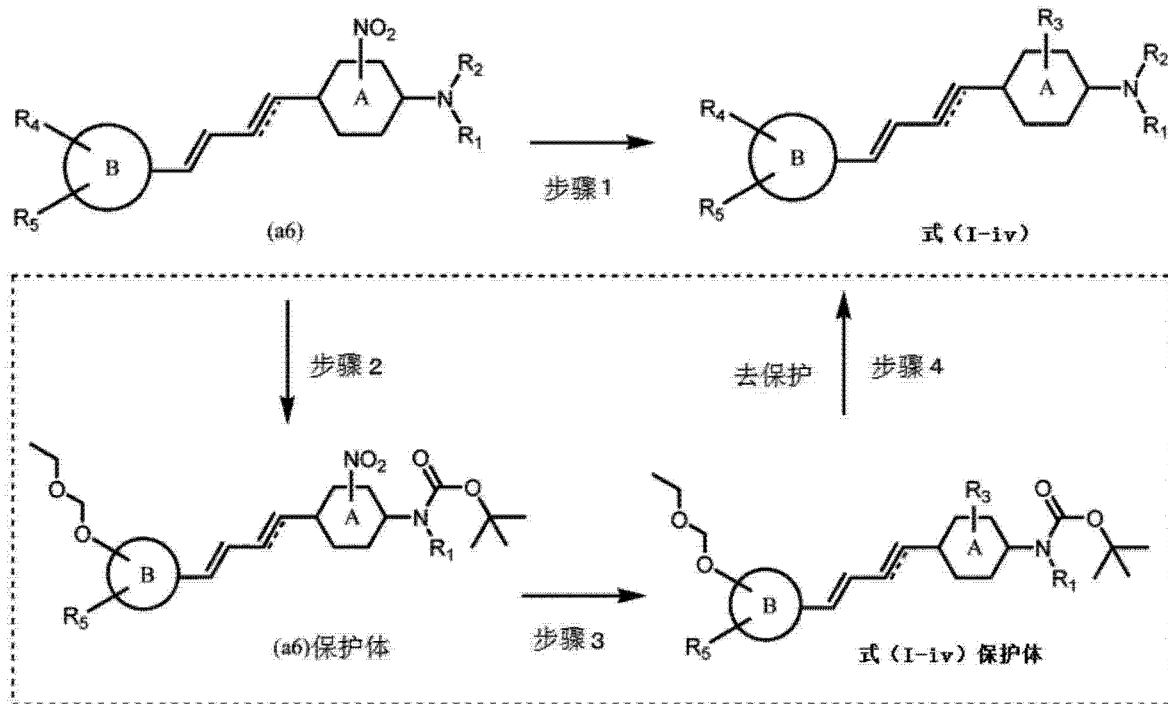
[0243] (合成例 6)

[0244] R_3 为卤素的本发明的式 (I) 的化合物可依照下列流程图 6 来制造。

[0245] [化 33]

[0246] 流程图 6

[0247]



[0248] 上述式中, A、B、 $R_1 \sim R_5$ 以及

[0249] [化 34]

[0250]



[0251] 为前述式 (I) 的化合物中所定义的,但 R_3 为卤素,特别为 F。根据流程图 6 的方法,能够导入 ^{18}F 的放射性导体。

[0252] 在上述步骤 1 的反应前,若有必要,可将各化合物以适当的保护基保护后进行。 $R_1 \sim R_5$ 的任何 1 个以上具有羟基或是氨基时,优选以适当的保护基保护该羟基或是氨基。若举出羟基或是氨基的保护基的例子,有甲基以及乙基等的烷基、苄基、叔丁基二甲基硅烷

基 ($-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{t-C}_4\text{H}_9)$)、叔丁氧羰基 ($\text{Boc} : -\text{COO}-(\text{t-C}_4\text{H}_9)$)、甲氧基甲基 ($-\text{CH}_2\text{OCH}_3$) 以及乙氧基甲基 ($-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$) 等。对于去保护,本领域技术人员能够以公知的方法进行。

[0253] 例如,如步骤 2 所示, R_1 以及 R_2 的任何一方、或是双方为氢时,优选在步骤 1 的反应前,以叔丁氧羰基 ($\text{Boc} : -\text{COO}-(\text{t-C}_4\text{H}_9)$) 等的保护基保护。并且,当 R_4 以及 R_5 的任何一方或是双方为 OH 时,优选为在步骤 1 的反应前,以乙氧基甲基 ($-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$) 保护。

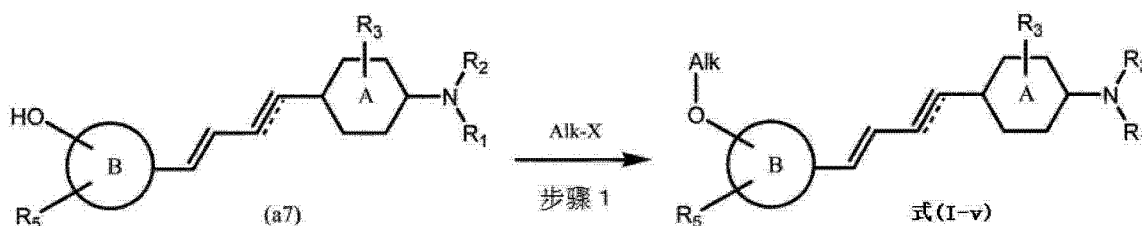
[0254] (合成例 7)

[0255] R_4 为烷氧基,本发明的式 (I) 的化合物还可以依照下列流程图 7 来制造。

[0256] [化 35]

[0257] 流程图 7

[0258]



[0259] 上述式中, A、B、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_3$ 、 R_5 以及

[0260] [化 36]

[0261]



[0262] 为前述式 (I) 的化合物中所定义的, Alk 意指烷基,且 X 意指离去基团。

[0263] 参照上述流程图 7,本发明的化合物的制造方法能够包含步骤 1,含步骤 1 通过使用化合物 (a7) 与 Alk-X 加以反应,而获得式 (I-v) 的化合物 (式 (I) 中, R_4 为甲氧基的化合物)。

[0264] 在上述步骤 1 的反应前,若有必要,可将各化合物以适当的保护基保护后进行。 $\text{R}_1 \sim \text{R}_3$ 以及 R_5 的任何 1 个以上具有羟基或是氨基时,优选以适当的保护基保护该羟基或是氨基。若举出羟基或是氨基的保护基的例子,有甲基以及乙基等的烷基、苄基、叔丁基二甲基硅烷基 ($-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{t-C}_4\text{H}_9)$)、叔丁氧羰基 ($\text{Boc} : -\text{COO}-(\text{t-C}_4\text{H}_9)$)、甲氧基甲基 ($-\text{CH}_2\text{OCH}_3$) 以及乙氧基甲基 ($-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$) 等。对于去保护,本领域技术人员能够以公知的方法进行。

[0265] 当 Alk-X 为 $^{11}\text{CH}_3\text{-X}$ 等的 [^{11}C] 烷基 -X 时,能够导入 $^{11}\text{CH}_3$ 等的 [^{11}C] 烷基的放射性同位素。

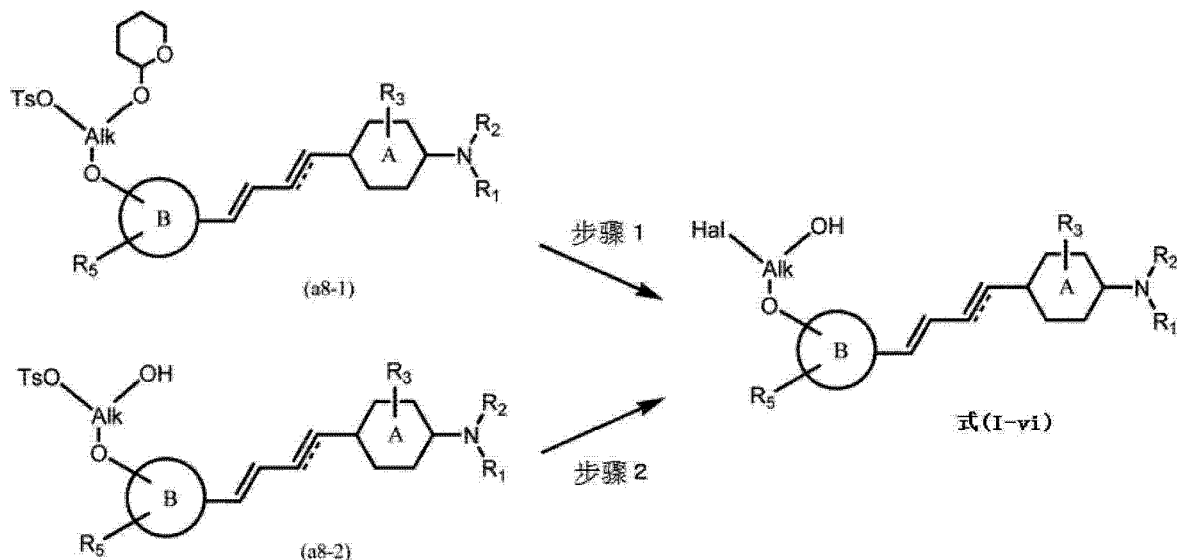
[0266] (合成例 8)

[0267] R_4 为卤代羟烷基的本发明的式 (I) 的化合物,还可以依照下列流程图 8 来制造。

[0268] [化 37]

[0269] 流程图 8

[0270]



[0271] 上述式中, A、B、R₁~R₃、R₅以及

[0272] [化 38]

[0273]



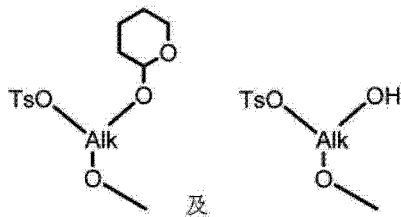
[0274] 为前述式 (I) 的化合物中所定义的, Alk 意指烷基, TsO 意指甲苯磺酸基 (p-H₃C-C₆H₄-SO₂-O-), Hal 意指卤素, 特别是指 F。

[0275] 参照上述流程图 8, 本发明的化合物的制造方法能够包含步骤 1, 步骤 1 通过使化合物 (a8-1) 或是 (a8-2) 加以反应, 而获得式 (I-v) 的化合物 (式 (I) 中, R₁为甲氧基的化合物)。

[0276] 上述化合物 (a8-1) 以及 (a8-2) 中,

[0277] [化 39]

[0278]

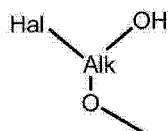


[0279] 分别意指 -O- 烷基 (烷氧基) 的碳原子的任一位置上键合了 TsO- 与 -O-2- 四氢吡喃基的基, 以及 -O- 烷基 (烷氧基) 的碳原子的任一位置上键合了 TsO- 与 OH 的基。例如意指 -O-CH₂CH(-O-2- 四氢吡喃基) (-CH₂-OTs) 或 -O-CH₂CH(-OH) (-CH₂-OTs)、以及 -O-CH(-O-2- 四氢吡喃基) (-CH₂-OTs) 或 -O-CH(-CH₂-OH) (-CH₂-OTs) 等。

[0280] 同样地, 上述式中,

[0281] [化 40]

[0282]



[0283] 意指 -O- 烷基 (烷氧基) 的碳原子的任一位置上, 键合了 HaI 以及 OH 的基, 即意指卤代羟烷氧基。

[0284] (合成例 9)

[0285] [化 41]

[0286]

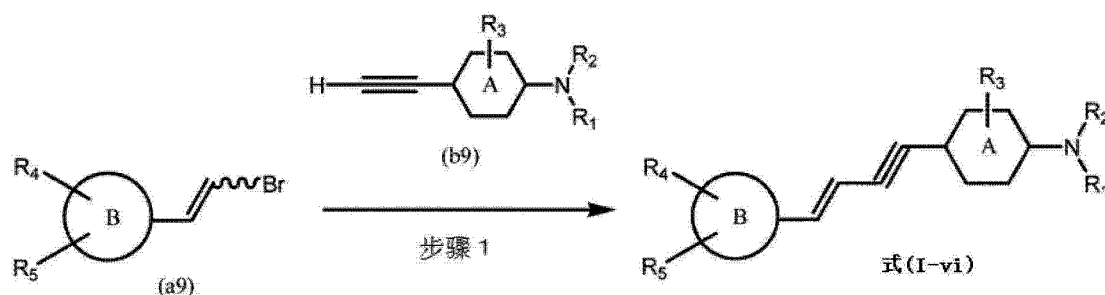


[0287] 为三键, 本发明的式 (I) 的化合物还可以依照下列流程图 8 来制造。

[0288] [化 42]

[0289] 流程图 9

[0290]



[0291] 上述式中, A、B 以及 $R_1 \sim R_5$ 为前述式 (I) 的化合物中所定义的。

[0292] 参照上述流程图 8, 本发明的化合物的制造方法能够包含步骤 1, 步骤 1 通过使化合物 (a9) 与化合物 (b9) 加以偶联, 而获得式 (I-vi) 的化合物 (式 (I) 中,

[0293] [化 43]

[0294]



[0295] 为三键的化合物)。

[0296] 上述步骤 1 的反应在菌头偶联反应 (Sonogashira coupling reaction) 的条件下进行。该反应能够使用碘化亚铜等的铜催化剂、双 (三苯基膦) 二氯化钯等的钯催化剂以及三乙胺等的碱来进行。该反应的温度为 $25 \sim 120^\circ\text{C}$, 优选为 $50 \sim 100^\circ\text{C}$, 更优选为 70°C 。

[0297] 在上述步骤 1 的反应前, 若有必要, 可将各化合物以适当的保护基保护后进行。 $R_1 \sim R_5$ 的任何 1 个以上具有羟基或是氨基时, 优选以适当的保护基保护该羟基或是氨基。若举出羟基或是氨基的保护基的例子, 有甲基以及乙基等的烷基、苄基、叔丁基二甲基硅烷基 ($-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{t}-\text{C}_4\text{H}_9)$)、叔丁氧羰基 ($\text{Boc} : -\text{COO}-(\text{t}-\text{C}_4\text{H}_9)$)、甲氧基甲基 ($-\text{CH}_2\text{OCH}_3$) 以及乙氧基甲基 ($-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$) 等。对于去保护, 本领域技术人员能够以公知的方法进行。

[0298] (4. 中间产物)

[0299] 本发明提供用于合成本发明的式 (I) 的化合物的中间产物。该中间产物优选为选自由下列所构成的群。

[0300] 前述流程图 2 中的式 (I-i) (式中, R_4 为羟基。);

[0301] 前述流程图 3 中的式 (I-ii)、式 (I-i) 保护体 1、式 (I-i) 保护体 2;

[0302] 前述流程图 5 中的式 (I-ii) 保护体;

[0303] 前述流程图 6 中的 (a6) 以及 (a6) 保护体;

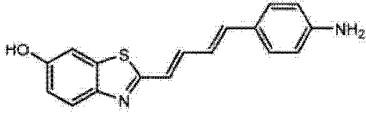
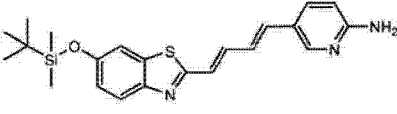
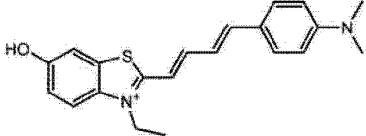
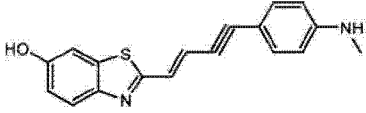
[0304] 前述流程图 7 中的 (a7) 保护体;

[0305] 前述流程图 8 中的 (a8-1) 以及 (a8-2)。

[0306] 在一实施形态中,本发明提供用以合成本发明的式 (I) 的化合物的中间产物,其选自自由下列构成的群。

[0307] [表 2]

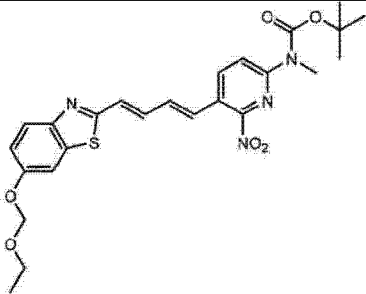
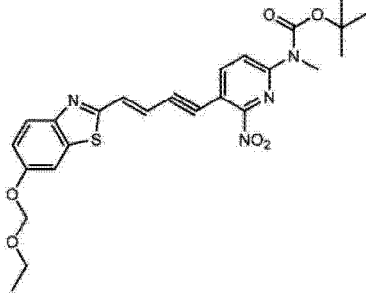
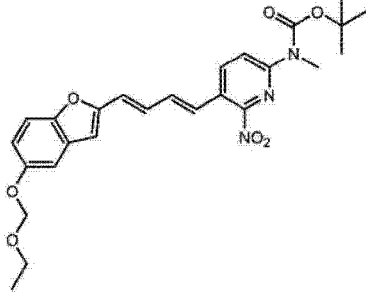
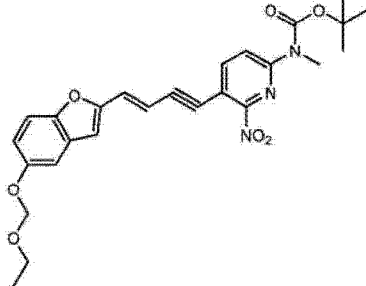
[0308]

名称		化合物名	结构式	合成 实施例
(pre2)	PBB2 的合成 中间产物	2-((1E,3E)-4-(4-氨基苯基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-醇		30
(pre3)	PBB3 的合成 中间产物	5-((1E,3E)-4-(6-(叔丁基二甲基硅氧基)苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)吡啶-2-胺		31
(pre6)	mPBB5 的合成 中间产物	2-((1E,3E)-4-(4-(二甲基氨基)苯基)丁-1,3-二烯基)-3-乙基-6-羟基苯并[d]噻唑-3-鎓		32
(pre7)	PBB2.1 的合成 中间产物	(E)-2-(4-(4-(甲基氨基)苯基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇		7

[0309]

名称		化合物名	结构式	合成 实施例
(pre8)	PBB2.2 的合成中间产物	(E)-2-(4-(4-氨基苯基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇		8
(pre11)	PBB3.2 的合成中间产物	(E)-5-(4-(6-(叔丁基二甲基硅氧基)苯并[d]噻唑-2-基)丁-3-烯-1-炔基)吡啶-2-胺		34
(pre12)	PBB3.2N 的合成中间产物	(E)-叔丁基 (2-(4-(6-氨基吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-基)氨基甲酸甲酯		34
	F0-PBB3 类似物的合成中间产物	2-(2-((1E,3E)-4-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)-2-羟基甲基-乙基 4-甲基苯磺酸酯		35-1
(pre21)	F0-PBB3 的合成中间产物	3-(2-((1E,3E)-4-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙基 4-甲基苯磺酸酯		35-2
(pre22)	F0-PBB3.2 的合成中间产物	(E)-3-(2-(4-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙基 4-甲基苯磺酸酯		36

[0310]

名称	化合物名	结构式	合成 实施例
(pre23) F1-PBB3 的合成中间产物	叔丁基 5-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-(6-(乙氧基甲氧基)苯并[<i>d</i>]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)-6-硝基吡啶-2-基(甲基)氨基甲酸酯		37
(pre24) F1-PBB3.2 的合成中间产物	(<i>E</i>)-叔丁基 5-(4-(6-(乙氧基甲氧基)苯并[<i>d</i>]噻唑-2-基)丁-3-烯-1-炔基)-6-硝基吡啶-2-基(甲基)氨基甲酸酯		38
(pre25) F1-PBBf3 的合成中间产物	叔丁基 5-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-(5-(乙氧基甲氧基)苯并呋喃-2-基)丁-1,3-二烯基)-6-硝基吡啶-2-基(甲基)氨基甲酸酯		39
(pre26) F1-PBBf3.2 的合成中间产物	(<i>E</i>)-叔丁基 5-(4-(5-(乙氧基甲氧基)苯并呋喃-2-基)丁-3-烯-1-炔基)-6-硝基吡啶-2-基(甲基)氨基甲酸酯		40

[0311] 优选,本发明的中间产物用于合成经放射性同位素标记的本发明的式(I)的化合物。

[0312] (5、组合物)

[0313] 本发明提供一种 Tau 成像用组合物,其包含式(I)的化合物或是其可容许作为医药品的盐或溶剂合物。并且,该成像包含试管内(in vitro)、活体外(ex vivo)、以及活体内(in vivo)成像。该组合物能够包含可容许作为医药品的载体。若举出该可容许作为医药品的载体的例子,则有水、食盐水、生理食盐水或是磷酸缓冲食盐水(PBS)、氯化钠注射液、林格氏注射液、等张性葡萄糖注射液、无菌水注射液、葡萄糖以及乳酸林格氏注射液等。

[0314] 式(I)的化合物以及可容许作为医药品的载体的含量并无特别限制,而是根据所使用化合物的种类;被投与的哺乳动物的年龄、体重、健康状态、性别以及饮食内容;投与的次数以及投与途径;治疗期间;同时所使用的其他药剂等各种要素来决定。可容许作为

医药品的载体的含量能够设定为本发明组合物的 1 ~ 99 重量%的量。本发明的组合物,优选以能够投与 0.01mg/kg ~ 5mg/kg,或是 0.05mg/kg ~ 3mg/kg,优选为 0.1mg/kg ~ 1mg/kg 的量的方式来制备式 (I) 的化合物。

[0315] (6、本发明的化合物的使用方法)

[0316] 本发明的化合物,能够作为用于 Tau 成像的分子探针而使用,即能够作为用于对哺乳动物的脑内所蓄积的 Tau 蛋白质进行成像的分子探针而使用。因此,本发明提供一种 Tau 成像方法,其包含对哺乳动物投与式 (I) 的化合物或是其可容许作为医药品的盐或溶剂合物。在其他实施形态中,本发明提供一种 Tau 成像方法,其包含 (a) 对哺乳动物投与有效剂量的式 (I) 的化合物或是其可容许作为医药品的盐或溶剂合物的步骤,以及 (b) 将该哺乳动物的脑进行成像的步骤。

[0317] 哺乳动物,例如包含人类、大鼠、小鼠、兔子、天竺鼠、仓鼠、猴子、狗、雪貂或是迷你猪等。哺乳动物优选人类。投与方法并没有特别限制,例如有非经口投与、静脉内投与、或是腹腔内投与。优选静脉内投与或是腹腔内投与。最优选静脉内投与。优选投与量为 0.01mg/kg ~ 5mg/kg, 0.05mg/kg ~ 3mg/kg,或是 0.1mg/kg ~ 1mg/kg,最优选 0.1mg/kg ~ 1mg/kg。

[0318] 该成像能通过正电子放射断层造影术 (Positron Emission Tomography, PET)、荧光显微镜测定法、多光子成像法、双光子成像法、近红外荧光成像法、放射自显影法以及单光子放射计算机断层摄影术 (Single photon emission computed tomography, SPECT) 等分子成像方法来进行。并且,该成像包含试管内、活体外、以及活体内成像。

[0319] 在一实施形态中,本发明提供一种由脑内的 Tau 蛋白质的蓄积所引起的疾病的诊断用组合物,其包含式 (I) 的化合物或是其可容许作为医药品的盐或溶剂合物。在其他实施形态中,本发明提供一种由 Tau 蛋白质的蓄积所引起的疾病的诊断方法,其包含对哺乳动物投与式 (I) 的化合物或是其可容许作为医药品的盐或溶剂合物。

[0320] 由 Tau 蛋白质的蓄积所引起的疾病,例如有阿尔茨海默症、非阿尔茨海默症 Tau 病变 (包含额颞叶变性症) 或是其他的 Tau 病变阳性神经退行性疾病等。具体而言,由 Tau 蛋白质的蓄积所引起的疾病,除了阿尔茨海默症以外,还有进行性核上眼神经麻痹症 (PSP)、尼曼匹克症、皮质基底核退化症 (CBD)、额颞叶变性症 (FTLD)、与 17 号染色体连锁的额颞叶痴呆症和帕金森症 (FTDP-17)、嗜银颗粒症 (AGD)、拳击手型痴呆症 (dementia pugilistica)、关岛的复合型帕金森痴呆症 (Parkinson-dementia complex of Guam) 或是显性神经原纤维缠结痴呆症 (tangle-predominant dementia) 等。

[0321] 在其他实施形态中,本发明提供一种由 Tau 蛋白质的蓄积所引起的疾病的诊断方法,其包含 (a) 对哺乳动物投与有效剂量的式 (I) 的化合物或是其可容许作为医药品的盐或是溶剂合物的步骤,以及 (b) 将该哺乳动物的脑进行成像的步骤。在其他实施形态中,前述方法进一步包含 (c) 将该哺乳动物的脑影像与正常哺乳动物的影像做比较的步骤。当本发明的化合物的荧光强度以及 / 或放射线强度,与正常哺乳动物的影像比较增加时,则显示由 Tau 蛋白质的蓄积所引起的疾病正在发病,或是有其发病的危险性。

[0322] 进一步在其他实施形态中,本发明提供式 (I) 的化合物或是其可容许作为医药品的盐或溶剂合物的用途,其用以制造 Tau 成像用组合物。进一步在其他实施形态中,本发明提供式 (I) 的化合物或是其可容许作为医药品的盐或溶剂合物的用途,其用以制造用于阿尔茨海默症、额颞叶变性症、痴呆症、或是其他神经退行性 Tau 病变等疾病诊断的组合物。

[0323] 在一实施形态中,本发明提供一种由脑内的 Tau 蛋白质的蓄积所引起的疾病或是症状的治疗或是预防用化合物的筛选方法,其包含 (a) 对具有由 Tau 蛋白质的蓄积所引起的疾病或是症状的哺乳动物投与该疾病或是症状的治疗或是预防用的候补化合物的步骤, (b) 对该哺乳动物投与有效剂量的式 (I) 的化合物或是其可容许作为医药品的盐的步骤, 以及 (c) 将该哺乳动物的脑进行成像的步骤。

[0324] 前述筛选方法,可进一步包含 (d-1) 将该哺乳动物的脑影像,与投与该候补化合物前的影像做比较的步骤。投与该候补化合物后,本发明的化合物的荧光强度以及 / 或是放射线强度,与投与该候补化合物前的影像比较而有减少的情况,则显示该候补化合物作为该疾病或是症状的治疗用化合物,是有用的。或者,前述方法,能够包含 (d-2) 将该哺乳动物的脑影像,与其他正常的哺乳动物的影像做比较的步骤。投与该候补化合物后,当本发明的化合物的荧光强度以及 / 或是放射线强度,与正常的哺乳动物的影像比较而为同等等时,则显示该候补化合物作为该疾病或是症状的治疗用化合物,是有用的。

[0325] 实施例

[0326] (7、实施例)

[0327] 以下记载本发明的实施例。该实施例是用以加强理解关于本发明的专利权利范围而记载的,并非意图来限定本发明的专利权利范围。

[0328] (本发明的化合物的合成)

[0329] (合成实施例 1)

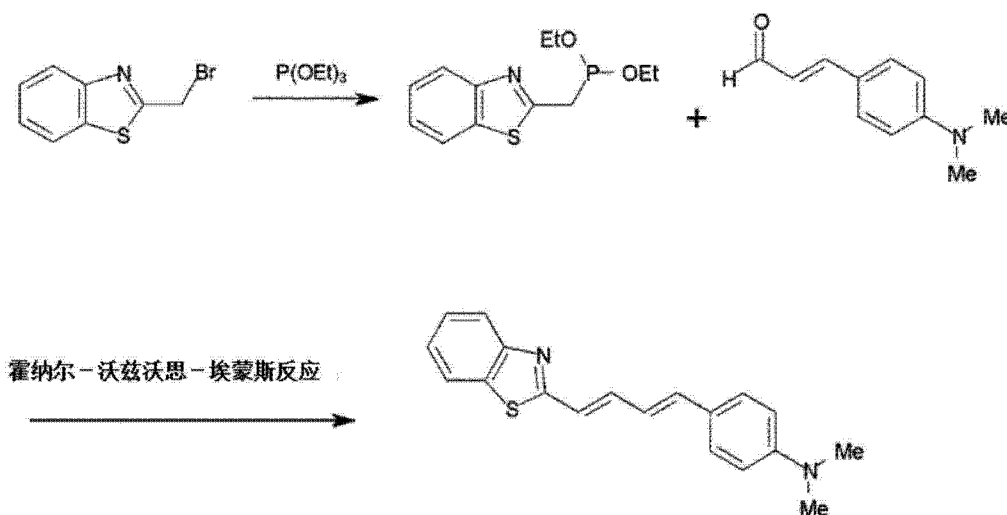
[0330] (4-((1E, 3E)-4-(苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)-N,N-二甲基苯胺 (PBB1) 的合成)

[0331] 依照下列合成流程图合成 PBB1。

[0332] [化 44]

[0333] 合成流程图

[0334]



[0335] 使 2-(溴甲基)苯并噻唑 (和光代码; Alfa Aesar, H26120) 与亚磷酸三甲酯 (和光代码; 200-09082、204-09085) 加以反应,再将所得生成物与对(二甲基氨基)肉桂醛 (和光代码; 045-16441、041-16443、043-16442) 加以反应而获得目标化合物。

[0336] PBB1: ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.04 (d, $J = 7.80\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J =$

7.80Hz, 1H), 7.48(dd, J = 7.80Hz, 7.80Hz, 1H), 7.36-7.43(m, 4H), 6.89-6.98(m, 3H), 6.72(d, J = 8.7Hz, 2H), 2.96(s, 6H)

[0337] (合成实施例 2)

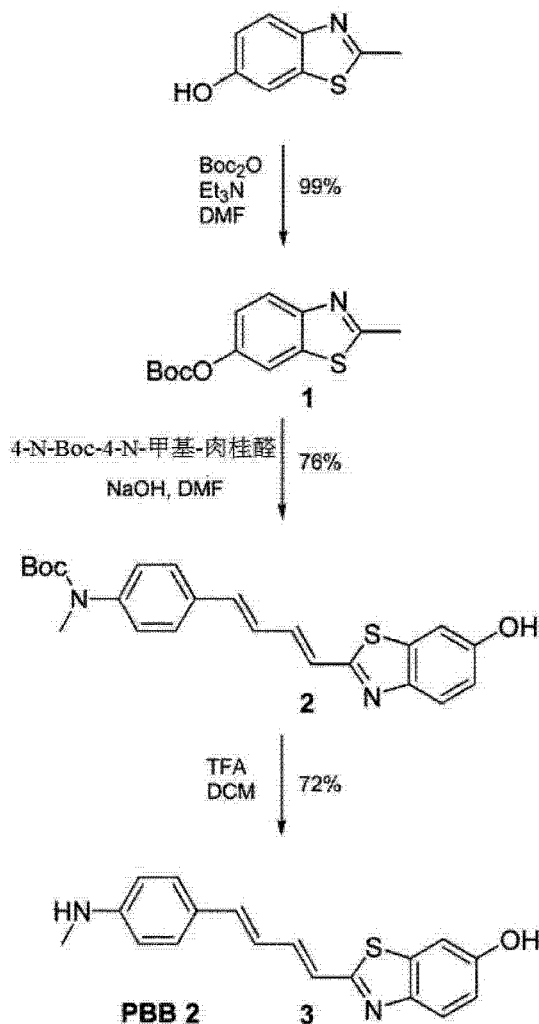
[0338] (2-((1E, 3E)-4-(4-(甲基氨基)苯基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-醇 (PBB2) 的合成)

[0339] 依照下列合成流程图合成 PBB2。

[0340] [化 45]

[0341] 合成流程图

[0342]



[0343] (步骤 1: 羧酸叔丁酯 2-甲基-苯并噻唑-6-基酯 (1) 的合成)

[0344] 在 2-甲基-苯并噻唑-6-醇 (3.27g, 19.8mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (150ml) 溶液中, 加入三乙胺 (6.58ml, 47.5mmol)、以及二碳酸二叔丁酯 (10.8g, 49.5mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (48ml) 溶液。将反应混合物搅拌 16 小时。将反应混合物浓缩, 通过柱层析将残渣精制 (乙酸乙酯 / 己烷 = 1:3)。以 99% (5.23g) 的产率获得作为淡褐色固体的期望生成物。

[0345] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.91(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.66(d, J = 2.3Hz, 1H), 7.25(dd, J = 8.8, 2.4Hz, 1H), 2.82(s, 3H), 1.57(s, 9H)

[0346] (步骤2:羧酸2-{4-[4-(叔丁氧羰基-甲基-氨基)-苯基]-丁-1,3-二烯基}-苯并噻唑-6-基酯叔丁基酯(2)的合成)

[0347] 在羧酸叔丁基酯2-甲基-苯并噻唑-6-基酯(1)(947mg, 3.57mmol)的二甲基甲酰胺(15ml)溶液中,加入微粉状的氢氧化钠(892mg, 22.3mmol)。将溶液搅拌10分钟,之后滴下添加4-N-Boc-4-N-甲基-肉桂醛(933mg, 3.57mmol)的二甲基甲酰胺(6.2ml)溶液。将反应混合物搅拌3.5小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并用水洗净。将水相用乙酸乙酯萃取5次。将合并起来的乙酸乙酯相用硫酸钠干燥并且浓缩。以柱层析将残渣精制(乙酸乙酯/己烷=1:3→1:2)。以76%(1.12g)的产率获得作为鲜黄色固体的期望生成物。

[0348] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.33(bs, 1H), 7.67(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.27(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.18(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.08(dd, $J = 15.4, 10.5\text{Hz}$, 1H), 7.04(bs, 1H), 6.84(d, $J = 15.4\text{Hz}$, 1H), 6.90-6.78(m, 1H), 6.71(dd, $J = 15.2, 10.5\text{Hz}$, 1H), 6.61(d, $J = 15.5\text{Hz}$, 1H), 3.26(s, 3H), 1.51(s, 9H)

[0349] (另外,4-N-Boc-4-N-甲基-肉桂醛是依照日本公开专利公报第2007-106755号所记载的方法来合成。)

[0350] (步骤3:2-[4-(4-甲基氨基-苯基)-丁-1,3-二烯基]-苯并噻唑-6-醇(3)的合成)

[0351] 将羧酸2-{4-[4-(叔丁氧羰基-甲基-氨基)-苯基]-丁-1,3-二烯基}-苯并噻唑-6-基酯叔丁基酯(2)(1.07g, 26.3mmol),于二氯甲烷(15.8ml)中悬浮。加入三氟乙酸(15.8ml),将红色溶液搅拌2小时。将反应混合物浓缩,并将残渣溶解于水。通过添加饱和碳酸氢钠溶液来中和溶液。生成物沉淀,将此用水洗净3次,用乙醚洗净3次。以72%(587mg)的产率获得作为红茶色固体的期望生成物。

[0352] PBB2: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMF-d_7) δ ppm 9.56(bs, 1H), 7.72(d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.39(d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.37(d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 7.28(dd, $J = 15.5, 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.03(dd, $J = 8.7, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.95-6.81(m, 2H), 6.85(d, $J = 15.4\text{Hz}$, 1H), 6.64(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 5.65(bs, 1H), 2.83(s, 3H)

[0353] ESI-MS: m/z 309[M+H] $^+$

[0354] (合成实施例3)

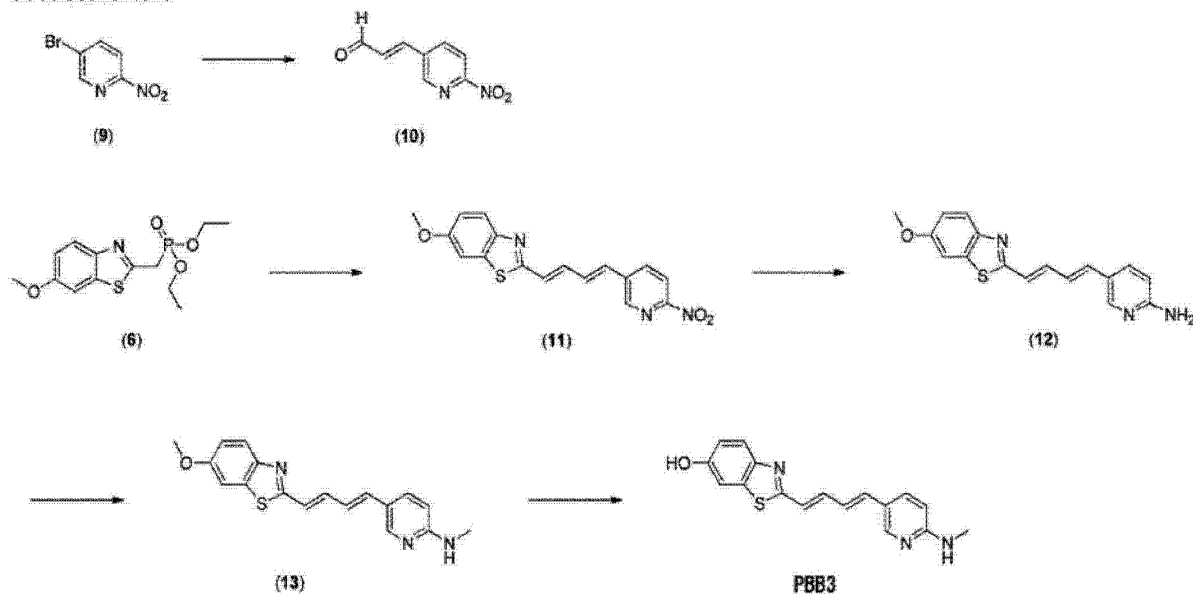
[0355] (2-((1E,3E)-4-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-醇(PBB3)的合成)

[0356] 依照下列合成流程图合成PBB3。

[0357] [化46]

[0358]

合成流程图



[0359] (步骤1:化合物(10)的合成)

[0360] 在氩气氛下,在化合物(9)(30.45g,150.0mmol)的N,N-二甲基甲酰胺溶液(450mL)中,加入3,3-二乙氧基-1-丙烯(58.58g,450.0mmol)、氯化钾(11.18g,150.0mmol)、四丁基乙酸铵(13.57g,45.0mmol)、碳酸钾(31.10g,225.0mmol)以及乙酸钡(1.68g,7.5mmol)并升温至100℃,且搅拌过夜。过滤反应液,加入乙酸乙酯以及1N盐酸并搅拌。在反应液中加入碳酸氢钠水溶液进行中和,用乙酸乙酯萃取有机层。用无水硫酸钠干燥后,在减压下蒸馏除去溶剂。通过以柱层析(展开剂:氯仿)将残渣精制而获得3.31g的标题化合物(10)。

[0361] (步骤2:化合物(11)的合成)

[0362] 在氩气氛下,将化合物(6)(5.98g,18.96mmol)的四氢呋喃溶液(166mL)冰浴后,添加氢氧化钠(60%油,758mg,18.96mmol)。将反应液升温至室温,搅拌30分钟后添加化合物(10)(2.94g,16.50mmol)。原料消失后,将反应液加到水中搅拌,滤取沉淀物。在过滤物中加入甲苯,在减压下蒸馏除去溶剂,并用甲苯悬浮洗净。通过滤取沉淀物并在减压下干燥而获得4.06g的标题化合物(11)。

[0363] (步骤3:化合物(12)的合成)

[0364] 在化合物(11)(3.96g,11.67mmol)的乙醇溶液(76mL)中,加入乙酸(76mL)、铁(3.06g,54.79mmol)以及12N盐酸(16mL)并搅拌过夜。将反应液在冰浴下滴下至氢氧化钠水溶液中,滤取沉淀物。在过滤物中加入甲醇,搅拌并过滤。通过在减压下蒸馏除去滤液,并以柱层析(展开剂:氯仿→氯仿/甲醇=20/1)将残渣精制而获得1.29g的标题化合物(12)。

[0365] (步骤4:化合物(13)的合成)

[0366] 在氩气氛下,将化合物(12)(1284mg,4.15mmol)的N,N-二甲基甲酰胺溶液(21mL)冰浴后,添加氢氧化钠(60%油,183mg,4.57mmol)。将反应液升温至室温,搅拌30分钟后,添加碘甲烷(556mg,3.92mmol)。将反应液加到水中搅拌,并用氯仿萃取。将有机层用饱和食盐水洗净,并用无水硫酸钠干燥后,在减压下蒸馏除去溶剂。通过以柱层析(展开剂:氯仿

→氯仿 / 甲醇 = 97/3) 将残渣精制而获得 188mg 的标题化合物 (13)。

[0367] (步骤 5 : 2-((1E, 3E)-4-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1, 3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-醇 (PBB3) 的合成)

[0368] 在氩气氛下, 将化合物 (13) (184mg, 0.57mmol) 的二氯甲烷溶液 (2.9mL) 冷却至 -78°C 后, 滴下三溴化硼 (1.0M 二氯甲烷溶液, 2.85mL, 2.85mmol)。将反应液升温至室温, 搅拌过夜。将 1N 氢氧化钠水溶液以及碳酸氢钠在冰浴下加入到反应液中进行中和后, 滤取沉淀物。将过滤物用水以及乙醚洗净, 加入甲醇搅拌后过滤。在减压下蒸馏除去滤液后, 通过以柱层析 (展开剂: 氯仿 / 甲醇 = 97/3 → 19/1) 将残渣精制而获得 120mg 的标题化合物。

[0369] PBB3 : ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9.83 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.29Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.70Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 9.16Hz, 2.29Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.75Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 15.57Hz, 10.53Hz, 1H), 6.87-7.00 (m, 3H), 6.84 (d, J = 15.57Hz, 1H), 6.83 (d, J = 15.11Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.70Hz, 1H), 2.80 (d, J = 5.04Hz, 3H)

[0370] (合成实施例 4)

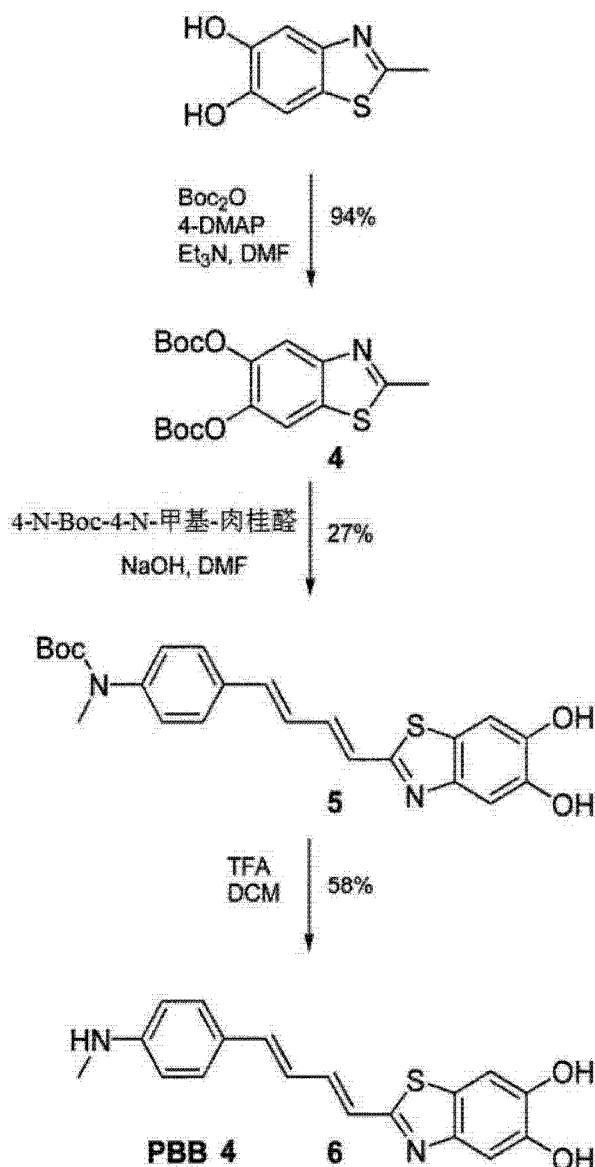
[0371] (2-((1E, 3E)-4-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1, 3-二烯基)苯并[d]噻唑-5, 6-二醇 (PBB4) 的合成)

[0372] 依照下列合成流程图合成 PBB4。

[0373] [化 47]

[0374]

合成流程图



[0375] (步骤1:6-叔丁氧基羰基氧-2-甲基-苯并噻唑-5-基酯叔丁基酯(4)的合成)

[0376] 在2-甲基-苯并噻唑-5,6-二醇(6.22g, 34.3mmol)的无水二甲基甲酰胺(260ml)溶液中,加入三乙胺(23.2ml, 172mmol)、二碳酸二叔丁酯(37.4g, 172mmol)的无水二甲基甲酰胺(48ml)溶液以及4-二甲基氨基吡啶(838mg, 6.86mmol)。将反应混合物搅拌4小时。将反应混合物浓缩,以柱层析将残渣精制(乙酸乙酯/己烷=1:4)。以93%(12.26g)的产率获得作为淡褐色固体的期望生成物。

[0377] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.81(s, 1H), 7.72(s, 1H), 2.82(s, 3H), 1.564(s, 9H), 1.558(s, 9H)

[0378] (步骤2:{4-[4-(5,6-二羟基-苯并噻唑-2-基)-丁-1,3-二烯基]-苯基}-甲基-氨基甲酸叔丁酯(5)的合成)

[0379] 在6-叔丁氧基羰基氧-2-甲基-苯并噻唑-5-基酯叔丁基酯(4)(2.17g, 5.7mmol)的二甲基甲酰胺(30ml)溶液中,加入微粉状的氢氧化钠(1.42g, 35.6mmol)。将溶液搅拌10分钟,之后滴下添加4-N-Boc-4-N-甲基-肉桂醛(1.5g, 5.74mmol)的二甲基甲酰胺

(4.2ml) 溶液。将反应混合物搅拌 4.5 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并用水洗净。将水相用乙酸乙酯萃取 5 次。将合并起来的乙酸乙酯相用硫酸钠干燥并且浓缩。以柱层析将残渣精制(乙酸乙酯/己烷=1:1)。以 27% (667mg) 的产率获得作为橙-黄色固体的期望生成物。

[0380] ^1H NMR (400MHz, DMSO- D_6) δ ppm 9.51 (bs, 1H), 9.42 (bs, 1H), 7.51 (d, J = 8.5, Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.3, Hz, 2H), 7.285 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.23-7.10 (m, 2H), 6.95 (d, J = 15.1Hz, 1H), 6.94 (d, J = 15.1Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 1.40 (s, 9H)

[0381] (步骤 3 :2-[4-(4-甲基氨基-苯基)-丁-1,3-二烯基]-苯并噻唑-5,6-二醇 (6) 的合成)

[0382] 将 {4-[4-(5,6-二羟基-苯并噻唑-2-基)-丁-1,3-二烯基]-苯基}-甲基-氨基甲酸叔丁基酯 (5) (614mg, 1.45mmol), 于二氯甲烷 (8ml) 中悬浮。加入三氟乙酸 (8ml), 将红色溶液搅拌 2 小时。将反应混合物浓缩,并将残渣溶解于水。通过添加饱和碳酸氢钠溶液来中和溶液。生成物沉淀,将此用水洗净 3 次,用乙醚洗净 3 次。以 58% 的产率 (276mg) 获得作为茶色固体的期望生成物。

[0383] PBB4 : ^1H NMR (400MHz, DMF- d_7) δ ppm 9.60 (bs, 2H), 7.52-7.29 (m, 4H), 7.27 (dd, J = 15.2, 10.6Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 15.2, 10.3Hz, 1H), 6.91-6.81 (m, 2H), 6.63 (d, J = 8.1Hz, 2H), 6.06 (d, J = 4.1Hz, 1H), 2.81 (d, J = 4.3Hz, 3H)

[0384] ESI-MS: m/z 325 [M+H] $^+$

[0385] (合成实施例 5)

[0386] (2-((1E,3E)-4-(4-(二甲基氨基)苯基)丁-1,3-二烯基)-3-乙基-6-甲氧基苯并[d]噻唑-3-鎓 (mPBB5) 的合成)

[0387] 通过与 PBB5 的合成方法类似的方法来合成。

[0388] (合成实施例 6)

[0389] ((E)-2-(4-(4-(二甲基氨基)苯基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇 (PBB2.1) 的合成)

[0390] 通过与下列合成实施例 10 类似的方法来合成。

[0391] (合成实施例 7)

[0392] ((E)-2-(4-(4-(甲基氨基)苯基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇 (PBB2.2) 的合成)

[0393] 通过与下列合成实施例 10 类似的方法来合成。

[0394] (合成实施例 8)

[0395] ((E)-2-(4-(4-氨基苯基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇 (PBB2.3) 的合成)

[0396] 通过与下列合成实施例 10 类似的方法来合成。

[0397] (合成实施例 9)

[0398] ((E)-2-(4-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇 (PBB3.1) 的合成)

[0399] 通过与下列合成实施例 10 类似的方法来合成。

[0400] (合成实施例 10)

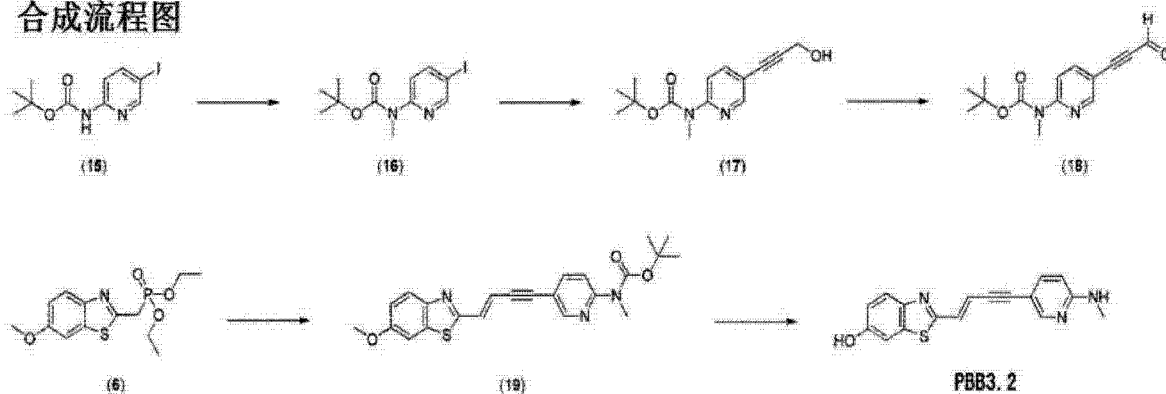
[0401] (E)-2-(4-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇 (PBB3.2) 的合成)

[0402] 依照下列合成流程图合成 PBB3.2。

[0403] [化 48]

[0404]

合成流程图



[0405] (步骤 1: 化合物 (16) 的合成)

[0406] 在氩气氛下, 将 2-(叔丁氧羰基氨基)-5-碘吡啶 (15) (640mg, 2.00mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液 (2.9mL) 冰浴后, 添加碳酸铯 (1088mg, 3.34mmol) 以及碘甲烷 (497mg, 3.50mmol) 并搅拌。确认原料消失后, 在反应液中加入水, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水以及饱和食盐水洗净, 用无水硫酸钠干燥后, 在减压下蒸馏除去溶剂。通过以柱层析 (展开剂: 庚烷 / 乙酸乙酯 = 50/1 → 庚烷 / 乙酸乙酯 = 10/1) 将残渣精制而获得 575mg 的标题化合物 (16)。

[0407] (步骤 2: 化合物 (17) 的合成)

[0408] 在氩气氛下, 在化合物 (16) (568mg, 1.70mmol) 的三乙胺溶液 (1.66mL, 11.90mmol) 中, 添加碘化亚铜 (39mg, 0.20mmol)、2-丙炔-1-醇 (191mg, 3.41mmol) 以及双(三苯基膦)二氯化钯 (II) (24mg, 0.03mmol) 并搅拌。确认原料消失后, 在反应液中加入水, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水以及饱和食盐水洗净, 用无水硫酸钠干燥后, 在减压下蒸馏除去溶剂。通过以柱层析 (展开剂: 庚烷 / 乙酸乙酯 = 4/1 → 庚烷 / 乙酸乙酯 = 3/2) 将残渣精制而获得 400mg 的标题化合物 (17)。

[0409] (步骤 3: 化合物 (18) 的合成)

[0410] 在氩气氛下, 在化合物 (17) (393mg, 1.50mmol) 的二甲亚砷溶液 (7.50mL) 中, 加入三乙胺 (501mg, 4.95mmol) 以及三氧化硫吡啶络合物 (716mg, 4.50mmol) 并搅拌。确认原料消失后, 在反应液中加入水, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水以及饱和食盐水洗净, 用无水硫酸钠干燥后, 在减压下蒸馏除去溶剂。通过以柱层析 (展开剂: 庚烷 / 乙酸乙酯 = 20/1 → 庚烷 / 乙酸乙酯 = 10/1) 将残渣精制而获得 315mg 的标题化合物 (18)。

[0411] (步骤 4: 化合物 (19) 的合成)

[0412] 在氩气氛下, 将化合物 (6) (315mg, 1.00mmol) 的四氢呋喃溶液 (10mL) 冰浴后, 添加氢氧化钠 (60% 油, 48mg, 1.20mmol)。将反应液升温至室温搅拌 30 分钟后, 添加化合物 (18) (312mg, 1.20mmol)。原料消失后, 在反应液中加入水, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水以

及饱和食盐水洗净,用无水硫酸钠干燥后,在减压下蒸馏除去溶剂。通过以柱层析(展开剂:庚烷/乙酸乙酯=10/1→庚烷/乙酸乙酯=5/1)将残渣精制而获得340mg的标题化合物(18)。

[0413] (步骤5:(E)-2-(4-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇(PBB3.2)的合成)

[0414] 在氩气氛下,将化合物(18)(336mg,0.80mmol)的二氯甲烷溶液(4.0mL)冷却至-50℃后,滴下三溴化硼(1.0M二氯甲烷溶液,6.38mL,6.38mmol)。将反应液升温至室温并搅拌过夜。将1N氢氧化钠水溶液以及碳酸氢钠在冰浴下加入到反应液中进行中和后,滤取沉淀物。将过滤物用水以及异丙醚洗净。通过在过滤物中加入甲醇并搅拌后,滤取沉淀物在减压下干燥而获得130mg的标题化合物(4)。

[0415] PBB3.2:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm:9.95(s,1H),8.19(d,J=2.29Hz,1H),7.78(d,J=8.07Hz,1H),7.48(dd,J=8.70Hz,2.29Hz,1H),7.36(d,J=2.29Hz,1H),7.18(d,J=16.03Hz,1H),7.13(q,J=4.58Hz,1H),6.97(dd,J=8.70Hz,2.29Hz,1H),6.85(d,J=15.57Hz,1H),6.48(d,J=8.07Hz,1H),2.81(d,J=4.58Hz,3H)

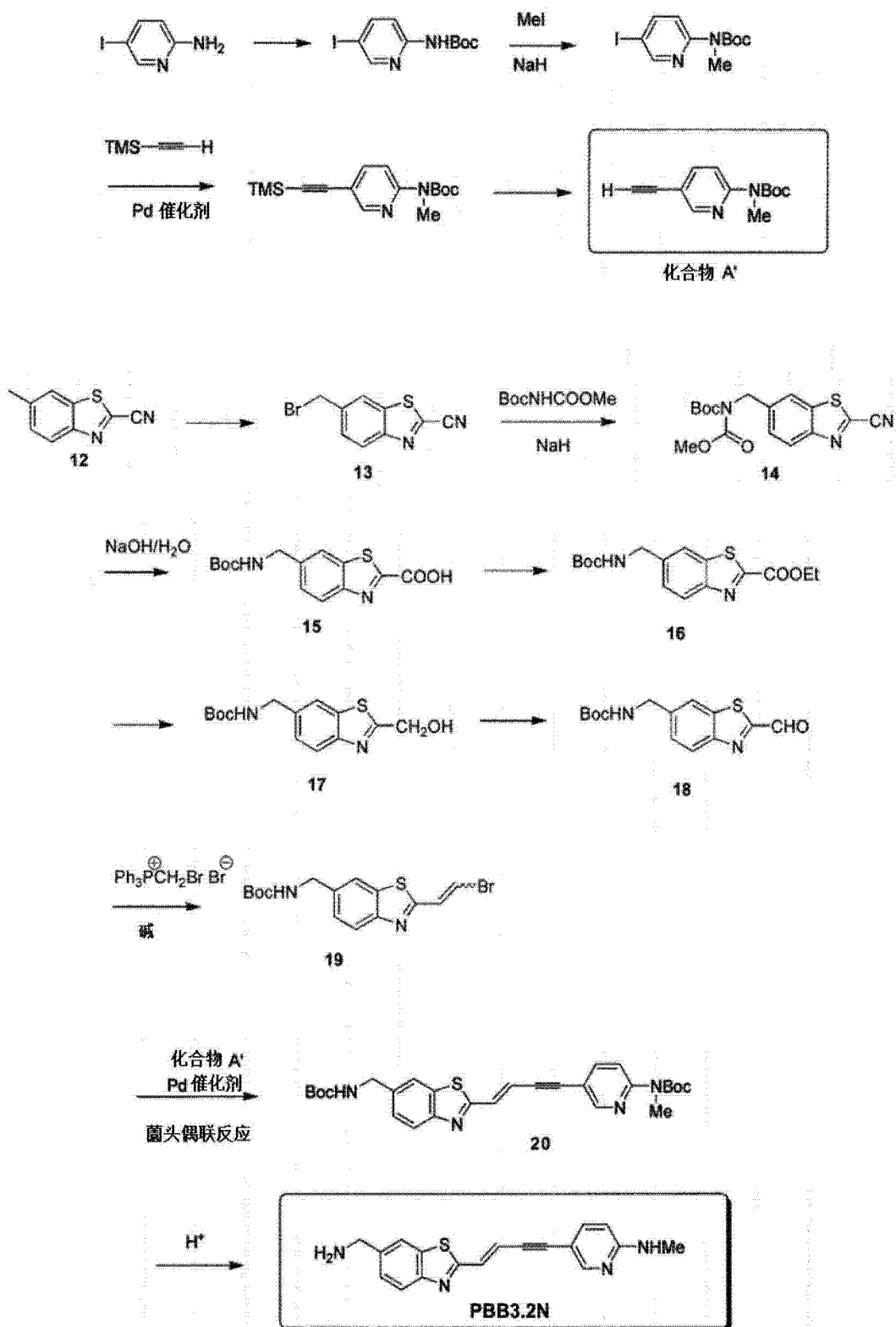
[0416] (合成实施例11)

[0417] ((E)-5-(4-(6-(氨基)苯并[d]噻唑-2-基)丁-3-烯-1-炔基)-N-甲基吡啶-2-胺(PBB3.2N)的合成)

[0418] 依照下列合成流程图合成PBB3.2N。

[0419] [化49]

[0420]



[0421] (步骤1:2-(N -(叔丁氧羰基)- N -甲基氨基)-5-乙炔基吡啶(化合物A')的合成)

[0422] 将5-碘吡啶-2-氨基作为起始物质,参考记载了类似物质的合成法的文献来合成(N -Boc化以及甲基化:W02010/024769、乙炔化:C. B. Aarkeroy et al., Dalton Trans., 2006, 1627)。

[0423] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.47(d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.75(d, $J =$

8. 8Hz, 1H), 7. 68(dd, J = 8. 8Hz, 2. 0Hz, 1H), 3. 41(s, 3H), 3. 15(s, 1H), 1. 53(s, 9H)

[0424] 另外, 起始物质亦即 2-氨基-5-乙炔基吡啶为参照文献 (C. B. Aarkeroy et al., Dalton Trans., 2006, 1627) 来合成。

[0425] (步骤 2 :6-(溴甲基)苯并噻唑-2-甲腈 (13) 的合成)

[0426] 在四氯化碳 (34mL) 中, 将 6-甲基苯并噻唑-2-甲腈 (CAS No. 39785-48-3) (1. 18g, 6. 77mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺 (1. 22g, 6. 85mmol) 以及偶氮二异丁腈 (0. 14g, 0. 85mmol) 回流下加以反应 1 小时后减压浓缩, 用硅胶柱层析将残渣精制而获得作为黄白色固体的标题化合物 (1. 17g, 4. 62mmol)。

[0427] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8. 20 (d, J = 8. 4Hz, 1H), 8. 01 (d, J = 1. 6Hz, 1H), 7. 68 (dd, J = 8. 4Hz, 1. 6Hz, 1H), 4. 64 (s, 2H)

[0428] (步骤 3 :N-(2-氰苯并噻唑-6-基甲基)亚氨基二羧酸叔丁基甲酯 (14) 的合成)

[0429] 将亚氨基二羧酸叔丁基甲酯 (0. 48g, 2. 8mmol) 的 DMF (6mL) 溶液冰浴, 加入 60% 氢氧化钠 (0. 11g, 2. 8mmol) 搅拌 30 分钟。其次加入 6-(溴甲基)苯并噻唑-2-甲腈 (0. 58g, 2. 3mmol) 的 DMF (6mL) 溶液, 于室温搅拌 30 分钟。在反应混合物中加入水并用乙酸乙酯萃取, 以硅胶柱层析将粗生成物精制获得作为几乎无色的液体的标题化合物 (0. 71g, 2. 0mmol)。

[0430] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8. 17 (d, J = 8. 4Hz, 1H), 7. 92 (d, J = 1. 6Hz, 1H), 7. 60 (dd, J = 8. 4Hz, 1. 6Hz, 1H), 5. 01 (s, 2H), 3. 85 (s, 3H), 1. 45 (s, 9H)

[0431] (步骤 4 :6-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯并噻唑-2-羧酸甲酯 (16) 的合成)

[0432] 在 N-(2-氰苯并噻唑-6-基甲基)亚氨基二羧酸叔丁基甲酯 (0. 71g, 2. 0mmol) 的甲醇 (19mL) 溶液中加入 5M 氢氧化钠水溶液 (2. 05mL, 10. 25mmol) 于室温搅拌 4 日。用稀盐酸中和后, 加入水并用乙酸乙酯萃取, 用饱和食盐水洗净, 用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸馏除去溶剂, 将残渣溶解于甲醇 (25mL) 中, 加入 1M 盐酸 (1. 04mL, 1. 04mmol) 于室温搅拌 30 分钟。再加入 1M 盐酸 (1. 04mL, 1. 04mmol) 于室温搅拌 30 分钟, 用乙酸乙酯稀释后进行水洗、干燥、减压浓缩而获得作为几乎白色的固体的标题化合物 (0. 62g, 2. 0mmol)。

[0433] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8. 19 (d, J = 8. 4Hz, 1H), 7. 90 (s, 1H), 7. 50 (d, J = 8. 4Hz, 1H), 5. 0 (br, 1H), 4. 49 (br d, J = 5. 2Hz, 2H), 4. 09 (s, 3H), 1. 48 (s, 9H)

[0434] (步骤 5 :6-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯并噻唑-2-基)甲醇 (17) 的合成)

[0435] 在 6-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯并噻唑-2-羧酸甲酯 (1. 02g, 3. 16mmol) 的甲醇 (52mL) 溶液中加入硼氢化钠 (359mg, 9. 49mmol) 于室温搅拌 1 小时。在反应混合物中加入水并用乙酸乙酯萃取, 用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸馏除去溶剂, 获得作为淡黄白色固体的标题化合物 (0. 93g, 3. 16mmol)。

[0436] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 7. 92 (d, J = 8. 4Hz, 1H), 7. 80 (s, 1H), 7. 38 (d, J = 8. 4Hz, 1H), 5. 07 (s, 2H), 5. 0 (br, 1H), 4. 44 (br d, J = 6. 0Hz, 2H), 2. 97 (br, 1H), 1. 47 (s, 9H)

[0437] (步骤 6 :6-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯并噻唑-2-羧醛 (18) 的合成)

[0438] 在 6-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯并噻唑-2-基)甲醇 (1. 65g, 5. 61mmol) 的二氯甲烷 (80mL) 溶液中加入戴斯-马丁试剂 (2. 52g, 5. 94mmol), 于室温搅拌 16 小时。以硅胶柱层析将反应混合物精制, 获得作为白色固体的标题化合物 (1. 43g, 4. 89mmol)。

[0439] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 10. 16 (s, 1H), 8. 20 (d, J = 8. 4Hz, 1H), 7. 93 (d, J

= 1.6Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.4Hz, 1.6Hz, 1H), 5.0 (br, 1H), 4.50 (br d, J = 6.0Hz, 2H), 1.48 (s, 9H)

[0440] (步骤7: 2-((E)-2-溴乙烯基)-6-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯并噻唑(19)的合成)

[0441] 将(溴甲基)三苯基溴化磷(2.70g, 6.19mmol)悬浮于THF(27.5mL), 冷却于-78℃并在-55℃以下加入叔丁醇钾(703.5mg, 6.27mmol)的THF(21mL)溶液, 搅拌1小时。其次加入6-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯并噻唑-2-羧醛(1.43g, 4.89mmol)的THF(24.5mL)溶液, 于-78℃搅拌约3.5小时。使反应液于0℃附近后加入饱和碳酸氢钠水溶液(30mL), 其次加入水、乙酸乙酯进行分液。将有机层干燥, 减压下浓缩后以硅胶柱层析精制获得作为白色固体的标题化合物(0.64g, 1.73mmol)。

[0442] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.95 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.40 (br d, J = 8.4Hz, 1H), 7.395 (d, J = 14Hz, 1H), 7.388 (d, J = 14Hz, 1H), 4.9 (br, 1H), 4.43 (br d, J = 6.0Hz, 2H), 1.47 (s, 9H)

[0443] (步骤8: (E)-5-(4-(6-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯并噻唑-2-基))-3-丁烯-1-炔基)-2-(N-(叔丁氧羰基)-N-甲基)氨基吡啶(20)的合成)

[0444] 由2-(N-(叔丁氧羰基)-N-甲基氨基)-5-乙炔基吡啶(0.83g, 3.57mmol)和2-((E)-2-溴乙烯基)-6-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯并噻唑(0.64g, 1.73mmol), 与下述合成实施例33的步骤5同样的程序获得标题化合物(0.68g, 1.31mmol)。

[0445] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.49 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8Hz, 2.4Hz, 1H), 7.40 (brd, J = 8.4Hz, 1H), 7.25 (d, J = 16.0Hz, 1H), 6.84 (d, J = 16.0Hz, 1H), 4.95 (br, 1H), 4.45 (br d, J = 5.2Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.48 (s, 9H)

[0446] (步骤9: (E)-5-(4-(6-(氨基)苯并噻唑-2-基))-3-丁烯-1-炔基)-2-(甲基氨基)吡啶(PBB3.2N)的合成)

[0447] 将(E)-5-(4-(6-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯并噻唑-2-基))-3-丁烯-1-炔基)-2-(N-(叔丁氧羰基)-N-甲基)氨基吡啶(0.28g, 0.54mmol)加入到二氯甲烷(4.4mL)与三氟乙酸(4.4mL)的混合液中, 于室温搅拌3.5小时后减压浓缩。在残渣中加入碳酸氢钠饱和水溶液, 短暂搅拌后滤取固体, 水洗数次后于25℃减压干燥而获得作为橙色粉末固体的标题化合物(168.5mg, 0.527mmol)。

[0448] PBB3.2N: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.13 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.16 (d, J = 16.0Hz, 1H), 6.94 (d, J = 16.0Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.8Hz, 0.4Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 2.89 (s, 3H)

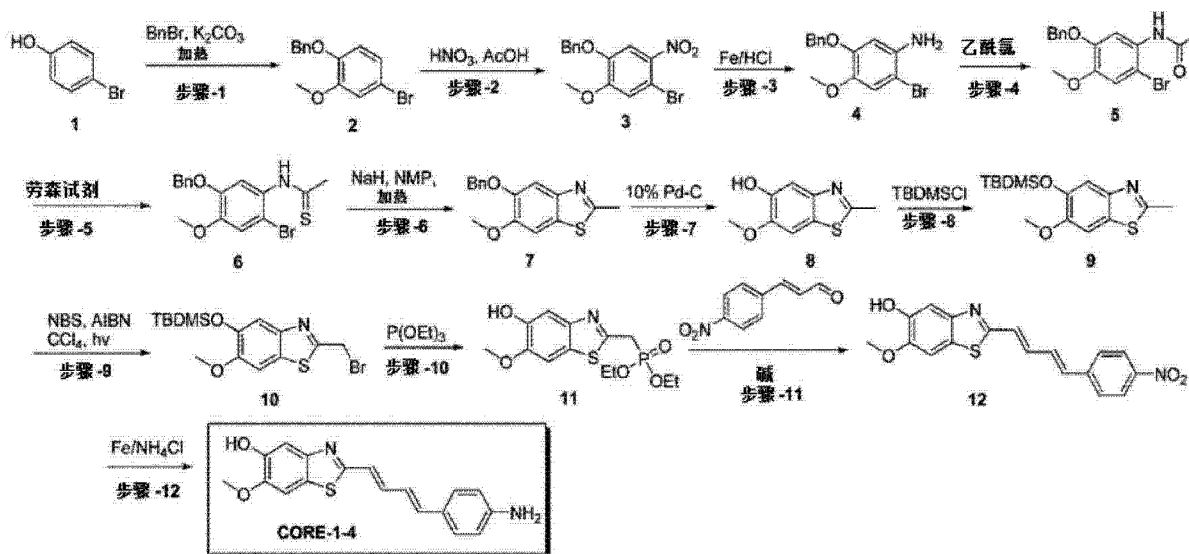
[0449] (合成实施例12)

[0450] (2-((1E, 3E)-4-(4-氨基苯基)丁-1, 3-二烯基)-6-甲氧基苯并[d]噻唑-5-醇(Core1-4)的合成)

[0451] [化50]

[0452]

合成流程图



[0453] (步骤 1:1-(苄氧基)-4-溴-2-甲氧基苯(2)的合成)

[0454] 在 1(15g, 73.8mmol) 的 DMF(150mL) 溶液中,加入 K_2CO_3 (30.5g, 221mmol) 以及溴化苄(18.9g, 171mmol),于 100°C 搅拌 2 小时。通过加入水使反应终止,并用 EtOAc 萃取。将合并起来的有机相浓缩。精制粗生成物,获得 2(17.6g, 86%)。

[0455] (步骤 2:1-(苄氧基)-4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯(3)的合成)

[0456] 将 2(6.73g, 24mmol) 于 -10°C 加入到浓 HNO_3 (20mL, 418mmol) 的冰醋酸(96mL) 溶液中,搅拌 2 小时。过滤悬浮固体并干燥,获得 3(7.6g, 97%)。

[0457] (步骤 3:5-(苄氧基)-2-溴-4-甲氧基苯胺(4)的合成)

[0458] 在 3(8g, 23.7mmol) 的乙醇(200mL) 以及水(20mL) 溶液中,于 0°C 滴下添加浓 HCl (5mL)。在 0°C 向该溶液中加入铁粉(7.95g, 142mmol) 并于室温搅拌 2 小时。将反应块通过硅藻土床来过滤,用 10N NaOH 将滤液碱化,并以 EtOAc 萃取。将合并起来的有机相浓缩。精制粗生成物,获得 4(5.1g, 70%)。

[0459] (步骤 4:N-(5-(苄氧基)-2-溴-4-甲氧基苯基)乙酰胺(5)的合成)

[0460] 在 4(5.1g, 16.56mmol) 的吡啶(30mL) 溶液中,于 0°C 加入无水醋酸(1.56mL, 16.56mmol),于室温搅拌 1 小时。将反应块在减压下浓缩,将获得的残渣用水稀释,并用 EtOAc 萃取。将合并起来的有机相浓缩。将粗生成物精制,获得 5(5.0g, 86%)。

[0461] (步骤 5:N-(5-(苄氧基)-2-溴-4-甲氧基苯基)乙硫酰胺(6)的合成)

[0462] 在 5(5.0g, 14.3mmol) 的甲苯(50mL) 搅拌溶液中,加入吡啶(2.5mL, 28.5mmol)、劳森试剂(7.5g, 18.6mmol),将反应混合物于 120°C 搅拌 2 小时。将反应混合物在室温下冷却,除去溶剂。之后,加入水,用 EtOAc 萃取。将合并起来的有机相浓缩。将粗生成物精制,获得 6(3.2g, 61%)。

[0463] (步骤 6:5-(苄氧基)-6-甲氧基-2-甲基苯并[d]噻唑(7)的合成)

[0464] 在 6(2.9g, 7.9mmol) 的 NMP(200mL) 溶液中于室温加入 NaH (0.286g, 1.2mmol)。将反应混合物于 150°C 搅拌 2 小时。之后,将反应在室温下冷却,以冰水淬冷并用 EtOAc 萃取。将合并起来的有机相浓缩。以柱层析将粗生成物精制,获得 7(1.5g, 66%)。

[0465] (步骤 7:6-甲氧基-2-甲基苯并[d]噻唑-5-醇(8)的合成)

[0466] 在 7 (0.92g, 3.22mmol) 以及二甲基苯胺 (2.49g, 20.9mmol) 的二氯甲烷 (35mL) 溶液中, 于 -5°C 加入 AlCl_3 (2.36g, 17.7mmol)。将反应物于 -5°C 搅拌 10 分钟, 之后, 加入冰水淬冷并用二氯甲烷萃取。将合并起来的有机相浓缩。通过柱层析将粗生成物精制, 获得 8 (0.52g, 82%)。

[0467] (步骤 8 : 5-(叔丁基二甲基硅氧基)-6-甲氧基-2-甲基苯并 [d] 噻唑 (9) 的合成)

[0468] 在 8 (0.52g, mmol) 的 DMF (5mL) 溶液中, 于 0°C 加入咪唑 (0.583g, 8.6mmol)。将反应液于 0°C 搅拌 10 分钟, 之后加入 TBDMSCl (0.95g, 6.3mmol)。将反应混合物于室温搅拌 2.5 小时。通过加入水使反应终止, 并用二氯甲烷萃取。将合并起来的有机相浓缩。通过柱层析将粗生成物精制, 获得 9 (0.55g, 66%)。

[0469] (步骤 9 : 2-(溴甲基)-5-(叔丁基二甲基硅氧基)-6-甲氧基苯并 [d] 噻唑 (10) 的合成)

[0470] 在 9 (1g, 3.23mmol) 的 CCl_4 (10mL) 溶液中, 于室温加入 NBS (0.690g, 3.88mmol) 以及催化剂量的 AIBN。将 Philips*IR 250W* 灯以维持回流的方式, 放置于离反应烧瓶一定的距离。将反应混合物回流 2 小时, 之后用二氯甲烷稀释并以水洗净。分离有机相并浓缩。通过柱层析将粗生成物精制, 获得 10 (0.55g, 44%)。

[0471] (步骤 10 : 二乙基 (5-羟基-6-甲氧基苯并 [d] 噻唑-2-基) 甲基膦酸酯 (11) 的合成)

[0472] 将 10 (0.55g, 1.4mmol) 以及亚磷酸三乙酯 (0.23g, 1.4mmol) 的混合物, 在 100°C 加热 2 小时。通过柱层析将粗生成物精制, 获得 11 (0.31g, 65%)。

[0473] (步骤 11 : 6-甲氧基-2-((1E, 3E)-4-(4-硝基苯基)丁-1, 3-二烯基)苯并 [d] 噻唑-5-醇 (12) 的合成)

[0474] 在 11 (0.33g, 0.99mmol) 的 DMF (3mL) 搅拌溶液中, 于 0°C 加入甲醇钠 (0.1g, 1.86mmol), 于相同温度搅拌 30 分钟。向其中加入 (4-硝基苯基) 丙烯醛 (0.11g, 0.62mmol), 搅拌 30 分钟。将反应以水淬冷, 并用柠檬酸酸化。之后, 将反应混合物用 EtOAc 萃取。将合并起来的有机相浓缩干燥, 获得 12 (210mg)。不进行精制, 在其次的步骤中使用。

[0475] (步骤 12 : 2-((1E, 3E)-4-(4-氨基苯基)丁-1, 3-二烯基)-6-甲氧基苯并 [d] 噻唑-5-醇 (Core1-4) 的合成)

[0476] 将 12 (0.55g, 1.6mmol)、铁粉 (0.73g, 12.8mmol) 以及饱和 NH_4Cl 溶液 (2mL) 的 EtOH (10mL) 混合液, 在 80°C 加热 1 小时。之后, 将反应块冷却并通过硅藻土床来过滤。浓缩滤液, 将获得的残渣用水稀释并以 EtOAc 萃取。将有机相浓缩干燥, 获得 450mg 的 Core1-4。将其中 180mg 以制备型 HPLC 处理, 获得 Core1-4 (73mg)。

[0477] Core1-4 : ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.31-7.20 (m, 2H), 7.04-6.77 (m, 5H), 4.8 (bs, 1H) 3.94 (s, 3H)

[0478] (合成实施例 13)

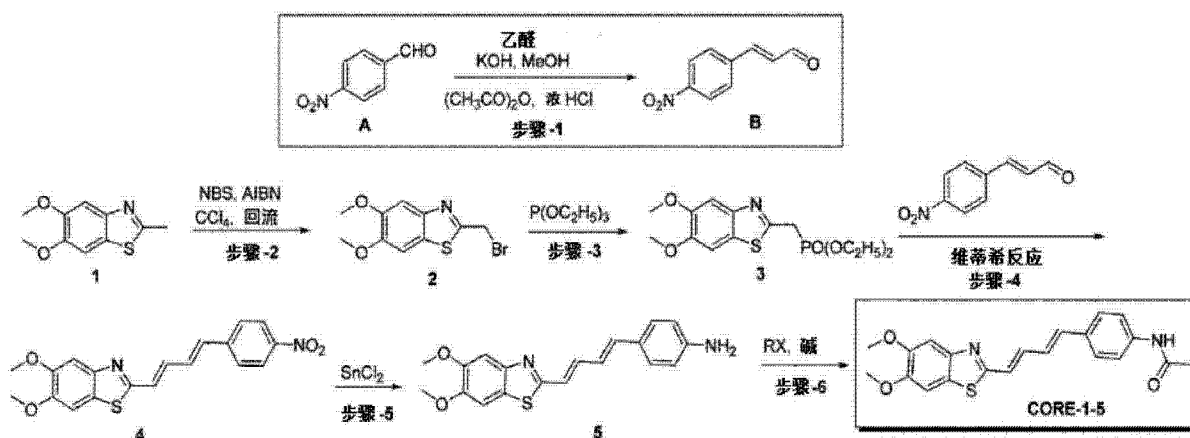
[0479] (N-(4-((1E, 3E)-4-(5, 6-二甲氧基苯并 [d] 噻唑-2-基)丁-1, 3-二烯基)苯基)乙酰胺 (Core1-5) 的合成)

[0480] 依照下列合成流程图合成 Core1-5。

[0481] [化 51]

[0482]

合成流程图



[0483] (步骤 1:(E)-3-(4-硝基苯基)丙烯醛(B)的合成)

[0484] 在 4-硝基苯甲醛 (25g, 165mmol) 以及乙醛 (50mL, 900mmol) 的混合液中, 于 $0^{\circ}\text{C} \sim -5^{\circ}\text{C}$ 滴下添加 20% 氢氧化钾 MeOH 溶液 (6mL) 至获得碱性反应为止。至反应混合物固化为止, 于相同温度搅拌反应液。向其中加入无水醋酸 (80mL), 将混合物于 100°C 加热 30 分钟。之后, 将溶液注入温水 (500mL) 中, 并加入浓 HCl (32mL)。将获得的混合物于 100°C 加热 20 分钟。静置一晚, 通过过滤收集结晶并用水洗净, 获得 B (20g, 68%)。

[0485] (步骤 2:2-(溴甲基)-5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑(2)的合成)

[0486] 在 1 (5g, 23.9mmol) 的 CCl_4 溶液 (50mL) 中, 于室温加入 NBS (5.11g, 28.7mmol) 以及催化剂量的 AIBN。将 Philips*IR 250W* 灯以维持回流的方式, 放置于离反应烧瓶一定的距离。将反应混合物回流 2 小时, 之后用二氯甲烷稀释并以水洗净。分离有机相并浓缩。将粗生成物精制, 获得 2 (3.0g, 43%)。

[0487] (步骤 3:二乙基(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)甲基膦酸酯(3)的合成)

[0488] 将 2 (3g, 10.46mmol) 以及亚磷酸三乙酯 (2g, 11.45mmol) 的混合物, 在 100°C 加热 2 小时。通过柱层析将粗生成物精制, 获得 3 (3.3g, 92%)。

[0489] (步骤 4:5,6-二甲氧基-2-((1E,3E)-4-(4-硝基苯基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑(4)的合成)

[0490] 在 3 (0.30g, 0.85mmol) 的 DMF (3mL) 搅拌溶液中, 于 0°C 加入甲醇钠 (0.085g, 1.6mmol), 并以相同温度搅拌 30 分钟。向其中加入 (4-硝基苯基) 丙烯醛 (0.14g, 0.79mmol), 搅拌 30 分钟。将反应以水淬冷, 并用柠檬酸酸化。之后, 将反应混合物用 EtOAc 萃取, 将合并起来的有机相浓缩, 并通过柱精制, 获得 4 (0.21g, 65%)。

[0491] (步骤 5:4-((1E,3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)苯胺(5)的合成)

[0492] 在 4 (0.05g, 0.13mmol) 的 EtOH (1mL) 溶液中, 加入铁粉 (0.06g, 1.1mmol) 以及饱和氯化铵水溶液 (1mL)。将反应混合物回流 30 分钟。之后, 将反应块冷却并通过硅藻土床 (celite bed) 来过滤。将滤液浓缩干燥, 获得 5 (40mg, 88%)。

[0493] (步骤 6:N-(4-((1E,3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯

基) 苯基) 乙酰胺 (Core1-5) 的合成)

[0494] 在 5 (0.05g, 0.15mmol) 的二氯甲烷 (2mL) 溶液中, 加入三乙胺 (0.037g, 0.37mmol) 以及无水醋酸 (0.029g, 0.37mmol)。将反应混合液于室温搅拌 1 小时。将反应混合液以水稀释, 并用二氯甲烷萃取。将合并起来的有机相浓缩, 并通过制备型 HPLC 来精制, 获得 Core1-5 (0.02g, 36%)。

[0495] Core1-5 : $^1\text{H NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ 7.60-6.74 (m, 10H), 3.98 (s, 6H), 2.21 (s, 3H)

[0496] (合成实施例 14)

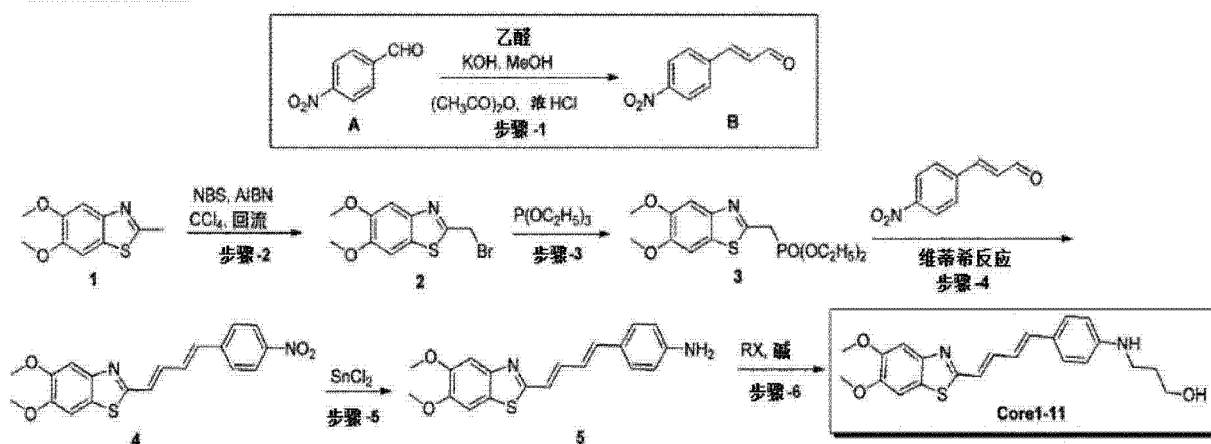
[0497] (3-(4-((1E, 3E)-4-(5, 6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1, 3-二烯基)苯基氨基)丙-1-醇 (Core1-11) 的合成)

[0498] 依照下列合成流程图合成 Core1-11。

[0499] [化 52]

[0500]

合成流程图



[0501] (步骤 1 : (E)-3-(4-硝基苯基)丙烯醛 (B) 的合成)

[0502] 在 4-硝基苯甲醛 (25g, 165mmol) 以及乙醛 (50mL, 900mmol) 的混合液中, 于 $0^{\circ}\text{C} \sim -5^{\circ}\text{C}$ 滴下添加 20% 氢氧化钾 MeOH 溶液 (6mL) 至获得碱性反应为止。至反应混合物固化为止, 于相同温度搅拌反应液。向其中加入无水醋酸 (80mL), 将混合物于 100°C 加热 30 分钟。之后, 将溶液注入温水 (500mL) 中, 并加入浓 HCl (32mL)。将获得的混合物于 100°C 加热 20 分钟。静置一晚, 通过过滤收集结晶并用水洗净, 获得 B (20g, 68%)。

[0503] (步骤 2 : 2-(溴甲基)-5, 6-二甲氧基苯并[d]噻唑 (2) 的合成)

[0504] 在 1 (5g, 23.9mmol) 的 CCl_4 溶液 (50mL) 中, 于室温加入 NBS (5.11g, 28.7mmol) 以及催化剂量的 AIBN。将 Philips*IR 250W* 灯以维持回流的方式, 放置于离反应烧瓶一定的距离。将反应混合物回流 2 小时, 之后用二氯甲烷稀释并以水洗净。分离有机相并浓缩。将粗生成物精制, 获得 2 (3.0g, 43%)。

[0505] (步骤 3 : 二乙基 (5, 6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基) 甲基膦酸酯 (3) 的合成)

[0506] 将 2 (3g, 10.46mmol) 以及亚磷酸三乙酯 (2g, 11.45mmol) 的混合物, 在 100°C 加热 2 小时。通过柱层析将粗生成物精制, 获得 3 (3.3g, 92%)。

[0507] (步骤 4 : 5, 6-二甲氧基-2-((1E, 3E)-4-(4-硝基苯基)丁-1, 3-二烯基)苯并[d]噻唑 (4) 的合成)

[0508] 在 3(0.30g, 0.85mmol) 的 DMF(3mL) 搅拌溶液中, 于 0 °C 加入 甲醇钠(0.085g, 1.6mmol), 并以相同温度搅拌 30 分钟。向其中加入 (4-硝基苯基) 丙烯醛(0.14g, 0.79mmol), 搅拌 30 分钟。将反应以水淬冷, 并用柠檬酸酸化。之后, 将反应混合物用 EtOAc 萃取, 将合并起来的有机相浓缩, 并通过柱精制, 获得 4(0.21g, 65%)。

[0509] (步骤 5 : 4-((1E, 3E)-4-(5, 6-二甲氧基苯并 [d] 噻唑 -2-基) 丁 -1, 3-二烯基) 苯胺 (5) 的合成)

[0510] 在 4(0.05g, 0.13mmol) 的 EtOH(1mL) 溶液中, 加入铁粉 (0.06g, 1.1mmol) 以及饱和氯化铵水溶液 (1mL)。将反应混合物回流 30 分钟。之后, 将反应块冷却并通过硅藻土床 (celite bed) 来过滤。将滤液浓缩干燥, 获得 5(40mg, 88%)。

[0511] (步骤 6 : 3-(4-((1E, 3E)-4-(5, 6-二甲氧基苯并 [d] 噻唑 -2-基) 丁 -1, 3-二烯 -1-基) 苯基氨基) 丙 -1-醇 (Core1-11) 的合成)

[0512] 在 5(0.3g, 0.88mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中, 加入三乙胺 (0.22g, 2.21mmol) 以及 3-溴 -1-丙醇 (0.3g, 2.21mmol)。将反应混合液于室温搅拌 1 小时。将反应混合液以水稀释, 并用二氯甲烷萃取。将合并起来的有机相浓缩, 并通过制备型 HPLC 来精制, 获得 Core1-11(0.06g, 17%)。

[0513] Core1-11 : $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.59(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.36-7.17(m, 3H), 6.91-6.79(m, 3H), 6.60(d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 3.84(d, $J = 2.0\text{Hz}$, 6H), 3.50(t, $J = 6.2, 6.2\text{Hz}$, 2H), 3.11(t, $J = 7.0, 7.0\text{Hz}$, 2H), 1.70(m, 2H)

[0514] (合成实施例 15)

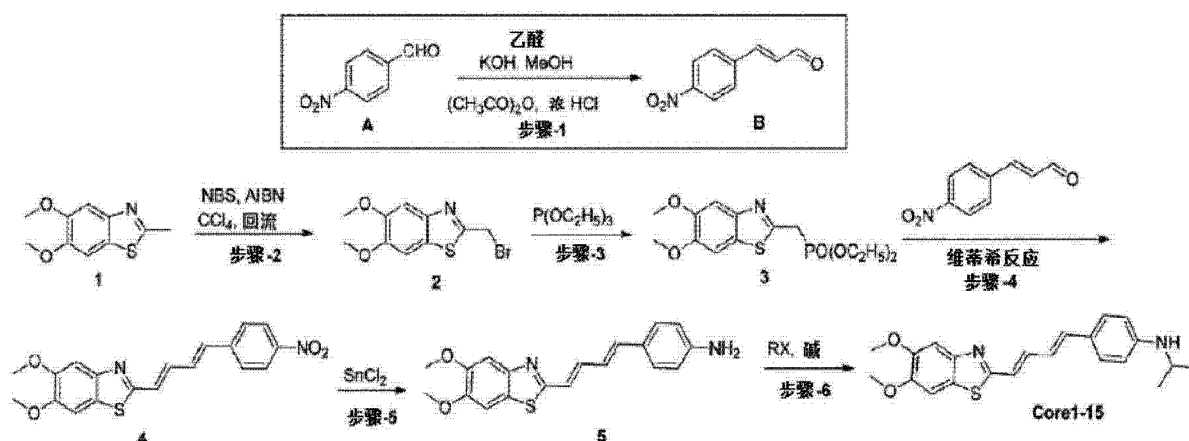
[0515] (4-((1E, 3E)-4-(5, 6-二甲氧基苯并 [d] 噻唑 -2-基) 丁 -1, 3-二烯基) -N-异丙基苯胺 (Core1-15) 的合成)

[0516] 依照下列合成流程图合成 Core1-15。

[0517] [化 53]

[0518]

合成流程图



[0519] (步骤 1 : (E)-3-(4-硝基苯基) 丙烯醛 (B) 的合成)

[0520] 在 4-硝基苯甲醛 (25g, 165mmol) 以及乙醛 (50mL, 900mmol) 的混合液中, 于 0 °C ~ -5 °C 滴下添加 20% 氢氧化钾 MeOH 溶液 (6mL) 至获得碱性反应为止。至反应混合物固化为止, 于相同温度搅拌反应液。向其中加入无水醋酸 (80mL), 将混合物于 100 °C 加热 30

分钟。之后,将溶液注入温水(500mL)中,并加入浓HCl(32mL)。将获得的混合物于100℃加热20分钟。静置一晚,通过过滤收集结晶并用水洗净,获得B(20g,68%)。

[0521] (步骤2:2-(溴甲基)-5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑(2)的合成)

[0522] 在1(5g,23.9mmol)的CCl₄溶液(50mL)中,于室温加入NBS(5.11g,28.7mmol)以及催化剂量的AIBN。将Philips*IR 250W*灯以维持回流的方式,放置于离反应烧瓶一定的距离。将反应混合物回流2小时,之后用二氯甲烷稀释并以水洗净。分离有机相并浓缩。将粗生成物精制,获得2(3.0g,43%)。

[0523] (步骤3:二乙基(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)甲基膦酸酯(3)的合成)

[0524] 将2(3g,10.46mmol)以及亚磷酸三乙酯(2g,11.45mmol)的混合物,在100℃加热2小时。通过柱层析将粗生成物精制,获得3(3.3g,92%)。

[0525] (步骤4:5,6-二甲氧基-2-((1E,3E)-4-(4-硝基苯基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑(4)的合成)

[0526] 在3(0.30g,0.85mmol)的DMF(3mL)搅拌溶液中,于0℃加入甲醇钠(0.085g,1.6mmol),并以相同温度搅拌30分钟。向其中加入(4-硝基苯基)丙烯醛(0.14g,0.79mmol),搅拌30分钟。将反应以水淬冷,并用柠檬酸酸化。之后,将反应混合物用EtOAc萃取,将合并起来的有机相浓缩,并通过柱精制,获得4(0.21g,65%)。

[0527] (步骤5:4-((1E,3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)苯胺(5)的合成)

[0528] 在4(0.05g,0.13mmol)的EtOH(1mL)溶液中,加入铁粉(0.06g,1.1mmol)以及饱和氯化铵水溶液(1mL)。将反应混合物回流30分钟。之后,将反应块冷却并通过硅藻土床(celite bed)来过滤。将滤液浓缩干燥,获得5(40mg,88%)。

[0529] (步骤6:4-((1E,3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯-1-基)-N-异丙基苯胺(Core1-15)的合成)

[0530] 在5(0.05g,0.15mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中,加入三乙胺(0.037g,0.37mmol)以及2-溴丙烷(0.045g,0.37mmol)。将反应混合液于室温搅拌1小时。将反应混合液以水稀释,并用二氯甲烷萃取。将合并起来的有机相浓缩,并通过制备型HPLC来精制,获得Core1-15(0.023g,41%)。

[0531] Core1-15: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.72 - 7.17(m, 7H), 7.10 - 6.55(m, 6H), 5.76(s, 1H), 3.84(s, 6H), 1.23(m, 1H) 1.16(dd, J = 6.1, 3.3Hz, 6H)

[0532] (合成实施例16)

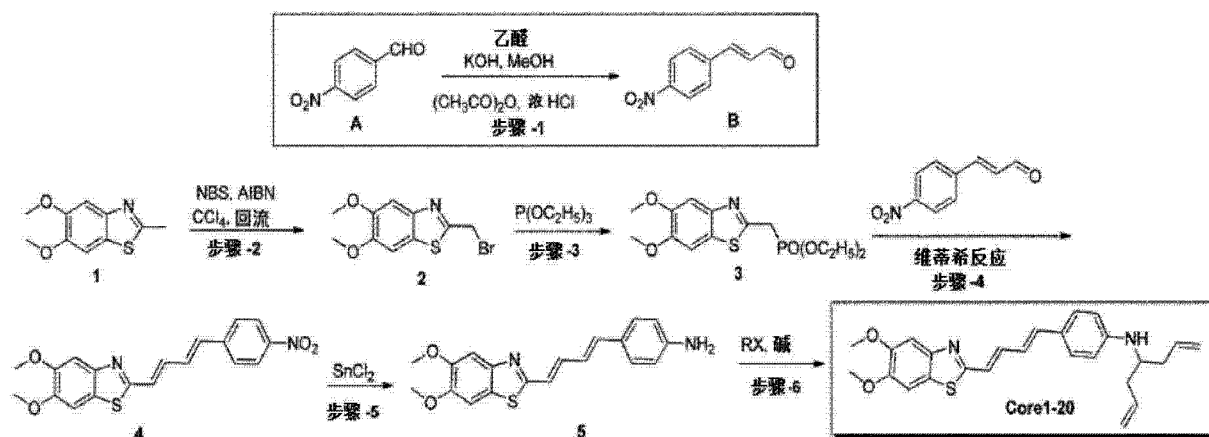
[0533] (4-((1E,3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)-N-(庚-1,6-二烯-4-基)苯胺(Core1-20)的合成)

[0534] 依照下列合成流程图合成Core1-20。

[0535] [化54]

[0536]

合成流程图



[0537] (步骤1:(E)-3-(4-硝基苯基)丙烯醛(B)的合成)

[0538] 在4-硝基苯甲醛(25g, 165mmol)以及乙醛(50mL, 900mmol)的混合液中,于0℃~ -5℃滴下添加20%氢氧化钾MeOH溶液(6mL)至获得碱性反应为止。至反应混合物固化为止,于相同温度搅拌反应液。向其中加入无水醋酸(80mL),将混合物于100℃加热30分钟。之后,将溶液注入温水(500mL)中,并加入浓HCl(32mL)。将获得的混合物于100℃加热20分钟。静置一晚,通过过滤收集结晶并用水洗净,获得B(20g, 68%)。

[0539] (步骤2:2-(溴甲基)-5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑(2)的合成)

[0540] 在1(5g, 23.9mmol)的CCl₄溶液(50mL)中,于室温加入NBS(5.11g, 28.7mmol)以及催化剂量的AIBN。将Philips*IR 250W*灯以维持回流的方式,放置于离反应烧瓶一定的距离。将反应混合物回流2小时,之后用二氯甲烷稀释并以水洗净。分离有机相并浓缩。将粗生成物精制,获得2(3.0g, 43%)。

[0541] (步骤3:二乙基(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)甲基膦酸酯(3)的合成)

[0542] 将2(3g, 10.46mmol)以及亚磷酸三乙酯(2g, 11.45mmol)的混合物,在100℃加热2小时。通过柱层析将粗生成物精制,获得3(3.3g, 92%)。

[0543] (步骤4:5,6-二甲氧基-2-((1E,3E)-4-(4-硝基苯基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑(4)的合成)

[0544] 在3(0.30g, 0.85mmol)的DMF(3mL)搅拌溶液中,于0℃加入甲醇钠(0.085g, 1.6mmol),并以相同温度搅拌30分钟。向其中加入(4-硝基苯基)丙烯醛(0.14g, 0.79mmol),搅拌30分钟。将反应以水淬冷,并用柠檬酸酸化。之后,将反应混合物用EtOAc萃取,将合并起来的有机相浓缩,并通过柱精制,获得4(0.21g, 65%)。

[0545] (步骤5:4-((1E,3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)苯胺(5)的合成)

[0546] 在4(0.05g, 0.13mmol)的EtOH(1mL)溶液中,加入铁粉(0.06g, 1.1mmol)以及饱和氯化铵水溶液(1mL)。将反应混合物回流30分钟。之后,将反应块冷却并通过硅藻土床(celite bed)来过滤。将滤液浓缩干燥,获得5(40mg, 88%)。

[0547] (步骤6:4-((1E,3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯-1-基)-N-(庚-1,6-二烯-4-基)苯胺(Core1-20)的合成)

[0548] 在5(0.05g, 0.15mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中,加入三乙胺(0.037g, 0.37mmol)

以及烯丙基溴 (0.044g, 0.37mmol)。将反应混合液于室温搅拌 1 小时。将反应混合液以水稀释,并用二氯甲烷萃取。将合并起来的有机相浓缩,并通过制备型 HPLC 来精制,获得 Core1-20 (0.026g, 41.2%)。

[0549] Core1-20 : ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.597.18 (m, 5H), 6.93-6.81 (m, 3H), 6.68 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 5.86 (m, 2H), 5.24-5.06 (m, 4H), 3.97 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 4H), 3.84 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 6H)

[0550] (合成实施例 17)

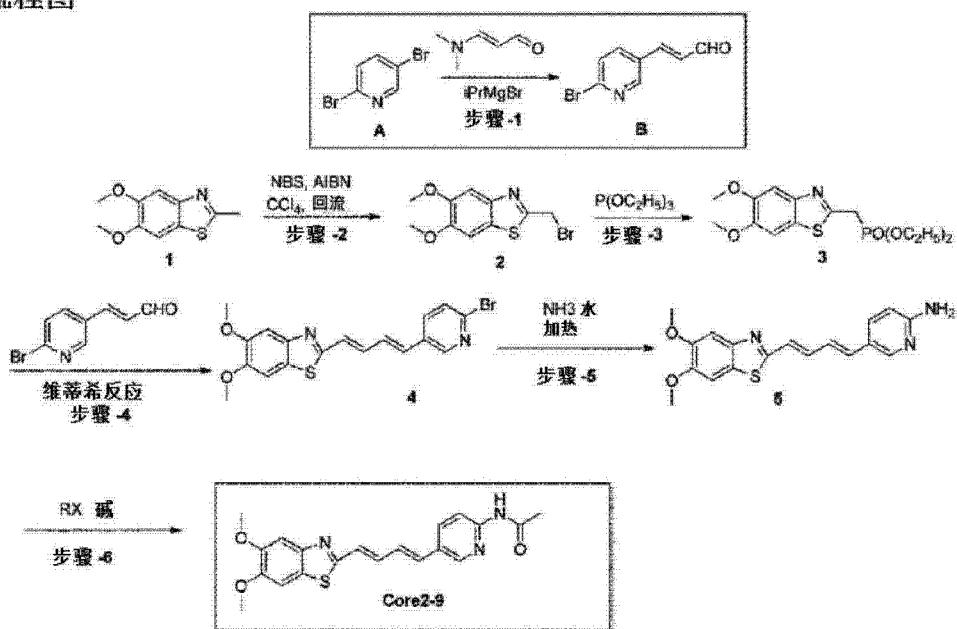
[0551] (N-(5-((1E, 3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)吡啶-2-基)乙酰胺 (Core2-9) 的合成)

[0552] 依照下列合成流程图合成 Core2-9。

[0553] [化 55]

[0554]

合成流程图



[0555] (步骤 1 : (E)-3-(6-溴吡啶-3-基)丙烯醛 (B) 的合成)

[0556] 在 2,5-二溴吡啶 (2.37g, 10mmol) 的 THF (5mL) 溶液中,于室温加入异丙基氯化镁 (THF 中 2.0M, 5mL, 10mmol)。将获得的悬浮液搅拌 1 小时,之后,冷却于 0°C。加入 3-二甲氨基丙烯醛 (1.3mL, 12.36mmol),将混合物在室温回温并搅拌 2 小时。通过在 0°C 加入冰使反应终止,并用 2N HCl 酸化。之后,用 EtOAc 稀释并以水洗净。分离有机相并浓缩。将粗生成物精制,获得 B (0.45g, 21%)。

[0557] (步骤 2 : 2-(溴甲基)-5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑 (2) 的合成)

[0558] 在 1 (5g, 23.9mmol) 的 CCl_4 (50mL) 溶液中,于室温加入 NBS (5.11g, 28.7mmol) 以及催化剂量的 AIBN。将 Philips*IR 250W* 灯以维持回流的方式,放置于离反应烧瓶一定的距离。将反应混合物回流 2 小时,之后用二氯甲烷稀释并以水洗净。分离有机相并浓缩。将粗生成物精制,获得 2 (3.0g, 43%)。

[0559] (步骤 3 : 二乙基 (5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)甲基膦酸酯 (3) 的合成)

[0560] 将 2 (3g, 10.46mmol) 以及亚磷酸三乙酯 (2g, 11.45mmol) 的混合物,在 100°C 加热

2 小时。通过柱层析将粗生成物精制, 获得 3 (3.3g, 92%)。

[0561] (步骤 4 : 2-((1E, 3E)-4-(6-溴吡啶-3-基)丁-1, 3-二烯基)-5, 6-二甲氧基苯并[d]噻唑 (4) 的合成)

[0562] 在 3 (0.50g, 1.44mmol) 的 DMF (5mL) 搅拌溶液中, 于 0 °C 加入甲醇钠 (0.10g, 1.96mmol), 于相同温度搅拌 30 分钟。向其中加入 B (0.27g, 1.3mmol) 并搅拌 30 分钟, 将反应以水淬冷, 并用柠檬酸酸化。之后, 将反应混合物用 EtOAc 萃取, 将合并起来的有机相浓缩, 并通过柱精制, 获得 4 (0.512g, 85%)。

[0563] (步骤 5 : 5-((1E, 3E)-4-(5, 6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1, 3-二烯-1-基)吡啶-2-胺 (5) 的合成)

[0564] 在密封管内加入 4 (0.5g, 1.24mmol) 以及氨水 (10mL) 的混合物, 将反应混合物回流 4 小时。将反应混合物浓缩, 并通过管柱精制, 获得 5 (0.2g, 47.6%)。

[0565] (步骤 6 : N-(5-((1E, 3E)-4-(5, 6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1, 3-二烯-1-基)吡啶-2-基)乙酰胺 (Core2-9) 的合成)

[0566] 在 5 (0.2g, 0.589mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中, 加入三乙胺 (0.148g, 1.47mmol) 以及无水醋酸 (0.15g, 1.47mmol)。将反应混合物于室温搅拌 1 小时。将反应混合物以水稀释, 并用二氯甲烷萃取。将合并起来的有机相浓缩, 通过制备型 HPLC 来精制, 获得 Core2-9 (0.04g, 18%)。

[0567] Core2-9 : ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.62 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.7Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.7, 2.3Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38-7.16 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 3.85 (s, 6H), 2.10 (s, 3H)

[0568] (合成实施例 18)

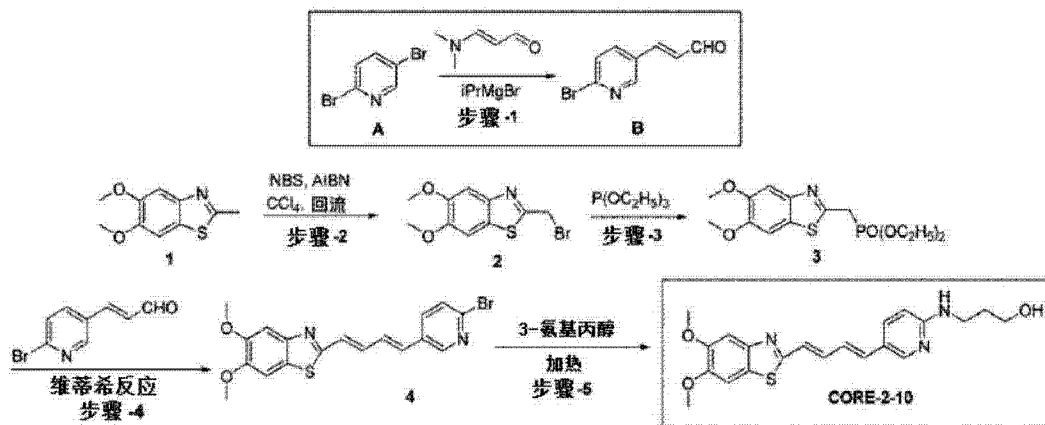
[0569] (3-(5-((1E, 3E)-4-(5, 6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1, 3-二烯基)吡啶-2-基氨基)丙-1-醇 (Core2-10) 的合成)

[0570] 依照下列合成流程图合成 Core2-10。

[0571] [化 56]

[0572]

合成流程图



[0573] (步骤 1 : (E)-3-(6-溴吡啶-3-基)丙烯醛 (B) 的合成)

[0574] 在 2,5-二溴吡啶 (2.37g, 10mmol) 的 THF (5mL) 溶液中,于室温加入异丙基氯化镁 (THF 中 2.0M, 5mL, 10mmol)。将获得的悬浮液搅拌 1 小时,之后,冷却于 0℃。加入 3-二甲氨基丙烯醛 (1.3mL, 12.36mmol),将混合物在室温回温并搅拌 2 小时。通过在 0℃加入冰使反应终止,并用 2N HCl 酸化。之后,用 EtOAc 稀释并以水洗净。分离有机相并浓缩。将粗生成物精制,获得 B (0.45g, 21%)。

[0575] (步骤 2:2-(溴甲基)-5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑 (2) 的合成)

[0576] 在 1 (5g, 23.9mmol) 的 CCl₄ (50mL) 溶液中,于室温加入 NBS (5.11g, 28.7mmol) 以及催化剂量的 AIBN。将 Philips*IR 250W* 灯以维持回流的方式,放置于离反应烧瓶一定的距离。将反应混合物回流 2 小时,之后用二氯甲烷稀释并以水洗净。分离有机相并浓缩。将粗生成物精制,获得 2 (3.0g, 43%)。

[0577] (步骤 3:二乙基 (5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基) 甲基膦酸酯 (3) 的合成)

[0578] 将 2 (3g, 10.46mmol) 以及亚磷酸三乙酯 (2g, 11.45mmol) 的混合物,在 100℃加热 2 小时。通过柱层析将粗生成物精制,获得 3 (3.3g, 92%)。

[0579] (步骤 4:2-((1E,3E)-4-(6-溴吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)-5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑 (4) 的合成)

[0580] 在 3 (0.50g, 1.44mmol) 的 DMF (5mL) 搅拌溶液中,于 0℃加入甲醇钠 (0.10g, 1.96mmol),于相同温度搅拌 30 分钟。向其中加入 B (0.27g, 1.3mmol) 并搅拌 30 分钟,将反应以水淬冷,并用柠檬酸酸化。之后,将反应混合物用 EtOAc 萃取,将合并起来的有机相浓缩,并通过柱精制,获得 4 (0.512g, 85%)。

[0581] (步骤 5:3-(5-((1E,3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)吡啶-2-基氨基)丙-1-醇 (Core2-10) 的合成)

[0582] 在密封管内,将 4 (0.2g, 0.49mmol)、3-氨基丙醇 (0.3g, 4.96mmol)、三乙胺 (0.25g, 0.248mmol) 的 DMF (5mL) 混合液于 120℃搅拌 16 小时。将反应混合物以水稀释,并用 EtOAc 萃取。将合并起来的有机相浓缩,并以制备型 HPLC 来精制,获得 Core2-10 (0.04g, 20%)。

[0583] Core2-10: ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.87 (s, 1H), 8.03 (d, J = 9.7Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.23 (d, J = 13.9Hz, 2H), 7.09 (d, J = 15.4Hz, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.66 (d, J = 15.5Hz, 1H), 3.99 (d, J = 2.5Hz, 6H), 3.82 (t, J = 5.8, 5.8Hz, 2H), 3.53 (t, J = 6.7, 6.7Hz, 2H), 1.97 (m, 2H)

[0584] (合成实施例 19)

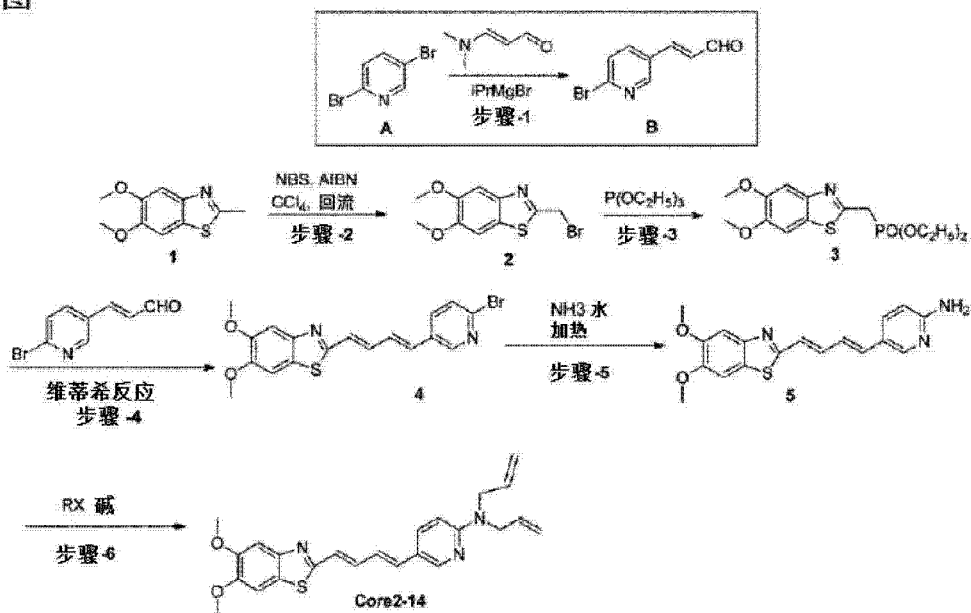
[0585] (N,N-二烯丙基-5-((1E,3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)吡啶-2-胺 (Core2-14) 的合成)

[0586] 依照下列合成流程图合成 Core2-14。

[0587] [化 57]

[0588]

合成流程图



[0589] (步骤1:(E)-3-(6-溴吡啶-3-基)丙烯醛(B)的合成)

[0590] 在2,5-二溴吡啶(2.37g, 10mmol)的THF(5mL)溶液中,于室温加入异丙基氯化镁(THF中2.0M, 5mL, 10mmol)。将获得的悬浮液搅拌1小时,之后,冷却于0℃。加入3-二甲氨基基丙烯醛(1.3mL, 12.36mmol),将混合物在室温回温并搅拌2小时。通过在0℃加入冰使反应终止,并用2N HCl酸化。之后,用EtOAc稀释并以水洗净。分离有机相并浓缩。将粗生成物精制,获得B(0.45g, 21%)。

[0591] (步骤2:2-(溴甲基)-5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑(2)的合成)

[0592] 在1(5g, 23.9mmol)的CCl₄(50mL)溶液中,于室温加入NBS(5.11g, 28.7mmol)以及催化剂量的AIBN。将Philips*IR 250W*灯以维持回流的方式,放置于离反应烧瓶一定的距离。将反应混合物回流2小时,之后用二氯甲烷稀释并以水洗净。分离有机相并浓缩。将粗生成物精制,获得2(3.0g, 43%)。

[0593] (步骤3:二乙基(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)甲基膦酸酯(3)的合成)

[0594] 将2(3g, 10.46mmol)以及亚磷酸三乙酯(2g, 11.45mmol)的混合物,在100℃加热2小时。通过柱层析将粗生成物精制,获得3(3.3g, 92%)。

[0595] (步骤4:2-((1E,3E)-4-(6-溴吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)-5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑(4)的合成)

[0596] 在3(0.50g, 1.44mmol)的DMF(5mL)搅拌溶液中,于0℃加入甲醇钠(0.10g, 1.96mmol),于相同温度搅拌30分钟。向其中加入B(0.27g, 1.3mmol)并搅拌30分钟,将反应以水淬冷,并用柠檬酸酸化。之后,将反应混合物用EtOAc萃取,将合并起来的有机相浓缩,并通过柱精制,获得4(0.512g, 85%)。

[0597] (步骤5:5-((1E,3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯-1-基)吡啶-2-胺(5)的合成)

[0598] 在密封管内加入4(0.5g, 1.24mmol)以及氨水(10mL)的混合物,将反应混合物回流4小时。将反应混合物浓缩,并通过柱精制,获得5(0.2g, 47.6%)。

[0599] (步骤 6 :N,N-二烯丙基-5-((1E,3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯-1-基)吡啶-2-胺 (Core2-14) 的合成)

[0600] 在 5(0.2g, 0.589mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中, 加入三乙胺 (0.148g, 1.47mmol) 以及烯丙基溴 (0.18g, 1.47mmol)。将反应混合液于室温搅拌 1 小时。将反应混合液以水稀释, 并用二氯甲烷萃取。将合并起来的有机相浓缩, 通过制备型 HPLC 来精制, 获得 Core2-14 (0.03g, 12%)。

[0601] Core2-14 :¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (d, J = 2.5Hz, 1H), 7.93-7.85 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 15.3, 10.6Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 15.5, 10.6Hz, 1H), 6.95-6.69 (m, 3H), 5.86 (m, 2H), 5.21-5.13 (m, 4H), 4.16 (d, J = 5.2Hz, 4H), 3.84 (d, J = 1.8Hz, 6H)

[0602] (合成实施例 20-1)

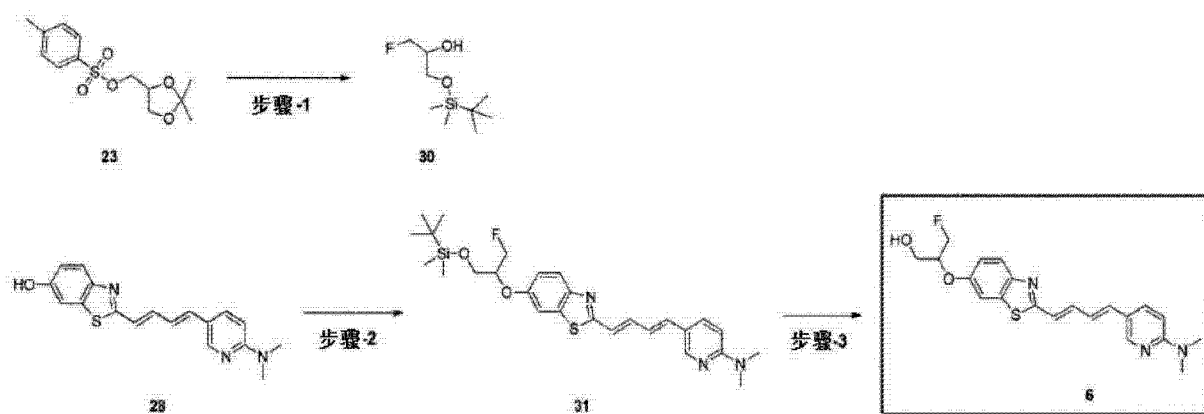
[0603] (1-氟-2-(2-((1E,3E)-4-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)-2-羟基甲基-乙烷 (F0-PBB3 类似物) 的合成)

[0604] 依照下列合成流程图合成 F0-PBB3 类似物。

[0605] [化 58]

[0606]

合成流程图



[0607] (步骤 1 :化合物 (30) 的合成)

[0608] 在氩气氛下, 在化合物 (23) (819mg, 2.86mmol) 中加入四丁基氟化铵 (1.0M 四氢呋喃溶液, 3.15mL, 3.15mmol) 并加热回流。将反应液冷却至室温并加入水用乙醚萃取。用水洗净有机层, 用无水硫酸钠干燥后, 在减压下蒸馏除去乙醚。在残渣中加入甲醇 (4.3mL) 并冰浴, 加入 4N 盐酸 / 二氧六环 (1.4mL) 升温至室温后, 搅拌过夜。在减压下蒸馏除去反应液, 在反应液中加入四氢呋喃 (4.0mL) 以及咪唑 (131mg, 1.92mmol) 并冰浴。在反应液中加入叔丁基二甲基氯硅烷 (247mg, 1.64mmol) 并将反应液升温至室温后, 搅拌过夜。在反应液中加入水并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水以及饱和食盐水洗净, 用无水硫酸钠干燥后, 在减压下蒸馏除去溶剂。通过以柱层析 (展开剂 :庚烷 / 乙酸乙酯 = 20/1 → 10/1) 将残渣精制而获得 199mg 的标题化合物 (30)。

[0609] (步骤 2 :化合物 (31) 的合成)

[0610] 在氩气氛下,在化合物 (28) (140mg, 0.43mmol) 的四氢呋喃溶液 (4.3mL) 中加入化合物 (30) (180mg, 0.86mmol) 以及三苯膦 (226mg, 0.86mmol) 并冰浴。在反应液中滴下偶氮二羧酸二异丙酯 (174mg, 0.86mmol)。将反应液于室温升温,并搅拌过夜后,在减压下蒸馏除去反应液。通过以柱层析 (展开剂:庚烷/乙酸乙酯=5/1 → 1/1) 将残渣精制而获得 200mg 的标题化合物 (31)。

[0611] (步骤3:化合物(6)的合成)

[0612] 在化合物 (31) (196mg, 0.38mmol) 的四氢呋喃溶液 (5.7mL) 中加入 4N 盐酸 / 二氧六环 (1.9mL) 并搅拌。原料消失后,将反应液冰浴,用碳酸氢钠水溶液中和后,用乙酸乙酯萃取反应液。将有机层用水以及饱和食盐水洗净,用无水硫酸钠干燥后,在减压下蒸馏除去溶剂。通过以柱层析 (展开剂:庚烷/乙酸乙酯=2/1 → 1/4) 将残渣精制而获得 117mg 的标题化合物 (6)。

[0613] 化合物 (6): $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.20 (d, J = 2.29Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 9.16Hz, 1.83Hz, 2H), 7.72 (d, J = 2.29Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 15.57Hz, 10.08Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.70Hz, 2.29Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 15.11Hz, 10.53Hz, 1H), 6.91 (d, J = 15.57Hz, 1H), 6.88 (d, J = 15.57Hz, 1H), 6.70 (d, J = 9.16Hz, 1H), 5.07 (t, J = 5.50Hz, 1H), 4.55-4.85 (m, 3H), 3.63-3.68 (m, 2H), 3.07 (s, 6H)

[0614] (合成实施例 20-2)

[0615] (1-氟-3-(2-((1E, 3E)-4-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)丙-2-醇 (F0-PBB3) 的合成)

[0616] 能够通过上述合成实施例 20-1 同样的方法来合成。

[0617] (合成实施例 21)

[0618] ((E)-1-氟-3-(2-(4-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)丙-2-醇 (F0-PBB3.2) 的合成)

[0619] 能够通过上述合成实施例 20-1 同样的方法来合成。

[0620] (合成实施例 22)

[0621] (2-((1E, 3E)-4-(2-氟-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-醇 (F1-PBB3) 的合成)

[0622] 能够通过上述合成实施例 20-1 类似的方法来合成。

[0623] (合成实施例 23)

[0624] ((E)-2-(4-(2-氟-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇 (F1-PBB3.2) 的合成)

[0625] 能够通过上述合成实施例 20-1 类似的方法来合成。

[0626] (合成实施例 24)

[0627] (2-((1E, 3E)-4-(2-氟-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)苯并呋喃-5-醇 (F1-PBBf3) 的合成)

[0628] 能够通过上述合成实施例 20-1 类似的方法来合成。

[0629] (合成实施例 25)

[0630] ((E)-2-(4-(2-氟-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并呋喃-5-醇 (F1-PBBf3.2) 的合成)

[0631] 能够通过上述合成实施例 20-1 类似的方法来合成。

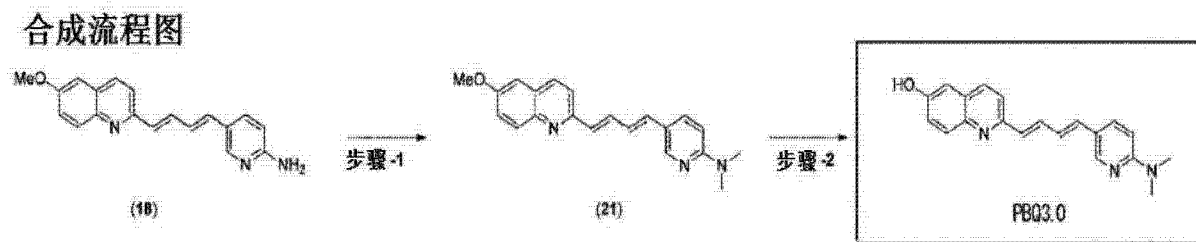
[0632] (合成实施例 26)

[0633] (2-((1E, 3E)-4-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1, 3-二烯基)喹啉-6-醇 (PBQ3.0) 的合成)

[0634] 依照下列合成流程图合成 PBQ3.0。

[0635] [化 59]

[0636]



[0637] (步骤 1: 化合物 (21) 的合成)

[0638] 在氩气氛下, 将化合物 (18) (1213mg, 4.00mmol) 的四氢呋喃溶液 (80mL) 冰浴后, 添加氢氧化钠 (60% 油, 960mg, 24.00mmol)。将反应液升温至室温, 搅拌 30 分钟后, 添加碘甲烷 (3407mg, 24.00mmol)。将反应液加到水中搅拌, 用氯仿萃取。用饱和食盐水将有机层洗净, 用无水硫酸钠干燥后, 在减压下蒸馏除去溶剂。通过以柱层析 (展开剂: 氯仿 \rightarrow 氯仿/甲醇 = 97/3) 将残渣精制而获得 804mg 的标题化合物 (21)。

[0639] (步骤 2: PBQ3.0 的合成)

[0640] 在氩气氛下, 将化合物 (21) (800mg, 2.41mmol) 的二氯甲烷溶液 (80mL) 冷却至 -40°C 后, 滴下三溴化硼 (1.0M 二氯甲烷溶液, 12.1mL, 12.10mmol)。将反应液升温至 5°C , 并搅拌过夜。将氢氧化钠水溶液在冰浴下加入到反应液中进行中和后, 用氯仿萃取有机层。将有机层用水以及饱和食盐水洗净, 用无水硫酸钠干燥后, 在减压下蒸馏除去溶剂。以柱层析 (展开剂: 氯仿 \rightarrow 氯仿/甲醇 = 19/1) 将残渣精制。在精制物中加入甲醇并悬浮洗净, 滤取沉淀物。通过将过滤物在减压下干燥而获得 110mg 的 PBQ3.0。

[0641] PBQ3.0: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9.96 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 2.29\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J = 8.69\text{Hz}$, 1H), 7.79 (dd, $J = 9.15\text{Hz}$, 2.29Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 9.15\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J = 8.69\text{Hz}$, 1H), 7.47 (dd, $J = 15.10\text{Hz}$, 10.52Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 9.15\text{Hz}$, 2.75Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 2.29\text{Hz}$, 1H), 6.99 (dd, $J = 15.10\text{Hz}$, 10.52Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 15.55\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J = 15.10\text{Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J = 8.69\text{Hz}$, 1H), 3.06 (s, 6H)

[0642] (合成实施例 27)

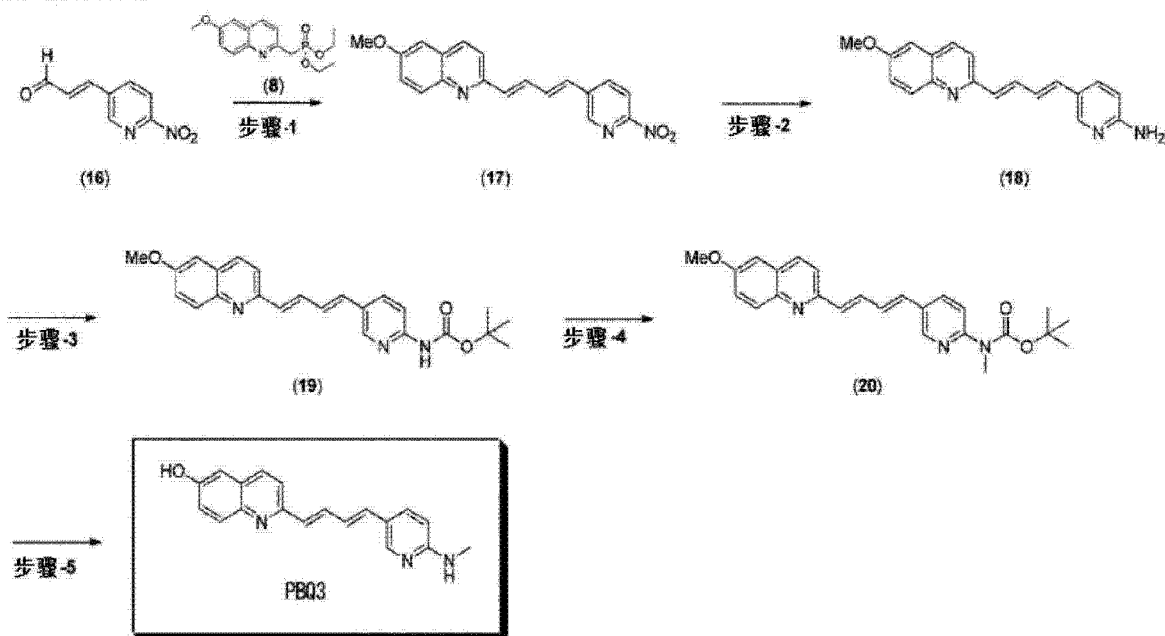
[0643] (2-((1E, 3E)-4-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1, 3-二烯基)喹啉-6-醇 (PBQ3) 的合成)

[0644] 依照下列合成流程图合成 PBQ3。

[0645] [化 60]

[0646]

合成流程图



[0647] (步骤1:化合物(17)的合成)

[0648] 在氩气氛下,将化合物(8)(17, 60g, 56.9mmol)的四氢呋喃溶液(200mL)冰浴后,滴下叔丁基锂(1.61M 己烷溶液, 38.9mL, 62.6mmol)。将反应液搅拌60分钟后,滴下化合物(16)(10.14g, 56.9mmol)的四氢呋喃溶液(100mL)。将反应液升温至室温且原料消失后,在反应液中加入水,并用氯仿萃取。将有机层用水以及饱和食盐水洗净,用无水硫酸钠干燥后,在减压下蒸馏除去溶剂。通过以柱层析(展开剂:氯仿→氯仿/乙酸乙酯=19/1)将残渣精制而获得5.60g的标题化合物(17)。

[0649] (步骤2:化合物(18)的合成)

[0650] 在化合物(17)(5.00g, 15.00mmol)的乙醇溶液(500mL)中,加入乙酸(250mL)、铁(3.94g, 70.5mmol)以及12N盐酸(21mL)。将反应液升温至70℃,确认到原料消失后冰浴。在反应液中滴下氢氧化钠水溶液,且加入氯仿后,将反应液进行硅藻土过滤。将滤液用氯仿萃取,在减压下蒸馏除去有机层。通过以柱层析(展开剂:氯仿→氯仿/甲醇=50/1)将残渣精制而获得3.01g的标题化合物(18)。

[0651] (步骤3:化合物(19)的合成)

[0652] 在化合物(18)(1402mg, 4.62mmol)的四氢呋喃溶液(40mL)中加入叔丁醇(200mL)以及二碳酸二叔丁酯(1109mg, 5.08mmol)并升温至35℃搅拌过夜。在减压下蒸馏除去反应液,通过以柱层析(展开剂:氯仿→氯仿/甲醇=24/1)将残渣精制而获得1078mg的标题化合物(19)。

[0653] (步骤4:化合物(20)的合成)

[0654] 在氩气氛下,将化合物(19)(1074mg, 2.66mmol)的四氢呋喃溶液(133mL)冰浴后,添加氢化钠(60%油, 319mg, 7.99mmol)。将反应液升温至室温,搅拌30分钟后添加碘甲烷(1133mg, 7.99mmol)。将反应液加到水中搅拌,并用氯仿萃取。将有机层用饱和食盐水洗净,并用无水硫酸钠干燥后,在减压下蒸馏除去溶剂。通过以柱层析(展开剂:氯仿→氯仿/甲醇=97/3)将残渣精制而获得701mg的标题化合物(20)。

[0655] (步骤 5:PBQ3 的合成)

[0656] 在氩气氛下,将化合物 (20) (670mg, 1.60mmol) 的二氯甲烷溶液 (60mL) 冷却至 -40°C 后,滴下三溴化硼 (1.0M 二氯甲烷溶液, 8.02mL, 8.02mmol)。将反应液升温至 0°C , 搅拌过夜。将反应液升温至 10°C , 搅拌 60 分钟。将甲醇以及碳酸氢钠在冰浴下加入到反应液中进行中和后,用二氯甲烷萃取有机层。将有机层用水以及饱和食盐水洗净,用无水硫酸钠干燥后,在减压下蒸馏除去溶剂。以柱层析 (展开剂:氯仿/甲醇 = 99/1 \rightarrow 9/1) 将残渣精制。在精制物中加入甲醇悬浮洗净,并滤取沉淀物。通过将过滤物在减压下干燥而获得 120mg 的 PBQ3。

[0657] PBQ3 : ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9.95 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 2.29\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J = 8.69\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J = 9.15\text{Hz}$, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.69\text{Hz}$, 2.29Hz , 1H), 7.62 (d, $J = 8.69\text{Hz}$, 1H), 7.46 (dd, $J = 15.56\text{Hz}$, 10.98Hz , 1H), 7.26 (dd, $J = 9.15\text{Hz}$, 2.75Hz , 1H), 7.08 (d, $J = 2.75\text{Hz}$, 1H), 6.92 (dd, $J = 15.56\text{Hz}$, 10.98Hz , 1H), 6.81 (q, $J = 5.03\text{Hz}$, 1H), 6.75 (d, $J = 15.55\text{Hz}$, 1H), 6.74 (d, $J = 15.10\text{Hz}$, 1H), 6.47 (d, $J = 9.15\text{Hz}$, 1H), 2.80 (d, $J = 5.03\text{Hz}$, 3H)

[0658] (合成实施例 28)

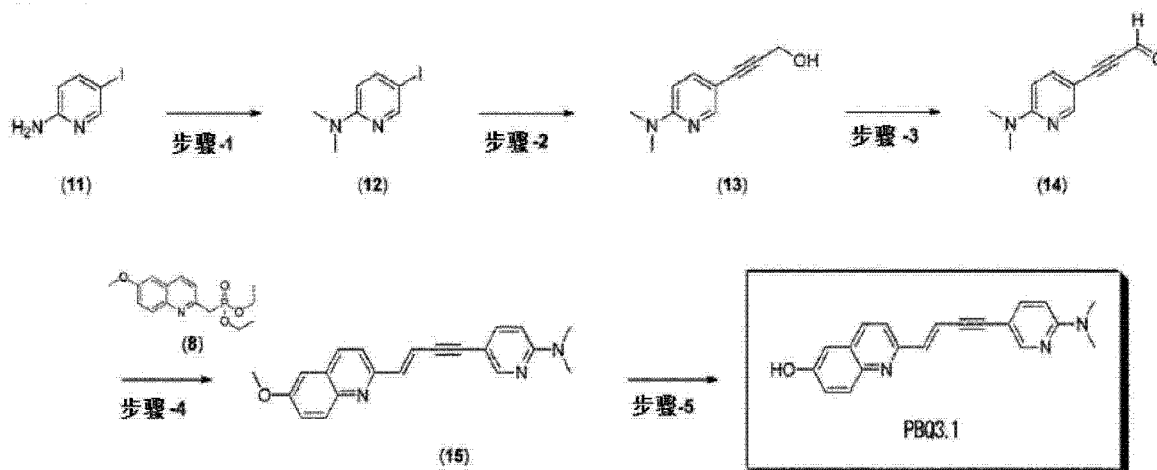
[0659] ((E)-2-(4-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)喹啉-6-醇 (PBQ3.1) 的合成)

[0660] 依照下列合成流程图合成 PBQ3.1。

[0661] [化 61]

[0662]

合成流程图



[0663] (步骤 1:化合物 (12) 的合成)

[0664] 在氩气氛下,将 5-碘-2-氨基吡啶 (11) (2200mg, 10.0mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液 (20mL) 冰浴后,添加氢化钠 (60%油, 1200mg, 30.0mmol)。将反应液升温至室温搅拌 30 分钟。将反应液冰浴,添加碘甲烷 (4258mg, 30.0mmol) 后,将反应液升温至室温。原料消失后,将反应液加到水中搅拌,将有机层用乙酸乙酯萃取。将有机层用水以及饱和食盐水洗净,用无水硫酸钠干燥后,在减压下蒸馏除去溶剂。通过以柱层析 (展开剂:庚烷/乙酸乙酯 = 99/1 \rightarrow 24/1) 将残渣精制而获得 2086mg 的标题化合物 (12)。

[0665] (步骤2:化合物(13)的合成)

[0666] 在氩气氛下,在化合物(12)(2077mg, 8.37mmol)的三乙胺溶液(8.17mL, 58.61mmol)中,添加碘化亚铜(191mg, 1.00mmol)、2-丙炔-1-醇(939mg, 16.75mmol)以及双(三苯基膦)二氯化钯(II)(118mg, 0.17mmol)并搅拌。确认原料消失后,过滤反应液,在减压下蒸馏除去溶剂。通过以柱层析(展开剂:庚烷/乙酸乙酯 = 19/1 → 1/1)将残渣精制而获得1340mg的标题化合物(13)。

[0667] (步骤3:化合物(14)的合成)

[0668] 在氩气氛下,在化合物(13)(1337mg, 7.59mmol)的二甲亚砷溶液(37.9mL)中,加入三乙胺(2534mg, 25.04mmol)以及三氧化硫吡啶络合物(3623mg, 22.76mmol)并搅拌。确认原料消失后,在反应液中加入水,并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水以及饱和食盐水洗净,用无水硫酸钠干燥后,在减压下蒸馏除去溶剂。通过以柱层析(展开剂:庚烷/乙酸乙酯 = 24/1 → 5/1)将残渣精制而获得849mg的标题化合物(14)。

[0669] (步骤4:化合物(15)的合成)

[0670] 在氩气氛下,将化合物(8)(928mg, 3.00mmol)的四氢呋喃溶液(30mL)冰浴后,添加氢氧化钠(60%油, 144mg, 3.60mmol)。将反应液升温至室温并搅拌30分钟后,添加化合物(14)(784mg, 4.50mmol)。将反应液升温至40℃且原料消失后,在反应液中加入水,并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水以及饱和食盐水洗净,用无水硫酸钠干燥后,在减压下蒸馏除去溶剂。以柱层析(展开剂:氯仿→氯仿/甲醇 = 50/1)将残渣精制。在精制物中加入甲醇悬浮洗净,并滤取沉淀物。通过将过滤物在减压下干燥而获得583mg的标题化合物(15)。

[0671] (步骤5:PBQ3.1的合成)

[0672] 在氩气氛下,将化合物(15)(329mg, 1.00mmol)的二氯甲烷溶液(5.0mL)冷却至-40℃后,滴下三溴化硼(1.0M二氯甲烷溶液, 5.00mL, 5.00mmol)。将反应液升温至5℃,并搅拌过夜。将1N氢氧化钠水溶液以及碳酸氢钠在冰浴下加入到反应液中进行中和后,用乙酸乙酯萃取有机层。将有机层用水以及饱和食盐水洗净,用无水硫酸钠干燥后,在减压下蒸馏除去溶剂。以柱层析(展开剂:氯仿/甲醇 = 99/1 → 17/1)将残渣精制。在精制物中加入甲醇悬浮洗净,并滤取沉淀物。通过将过滤物在减压下干燥而获得147mg的PBQ3.1。

[0673] PBQ3.1: ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.09(s, 1H), 8.26(d, J = 1.83Hz, 1H), 8.12(d, J = 8.70Hz, 1H), 7.82(d, J = 9.16Hz, 1H), 7.66(d, J = 8.70Hz, 1H), 7.61(dd, J = 9.16Hz, 2.29Hz, 1H), 7.30(dd, J = 9.16Hz, 2.75Hz, 1H), 7.13(d, J = 16.03Hz, 1H), 7.12(d, J = 2.75Hz, 1H), 7.05(d, J = 16.03Hz, 1H), 6.67(d, J = 8.70Hz, 1H), 3.07(s, 6H)

[0674] (合成实施例29)

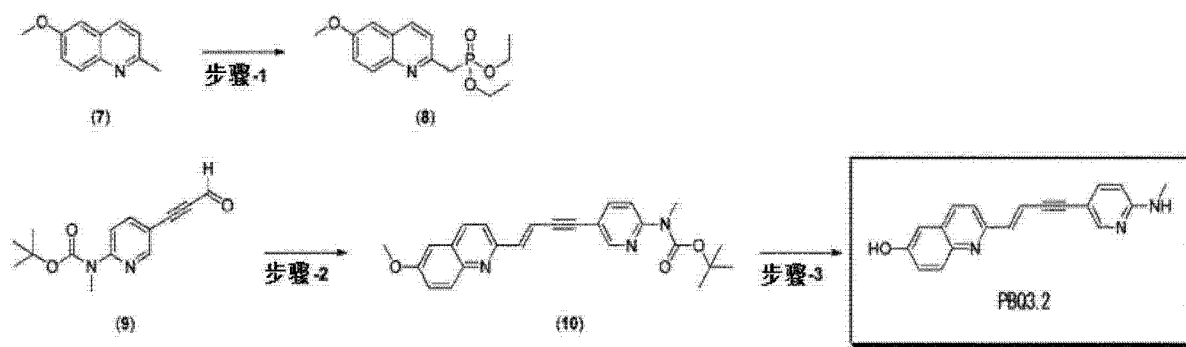
[0675] ((E)-2-(4-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)喹啉-6-醇(PBQ3.2)的合成)

[0676] 依照下列合成流程图合成PBQ3.2。

[0677] [化62]

[0678]

合成流程图



[0679] (步骤1:化合物(8)的合成)

[0680] 在氩气氛下,将6-甲氧基-2-甲基喹啉(7)(43.0g, 248mmol)的四氢呋喃溶液(600mL)冷却至 -70°C 后,滴下叔丁基锂(1.61M己烷溶液, 200mL, 322mmol)。将反应液搅拌1小时,并滴下氯磷酸二乙酯(59.9g, 347mmol)。将反应液搅拌1小时,加入水并搅拌过夜后,用乙酸乙酯萃取反应液。用饱和食盐水将有机层洗净,用无水硫酸钠干燥后,在减压下蒸馏除去溶剂。通过以柱层析(展开剂:乙酸乙酯 \rightarrow 乙酸乙酯/甲醇=19/1)将残渣精制而获得27.2g的标题化合物(8)。

[0681] (步骤2:化合物(10)的合成)

[0682] 在氩气氛下,将化合物(8)(928mg, 3.00mmol)的四氢呋喃溶液(30mL)冰浴后,添加氢氧化钠(60%油, 144mg, 3.60mmol)。将反应液升温至室温并搅拌30分钟后,添加化合物(9)(937mg, 3.60mmol)。将反应液升温至 40°C ,原料消失后,在反应液中加入水并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水以及饱和食盐水洗净,用无水硫酸钠干燥后,在减压下蒸馏除去溶剂。通过以柱层析(展开剂:庚烷/乙酸乙酯=7/1 \rightarrow 3/1)将残渣精制而获得580mg的标题化合物(10)。

[0683] (步骤3:PBQ3.2的合成)

[0684] 在氩气氛下,将化合物(10)(575mg, 1.38mmol)的二氯甲烷溶液(7.0mL)冷却至 -40°C 后,滴下三溴化硼(1.0M二氯甲烷溶液, 11.1mL, 11.1mmol)。将反应液升温至 5°C 并搅拌过夜。将1N氢氧化钠水溶液以及碳酸氢钠水溶液在冰浴下加入到反应液中进行中和后,滤取沉淀物。以柱层析(展开剂:氯仿/甲醇=99/1 \rightarrow 19/1)将过滤物精制。在精制物中加入甲醇悬浮洗净,并滤取沉淀物。通过将过滤物在减压下干燥而获得110mg的PBQ3.2。

[0685] PBQ3.2: ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10.09(s, 1H), 8.18(d, $J = 2.29\text{Hz}$, 1H), 8.11(d, $J = 8.70\text{Hz}$, 1H), 7.82(d, $J = 9.16\text{Hz}$, 1H), 7.66(d, $J = 8.70\text{Hz}$, 1H), 7.48(dd, $J = 8.70\text{Hz}$, 2.29Hz , 1H), 7.30(dd, $J = 9.16\text{Hz}$, 2.75Hz , 1H), 7.12(d, $J = 2.75\text{Hz}$, 1H), 7.11(d, $J = 16.03\text{Hz}$, 1H), 7.02-7.07(m, 1H), 7.04(d, $J = 16.03\text{Hz}$, 1H), 6.47(d, $J = 8.70\text{Hz}$, 1H), 2.80(d, $J = 4.58\text{Hz}$, 3H)

[0686] (合成实施例30)

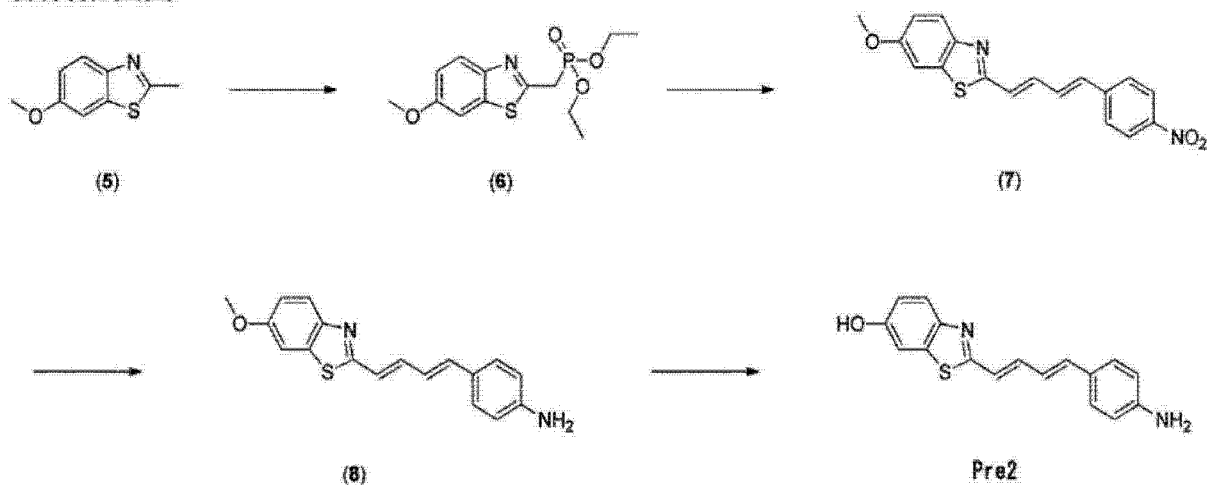
[0687] (2-((1E, 3E)-4-(4-氨基苯基)丁-1, 3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-醇(pre2)的合成)

[0688] 依照下列合成流程图合成pre2。

[0689] [化 63]

[0690]

合成流程图



[0691] (步骤 1:化合物 (6) 的合成)

[0692] 在氩气氛下,将二异丙基胺 (5.06g, 50.0mmol) 的四氢呋喃溶液 (75mL) 冷却至 -50°C 后,滴下正丁基锂 (1.6M 己烷溶液, 31.2mL, 50.0mmol)。将反应液冷却至 -65°C ,滴下 6-甲氧基-2-甲基苯并噻唑 (5) (4.48g, 25.0mmol) 的四氢呋喃 (25mL) 溶液。在反应液中滴下氯磷酸二乙酯 (4.31g, 25.0mmol)。原料消失后,将反应液加到 100mL 的 1M 氯化氢溶液中并用氯仿萃取有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥,在减压下蒸馏除去溶剂。通过以柱层析 (展开剂:氯仿) 将残渣精制而获得 6.30g 的标题化合物 (6)。

[0693] (步骤 2:化合物 (7) 的合成)

[0694] 在氩气氛下,将化合物 (6) (380mg, 1.21mmol) 的四氢呋喃溶液 (10mL) 冰浴后,添加氢氧化钠 (60%油, 48mg, 1.20mmol)。将反应液升温至室温并搅拌 30 分钟后,添加 4-硝基肉桂醛 (180mg, 1.02mmol)。原料消失后,将反应液加到水中搅拌,并滤取沉淀物。在过滤物中加入甲苯并在减压下蒸馏除去溶剂,且用氯仿悬浮洗净。通过滤取沉淀物并在减压下干燥而获得 275mg 的标题化合物 (7)。

[0695] (步骤 3:化合物 (8) 的合成)

[0696] 在化合物 (7) (271mg, 0.80mmol) 的乙醇溶液 (5.1mL) 中,加入乙酸 (5.1mL)、铁 (212mg, 3.80mmol) 以及 12N 盐酸 (1.1mL) 搅拌过夜。在冰浴下将反应液滴下到氢氧化钠水溶液中,加入氯仿后过滤反应液。用氯仿萃取滤液,将有机层用无水硫酸钠干燥后,在减压下蒸馏除去溶剂。通过以柱层析 (展开剂:氯仿) 将残渣精制而获得 165mg 的标题化合物 (8)。

[0697] (步骤 4:2-((1E, 3E)-4-(4-氨基苯基)丁-1, 3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-醇 (pre2) 的合成)

[0698] 在氩气氛下,将化合物 (8) (160mg, 0.52mmol) 的二氯甲烷溶液 (2.6mL) 冷却至 -78°C 后,滴下三溴化硼 (1.0M 二氯甲烷溶液, 2.60mL, 2.60mmol)。将反应液升温至室温,搅拌过夜。将 1N 氢氧化钠水溶液在冰浴下加入到反应液中成为碱性后过滤。将 1N 盐酸以及碳酸氢钠加入到滤液中进行中和,并滤取沉淀物。在过滤物中加入氯仿悬浮洗净,并滤取沉淀物。在过滤物中加入甲醇悬浮洗净,并滤取沉淀物。通过将过滤物在减压下干燥而获

得 120mg 的标题化合物。

[0699] pre2: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9.80 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.70Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.29Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.70Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 16.03Hz, 9.16Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.70Hz, 2.29Hz, 1H), 6.81-6.91 (m, 2H), 6.81 (d, J = 16.03Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.70Hz, 2H), 5.52 (s, 2H)

[0700] (合成实施例 31)

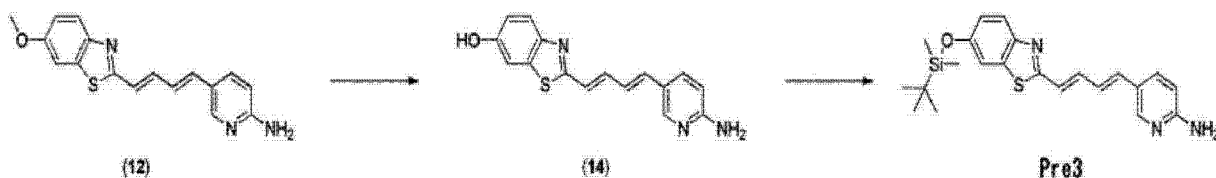
[0701] (5-((1E, 3E)-4-(6-(叔丁基二甲基硅氧基)苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)吡啶-2-胺 (pre3) 的合成)

[0702] 依照下列合成流程图合成 pre3。

[0703] [化 64]

[0704]

合成流程图



[0705] (步骤 1: 化合物 (14) 的合成)

[0706] 在氩气氛下, 将化合物 (12) (184mg, 0.57mmol) 的二氯甲烷溶液 (2.9mL) 冷却至 -78°C 后, 滴下三溴化硼 (1.0M 二氯甲烷溶液, 2.85mL, 2.85mmol)。将反应液升温至室温, 搅拌过夜。将 1N 氢氧化钠水溶液以及碳酸氢钠在冰浴下加入到反应液中进行中和, 在减压下蒸馏除去溶剂。用水将残渣悬浮洗净。通过滤取沉淀物并在减压下干燥而获得 154mg 的标题化合物 (14)。

[0707] (步骤 2: 5-((1E, 3E)-4-(6-(叔丁基二甲基硅氧基)苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)吡啶-2-胺 (pre3) 的合成)

[0708] 在氩气氛下, 在化合物 (14) (90.0mg, 0.305mmol) 的二甲亚砷溶液 (2.58mL) 中, 添加咪唑 (72.6mg, 1.066mmol) 以及叔丁基二甲基氯硅烷 (73.5mg, 0.489mmol) 并搅拌过夜。在反应液中加入水, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗净, 用无水硫酸钠干燥后, 在减压下蒸馏除去溶剂。通过以柱层析 (展开剂: 氯仿 \rightarrow 氯仿 / 甲醇 = 100/7) 将残渣精制而获得 52mg 的标题化合物。

[0709] pre3: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.04 (d, J = 2.29Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.07Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.70Hz, 2.29Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.29Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 15.57Hz, 10.08Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.70Hz, 2.75Hz, 1H), 6.88-6.96 (m, 1H), 6.86 (d, J = 15.57Hz, 1H), 6.85 (d, J = 15.57Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.70Hz, 1H), 6.35 (s, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.23 (s, 6H)

[0710] (合成实施例 32)

[0711] (2-((1E, 3E)-4-(4-(二甲基氨基)苯基)丁-1,3-二烯基)-3-乙基-6-羟基苯并[d]噻唑-3-酮 (pre6) 的合成)

[0712] 用与上述合成实施例 5 以及 PBB5 的合成方法类似的方法来合成。

[0713] (合成实施例 33)

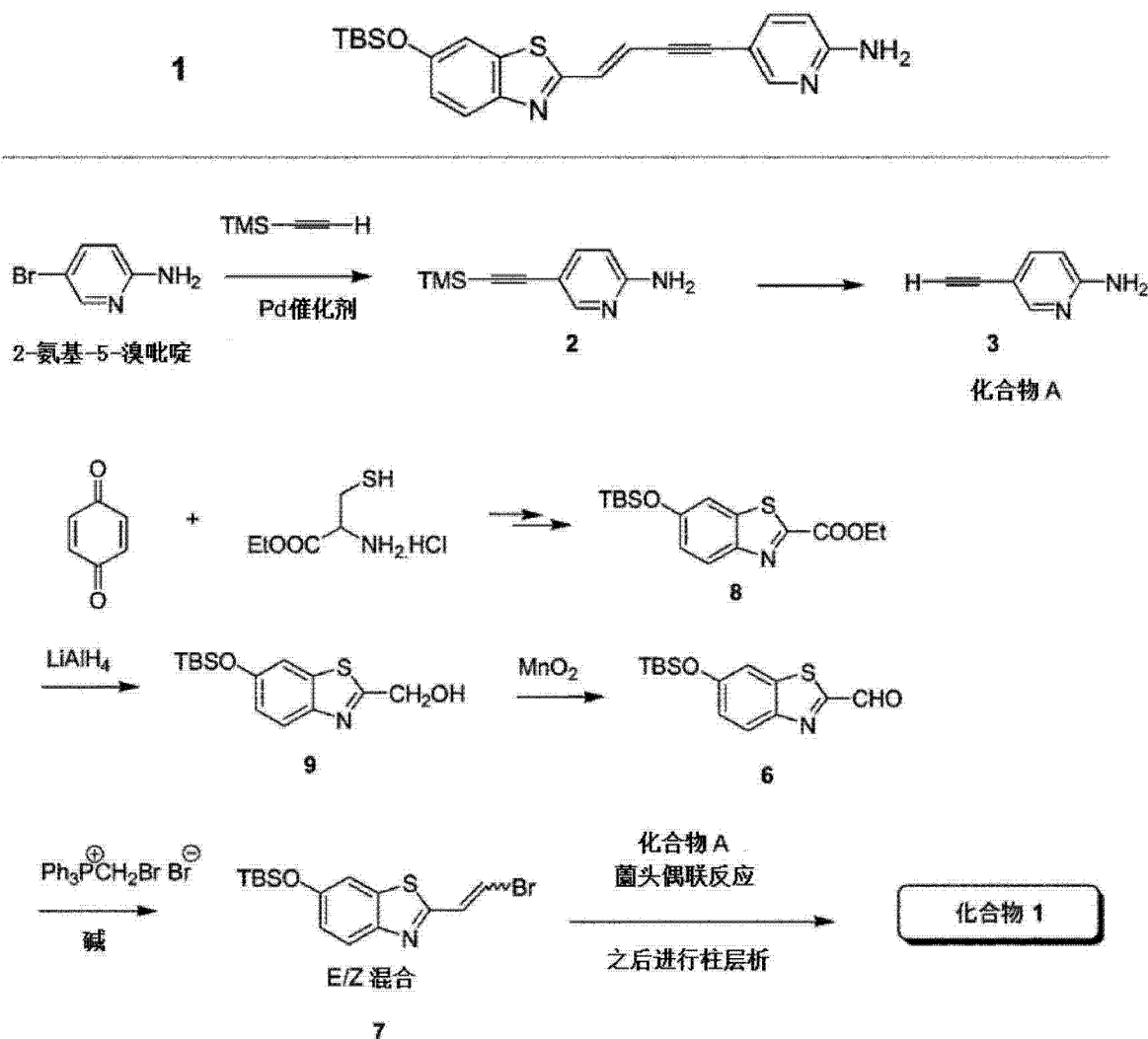
[0714] ((E)-5-(4-(6-(叔丁基二甲基硅氧基)苯并[d]噻唑-2-基)丁-3-烯-1-炔基)吡啶-2-胺 (pre11) 的合成)

[0715] 依照下列合成流程图合成 pre11。

[0716] [化 65]

[0717]

合成流程图



[0718] (步骤 1: 6-(叔丁基二甲基硅氧基)苯并噻唑-2-羧酸乙酯 (8) 的合成)

[0719] 在 6-羟基苯并噻唑-2-羧酸乙酯 (1.27g, 5.69mmol) 以及咪唑 (0.5g, 7.34mmol) 的 DMF (10mL) 溶液中加入叔丁基二甲基氯硅烷 (0.94g, 6.2mmol) 的 DMF (3mL) 溶液, 于室温搅拌 16 小时后加入水, 并用乙酸乙酯萃取。将萃取液水洗后用无水硫酸钠干燥, 在减压下蒸馏除去溶剂。将获得的残渣以硅胶柱层析精制, 获得作为褐色液体的 6-(叔丁基二甲基硅氧基)苯并噻唑-2-羧酸乙酯 (0.97g, 2.9mmol)。

[0720] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.09 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.8\text{Hz}$, 2.4Hz), 4.54 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 1.48 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.25 (s, 6H)

[0721] (步骤 2: [6-(叔丁基二甲基硅氧基)苯并噻唑-2-基]甲醇 (9) 的合成)

[0722] 将氢化铝锂 (87mg, 2.3mmol) 的 THF (20mL) 溶液冷却于 -15°C , 滴下 6-(叔丁基二甲基硅氧基) 苯并噻唑-2-羧酸乙酯 (0.77g, 2.3mmol) 的 THF (10mL) 溶液。于同温度搅拌约 1 小时后加入氢化铝锂 (72.5mg, 1.91mmol), 并且搅拌 30 分钟。加入水 (0.16mL) 并短暂搅拌后加入 5M 氢氧化钠水溶液 (0.16mL) 接着加入水 (0.48mL), 搅拌后使用硅藻土将不溶物滤去。将滤液在减压下浓缩, 以硅胶柱层析将残渣精制, 获得作为褐色液体的 [6-(叔丁基二甲基硅氧基) 苯并噻唑-2-基] 甲醇 (0.22g, 0.74mmol)。

[0723] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.84 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.8\text{Hz}$, 2.4Hz), 5.05 (br s, 2H) 2.78 (br s, 1H), 1.03 (s, 9H), 0.25 (s, 6H)

[0724] (步骤 3 :6-(叔丁基二甲基硅氧基) 苯并噻唑-2-羧醛 (6) 的合成)

[0725] 在 [6-(叔丁基二甲基硅氧基) 苯并噻唑-2-基] 甲醇 (0.22g, 0.74mmol) 的二氯甲烷 (30mL) 溶液中加入二氧化锰粉末 (1.2g) 于 40°C 搅拌 2.5 小时, 于室温搅拌 16 小时。使用硅藻土滤去不溶物, 将滤液在减压下浓缩。以硅胶柱层析将获得的残渣精制, 获得作为褐色液体的 6-(叔丁基二甲基硅氧基) 苯并噻唑-2-羧醛 (71.0mg, 0.242mmol)。

[0726] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 10.11 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.8\text{Hz}$, 2.4Hz), 1.01 (s, 9H), 0.27 (s, 6H)

[0727] (步骤 4 :2-[(E)-2-溴乙烯基]-6-(叔丁基二甲基硅氧基) 苯并噻唑 (7) 的合成)

[0728] 将 (溴甲基) 三苯基溴化磷 (48.2mg, 0.11mmol) 悬浮于 THF (含有作为安定剂的 BHT, 3mL), 冷却于 -78°C 加入正丁基锂 (1.6M 己烷溶液, 0.15mL), 并搅拌 1 小时。其次加入 6-(叔丁基二甲基硅氧基) 苯并噻唑-2-羧醛 (20.2mg, 0.0688mmol) 的 THF (2mL) 溶液, 于 -78°C 搅拌约 30 分钟, 于 0°C 搅拌约 1.5 小时。在反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (3mL) 搅拌 10 分钟, 加入水、乙酸乙酯并分液。将有机层用饱和食盐水洗净后用无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩后以硅胶柱层析精制而获得作为黄色液体的 2-[(E)-2-溴乙烯基]-6-(叔丁基二甲基硅氧基) 苯并噻唑与 BHT 的混合物 (7.0mg)。若由 $^1\text{H-NMR}$ 的信号强度比算出 BHT 与标题化合物的含量, 则推测标题化合物含有约 5.5mg (0.015mmol)。

[0729] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.84 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J = 14.0\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J = 14.0\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.8\text{Hz}$, 2.4Hz), 1.00 (s, 9H), 0.26 (s, 6H)

[0730] (步骤 5 : (E)-5-(4-(6-(叔丁基二甲基硅氧基) 苯并噻唑-2-基)-3-丁烯-1-炔基) 吡啶-2-胺 (1) 的合成)

[0731] 将 2-[(E)-2-溴乙烯基]-6-(叔丁基二甲基硅氧基) 苯并噻唑与 BHT 的混合物 (18.1mg, 含有 13.5mg 的 2-[(E)-2-溴乙烯基]-6-(叔丁基二甲基硅氧基) 苯并噻唑)、2-氨基-5-乙炔基吡啶 (8.7mg, 0.074mmol)、碘化亚铜 (0.7mg) 以及双(三苯基磷)二氯化钡 (2mg) 加入到 THF (1mL) 与三乙胺 (1mL) 的混合液中, 于 70°C 搅拌 4 小时。加入乙酸乙酯后将不溶物滤去, 将滤液在减压下浓缩后以硅胶柱层析精制而获得作为黄褐色非晶形固体的标题化合物与其 (Z)-异构体的混合物 (9.4mg)。E/Z = 约 85/15 ($^1\text{H-NMR}$)。

[0732] pre11 : $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.24 (br d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.4\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.26 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 6.98 (dd, $J = 8.8\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.73 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 6.47 (dd, $J = 8.4\text{Hz}$, 0.

4Hz), 4.70(s, 2H), 1.01(s, 9H), 0.23(s, 6H)

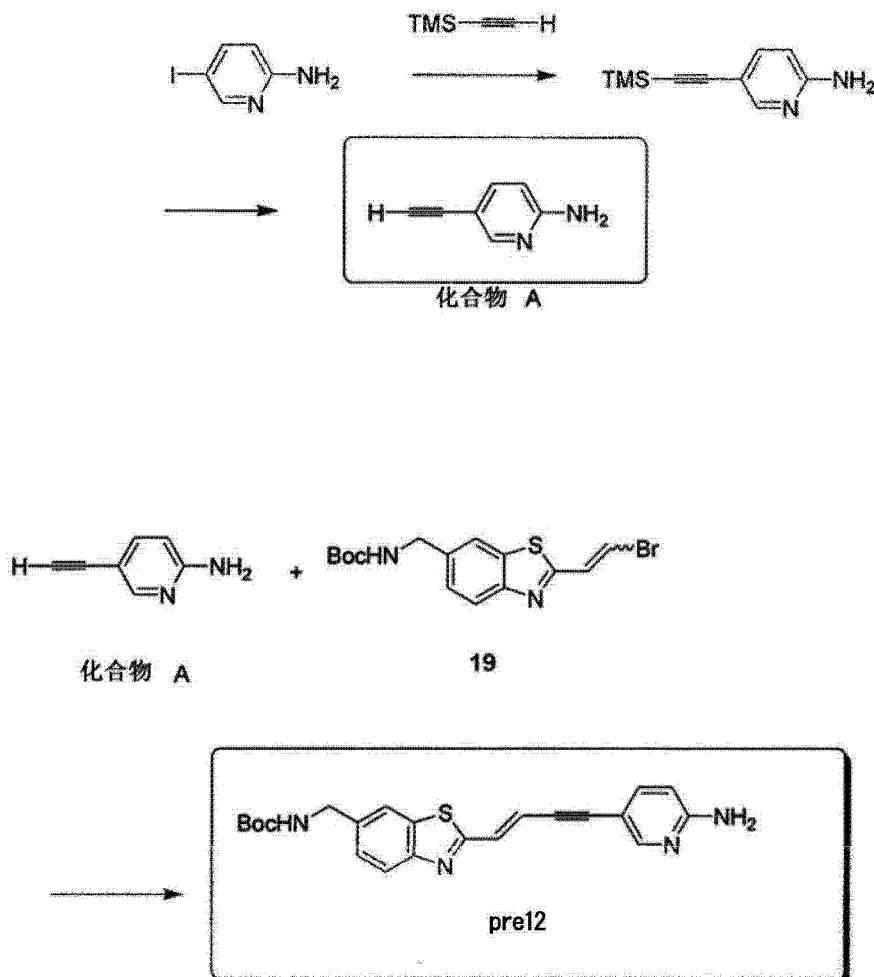
[0733] (合成实施例 34)

[0734] ((E)-叔丁基(2-(4-(6-氨基吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-基)氨基甲酸甲酯(pre12)的合成)

[0735] 依照下列合成流程图合成 pre12。

[0736] [化 66]

[0737]



[0738] 由 2-氨基-5-碘吡啶, 如上述流程图所示地合成 2-氨基-5-乙炔基吡啶 (化合物 A)。

[0739] 由 2-氨基-5-乙炔基吡啶 (化合物 A) (0.14g, 1.2mmol) 与 2-((E)-2-溴乙烯基)-6-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯并噻唑 (0.22g, 0.60mmol), 以与上述合成实施例 33 的步骤 5 同样的次序获得标题化合物 (181.7mg, 0.447mmol)。

[0740] Pre12: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.25(d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.94(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.77(br s, 1H), 7.53(dd, $J = 8.8\text{Hz}$, 2.4Hz, 1H), 7.39(br d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.17(d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 6.83(d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 6.47(dd, $J = 8.8\text{Hz}$, 0.8Hz, 1H), 4.9(br, 1H), 4.66(s, 2H), 4.44(br d, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 1.47(s, 9H)

[0741] (合成实施例 35-1)

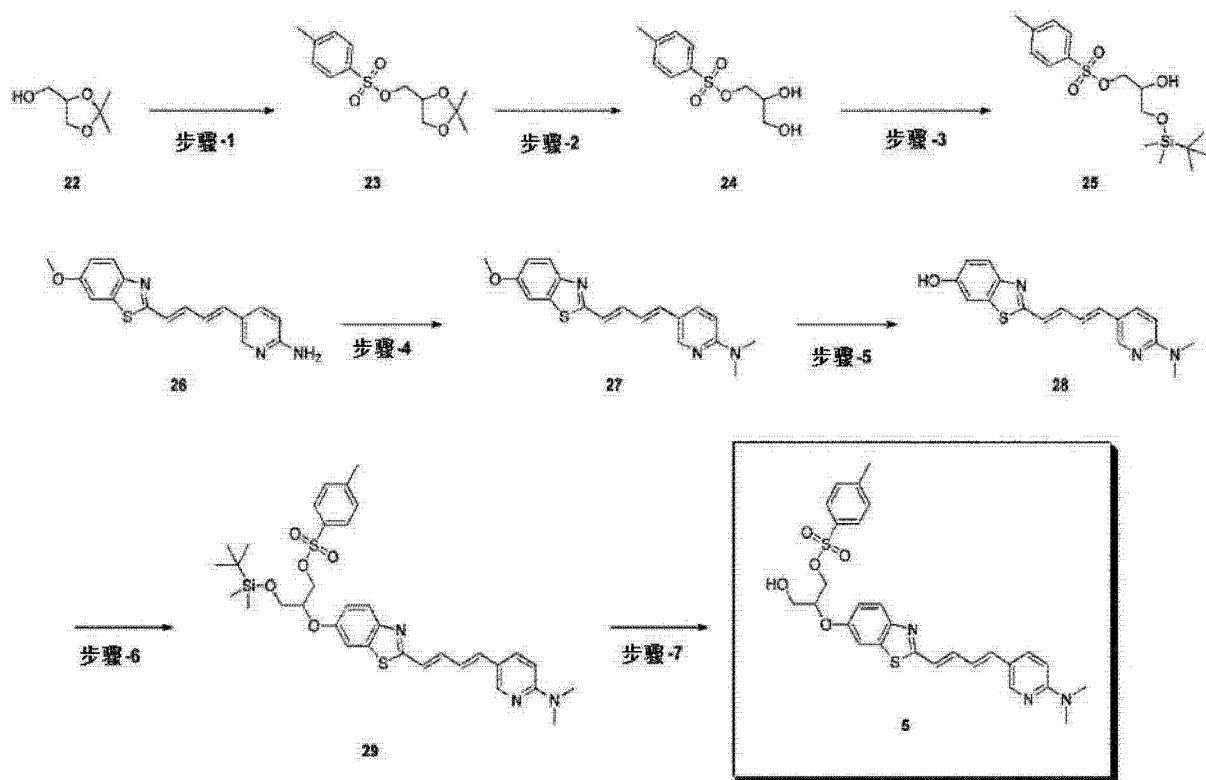
[0742] (2-(2-((1E, 3E)-4-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1, 3-二烯基)苯并[d]

噻唑-6-基氧基)-2-羟基甲基-乙基-4-甲基苯磺酸酯的合成)

[0743] [化67]

[0744]

合成流程图



[0745] (步骤1:化合物(23)的合成)

[0746] 在氩气氛下,在2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲醇(22)(1322mg,10.0mmol)的二氯甲烷溶液(10mL)中加入吡啶(7910mg,100.0mmol)并冰浴后,加入对甲苯磺酰基氯(2860mg,15.0mmol)以及N,N-二甲基氨基吡啶(12mg,0.10mmol)搅拌。原料消失后,在反应液中加入水,并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐酸水溶液、碳酸氢钠水溶液以及饱和食盐水洗净,用无水硫酸钠干燥后,通过在减压下蒸馏除去溶剂而获得2560mg的标题化合物(23)。

[0747] (步骤2:化合物(24)的合成)

[0748] 在化合物(23)(1432mg,5.00mmol)的甲醇溶液(7.5mL)中加入4N盐酸/二氧六环(2.5mL)搅拌。原料消失后,在减压下蒸馏除去反应液,通过以柱层析(展开剂:庚烷/乙酸乙酯=1/4→乙酸乙酯)将残渣精制而获得标题化合物(24)1027mg。

[0749] (步骤3:化合物(25)的合成)

[0750] 在氩气氛下,在化合物(24)(985mg,4.00mmol)的四氢呋喃溶液(4.0mL)中加入咪唑(272mg,4.00mmol)冰浴。在反应液中滴下叔丁基二甲基氯硅烷(603mg,4.00mmol)的四氢呋喃溶液(4.0mL)。原料消失后,在反应液中加入水并用乙酸乙酯萃取有机层萃取。将有机层用水以及饱和食盐水洗净,用无水硫酸钠干燥后,在减压下蒸馏除去溶剂。通过以柱层析(展开剂:庚烷/乙酸乙酯=7/1→4/1)将残渣精制而获得1182mg的标题化合物(25)。

[0751] (步骤4:化合物(27)的合成)

[0752] 在氩气氛下,将化合物(26)(以上一次的试制报告书合成)(696mg, 2.25mmol)的N,N-二甲基甲酰胺溶液(11mL)冰浴后,添加氢氧化钠(60%油, 360mg, 9.00mmol)。将反应液升温至室温搅拌30分钟。将反应液冰浴,并添加碘甲烷(1277mg, 9.00mmol)后,将反应液升温至室温。原料消失后,将反应液加入到水中搅拌并滤取沉淀物。通过以柱层析(展开剂:氯仿→氯仿/甲醇=99/1)将过滤物精制而获得554mg的标题化合物(27)。

[0753] (步骤5:化合物(28)的合成)

[0754] 在氩气氛下,将化合物(27)(550mg, 1.63mmol)的二氯甲烷溶液(13mL)冷却至-70℃后,滴下三溴化硼(1.0M二氯甲烷溶液, 16.3mL, 16.30mmol)。将反应液升温至9℃,并搅拌过夜。将反应液冰浴,并加入氢氧化钠水溶液进行中和后,在减压下蒸馏除去有机层。通过滤取沉淀物并用水洗净后,在减压下干燥而获得484mg的标题化合物(28)。

[0755] (步骤6:化合物(29)的合成)

[0756] 在氩气氛下,在化合物(28)(323mg, 1.00mmol)的四氢呋喃溶液(10.0mL)中加入化合物(25)(721mg, 2.00mmol)以及三苯膦(525mg, 2.00mmol)并冰浴。在反应液中滴下偶氮二羧酸二异丙酯(404mg, 2.00mmol)。将反应液于室温升温,搅拌过夜后,在减压下蒸馏除去反应液。通过以柱层析(展开剂:庚烷/乙酸乙酯=3/1→1/2)将残渣精制而获得270mg的标题化合物(29)。

[0757] (步骤7:化合物(5)的合成)

[0758] 在化合物(29)(200mg, 0.30mmol)的四氢呋喃溶液(4.5mL)中加入4N盐酸/二氧六环(1.5mL)并搅拌。原料消失后,将反应液冰浴,用碳酸氢钠水溶液进行中和后,用乙酸乙酯萃取反应液。将有机层用水以及饱和食盐水洗净,用无水硫酸钠干燥后,在减压下蒸馏除去溶剂。通过以柱层析(展开剂:庚烷/乙酸乙酯=1/1→1/4)将残渣精制而获得134mg的标题化合物(5)。

[0759] 化合物(5):¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm:8.21(d, J = 2.29Hz, 1H), 7.79(dd, J = 9.16Hz, 2.29Hz, 1H), 7.75(d, J = 9.16Hz, 1H), 7.73(d, J = 8.24Hz, 2H), 7.52(d, J = 2.75Hz, 1H), 7.39(d, J = 8.24Hz, 2H), 7.31(dd, J = 14.78Hz, 10.08Hz, 1H), 6.85-7.06(m, 4H), 6.70(d, J = 9.16Hz, 1H), 5.07(t, J = 5.50Hz, 1H), 4.53-4.60(m, 1H), 4.20-4.35(m, 2H), 3.52-3.63(m, 2H), 3.07(s, 6H), 2.35(s, 3H)

[0760] (合成实施例35-2)

[0761] 3-(2-((1E, 3E)-4-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1, 3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙基 4-甲基苯磺酸酯(pre21)的合成

[0762] 能够通过上述合成实施例35-1同样的方法来合成pre21。

[0763] (合成实施例36)

[0764] (E)-3-(2-(4-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙基 4-甲基苯磺酸酯(pre22)的合成

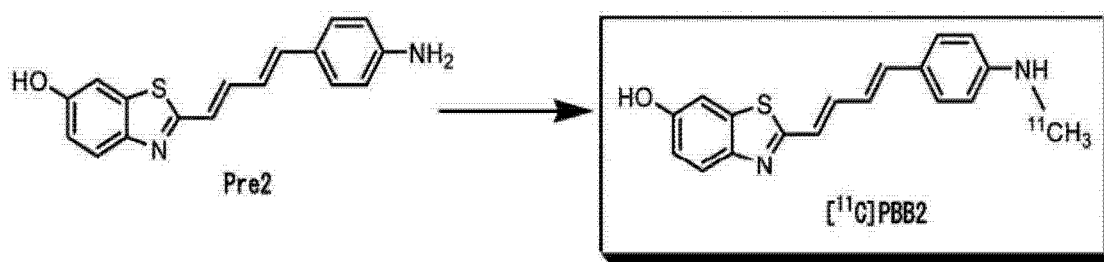
[0765] 能够通过上述合成实施例22~25类似的方法来合成。

[0766] (合成实施例37)

[0767] 叔丁基 5-((1E, 3E)-4-(6-(乙氧基甲氧基)苯并[d]噻唑-2-基)丁-1, 3-二烯基)-6-硝基吡啶-2-基(甲基)氨基甲酸酯(pre23)的合成

- [0768] 能够通过上述合成实施例 22 ~ 25 类似的方法来合成。
- [0769] (合成实施例 38)
- [0770] (E)-叔丁基 5-(4-(6-(乙氧基甲氧基)苯并[d]噻唑-2-基)丁-3-烯-1-炔基)-6-硝基吡啶-2-基(甲基)氨基甲酸酯(pre24)的合成
- [0771] 能够通过上述合成实施例 22 ~ 25 类似的方法来合成。
- [0772] (合成实施例 39)
- [0773] 叔丁基 5-((1E, 3E)-4-(5-(乙氧基甲氧基)苯并呋喃-2-基)丁-1, 3-二烯基)-6-硝基吡啶-2-基(甲基)氨基甲酸酯(pre25)的合成
- [0774] 能够通过上述合成实施例 22 ~ 25 类似的方法来合成。
- [0775] (合成实施例 40)
- [0776] (E)-叔丁基 5-(4-(5-(乙氧基甲氧基)苯并呋喃-2-基)丁-3-烯-1-炔基)-6-硝基吡啶-2-基(甲基)氨基甲酸酯(pre26)的合成
- [0777] 能够通过上述合成实施例 22 ~ 25 类似的方法来合成。
- [0778] (放射性同位素标记化合物的合成)
- [0779] (合成实施例 41)
- [0780] (4-((1E, 3E)-4-(苯并[d]噻唑-2-基)丁-1, 3-二烯基)-N-[¹¹C]甲基-N-甲基苯胺([¹¹C]PBB1)的合成)
- [0781] 通过与下述合成实施例 42 以及 43 所示的同样的方法来合成 [¹¹C]PBB1。
- [0782] (合成实施例 42)
- [0783] (2-((1E, 3E)-4-(4-([¹¹C]甲基氨基)苯基)丁-1, 3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-醇([¹¹C]PBB2)的合成)
- [0784] [化 68]
- [0785]

合成流程图



[0786] 将三氟甲磺酸 [¹¹C] 甲酯于室温加入到含有 2-((1E, 3E)-4-(4-氨基苯基)丁-1, 3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-醇(pre2) (0.5 ~ 0.8mg) 的丙酮(500mL) 溶液中。在氮气氛围下, 于 80℃ 除去丙酮并加入 70% 乙腈水溶液(800 μL)。将混合液移至 HPLC 精制用容器(HPLC: CAPCELL PAK C18 柱, 10mm×250mm, SHISEIDO; 移动相, 乙腈/水/三乙胺=700/300/1, 6mL/分钟)。将相当于 [¹¹C]PBB2 的部份(fraction), 回收至乙醇(300 μL) 中含有 25% 抗坏血酸(100 μL) 以及 Tween80(75 μL) 的烧瓶中, 在减压下蒸馏除去溶剂。将残渣溶解于生理食盐水(3mL, pH7.4), 作为注射溶液, 获得 [¹¹C]PBB2(640-1340GBq)。

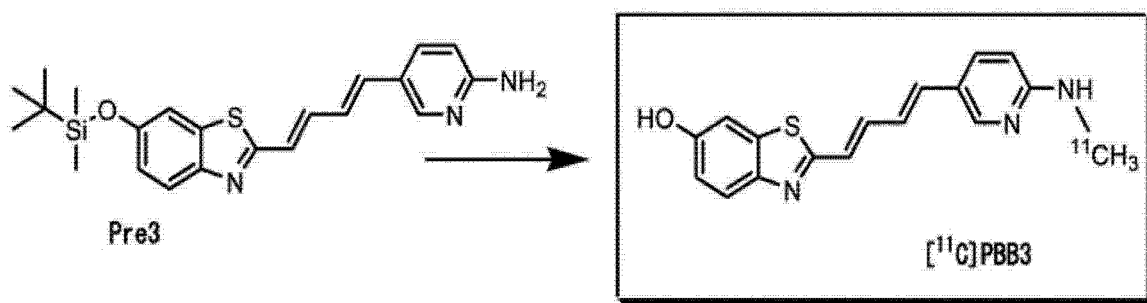
[0787] (合成实施例 43)

[0788] (2-((1E, 3E)-4-(6-([¹¹C] 甲基氨基) 吡啶-3-基) 丁-1, 3-二烯基) 苯并[d] 噻唑-6-醇 ([¹¹C]PBB3) 的合成)

[0789] [化 69]

[0790]

合成流程图



[0791] 将碘 [¹¹C] 甲烷于室温加到含有 5-((1E, 3E)-4-(6-(叔丁基二甲基硅氧基) 苯并[d] 噻唑-2-基) 丁-1, 3-二烯基) 吡啶-2-胺 (pre3) (1.5 ~ 2mg) 以及氢氧化钾 (10mg) 的 DMSO (300 μL) 溶液中。将反应混合液加热到 125°C 并维持 5 分钟。将反应容器冷却后, 加入四正丁基氟化铵水合物 (5mg) 的水溶液 (600 μL), 除去保护基。之后, 加入 HPLC 溶剂 (500 μL)。将混合液移至 HPLC 精制用容器中 (HPLC: CAPCELL PAK C18 柱, 10mm × 250mm, 乙腈 / 50mM 甲酸铵 = 4/6, 6mL / 分钟)。将相当于 [¹¹C]PBB3 的部份, 回收至乙醇 (300 μL) 中含有 25% 抗坏血酸 (100 μL) 以及 Tween80 (75 μL) 的烧瓶中, 在减压下蒸馏除去溶剂。将残渣溶解于生理食盐水 (3mL, pH7.4), 作为注射溶液, 获得 [¹¹C]PBB3 (970-1990GBq)。

[0792] (合成实施例 44)

[0793] (2-((1E, 3E)-4-(6-([¹¹C] 甲基氨基) 吡啶-3-基) 丁-1, 3-二烯基) 苯并[d] 噻唑-5, 6-二醇 ([¹¹C]PBB4) 的合成)

[0794] 通过与上述合成实施例 42 以及 43 所示的同样的方法来合成 [¹¹C]PBB4。

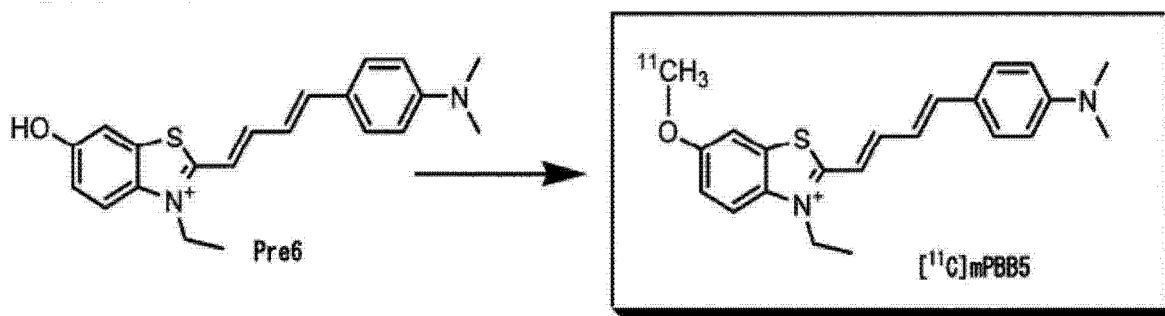
[0795] (合成实施例 45)

[0796] (2-((1E, 3E)-4-(4-(二甲基氨基) 苯基) 丁-1, 3-二烯基)-3-乙基-6-[¹¹C] 甲氧基苯并[d] 噻唑-3-鎓 ([¹¹C]mPBB5) 的合成)

[0797] [化 70]

[0798]

合成流程图



[0799] 将碘 [¹¹C] 甲烷于 -15 °C 加到含有 2-((1E, 3E)-4-(4-(二甲基氨基)苯基)丁-1, 3-二烯基)-3-乙基-6-羟基苯并[d]噻唑-3-酮 (pre6) (0.8 ~ 0.9mg) 以及氢化钠 (0.3mg) 的 DMF (300 μL) 溶液中。将反应混合液加热到 80 °C 并维持 5 分钟。加入 60% 甲醇水溶液 (800 μL), 移至 HPLC 精制用容器中 (HPLC: CAPCELL PAK C18 柱, 10mm×250mm, 移动层, 甲醇/水/三氟乙酸=600/400/0.1, 4mL/分钟)。将相当于 [¹¹C]mPBB5 的部份, 回收至乙醇 (300 μL) 中含有 25% 抗坏血酸 (100 μL) 以及 Tween80 (75 μL) 的烧瓶中, 在减压下蒸馏除去溶剂。将残渣溶解于生理食盐水 (3mL, pH7.4), 作为注射溶液, 获得 [¹¹C]mPBB5 (300-560GBq)。

[0800] (合成实施例 46)

[0801] ((E)-2-(4-(4-(N-[¹¹C] 甲基-N-甲基氨基)苯基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇 ([¹¹C]PBB2.1) 的合成)

[0802] 通过与上述合成实施例 42 以及 43 所示的同样的方法, 由 Pre7 合成 [¹¹C]PBB2.1。

[0803] (合成实施例 47)

[0804] ((E)-2-(4-(4-([¹¹C] 甲基氨基)苯基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇 ([¹¹C]PBB2.2) 的合成)

[0805] 通过与上述合成实施例 42 以及 43 所示的同样的方法, 由 Pre8 合成 [¹¹C]PBB2.2。

[0806] (合成实施例 48)

[0807] ((E)-2-(4-(6-(N-[¹¹C] 甲基-N-甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇 ([¹¹C]PBB3.1) 的合成)

[0808] 通过与上述合成实施例 42 以及 43 所示的同样的方法来合成 [¹¹C]PBB3.1。

[0809] (合成实施例 49)

[0810] ((E)-2-(4-(6-([¹¹C] 甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇 ([¹¹C]PBB3.2) 的合成)

[0811] 通过与上述合成实施例 42 以及 43 所示的同样的方法, 由 Pre11 合成 [¹¹C]PBB3.2。

[0812] (合成实施例 50)

[0813] ((E)-5-(4-(6-(氨基)苯并[d]噻唑-2-基)丁-3-烯-1-炔基)-N-[¹¹C] 甲基吡啶-2-胺 ([¹¹C]PBB3.2N) 的合成)

[0814] 通过与上述合成实施例 42 以及 43 所示的同样的方法, 由 Pre12 合成 [¹¹C]PBB3.2N。

[0815] (合成实施例 51)

[0816] (2-((1E, 3E)-4-(4-氨基苯基)丁-1, 3-二烯基)-6-[¹¹C] 甲氧基苯并[d]噻唑-5-醇 ([¹¹C]Core1-4) 的合成)

[0817] 通过与上述合成实施例 45 所示的同样的方法来合成 [¹¹C]Core1-4。

[0818] (合成实施例 52)

[0819] (N-(4-((1E, 3E)-4-(5-甲氧基-6-[¹¹C] 甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1, 3-二烯基)苯基)乙酰胺 ([¹¹C]Core1-5) 的合成)

[0820] 通过与上述合成实施例 45 所示的同样的方法来合成 [¹¹C]Core1-5。

[0821] (合成实施例 53)

[0822] (3-(4-((1E, 3E)-4-(5-甲氧基-6-[¹¹C] 甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1, 3-二

烯基) 苯基氨基) 丙-1-醇 (^{11}C Core1-11) 的合成)

[0823] 通过与上述合成实施例 45 所示的同样的方法来合成 ^{11}C Core1-11。

[0824] (合成实施例 54)

[0825] (4-((1E, 3E)-4-(5-甲氧基-6- ^{11}C 甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1, 3-二烯基)-N-异丙基苯胺 (^{11}C Core1-15) 的合成)

[0826] 通过与上述合成实施例 45 所示的同样的方法来合成 ^{11}C Core1-15。

[0827] (合成实施例 55)

[0828] (4-((1E, 3E)-4-(5-甲氧基-6- ^{11}C 甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1, 3-二烯基)-N-(庚-1, 6-二烯-4-基)苯胺 (^{11}C Core1-20) 的合成)

[0829] 通过与上述合成实施例 45 所示的同样的方法来合成 ^{11}C Core1-20。

[0830] (合成实施例 56)

[0831] (N-(5-((1E, 3E)-4-(5-甲氧基-6- ^{11}C 甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1, 3-二烯基)吡啶-2-基)乙酰胺 (^{11}C Core2-9) 的合成)

[0832] 通过与上述合成实施例 45 所示的同样的方法来合成 ^{11}C Core2-9。

[0833] (合成实施例 57)

[0834] (3-(5-((1E, 3E)-4-(5-甲氧基-6- ^{11}C 甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1, 3-二烯基)吡啶-2-基氨基)丙-1-醇 (^{11}C Core2-10) 的合成)

[0835] 通过与上述合成实施例 45 所示的同样的方法来合成 ^{11}C Core2-10。

[0836] (合成实施例 58)

[0837] (N,N-二烯丙基-5-((1E, 3E)-4-(5-甲氧基-6- ^{11}C 甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1, 3-二烯基)吡啶-2-胺 (^{11}C Core2-14) 的合成)

[0838] 通过与上述合成实施例 45 所示的同样的方法来合成 ^{11}C Core2-14。

[0839] (合成实施例 59-1)

[0840] (1- ^{18}F 氟-2-(2-((1E, 3E)-4-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1, 3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)-羟基甲基-乙烷 (^{18}F F0-PBB3 类似物) 的合成)

[0841] 能够由 F0-PBB3 类似物的合成中间产物(参照表 2)来合成 ^{18}F F0-PBB3 类似物。

[0842] (合成实施例 59-2)

[0843] (1- ^{18}F 氟-3-(2-((1E, 3E)-4-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1, 3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)丙-2-醇 (^{18}F F0-PBB3) 的合成)

[0844] 能够由 Pre21 合成 ^{18}F F0-PBB3。

[0845] (合成实施例 60)

[0846] ((E)-1- ^{18}F 氟-3-(2-(4-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)丙-2-醇 (^{18}F F0-PBB3. 2) 的合成)

[0847] 能够由 Pre22 合成 ^{18}F F0-PBB3. 2。

[0848] (合成实施例 61)

[0849] (2-((1E, 3E)-4-(2- ^{18}F 氟-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1, 3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-醇 (^{18}F F1-PBB3) 的合成)

[0850] 能够由 Pre23 合成 ^{18}F F0-PBB3. 2。

[0851] (合成实施例 62)

[0852] (E)-2-(4-(2-[¹⁸F] 氟 -6-(甲基氨基) 吡啶 -3- 基) 丁 -1- 烯 -3- 炔基) 苯并 [d] 噻唑 -6- 醇 ([¹⁸F]F1-PBB3. 2) 的合成)

[0853] 能够由 Pre24 合成 [¹⁸F]F1-PBB3. 2。

[0854] (合成实施例 63)

[0855] (2-((1E, 3E)-4-(2-[¹⁸F] 氟 -6-(甲基氨基) 吡啶 -3- 基) 丁 -1, 3- 二烯基) 苯并呋喃 -5- 醇 ([¹⁸F]F1-PBBf3) 的合成)

[0856] 能够由 Pre25 合成 [¹⁸F]F1-PBBf3。

[0857] (合成实施例 64)

[0858] (E)-2-(4-(2-[¹⁸F] 氟 -6-(甲基氨基) 吡啶 -3- 基) 丁 -1- 烯 -3- 炔基) 苯并呋喃 -5- 醇 ([¹⁸F]F1-PBBf3. 2) 的合成)

[0859] 能够由 Pre26 合成 [¹⁸F]F1-PBBf3. 2。

[0860] (合成实施例 65)

[0861] (2-((1E, 3E)-4-(6-(N-[¹¹C] 甲基 -N- 甲基氨基) 吡啶 -3- 基) 丁 -1, 3- 二烯基) 喹啉 -6- 醇 ([¹¹C]PBQ3. 0) 的合成)

[0862] 通过与上述合成实施例 42 以及 43 所示的同样的方法来合成 [¹¹C]PBQ3. 0。

[0863] (合成实施例 66)

[0864] (2-((1E, 3E)-4-(6-([¹¹C] 甲基氨基) 吡啶 -3- 基) 丁 -1, 3- 二烯基) 喹啉 -6- 醇 ([¹¹C]PBQ3) 的合成)

[0865] 通过与上述合成实施例 42 以及 43 所示的同样的方法来合成 [¹¹C]PBQ3。

[0866] (合成实施例 67)

[0867] (E)-2-(4-(6-(N-[¹¹C] 甲基 -N- 甲基氨基) 吡啶 -3- 基) 丁 -1- 烯 -3- 炔基) 喹啉 -6- 醇 ([¹¹C]PBQ3. 1) 的合成)

[0868] 通过与上述合成实施例 42 以及 43 所示的同样的方法来合成 [¹¹C]PBQ3. 1。

[0869] (合成实施例 68)

[0870] (E)-2-(4-(6-([¹¹C] 甲基氨基) 吡啶 -3- 基) 丁 -1- 烯 -3- 炔基) 喹啉 -6- 醇 ([¹¹C]PBQ3. 2) 的合成)

[0871] 通过与上述合成实施例 42 以及 43 所示的同样的方法来合成 [¹¹C]PBQ3. 2。

[0872] (生物学的实施例)

[0873] (化合物以及试剂)

[0874] 由 Doujindo 公司购入 BSB 以及 FSB。由 ABX 公司购入 PIB 以及 FDDNP。由 Sigma-Aldrich 公司购入二甲基氨基 - 苯乙烯基 - 苯并噻唑以及硫代黄素 -T。由 Waldeck 公司购入硫代黄素 -S。BF-227、BF-158、THK523 以及 BF-189 (N- 甲基 -4-[6-(喹啉 -2- 基) 己 -1, 3, 5- 三烯基] 苯胺) 则是接受由东北大学的提供。由 Sigma-Aldrich 公司购入包含有 PBB5、BTA-1、BF-170 以及姜黄素的其他 β 折叠键合化合物。商业性购入包含有花菁 (cyanine)、吡啶、吡啶盐、苯并噻唑、恶嗪、硫基以及多酚的潜在性淀粉样蛋白配体。由 Sigma-Aldrich 公司购入二甲亚砜 (DMSO)。商业性购入其他化学试剂。

[0875] (动物模型)

[0876] 通过小鼠普里昂蛋白质启动子 (PrP) 所驱动, 且具有 FTDP-17P301S 变异的人类 T34 (具有 1 个 N- 末端插入的 4 重复 Tau 异构体) 的异型 Tg 小鼠 (亦称为 PS19 小鼠) 是

接受由宾夕法尼亚大学的提供。将 PS19 小鼠与 C57BL/6 背景品系回交。PS19 小鼠请参照 Yoshiyama, Y. et al. Synapse loss and microglial activation precede tangles in a P301S tauopathy mouse model. *Neuron* 53, 337-351 (2007).。将全部的小鼠依照「National Research Council's Guide for the Care and Use of Laboratory Animals」以及本案发明人等的施設指南来进行管理以及处理。本动物实验操作程序为经由放射线医学综合研究所的动物实验委员会 (Animal Ethics Committees) 所认证。

[0877] (解剖脑组织)

[0878] 通过对阿尔茨海默症 (AD) 患者、尼曼匹克症患者、进行性核上眼神经麻痹症患者、大脑皮质基底核退化症患者、以及具有泛素阳性 Tau 阴性内含物的额颞叶变性症患者进行剖检而获得死后人脑。将组织在 10% 中性缓冲福尔马林中固定, 埋入石蜡块里。并且, 从小鼠采取脑, 在含有 4% 多聚甲醛的磷酸缓冲液中固定。将该组织样品用含有 30% 蔗糖的磷酸缓冲液来冻结保护, 在冷冻切片机 (HM560 ; Carl Zeiss) 内切片。

[0879] (生物学的实施例 1)

[0880] (试管内荧光定量的结合分析法)

[0881] 通过将合成肽 (Peptide Institute) 于 37°C 培养 72 小时而获得 A β 40 纤维。将重组 T40 蛋白质, 通过与 0.1mg/ml 肝素同时在 37°C 培养 72 小时而纤维化。将合成 A β 肽 (Peptide Institute) 在磷酸缓冲生理食盐水 (PBS ; pH7.4) 中, 以最终浓度成为 100 μ M 的方式溶解, 并于 37°C 培养 72 小时。将获得的溶液稀释到 50 μ M, 加入等量的化合物 (0 ~ 0.5mM, 含有 1% DMSO 的 PBS)。使其在 37°C 反应 1 小时后, 对样品用微量盘分光计 (Safire ; Tecan) 进行评价。将人类 T40 表现于大肠菌 DE3 株并精制, 以 30mM Tris-HCl 缓冲液 (pH 7.5) 进行透析。将以逆相 HPLC 而分离的重组 Tau 蛋白质 (1mg/ml), 在含有肝素 (0.1mg/ml) 的 30mM Tris-HCl 缓冲液中, 于 37°C 自行聚合 72 小时。之后, 将 Tau 纤维 (1 μ M) 与等量的本申请发明的化合物加以反应, 与对 A β 40 的结合分析同样地进行评价。使用 Prism 软件 (GraphPad) 来进行关于荧光定量数据的结合饱和曲线以及参数估测法。

[0882] (结果)

[0883] 通过使用试管内所构筑的 A β 以及 Tau 纤维丝的荧光分析, 明确了 PBB1 以及 PBB5 对于 Tau 病变的高亲和性。

[0884] [表 3]

[0885] 表 : 对于合成 A β 肽以及重组 Tau 蛋白质聚合物的荧光以及结合特性

[0886]

化合物	λ_{ex} & λ_{em} (nm)		EC ₅₀ (nM)		EC ₅₀ (A β)/
	A β 40	T40	A β 40	T40	EC ₅₀ (Tau)
硫代黄素-T	445 & 495	445 & 485	1,463 \pm 459	818 \pm 231	1.8
PBB5	635 & 685	630 & 685	1,217 \pm 850	126 \pm 67	9.7
PBB1	440 & 565	515 & 565	4,109 \pm 764	402 \pm 352	10.2

[0887] 表中, λ_{ex} 以及 λ_{em} 为在结合于 A β 40 以及 T40 (由 441 个氨基酸残基所构成最长的 Tau 异构体) 聚合物的化合物的荧光显微镜测定中, 各自的最适激发以及检测波长。

EC₅₀ (平均 ±SE) 为饱和点中表示最大荧光强度减半的化合物的有效浓度。Aβ 40 原纤维的 EC₅₀ 对 T40 原纤维的 EC₅₀ 的比,表示于表中最右侧的字段。

[0888] (生物学的实施例 2)

[0889] (试管内以及活体外荧光显微镜测定、以及活体外多光子成像)

[0890] 将来自患者脑的 6 μm 石蜡切片以及小鼠脑的 20 μm 冷冻切片,于室温 1 小时,以溶解于 50%乙醇的 10⁻³% 化合物 (PIB、BF-158、FDDNP、BF-227、PBB1、PBB2、PBB3、PBB4、PBB5、姜黄素、FSB、硫代黄素 -S、或是 BF-189) 染色。使用非激光 (BZ-9000 ;Keyence Japan) 以及共聚焦激光 (FV-1000 ;Olympus) 显微镜,取得来自这些化合物的荧光信号的成像图像。在共聚焦成像中,将激发 / 发光波长 (nm) 针对各化合物,如下来进行优化: 405/420-520 (PBB3、FSB、PIB、BF-227、BF-158、FDDNP、硫代黄素 -S)、488/520-580 (PBB2、PBB4)、515/530-630 (PBB1、姜黄素)、以及 635/645-720 (PBB5、BF-189、DM-POTEB)。接着,为了抗原活性化,将试验样品以及邻接的切片以高压处理器处理,以 AT8 (Endogen) 以及抗 Aβ N3 (pE) (焦谷氨酸化 Aβ 3-x) 多株抗体进行免疫染色,并用该显微镜来解析。为了活体外成像,将 10 ~ 12 月龄的 PS19 以及非 Tg WT 小鼠,用 1.5% (v/v) 异氟烷麻醉,向尾静脉投与 1mg/kg PBB1 ~ 4、0.1mg/kg PBB5 或是 10mg/kg FSB。在投与 60 分钟后将该小鼠断头。将脑以及脊髓组织进行取样,在冷冻切片机 (HM560) 内切成 10 μm 厚度的薄片。将该切片使用显微镜成像,用 FSB 或是 AT8 标记,再用显微镜获得图像。

[0891] 如以下的方式进行活体外多光子成像。将溶解于含有 20% DMSO 的 100 μl 生理食盐水中的 1mg/kg PBB2 以及 PBB4,对 PS19 小鼠进行静脉内注射,投与 60 分钟后摘出脑以及脊髓。之后,将脊髓样品,使用多光子激光感光成像系统,通过来自脉冲激光 (Mai Tai ; Spectra-Physics) 以 800nm 激发而产生的双光子荧光来进行试验。检测波长设定在 540 ~ 590nm。

[0892] (结果)

[0893] 图 1 以及图 2 中,表示包含老人斑以及 Tau 病变的 AD 脑,以及具有 Tau 凝集所致的特征但缺乏老人斑的非 AD Tau 病变脑切片的荧光图像。在 AD 脑中,PBB1 ~ 5 强烈标记了 NFT、神经纤维网线 (neuropil threads)、以及老人斑周围的神经突起 (plaque neurite) (图 1),且强烈标记了尼曼匹克症中的匹克体 (Pick bodies) 和进行性核上眼神经麻痹症 (PSP) 以及大脑皮质基底核退化症 (CBD) 中的神经以及胶质原纤维病变等的非 AD Tau 病变的 Tau 聚集体 (图 2)。另一方面,PBB1 ~ 5 以外的化合物,该等标记并不充分 (图 1 以及图 2)。另外,现有的淀粉样蛋白色素硫代黄素 -S 以及 FSB,已知不易通过血脑屏障 (Zhuang, Z. P. 等的文献. Radioiodinated styrylbenzenes and thioflavins as probes for amyloid aggregates. J. Med. Chem. 44, 1905-1914(2001).)。

[0894] 在图 3A,表示经使用 PBB1 ~ 5 的 PS19 小鼠中的 NFT 状 Tau 内含物的试管内以及活体外标记的结果。与非 AD Tau 病变脑的 Tau 病变的荧光标记结果相同,PS19 小鼠的脑干以及脊髓中的 NFT 状内含物,虽然能被 PBB1 ~ 5 明确地辨识,但至今无法被在 PET 成像所使用的其他化合物辨识 (图 3A 的 a)。在活体外的标记中,FSB 虽然可见对于 PS19 小鼠的 Tau 蓄积物的结合 (图 3A 的 b),但为此必须要有高量的投与量。与这些观察结果一致,活体外样品的双光子激光扫描荧光显微镜检查的结果,显示 PS19 小鼠的脊髓区块受到 PBB2 以及 PBB4 标记 (图 3A 的 b 最底下)。上述所示的这些结果表示,PBB 化合物可充分通过血

脑屏障以及细胞膜。

[0895] 针对其他化合物,也进行与上述说明对 PBB1 ~ 5 所进行的实验同样的试管内实验,得到同样的结果。该结果显示于图 3B。

[0896] (生物学的实施例 3)

[0897] (小鼠活体中的 Tau 蓄积的非侵入性近红外荧光成像)

[0898] (活体内以及活体外脉冲激光扫描成像)

[0899] 使用小动物用荧光成像装置 (small animal-dedicated optical imager (eXplore Optix ;ART)) 来进行用异氟烷麻醉的 12 月龄非 Tg WT 以及 Tau Tg 小鼠的非侵入性扫描。通过 635-nm 脉冲激光二极管 (激光输出为 25 ~ 125mW, 根据各实验进行调节 ;激光重复比例为 80MHz ;脉冲宽度为 ~ 100ps) 来产生荧光,通过 650-nm 长波通滤光片以及高速响应光电倍增管来检测。在各个实验,每次都通过底座的精密垂直移动以及侧面照相机将头部上面与检测器的间的距离保持一定。将溶解于含有 20% DMSO 的 100 μ l 中的 0.1mg/kgPBB5, 对小鼠进行静脉内注射,以 1.0mm 的步宽以及每次扫描位置 0.1 ~ 0.3 秒的 TPSF 积分时间 (每次对各个扫描进行优化) 扫描小鼠头部。动态成像是经过 240 分钟来实施,以在基线 (投与前)、以及注射后 5、10、15、30、45、60、90、120、180、240、300、以及 360 分钟的多次扫描而构成。荧光强度为依激光输出以及积分时间,在各次扫描间进行标准化。对各扫描位置,获得 TPSF 曲线,估算适合于指数曲线的时间常数。并且,对相当于前头叶、脑干、以及颈髓的头部进行基于感兴趣区的分析 (ROI-based analysis)。将此等动物的脑,在活体内分析后摘出,用 4% 多聚甲醛固定,将 20 μ m 厚的冷冻切片用 FSB 以及 AT8 来染色。

[0900] (结果)

[0901] 图 4a 表示活体内激光近红外荧光图像。将基准的自发荧光信号 (中央图表),重叠在已剃毛的非 Tg WT 小鼠头部的可视光 (左图表) 图像上。在额叶皮质 (FC)、脑干 (BS)、以及颈髓 (SC) 的位置设定椭圆形感兴趣区 (ROI) (右图表)。图 4b 表示在 12 月龄的 WT 小鼠 (上段) 以及 PS19 小鼠 (下段) 中,在 PBB5 (0.1mg/kg) 的静脉内投与前、投与 30 分钟后、以及 240 分钟后的荧光强度图。强度图是以 PBB5 注射 30 后的 FC ROI 值来标准化的。近红外荧光在 PBB5 的投与后马上显著地增加,在 30 分钟时,在 PS19 小鼠的脑干以及脊髓 ROI 中的荧光强度超过在 WT 小鼠中的强度。并且,即使在 240 分钟以上,在 PS19 小鼠的脑干以及脊髓中,仍观察到 PBB5 的信号。

[0902] 图 4c ~ e 表示 WT 小鼠 (白 :n = 7) 以及 PS19 小鼠 (黑 :n = 7) 的相对于 FC 的 BS (c) 以及 SC (d) ROI 的荧光强度比值。该比值,比起 WT 小鼠对 PS19 小鼠更有意义 (图 4c 以及 d :重复测量数据方差分析 (2-way, repeated-measures ANOVA) (时间, $F(11, 132) = 17.6, p < 0.001$;区域, $F(1, 12) = 29.9, p < 0.001$;基因型, $F(1, 12) = 23.6, p < 0.001$;图 4e : * , $p < 0.05$; * * , $p < 0.01$;邦弗朗尼事后检验法 (Bonferroni's post hoc analysis))。图 4f 表示对于 Tau Tg 小鼠的 20- μ m 组织切片每单位面积的 FSB 阳性 NFT 状病变数量,在 240 分钟的 SC 以及 BS 对 FC 比值的散布图。对于在 240 分钟的 PS19 小鼠的 SC 对 FC 比值,与通过脑的 FSB 染色而评价的 NFT 状 Tau 病变有着有意义的相互关系 (图 4f)。这成为该比值作为 Tau 蓄积的活体内指针能够使用于光学性测定的根据。

[0903] 图 4g 表示在 11 月龄的 WT 小鼠 (上段) 以及 PS19 小鼠 (下段) 中,PPB5 的静脉内注射 120 分钟后的荧光强度 (左) 以及荧光寿命 (右) 图。Tau Tg 小鼠的 BS 以及 SC

ROI 与 WT 小鼠比较的下,显示荧光寿命的延长(箭头)。在 WT 以及 Tg 小鼠的 FC ROI 中,荧光强度虽然显著地增加,但该荧光寿命并无太大的变化。图 4h 表示 11 月龄 WT 小鼠以及 Tg 小鼠的注射 120 分钟后的 SC 以及 FC 亮点的 TPSF 曲线。与 WT 数据比较的下,在 Tg SC 中观察到荧光衰减的明显延迟。

[0904] 图 4i 表示 WT 小鼠(白;n = 7)以及 Tg 小鼠(黑;n = 7)的注射 120 分钟后在 FC、BS、以及 SC ROI 中的平均荧光寿命(*:p < 0.05;邦弗朗尼事后检验法进行的重复测量数据方差分析(2-way repeated-measures ANOVA with Bonferroni's post hoc analysis))。图 4j 表示相对于在 Tg 小鼠的 20 μ m 厚的组织切片中每单位面积的 FSB 阳性 NFT 状病变的数量,在注射 120 分钟后的 BS 以及 SC ROI 中的荧光寿命时间的散布图。PS19 小鼠的脑干以及脊髓中的平均荧光寿命,与非 Tg WT 小鼠相比,有意义地增加,且在 BS 以及 SC ROI 中,与 NFT 病变的数量有着有意义的相互关系。因为认为 TPSF 曲线是由具有未结合以及非特异性结合的短荧光寿命化合物、以及具有依赖原纤维的成长而延长的荧光寿命的 Tau 病变结合化合物的信号所构成,以合乎此曲线的指数函数而获得的时间常数,作为对于 Tau 聚集体蓄积量的妥适的指标是有用的。

[0905] (生物学的实施例 4)

[0906] (活体内双光子激光扫描荧光显微镜检查)

[0907] 将 12 月龄的 WT 以及 PS19 小鼠用 1.5% (v/v) 异氟烷麻醉,将胸椎进行椎弓切除。将盖玻片置于脊髓组织上,用 Narishige STS-A 脊髓夹以及 MA-6N 头部固定连接器固定脊柱。将 12mg/kg 的磺基罗丹明 101(MP Biomedicals)投与腹腔内,在 15 分钟后将 1mg/kg PBB3 投与静脉内,进行活体双光子荧光成像。对 PBB3 以及磺基罗丹明 101 的检测波长,分别设定在 500 ~ 550nm 以及 573 ~ 648nm。

[0908] (结果)

[0909] 在图 5 中表示实时双光子激光扫描图像。自 PBB3 注射 3 秒以内,PBB3 的信号出现于预先用磺基罗丹明 101 所标记的血管内,在接下来的 5 分钟,该信号由血管扩散到脊髓组织(图 5a ~ f)。之后,扩散的 PBB3,未结合者由脊髓组织排出,但在同时显示出对 Tau 内含物明确的结合(图 5g 以及 h 的楔形记号)。另一方面,于 WT 小鼠中并未观察到来自像该结合化合物的信号。该结果表示 PBB3 通过血脑屏障,并迅速地标记脑内的 Tau 沉积物。

[0910] (生物学的实施例 5)

[0911] (利用放射性标记化合物的 PS19 小鼠中 Tau 病变的放射自显影法以及 PET 成像)

[0912] (试管内放射自显影法)

[0913] 将 12 ~ 15 月龄的非 Tg WT 以及 PS19 小鼠断头,将脑冷冻并于冷冻切片机(HM560)内切成厚度 20 μ m 的切片。将该切片载置于载玻片(Matsunami Glass)上,到分析前保存于 -80 $^{\circ}$ C。同样地,从 AD 患者的脑取得大脑皮质切片。将组织切片,在含有 20%乙醇以及 [11 C]PBB2、或是 10%乙醇以及 [11 C]PBB3(37MBq/L, ~ 1nM)的 250mM Tris-HCl 缓冲液(pH 7.4)中,于室温培养 60 分钟。在 10 μ M 的非放射性配体的存在下检测非特异性结合。将样品与 [11 C]PBB2 或是 [11 C]PBB3 进行反应,分别用含有 20%或是 10%乙醇的冰浴 Tris-HCl 缓冲液洗净 2 次各 2 分钟,并浸入冰水 10 秒。之后,将切片在温风下干燥,置于成像板(Imaging plate)(Fuji Film)。将成像板用 BAS500 系统(Fuji Film)扫描,获得放射自显影图(图 6A 的 a)。

[0914] (活体外放射自显影法)

[0915] 通过 1 ~ 1.5% (v/v) 异氟烷混合气的麻醉下 (流量 2ml/分), 在 12 ~ 15 月龄的非 Tg WT 以及 PS19 小鼠的尾静脉, 注射 [¹¹C]PBB2 或是 [¹¹C]PBB3 (~ 37MBq)。在注射 45 分钟后, 将小鼠断头立刻摘出脑, 并用粉末干冰冷冻。将冷冻的脑组织, 通过低温管切成厚度 20 μm 的切片。之后, 获得放射自显影图 (图 6A 的 b)。并且, 将放射自显影法后的 PS19 小鼠脑切片用 FBS 染色。

[0916] (小鼠的活体内 PET (正电子放射断层造影术) 成像)

[0917] 使用 microPET Focus 220 动物扫描仪 (Siemens Medical Solutions) 来进行 PET 扫描, 该动物扫描仪提供以 0.851mm 厚度 (中心距离) 95 枚的切片, 19.0cm 轴向视野 (FOV), 以及 7.6cm 剖面内 FOV。在扫描前, 将 9 ~ 15 月龄的 PS19 以及非 Tg WT 小鼠用 1.5% (v/v) 异氟烷麻醉。在 [¹¹C]PBB2 (28.3 ± 10.3MBq)、[¹¹C]PBB3 (29.7 ± 9.3MBq)、或是 [¹¹C]mPBB5 (32.8 ± 5.9MBq) 的静脉内注射后, 立刻以 90 分钟、3D 列表模式 (list-mode)、能量窗 350-750keV 来进行发射扫描。为避免该化合物的光消旋化, 放射性化合物的注射以及扫描在昏暗下进行。将全部的列表模式数据依照 3D 正弦图分类, 之后, 通过 Fourier-rebinning 变换为 2D 正弦图 (帧: 10 × 1、6 × 5、和 5 × 10 分钟)。根据最大后验概率的重建 (maximum a posteriori reconstruction) 藉此获得在放射性化合物注射后 30 ~ 60 分钟以及 60 ~ 90 分钟的加总平均成像。并且, 使用 0.5-mm 汉宁滤波器 (hanning filter), 通过滤波反投影法重建动态成像。参照 MRI 模板, 在包含脑干以及纹状体的多个解剖学结构上, 使用 PMOD 成像分析软件 (PMOD Technologies) 设定感兴趣体积 (volume of interest (VOI))。对进行 [¹¹C]PBB3-PET 扫描的 12 月龄 PS19Tg 小鼠子群, 在静脉内注射 [¹¹C]Ac5216 (34.6 ± 8.8MBq) 后的 90 分钟, 进行 TSPO 的动态 PET 成像。[¹¹C]Ac5216-PET 扫描, 在 [¹¹C]PBB3-PET 扫描的 1 周内进行。(图 6A 的 c)

[0918] (结果)

[0919] 图 6A 的 a 表示 PS19 以及非 Tg WT 小鼠的小脑脑干部以及 AD 额叶皮质的试管内放射自显影图。通过 [¹¹C]PBB2 以及 [¹¹C]PBB3, 小鼠脑干以及 AD 灰质中的纤维凝集体病变受到强烈的放射标记。并且, [¹¹C]PBB3 的结合, 由于非放射性 PPB3 的添加 (10 μM) 而受到阻碍。图 6A 的 b 表示 PS19 以及非 Tg WT 小鼠的活体外放射自显影图、以及 PS19 脑切片的 FBS 染色成像图。箭头表示含有大量 Tau 内含物的脑干。通过 [¹¹C]PBB2 以及 [¹¹C]PBB3, PS19 小鼠的脑干以及脊髓所含有的 Tau 内含物受到放射标记。[¹¹C]PBB3 更加选择性地放射标记该 Tau 内含物。

[0920] 图 6A 的 c 表示将 [¹¹C]PBB3 的静脉内投与 60 ~ 90 分钟后的动态扫描数据取平均而得的矢状面以及冠状面 PET 图像、以及 MRI 图像。箭头以及星号分别表示脑干以及纹状体, 楔形记号表示 PS19 小鼠的内侧脑干内的强烈放射标记。图 6B 的 a 以及 b 表示将 [¹¹C]PBB2 投与 60 ~ 90 分钟后的动态扫描数据取平均而得的矢状剖 PET 图像。成功将 PS19 小鼠的 Tau 病变在活体内进行可视化。

[0921] 图 6A 的 d 表示在 PET 扫描后由 PS19 小鼠摘出的脑切片的 FSB 染色图像 (矢状面 (左图) 以及冠状面 (中央图) 的图像、以及纤维性 Tau 内含物的高倍率像 (右图))。PET 信号与 PS19 小鼠的 NFT 状 Tau 内含物的位置显示为一致。

[0922] 图 6A 的 e 表示 PS19 小鼠以及 WT 小鼠的纹状体 (ST) 以及脑干 (BS) 中, 时间 - 放

放射性曲线（左图）、和放射性的 BS 对 ST 的比（右图）（分别为 $n = 5$ ）。静脉内注射后， $[^{11}\text{C}]$ PBB3 迅速地通过血脑屏障，未结合以及非特异性结合的 $[^{11}\text{C}]$ PBB3 半衰期约为 10 分钟，且立即从脑排出。并且，12 月龄的 PS19 小鼠脑干中的 $[^{11}\text{C}]$ PBB3 信号，经过摄影时间（90 分钟），仍维持着，这是与同月龄的非 Tg WT 小鼠的结果显著地不同（图 6A 的 e, 左图）。将缺乏 Tau 病变的纹状体（ST）作为参照区域，相对于该参照区域的目标脑干（BS）的比约在 70 分钟达到最大值（图 6A 的 e, 右图）。另一方面，在 WT 小鼠中，在 60 分钟内持续减少。45 ~ 90 分钟的平均比，与 12 月龄的 WT 小鼠相比，在同月龄的 PS19 小鼠增加了 40%。

[0923] 图 6B 的 c 以及 d, 表示于图 6B 的 a 以及 b 所示的小鼠活体外放射自显影法图像。图中的箭头，表示 PS19 小鼠中的放射性标记的增大。图 6B 的 e 以及 f, 表示使用与获得放射自显影法图像样品相同的样品的 FSB 染色图像。图 6B 的 g 表示 WT 小鼠的多个脑组织中的时间 - 放射性曲线。图 6B 的 h 表示在 PS19 小鼠（图中 1）以及 WT 小鼠（图中 2）（ $n = 5$ ）的摄影时间范围期间，脑干对纹状体的放射性比。

[0924] 图 7 表示注射 $[^{11}\text{C}]$ mPBB5 的 WT 小鼠（左图）以及 PS19Tg 小鼠（右图）脑内的冠状面 PET 图像。该图像是通过将注射 30 ~ 90 分钟后的动态数据取平均而得，并重叠于 MRI 模板上。该 PET 图像显示出与 WT 小鼠比较的下，在 PS 小鼠脑干中保持着多量的 $[^{11}\text{C}]$ mPBB5。

[0925] （生物学的实施例 6）

[0926] （包含人类海马体的 AD 脑的试管内放射自显影法）

[0927] 用以比较 $[^{11}\text{C}]$ PBB3 以及 $[^{11}\text{C}]$ PIB 的对人类脑内 Tau 病变丰富的区域的结合，使用包含海马体的 AD 脑切片而获得试管内放射自显影图。

[0928] （人类活体内 PET 成像）

[0929] 用以本研究而采用认知机能正常的受试者 2 人（72 岁以及 75 岁；平均 73.5 岁），以及 AD 患者 3 人（64 岁、75 岁以及 77 岁；平均 72 岁）。所有的被实验对象都为男性，所有的 AD 患者都是根据国立神经疾病、沟通障碍以及脑中风 / 阿尔茨海默症相关疾病协会（National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke / Alzheimer's Disease and Related Disorders Association）（NINCDS-ADRDA）的基准来诊断的。将临床痴呆评量表（Clinical Dementia Rating scale）在正常的受试者的双方设为 0、在 AD 患者中设在 1 ~ 2 的范围。将他们的认知功能通过简易智能状态测验（Mini-Mental State Examination（MMSE））来评价。没有基于 MRI 的脑有异常的受试者。另一方面，AD 患者中，可见新皮质以及海马的萎缩。本临床研究，是经由放射线医学综合研究所的伦理以及放射线安全委员会所认可的。从该被实验对象或是其家族得到了知情同意。PET 分析法是通过轴向 FOV 为 155mm、63 枚的连续性 2.46mm 厚切片、以及具有剖面内分辨率为 5.6mm 而轴向解像度为 5.4mm 的 Siemens ECAT EXACT HR+ 扫描仪（CTI PET Systems）进行的。为了测定组织衰减，进行 10 分钟的穿透扫描，在 $[^{11}\text{C}]$ PIB（ $350 \pm 50\text{MBq}$ ）的静脉内注射后的 70 分钟过程中，以 3D 模式收集动态发射扫描数据。由该动态扫描获得多个图像帧（ 3×20 以及 3×40 秒、和 1×1 、 2×3 、 5×6 以及 3×10 分钟）。同样地，对相同的个人，在 $[^{11}\text{C}]$ PIB-PET 结束约 2.5 小时后开始使用 $[^{11}\text{C}]$ PBB3 的第二 PET 阶段。将 $[^{11}\text{C}]$ PBB3（ $370 \pm 50\text{MBq}$ ）用 60 秒注射到静脉内，用 70 分钟获得发射数据（帧： 3×20 以及 3×40 秒、和 1×1 、 2×3 、 5×6 以及 3×10 分钟）。 $[^{11}\text{C}]$ PBB-PET 扫描期间，在注射后 10、20、30、40、50、60、70、80、90、100 以及

110 秒、和 2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、12、15、20、25、30、40、50、60 以及 70 分钟取得动脉血液样品,测定血浆中的放射活性量。用 3、10、20、30 以及 60 分钟的样品,通过 HPLC 来测定相当于未被代谢的血浆中 [^{11}C]PBB3 的放射活性 (Waters mBondapak C18 柱, 7.8mm \times 300mm; 乙腈/甲酸铵移动相,梯度洗脱=40/60(0 分钟)、52/48(6 分钟)、80/20(7 分钟)、80/20(8 分钟)、40/60(9 分钟)以及 40/60(15 分钟);流速 6ml/分钟)。放射性化合物的注射以及持续扫描、和血浆分析法在昏暗下进行,以避免该化合物的光消旋化。

[0930] 将各个 MRI 数据,使用 PMOD 软件包 (PMOD Technologies) 与 PET 图像同时记录。将 VOI 设定于同时记录的 MR 图像中,移到 PET 图像上。定义了小脑皮质、包含海马旁回以及海马的颞叶内侧、额叶皮质的基部侧、顶叶皮质的楔前叶、和半卵圆中心中的 VOI。各 VOI 包含 3 个邻接切片,将数据结合,针对全 VOI 获得平均放射活性浓度。从注射用量/体重而标准化的时间积分局部放射性浓度 (time-integrated regional radioactivity concentration) 来计算标准摄取值 (standardized uptake value (SUV))。积分区间是对 30 ~ 70 分钟的数据进行的。由于小脑可作为参照脑领域利用,针对各目标 VOI,将小脑的 SUV 比 (SUVR) 作为老人斑或是 Tau 沉积的指标来测定。

[0931] (结果)

[0932] 图 8a 表示用了 10nM 的 [^{11}C]PBB3(左)以及 [^{11}C]PIB(中央)的 AD 患者脑切片的放射自显影法。该切片包含海马 (Hi)、海马傍回 (PH)、梭状回 (FF) 以及白质 (星号)。 [^{11}C]PBB3 以及 [^{11}C]PIB 的全结合 (Total),分别由于非放射性 PBB5(100 μM) 以及硫代黄素 -S(10 μM) 的添加,在除了用 [^{11}C]PIB 标记的白质以外,被显著地取代 (NS)。于海马 CA1 区域以及海马足,虽然显示强烈 [^{11}C]PBB3 信号,但未显示 [^{11}C]PIB 信号。并且,在侧副沟侧面的皮质区域 (黑圆点) 中的 [^{11}C]PBB3 结合,与 [^{11}C]PIB 的结合相比,较多。该切片中的淀粉样蛋白原纤维的 FSB 染色,显示在 CA1 以及海马支脚 (subiculum) (Sub),NFT 是病变的活体,而在梭状回 (FF) 多为老人斑 (右图)。这暗示了 [^{11}C]PBB3 与 AD 脑内 NFT 的强烈的反应性。

[0933] 图 8b 表示对相同的 AD(上段)以及正常控制组 (NC;下段)被实验对象进行 MRI(左),和使用 [^{11}C]PBB3(中央)以及 [^{11}C]PIB(右)的 PET 成像。冠状剖面图像包含海马体 (楔形记号)。与 NC 比较之下,在 AD 患者的海马体中,虽然 [^{11}C]PBB3 信号有增加,但在 [^{11}C]PIB 信号几乎没有变化。由此表示, [^{11}C]PBB3 与 [^{11}C]PIB 并不相同,并且会与 AD 患者海马的 NFT 强烈结合。

[0934] (简称)

[0935] AD:阿尔茨海默症

[0936] AIBN:偶氮二异丁腈

[0937] AT8:抗磷酸化 Tau 抗体 (anti-phospho-tau antibody)

[0938] BF-158:2-[(4-甲基氨基)苯基]喹啉

[0939] BF-170:2-(4-氨基苯基)喹啉

[0940] BF-189:N-甲基-4-[6-(喹啉-2-基)己-1,3,5-三烯基]苯胺

[0941] BF-227:2-(2-[2-二甲基氨基噻唑-5-基]乙烯基)-6-(2-[氟]乙氧基)苯并恶唑

[0942] BSB:(E,E)-1-溴-2,5-双(3-羟基羰基-4-羟基)苯乙烯基苯

- [0943] BTA-1 :2-(4- 甲基氨基苯基) 苯并噻唑
- [0944] DM-POTEB :2-[8-(4- 二甲基氨基苯基) 辛 -1, 3, 5, 7- 四烯基]-3- 乙基苯并噻唑 -3- 鎓
- [0945] FDDNP :2-(1-{6-[(2- 氟乙基)(甲基) 氨基]-2- 萘基} 亚乙基) 丙二腈
- [0946] FSB : (E, E)-1- 氟 -2, 5- 双 (3- 羟基羰基 -4- 羟基) 苯乙烯基苯
- [0947] FTDP-17 :与 17 号染色体连锁的额颞叶痴呆症和帕金森症
- [0948] MRI :核磁共振成像法
- [0949] NFT :神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangle)
- [0950] NBS :N- 溴琥珀酰亚胺
- [0951] PET :正电子放射断层造影术
- [0952] PIB :匹兹堡化合物 B
- [0953] T40 :由 441 个氨基酸残基所构成最长的 Tau 异构体
- [0954] TBDMSCl :叔丁基二甲基氯硅烷
- [0955] Tg :转基因
- [0956] THK523 :2-(4- 氨基苯基)-6-(2- 氟乙氧基) 喹啉
- [0957] TSP0 :转位分子蛋白
- [0958] WT :野生型
- [0959] 产业上的可利用性
- [0960] 本发明的化合物能够用于阐明阿尔茨海默症、额颞叶变性症、痴呆症、以及其他神经退行性 Tau 病变等疾病患者的脑内所蓄积的 Tau 蛋白质的生成机制。并且, 通过使用本发明的化合物, 能够进行前述疾病的诊断、发病预测、以及前述疾病的治疗用候补化合物的筛选。并且, 通过使用本发明的化合物, 能够制定前述疾病的治疗战略。

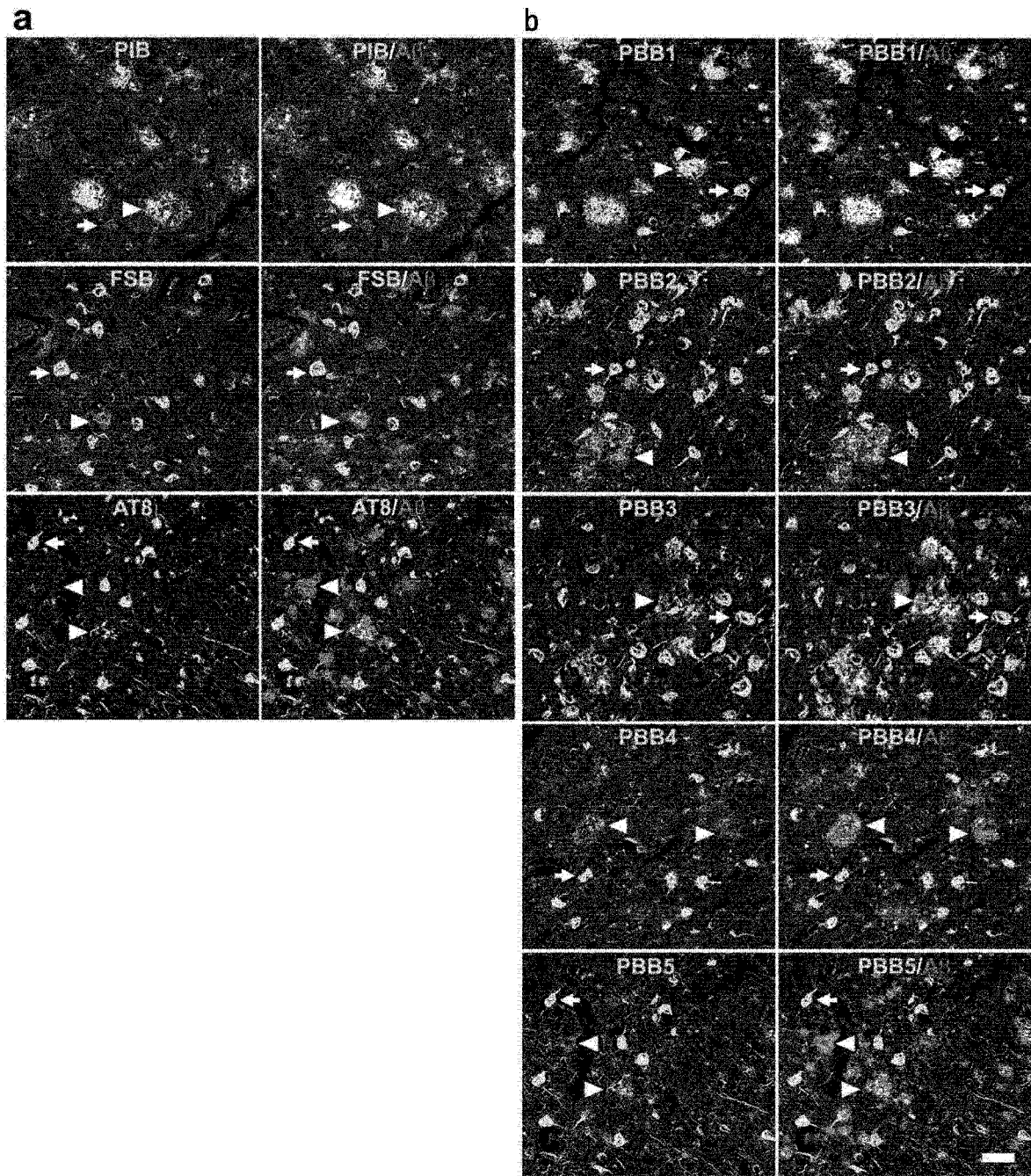


图 1

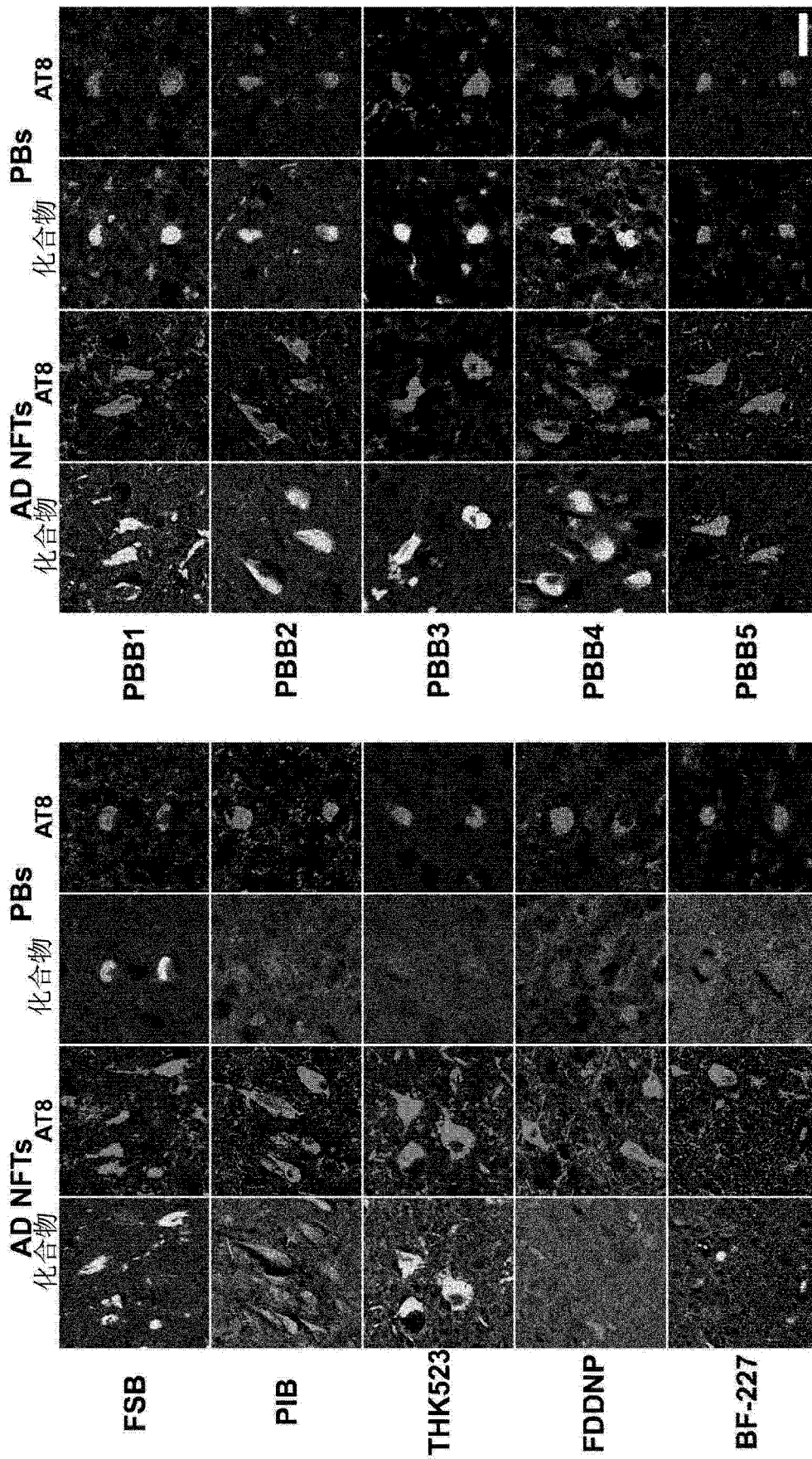


图 2

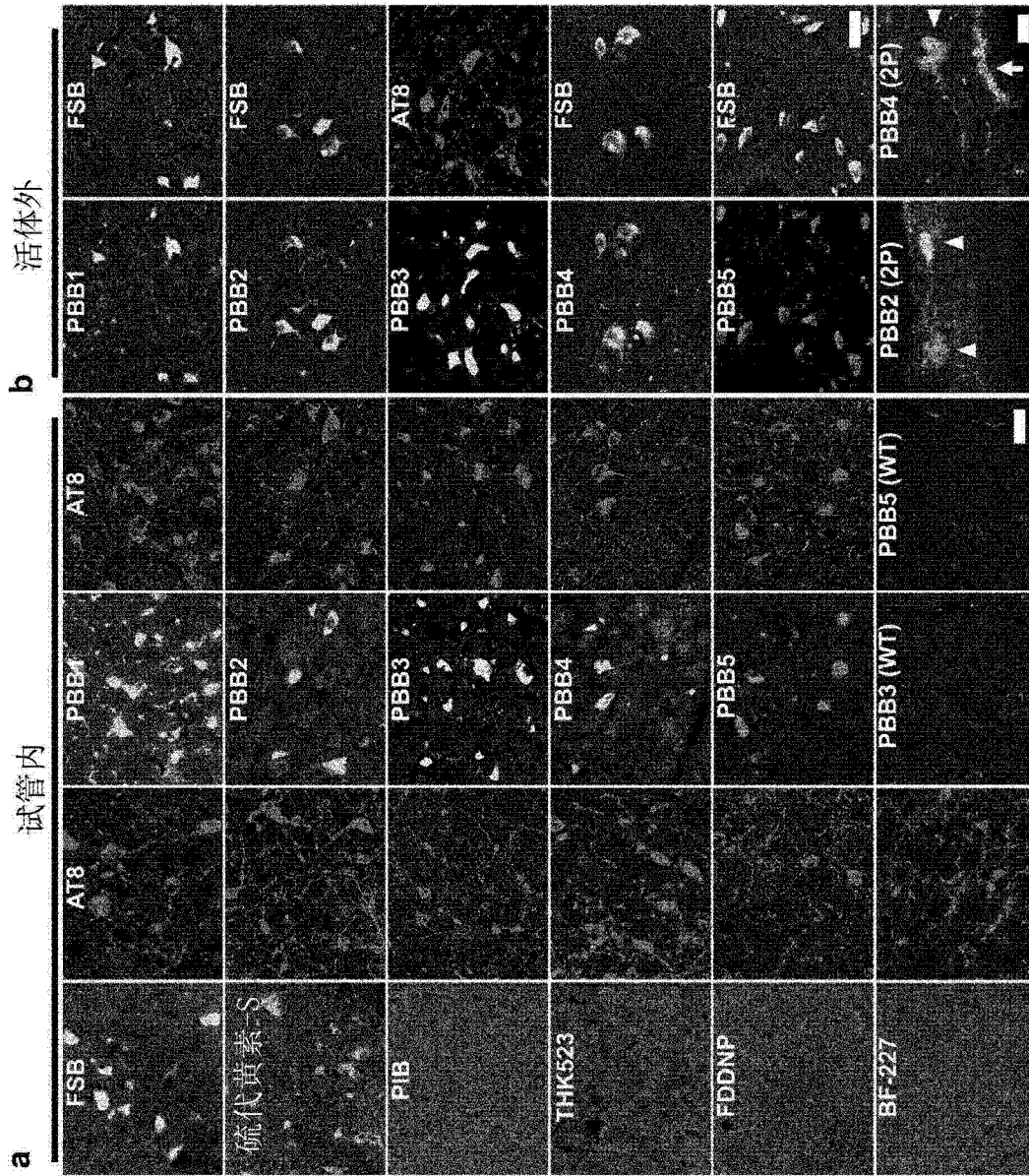


图 3A

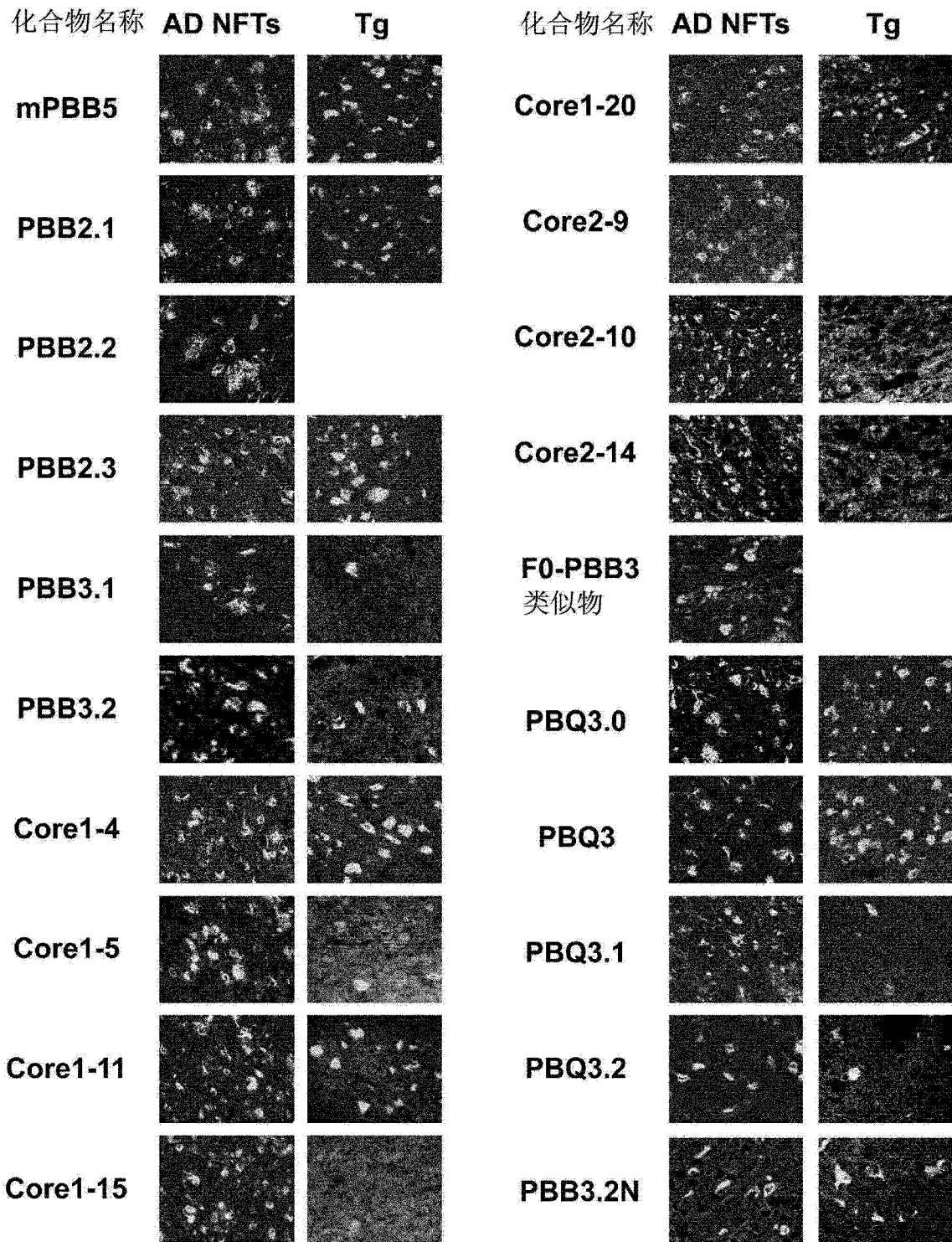


图 3B

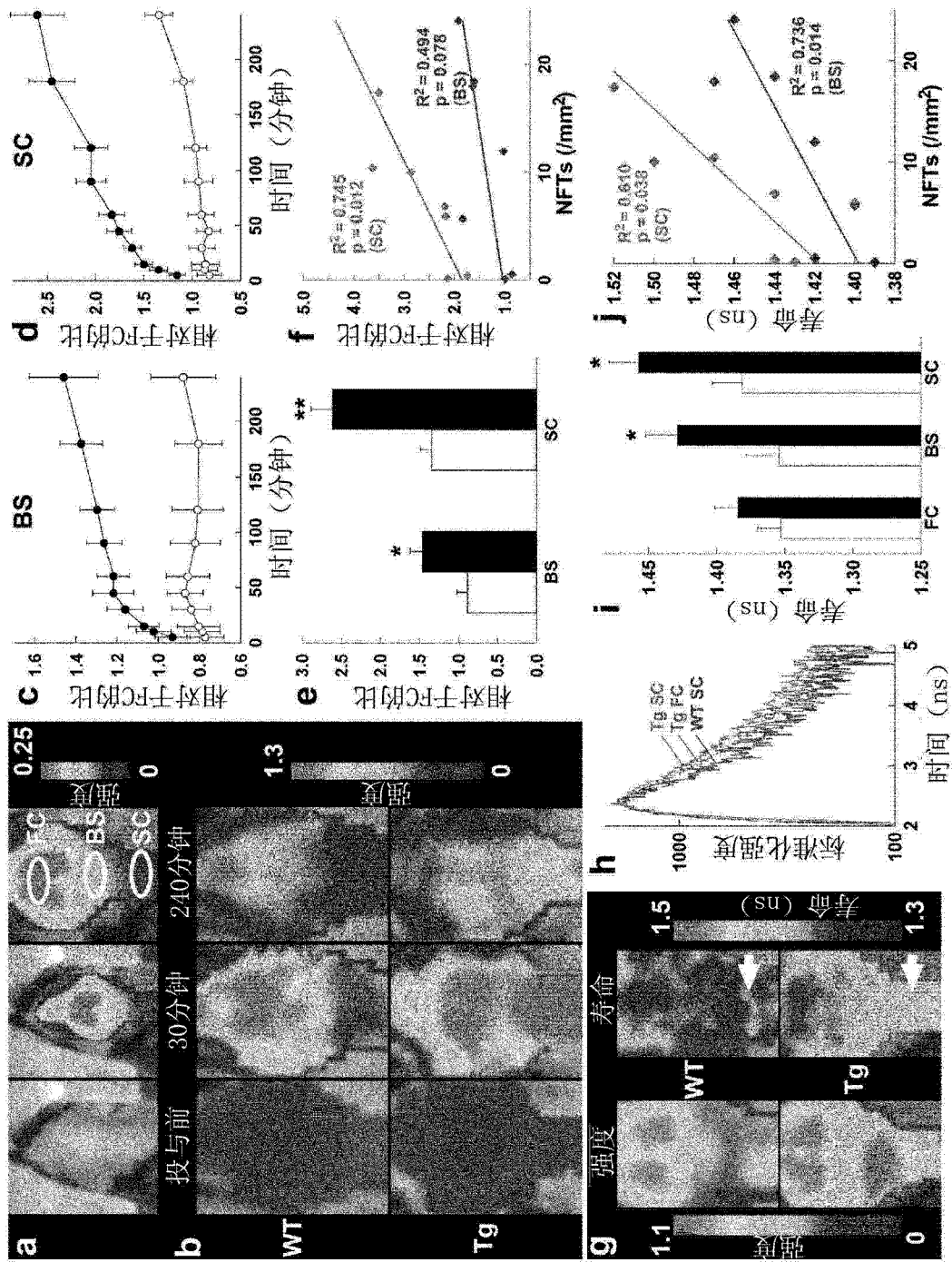


图 4

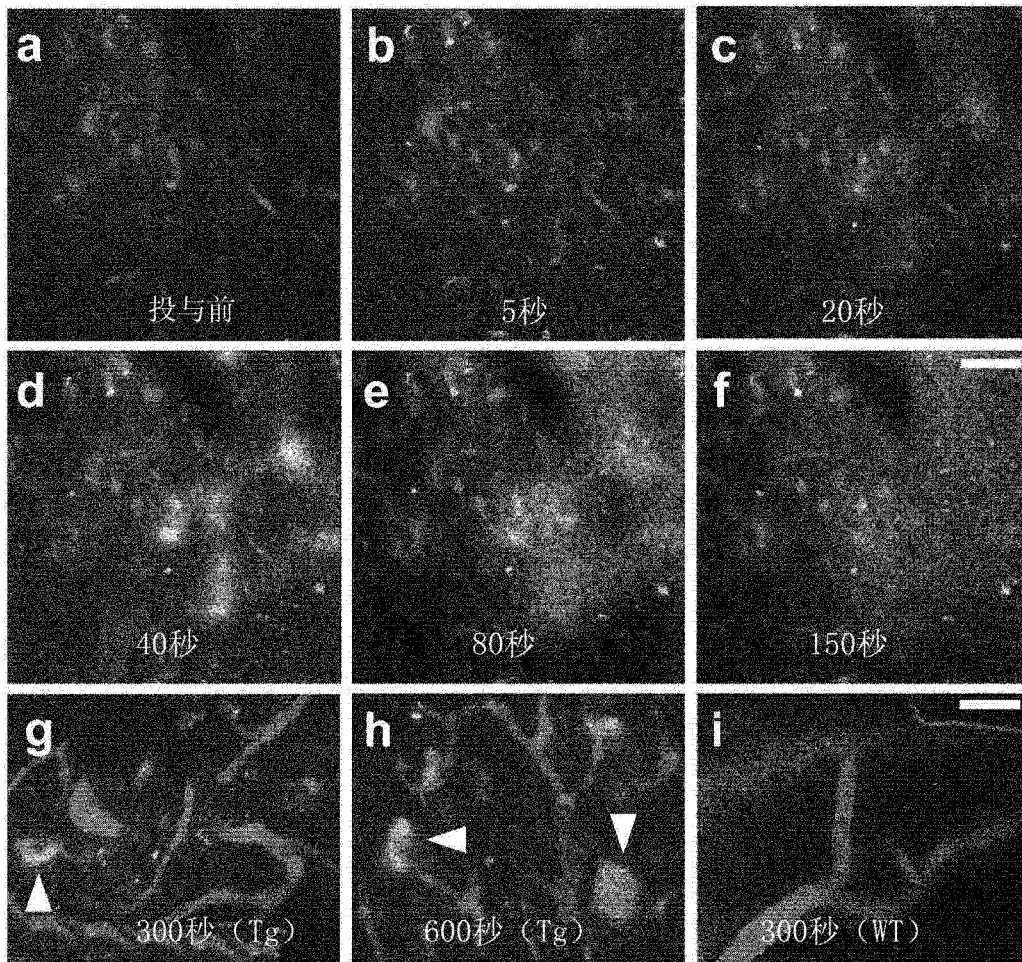


图 5

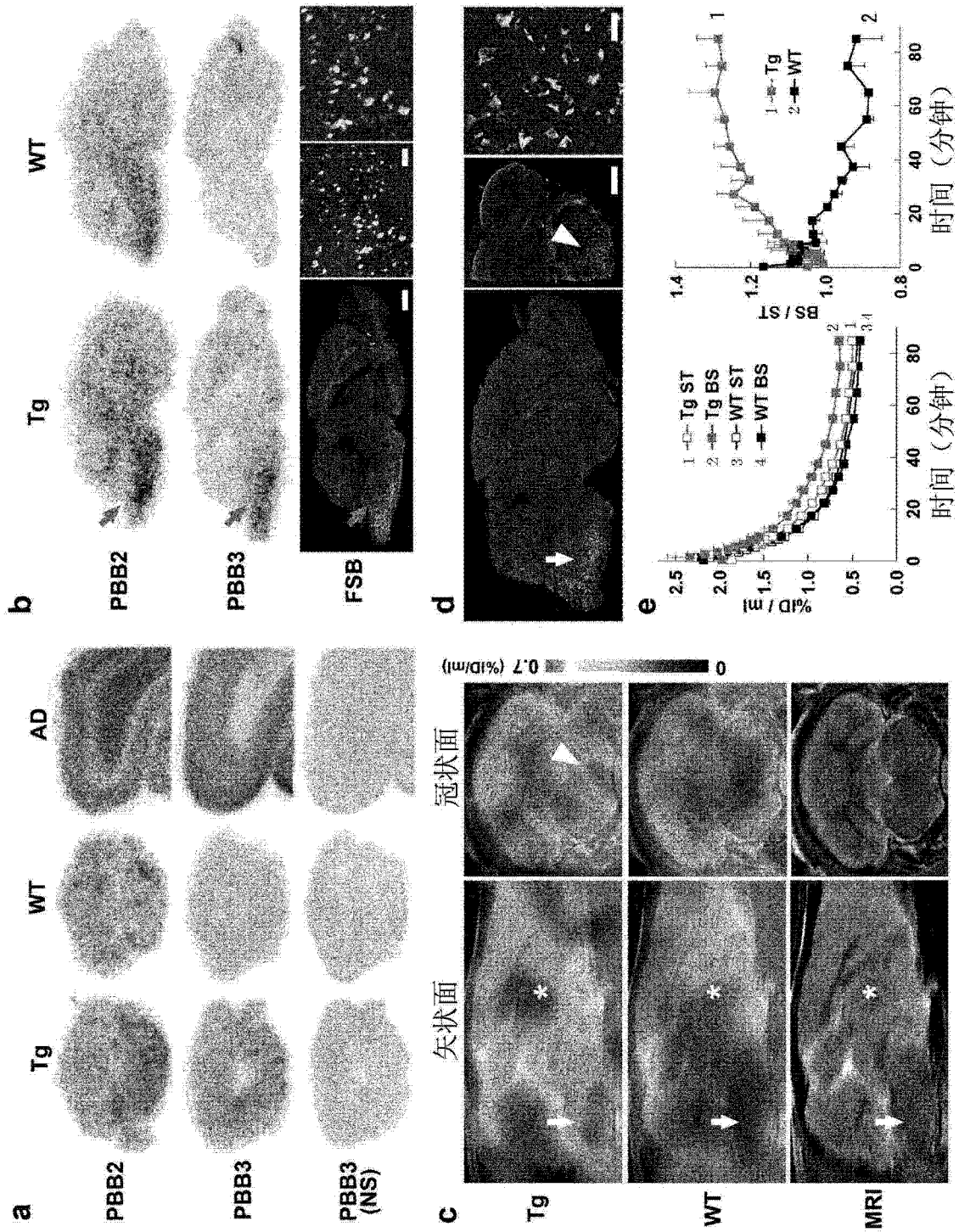


图 6A

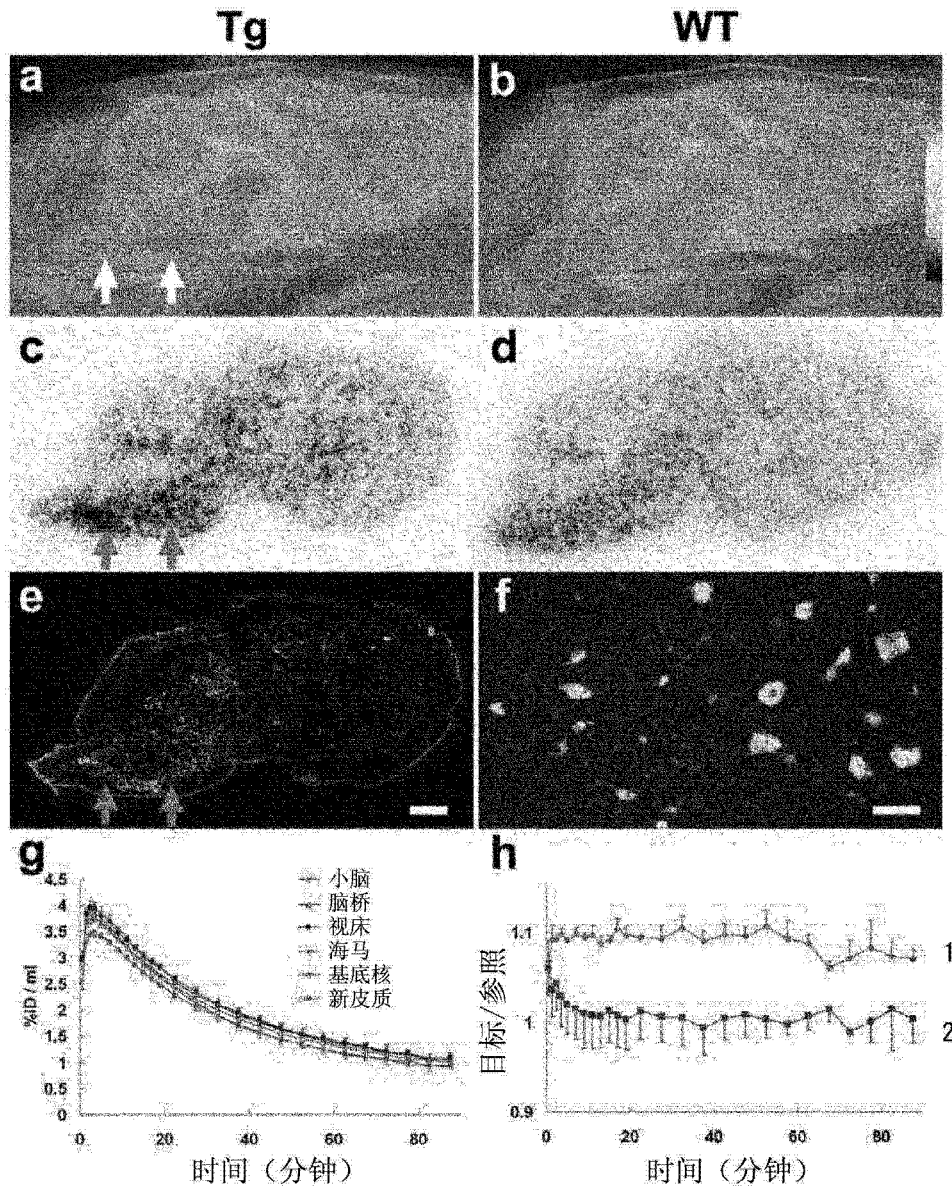


图 6B

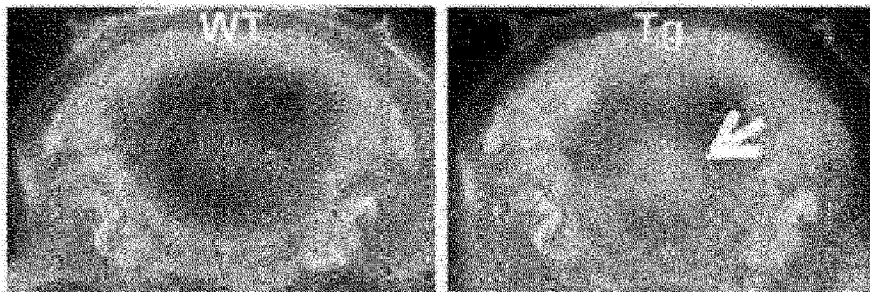


图 7

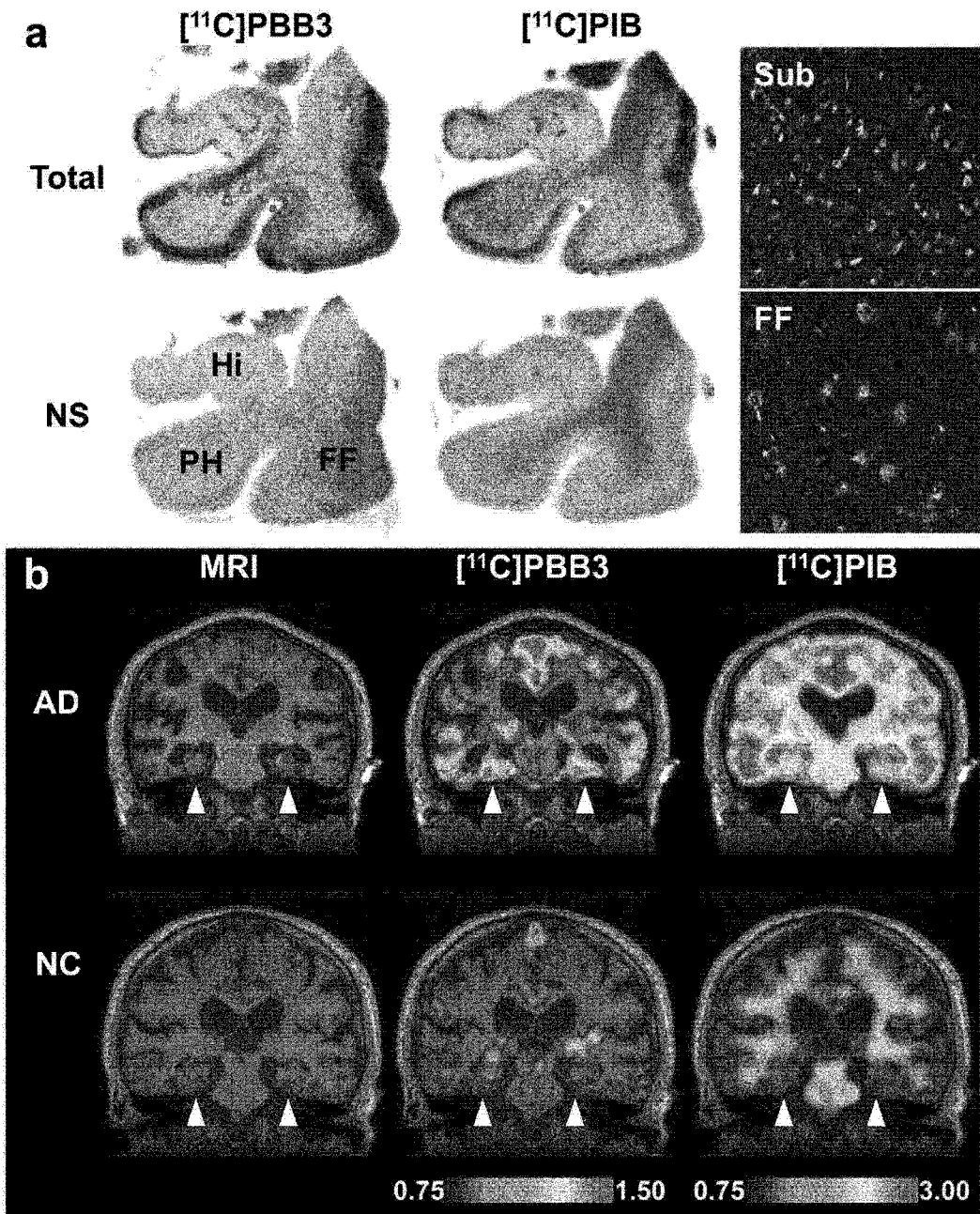


图 8