



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104736524 B

(45)授权公告日 2017.06.23

(21)申请号 201280076347.3  
 (22)申请日 2012.12.21  
 (65)同一申请的已公布的文献号  
 申请公布号 CN 104736524 A  
 (43)申请公布日 2015.06.24  
 (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  
 (73)专利权人 国立研究开发法人量子科学技术  
 研究开发机构  
 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)

(56)对比文件  
 CN 1867552 A,2006.11.22,  
 WO 2010/087315 A1,2010.01.25,  
 WO 2011/065980 A2,2011.06.03,  
 James J. La Clair.Selective Detection  
 of the Carbohydrate-Bound State of  
 Concanvalin A at the Single Molecule  
 Level.《J. Am. Chem. Soc.》.1997,第119卷(第  
 33期),7676-7684.  
 许飞等..Tau蛋白、Aβ 蛋白与阿尔茨海默  
 病的关系及其作用.《实用临床医药杂志》.2008,  
 第12卷(第3期),118-120.

审查员 张书恩

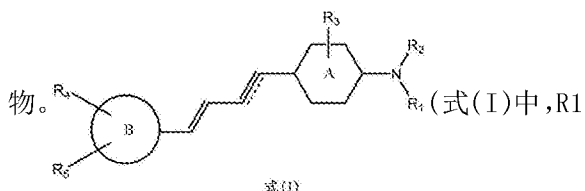
权利要求书10页 说明书78页 附图9页

(54)发明名称

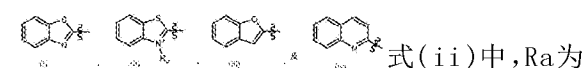
用于对脑内所蓄积的Tau蛋白质进行成像的新的化合物

(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、或是其溶剂合



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;

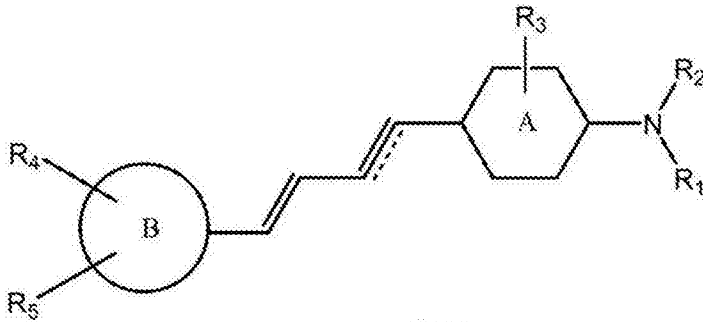


烷基;R4以及R5为分别独立选自由氢、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、卤代羟烷氧基以及氨烷基所组成的群;并且BB表示双键或是三键。)上述化合物能够作为用于对脑内所蓄积的Tau蛋白质进行成像的分子探针来使用。

CN 104736524 B

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

[化1]



式(I)

式中,

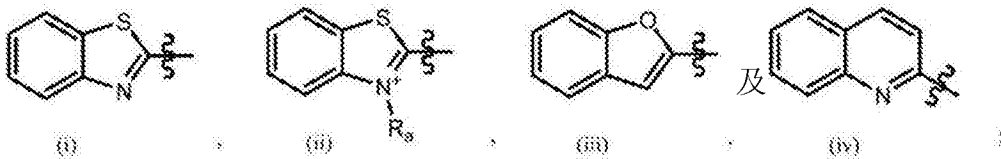
R<sub>1</sub>以及R<sub>2</sub>为分别独立选自由氢、C<sub>1-15</sub>烷基、C<sub>2-15</sub>烯基、-CO-(C<sub>1-15</sub>烷基)、-CO-(C<sub>2-15</sub>烯基)、-CO-(C<sub>2-15</sub>炔基)以及C<sub>1-15</sub>羟烷基所组成的群;

R<sub>3</sub>为氢或是卤素;

环A为吡啶环;

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<sub>a</sub>为C<sub>1-15</sub>烷基;

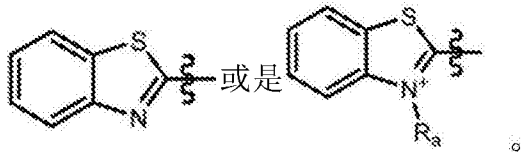
R<sub>4</sub>以及R<sub>5</sub>为分别独立选自由氢、羟基、C<sub>1-15</sub>烷氧基、C<sub>1-15</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-15</sub>卤代羟烷氧基以及C<sub>1-15</sub>氨烷基所成群组;并且

[化3]

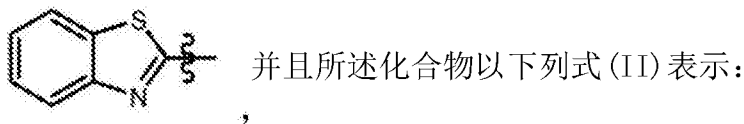


表示双键或是三键。

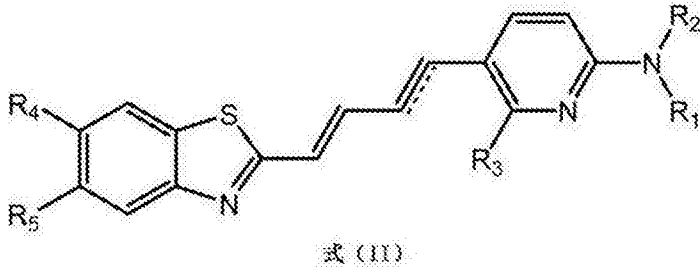
2. 根据权利要求1所述的化合物、及其可容许作为医药品的盐,其特征在於,环B为



3. 根据权利要求2所述的化合物、及其可容许作为医药品的盐,其特征在於,环B为



[化4]



式中, R<sub>1</sub>~R<sub>5</sub>以及

[化5]

=====  
=====  
=====

为如权利要求1所定义的。

4. 根据权利要求3所述的化合物、及其可容许作为医药品的盐, 其特征在于,

[化6]

=====  
=====  
=====

表示双键。

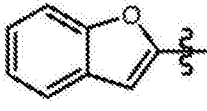
5. 根据权利要求3所述的化合物、及其可容许作为医药品的盐, 其特征在于,

[化7]

=====  
=====  
=====

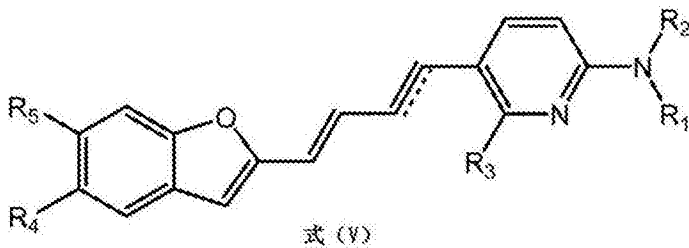
表示三键。

6. 根据权利要求1所述的化合物、及其可容许作为医药品的盐, 其特征在于, 环B为



7. 根据权利要求6所述的化合物、及其可容许作为医药品的盐, 其特征在于, 所述化合物以下列式 (V) 表示:

[化8]



式中, R<sub>1</sub>~R<sub>5</sub>以及

[化9]

=====  
=====  
=====

为如权利要求1所定义的。

8. 根据权利要求7所述的化合物、及其可容许作为医药品的盐, 其特征在于,

[化10]

=====  
=====  
=====

表示双键。

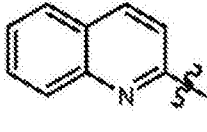
9. 根据权利要求7所述的化合物、及其可容许作为医药品的盐, 其特征在于,

[化11]



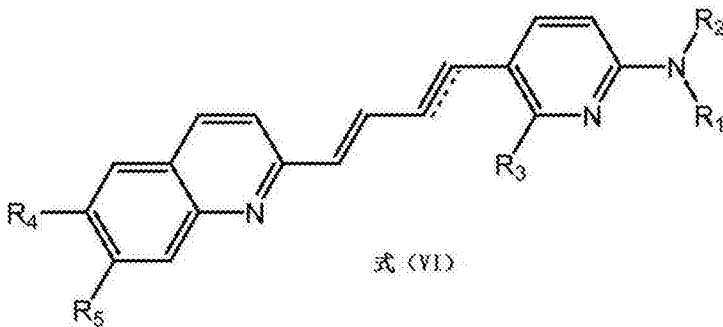
表示三键。

10. 根据权利要求1所述的化合物、及其可容许作为医药品的盐,其特征在于,环B为



11. 根据权利要求10所述的化合物、及其可容许作为医药品的盐,其特征在于,所述化合物以下列式(VI)表示:

[化12]



式中, R<sub>1</sub>~R<sub>5</sub>以及

[化13]



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、及其可容许作为医药品的盐,其特征在于,

[化14]



表示双键。

13. 根据权利要求11所述的化合物、及其可容许作为医药品的盐,其特征在于,

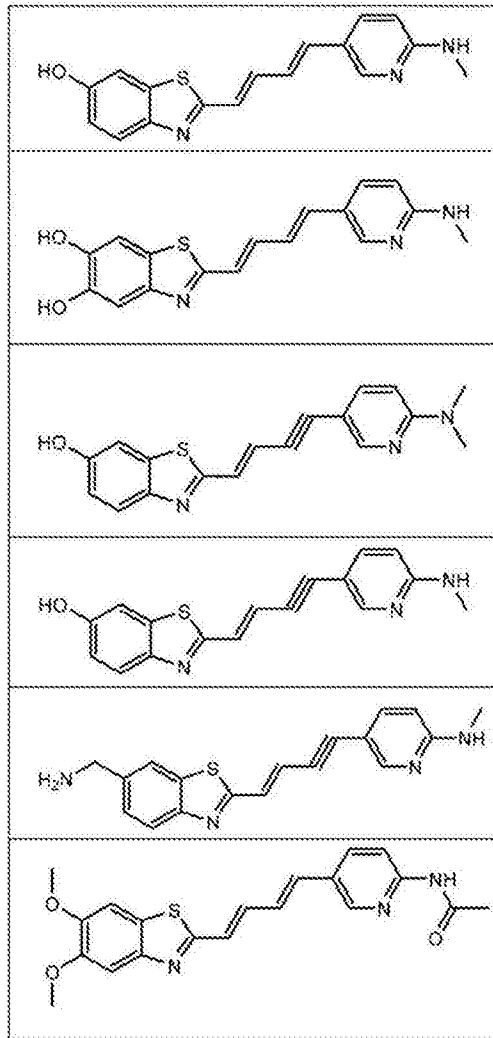
[化15]

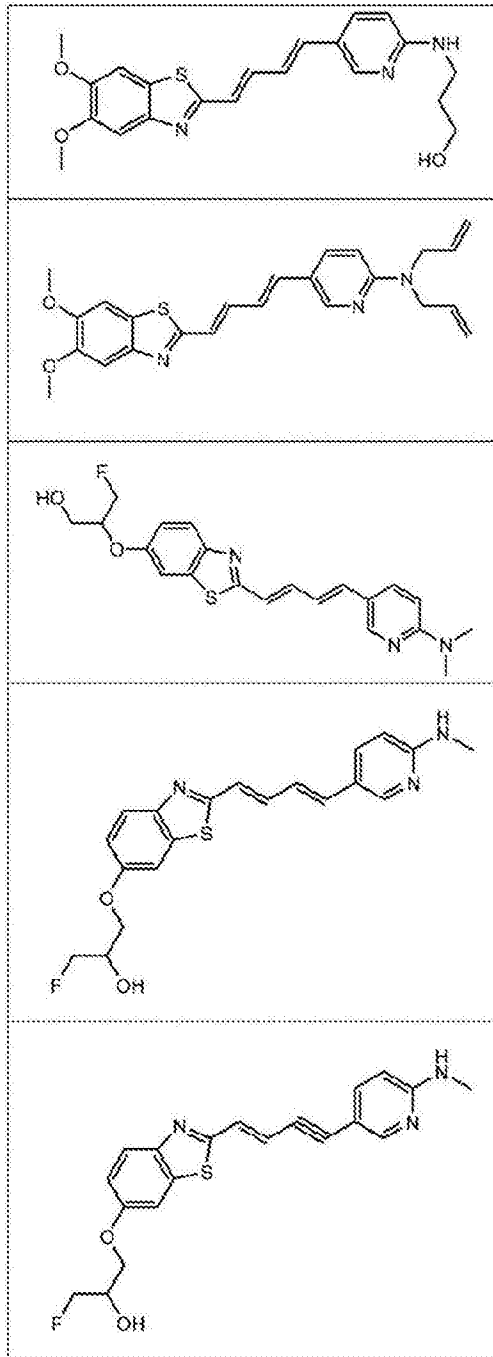


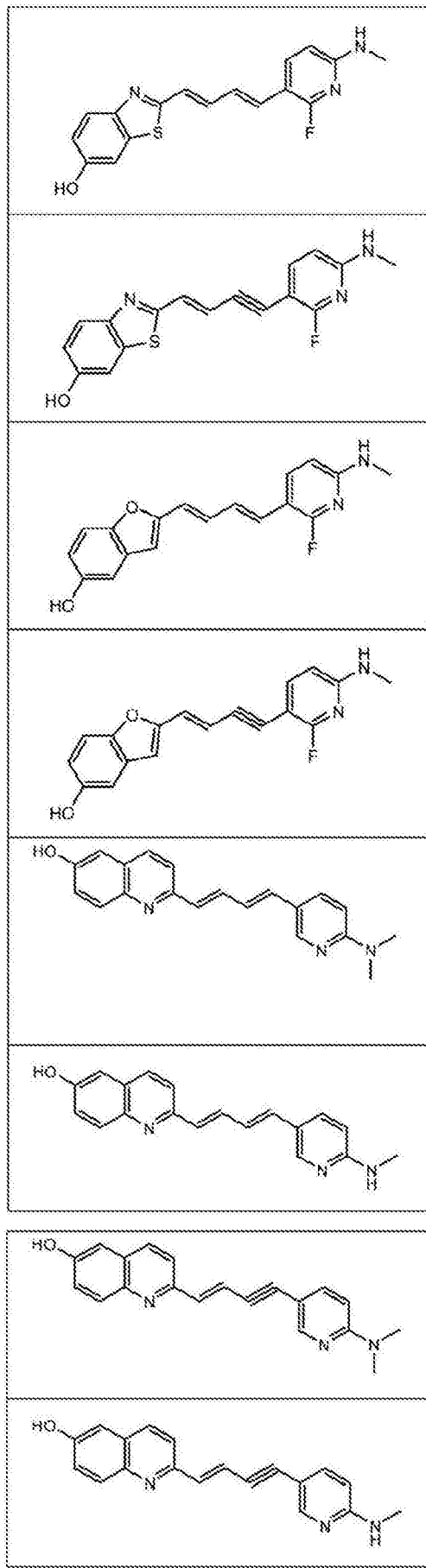
表示三键。

14. 根据权利要求1所述的化合物、及其可容许作为医药品的盐,其特征在于,所述化合物选自于下列群:

[化16]







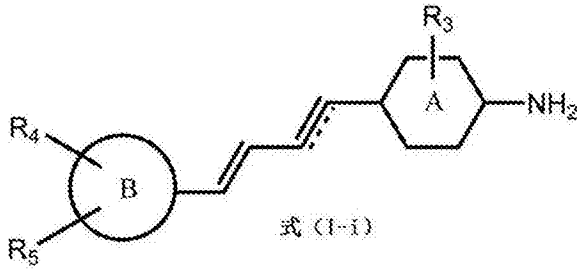
15. 根据权利要求1~14中任意一项所述的化合物、及其可容许作为医药品的盐,其特征在于,所述的化合物的1个或是1个以上的原子为该原子的放射性同位素。

16. 一种组合物,其特征在于,含有权利要求1~15中任意一项所述的化合物、及其可容许作为医药品的盐。

17. 一种Tau成像用组合物,其特征在于,含有权利要求1~15中任意一项所述的化合物、及其可容许作为医药品的盐。

18. 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、及其可容许作为医药品的盐:

[化17]



式中,A、B、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>以及

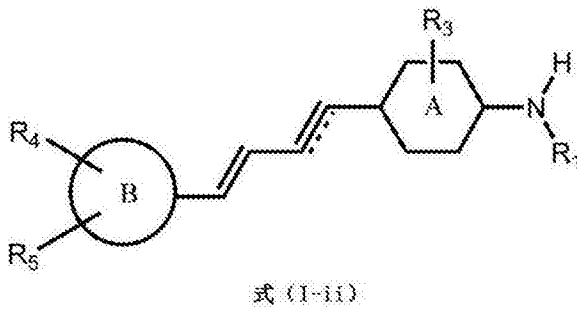
[化18]



为如权利要求1所定义的。

19. 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、及其可容许作为医药品的盐:

[化19]



式中,A、B、R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>以及

[化20]

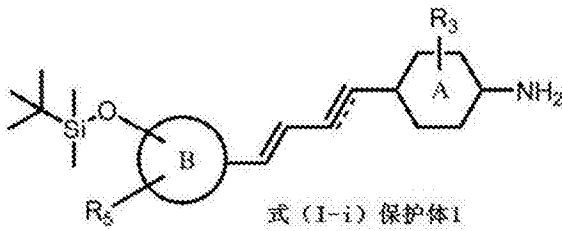


为如权利要求1所定义的。

20. 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、及其可容许作为医药品的盐:

[化21]





式中, A、B、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>以及

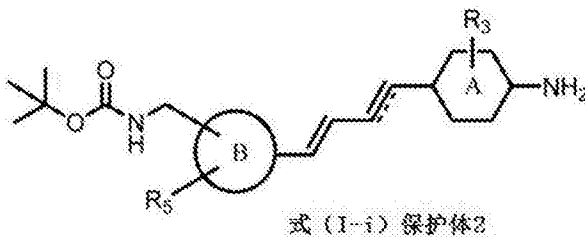
[化22]

=====  
 =====

为如权利要求1所定义的。

21. 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、及其可容许作为医药品的盐:

[化23]



式中, A、B、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>以及

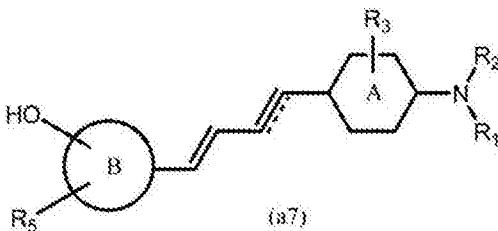
[化24]

=====  
 =====

为如权利要求1所定义的。

22. 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、及其可容许作为医药品的盐:

[化27]



式中, A、B、R<sub>1</sub>~R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>以及

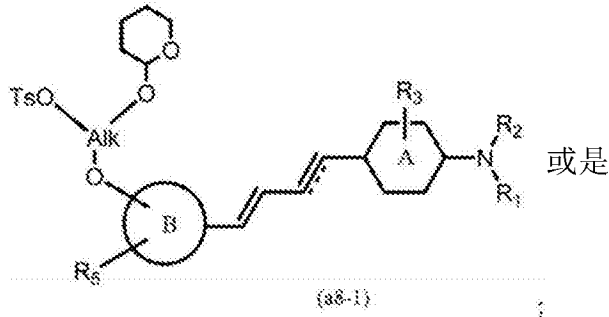
[化28]

=====  
 =====

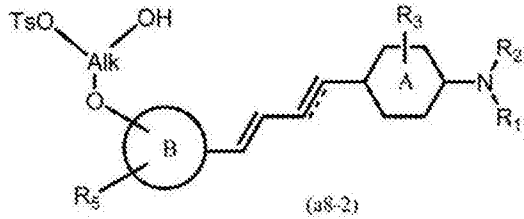
为如权利要求1所定义的。

23. 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、及其可容许作为医药品的盐:

[化29]



或是



式中, A、B、R<sub>1</sub>~R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>以及

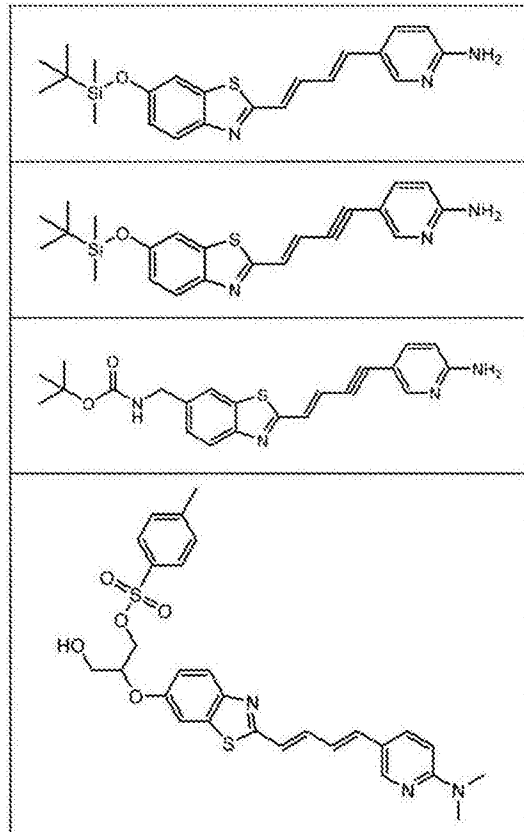
[化30]

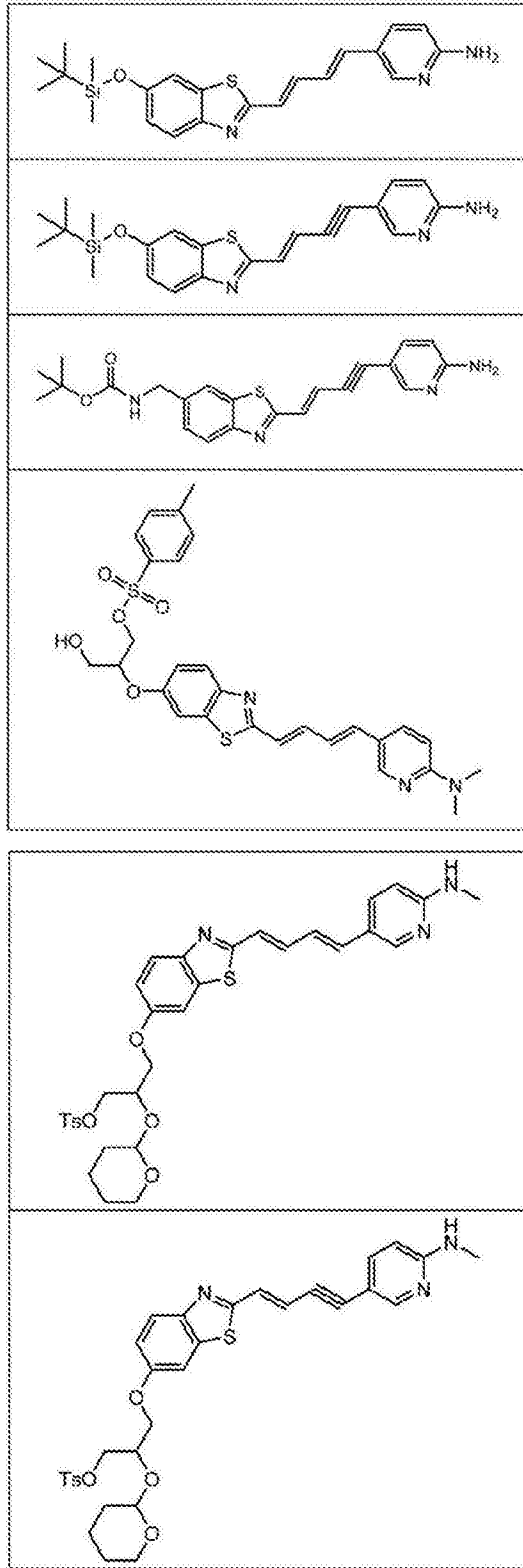
=====  
=====  
=====

为如权利要求1所定义的, Alk为烷基。

24. 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、及其可容许作为医药品的盐:

[化31]





## 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, Frontotemporal lobar 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 $\beta$ -淀粉样肽 ( $\beta$ ) 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 $\beta$ 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 $\beta$ 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 $[^{18}\text{F}]$  FDDNP、 $[^{11}\text{C}]$  6-OH-BTA-1 (PIB)、 $[^{11}\text{C}]$  AZD2184、 $[^{11}\text{C}]$  BF-227、 $[^{18}\text{F}]$  -BAY94-9172以及 $[^{18}\text{F}]$  AV-45等化合物 (专利文献1~4)。在这其中, $[^{18}\text{F}]$  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 $\beta$ 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

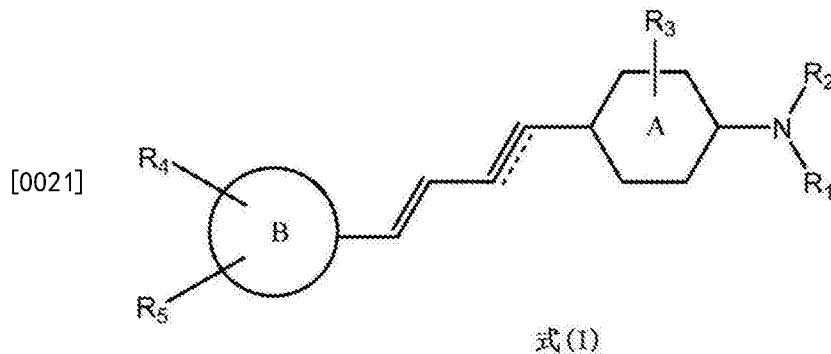
[0016] 本发明的目的在于提供一种能与脑内所蓄积的Tau蛋白质进行特异性结合的新的化合物。

[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]



[0022] (式中,

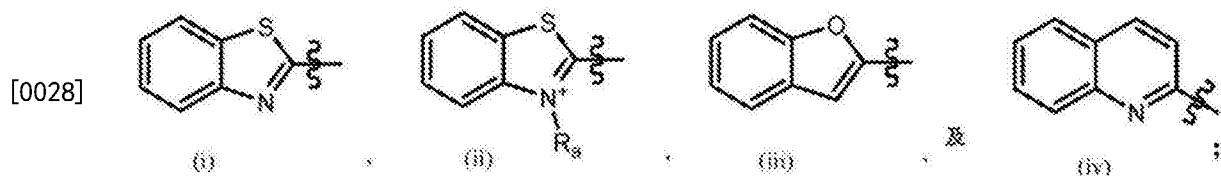
[0023] R1以及R2为分别独立选自由氢、烷基、烯基、酰基以及羟烷基所组成的群;

[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]



[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烷基所组成的群;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 $\beta$ N3(pE)抗体染色的图像。图1b为以PBB1~5及抗A $\beta$ 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 [ $^{11}\text{C}$ ] PBB2以及 [ $^{11}\text{C}$ ] 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 [ $^{11}\text{C}$ ] 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 [ $^{11}\text{C}$ ] mPBB5的WT小鼠(左图)以及PS19Tg小鼠(右图)脑内的冠状面PET图像。

[0047] 图8表示经使用 [ $^{11}\text{C}$ ] PBB3以及 [ $^{11}\text{C}$ ] 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<sub>1-15</sub>、C<sub>1-10</sub>、C<sub>1-8</sub>、C<sub>1-6</sub>、C<sub>1-5</sub>、C<sub>1-4</sub>、C<sub>1-3</sub>、C<sub>1-2</sub>、C<sub>2-8</sub>、C<sub>2-6</sub>、C<sub>2-4</sub>、C<sub>3-8</sub>、C<sub>3-6</sub>、C<sub>4-8</sub>、以及C<sub>4-6</sub>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(-CH=CH<sub>2</sub>)、烯丙基(-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)、-CH=CH(CH<sub>3</sub>)、-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)=CH(CH<sub>3</sub>)、-C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>、1,3-丁二烯基(-CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>)、以及庚-1,6-二烯-4-基(-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)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(-C≡CH)、-C≡CH(CH<sub>3</sub>)、-C≡C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>C≡CH、-CH<sub>2</sub>C≡C(CH<sub>3</sub>)、以及-CH<sub>2</sub>C≡C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)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-CO-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(-COCH<sub>3</sub>)、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-OH。

[0056] 用语「羟烷基」,意指以羟基(-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(-CH<sub>2</sub>OH)、2-羟基乙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)、1-羟基乙基(-CH(OH)CH<sub>3</sub>)、3-羟基丙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)、2-羟基丙基(-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>)、以及1-羟基丙基(-CH(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)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(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、以及碘(-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,-O-烷基)。若举出烷氧基的例子,并没有限定,有甲氧基(-O-甲基)、乙氧基(-O-乙基)、丙氧基(-O-丙基)、-O-异丙基、-O-2-甲基-1-丙基、-O-2-甲基-2-丙基、-O-2-甲基-1-丁基、-O-3-甲基-1-丁基、-O-2-甲基-3-丁基、-O-2,2-二甲基-1-丙基、-O-2-甲基-1-戊基、3-O-甲基-1-戊基、-O-4-甲基-1-戊基、-O-2-甲基-2-戊基、-O-3-甲基-2-戊基、-O-4-甲基-2-戊基、-O-2,2-二甲基-1-丁基、-O-3,3-二甲基-1-丁基、-O-2-乙基-1-丁基、-O-丁基、-O-异丁基、-O-叔丁基、-O-戊

基、-O-异戊基、-O-新戊基、以及-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,-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-O-CH(F)(OH)、-O-CH<sub>2</sub>CH(F)(OH)、-O-CH(OH)-CH<sub>2</sub>(F)、-O-CH<sub>2</sub>-CH(F)(OH)、-O-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>(F)、-O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>(F)、-O-CH(CH<sub>2</sub>-F)(CH<sub>2</sub>OH)以及-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(F)(OH)等。

[0063] 所谓用语「硝基」,意指-NO<sub>2</sub>。

[0064] 所谓用语「氨基」,意指-NH<sub>2</sub>。

[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<sub>1-8</sub>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<sub>2-8</sub>烯基(乙烯基、烯丙基、-CH=CH(CH<sub>3</sub>)、-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)=CH(CH<sub>3</sub>)、以及-C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>等)、C<sub>2-8</sub>炔基(乙炔基、-C≡CH(CH<sub>3</sub>)、-C≡C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>C≡CH、-CH<sub>2</sub>C≡C(CH<sub>3</sub>)、以及-CH<sub>2</sub>C≡C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)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)(-COCH<sub>3</sub>)、羧基(-COOH)、酯基(-COOR<sup>x</sup>,在此R<sup>x</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基等)、酰胺基(-CONR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>,在此R<sup>y</sup>以及R<sup>z</sup>独立为H或是C<sub>1-6</sub>烷基等)、硫醇基(-SH)、磺酸基(-SO<sub>3</sub>H)、腈基(-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(oxany1)、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。

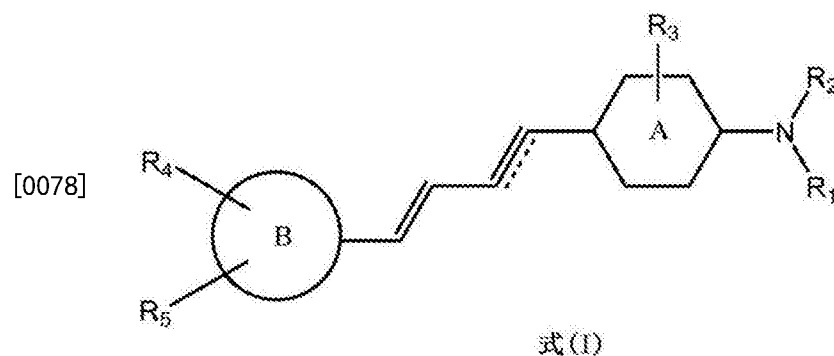
[0073] 所谓用语「预防」,意指减少既定的疾病或是状态的罹患或恶化的风险,或者是减少或抑制既定的疾病或是1种或多个条件症状的复发、开始、或是恶化。

[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]



[0079] (在式(I)中,

[0080] R<sub>1</sub>以及R<sub>2</sub>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<sub>3</sub>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]



[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] 

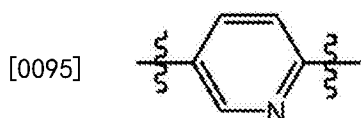
[0090] 表示双键或是三键)。

[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]



[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 ( $-CH_2CH=CH_2$ ) 或是庚-1,6-二烯-4-基 ( $-(CH_2-(CH_2CH=CH_2))_2$ )。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 ( $-CH_2CH=CH_2$ ) 或是庚-1,6-二烯-4-基 ( $-(CH_2-(CH_2CH=CH_2))_2$ )。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 ( $-CH_2CH=CH_2$ ) 或是庚-1,6-二烯-4-基 ( $-(CH_2-(CH_2CH=CH_2))_2$ )。

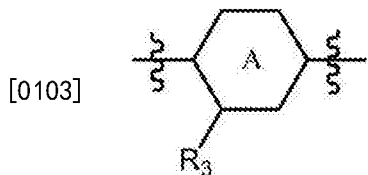
[0099] 在一实施形态中,  $R_1$  以及  $R_2$  分别独立, 为氢或是酰基, 特别为  $C_{1-8}$  酰基, 优选为乙酰基 ( $-COCH_3$ )。在其他实施形态中,  $R_1$  为氢、 $R_2$  为酰基, 特别为  $C_{1-8}$  酰基, 优选为乙酰基 ( $-COCH_3$ )。进一步在其他实施形态中,  $R_1$  以及  $R_2$  都为酰基, 特别为  $C_{1-8}$  酰基, 优选为乙酰基 ( $-$

COCH<sub>3</sub>)。

[0100] 在一实施形态中, R<sub>1</sub>以及R<sub>2</sub>分别独立, 为氢或是羟烷基, 特别为羟基C<sub>1-8</sub>烷基, 优选为羟基丙基, 更优选为3-羟基丙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)。在其他实施形态中, R<sub>1</sub>为氢、R<sub>2</sub>为羟烷基, 特别为羟基C<sub>1-8</sub>烷基, 优选为羟基丙基, 更优选为3-羟基丙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)。进一步在其他实施形态中, R<sub>1</sub>以及R<sub>2</sub>都为羟烷基, 特别为羟基C<sub>1-8</sub>烷基, 优选为羟基丙基, 更优选为3-羟基丙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)。

[0101] 在一实施形态中, R<sub>3</sub>为氢。在其他实施形态中, R<sub>3</sub>为卤素, 即F、Cl、Br或是I。优选R<sub>3</sub>为F。优选R<sub>3</sub>为<sup>18</sup>F。在式(I)表示的结构式的方向上, 优选R<sub>3</sub>存在于下列所示的位置。

[0102] [化8]



[0104] 优选环A与R<sub>3</sub>的关系, 在式(I)表示的结构式的方向上, 为如下。

[0105] [化9]



[0107] 在一实施形态中, R<sub>a</sub>为烷基, 优选为C<sub>1-8</sub>烷基, 更优选为甲基或是乙基。

[0108] 在一实施形态中, R<sub>4</sub>以及R<sub>5</sub>都为氢。

[0109] 在一实施形态中, R<sub>4</sub>以及R<sub>5</sub>分别独立, 为氢或是羟基。在其他实施形态中, R<sub>4</sub>为羟基、R<sub>5</sub>为氢。并且在其他实施形态中, R<sub>4</sub>为氢、R<sub>5</sub>为羟基。进一步在其他实施形态中, R<sub>4</sub>以及R<sub>5</sub>都为羟基。

[0110] 在一实施形态中, R<sub>4</sub>以及R<sub>5</sub>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<sub>4</sub>为烷氧基, 特别为甲氧基、R<sub>5</sub>为氢。又其他实施形态中, R<sub>4</sub>为氢、R<sub>5</sub>为烷氧基, 特别为甲氧基。进一步在其他实施形态中, R<sub>4</sub>以及R<sub>5</sub>都为烷氧基, 特别为甲氧基。

[0111] 在一实施形态中, R<sub>4</sub>以及R<sub>5</sub>分别独立, 为氢或是卤代羟烷基, 特别为氟代羟烷基, 优选为氟代羟C<sub>1-3</sub>烷基, 更优选为-O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>(F)或是-O-CH(CH<sub>2</sub>-F)(CH<sub>2</sub>OH)。在其他实施形态中, R<sub>4</sub>为卤代羟烷基, 特别为氟代羟烷基, 优选为氟代羟C<sub>1-3</sub>烷基, 更优选为-O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>(F)或是-O-CH(CH<sub>2</sub>-F)(CH<sub>2</sub>OH)、R<sub>5</sub>为氢。并且在其他实施形态中, R<sub>4</sub>为氢、R<sub>5</sub>为卤代羟烷基, 特别为氟代羟烷基, 优选为氟代羟C<sub>1-3</sub>烷基, 更优选为-O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>(F)或是-O-CH(CH<sub>2</sub>-F)(CH<sub>2</sub>OH)。进一步在其他实施形态中, R<sub>4</sub>以及R<sub>5</sub>都为卤代羟烷基, 特别为氟代羟烷基, 优选为氟代羟C<sub>1-3</sub>烷基, 更优选为-O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>(F)或是-O-CH(CH<sub>2</sub>-F)(CH<sub>2</sub>OH)。在一实施形态中, 氟代羟烷基含有放射性同位素。优选, 该氟代羟烷基为-O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>(<sup>18</sup>F)或是-O-CH(CH<sub>2</sub>-<sup>18</sup>F)(CH<sub>2</sub>OH)。

[0112] 在一实施形态中, R<sub>4</sub>以及R<sub>5</sub>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<sub>4</sub>为氨烷基, 特别为氨甲基或是氨乙基、R<sub>5</sub>为氢。并且在其他实施形态中, R<sub>4</sub>为氢、R<sub>5</sub>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<sub>4</sub>以及R<sub>5</sub>都

为氨基,特别为氨基或是氨基乙基。

[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,

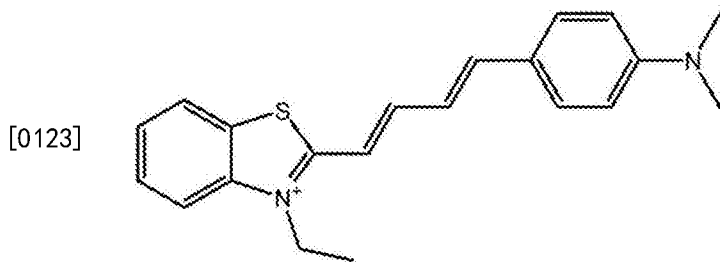
[0118] [化11]

[0119] 

[0120] 为三键。

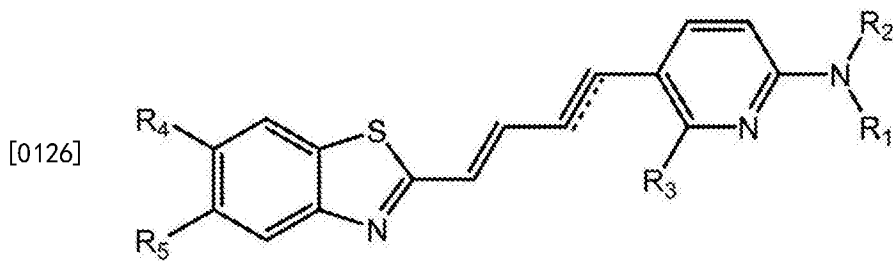
[0121] 在一实施形态中,从式(I)的化合物中排除下列化合物。

[0122] [化12]



[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]



式(II)

[0127] (式中,  $R_1 \sim R_5$  以及

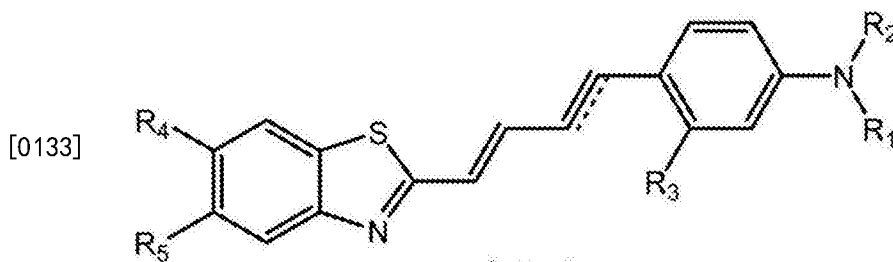
[0128] [化14]

[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]



式(III)

[0134] (式中,  $R_1 \sim R_5$  以及

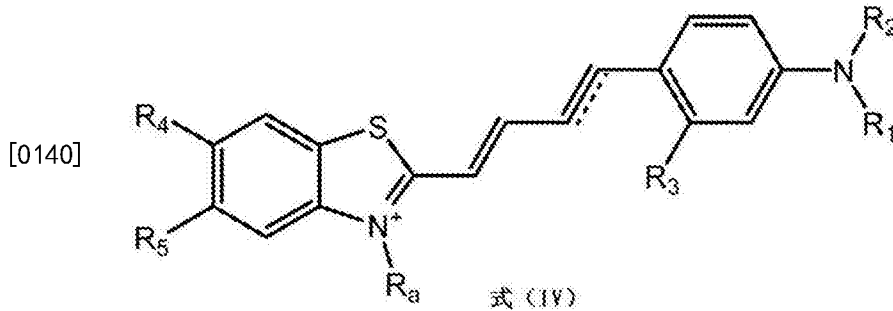
[0135] [化16]

[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]



[0141] (式中, R<sub>1</sub>~R<sub>5</sub>、R<sub>a</sub>以及

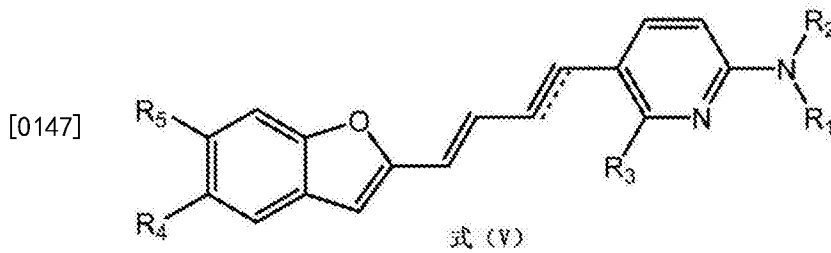
[0142] [化18]

[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]



[0148] (式中, R<sub>1</sub>~R<sub>5</sub>以及

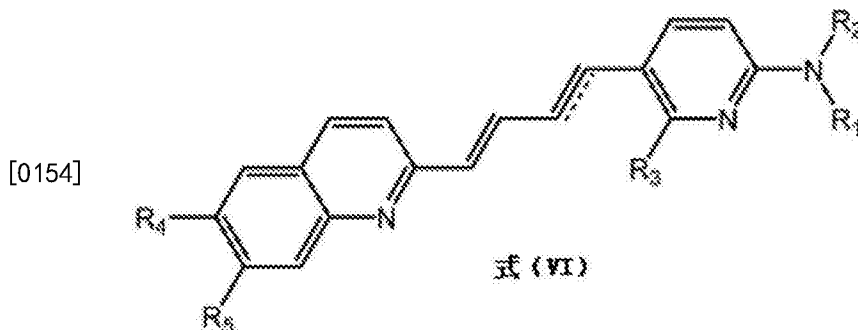
[0149] [化20]

[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]



[0155] (式中, R<sub>1</sub>~R<sub>5</sub>以及

[0156] [化22]

[0157] =====

[0158] 为如上述式(I)的化合物所定义的)。


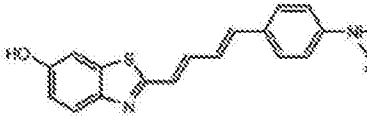

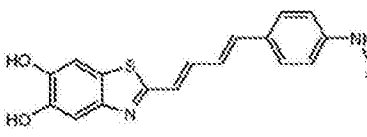
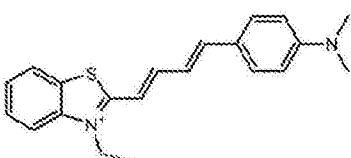

[0159] 在一实施形态中,式(I)~(VI)的化合物中,1个或是1个以上的原子为该原子的放射性同位素。放射性同位素为选自由 $^{15}\text{O}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{11}\text{C}$ 以及 $^{18}\text{F}$ 等所组成的群,但并没有特别限定。放射性同位素优选为 $^{11}\text{C}$ 或是 $^{18}\text{F}$ 。其中,若考虑到 $^{11}\text{C}$ 的半衰期为约20分钟, $^{18}\text{F}$ 的半衰期为约110分钟,则认为以 $^{18}\text{F}$ 所标记的化合物方面其商业利用价值高。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

[0160] 优选, $R_1\sim R_5$ 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 $^{11}\text{C}$ 的基(含 $^{11}\text{CH}_3$ 的 $^{[11}\text{C}]$ 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 $^{11}\text{C}$ 的基(含有 $^{-\text{O}^{11}\text{CH}_3}$ 的 $^{[11}\text{C}]$ 烷氧基等),或是含 $^{18}\text{F}$ 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 $^{[18}\text{F}]$ 氟代羟烷氧基等)。在此, $^{[11}\text{C}]$ 烷基意指构成烷基的碳原子的中的1个以上的碳原子为 $^{11}\text{C}$ 。 $^{[11}\text{C}]$ 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 $^{11}\text{C}$ 。 $^{[18}\text{F}]$ 氟代羟烷氧基,意指羟基烷氧基中键合了 $^{18}\text{F}$ 的基。

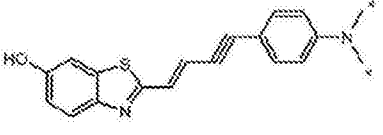
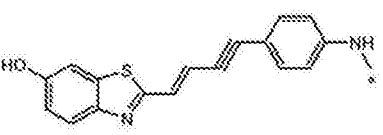
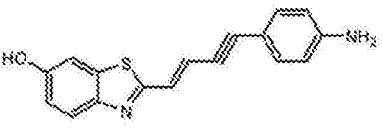
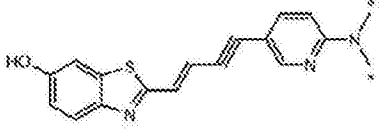
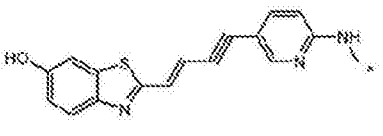
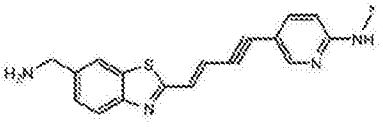
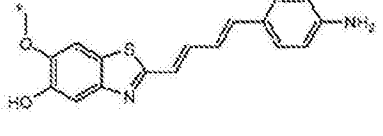
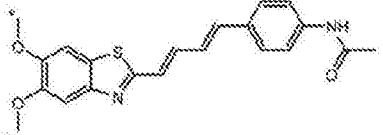
[0161] 若举出本发明的化合物的具体例子,则有以下化合物:

[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-(4-(甲基氨基)苯基)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
(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 $^{11}\text{C}$ 。优选,上述具体的化合物中的F,为放射性同位素 $^{18}\text{F}$ 。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 $^{11}\text{C}$ 。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 $^{11}\text{C}$ 或是 $^{18}\text{F}$ 。在本说明书中, [ $^{11}\text{C}$ ]PBB3等名称,意指PBB3等的结构式中的\*记号的原子上为 $^{11}\text{C}$ 。

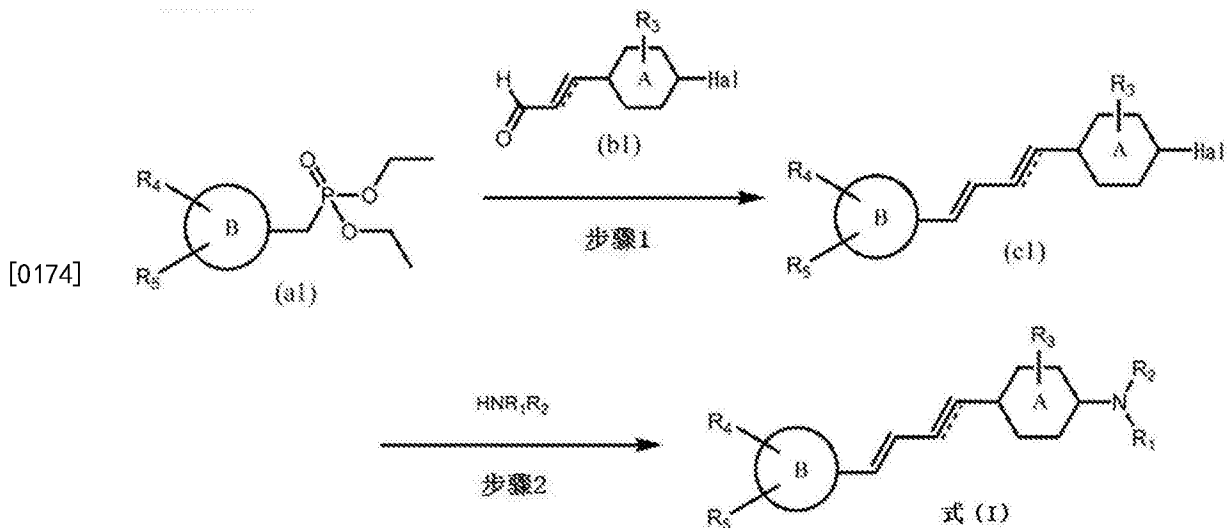
[0169] (3、本发明的化合物的制造方法)

[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



[0175] 上述式中, A、B、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_5$  以及

[0176] [化24]

[0177]  $\equiv$

[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  $\text{NHR}_1\text{R}_2$  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  $\text{NHR}_1\text{R}_2$  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  $0^\circ\text{C}$  (冰浴下)  $\sim$  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  $0^\circ\text{C}$  (冰浴下)  $\sim$  回流温度, 例如  $0^\circ\text{C} \sim 160^\circ\text{C}$ 、 $30 \sim 150^\circ\text{C}$ 、 $60 \sim 140^\circ\text{C}$ 、 $90^\circ\text{C} \sim 130^\circ\text{C}$ 、或是  $120^\circ\text{C}$ 。

[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。 $\text{R}_1 \sim \text{R}_5$  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 (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于适当的步骤中以公知的方法进行。

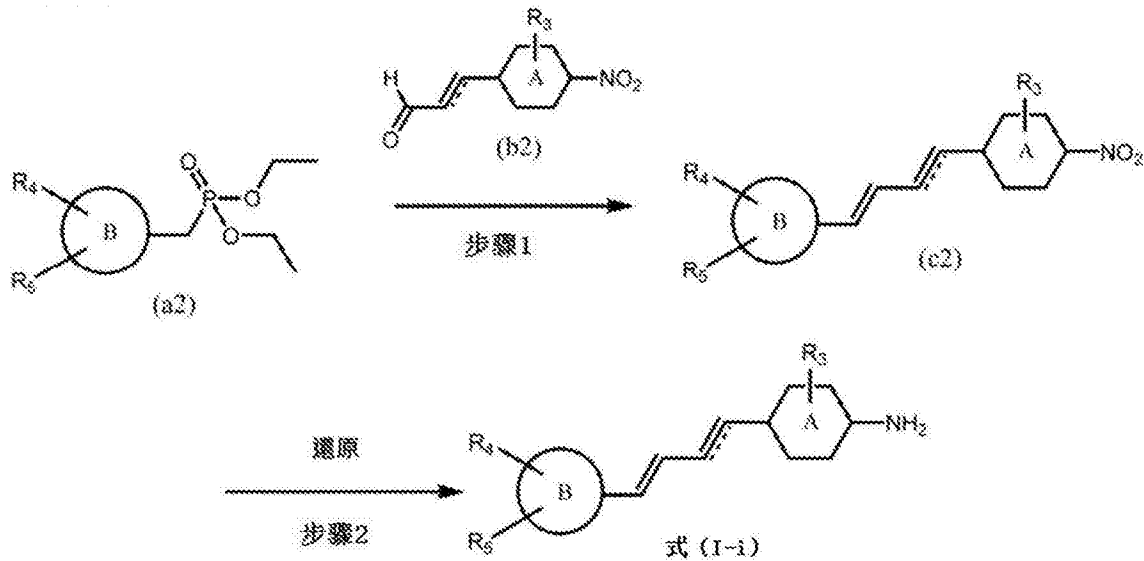
[0183] (合成例 2)

[0184]  $\text{R}_1$  以及  $\text{R}_2$  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<sub>3</sub>~R<sub>5</sub>,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<sub>1</sub>以及R<sub>2</sub>=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℃(冰浴下)~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~回流温度下进行。例如,该还原能够在20℃~100℃、40℃~90℃、或是80℃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<sub>3</sub>~R<sub>5</sub>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(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>))、叔丁氧羰基(Boc:-COO-(t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>))、甲氧基甲基(-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)以及乙氧基甲基(-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)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。

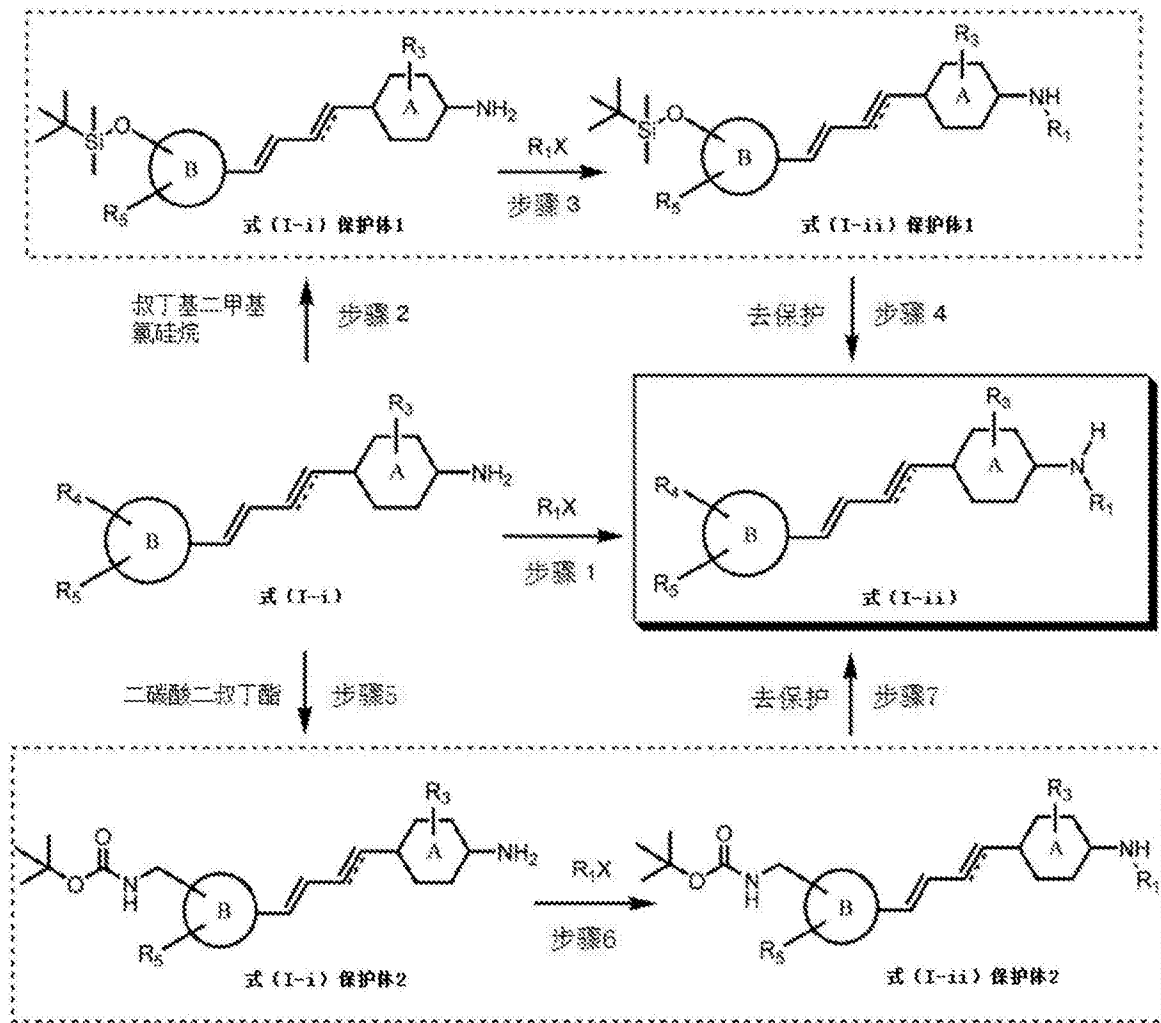
[0196] (合成例3)

[0197] R<sub>1</sub>非氢,而R<sub>2</sub>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、R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>~R<sub>5</sub>以及

[0202] [化28]

[0203]  $\equiv$

[0204] 为前述式 (I) 的化合物中所定义的, 但 R<sub>1</sub> 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 (-OSO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>); 羧酸基 (-OCO-R); 或是叠氮基 (-N<sub>3</sub>)。

[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 R<sub>1</sub>X 加以反应, 而获得式 (I-ii) 的化合物 (式 (I) 中, R<sub>1</sub> ≠ H 以及 R<sub>2</sub> = 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。R<sub>1</sub> 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 (-OSO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>)。该反应还可以使用 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 或三乙胺等的碱, 或使用氢氧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℃(冰浴下)~室温或是室温~回流温度进行,例如在0℃~160℃、30~150℃、60~140℃、90℃~130℃、或是120℃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,之后使用氢氧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(-N<sub>3</sub>)。该反应能够在K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>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℃(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(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>))、叔丁氧羰基(Boc:-COO-(t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>))、甲氧基甲基(-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)以及乙氧基甲基(-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)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,也可以由式(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<sup>11</sup>CH<sub>3</sub>-X等的[<sup>11</sup>C]烷基-X时,能够导入-<sup>11</sup>CH<sub>3</sub>等的[<sup>11</sup>C]烷基。

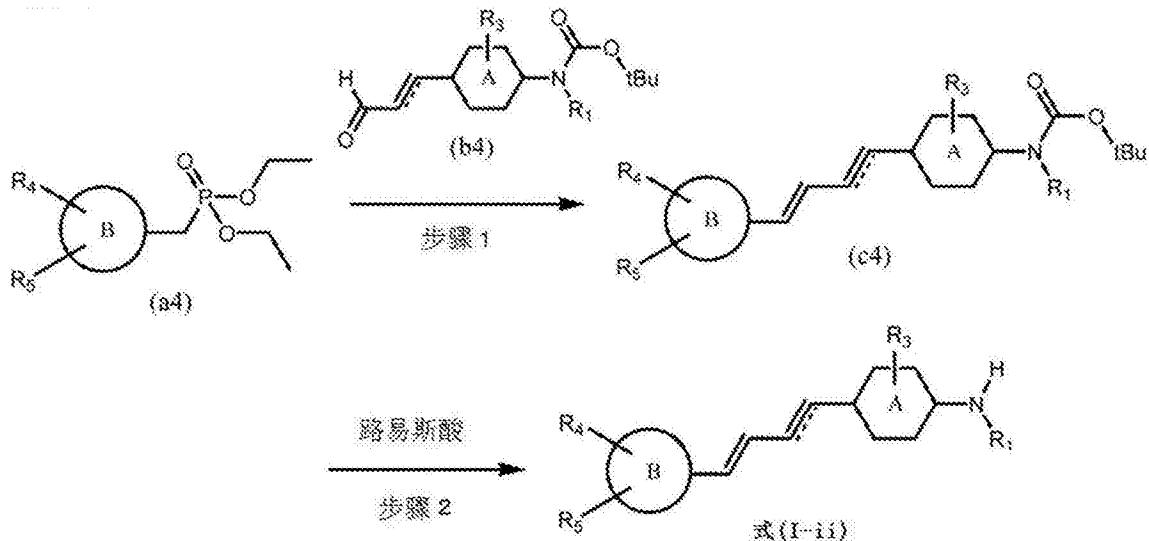
[0215] (合成例4)

[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、R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>~R<sub>5</sub>以及[0222]  $\equiv$ [0223] 为前述式(I)的化合物中所定义的,但R<sub>1</sub>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,R<sub>1</sub>≠H以及R<sub>2</sub>=H的化合物)。并且能够包含步骤3,步骤3通过还原后,与R<sub>2</sub>X加以反应,而获得式(I-iii)的化合物(式(I)中,R<sub>1</sub>以及R<sub>2</sub>≠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℃(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BBr<sub>3</sub>。该反应能够在氩或是氮等的惰性气体气氛下进行。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。R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>~R<sub>5</sub>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(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>))、叔丁氧羰基(Boc:-COO-(t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>))、甲氧基甲基(-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)以及乙氧基甲基(-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)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)

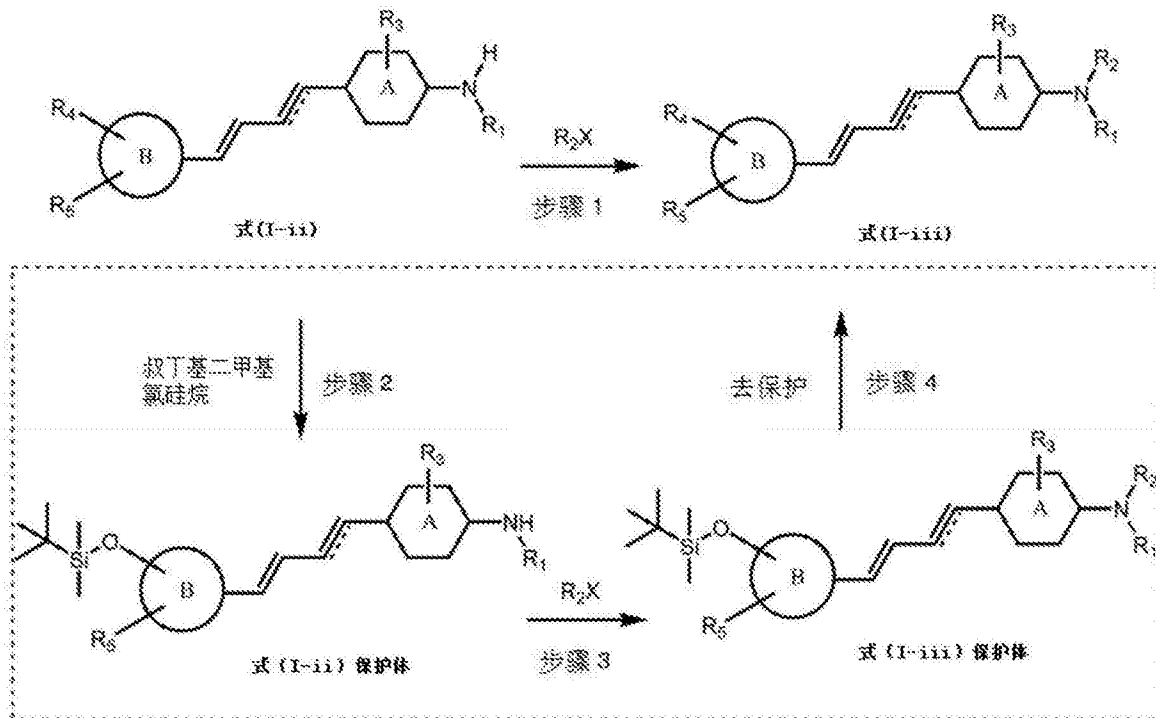
[0229] R<sub>1</sub>以及R<sub>2</sub>并非为氢的本发明的式(I)的化合物可依照下列流程图5来制造。

[0230] [化31]

[0231] 流程图5



[0232]



[0233] [化32]

[0234] 上述式中, A、B、 $R_1 \sim R_5$  以及[0235]  $\equiv$ 

[0236] 为前述式 (I) 的化合物中所定义的, 但  $R_1$  以及  $R_2$  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 ( $-\text{OSO}_2-\text{CF}_3$ ); 羧酸基 ( $-\text{OCO}-\text{R}$ ); 或是叠氮基 ( $-\text{N}_3$ )。

[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  $R_2X$  加以反应, 而获得式 (I-iii) 的化合物 (式 (I) 中,  $R_1$  以及  $R_2 \neq \text{H}$  的化合物)。但  $R_1$  与  $R_2$  为相同基时, 于上述流程图 3 或是 4 中, 亦能够由式 (I-ii) 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。 $R_1 \sim R_5$  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 (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。

[0240] 例如,  $R_4$  以及  $R_5$  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  $R_4$  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。

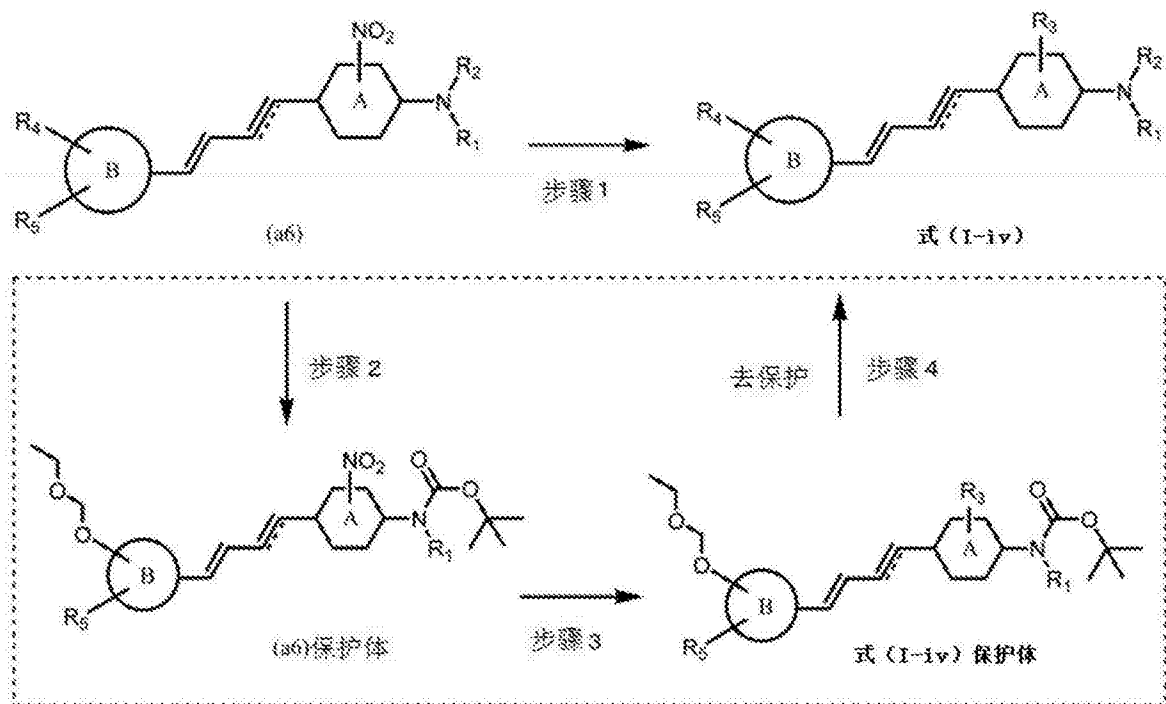
[0243] (合成例6)

[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]  $\equiv$

[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( $-Si(CH_3)_2(t-C_4H_9)$ )、叔丁氧羰基(Boc: $-COO-(t-C_4H_9)$ )、甲氧基甲基( $-CH_2OCH_3$ )以及乙氧基甲基( $-CH_2OCH_2CH_3$ )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(Boc: $-COO-(t-C_4H_9)$ )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(-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)保护。

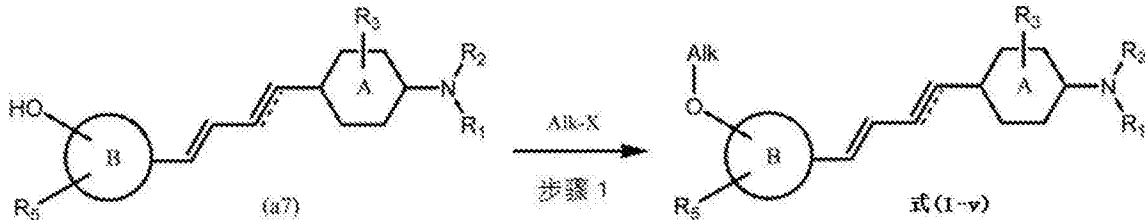
[0254] (合成例7)

[0255] R<sub>4</sub>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、R<sub>1</sub>~R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>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<sub>4</sub>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。R<sub>1</sub>~R<sub>3</sub>以及R<sub>5</sub>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(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>))、叔丁氧羰基(Boc:-COO-(t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>))、甲氧基甲基(-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)以及乙氧基甲基(-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)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<sup>11</sup>CH<sub>3</sub>-X等的 [<sup>11</sup>C] 烷基-X时,能够导入-<sup>11</sup>CH<sub>3</sub>等的 [<sup>11</sup>C] 烷基的放射性同位素。

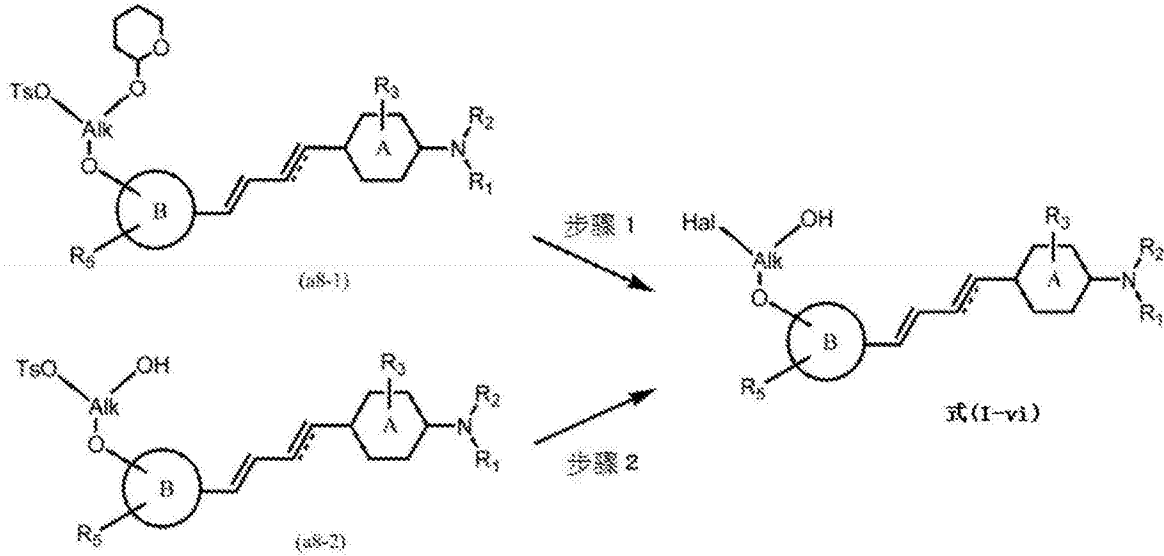
[0266] (合成例8)

[0267] R<sub>4</sub>为卤代羟烷氧基的本发明的式(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、R<sub>1</sub>~R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>以及

[0272] [化38]

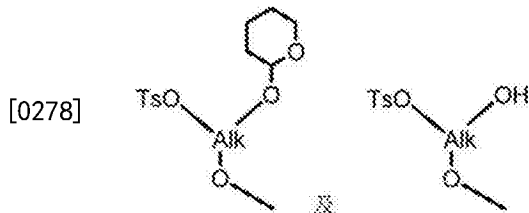
[0273]  $\equiv$

[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-H<sub>3</sub>C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>-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, R<sub>4</sub> 为甲氧基的化合物)。

[0276] 上述化合物 (a8-1) 以及 (a8-2) 中,

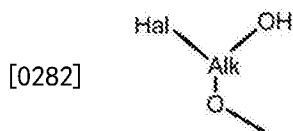
[0277] [化39]



[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-CH<sub>2</sub>CH(-O-2-四氢吡喃基) (-CH<sub>2</sub>-OTs) 或 -O-CH<sub>2</sub>CH(-OH) (-CH<sub>2</sub>-OTs)、以及 -O-CH(-O-2-四氢吡喃基) (-CH<sub>2</sub>-OTs) 或 -O-CH(-CH<sub>2</sub>-OH) (-CH<sub>2</sub>-OTs) 等。

[0280] 同样地, 上述式中,

[0281] [化40]



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

[0284] (合成例 9)

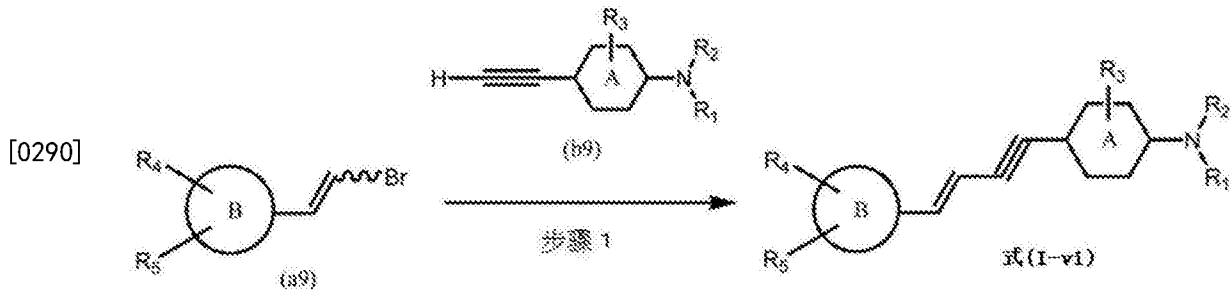
[0285] [化41]

[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9来制造。

[0288] [化42]

[0289] 流程图9



[0291] 上述式中,A、B以及R<sub>1</sub>~R<sub>5</sub>为前述式(I)的化合物中所定义的。

[0292] 参照上述流程图9,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25~120℃,优选为50~100℃,更优选为70℃。

[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<sub>1</sub>~R<sub>5</sub>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(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>))、叔丁氧羰基(Boc:-COO-(t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>))、甲氧基甲基(-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)以及乙氧基甲基(-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)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下列所构成的群。

[0300] 前述流程图2中的式(I-i)(式中,R<sub>4</sub>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)。


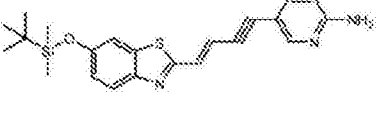
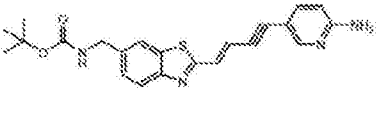
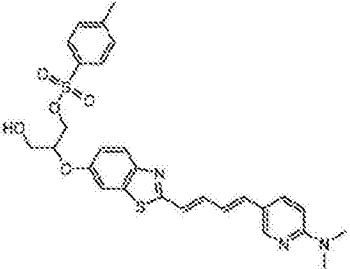
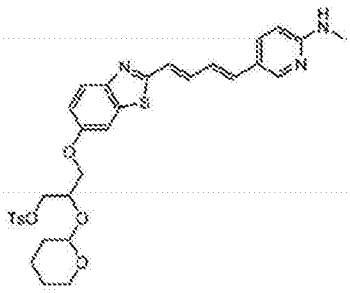
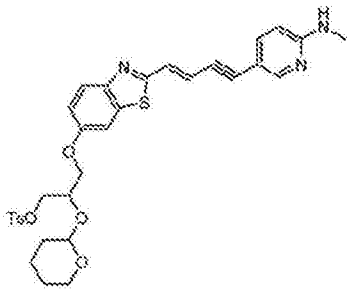
[0306] 在一实施形态中,本发明提供用以合成本发明的式(I)的化合物的中间产物,其选自下列构成的群。

[0307] [表2]

[0308]

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

[0309]

名称	化合物名	结构式	合成实施例
(pre 8)	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
(pre 11)	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
(pre 12)	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-羟甲基-乙基 4-甲基苯磺酸酯		35-1
(pre 21)	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
(pre 22)	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
(pre 23) F1-PBB3 的 合成中间产 物	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		37
(pre 24) F1-PBB3.2 的合成中间 产物	(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		38
(pre 25) F1-PBBf3 的 合成中间产 物	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		39
(pre 26) F1-PBBf3.2 的合成中间 产物	(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		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)

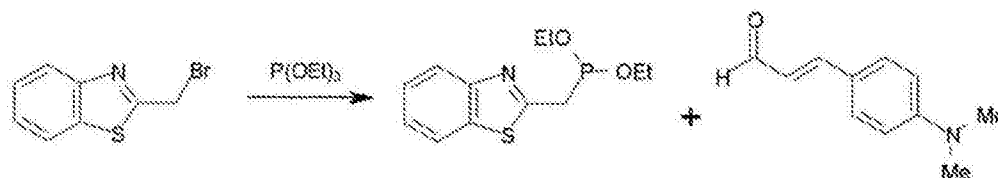
[0329] (合成实施例1)

[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)

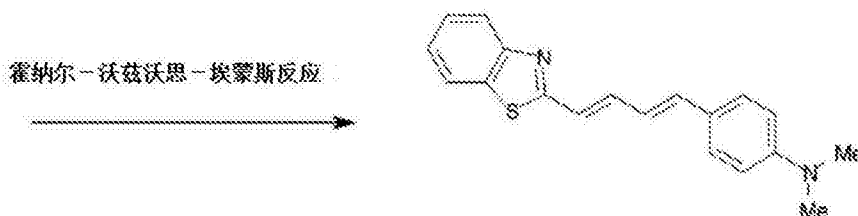
[0331] 依照下列合成流程图合成PBB1。

[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:<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm:8.04(d,J=7.80Hz,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)

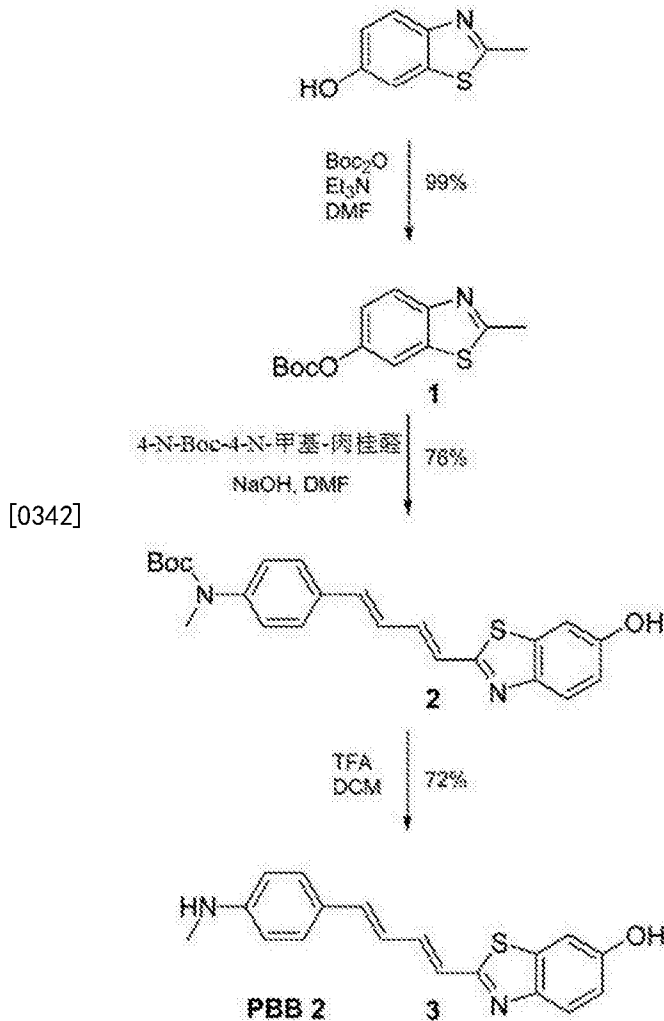
[0337] (合成实施例2)

[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



[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]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 7.91(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.66(d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.25(dd,  $J=8.8, 2.4\text{Hz}$ , 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,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  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,  $\text{DMF-d}_7$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  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  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0354] (合成实施例3)

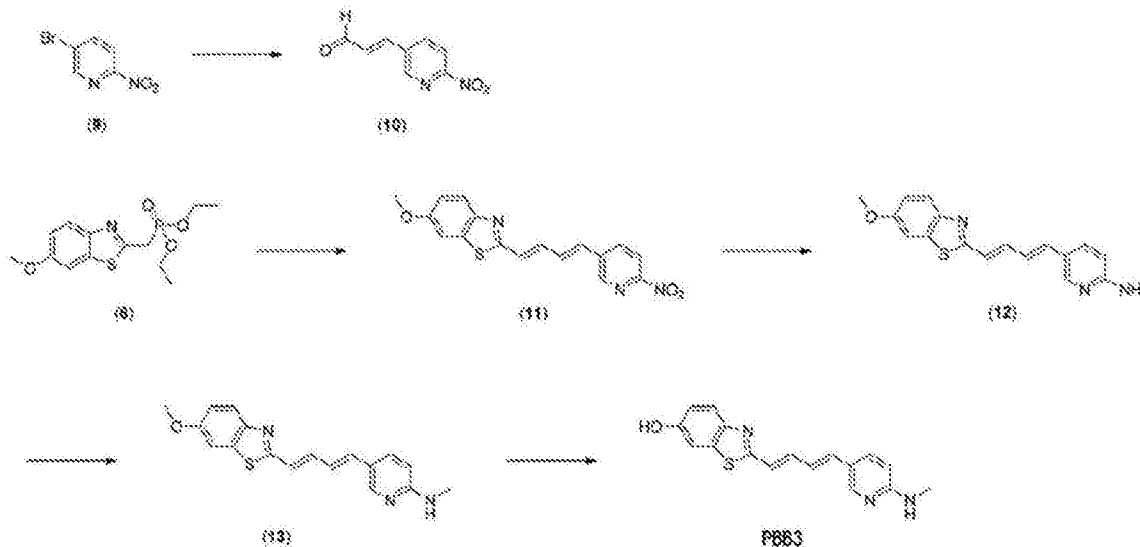
[0355] (2-((1E,3E)-4-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-醇(PBB3)的合成)

[0356] 依照下列合成流程图合成PBB3。

[0357] [化46]

[0358] 合成流程图

[0359]



[0360] (步骤1:化合物(10)的合成)

[0361] 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)。

[0362] (步骤2:化合物(11)的合成)

[0363] 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)。

[0364] (步骤3:化合物(12)的合成)

[0365] 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)。

[0366] (步骤4:化合物(13)的合成)

[0367] 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)。

[0368] (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)

[0369] 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℃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。

[0370] PBB3:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 9.83 (s, 1H), 8.09 (d,  $J=2.29\text{Hz}$ , 1H), 7.71 (d,  $J=8.70\text{Hz}$ , 1H), 7.69 (dd,  $J=9.16\text{Hz}$ , 2.29Hz, 1H), 7.32 (d,  $J=2.75\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (dd,  $J=15.57\text{Hz}$ , 10.53Hz, 1H), 6.87-7.00 (m, 3H), 6.84 (d,  $J=15.57\text{Hz}$ , 1H), 6.83 (d,  $J=15.11\text{Hz}$ , 1H), 6.48 (d,  $J=8.70\text{Hz}$ , 1H), 2.80 (d,  $J=5.04\text{Hz}$ , 3H)

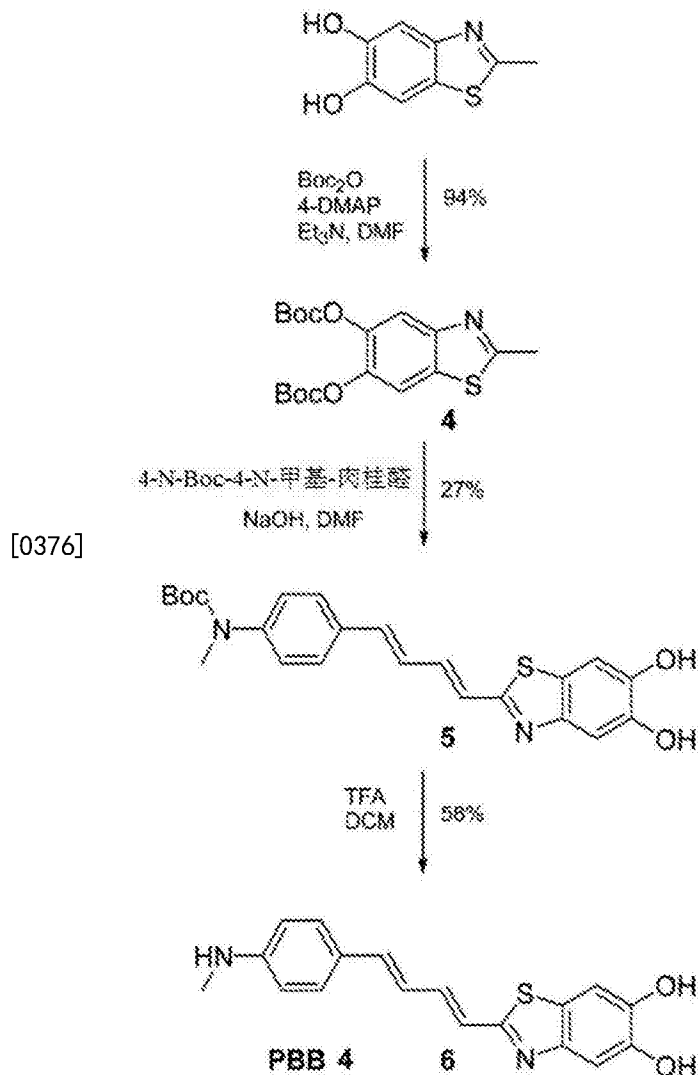
[0371] (合成实施例4)

[0372] (2-((1E,3E)-4-(4-(甲基氨基)苯基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-5,6-二醇(PBB4)的合成)

[0373] 依照下列合成流程图合成PBB4。

[0374] [化47]

[0375] 合成流程图



[0378] 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。

[0379]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  7.81 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 2.82 (s, 3H), 1.564 (s, 9H), 1.558 (s, 9H)

[0380] (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)

[0381] 在6-叔丁氧基羰基氧-2-甲基-苯并噻唑-5-基酯叔丁酯 (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。

[0382]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  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,  $J=15.1$ Hz, 1H), 6.94 (d,  $J=15.1$ Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 1.40 (s, 9H)

[0383] (步骤3: 2-((1E,3E)-4-(4-(甲基氨基)苯基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-5,6-二醇 (6) 的合成)

[0384] 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。

[0385] PBB4:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMF}-d_7$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  9.60 (bs, 2H), 7.52-7.29 (m, 4H), 7.27 (dd,  $J=15.2, 10.6$ Hz, 1H), 6.96 (dd,  $J=15.2, 10.3$ Hz, 1H), 6.91-6.81 (m, 2H), 6.63 (d,  $J=8.1$ Hz, 2H), 6.06 (d,  $J=4.1$ Hz, 1H), 2.81 (d,  $J=4.3$ Hz, 3H)

[0386] ESI-MS:  $m/z$  325  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0387] (合成实施例5)

[0388] (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-鎗 (mPBB5) 的合成)

[0389] 通过与PBB5的合成方法类似的方法来合成。

[0390] (合成实施例6)

[0391] ((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)

[0392] 通过与下列合成实施例10类似的方法来合成。

[0393] (合成实施例7)

[0394] ((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)

[0395] 通过与下列合成实施例10类似的方法来合成。

[0396] (合成实施例8)

[0397] ((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)

[0398] 通过与下列合成实施例10类似的方法来合成。

[0399] (合成实施例9)

[0400] ((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)

[0401] 通过与下列合成实施例10类似的方法来合成。

[0402] (合成实施例10)

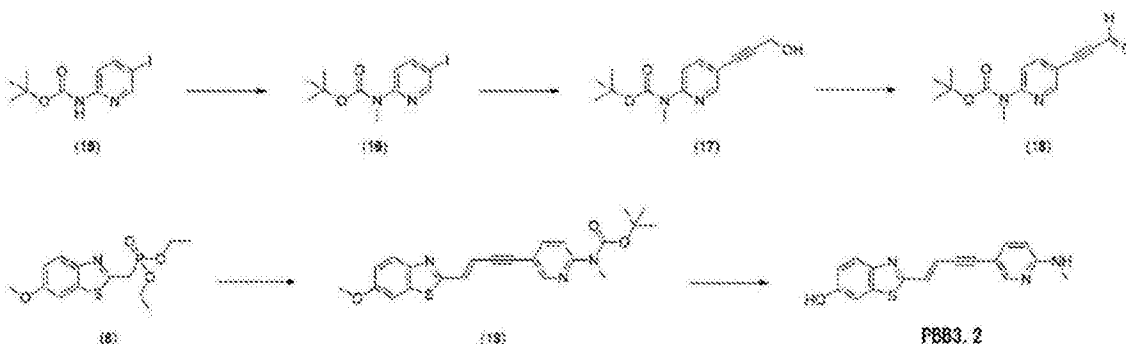
[0403] ((E)-2-(4-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇(PBB3.2)的合成)

[0404] 依照下列合成流程图合成PBB3.2。

[0405] [化48]

[0406] 合成流程图

[0407]



[0408] (步骤1:化合物(16)的合成)

[0409] 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)。

[0410] (步骤2:化合物(17)的合成)

[0411] 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)。

[0412] (步骤3:化合物(18)的合成)

[0413] 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)。

[0414] (步骤4: 化合物 (19) 的合成)

[0415] 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)。

[0416] (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)

[0417] 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°C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)。

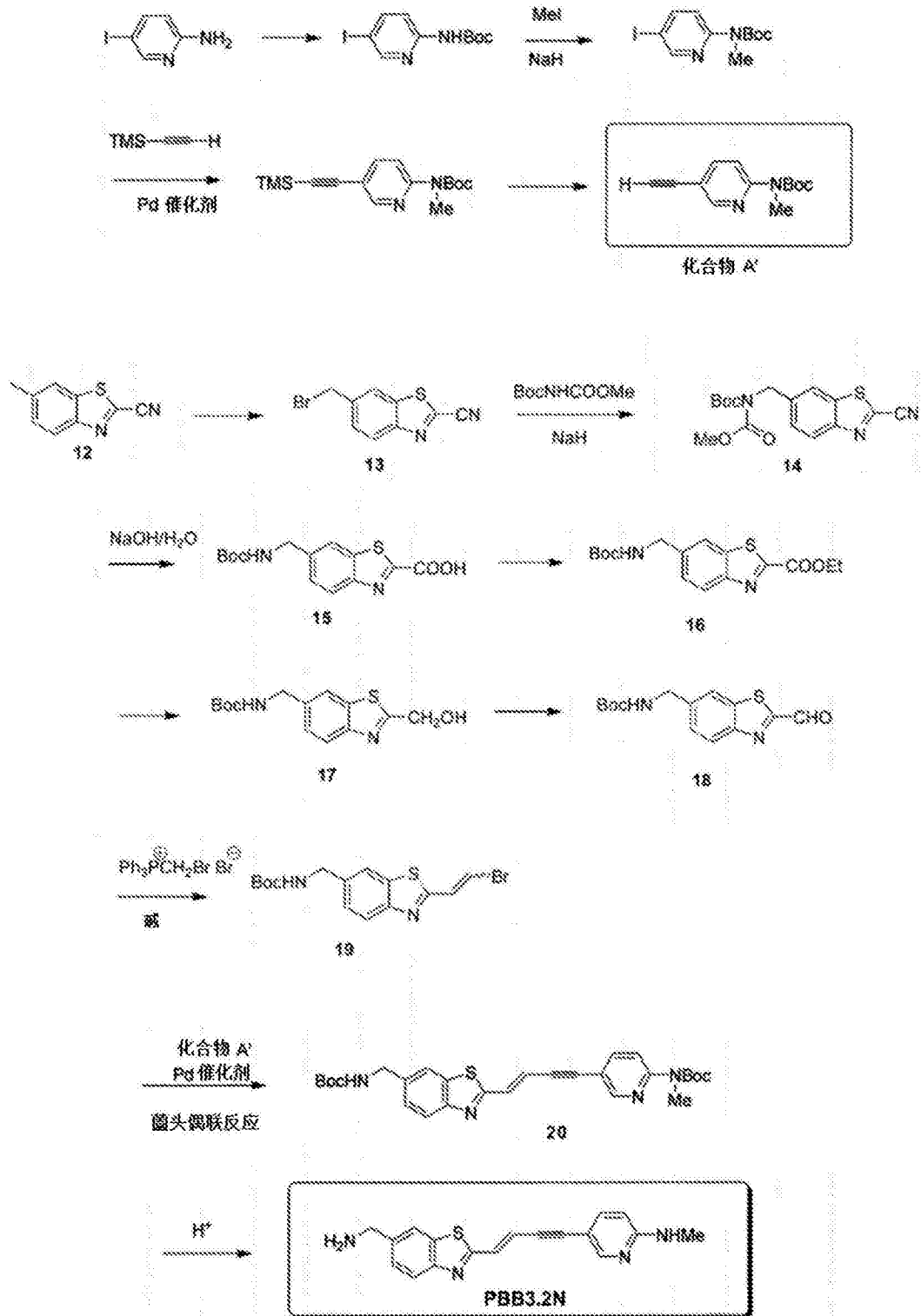
[0418] PBB3.2:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ : 9.95 (s, 1H), 8.19 (d,  $J=2.29\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (d,  $J=8.07\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (dd,  $J=8.70\text{Hz}$ , 2.29Hz, 1H), 7.36 (d,  $J=2.29\text{Hz}$ , 1H), 7.18 (d,  $J=16.03\text{Hz}$ , 1H), 7.13 (q,  $J=4.58\text{Hz}$ , 1H), 6.97 (dd,  $J=8.70\text{Hz}$ , 2.29Hz, 1H), 6.85 (d,  $J=15.57\text{Hz}$ , 1H), 6.48 (d,  $J=8.07\text{Hz}$ , 1H), 2.81 (d,  $J=4.58\text{Hz}$ , 3H)

[0419] (合成实施例11)

[0420] ((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)

[0421] 依照下列合成流程图合成PBB3.2N。

[0422] [化49]



[0424] (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)

[0425] 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)。

[0426]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ : 8.47 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.68 (dd,  $J=8.8\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 3.41 (s, 3H), 3.15 (s, 1H), 1.53 (s, 9H)

[0427] 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。

[0428] (步骤2: 6-(溴甲基)苯并噻唑-2-甲腈(13)的合成)

[0429] 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)。

[0430]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ : 8.20 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.01 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.68 (dd,  $J=8.4\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 4.64 (s, 2H)

[0431] (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)

[0432] 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)。

[0433]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ : 8.17 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.92 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (dd,  $J=8.4\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 5.01 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)

[0434] (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)

[0435] 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)。

[0436]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ : 8.19 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.90 (s, 1H), 7.50 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 5.0 (br, 1H), 4.49 (br d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 2H), 4.09 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)

[0437] (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)

[0438] 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)。

[0439]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ : 7.92 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (s, 1H), 7.38 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 5.07 (s, 2H), 5.0 (br, 1H), 4.44 (br d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 2.97 (br, 1H), 1.47 (s, 9H)

[0440] (步骤6: 6-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯并噻唑-2-羧醛(18)的合成)

[0441] 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)。

[0442]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ : 10.16 (s, 1H), 8.20 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.93 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.54 (dd,  $J=8.4\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 5.0 (br, 1H), 4.50 (br d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 1.48 (s, 9H)

[0443] (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)

[0444] 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)。

[0445]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ : 7.95 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.40 (br d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.395 (d,  $J=14\text{Hz}$ , 1H), 7.388 (d,  $J=14\text{Hz}$ , 1H), 4.9 (br, 1H), 4.43 (br d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 1.47 (s, 9H)

[0446] (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)

[0447] 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-溴乙炔基)-6-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯并噻唑(0.64g, 1.73mmol), 以与下述合成实施例33的步骤5同样的程序获得标题化合物(0.68g, 1.31mmol)。

[0448]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ : 8.49 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.96 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.81 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.70 (dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2.4Hz, 1H), 7.40 (br d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.25 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 6.84 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 4.95 (br, 1H), 4.45 (br d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 2H), 3.40 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.48 (s, 9H)

[0449] (步骤9: (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)

[0450] 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)。

[0451] PBB3.2N:  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ : 8.13 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.93 (d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.89 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.16 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 6.94 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 6.50 (dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 0.4Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 2.89 (s, 3H)

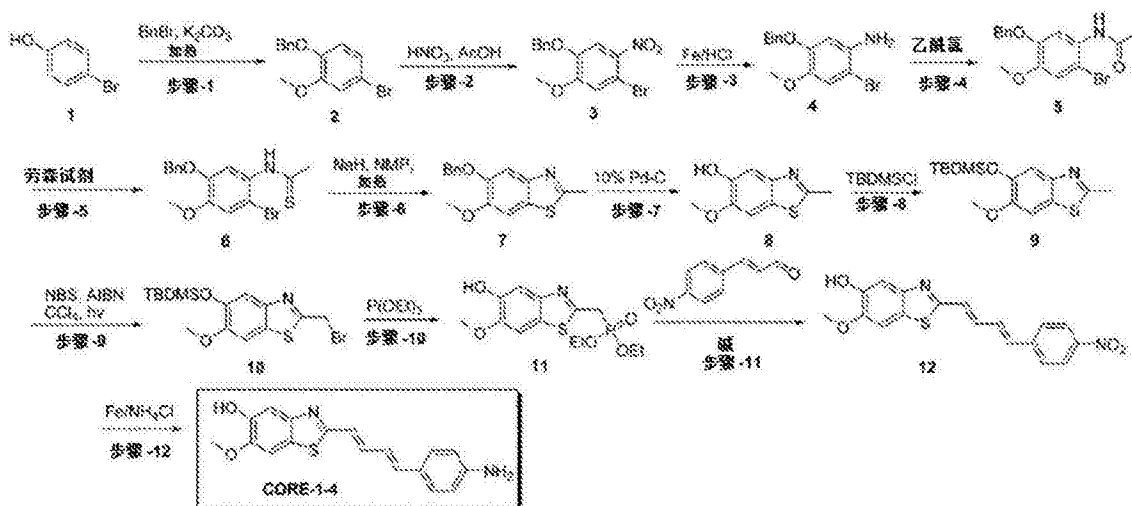
[0452] (合成实施例12)

[0453] (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)

[0454] [化50]

[0455] 合成流程图

[0456]



[0457] (步骤1:1-(苄氧基)-4-溴-2-甲氧基苯(2)的合成)

[0458] 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 $100^\circ C$  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%)。

[0459] (步骤2:1-(苄氧基)-4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯(3)的合成)

[0460] 将2 (6.73g, 24mmol) 于 $-10^\circ C$  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%)。

[0461] (步骤3:5-(苄氧基)-2-溴-4-甲氧基苯胺(4)的合成)

[0462] 在3 (8g, 23.7mmol) 的乙醇 (200mL) 以及水 (20mL) 溶液中,于 $0^\circ C$  滴下添加浓HCl (5mL)。在 $0^\circ C$  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%)。

[0463] (步骤4:N-(5-(苄氧基)-2-溴-4-甲氧基苯基)乙酰胺(5)的合成)

[0464] 在4 (5.1g, 16.56mmol) 的吡啶 (30mL) 溶液中,于 $0^\circ C$  加入乙酰氯 (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%)。

[0465] (步骤5:(N-(5-(苄氧基)-2-溴-4-甲氧基苯基)乙硫酰胺(6)的合成)

[0466] 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 $120^\circ C$  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%)。

[0467] (步骤6:5-(苄氧基)-6-甲氧基-2-甲基苯并[d]噻唑(7)的合成)

[0468] 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 $150^\circ C$  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%)。

[0469] (步骤7:6-甲氧基-2-甲基苯并[d]噻唑-5-醇(8)的合成)

[0470] 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℃加入AlCl<sub>3</sub>(2.36g,17.7mmol)。将反应物于-5℃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%)。

[0471] (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)

[0472] 在8(0.52g,mmol)的DMF(5mL)溶液中,于0℃加入咪唑(0.583g,8.6mmol)。将反应液于0℃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%)。

[0473] (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)

[0474] 在9(1g,3.23mmol)的CCl<sub>4</sub>(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%)。

[0475] (步骤10:二乙基(5-羟基-6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)甲基磷酸酯(11)的合成)

[0476] 将10(0.55g,1.4mmol)以及亚磷酸三乙酯(0.23g,1.4mmol)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11(0.31g,65%)。

[0477] (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)

[0478] 在11(0.33g,0.99mmol)的DMF(3mL)搅拌溶液中,于0℃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。

[0479] (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)

[0480] 将12(0.55g,1.6mmol)、铁粉(0.73g,12.8mmol)以及饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液(2mL)的EtOH(10mL)混合液,在80℃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)。

[0481] Core1-4:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.55(s,1H),7.39(d,J=8.0Hz,2H),7.31-7.20(m,2H),7.04-6.77(m,5H),4.8(bs,1H)3.94(s,3H)

[0482] (合成实施例13)

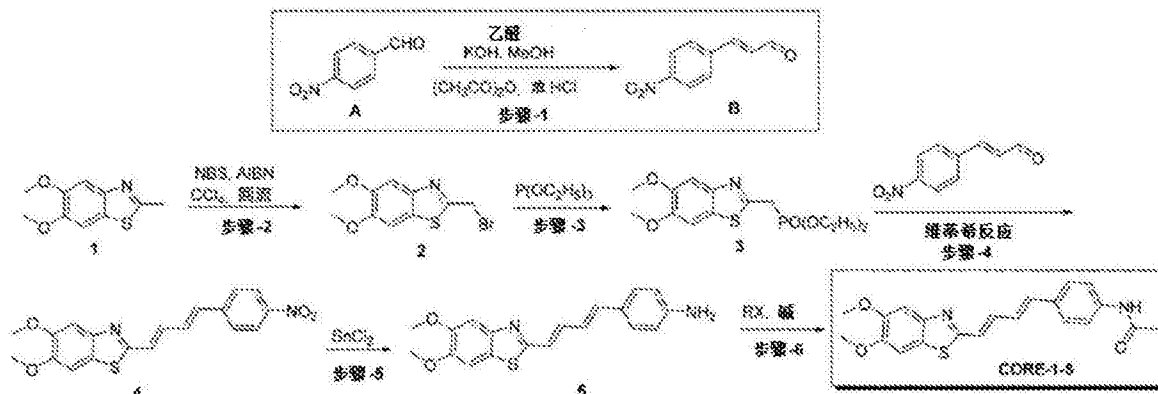
[0483] (N-(4-((1E,3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)苯基)乙酰胺(Core1-5)的合成)

[0484] 依照下列合成流程图合成Core1-5。

[0485] [化51]

[0486] 合成流程图

[0487]



[0488] (步骤1: (E)-3-(4-硝基苯基)丙烯醛(B)的合成)

[0489] 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%)。

[0490] (步骤2: 2-(溴甲基)-5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑(2)的合成)

[0491] 在1(5g, 23.9mmol)的CCl<sub>4</sub>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%)。

[0492] (步骤3: 二乙基(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)甲基磷酸酯(3)的合成)

[0493] 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%)。

[0494] (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)

[0495] 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%)。

[0496] (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)

[0497] 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%)。

[0498] (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)

[0499] 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%)。

[0500] Core1-5:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 7.60-6.74 (m, 10H), 3.98 (s, 6H), 2.21 (s, 3H)

[0501] (合成实施例14)

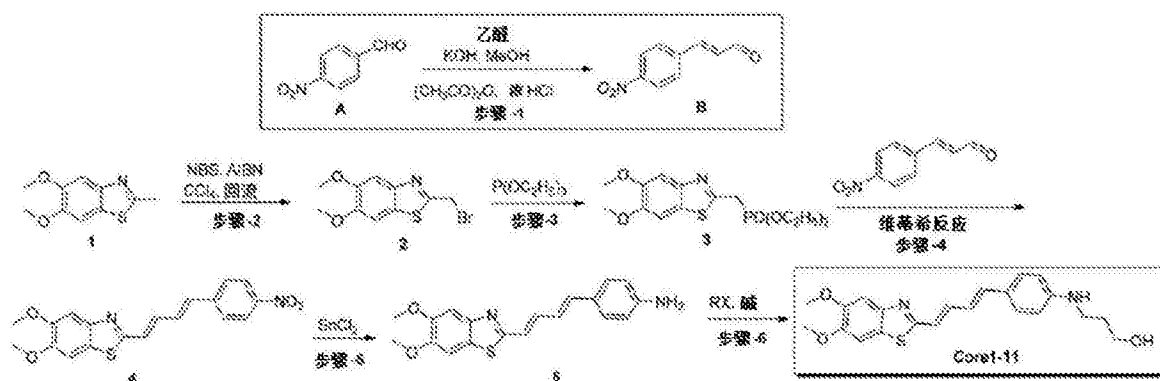
[0502] (3-(4-((1E,3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)苯基氨基)丙-1-醇(Core1-11)的合成)

[0503] 依照下列合成流程图合成Core1-11。

[0504] [化52]

[0505] 合成流程图

[0506]



[0507] (步骤1: (E)-3-(4-硝基苯基)丙烯醛(B)的合成)

[0508] 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 $100^{\circ}\text{C}$ 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 $100^{\circ}\text{C}$ 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%)。

[0509] (步骤2: 2-(溴甲基)-5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑(2)的合成)

[0510] 在1(5g,23.9mmol)的 $\text{CCl}_4$ 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%)。

[0511] (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)

[0512] 将2(3g,10.46mmol)以及亚磷酸三乙酯(2g,11.45mmol)的混合物,在 $100^{\circ}\text{C}$ 加热2小时。通过柱层析将粗生成物精制,获得3(3.3g,92%)。

[0513] (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)

[0514] 在3(0.30g,0.85mmol)的DMF(3mL)搅拌溶液中,于 $0^{\circ}\text{C}$ 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%)。

[0515] (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)

[0516] 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%)。

[0517] (步骤6: 3-(4-((1E, 3E)-4-(5, 6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1, 3-二烯基)苯基氨基)丙-1-醇(Core1-11)的合成)

[0518] 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%)。

[0519] Core1-11:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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)

[0520] (合成实施例15)

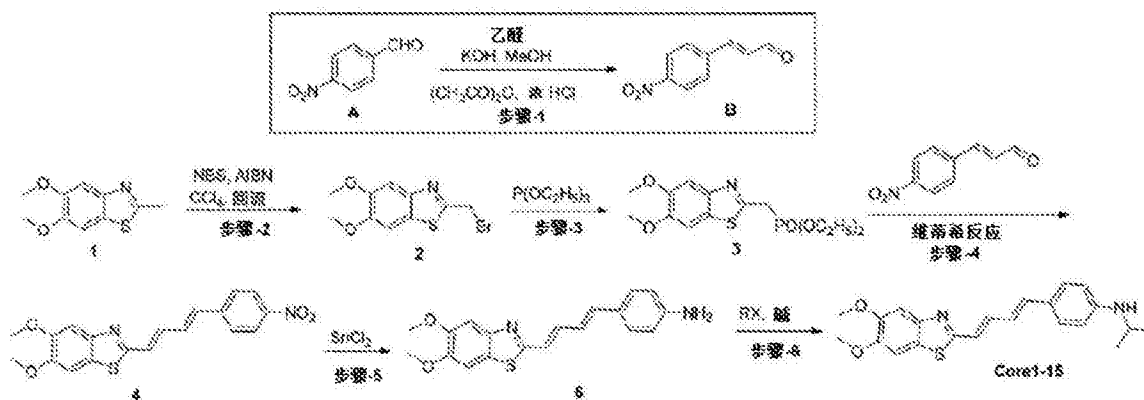
[0521] (4-((1E, 3E)-4-(5, 6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1, 3-二烯基)-N-异丙基苯胺(Core1-15)的合成)

[0522] 依照下列合成流程图合成Core1-15。

[0523] [化53]

[0524] 合成流程图

[0525]



[0526] (步骤1: (E)-3-(4-硝基苯基)丙烯醛 (B) 的合成)

[0527] 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 $100^{\circ}\text{C}$ 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 $100^{\circ}\text{C}$ 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%)。

[0528] (步骤2: 2-(溴甲基)-5, 6-二甲氧基苯并[d]噻唑 (2) 的合成)

[0529] 在1 (5g, 23.9mmol) 的 $\text{CCl}_4$ 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%)。

[0530] (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)

[0531] 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%)。

[0532] (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)

[0533] 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%)。

[0534] (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)

[0535] 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%)。

[0536] (步骤6:4-((1E,3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)-N-异丙基苯胺(Core1-15)的合成)

[0537] 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%)。

[0538] Core1-15:  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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,  $J=6.1, 3.3\text{Hz}$ , 6H)

[0539] (合成实施例16)

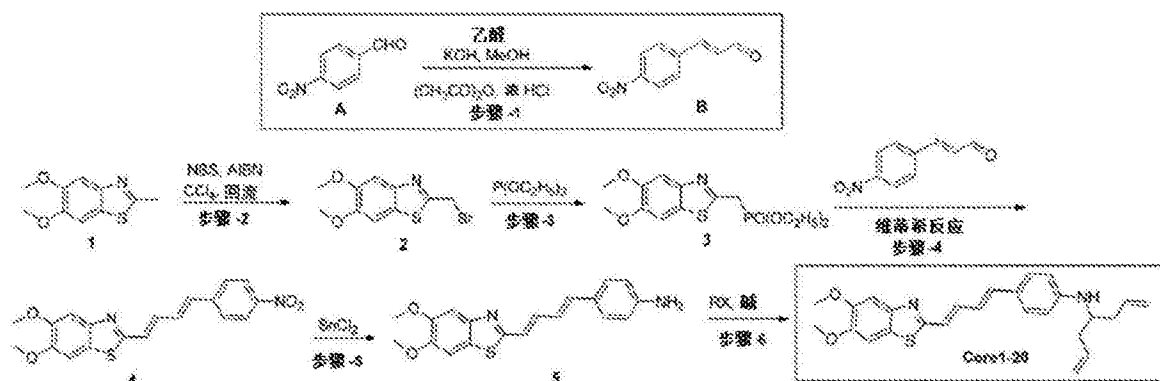
[0540] (4-((1E,3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)-N-(庚-1,6-二烯-4-基)苯胺(Core1-20)的合成)

[0541] 依照下列合成流程图合成Core1-20。

[0542] [化54]

[0543] 合成流程图

[0544]



[0545] (步骤1:(E)-3-(4-硝基苯基)丙烯醛(B)的合成)

[0546] 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%)。

[0547] (步骤2:2-(溴甲基)-5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑(2)的合成)

[0548] 在1(5g,23.9mmol)的CCl<sub>4</sub>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%)。

[0549] (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)

[0550] 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%)。

[0551] (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)

[0552] 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%)。

[0553] (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)

[0554] 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%)。

[0555] (步骤6:4-((1E,3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)-N-(庚-1,6-二烯-4-基)苯胺(Core1-20)的合成)

[0556] 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%)。

[0557] Core1-20: <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.597.18(m,5H),6.93-6.81(m,3H),6.68(d,J=8.6Hz,2H),5.86(m,2H),5.24-5.06(m,4H),3.97(d,J=5.2Hz,4H),3.84(d,J=2.1Hz,6H)

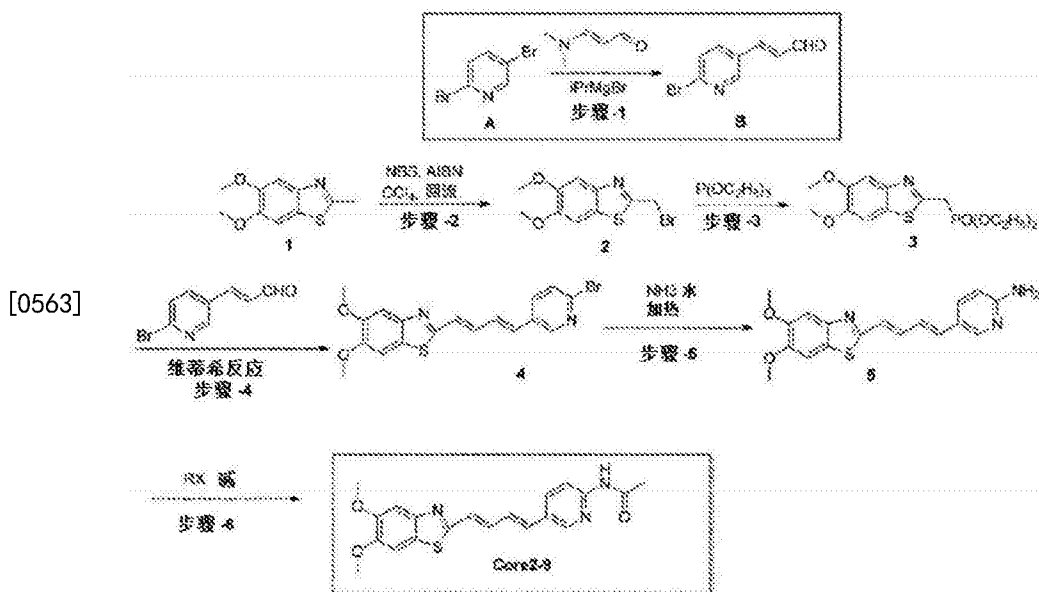
[0558] (合成实施例17)

[0559] (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)

[0560] 依照下列合成流程图合成Core2-9。

[0561] [化55]

[0562] 合成流程图



[0564] (步骤1: (E)-3-(6-溴吡啶-3-基)丙烯醛(B)的合成)

[0565] 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 $0^\circ\text{C}$ 。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 $0^\circ\text{C}$ 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%)。

[0566] (步骤2: 2-(溴甲基)-5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑(2)的合成)

[0567] 在1(5g, 23.9mmol)的 $\text{CCl}_4$ (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%)。

[0568] (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)

[0569] 将2(3g, 10.46mmol)以及亚磷酸三乙酯(2g, 11.45mmol)的混合物,在 $100^\circ\text{C}$ 加热2小时。通过柱层析将粗生成物精制,获得3(3.3g, 92%)。

[0570] (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)

[0571] 在3(0.50g, 1.44mmol)的DMF(5mL)搅拌溶液中,于 $0^\circ\text{C}$ 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%)。

[0572] (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)

[0573] 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%)。

[0574] (步骤6: N-(5-((1E,3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)吡啶-2-基)乙酰胺(Core2-9)的合成)

[0575] 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Core2-9 (0.04g, 18%)。

[0576] Core2-9:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.62 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.09 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.00 (dd,  $J=8.7, 2.3\text{Hz}$ , 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)

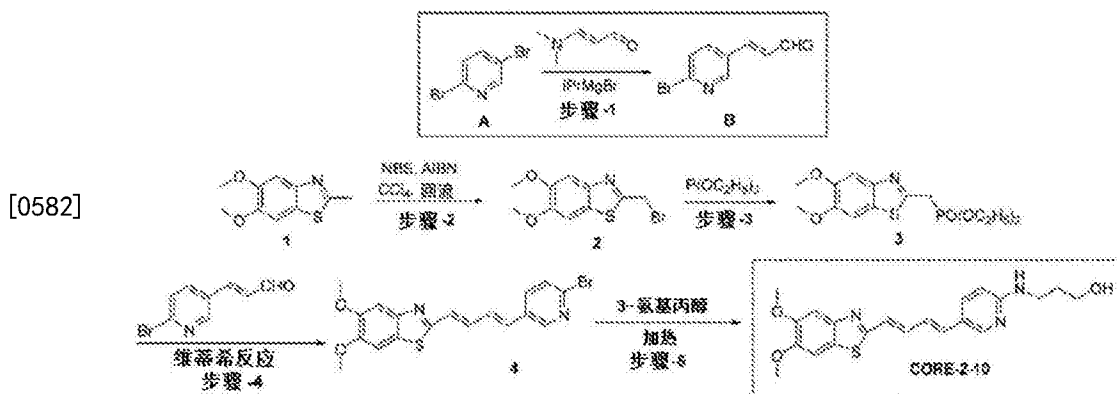
[0577] (合成实施例18)

[0578] (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)

[0579] 依照下列合成流程图合成Core2-10。

[0580] [化56]

[0581] 合成流程图



[0583] (步骤1: (E)-3-(6-溴吡啶-3-基)丙烯醛 (B) 的合成)

[0584] 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3-二甲基氨基丙烯醛 (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%)。

[0585] (步骤2: 2-(溴甲基)-5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑 (2) 的合成)

[0586] 在1 (5g, 23.9mmol) 的 $\text{CCl}_4$  (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%)。

[0587] (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)

[0588] 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%)。

[0589] (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)

[0590] 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%)。

[0591] (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)

[0592] 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, 2.48mmol) 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%)。

[0593] Core2-10: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ9.87 (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)

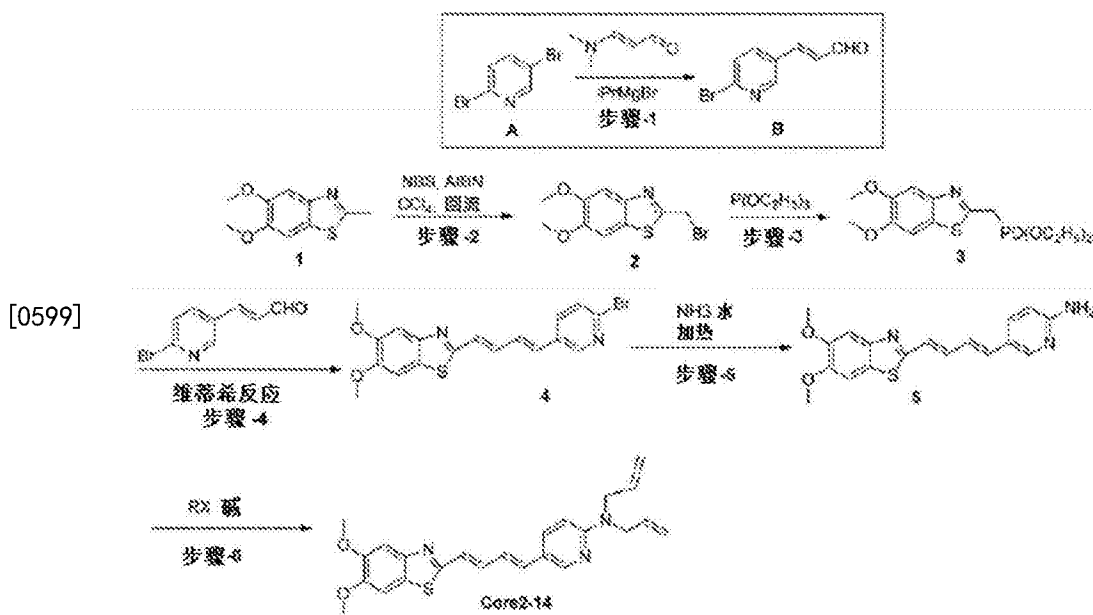
[0594] (合成实施例19)

[0595] (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)

[0596] 依照下列合成流程图合成Core2-14。

[0597] [化57]

[0598] 合成流程图



[0600] (步骤1: (E)-3-(6-溴吡啶-3-基)丙烯醛 (B) 的合成)

[0601] 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3-二甲基氨基丙烯醛 (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%)。

[0602] (步骤2: 2-(溴甲基)-5, 6-二甲氧基苯并[d]噻唑 (2) 的合成)

[0603] 在1 (5g, 23.9mmol) 的CCl<sub>4</sub> (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%)。

[0604] (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)

[0605] 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%)。

[0606] (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)

[0607] 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%)。

[0608] (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)

[0609] 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%)。

[0610] (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-1,3-二烯基)吡啶-2-胺(Core2-14)的合成)

[0611] 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%)。

[0612] Core2-14:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.16 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.93-7.85 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.26 (dd,  $J=15.3, 10.6\text{Hz}$ , 1H), 7.04 (dd,  $J=15.5, 10.6\text{Hz}$ , 1H), 6.95-6.69 (m, 3H), 5.86 (m, 2H), 5.21-5.13 (m, 4H), 4.16 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 4H), 3.84 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 6H)

[0613] (合成实施例20-1)

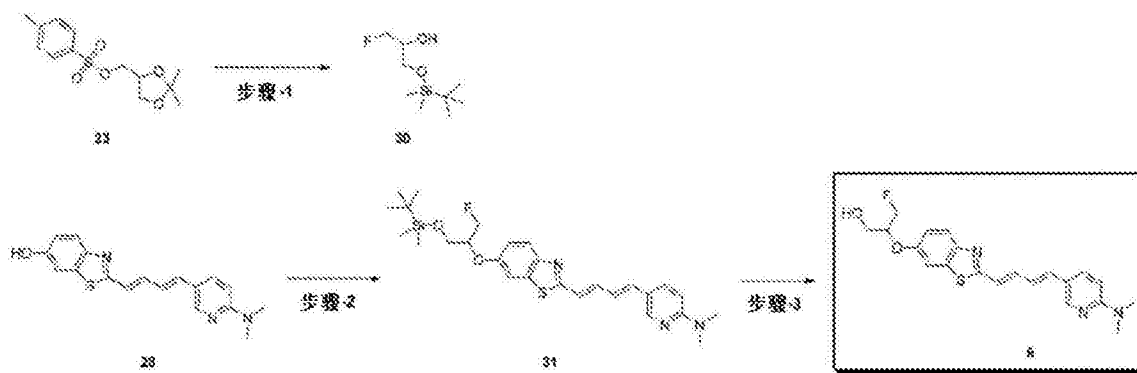
[0614] (1-氟-2-(2-((1E,3E)-4-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)-2-羟基甲基-乙烷(F0-PBB3类似物)的合成)

[0615] 依照下列合成流程图合成F0-PBB3类似物。

[0616] [化58]

[0617] 合成流程图

[0618]



[0619] (步骤1:化合物(30)的合成)

[0620] 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)。

[0621] (步骤2:化合物(31)的合成)

[0622] 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)。

[0623] (步骤3:化合物(6)的合成)

[0624] 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)。

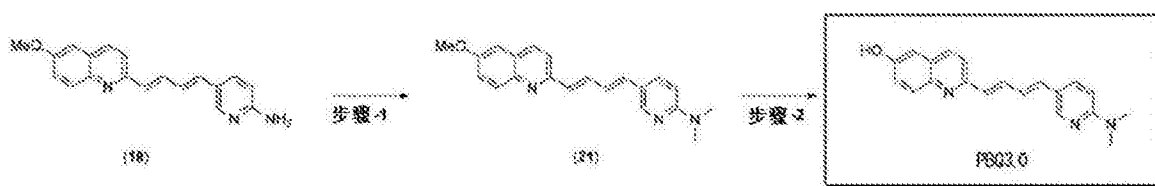
[0625] 化合物(6):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>ppm</sub>:8.20(d,J=2.29Hz,1H),7.80(dd,J=9.16Hz,1.83Hz,2H),7.72(d,J=2.29Hz,1H),7.30(dd,J=15.57Hz,10.08Hz,1H),7.14(dd,J=8.70Hz,2.29Hz,1H),7.01(dd,J=15.11Hz,10.53Hz,1H),6.91(d,J=15.57Hz,1H),6.88(d,J=15.57Hz,1H),6.70(d,J=9.16Hz,1H),5.07(t,J=5.50Hz,1H),4.55-4.85(m,3H),3.63-3.68(m,2H),3.07(s,6H)

[0626] (合成实施例20-2)

[0627] (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)



- [0628] 能够通过上述合成实施例20-1同样的方法来合成。
- [0629] (合成实施例21)
- [0630] ((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)
- [0631] 能够通过上述合成实施例20-1同样的方法来合成。
- [0632] (合成实施例22)
- [0633] (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)
- [0634] 能够通过上述合成实施例20-1类似的方法来合成。
- [0635] (合成实施例23)
- [0636] ((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)
- [0637] 能够通过上述合成实施例20-1类似的方法来合成。
- [0638] (合成实施例24)
- [0639] (2-((1E,3E)-4-(2-氟-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)苯并咪唑-5-醇(F1-PBBf3)的合成)
- [0640] 能够通过上述合成实施例20-1类似的方法来合成。
- [0641] (合成实施例25)
- [0642] ((E)-2-(4-(2-氟-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并咪唑-5-醇(F1-PBBf3.2)的合成)
- [0643] 能够通过上述合成实施例20-1类似的方法来合成。
- [0644] (合成实施例26)
- [0645] (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)
- [0646] 依照下列合成流程图合成PBQ3.0。
- [0647] [化59]
- [0648] 合成流程图
- [0649]



- [0650] (步骤1:化合物(21)的合成)
- [0651] 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→氯仿/甲醇=97/3)将残渣精制而获得804mg的标题化合物(21)。
- [0652] (步骤2:PBQ3.0的合成)

[0653] 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℃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℃,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→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。

[0654] PBQ3.0:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm:9.96(s,1H),8.19(d,J=2.29Hz,1H),8.05(d,J=8.69Hz,1H),7.79(dd,J=9.15Hz,2.29Hz,1H),7.77(d,J=9.15Hz,1H),7.62(d,J=8.69Hz,1H),7.47(dd,J=15.10Hz,10.52Hz,1H),7.26(dd,J=9.15Hz,2.75Hz,1H),7.09(d,J=2.29Hz,1H),6.99(dd,J=15.10Hz,10.52Hz,1H),6.78(d,J=15.55Hz,1H),6.77(d,J=15.10Hz,1H),6.68(d,J=8.69Hz,1H),3.06(s,6H)

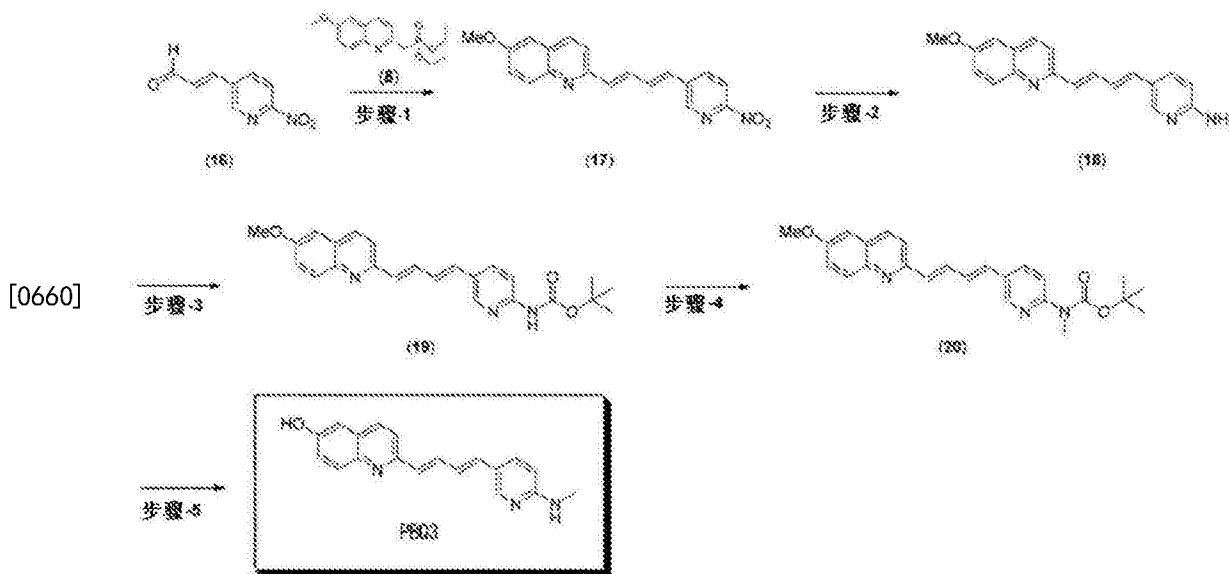
[0655] (合成实施例27)

[0656] (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)

[0657] 依照下列合成流程图合成PBQ3。

[0658] [化60]

[0659] 合成流程图



[0661] (步骤1:化合物(17)的合成)

[0662] 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)。

[0663] (步骤2:化合物(18)的合成)

[0664] 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)。

[0665] (步骤3: 化合物(19)的合成)

[0666] 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)。

[0667] (步骤4: 化合物(20)的合成)

[0668] 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)。

[0669] (步骤5: PBQ3的合成)

[0670] 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℃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℃, 搅拌过夜。将反应液升温至10℃, 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→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。

[0671] PBQ3:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 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)

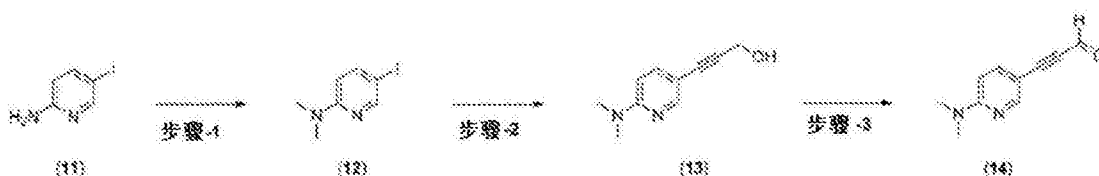
[0672] (合成实施例28)

[0673] ((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)

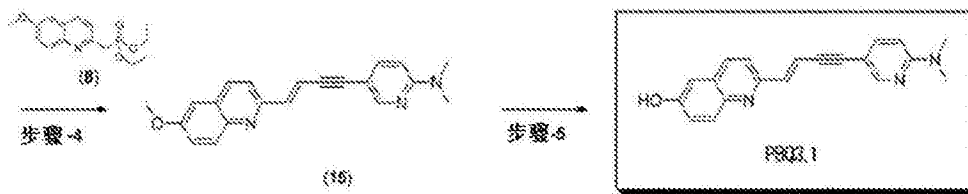
[0674] 依照下列合成流程图合成PBQ3.1。

[0675] [化61]

[0676] 合成流程图



[0677]



[0678] (步骤1:化合物(12)的合成)

[0679] 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,添加氢氧化钠(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→24/1)将残渣精制而获得2086mg的标题化合物(12)。

[0680] (步骤2:化合物(13)的合成)

[0681] 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)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)。

[0682] (步骤3:化合物(14)的合成)

[0683] 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)。

[0684] (步骤4:化合物(15)的合成)

[0685] 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)。

[0686] (步骤5:PBQ3.1的合成)

[0687] 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。

[0688] PBQ3.1:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ : 10.09 (s, 1H), 8.26 (d,  $J=1.83\text{Hz}$ , 1H), 8.12 (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), 7.61 (dd,  $J=9.16\text{Hz}$ , 2.29Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J=9.16\text{Hz}$ , 2.75Hz, 1H), 7.13 (d,  $J=16.03\text{Hz}$ , 1H), 7.12 (d,  $J=2.75\text{Hz}$ , 1H), 7.05 (d,  $J=16.03\text{Hz}$ , 1H), 6.67 (d,  $J=8.70\text{Hz}$ , 1H), 3.07 (s, 6H)

[0689] (合成实施例29)

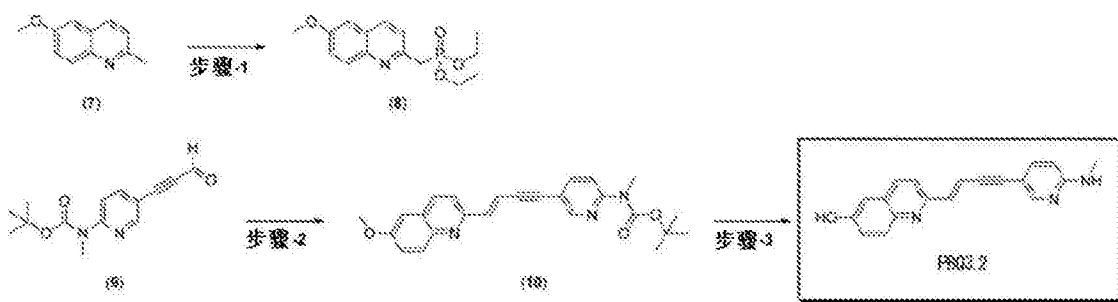
[0690] ((E)-2-(4-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)喹啉-6-醇(PBQ3.2)的合成)

[0691] 依照下列合成流程图合成PBQ3.2。

[0692] [化62]

[0693] 合成流程图

[0694]



[0695] (步骤1:化合物(8)的合成)

[0696] 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 $-70^{\circ}\text{C}$ 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→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)。

[0697] (步骤2:化合物(10)的合成)

[0698] 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 $40^{\circ}\text{C}$ ,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→3/1)将残渣精制而获得580mg的标题化合物(10)。

[0699] (步骤3:PBQ3.2的合成)

[0700] 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 $-40^{\circ}\text{C}$ 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 $5^{\circ}\text{C}$ 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→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。

[0701] PBQ3.2:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 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,  $J=8.70\text{Hz}$ ,  $2.29\text{Hz}$ , 1H), 7.30 (dd,  $J=9.16\text{Hz}$ ,  $2.75\text{Hz}$ , 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)

[0702] (合成实施例30)

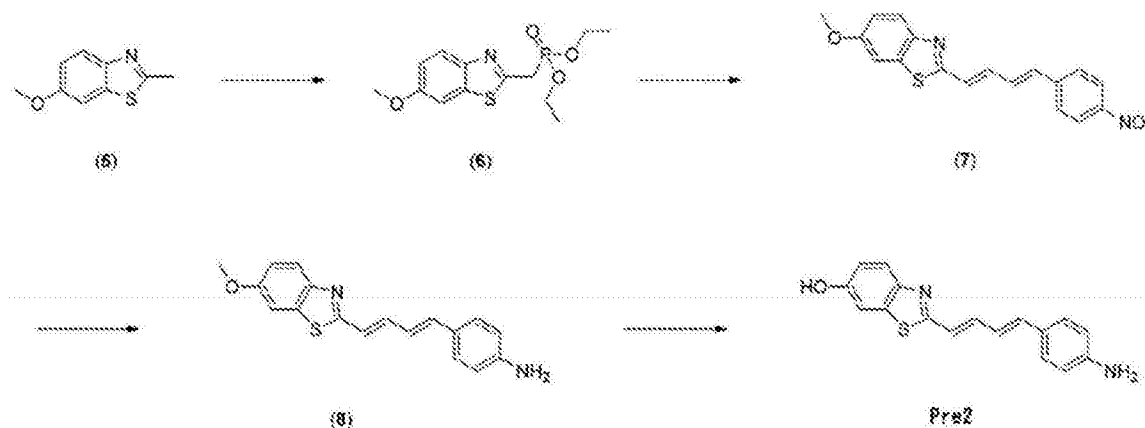
[0703] (2-((1E,3E)-4-(4-氨基苯基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-醇 (pre2) 的合成)

[0704] 依照下列合成流程图合成pre2。

[0705] [化63]

[0706] 合成流程图

[0707]



[0708] (步骤1:化合物(6)的合成)

[0709] 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 $-50^{\circ}\text{C}$ 后,滴下正丁基锂(1.6M己烷溶液,31.2mL,50.0mmol)。将反应液冷却至 $-65^{\circ}\text{C}$ ,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)。

[0710] (步骤2:化合物(7)的合成)

[0711] 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)。

[0712] (步骤3:化合物(8)的合成)

[0713] 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)。

[0714] (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)

[0715] 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℃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。

[0716] pre2:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ : 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)

[0717] (合成实施例31)

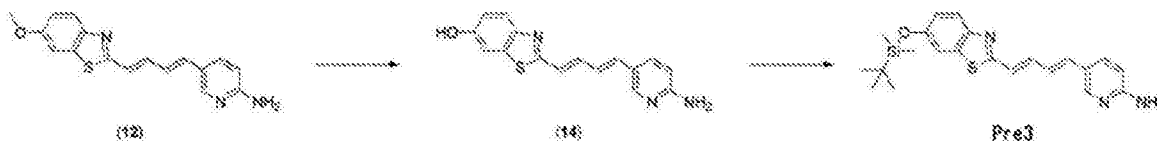
[0718] (5-((1E,3E)-4-(6-(叔丁基二甲基硅氧基)苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)吡啶-2-胺(pre3)的合成)

[0719] 依照下列合成流程图合成pre3。

[0720] [化64]

[0721] 合成流程图

[0722]



[0723] (步骤1:化合物(14)的合成)

[0724] 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℃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)。

[0725] (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)

[0726] 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→氯仿/甲醇=100/7)将残渣精制而获得52mg的标题化合物。

[0727] pre3:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ : 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)

[0728] (合成实施例32)

[0729] (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-鎦(pre6)的合成)

[0730] 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。

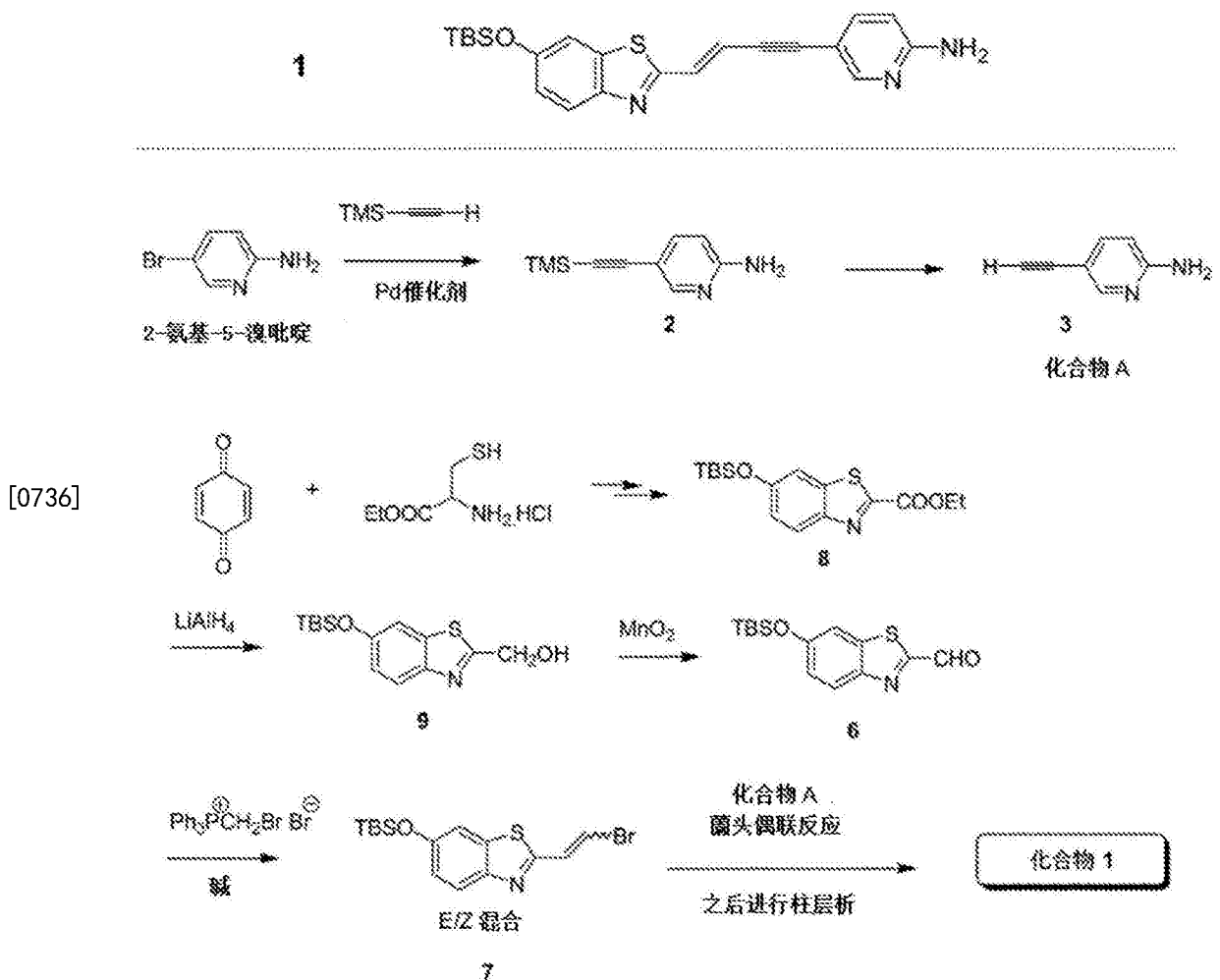
[0731] (合成实施例33)

[0732] ((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)

[0733] 依照下列合成流程图合成pre11。

[0734] [化65]

[0735] 合成流程图



[0737] (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)

[0738] 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)。



[0739]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ : 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)

[0740] (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)

[0741] 将氢化铝锂(87mg, 2.3mmol)的THF(20mL)溶液冷却于 $-15^\circ\text{C}$ ,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)。

[0742]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ : 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)

[0743] (步骤3: 6-(叔丁基二甲基硅氧基)苯并噻唑-2-羧醛(6)的合成)

[0744] 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 $40^\circ\text{C}$ 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)。

[0745]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ : 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)

[0746] (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)

[0747] 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 $-78^\circ\text{C}$ 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 $-78^\circ\text{C}$ 搅拌约30分钟,于 $0^\circ\text{C}$ 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)。

[0748]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ : 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)

[0749] (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)

[0750] 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(三苯基膦)二氯化钯(2mg)加入到THF(1mL)与三乙胺(1mL)的混合液中,于 $70^\circ\text{C}$ 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( $^1\text{H-NMR}$ )。

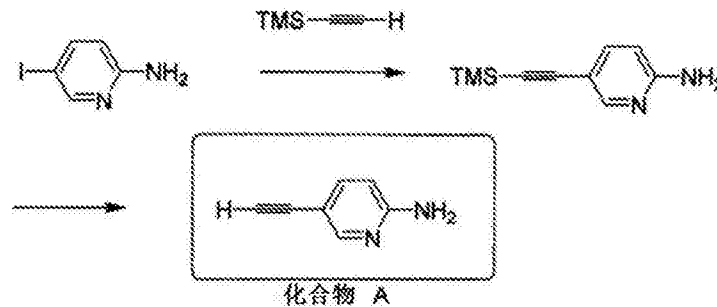
[0751] pre11:  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 8.24 (br d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.84 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.53 (dd,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2.0Hz), 7.26 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.16 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 6.98 (dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2.4Hz), 6.73 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 6.47 (dd,  $J=8.4\text{Hz}$ , 0.4Hz), 4.70 (s, 2H), 1.01 (s, 9H), 0.23 (s, 6H)

[0752] (合成实施例34)

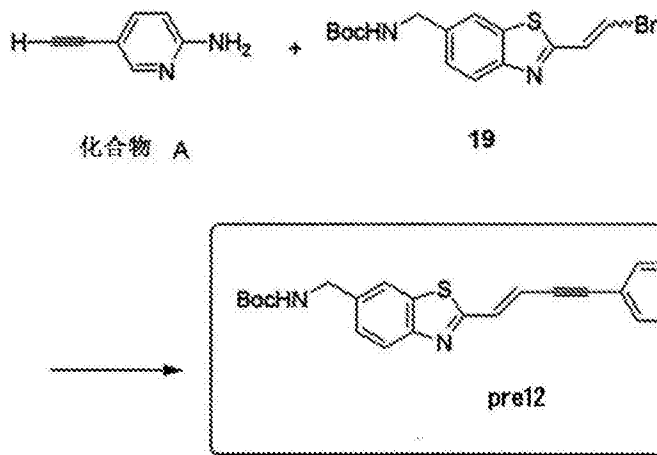
[0753] (E)-叔丁基(2-(4-(6-氨基吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-基)氨基甲酸甲酯(pre12)的合成

[0754] 依照下列合成流程图合成pre12。

[0755] [化66]



[0756]



[0757] 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)。

[0758] 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)。

[0759] Pre12:  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 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)

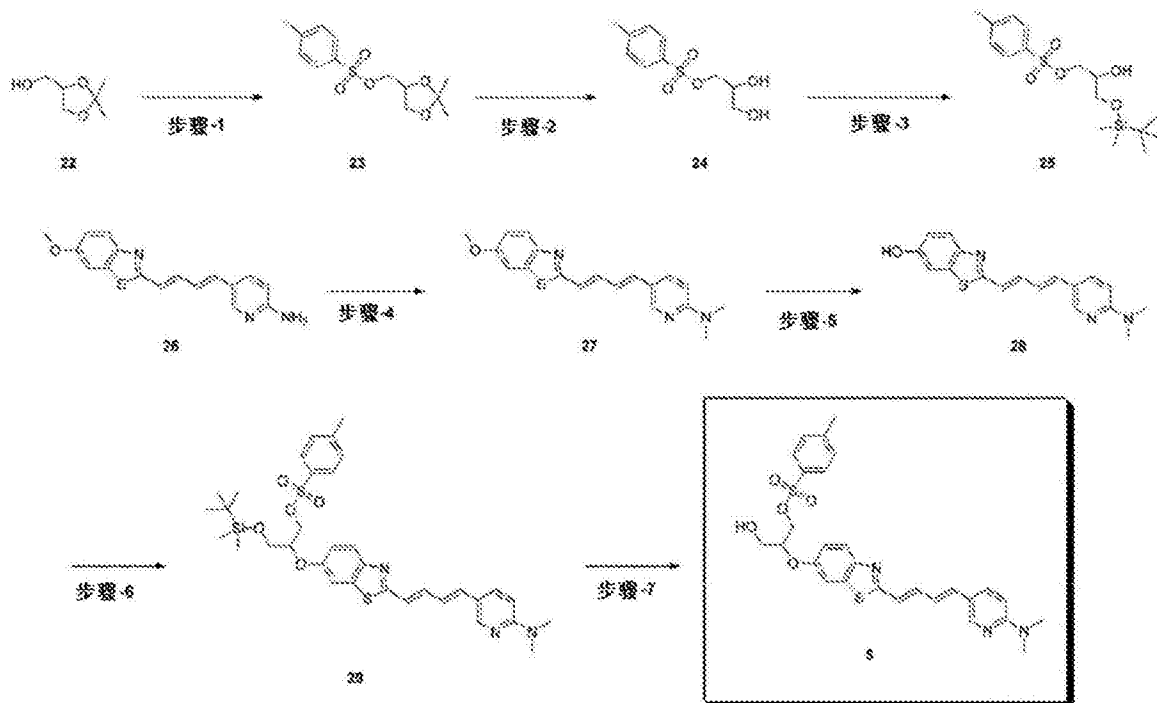
[0760] (合成实施例35-1)

[0761] (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)

[0762] [化67]

[0763] 合成流程图

[0764]



[0765] (步骤1:化合物(23)的合成)

[0766] 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)。

[0767] (步骤2:化合物(24)的合成)

[0768] 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。

[0769] (步骤3:化合物(25)的合成)

[0770] 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)。

[0771] (步骤4:化合物(27)的合成)

[0772] 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)。

[0773] (步骤5:化合物(28)的合成)

[0774] 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)。

[0775] (步骤6:化合物(29)的合成)

[0776] 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)。

[0777] (步骤7:化合物(5)的合成)

[0778] 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)。

[0779] 化合物(5):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm: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)

[0780] (合成实施例35-2)

[0781] 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

[0782] 能够通过上述合成实施例35-1同样的方法来合成pre21。

[0783] (合成实施例36)

[0784] (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

[0785] 能够通过上述合成实施例22~25类似的方法来合成。

[0786] (合成实施例37)

[0787] 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

[0788] 能够通过上述合成实施例22~25类似的方法来合成。

[0789] (合成实施例38)

[0790] (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

[0791] 能够通过与上述合成实施例22~25类似的方法来合成。

[0792] (合成实施例39)

[0793] 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

[0794] 能够通过与上述合成实施例22~25类似的方法来合成。

[0795] (合成实施例40)

[0796] (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

[0797] 能够通过与上述合成实施例22~25类似的方法来合成。

[0798] (放射性同位素标记化合物的合成)

[0799] (合成实施例41)

[0800] (4-((1E,3E)-4-(苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)-N-[<sup>11</sup>C]甲基-N-甲基苯胺([<sup>11</sup>C]PBB1)的合成)

[0801] 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[<sup>11</sup>C]PBB1。

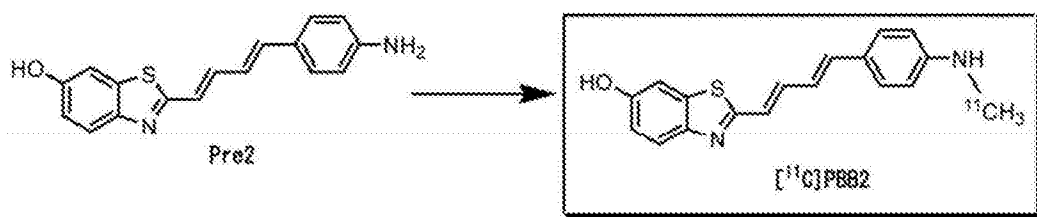
[0802] (合成实施例42)

[0803] (2-((1E,3E)-4-(4-([<sup>11</sup>C]甲基氨基)苯基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-醇([<sup>11</sup>C]PBB2)的合成)

[0804] [化68]

[0805] 合成流程图

[0806]



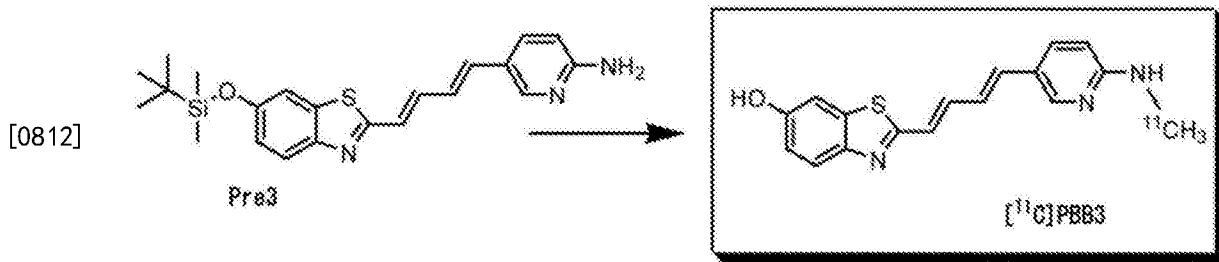
[0807] 将三氟甲磺酸[<sup>11</sup>C]甲酯于室温加入到含有2-((1E,3E)-4-(4-氨基苯基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-醇(pre2)(0.5~0.8mg)的丙酮(500mL)溶液中。在氮气氛下,于80℃除去丙酮并加入70%乙腈水溶液(800μL)。将混合液移至HPLC精制用容器(HPLC:CAPCELL PAK C18柱,10mm×250mm,SHISEIDO;移动相,乙腈/水/三乙胺=700/300/1,6mL/分钟)。将相当于[<sup>11</sup>C]PBB2的部份(fraction),回收至乙醇(300μL)中含有25%抗坏血酸(100μL)以及Tween80(75μL)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[<sup>11</sup>C]PBB2(640-1340GBq)。

[0808] (合成实施例43)

[0809] (2-((1E,3E)-4-(6-([<sup>11</sup>C]甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-醇([<sup>11</sup>C]PBB3)的合成)

[0810] [化69]

[0811] 合成流程图



[0813] 将碘 [<sup>11</sup>C] 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℃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 (600μL), 除去保护基。之后,加入HPLC溶剂(500μL)。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 [<sup>11</sup>C] PBB3的部份,回收至乙醇(300μL) 中含有25%抗坏血酸(100μL) 以及Tween80 (75μL) 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 [<sup>11</sup>C] PBB3 (970~1990GBq)。

[0814] (合成实施例44)

[0815] (2-((1E,3E)-4-(4-( [<sup>11</sup>C] 甲基氨基) 苯基) 丁-1,3-二烯基) 苯并[d] 噻唑-5,6-二醇 ([<sup>11</sup>C] PBB4) 的合成)

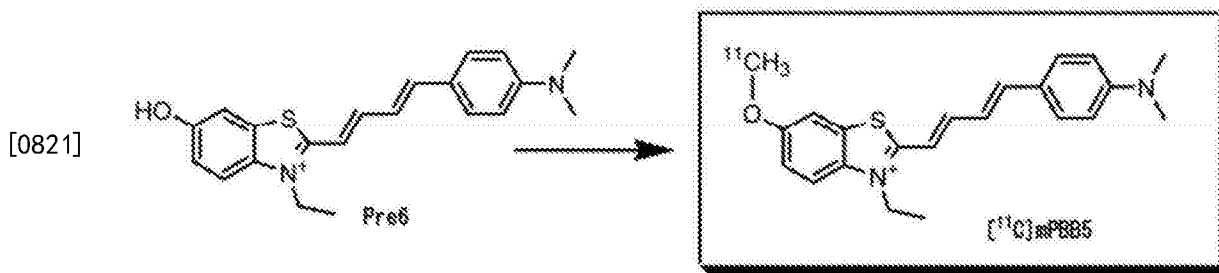
[0816] 通过与上述合成实施例42以及43所示的同样的方法来合成 [<sup>11</sup>C] PBB4。

[0817] (合成实施例45)

[0818] (2-((1E,3E)-4-(4-(二甲基氨基) 苯基) 丁-1,3-二烯基)-3-乙基-6-[<sup>11</sup>C] 甲氧基苯并[d] 噻唑-3-鎓 ([<sup>11</sup>C] mPBB5) 的合成)

[0819] [化70]

[0820] 合成流程图



[0822] 将碘 [<sup>11</sup>C] 甲烷于-15℃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-鎓 (pre6) (0.8~0.9mg) 以及氢化钠 (0.3mg) 的DMF (300μL) 溶液中。将反应混合液加热到80℃并维持5分钟。加入60% 甲醇水溶液 (800μL), 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 [<sup>11</sup>C] mPBB5的部份,回收至乙醇(300μL) 中含有25%抗坏血酸(100μL) 以及Tween80 (75μL) 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 [<sup>11</sup>C] mPBB5 (300~560GBq)。

[0823] (合成实施例46)

[0824] ((E)-2-(4-(4-(N-[<sup>11</sup>C] 甲基-N-甲基氨基) 苯基) 丁-1-烯-3-炔基) 苯并[d] 噻唑-6-醇 ([<sup>11</sup>C] PBB2.1) 的合成)

- [0825] 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 $^{[13]C}$ PBB2.1。
- [0826] (合成实施例47)
- [0827] ((E)-2-(4-(4-( $^{[13]C}$ 甲基氨基)苯基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇( $^{[13]C}$ PBB2.2)的合成)
- [0828] 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 $^{[13]C}$ PBB2.2。
- [0829] (合成实施例48)
- [0830] ((E)-2-(4-(6-(N- $^{[13]C}$ 甲基-N-甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇( $^{[13]C}$ PBB3.1)的合成)
- [0831] 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 $^{[13]C}$ PBB3.1。
- [0832] (合成实施例49)
- [0833] ((E)-2-(4-(6-( $^{[13]C}$ 甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇( $^{[13]C}$ PBB3.2)的合成)
- [0834] 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 $^{[13]C}$ PBB3.2。
- [0835] (合成实施例50)
- [0836] ((E)-5-(4-(6-(氨基)苯并[d]噻唑-2-基)丁-3-烯-1-炔基)-N- $^{[13]C}$ 甲基吡啶-2-胺( $^{[13]C}$ PBB3.2N)的合成)
- [0837] 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 $^{[13]C}$ PBB3.2N。
- [0838] (合成实施例51)
- [0839] (2-((1E,3E)-4-(4-氨基苯基)丁-1,3-二烯基)-6- $^{[13]C}$ 甲氧基苯并[d]噻唑-5-醇( $^{[13]C}$ Core1-4)的合成)
- [0840] 通过与上述合成实施例45所示的同样的方法来合成 $^{[13]C}$ Core1-4。
- [0841] (合成实施例52)
- [0842] (N-(4-((1E,3E)-4-(5-甲氧基-6- $^{[13]C}$ 甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)苯基)乙酰胺( $^{[13]C}$ Core1-5)的合成)
- [0843] 通过与上述合成实施例45所示的同样的方法来合成 $^{[13]C}$ Core1-5。
- [0844] (合成实施例53)
- [0845] (3-(4-((1E,3E)-4-(5-甲氧基-6- $^{[13]C}$ 甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)苯基氨基)丙-1-醇( $^{[13]C}$ Core1-11)的合成)
- [0846] 通过与上述合成实施例45所示的同样的方法来合成 $^{[13]C}$ Core1-11。
- [0847] (合成实施例54)
- [0848] (4-((1E,3E)-4-(5-甲氧基-6- $^{[13]C}$ 甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)-N-异丙基苯胺( $^{[13]C}$ Core1-15)的合成)
- [0849] 通过与上述合成实施例45所示的同样的方法来合成 $^{[13]C}$ Core1-15。
- [0850] (合成实施例55)
- [0851] (4-((1E,3E)-4-(5-甲氧基-6- $^{[13]C}$ 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( $^{[13]C}$ Core1-20)的合成)
- [0852] 通过与上述合成实施例45所示的同样的方法来合成 $^{[13]C}$ Core1-20。
- [0853] (合成实施例56)
- [0854] (N-(5-((1E,3E)-4-(5-甲氧基-6- $^{[13]C}$ 甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯

基)吡啶-2-基)乙酰胺 ( $[^{13}\text{C}]$ Core2-9)的合成)

[0855] 通过与上述合成实施例45所示的同样的方法来合成  $[^{13}\text{C}]$ Core2-9。

[0856] (合成实施例57)

[0857] (3-(5-((1E,3E)-4-(5-甲氧基-6- $[^{13}\text{C}]$ 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 ( $[^{13}\text{C}]$ Core2-10)的合成)

[0858] 通过与上述合成实施例45所示的同样的方法来合成  $[^{13}\text{C}]$ Core2-10。

[0859] (合成实施例58)

[0860] (N,N-二烯丙基-5-((1E,3E)-4-(5-甲氧基-6- $[^{13}\text{C}]$ 甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)吡啶-2-胺 ( $[^{13}\text{C}]$ Core2-14)的合成)

[0861] 通过与上述合成实施例45所示的同样的方法来合成  $[^{13}\text{C}]$ Core2-14。

[0862] (合成实施例59-1)

[0863] (1- $[^{18}\text{F}]$ 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 ( $[^{18}\text{F}]$ F0-PBB3类似物)的合成)

[0864] 能够由F0-PBB3类似物的合成中间产物(参照表2)来合成  $[^{18}\text{F}]$ F0-PBB3类似物。

[0865] (合成实施例59-2)

[0866] (1- $[^{18}\text{F}]$ 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 ( $[^{18}\text{F}]$ F0-PBB3)的合成)

[0867] 能够由Pre21合成  $[^{18}\text{F}]$ F0-PBB3。

[0868] (合成实施例60)

[0869] ((E)-1- $[^{18}\text{F}]$ 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 ( $[^{18}\text{F}]$ F0-PBB3.2)的合成)

[0870] 能够由Pre22合成  $[^{18}\text{F}]$ F0-PBB3.2。

[0871] (合成实施例61)

[0872] (2-((1E,3E)-4-(2- $[^{18}\text{F}]$ 氟-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-醇 ( $[^{18}\text{F}]$ F1-PBB3)的合成)

[0873] 能够由Pre23合成  $[^{18}\text{F}]$ F1-PBB3。

[0874] (合成实施例62)

[0875] ((E)-2-(4-(2- $[^{18}\text{F}]$ 氟-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇 ( $[^{18}\text{F}]$ F1-PBB3.2)的合成)

[0876] 能够由Pre24合成  $[^{18}\text{F}]$ F1-PBB3.2。

[0877] (合成实施例63)

[0878] (2-((1E,3E)-4-(2- $[^{18}\text{F}]$ 氟-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)苯并咪喃-5-醇 ( $[^{18}\text{F}]$ F1-PBBf3)的合成)

[0879] 能够由Pre25合成  $[^{18}\text{F}]$ F1-PBBf3。

[0880] (合成实施例64)

[0881] ((E)-2-(4-(2- $[^{18}\text{F}]$ 氟-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并咪喃-5-醇 ( $[^{18}\text{F}]$ F1-PBBf3.2)的合成)

[0882] 能够由Pre26合成  $[^{18}\text{F}]$ F1-PBBf3.2。

[0883] (合成实施例65)



[0884] (2-((1E,3E)-4-(6-(N-[<sup>13</sup>C]甲基-N-甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)喹啉-6-醇([<sup>13</sup>C]PBQ3.0)的合成)

[0885] 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 [<sup>13</sup>C]PBQ3.0。

[0886] (合成实施例66)

[0887] (2-((1E,3E)-4-(6-( [<sup>13</sup>C]甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)喹啉-6-醇([<sup>13</sup>C]PBQ3)的合成)

[0888] 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 [<sup>13</sup>C]PBQ3。

[0889] (合成实施例67)

[0890] ((E)-2-(4-(6-(N-[<sup>13</sup>C]甲基-N-甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)喹啉-6-醇([<sup>13</sup>C]PBQ3.1)的合成)

[0891] 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 [<sup>13</sup>C]PBQ3.1。

[0892] (合成实施例68)

[0893] ((E)-2-(4-(6-( [<sup>13</sup>C]甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)喹啉-6-醇([<sup>13</sup>C]PBQ3.2)的合成)

[0894] 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 [<sup>13</sup>C]PBQ3.2。

[0895] (生物学的实施例)

[0896] (化合物以及试剂)

[0897] 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、硫堇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。

[0898] (动物模型)

[0899] 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。

[0900] (解剖脑组织)

[0901] 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。

[0902] (生物学的实施例1)

[0903] (试管内荧光定量的结合分析法)

[0904] 通过将合成肽 (Peptide Institute) 于37°C培养72小时而获得Aβ40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Aβ肽 (Peptide Institute) 在磷酸缓冲生理食盐水 (PBS;pH7.4) 中,以最终浓度成为100μM的方式溶解,并于37°C培养72小时。将获得的溶液稀释到50μM,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 (1μM) 与等量的本申请发明的化合物加以反应,与对Aβ40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。

[0905] (结果)

[0906] 通过使用试管内所构筑的Aβ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。

[0907] [表3]

[0908] 表:对于合成Aβ肽以及重组Tau蛋白质聚合物的荧光以及结合特性

[0909]

化合物	$\lambda_{ex} & \lambda_{em}$ (nm)		EC <sub>50</sub> (nM)		EC <sub>50</sub> (Aβ)/ EC <sub>50</sub> (Tau)
	Aβ40	T40	Aβ40	T40	
硫代黄素-T	445 & 495	445 & 485	1,463 ± 459	818 ± 231	1.8
PBB5	635 & 685	630 & 685	1,217 ± 850	126 ± 67	9.7
PBB1	440 & 565	515 & 565	4,109 ± 764	402 ± 352	10.2

[0910] 表中, $\lambda_{ex}$ 以及 $\lambda_{em}$ 为在结合于Aβ40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。EC<sub>50</sub> (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。Aβ40原纤维的EC<sub>50</sub>对T40原纤维的EC<sub>50</sub>的比,表示于表中最右侧的字段。

[0911] (生物学的实施例2)

[0912] (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)

[0913] 将来自患者脑的6μm石蜡切片以及小鼠脑的20μm冷冻切片,于室温1小时,以溶解于50%乙醇的10<sup>-3</sup>%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AβN3 (pE) (焦谷氨酸化Aβ3-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 $\mu$ m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。

[0914] 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 $\mu$ l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。

[0915] (结果)

[0916] 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,该等标记并不够充分(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) )。

[0917] 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明,PBB化合物可充分通过血脑屏障以及细胞膜。

[0918] 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。

[0919] (生物学的实施例3)

[0920] (小鼠活体中的Tau蓄积的非侵入性近红外荧光成像)

[0921] (活体内以及活体外脉冲激光扫描成像)

[0922] 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 $\mu$ l中的0.1mg/kg PBB5,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 $\mu$ m厚的冷冻切片用FSB以及AT8来染色。

[0923] (结果)

[0924] 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。

[0925] 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- $\mu$ 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。

[0926] 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。

[0927] 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 $\mu$ 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。

[0928] (生物学的实施例4)

[0929] (活体内双光子激光扫描荧光显微镜检查)

[0930] 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。

[0931] (结果)

[0932] 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。

[0933] (生物学的实施例5)

[0934] (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)

[0935] (试管内放射自显影法)

[0936] 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 $\mu$ 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 $[^{11}\text{C}]$  PBB2、或是10%乙醇以及 $[^{11}\text{C}]$  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 $\mu$ M的非放射性配体的存在下检测非特异性结合。将样品与 $[^{11}\text{C}]$  PBB2或是 $[^{11}\text{C}]$  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)。

[0937] (活体外放射自显影法)

[0938] 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 $[^{11}\text{C}]$  PBB2或是 $[^{11}\text{C}]$  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 $\mu$ m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。

[0939] (小鼠的活体内PET(正电子放射断层造影术)成像)

[0940] 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 $[^{11}\text{C}]$  PBB2 (28.3 $\pm$ 10.3MBq)、 $[^{11}\text{C}]$  PBB3 (29.7 $\pm$ 9.3MBq)、或是 $[^{11}\text{C}]$  mPBB5 (32.8 $\pm$ 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 $\times$ 1、6 $\times$ 5、和5 $\times$ 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 $[^{11}\text{C}]$ PBB3-PET扫描的12月龄PS19Tg小鼠子群,在静脉内注射 $[^{11}\text{C}]$ Ac5216 ( $34.6 \pm 8.8\text{MBq}$ )后的90分钟,进行TSPO的动态PET成像。 $[^{11}\text{C}]$ Ac5216-PET扫描,在 $[^{11}\text{C}]$ PBB3-PET扫描的1周内进行。(图6A的c)

[0941] (结果)

[0942] 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 $[^{11}\text{C}]$ PBB2以及 $[^{11}\text{C}]$ 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, $[^{11}\text{C}]$ PBB3的结合,由于非放射性PPB3的添加( $10\mu\text{M}$ )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FSB染色成像图。箭头表示含有大量Tau内含物的脑干。通过 $[^{11}\text{C}]$ PBB2以及 $[^{11}\text{C}]$ 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。 $[^{11}\text{C}]$ PBB3更加选择性地放射标记该Tau内含物。

[0943] 图6A的c表示将 $[^{11}\text{C}]$ 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 $[^{11}\text{C}]$ 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。

[0944] 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。

[0945] 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%。

[0946] 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的样品相同的样品的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。

[0947] 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。

[0948] (生物学的实施例6)

[0949] (包含人类海马体的AD脑的试管内放射自显影法)

[0950] 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。

[0951] (人类活体内PET成像)

[0952] 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 Disorders 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( $3 \times 20$ 以及 $3 \times 40$ 秒、和 $1 \times 1$ 、 $2 \times 3$ 、 $5 \times 6$ 以及 $3 \times 10$ 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: $3 \times 20$ 以及 $3 \times 40$ 秒、和 $1 \times 1$ 、 $2 \times 3$ 、 $5 \times 6$ 以及 $3 \times 10$ 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 $[^{11}\text{C}]$ 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。

[0953] 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。

[0954] (结果)

[0955] 图8a表示用了10nM的 $[^{11}\text{C}]$ PBB3(左)以及 $[^{11}\text{C}]$ 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)、海马旁回(PH)、梭状回(FF)以及白质(星号)。 $[^{11}\text{C}]$ PBB3以及 $[^{11}\text{C}]$ PIB的全结合(Total),分别由于非放射性PBB5(100 $\mu\text{M}$ )以及硫代黄素-S(10 $\mu\text{M}$ )的添加,在除了用 $[^{11}\text{C}]$ 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 [ $^{11}\text{C}$ ] PBB3 信号,但未显示 [ $^{11}\text{C}$ ] PIB 信号。并且,在侧副沟侧面的皮质区域(黑圆点)中的 [ $^{11}\text{C}$ ] PBB3 结合,与 [ $^{11}\text{C}$ ] 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 [ $^{11}\text{C}$ ] PBB3 与 AD 脑内 NFT 的强烈的反应性。

[0956] 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 [ $^{11}\text{C}$ ] PBB3 (中央) 以及 [ $^{11}\text{C}$ ] 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 [ $^{11}\text{C}$ ] PBB3 信号有增加,但在 [ $^{11}\text{C}$ ] PIB 信号几乎没有变化。由此表示, [ $^{11}\text{C}$ ] PBB3 与 [ $^{11}\text{C}$ ] PIB 并不相同,并且会与 AD 患者海马的 NFT 强烈结合。

[0957] (简称)

[0958] AD: 阿尔茨海默症

[0959] AIBN: 偶氮二异丁腈

[0960] AT8: 抗磷酸化 Tau 抗体 (anti-phospho-tau antibody)

[0961] BF-158: 2-[ (4-甲基氨基) 苯基] 喹啉

[0962] BF-170: 2-(4-氨基苯基) 喹啉

[0963] BF-189: N-甲基-4-[6-(喹啉-2-基) 己-1,3,5-三烯基] 苯胺

[0964] 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

[0965] BSB: (E,E)-1-溴-2,5-双(3-羟基羰基-4-羟基) 苯乙烯基苯

[0966] BTA-1: 2-(4-甲基氨基苯基) 苯并噻唑

[0967] 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-鎦

[0968] FDDNP: 2-(1-{6-[(2-氟乙基) (甲基) 氨基] -2-萘基} 亚乙基) 丙二腈

[0969] FSB: (E,E)-1-氟-2,5-双(3-羟基羰基-4-羟基) 苯乙烯基苯

[0970] FTDP-17: 与 17 号染色体连锁的额颞叶痴呆症和帕金森症

[0971] MRI: 核磁共振成像法

[0972] NFT: 神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangle)

[0973] NBS: N-溴琥珀酰亚胺

[0974] PET: 正电子放射断层造影术

[0975] PIB: 匹兹堡化合物 B

[0976] T40: 由 441 个氨基酸残基所构成最长的 Tau 异构体

[0977] TBDMSCl: 叔丁基二甲基氯硅烷

[0978] Tg: 转基因

[0979] THK523: 2-(4-氨基苯基) -6-(2-氟乙氧基) 喹啉

[0980] TSP0: 转位分子蛋白

[0981] WT: 野生型

[0982] 产业上的可利用性

[0983] 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。

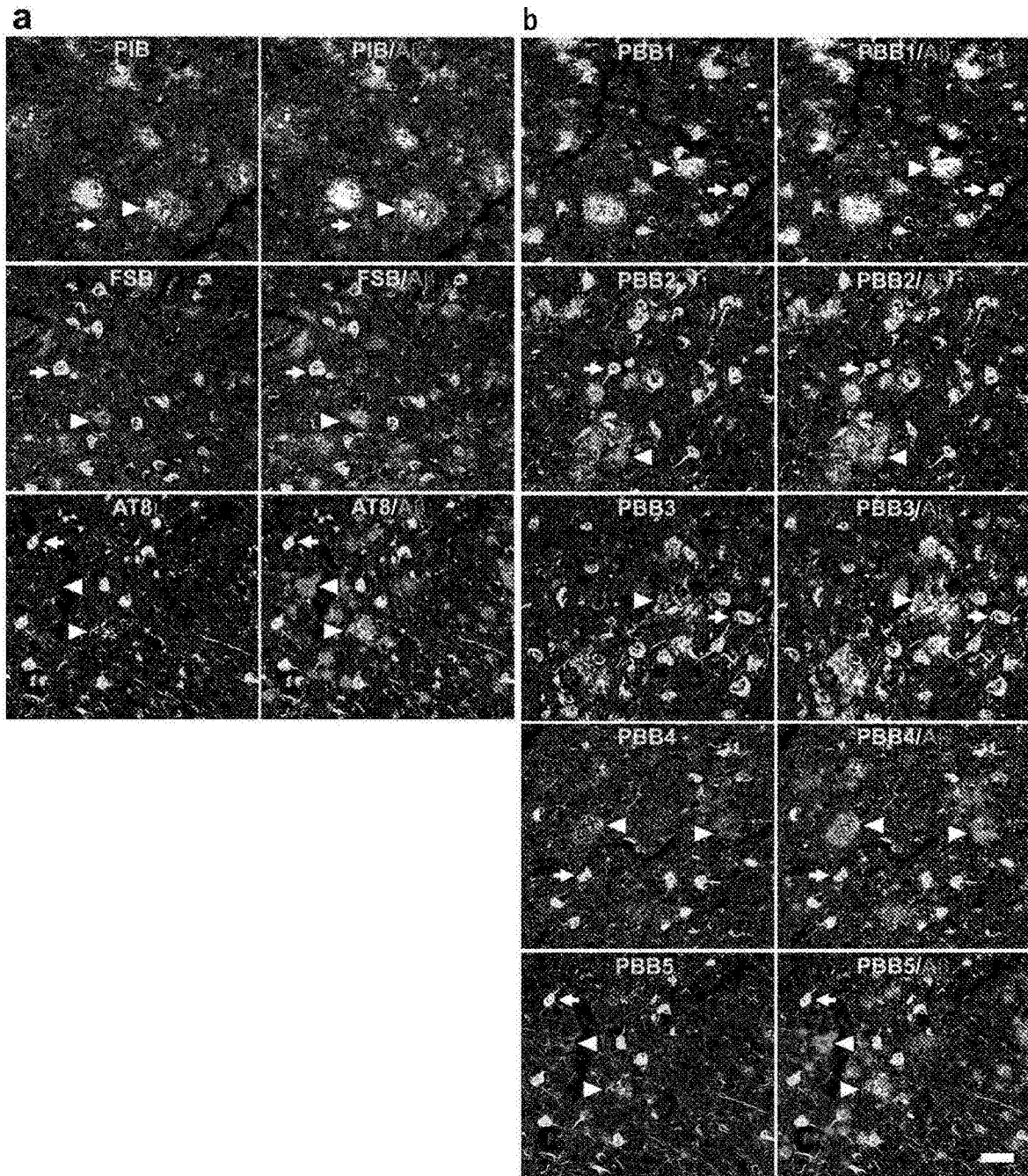


图1

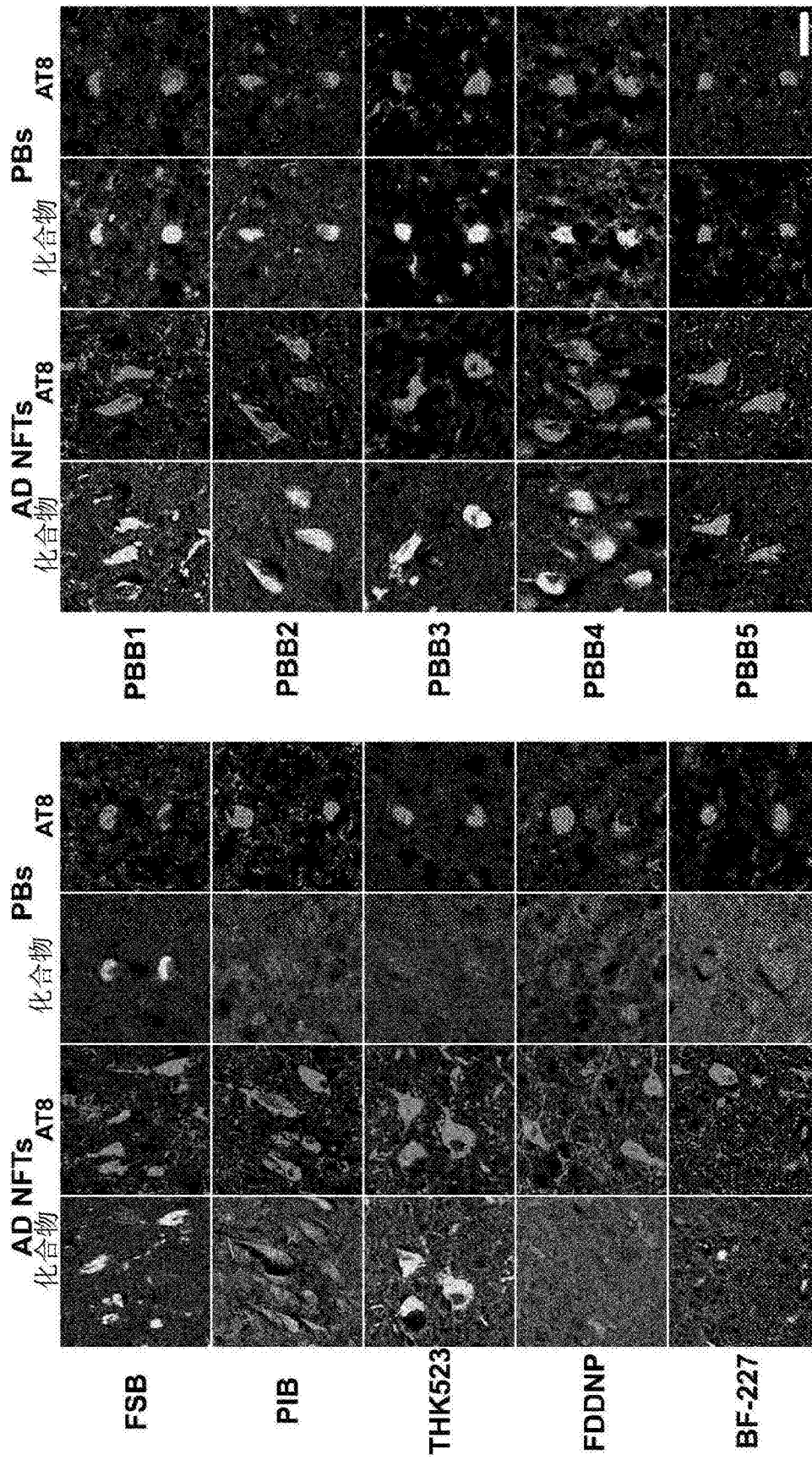


图2

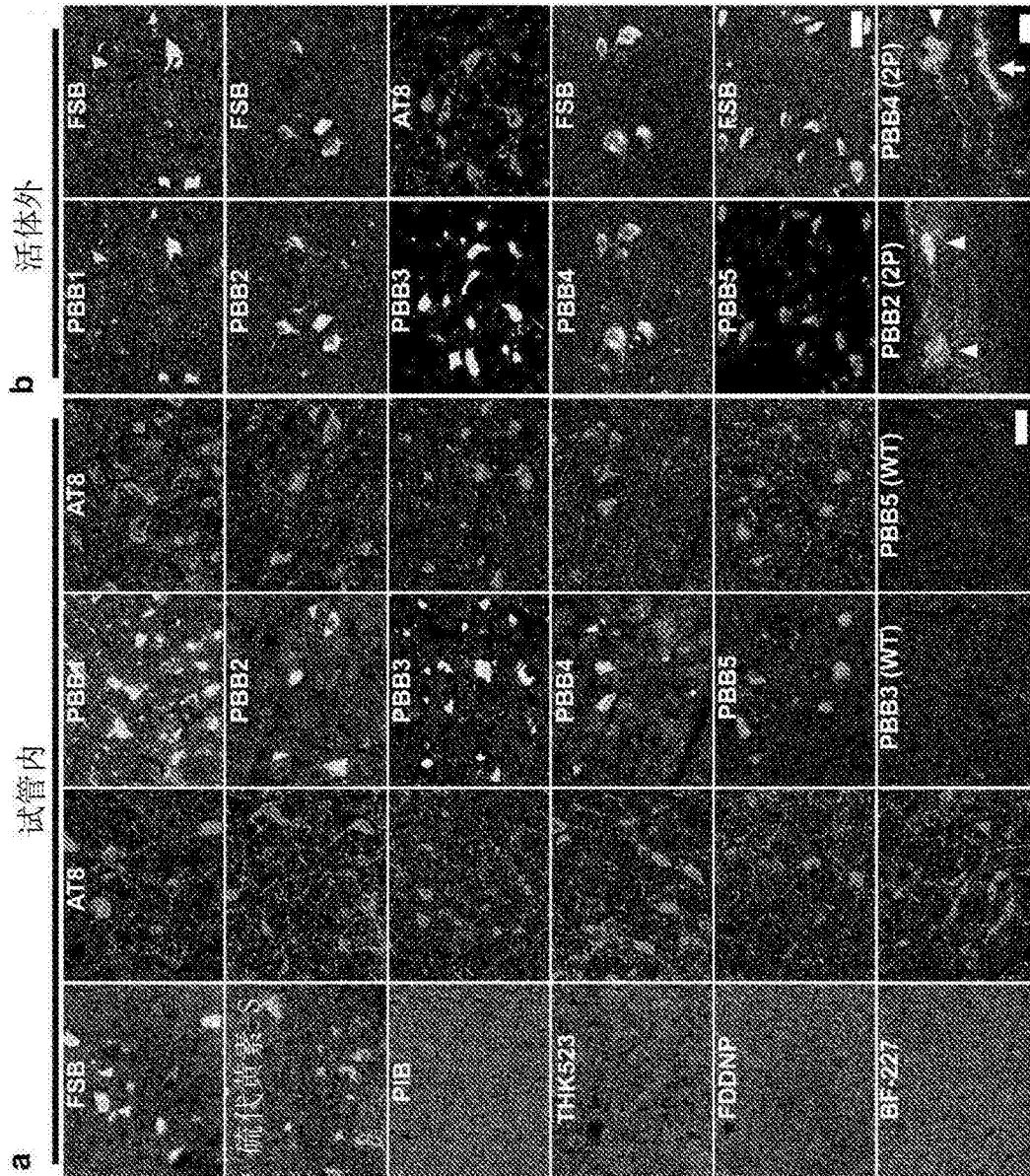


图3A

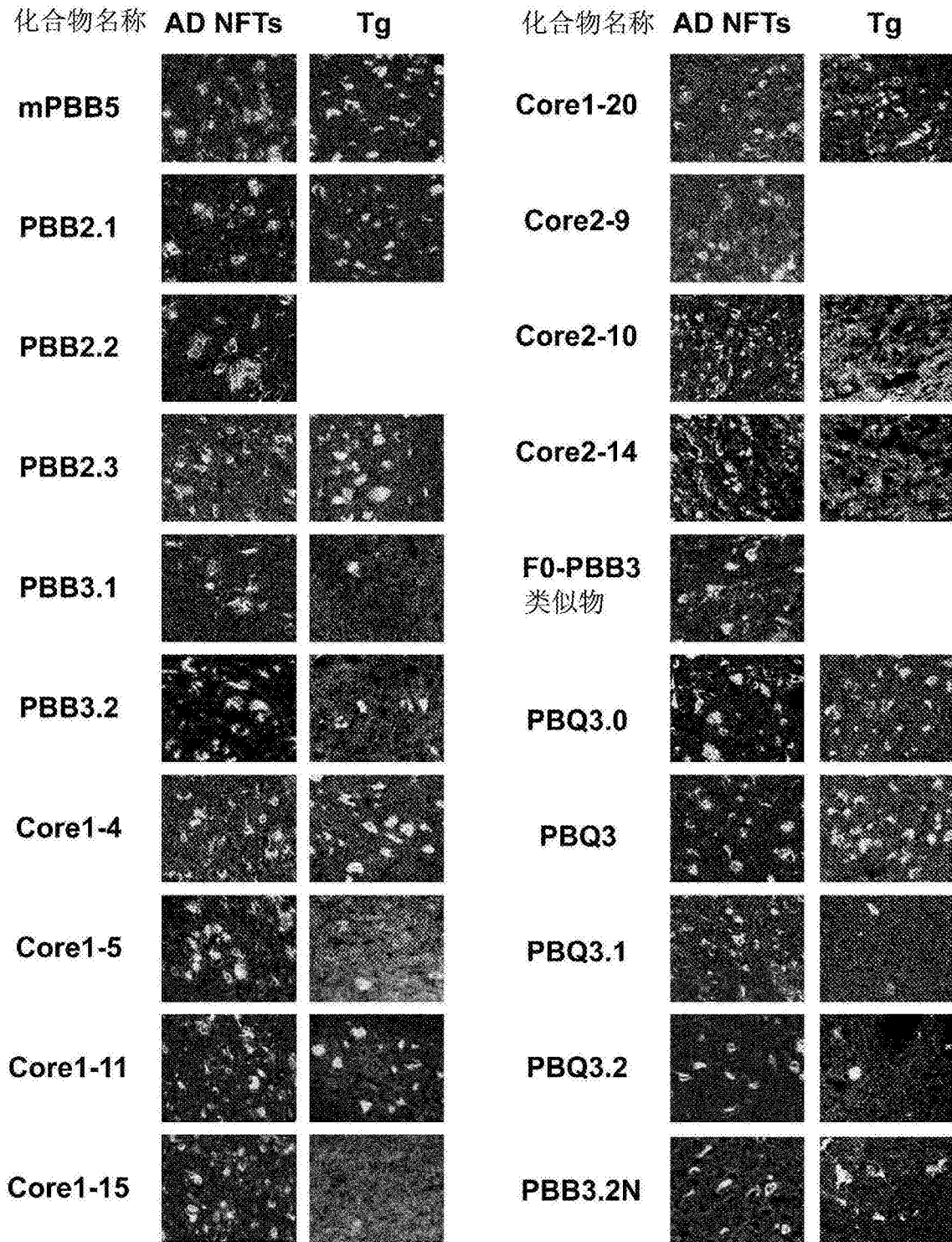


图3B

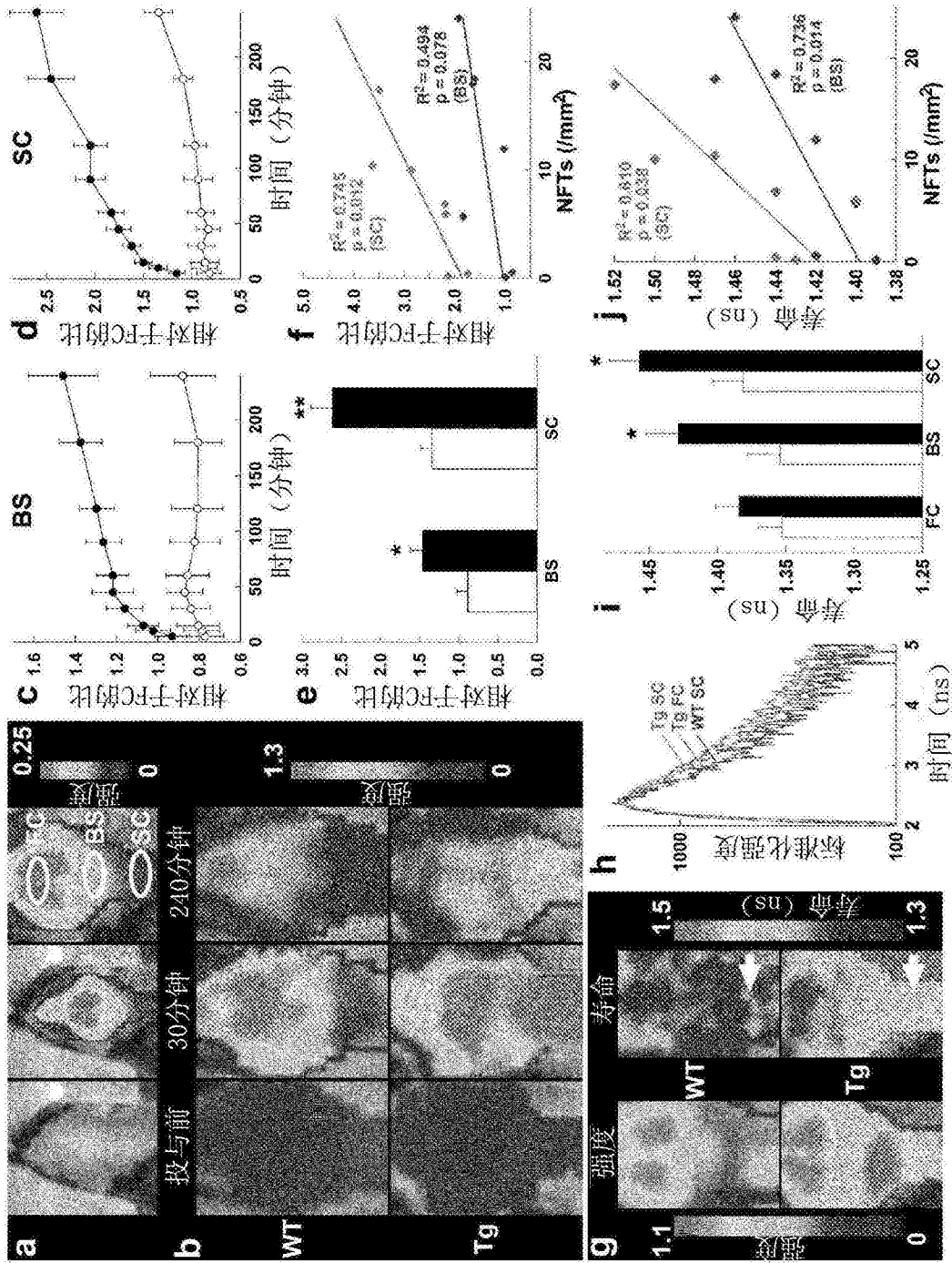


图4

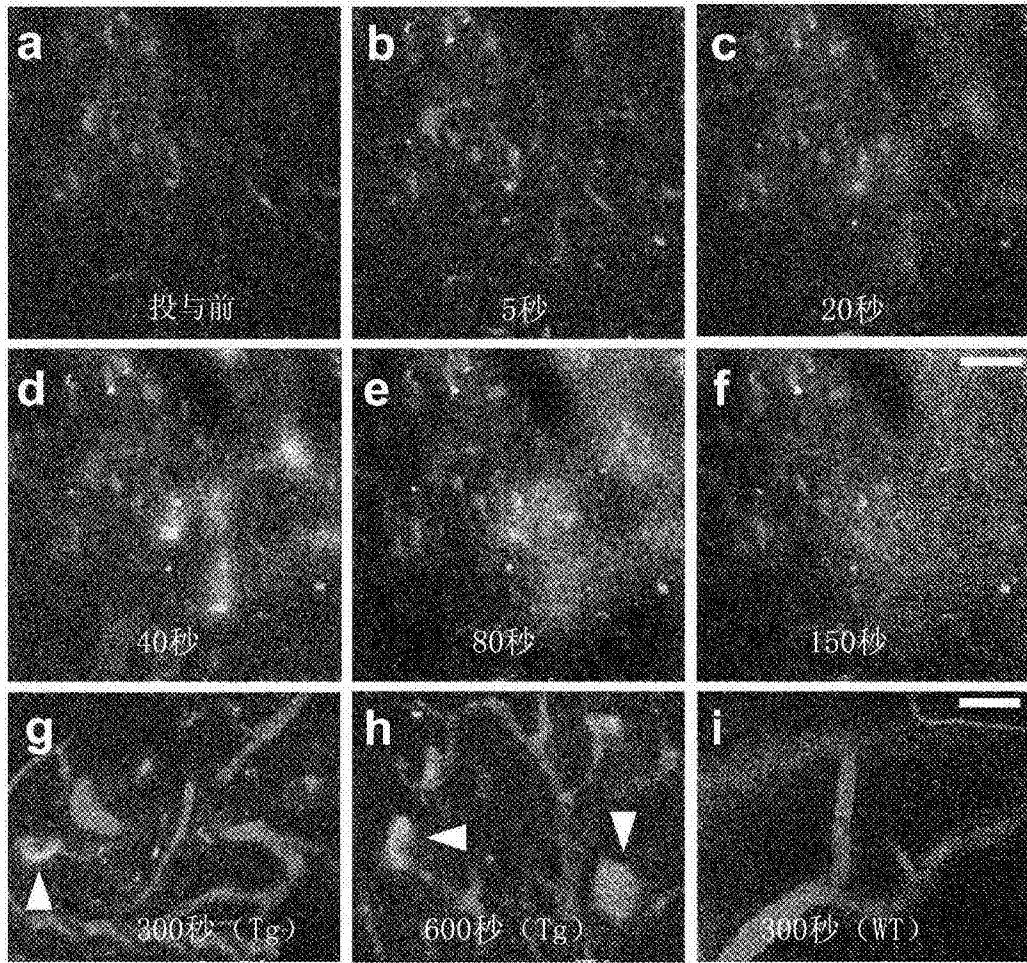


图5

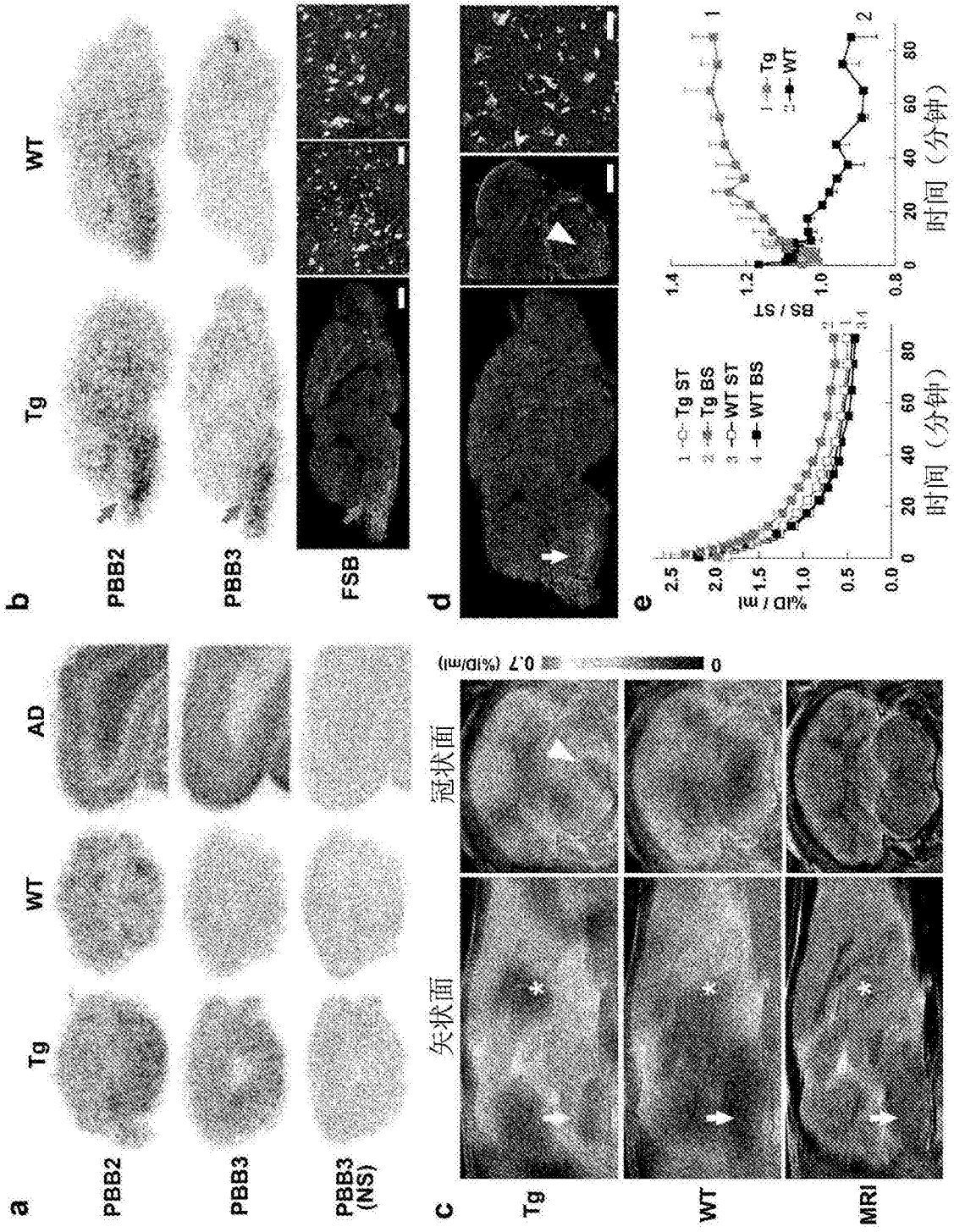


图6A



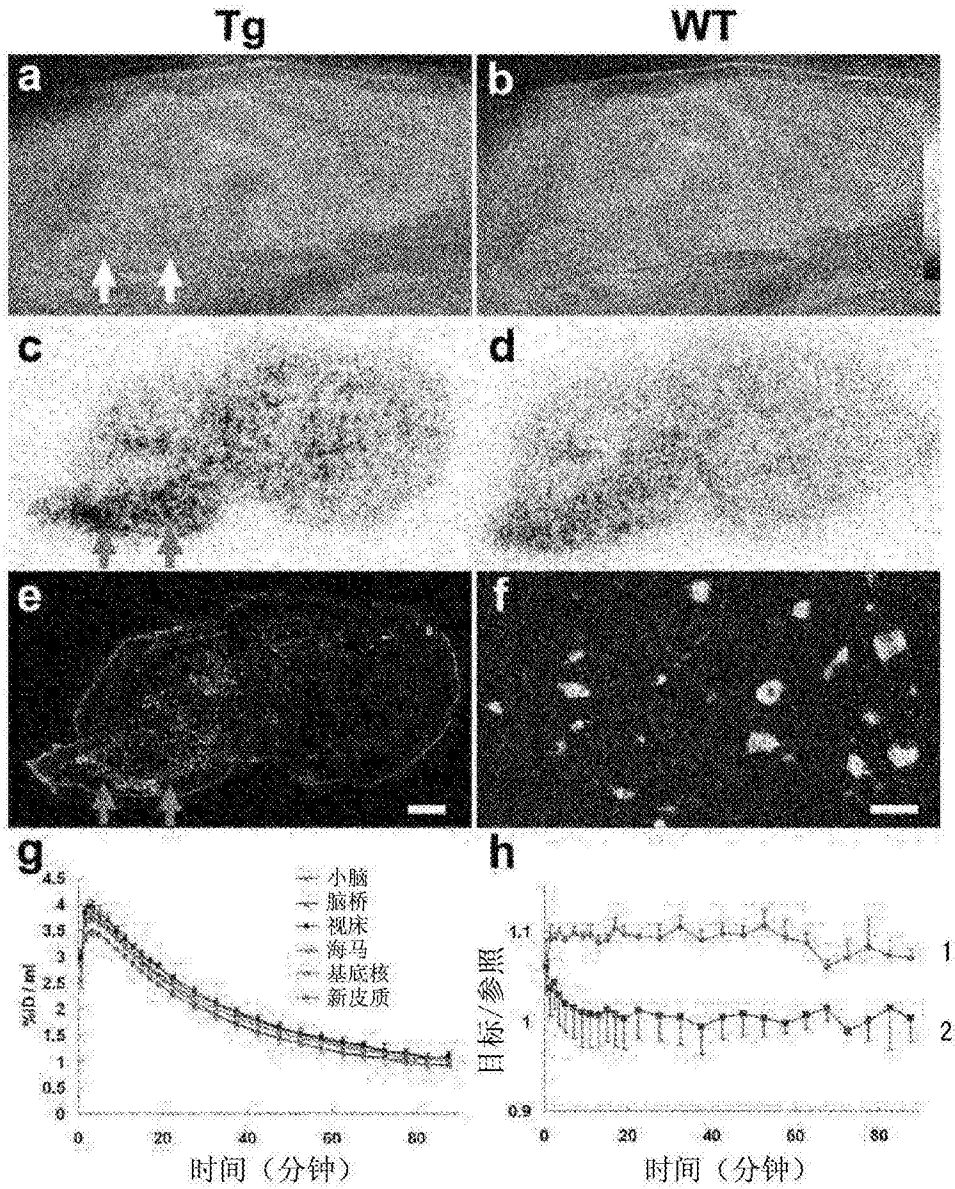


图6B

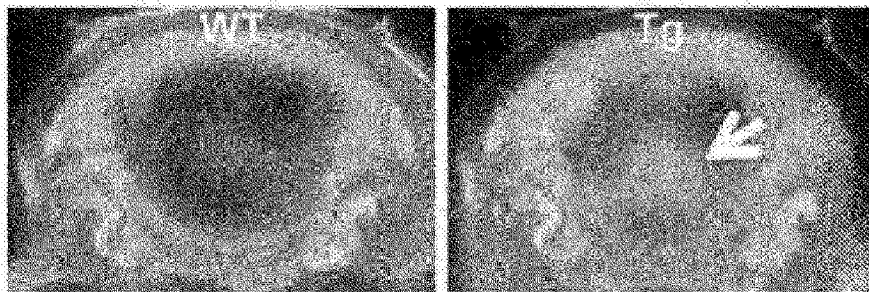


图7

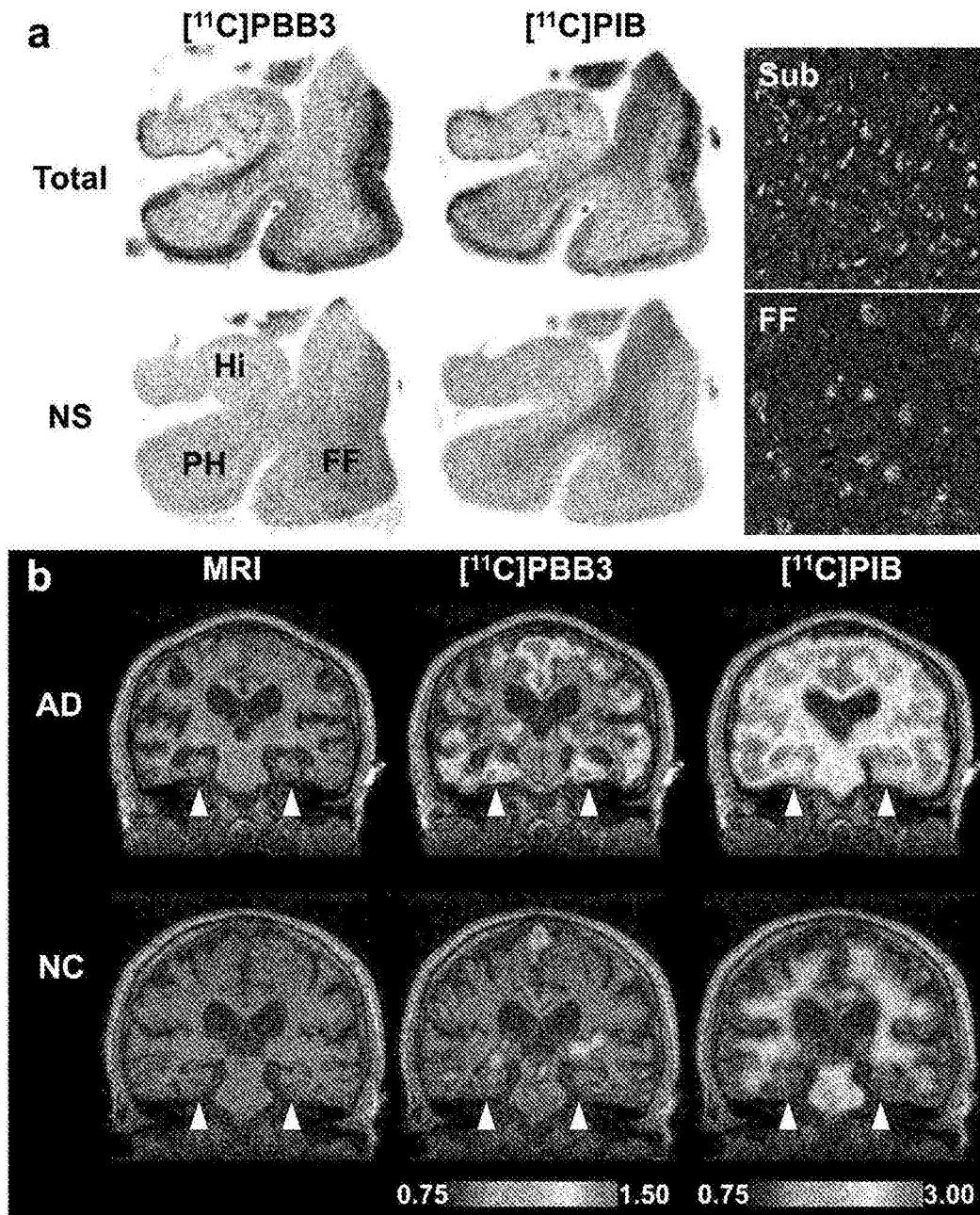


图8