

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2014年6月26日(26.06.2014)



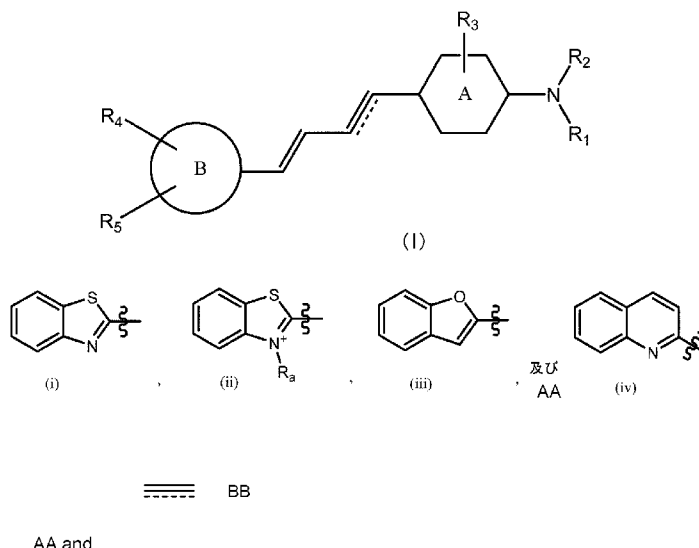
(10) 国際公開番号  
WO 2014/097474 A1

- (51) 国際特許分類:  
*C07D 277/64* (2006.01)    *C07D 401/06* (2006.01)  
*A61K 49/00* (2006.01)    *C07D 405/06* (2006.01)  
*A61K 51/00* (2006.01)    *C07D 417/06* (2006.01)  
*A61P 25/28* (2006.01)    *C07D 417/14* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/083286
- (22) 国際出願日: 2012年12月21日(21.12.2012)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (71) 出願人: 独立行政法人放射線医学総合研究所 (NATIONAL INSTITUTE OF RADIOLOGICAL SCIENCES) [JP/JP]; 〒2638555 千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 Chiba (JP).
- (72) 発明者: 樋口 真人(HIGUCHI Makoto); 〒2638555 千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内 Chiba (JP). 須原 哲也(SUHARA Tetsuya); 〒2638555 千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内 Chiba (JP). 丸山 将浩(MARUYAMA Masahiro); 〒2638555 千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内 Chiba (JP). 張 明栄(CHO Meiei); 〒2638555 千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内 Chiba (JP). 島田 斉(SHIMADA Hitoshi); 〒2638555 千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内 Chiba (JP).
- (74) 代理人: 石川 徹, 外(ISHIKAWA Toru et al.); 〒2520233 神奈川県相模原市中央区鹿沼台1-9-15 プロミティふちのペビル5階 Kanagawa (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT,

[続葉有]

(54) Title: NOVEL COMPOUND FOR IMAGING TAU PROTEIN ACCUMULATED IN THE BRAIN

(54) 発明の名称: 脳内に蓄積したタウタンパク質をイメージングするための新規化合物



(57) Abstract: Provided is a compound represented by formula (I), a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate thereof. Formula (I) (In the formula: R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are each independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, acyl and hydroxyalkyl; R<sub>3</sub> is hydrogen or halogen; ring A is a benzene ring or a pyridine ring; ring B is selected from the group consisting of formulas (i), (ii), (iii) and (iv), wherein in formula (ii), R<sub>a</sub> is an alkyl; R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> are each independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, halohydroxyalkoxy and aminoalkyl; and BB represents a double bond or a triple bond.) This compound can be used as a molecular probe for imaging tau protein that is accumulated in the brain.

(57) 要約:

[続葉有]



WO 2014/097474 A1

NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI 添付公開書類:  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, — 国際調査報告 (条約第 21 条(3))  
NE, SN, TD, TG).

---

本発明は、下記式(I)で表される化合物、その医薬として許容し得る塩、又はその溶媒和物を提供する。(式(I)中、 $R_1$ 及び $R_2$ は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アシル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択され； $R_3$ は、水素又はハロゲンであり；環Aは、ベンゼン環又はピリジン環であり；環Bは、下記式(i)、(ii)、(iii)、及び(iv)からなる群から選択され；式(ii)において、 $R_4$ は、アルキルであり； $R_4$ 及び $R_5$ は、それぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロヒドロキシアルコキシ、及びアミノアルキルからなる群から選択され；かつBBは、二重結合又は三重結合を表す。上記化合物は、脳内に蓄積したタウタンパク質をイメージングするための分子プローブとして使用することができる。

## 明 細 書

発明の名称：

脳内に蓄積したタウタンパク質をイメージングするための新規化合物

技術分野

[0001] 本発明は、脳内に蓄積したタウタンパク質をイメージングするための新規化合物、その化合物の製造方法、その中間体、及びその使用方法に関する。

背景技術

[0002] アルツハイマー病（AD）をはじめとする数多くの神経変性疾患では、脳の細胞内にタウタンパク質凝集体が蓄積し、タウオパチーと総称される。このうち家族型前頭側頭葉変性症（FTLD）（第17染色体に連鎖する前頭側頭型認知症及びパーキンソン症候群（FTDP-17）として知られている。）において、タウ遺伝子に遺伝子変異が発見された。その後、ヒト野生型（WT）又はFTDP-17変異体のタウタンパク質を過剰発現しているTgマウスの研究により、アルツハイマー病（AD）及び非アルツハイマー型（非AD）タウオパチーの神経変性発症機構における、タウアミロイド生成の関与が明らかにされた（非特許文献1）。また、ADにおける神経原線維変化（NFT）と呼ばれるタウタンパク質凝集体は、アミロイド $\beta$ ペプチド(A $\beta$ )からなる老人斑よりも疾患重症度に密接に関連していることが示された（非特許文献2）。ニューロンの減少なくA $\beta$ 凝集体の蓄積が生じるアミロイド前駆体タンパク質（APP）Tgマウスとは対照的に、タウTgマウスは、ニューロンの深刻な減少を示す（非特許文献3）。

今後の研究において、生きているヒトの脳とマウスの脳の比較評価することによって、タウオパチーにおける線維性タウタンパク質の神経毒性を病理学的に明らかにすることが必要である。

[0003] インビボイメージング法、例えば、ポジトロン断層撮影法（PET）、光学イメージング、及び核磁気共鳴画像法は、AD患者及びADマウスモデルにおけるA $\beta$ 沈着物をインビボで可視化することができる。その際に使用される分子 $\beta$

ローブとして、 $[^{18}\text{F}]$ FDDNP、 $[^{11}\text{C}]$ 6-OH-BTA-1(PIB)、 $[^{11}\text{C}]$ AZD2184、 $[^{11}\text{C}]$ BF-227、 $[^{18}\text{F}]$ -BAY94-9172、及び $[^{18}\text{F}]$ AV-45などの化合物が知られている（特許文献1～4）。このうち $[^{18}\text{F}]$ FDDNPは老人斑にもNFTにも結合することが示唆された。しかしながら、同化合物は、 $A\beta$ 凝集体の高密度コアに対する結合性を有しているため、AD患者において、タウ病変との相互作用を明確に示すことはできなかった。加えて、同化合物は、老人斑のない非ADタウオパチーの脳においては、タウ凝集体と結合しないため、インビボにおけるタウ病変への結合を直接的に示し得ないという問題があった。したがって、AD及び非ADタウオパチーで脳内に蓄積したタウタンパク質と特異的に結合し、タウ凝集体をイメージングすることができる新たな化合物の開発が求められていた。

## 先行技術文献

### 特許文献

- [0004] 特許文献1：特表2009-519239号公報  
特許文献2：特開2012-102106号公報  
特許文献3：特表2011-516866号公報  
特許文献4：特表2011-512354号公報

### 非特許文献

- [0005] 非特許文献1：Ballatore, C et al., Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders., Nat. Rev. Neurosci, 8, 663-72 (2007).  
非特許文献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).  
非特許文献3：Yoshiya, Y. et al., Synapse loss and microglial activation precede tangles in a P301S tauopathy mouse model., Neuron 53, 337-351 (2007).

## 発明の概要

## 発明が解決しようとする課題

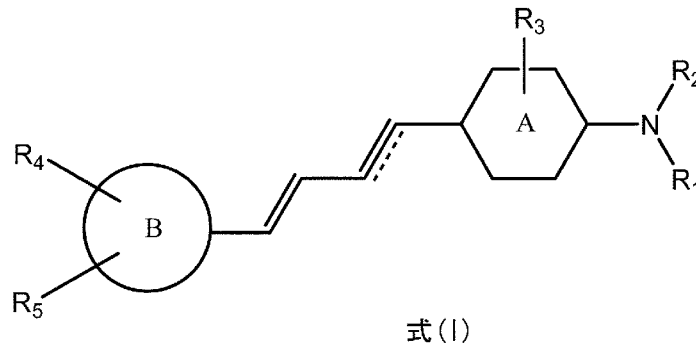
[0006] 本発明は、脳内に蓄積したタウタンパク質と特異的に結合することができる新規化合物を提供することを目的とする。

## 課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、様々な寸法を有する化合物について、タウ凝集体への結合試験を行った。その結果、13~19 Åの特定の長さの基本骨格を有する化合物が、AD及び非ADタウオパチー患者を含む生体内のタウ凝集体に対して親和性を示すことを見出した。この観点に基づき、本発明者らは、タウ凝集体に特異的に結合することができる新規化合物を開発した。

[0008] 本発明は、下記式(I)で表される化合物、その医薬として許容し得る塩、又はその溶媒和物を提供する。

[化1]



(式中、

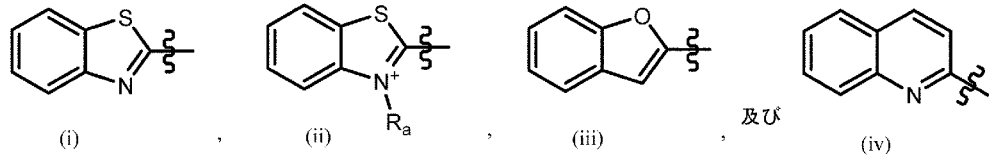
$R_1$ 及び $R_2$ は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アシル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択され；

$R_3$ は、水素又はハロゲンであり；

環Aは、ベンゼン環又はピリジン環であり；

環Bは、下記式(i)、(ii)、(iii)、及び(iv)からなる群から選択され：

[化2]



;

式(ii)において、 $R_a$ は、アルキルであり；

$R_4$ 及び $R_5$ は、それぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロヒドロキシャルコキシ、及びアミノアルキルからなる群から選択され；かつ

[化3]



は、二重結合又は三重結合を表す。

一実施態様において、式(I)の化合物中、1個又はそれ以上の原子が該原子の放射性同位体である。

### 発明の効果

[0009] 本発明の化合物は、タウ凝集体に特異的に結合することができる。したがって、本発明の化合物を用いて、脳内に蓄積したタウタンパク質をイメージングすることができる。

[0010] 本発明の化合物は、哺乳動物に投与後、速やかに血液脳関門を通過することができる。本発明の化合物は、脳内に存在する半減期が、約10分であり、人体に対する影響が少ないという効果を有する。また、本発明の化合物は、蛍光特性を有するので、放射性同位体標識した本発明の化合物は、その化合物自身の蛍光特性及び放射活性により、二重イメージングを行うことができる。

### 図面の簡単な説明

[0011] [図1]AD患者の前頭皮質切片の共焦点蛍光イメージを示す。図1aは、PIB及びFSB、並びに抗 $A\beta$  N3(pE)抗体で染色したイメージである。図1bは、PBB1~5及

び抗A $\beta$ N3(pE)抗体で染色したイメージである。

[図2]FSB、PIB、THK523、FDDNP、BF-227、及びPBB1~5、並びにAT8によるAD NFT及びピック病の二重蛍光染色イメージを示す。

[図3A]PBB1~5を用いたPS19マウスにおけるNFT様タウ封入体のインビトロ及びエキソビボラベリングの結果を示す。

[図3B]PBB1~5以外の化合物を用いた、AD NFT及びPS19マウスにおけるNFT様タウ封入体のインビトロラベリングの結果を示す。

[図4]PBB5を用いた非侵襲的赤外イメージングの結果を示す。

[図5]PBB3を用いたリアルタイム2光子レーザースキャニングイメージを示す

[図6A]図6 Aは、 $[^{11}\text{C}]$ PBB2及び $[^{11}\text{C}]$ PBB3を用いたPS19マウスのタウ病変のPET及びオートラジオグラフィー検出の結果を示す。

[図6B]図6 Bは、 $[^{11}\text{C}]$ PBB2を用いたPS19マウス及び非Tg WTマウスのPET及びオートラジオグラフィー検出の結果を示す。

[図7]図7は、 $[^{11}\text{C}]$ mPBB5を注射したWTマウス（左パネル）及びPS19 Tgマウス（右パネル）の脳内における冠状面PETイメージを示す。

[図8] $[^{11}\text{C}]$ PBB3及び $[^{11}\text{C}]$ PIBを用いたAD患者の脳切片のオートラジオグラフィー（図8 a）及びPET（図8 b）イメージを示す。

## 発明を実施するための形態

### [0012] (1. 定義)

用語「アルキル」とは、脂肪族飽和炭化水素の水素原子1個が失われて生じる1価の基を意味する。アルキルは、例えば、1~15個の炭素原子、典型的には、1~10個、1~8個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、又は2~6個の炭素原子を有する。アルキルは、直鎖若しくは分枝状であってもよい。アルキルの例を挙げると、限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2,2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2,2-ジメチル

-1-ブチル、3,3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルなどがある。アルキルは、さらに適当な置換基によって置換されてもよい。

[0013] 本願明細書において、1~15個、1~10個、1~8個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、2~8個、2~6個、2~4個、3~8個、3~6個、4~8個、4~6個等の炭素原子を、それぞれ、 $C_{1-15}$ 、 $C_{1-10}$ 、 $C_{1-8}$ 、 $C_{1-6}$ 、 $C_{1-5}$ 、 $C_{1-4}$ 、 $C_{1-3}$ 、 $C_{1-2}$ 、 $C_{2-8}$ 、 $C_{2-6}$ 、 $C_{2-4}$ 、 $C_{3-8}$ 、 $C_{3-6}$ 、 $C_{4-8}$ 、及び $C_{4-6}$ 等とも示す。

[0014] 用語「シクロアルキル」とは、炭素環を形成する脂肪族飽和炭化水素の水素原子1個が失われて生じる1価の基を意味する。シクロアルキルは、例えば、3~10個の炭素原子、典型的には、3~8個、3~6個、3~5個、3~4個、4~5個、4~6個、又は4~8個の炭素原子を有する。アルキルの例を挙げると、限定されないが、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、及びシクロオクタンなどがある。シクロアルキルは、さらに適当な置換基によって置換されてもよい。

[0015] 用語「アルケニル」とは、少なくとも1つの二重結合を持つ脂肪族不飽和炭化水素基を意味する。アルケニルは、例えば、2~15個の炭素原子、典型的には、2~10個、2~8個、2~6個、2~5個、2~4個、2~3個、3~6個、3~8個、4~6個、4~7個、又は4~8個の炭素原子を有する。アルケニルは、直鎖若しくは分枝状であってもよい。アルケニルの例を挙げると、限定されないが、具体的には、ビニル ( $-\text{CH}=\text{CH}_2$ )、アリル ( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ )、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、1,3-ブタジエニル ( $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ )、及びヘプタ-1,6-ジエン-4-イル ( $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2$ ) などがある。アルケニルは、さらに適当な置換基によって置換されてもよい。

[0016] 用語「アルキニル」とは、少なくとも1つの三重結合を持つ脂肪族不飽和炭化水素基を意味する。アルキニルは、例えば、2~15個の炭素原子、典型的には、2~10個、2~8個、2~6個、2~5個、2~4個、2~3個、3~6個、4~6個、4~7個、又は4~8個の炭素原子を有する。アルキニルは、直鎖若しくは分枝状であってもよい。アルキニルの例を挙げると、限定されないが、エチ



ニル ( $-C\equiv CH$ )、 $-C\equiv CH(CH_3)$ 、 $-C\equiv C(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2C\equiv CH$ 、 $-CH_2C\equiv C(CH_3)$ 、及び $-CH_2C\equiv C(CH_2CH_3)$ などがある。アルキニルは、さらに適当な置換基によって置換されてもよい。

[0017] 用語「アシル」とは、 $-CO-R$ で表される基を意味する。ここで、Rは、例えば、アルキル、アルケニル、又はアルキニルなどである。アシルの例を挙げると、限定されないが、アセチル ( $-COCH_3$ )、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、ペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、オクチルカルボニル、2-エチルヘキシルカルボニル、ドデシルカルボニル、フェニルカルボニル、ベンジルカルボニル、ナフチルカルボニル、及びピリジルカルボニルなどがある。アシルは、さらに適当な置換基によって置換されてもよい。

[0018] 用語「ヒドロキシ」又は「ヒドロキシル」は、 $-OH$ を意味する。

用語「ヒドロキシアルキル」は、ヒドロキシ基 ( $-OH$ ) で置換されたアルキル基を意味する。ヒドロキシアルキルの例を挙げると、限定されないが、ヒドロキシメチル ( $-CH_2OH$ )、2-ヒドロキシエチル ( $-CH_2CH_2OH$ )、1-ヒドロキシエチル ( $-CH(OH)CH_3$ )、3-ヒドロキシプロピル ( $-CH_2CH_2CH_2OH$ )、2-ヒドロキシプロピル ( $-CH_2CH(OH)CH_3$ )、及び1-ヒドロキシプロピル ( $-CH(OH)CH_2CH_3$ )などがある。ヒドロキシアルキルは、さらに適当な置換基によって置換されてもよい。

用語「ハロゲン」又は「ハロ」は、フルオロ ( $-F$ )、クロロ ( $-Cl$ )、ブromo ( $-Br$ )、及びヨード ( $-I$ ) を意味する。

[0019] 用語「アルコキシ」は、酸素原子を介して他の基に結合しているアルキル (すなわち、 $-O$ -アルキル) を意味する。アルコキシの例を挙げると、限定されないが、メトキシ ( $-O$ -メチル)、エトキシ ( $-O$ -エチル)、プロポキシ ( $-O$ -プロピル)、 $-O$ -イソプロピル、 $-O$ -2-メチル-1-プロピル、 $-O$ -2-メチル-2-プロピル、 $-O$ -2-メチル-1-ブチル、 $-O$ -3-メチル-1-ブチル、 $-O$ -2-メチル-3-ブチル、 $-O$ -2,2-ジメチル-1-プロピル、 $-O$ -2-メチル-1-ペンチル、3- $O$ -メチル-1-ペンチル、 $-O$ -4-メチル-1-ペンチル、 $-O$ -2-メチル-2-ペンチル、 $-O$ -3-メチル-2-ペンチル、 $-O$ -4-メチル-2-ペンチル、 $-O$ -2,2-ジメチル-1-ブチル、

-0-3,3-ジメチル-1-ブチル、-0-2-エチル-1-ブチル、-0-ブチル、-0-イソブチル、-0-t-ブチル、-0-ペンチル、-0-イソペンチル、-0-ネオペンチル、及び-0-ヘキシルがある。アルコキシは、さらに適当な置換基によって置換されてもよい。

[0020] 用語「ハロアルキル」とは、少なくとも1つのハロゲンで置換されたアルキルを意味する。ハロアルキルには、フルオロアルキル、クロロアルキル、ブロモアルキル、及びヨードアルキルがある。ハロアルキルの例を挙げると、限定されないが、フルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、ヨードメチル、フルオロエチル、クロロエチル、ブロモエチル、ヨードエチル、フルオロプロピル、クロロプロピル、ブロモプロピル、ヨードプロピル、フルオロブチル、クロロブチル、ブロモブチル、ヨードブチル、フルオロペンチル、クロロペンチル、ブロモペンチル、ヨードペンチル、フルオロヘキシル、クロロヘキシル、ブロモヘキシル、ヨードヘキシル、フルオロヘプチル、クロロヘプチル、ブロモヘプチル、ヨードヘプチル、フルオロオクチル、クロロオクチル、ブロモオクチル、及びヨードオクチルなどがある。ハロアルキルは、さらに適当な置換基によって置換されてもよい。

[0021] 用語「ハロアルコキシ」とは、少なくとも1つのハロゲンで置換されたアルコキシ（すなわち、-0-ハロアルキル）を意味する。ハロアルコキシには、フルオロアルコキシ、クロロアルコキシ、ブロモアルコキシ、及びヨードアルコキシがある。

[0022] 用語「ハロヒドロキシアルキル」とは、ハロゲンで置換されたヒドロキシアルキルを意味する。ハロヒドロキシアルキルには、フルオロヒドロキシアルキル、クロロヒドロキシアルキル、ブロモヒドロキシアルキル、及びヨードヒドロキシアルキルがある。ハロヒドロキシアルキルの例を挙げると、1-ブロモ-3-プロパノール、1-ヨード-3-プロパノール、1-ブロモ-2-エタノール、1-ヨード-2-エタノール、1-ブロモ-1-メタノール、又は1-ヨード-1-メタノールなどがある。

[0023] 用語「ハロヒドロキシアルコキシ」とは、ヒドロキシ基で置換されたハロ

アルコキシを意味する。ハロヒドロキシアルコキシには、フルオロヒドロキシアルコキシ、クロロヒドロキシアルコキシ、ブromoヒドロキシアルコキシ、及びヨードヒドロキシアルコキシがある。ハロヒドロキシアルコキシの例を挙げると、 $-O-CH(F)(OH)$ 、 $-O-CH_2CH(F)(OH)$ 、 $-O-CH(OH)-CH_2(F)$ 、 $-O-CH_2-CH(F)(OH)$ 、 $-O-CH(OH)-CH_2-CH_2(F)$ 、 $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2(F)$ 、 $-O-CH(CH_2-F)(CH_2OH)$ 及び $-O-CH_2-CH_2-CH(F)(OH)$ などがある。

[0024] 用語「ニトロ」とは、 $-NO_2$ を意味する。

用語「アミノ」とは、 $-NH_2$ を意味する。

用語「アミノアルキル」とは、アミノ基で置換されたアルキル基を意味する。アミノアルキルの例を挙げると、限定されないが、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノイソプロピル、アミノブチル、アミノペンチル、アミノヘキシル、及びアミノオクチルなどがある。

[0025] 用語「置換基」とは、ある化学構造式において、導入される1以上の原子又は原子団を意味する。置換基の例を挙げると、例えば、 $C_{1-8}$ アルキル(メチル、エチル、*n*-プロピル、*iso*-プロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*iso*-ブチル、*tert*-ブチル、又は*n*-ヘキシル若しくはその異性体など)、 $C_{2-8}$ アルケニル(ビニル、アリル、 $-CH=CH(CH_3)$ 、 $-CH=C(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH(CH_3)$ 、及び $-C(CH_2CH_3)=CH_2$ など)、 $C_{2-8}$ アルキニル(エチニル、 $-C\equiv CH(CH_3)$ 、 $-C\equiv C(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2C\equiv CH$ 、 $-CH_2C\equiv C(CH_3)$ 、及び $-CH_2C\equiv C(CH_2CH_3)$ など)、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル(シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルなど)、アミノ、ニトロ、アシル(アセチルなど)( $-COCH_3$ )、カルボキシル( $-COOH$ )、エステル( $-COOR^x$ 、ここで $R^x$ は $C_{1-6}$ アルキルなどである)、アミド( $-CONR^yR^z$ 、ここで $R^y$ 及び $R^z$ は独立にH又は $C_{1-6}$ アルキルなどである)、チオール( $-SH$ )、スルホン酸( $-SO_3H$ )、ニトリル( $-CN$ )、芳香族環(アリール、フェニル、ベンゾイル、又はナフタレニルなど)、複素環(ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリル、フラニル、チオフェニル、ピペリジニル、オキサニル、又はピリジニルなど)などがある。

[0026] 用語「医薬として許容し得る塩」とは、哺乳動物、特にヒトに対して有害

でない塩を指す。医薬として許容し得る塩は、無機酸若しくは無機塩基、又は有機酸若しくは有機塩基を含む、無毒性の酸又は塩基を用いて形成することができる。医薬として許容し得る塩の例を挙げると、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛などから形成される金属塩、又はリジン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）及びプロカインなどから形成される有機塩などがある。また、医薬として許容し得る塩は、酸付加塩及び塩基付加塩を包含する。

[0027] 用語「医薬として許容し得る担体」とは、生理食塩水溶液、液体若しくは固体の充填剤、希釈剤、溶媒、又は封入材料などの医薬として許容し得る材料、組成物、又はビヒクルを意味する。医薬として許容し得る担体の例を挙げると、水、食塩水、生理食塩水又はリン酸緩衝食塩水（PBS）、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、等張性デキストロース注射液、無菌水注射液、デキストロース、及び乳酸リンゲル注射液などがある。

[0028] 用語「有効量」とは、目的の効果を得ることができる、化合物又は組成物の量をいう。例えば、一部の実施態様において、有効量は、タウイメージングが可能な、化合物又は組成物の量をいう。

[0029] 用語「溶媒和物」とは、本発明化合物に対する1つ又は複数の溶媒分子の会合により形成される含溶媒化合物を意味する。溶媒和物は、例えば、一溶媒和物、二溶媒和物、三溶媒和物、及び四溶媒和物を含む。また、溶媒和物は、水和物を含む。

用語「水和物」とは、非共有結合性分子間力によって拘束された化学量論的又は非化学量論的量的の水をさらに含む化合物又はその塩を意味する。水和物は、例えば、一水和物、二水和物、三水和物、及び四水和物などを含む。

[0030] 用語「治療」とは、疾患又は状態の進行、重症度及び/又は持続期間を低減すること又は寛解することを意味する。

用語「予防」とは、所定の疾患又は状態を獲得する又は進行させる危険の

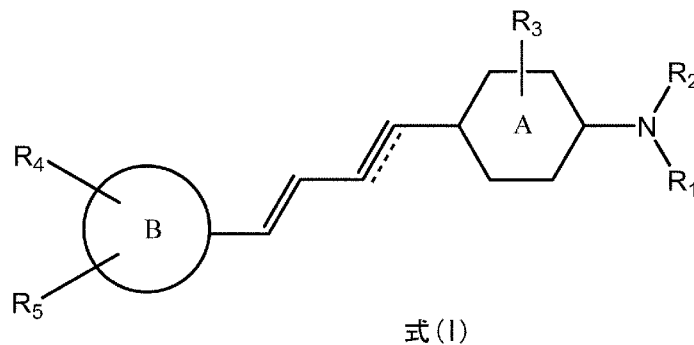
低減、或いは、所定の疾患又は条件の1つ又は複数の症状の再発、開始、又は進行の低減又は抑制を意味する。

[0031] 用語「タウイメージング」とは、脳内に蓄積したタウタンパク質をイメージングすることを意味する。当該イメージングは、ポジトロン断層撮影法 (Positron Emission Tomography, PET)、蛍光顕微鏡測定法、多光子イメージング法、二光子イメージング法、近赤外蛍光イメージング法、オートラジオグラフィ、及び単一光子放射断層撮影法 (Single photon emission computed tomography, SPECT) などにより行うことができる。

[0032] (2. 本発明の化合物)

本発明は、下記式(I)で表される化合物、その医薬として許容し得る塩、又はその溶媒和物を提供する。

[化4]



(式中、

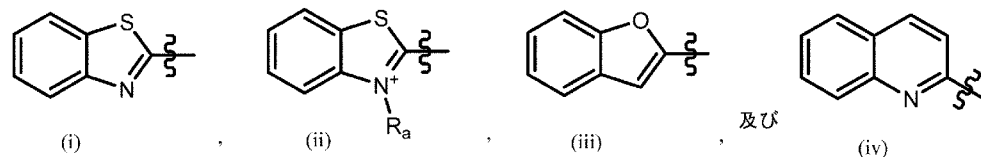
$R_1$ 及び $R_2$ は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アシル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択され；

$R_3$ は、水素又はハロゲンであり；

環Aは、ベンゼン環又はピリジン環であり；

環Bは、下記式(i)、(ii)、(iii)、及び(iv)からなる群から選択され；

[化5]



;

式(ii)において、 $R_a$ は、アルキルであり；

$R_4$ 及び $R_5$ は、それぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロヒドロキシアルコキシ、及びアミノアルキルからなる群から選択され；かつ

[化6]



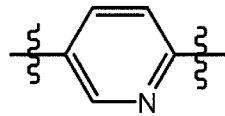
は、二重結合又は三重結合を表す。

[0033] 一実施態様において、環Bは、式(i)又は式(ii)である。他の実施態様において、環Bは、式(i)である。また他の実施態様において、環Bは、式(ii)である。環Bが、式(ii)である場合、カウンターアニオンの種類は、特に制限されないが、p-トルエンスルホネート又はIなどがある。一実施態様において、環Bは、式(iii)である。別の実施態様において、環Bは、式(iv)である。

[0034] 環Bが、式(i)である場合、 $R_4$ 及び $R_5$ は、式(i)のベンゾチアゾール環の置換可能な位置に存在することができる。好ましくは、 $R_4$ 及び $R_5$ は、それぞれ、式(i)のベンゾチアゾール環の6位及び5位に存在する。環Bが、式(ii)である場合、 $R_4$ 及び $R_5$ は、式(ii)のベンゾチアゾリウム環の置換可能な位置に存在することができる。好ましくは、 $R_4$ 及び $R_5$ は、それぞれ、式(ii)のベンゾチアゾリウム環の6位及び5位に存在する。環Bが、式(iii)である場合、 $R_4$ 及び $R_5$ は、式(iii)のベンゾフラン環の置換可能な位置に存在することができる。好ましくは、 $R_4$ 及び $R_5$ は、それぞれ、式(iii)のベンゾフラン環の5位及び6位に存在する。環Bが、式(iv)である場合、 $R_4$ 及び $R_5$ は、式(iv)のキノリン環の置換可能な位置に存在することができる。好ましくは、 $R_4$ 及び $R_5$ は、それぞれ、式(iv)のキノリン環の6位及び7位に存在する。

[0035] 一実施態様において、環Aは、ピリジン環である。他の実施態様において、環Aは、ベンゼン環である。好ましくは、環Aは、式(I)の構造式の向きにおいて、下記構造式で表されるピリジン環である。

[化7]



[0036] 一実施態様において、 $R_1$ 及び $R_2$ は、いずれも水素である。

一実施態様において、 $R_1$ 及び $R_2$ は、それぞれ独立に、水素又はアルキル、特に $C_{1-8}$ アルキル、好ましくはメチルである。他の実施態様において、 $R_1$ は、水素であり、 $R_2$ は、アルキル、特に $C_{1-6}$ アルキル、好ましくはメチルである。さらに他の実施態様において、 $R_1$ 及び $R_2$ は、いずれもアルキル、特に $C_{1-6}$ アルキル、好ましくはメチルである。

[0037] 一実施態様において、 $R_1$ 及び $R_2$ は、それぞれ独立に、水素又はアルケニル、特に、 $C_{2-8}$ アルケニル、好ましくは、アリル ( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ) 又はヘプタ-1,6-ジエン-4-イル ( $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2$ ) である。他の実施態様において、 $R_1$ は、水素であり、 $R_2$ は、アルケニル、特に、 $C_{1-8}$ アルケニル、好ましくは、アリル ( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ) 又はヘプタ-1,6-ジエン-4-イル ( $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2$ ) である。さらに他の実施態様において、 $R_1$ 及び $R_2$ は、いずれもアルケニル、特に、 $C_{1-8}$ アルケニル、好ましくは、アリル ( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ) 又はヘプタ-1,6-ジエン-4-イル ( $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2$ ) である。

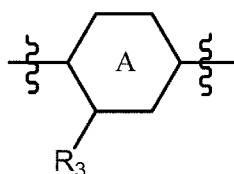
[0038] 一実施態様において、 $R_1$ 及び $R_2$ は、それぞれ独立に、水素又はアシル、特に、 $C_{1-8}$ アシル、好ましくは、アセチル ( $-\text{COCH}_3$ ) である。他の実施態様において、 $R_1$ は、水素であり、 $R_2$ は、アシル、特に、 $C_{1-8}$ アシル、好ましくは、アセチル ( $-\text{COCH}_3$ ) である。さらに他の実施態様において、 $R_1$ 及び $R_2$ は、いずれもアシル、特に、 $C_{1-8}$ アシル、好ましくは、アセチル ( $-\text{COCH}_3$ ) である。

[0039] 一実施態様において、 $R_1$ 及び $R_2$ は、それぞれ独立に、水素又はヒドロキシアルキル、特に、ヒドロキシ $C_{1-8}$ アルキル、好ましくは、ヒドロキシプロピル、より好ましくは3-ヒドロキシプロピル ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ) である。他の実施態様において、 $R_1$ は、水素であり、 $R_2$ は、ヒドロキシアルキル、特に、ヒドロキシ $C_{1-8}$ アルキル、好ましくは、ヒドロキシプロピル、より好ましくは3-ヒドロキ

シプロピル (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH) である。さらに他の実施態様において、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、いずれもヒドロキシアルキル、特に、ヒドロキシC<sub>1-8</sub>アルキル、好ましくは、ヒドロキシシプロピル、より好ましくは3-ヒドロキシシプロピル (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH) である。

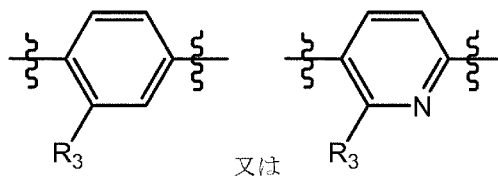
[0040] 一実施態様において、R<sub>3</sub>は、水素である。他の実施態様において、R<sub>3</sub>は、ハロゲン、すなわち、F、Cl、Br又はIである。好ましくは、R<sub>3</sub>は、Fである。好ましくは、R<sub>3</sub>は、<sup>18</sup>Fである。R<sub>3</sub>は、式(I)の構造式の向きにおいて、下記に示す位置に存在することが好ましい。

[化8]



[0041] 好ましくは、環AとR<sub>3</sub>との関係は、式(I)の構造式の向きにおいて、以下である。

[化9]



[0042] 一実施態様において、R<sub>a</sub>は、アルキル、好ましくは、C<sub>1-8</sub>アルキル、より好ましくは、メチル又はエチルである。

一実施態様において、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は、いずれも水素である。

一実施態様において、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は、それぞれ独立に、水素又はヒドロキシである。他の実施態様において、R<sub>4</sub>は、ヒドロキシであり、R<sub>5</sub>は、水素である。また他の実施態様において、R<sub>4</sub>は、水素であり、R<sub>5</sub>は、ヒドロキシである。さらに他の実施態様において、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は、いずれもヒドロキシである。

[0043] 一実施態様において、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は、それぞれ独立に、水素又はアルコキシ、特にメトキシである。他の実施態様において、R<sub>4</sub>は、アルコキシ、特にメトキ



シであり、 $R_5$ は水素である。また他の実施態様において、 $R_4$ は、水素であり、 $R_5$ は、アルコキシ、特にメトキシである。さらに他の実施態様において、 $R_4$ 及び $R_5$ は、いずれもアルコキシ、特にメトキシである。

[0044] 一実施態様において、 $R_4$ 及び $R_5$ は、それぞれ独立に、水素又はハロヒドロキシアルコキシ、特にフルオロヒドロキシアルコキシ、好ましくは、フルオロヒドロキシ $C_{1-3}$ アルコキシ、より好ましくは、 $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2(F)$ 若しくは $-O-CH(CH_2-F)(CH_2OH)$ である。他の実施態様において、 $R_4$ は、ハロヒドロキシアルコキシ、特にフルオロヒドロキシアルコキシ、好ましくは、フルオロヒドロキシ $C_{1-3}$ アルコキシ、より好ましくは、 $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2(F)$ 、又は $-O-CH(CH_2-F)(CH_2OH)$ であり、 $R_5$ は水素である。また他の実施態様において、 $R_4$ は、水素であり、 $R_5$ はハロヒドロキシアルコキシ、特にフルオロヒドロキシアルコキシ、好ましくは、フルオロヒドロキシ $C_{1-3}$ アルコキシ、より好ましくは、 $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2(F)$ 、又は $-O-CH(CH_2-F)(CH_2OH)$ である。さらに他の実施態様において、 $R_4$ 及び $R_5$ は、いずれもハロヒドロキシアルコキシ、特にフルオロヒドロキシアルコキシ、好ましくは、フルオロヒドロキシ $C_{1-3}$ アルコキシ、より好ましくは、 $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2(F)$ 、又は $-O-CH(CH_2-F)(CH_2OH)$ である。一実施態様において、フルオロヒドロキシアルコキシは、放射性同位体を含む。好ましくは、当該フルオロヒドロキシアルコキシは、 $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2(^{18}F)$ 、又は $-O-CH(CH_2-^{18}F)(CH_2OH)$ である。

[0045] 一実施態様において、 $R_4$ 及び $R_5$ は、それぞれ独立に、水素又はアミノアルキル、特にアミノメチル若しくはアミノエチルである。他の実施態様において、 $R_4$ は、アミノアルキル、特にアミノメチル又はアミノエチルであり、 $R_5$ は、水素である。また他の実施態様において、 $R_4$ は、水素であり、 $R_5$ は、アミノアルキル、特にアミノメチル又はアミノエチルである。さらに他の実施態様において、 $R_4$ 及び $R_5$ は、いずれもアミノアルキル、特にアミノメチル又はアミノエチルである。

[0046] 一実施態様において、

[化10]



は、二重結合である。

他の実施態様において、

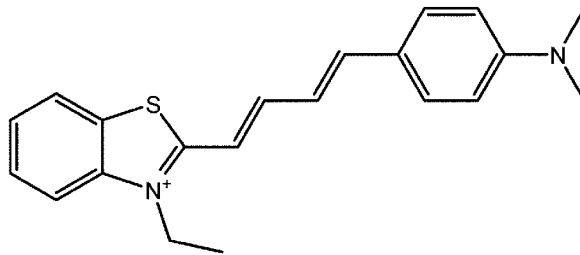
[化11]



は、三重結合である。

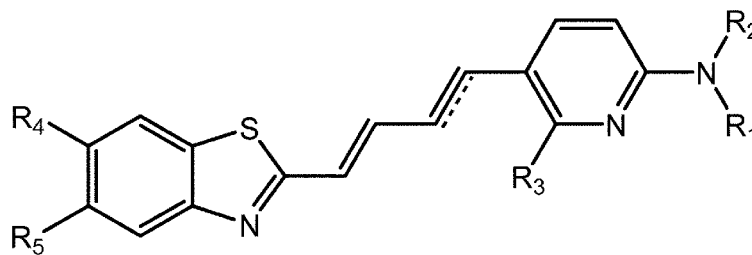
[0047] 一実施態様において、式(I)の化合物から、下記化合物は除かれる。

[化12]



[0048] 一実施態様において、式(I)の化合物は、下記式(II)により表される化合物である。

[化13]



式(II)

(式中、 $R_1 \sim R_5$ 、及び

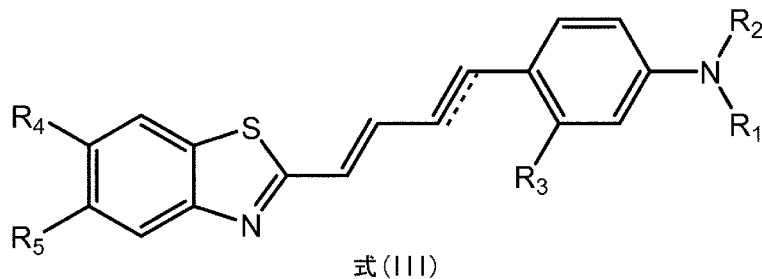
[化14]



は、上記式(I)の化合物で定義したものである。 ) 。

[0049] 一実施態様において、式(I)の化合物は、下記式(III)により表される化合物である。

[化15]



(式中、 $R_1 \sim R_5$ 、及び

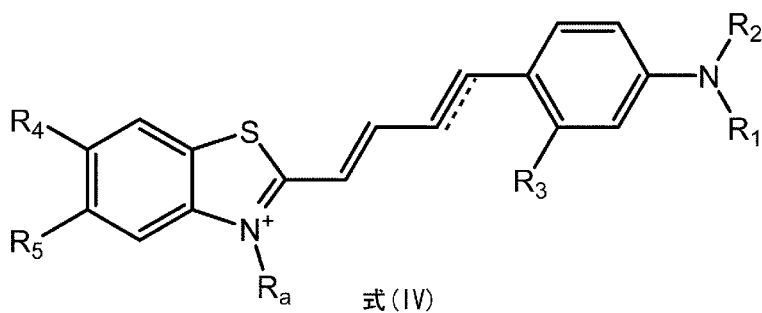
[化16]



は、式(I)の化合物で定義したものである。 ) 。

[0050] 一実施態様において、式(I)の化合物は、下記式(IV)により表される化合物である。

[化17]



(式中、 $R_1 \sim R_5$ 、 $R_a$ 及び

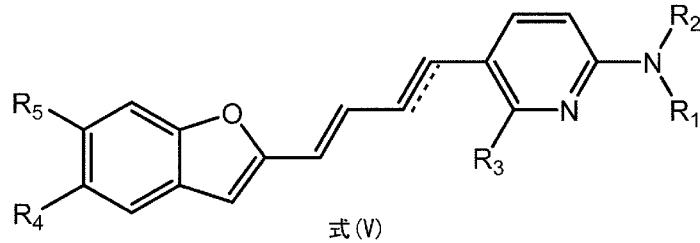
[化18]



は、式(I)の化合物で定義したものである。 ) 。

[0051] 一実施態様において、式(I)の化合物は、下記式(V)により表される化合物である。

[化19]



(式中、 $R_1 \sim R_5$ 、及び

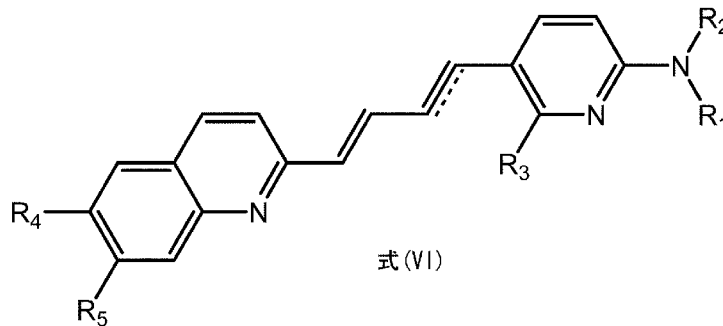
[化20]



は、式(I)の化合物で定義したものである。 ) 。

[0052] 一実施態様において、式(I)の化合物は、下記式(VI)により表される化合物である。

[化21]



(式中、 $R_1 \sim R_5$ 、及び

[化22]



は、式(I)の化合物で定義したものである。 ) 。

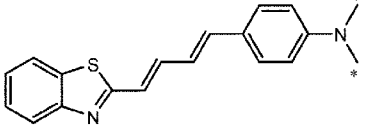
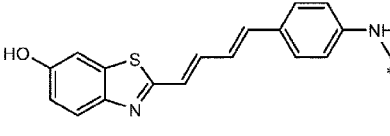
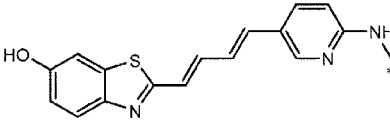
[0053] 一実施態様において、式(I)~(VI)の化合物中、1個又はそれ以上の原子が該原子の放射性同位体である。放射性同位体は、 $^{15}O$ 、 $^{13}N$ 、 $^{11}C$ 、及び $^{18}F$ などが

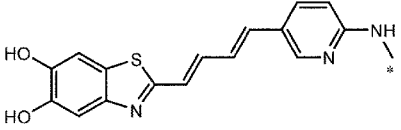
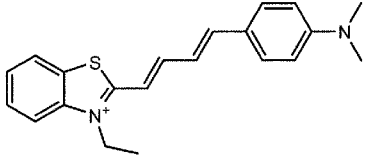
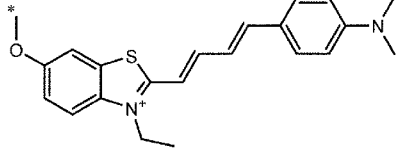
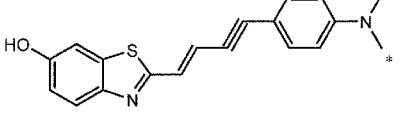
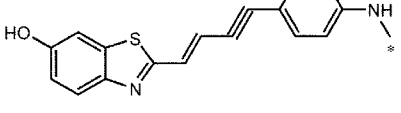
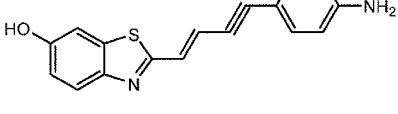
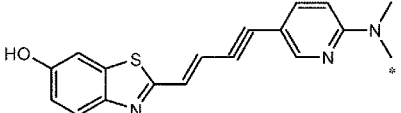
らなる群から選択されるが、特に限定されない。好ましくは、放射性同位体は、 $^{11}\text{C}$ 又は $^{18}\text{F}$ である。このうち、 $^{11}\text{C}$ の半減期が約20分であり、 $^{18}\text{F}$ の半減期が約110分であることを考慮すれば、 $^{18}\text{F}$ で標識した化合物の方が商業的利用価値が高いものと考えられる。したがって、最も好ましくは、放射性同位体は、 $^{18}\text{F}$ である。

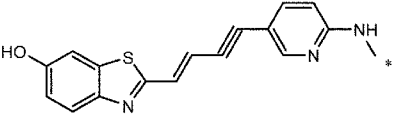
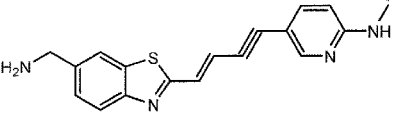
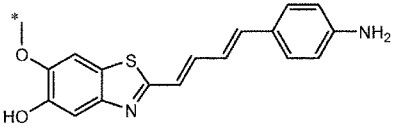
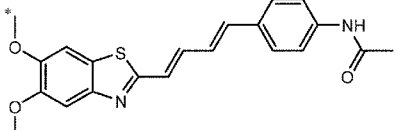
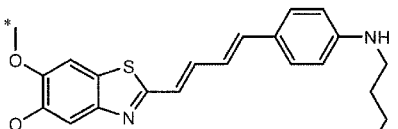
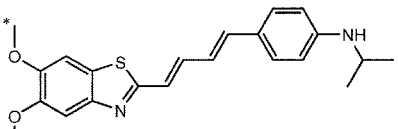
[0054] 好ましくは、 $R_1\sim R_5$ のいずれか1つ以上が、放射性同位体を含む基である。さらに好ましくは、 $R_1$ 及び/又は $R_2$ が、放射性同位体を含む基、例えば、 $^{11}\text{C}$ を含む基 ( $^{11}\text{CH}_3$ を含めた $[^{11}\text{C}]$ アルキルなど) である。より好ましくは、 $R_3$ が、放射性同位体を含む基、例えば、 $^{-18}\text{F}$ である。より好ましくは、 $R_4$ 及び/又は $R_5$ が放射性同位体を含む基、例えば、 $^{11}\text{C}$ を含む基 ( $^{-\text{O}^{11}\text{CH}_3}$ を含めた $[^{11}\text{C}]$ アルコキシなど)、又は $^{18}\text{F}$ を含む基 ( $^{-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2(^{18}\text{F})}$ 及び $^{-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_2-^{18}\text{F})(\text{CH}_2\text{OH})}$ を含めた $[^{18}\text{F}]$ フルオロヒドロキシアルコキシなど) である。ここで、 $[^{11}\text{C}]$ アルキルは、アルキルを構成する炭素原子のうちの1つ以上の炭素原子が、 $^{11}\text{C}$ であることを意味する。 $[^{11}\text{C}]$ アルコキシは、アルコキシを構成する炭素原子のうちの1つ以上の炭素原子が、 $^{11}\text{C}$ であることを意味する。 $[^{18}\text{F}]$ フルオロヒドロキシアルコキシは、ヒドロキシアルコキシに $^{18}\text{F}$ が結合した基を意味する。

[0055] 本発明の化合物の具体的な例を挙げると、以下の化合物がある：

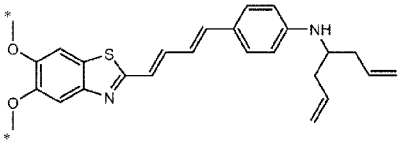
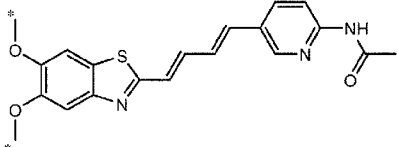
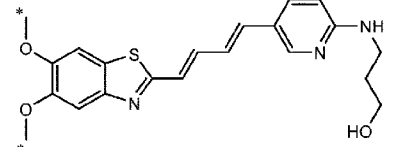
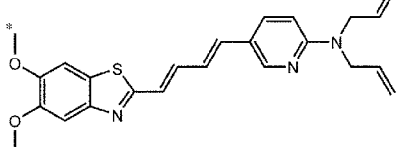
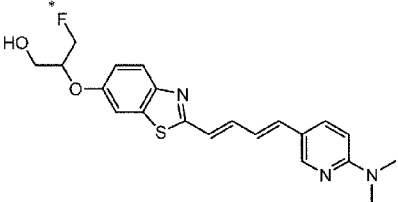
[表1]

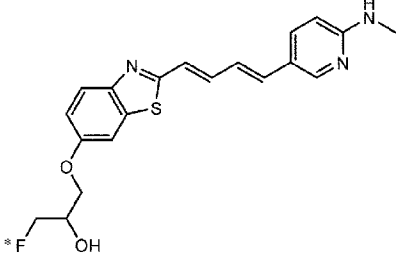
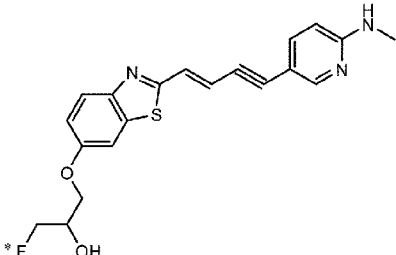
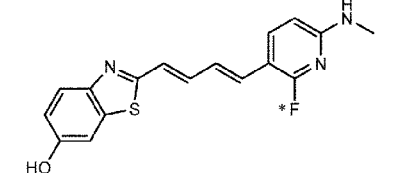
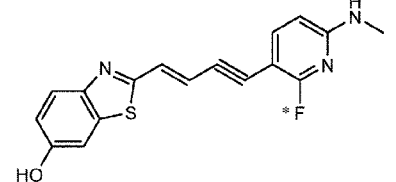
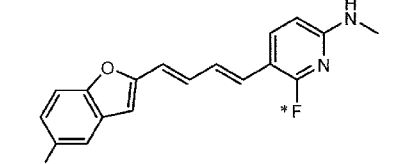
名称	化合物名	構造式	合成 実施例	蛍光特性 結合能
(1) PBB1	4-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i> )-4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1,3-ジエニル)- <i>N,N</i> -ジメチルアニリン		1	
(2) PBB2	2-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i> )-4-(4-(メチルアミノ)フェニル)ブタ-1,3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール		2	
(3) PBB3	2-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i> )-4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1,3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール		3	

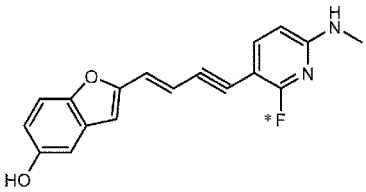
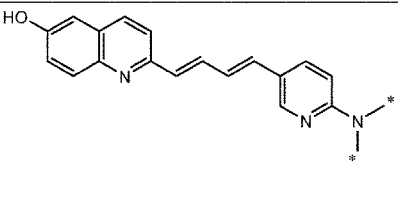
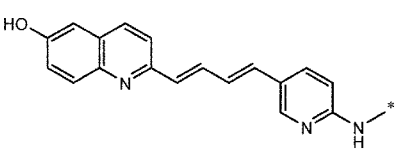
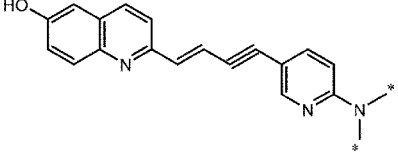
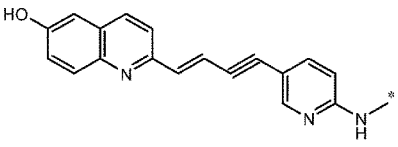
(4) PBB4	2-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i> )-4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1,3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-5,6-ジオール		4	
(5) PBB5	2-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i> )-4-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)ブタ-1,3-ジエニル)-3-エチルベンゾ[d]チアゾール-3-イウム		-	
(6) mPBB5	2-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i> )-4-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)ブタ-1,3-ジエニル)-3-エチル-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-3-イウム		5	
(7) PBB2.1	(E)-2-(4-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)ブタ-1-エン-3-イニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール		6	
(8) PBB2.2	(E)-2-(4-(4-(メチルアミノ)フェニル)ブタ-1-エン-3-イニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール		7	
(9) PBB2.3	(E)-2-(4-(4-アミノフェニル)ブタ-1-エン-3-イニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール		8	
(10) PBB3.1	(E)-2-(4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1-エン-3-イニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール		9	

(11) PBB3.2	(E)-2-(4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1-エン-3-イニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール		10	
(12) PBB3.2N	(E)-5-(4-(6-(アミノメチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-3-エン-1-イニル)-N-メチルピリジン-2-アミン		11	
(13) Core1-4	2-((1E,3E)-4-(4-アミノフェニル)ブタ-1,3-ジエニル)-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-5-オール		12	
(14) Core1-5	N-(4-((1E,3E)-4-(5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1,3-ジエニル)フェニル)アセトアミド		13	
(15) Core1-11	3-(4-((1E,3E)-4-(5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1,3-ジエニル)フェニルアミノ)プロパン-1-オール		14	
(16) Core1-15	4-((1E,3E)-4-(5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1,3-ジエニル)-N-イソプロピルアニリン		15	



<p>(17) Core1-20</p>	<p>4-((1E,3E)-4-(5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1,3-ジエニル)-N-(ヘプタ-1,6-ジエン-4-イル)アニリン</p>		<p>16</p>	
<p>(18) Core2-9</p>	<p>N-(5-((1E,3E)-4-(5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1,3-ジエニル)ピリジン-2-イル)アセトアミド</p>		<p>17</p>	
<p>(19) Core2-10</p>	<p>3-(5-((1E,3E)-4-(5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1,3-ジエニル)ピリジン-2-イルアミノ)プロパン-1-オール</p>		<p>18</p>	
<p>(20) Core2-14</p>	<p>N,N-ジアリル-5-((1E,3E)-4-(5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1,3-ジエニル)ピリジン-2-アミン</p>		<p>19</p>	
<p>F0-PBB3類 似体</p>	<p>1-フルオロ-2-(2-((1E,3E)-4-(6-(ヒメチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1,3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)-2-ヒドロキシメチルエタン</p>		<p>20-1</p>	

<p>(21) F0-PBB3</p>	<p>1-フルオロ-3-(2-((1<i>E</i>,3<i>E</i>)-4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1,3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)プロパン-2-オール</p>		<p>20-2</p>	
<p>(22) F0-PBB3.2</p>	<p>(<i>E</i>)-1-フルオロ-3-(2-(4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1-エン-3-イニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)プロパン-2-オール</p>		<p>21</p>	
<p>(23) F1-PBB3</p>	<p>2-((1<i>E</i>,3<i>E</i>)-4-(2-フルオロ-6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1,3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール</p>		<p>22</p>	
<p>(24) F1-PBB3.2</p>	<p>(<i>E</i>)-2-(4-(2-フルオロ-6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1-エン-3-イニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール</p>		<p>23</p>	
<p>(25) F1-PBB3</p>	<p>2-((1<i>E</i>,3<i>E</i>)-4-(2-フルオロ-6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1,3-ジエニル)ベンゾフラン-5-オール</p>		<p>24</p>	

(26) F1-PBBf3.2	(E)-2-(4-(2-フルオロ-6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1-エン-3-イニル)ベンゾフラン-5-オール		25	
(27) PBQ3.0	2-((1E,3E)-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1,3-ジエニル)キノリン-6-オール		26	
(28) PBQ3	2-((1E,3E)-4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1,3-ジエニル)キノリン-6-オール		27	
(29) PBQ3.1	(E)-2-(4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1-エン-3-イニル)キノリン-6-オール		28	
(30) PBQ3.2	(E)-2-(4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1-エン-3-イニル)キノリン-6-オール		29	

[0056] 一実施態様において、上記具体的化合物中、1個又はそれ以上の原子が該原子の放射性同位体である。好ましくは、ベンゼン環又はピリジン環に結合した窒素上の炭素原子が、放射性同位体<sup>11</sup>Cである。好ましくは、上記具体的化合物中のFが、放射性同位体<sup>18</sup>Fである。好ましくは、ベンゾチアゾール環に結合したメトキシ基の炭素原子が、放射性同位体<sup>11</sup>Cである。さらに好ましくは、上記具体的化合物の構造式中に示す\*印の原子（構造式中に\*印が2つある場合は、そのうちのいずれか1つ又は2つ）が、その原子の放射性同位体、例えば、<sup>11</sup>C又は<sup>18</sup>Fである。本明細書中において、[<sup>11</sup>C]PBB3等の名称は、PBB3等の構造式中の\*印の原子が<sup>11</sup>Cであることを意味する。

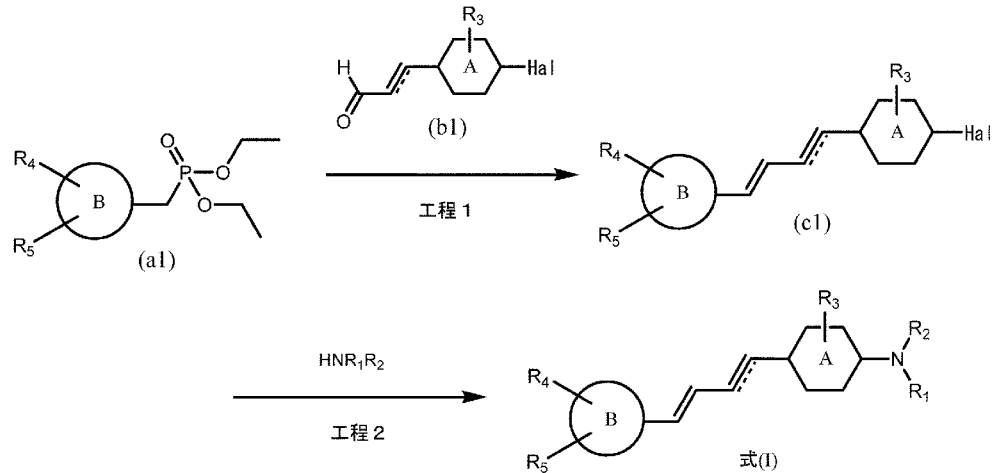
[0057] (3. 本発明の化合物の製造方法)  
(合成例1)

本発明の式(I)の化合物は、下記スキーム1に従って製造することができる。

。

[化23]

スキーム1



上記式中、A、B、R<sub>1</sub>~R<sub>5</sub>、及び

[化24]

≡≡≡

は、前記式(I)の化合物において定義したものであり、Halは、ハロゲン、特にブromoである。

[0058] 本発明の化合物の製造方法は、化合物(c1)を、NHR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>と反応させ、式(I)の化合物を得る工程2を含む。好ましくは、本発明の化合物の製造方法は、化合物(a1)を化合物(b1)とカップリングさせ、化合物(c1)を得る工程1、及び化合物(c1)を、NHR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>と反応させ、式(I)の化合物を得る工程2を含む。

[0059] 上記工程1の反応は、ウィッティヒ反応の条件下で行うことができる。当該反応は、アルゴン又は窒素などの不活性ガス雰囲気下で行うことができる。当該反応は、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、又はナトリウムエトキシドなどの塩基を使用すること好ましい。当該反応は、好ましくは、テトラヒドロフラン (THF) 又はN,N-ジメチルホルムアミド (DMF) などの不活性溶媒中で行われる。当該反応の温度は、制限されないが、0°C (氷浴下) ~室温の範囲内とすることができる。

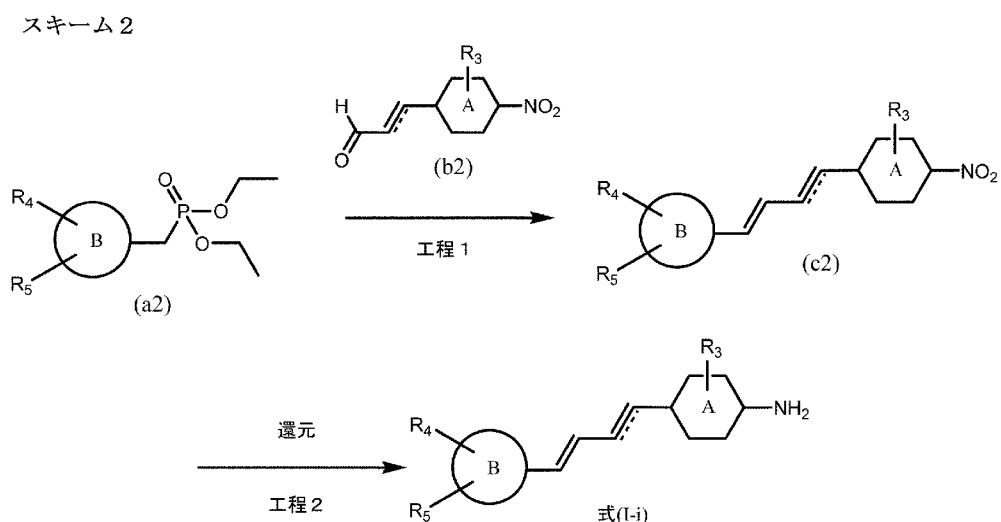
[0060] 上記工程 2 の反応は、芳香族求電子置換反応の条件下で行うことができる。当該反応は、トリエチルアミンなどの塩基を用いて行うことができる。当該反応は、好ましくは、DMFなどの不活性溶媒中、又はメタノール若しくはエタノールなどのアルコール溶媒中で行われる。当該反応の温度は、制限されないが、0℃（氷浴下）～還流温度、例えば、0℃～160℃、30～150℃、60～140℃、90℃～130℃、又は120℃である。

[0061] 上記工程 1 及び/又は工程 2 の反応前において、必要であれば、各化合物を、適切な保護基により保護した後で行うことができる。R<sub>1</sub>～R<sub>5</sub>のいずれか1つ以上がヒドロキシ又はアミノ基を有する場合、当該ヒドロキシ又はアミノ基を適切な保護基で保護することが好ましい。ヒドロキシ又はアミノ基の保護基の例を挙げると、メチル基及びエチル基などのアルキル基、ベンジル基、t-ブチルジメチルシリル基 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>))、tert-ブトキシカルボニル基 (Boc : -COO-(t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>))、メトキシメチル基 (-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)、及びエトキシメチル基 (-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) などがある。脱保護は、適切な工程において、当業者に公知の方法により行うことができる。

[0062] (合成例 2)

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>が水素である、本発明の式(I)の化合物は、下記スキーム 2 に従って製造してもよい。

[化25]



上記式中、A、B、 $R_3 \sim R_5$ 、及び

[化26]



は、前記式(I)の化合物において定義したものである。

[0063] 本発明の化合物の製造方法は、化合物(c2)を、還元し、式(I-i)の化合物（式(I)中、 $R_1$ 及び $R_2=H$ である化合物）を得る工程2を含む。また、本発明の化合物の製造方法は、工程2の前に、さらに、化合物(a2)を化合物(b2)とカップリングさせ、化合物(c2)を得る工程1を含む。

[0064] 上記工程1の反応は、ウィッティヒ反応の条件下で行うことができる。当該反応は、アルゴン又は窒素などの不活性ガス雰囲気下で行うことができる。当該反応は、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、又はナトリウムエトキシドなどの塩基を使用すること好ましい。当該反応は、好ましくは、テトラヒドロフラン（THF）又はN,N-ジメチルホルムアミド（DMF）などの不活性溶媒中で行われる。当該反応の温度は、制限されないが、 $0^{\circ}\text{C}$ （氷浴下）～室温の範囲内とすることができる。

[0065] 上記工程2の還元は、芳香族ニトロ基をアミノ基に変換する還元条件下で行うことができる。例えば、当該還元は、酸性溶液中で鉄、亜鉛、若しくは塩化スズを用いて行うことができる。酸性溶液は、酢酸、塩酸、又はこれらの混合液を使用することができる。さらに、塩化アンモニウムなどの塩を用いてもよい。当該還元は、メタノール、エタノール若しくはプロパノールなどのアルコール溶液中で行うことができる。当該還元は、制限されないが、室温～還流温度で行うことができる。例えば、当該還元は、 $20^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、 $40^{\circ}\text{C} \sim 90^{\circ}\text{C}$ 、又は $80^{\circ}\text{C}$ で行うことができる。また、当該還元は、白金などの金属触媒を用いた接触水素化、又は水素化リチウムアルミニウムなどの金属ヒドリドを用いる還元により行うことができる。

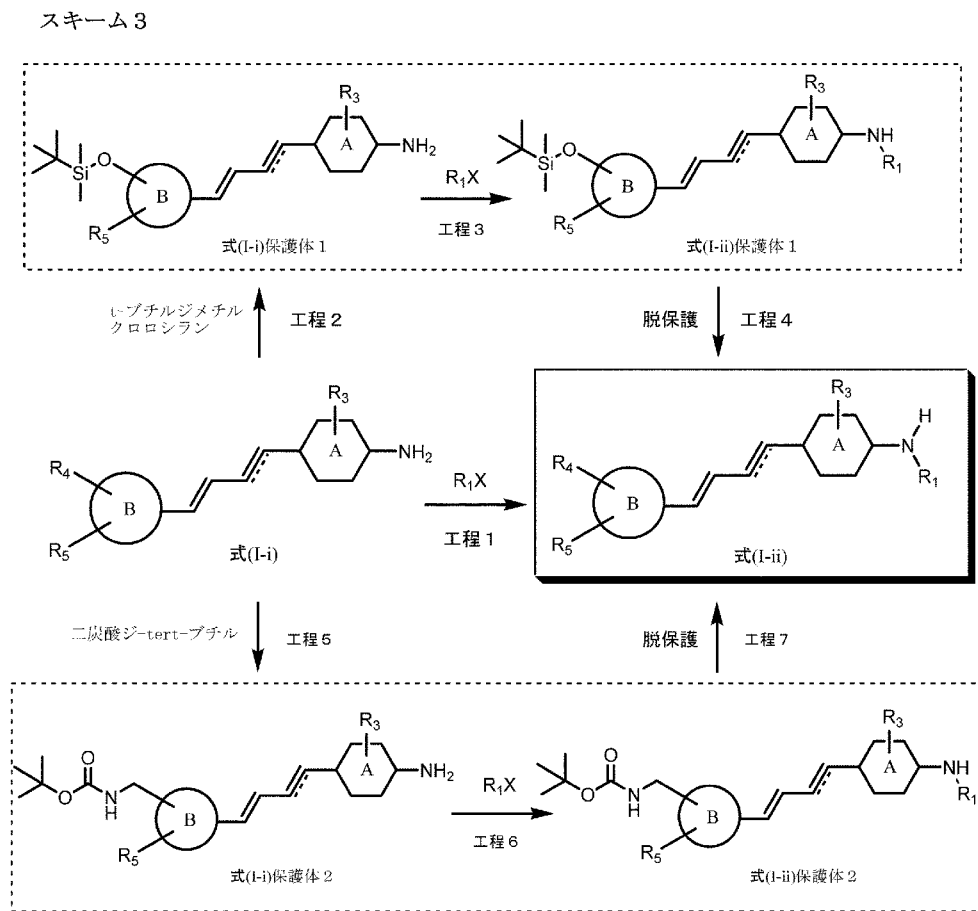
[0066] 上記工程1及び/又は工程2の反応前において、必要であれば、各化合物を、適切な保護基により保護した後で行うことができる。 $R_3 \sim R_5$ のいずれか1つ以上がヒドロキシ又はアミノ基を有する場合、当該ヒドロキシ又はアミノ基

を適切な保護基で保護することが好ましい。ヒドロキシ又はアミノ基の保護基の例を挙げると、メチル基及びエチル基などのアルキル基、ベンジル基、*t*-ブチルジメチルシリル基 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(*t*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>))、*tert*-ブトキシカルボニル基 (Boc : -COO-(*t*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>))、メトキシメチル基 (-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)、及びエトキシメチル基 (-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) などがある。脱保護は、適切な工程において、当業者に公知の方法により行うことができる。

[0067] (合成例3)

R<sub>1</sub>が水素でなく、R<sub>2</sub>が水素である、本発明の式(I)の化合物は、下記スキーム3に従って製造することができる。

[化27]



上記式中、A、B、R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>~R<sub>5</sub>、及び

[化28]



は、前記式(I)の化合物において定義したものであり、但し、 $R_1$ は水素でなく、 $X$ は、脱離基、例えば、Cl、Br若しくはIなどのハロゲン、メトキシ若しくはエトキシなどのアルコキシ、トリフラート ( $-\text{OSO}_2-\text{CF}_3$ )、カルボキシラート ( $-\text{OCO}-\text{R}$ )、又はアジ基 ( $-\text{N}_3$ ) である。

[0068] スキーム3において、出発物質である式(I-i)の化合物は、上記スキーム2に従って合成することができる。

上記スキーム3を参照して、本発明の化合物の製造方法は、式(I-i)の化合物を $R_1X$ と反応させることにより、式(I-ii)の化合物 (式(I)中、 $R_1 \neq \text{H}$ 及び $R_2 = \text{H}$ である化合物) を得る工程1を含むことができる。

[0069] 上記工程1の反応は、アミノ基のアルキル化、アルケニル化、アシル化又はヒドロキシアルキル化である。 $R_1$ が、アルキル、アルケニル、又はヒドロキシアルキル等である場合、求核置換反応の条件下で行うことができる。この場合、 $X$ は、ハロゲン、特に、Cl、Br、又はI、又はトリフラート ( $-\text{OSO}_2-\text{CF}_3$ ) であることが好ましい。当該反応は、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 若しくはトリエチルアミンなどの塩基、又は水素化ナトリウム若しくは水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤を用いてもよい。当該反応は、窒素又はアルゴンなどの不活性雰囲気下で行ってもよい。当該反応は、ジクロロメタン、クロロホルム、若しくは $N,N$ -ジメチルホルムアミドなどの不活性溶媒中、又はメタノール若しくはエタノールなどのアルコール溶媒中に行ってもよい。当該反応は、制限されないが、 $0^\circ\text{C}$  (氷浴下) ~室温又は室温~還流温度、例えば、 $0^\circ\text{C} \sim 160^\circ\text{C}$ 、 $30 \sim 150^\circ\text{C}$ 、 $60 \sim 140^\circ\text{C}$ 、 $90^\circ\text{C} \sim 130^\circ\text{C}$ 、又は $120^\circ\text{C}$ で行うことができる。

[0070] 上記工程1の反応において、式(I-ii)中、 $R_1$ がメチルである場合、別法として、式(I-i)の化合物を、ホルムアルデヒド若しくはパラホルムアルデヒドと反応させ、その後、該生成物を、水素化ナトリウム又は水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤を用いて還元させてもよい。

[0071] 上記工程1の反応は、 $R_1$ が、アシル等である場合、求核アシル置換反応の条件下で行うことができる。この場合、 $X$ は、Cl、Br若しくはIなどのハロゲン、メトキシ若しくはエトキシなどのアルコキシ、カルボキシラート ( $-\text{OCO}-\text{R}$



）、又はアジ基（ $-N_3$ ）であることが好ましい。当該反応は、 $K_2CO_3$ 若しくはトリエチルアミンなどの塩基の存在下で行うことができる。当該反応は、HClなどの酸性条件下で行ってもよい。当該反応は、ジクロロメタン、クロロホルム、若しくはN,N-ジメチルホルムアミドなどの不活性溶媒中で行うことができる。当該反応は、制限されないが、 $0^\circ C$ （氷浴下）～還流温度で行うことができる。

[0072] 上記工程1の反応前において、必要であれば、各化合物を、適切な保護基により保護した後で行うことができる。 $R_1$ 、 $R_3 \sim R_5$ のいずれか1つ以上がヒドロキシ又はアミノ基を有する場合、当該ヒドロキシ又はアミノ基を適切な保護基で保護することが好ましい。ヒドロキシ又はアミノ基の保護基の例を挙げると、メチル基及びエチル基などのアルキル基、ベンジル基、*t*-ブチルジメチルシリル基（ $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{t}-\text{C}_4\text{H}_9)$ ）、*tert*-ブトキシカルボニル基（Boc： $-\text{COO}-(\text{t}-\text{C}_4\text{H}_9)$ ）、メトキシメチル基（ $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ）、及びエトキシメチル基（ $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ）などがある。脱保護は、当業者に公知の方法により行うことができる。

[0073] 例えば、 $R_4$ 及び $R_5$ のいずれか一方又は双方がOHである場合、スキーム3の工程2～4に示すように、式(I-i)の化合物から、式(I-i)保護体1を合成し、 $R_1X$ と反応させ、その後、脱保護により、式(I-ii)の化合物を合成してもよい。スキーム3に示す工程2は、 $R_4$ のみがOHである場合の工程である。 $R_5$ のみがOHである場合、又は $R_4$ 及び $R_5$ の双方がOHである場合も同様に、保護体を合成できることは、当業者であれば容易に理解できるであろう。当該保護体は、式(I-i)の化合物を、*t*-ブチルジメチルクロシランと反応させることにより得ることができる。当該反応は、イミダゾールなどの塩基を用いてもよい。当該反応は、窒素又はアルゴンなどの不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。また、当該反応は、通常、ジメチルスルホキシドなどの不活性溶媒下で行われる。当該反応の温度は、室温であることが好ましい。

[0074] 式(I-i)保護体1を製造後、 $R_1X$ と反応させることにより、式(I-ii)保護体を製造することができる（工程3）。当該反応は、上記工程1と同様の反応条件でよい。その後、式(I-ii)保護体を脱保護することにより、 $R_4$ 及び $R_5$ のい

れか一方又は双方がOHである式(I-i)の化合物を得ることができる。当該脱保護は、塩酸などの酸、又はテトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド水和物などのフッ化物イオンを用いて行うことができる。

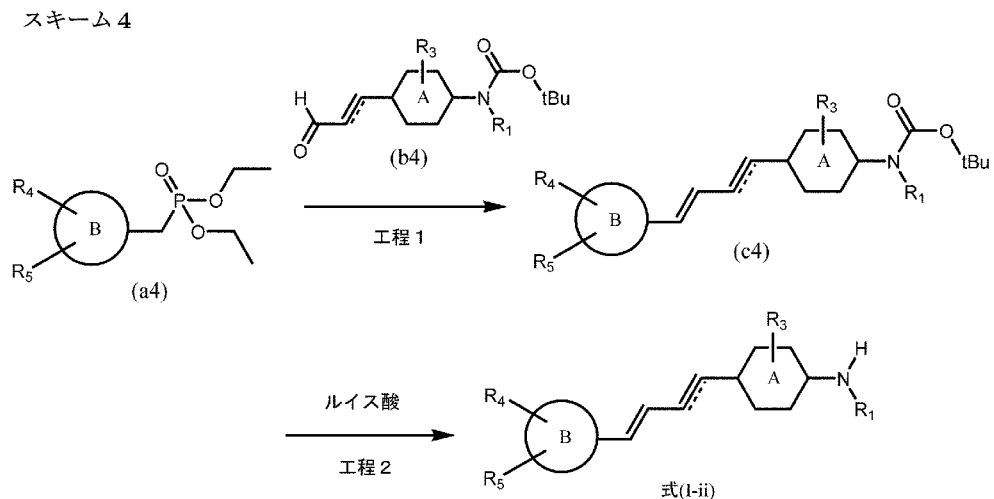
[0075] また、例えば、 $R_4$ 及び $R_5$ のいずれか一方又は双方がアミノアルキルである場合、スキーム3の工程5～7に示すように、式(I-i)の化合物から、式(I-i)保護体2を合成し、 $R_1X$ と反応させ、その後、脱保護により、式(I-i)の化合物を合成してもよい。スキーム3に示す工程5は、 $R_4$ のみがアミノアルキルである場合の工程である。 $R_5$ のみがアミノアルキルである場合、又は $R_4$ 及び $R_5$ がアミノアルキルである場合も同様に、保護体を合成できることは、当業者であれば容易に理解できるであろう。当該保護体は、式(I-i)の化合物を、二炭酸-tert-ブチルと反応させることにより得ることができる。

[0076] スキーム3において、 $R_1X$ が、 $^{11}C_3-X$ などの $[^{11}C]$ アルキル-Xである場合、 $-^{11}C_3$ などの $[^{11}C]$ アルキルを導入することができる。

[0077] (合成例4)

$R_1$ が水素でなく、 $R_2$ が水素である、本発明の式(I)の化合物は、下記スキーム4に従って製造してもよい。

[化29]



上記式中、A、B、 $R_1$ 、 $R_3 \sim R_5$ 、及び

[化30]



は、前記式(I)の化合物において定義したものであり、但し、 $R_1$ は水素でない。

[0078] 本発明の化合物の製造方法は、化合物(c3)を、ルイス酸と反応させ、式(I-ii)の化合物（式(I)中、 $R_1 \neq H$ 及び $R_2 = H$ である化合物）を得る工程2を含む。さらに、還元後、 $R_2X$ と反応させることにより、式(I-iii)の化合物（式(I)中、 $R_1$ 及び $R_2 \neq H$ である化合物）を得る工程3を含むことができる。また、本発明の化合物の製造方法は、工程2の前に、さらに、化合物(a3)を化合物(b3)とカップリングさせ、化合物(c3)を得る工程1を含んでもよい。

[0079] 上記工程1の反応は、ウィッティヒ反応の条件下で行うことができる。当該反応は、アルゴン又は窒素などの不活性ガス雰囲気下で行うことができる。当該反応は、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、又はナトリウムエトキシドなどの塩基を使用すること好ましい。当該反応は、好ましくは、テトラヒドロフラン（THF）又はN,N-ジメチルホルムアミド（DMF）などの不活性溶媒中で行われる。当該反応の温度は、制限されないが、 $0^\circ\text{C}$ （氷浴下）～室温の範囲内とすることができる。

[0080] 上記工程2の反応は、Boc（tert-ブトキシカルボニル基）の脱保護条件下で行われる。ルイス酸は、好ましくは、 $\text{BBr}_3$ である。当該反応は、アルゴン又は窒素などの不活性ガス雰囲気下で行うことができる。当該反応は、ジクロロメタン又はクロロホルムなどの不活性溶媒中で行うことができる。当該反応の温度は、室温とすることができる。

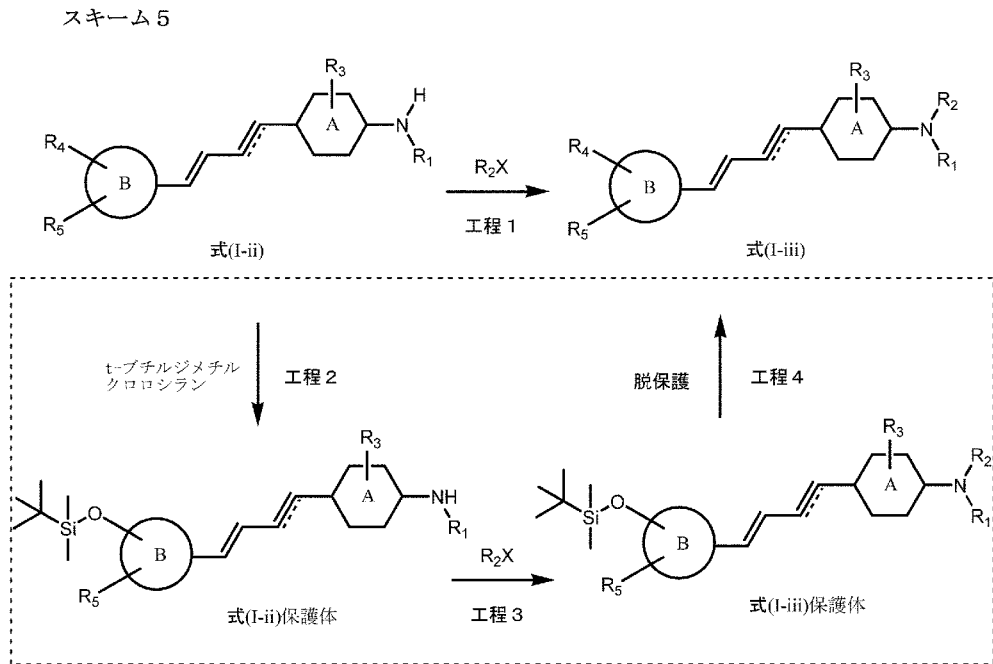
[0081] 上記工程1及び/又は工程2の反応前、必要であれば、各化合物を、適切な保護基により保護した後で行うことができる。 $R_1$ 、 $R_3 \sim R_5$ のいずれか1つ以上がヒドロキシ又はアミノ基を有する場合、当該ヒドロキシ又はアミノ基を適切な保護基で保護することが好ましい。ヒドロキシ又はアミノ基の保護基の例を挙げると、メチル基及びエチル基などのアルキル基、ベンジル基、t-ブチルジメチルシリル基（ $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{t-C}_4\text{H}_9)$ ）、tert-ブトキシカルボニル基（Boc

: -COO-(t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>))、メトキシメチル基 (-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)、及びエトキシメチル基 (-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) などがある。脱保護は、適切な工程において、当業者に公知の方法により行うことができる。

[0082] (合成例 5)

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>が水素でない、本発明の式(I)の化合物は、下記スキーム 5 に従って製造することができる。

[化31]



上記式中、A、B、R<sub>1</sub>~R<sub>5</sub>、及び

[化32]



は、前記式(I)の化合物において定義したものであり、但し、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は水素でなく、Xは、脱離基、例えば、Cl、Br若しくはIなどのハロゲン、メトキシ若しくはエトキシなどのアルコキシ、トリフラート (-OSO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>)、カルボキシラート (-OCO-R)、又はアジ基 (-N<sub>3</sub>) である。

[0083] 出発物質である式(I-ii)の化合物は、上記スキーム 3 又は 4 に従って合成することができる。上記スキーム 5 を参照して、本発明の化合物の製造方法は、式(I-ii)の化合物をR<sub>2</sub>Xと反応させることにより、式(I-iii)の化合物 (式

(I)中、 $R_1$ 及び $R_2 \neq H$ である化合物)を得る工程1を含むことができる。 $R_1$ と $R_2$ とが同じ基である場合、上記スキーム3又は4において、式(I-i)の化合物から、直接、式(I-iii)の化合物を合成することもできる。

[0084] スキーム5の工程1の反応は、上記スキーム3の工程1の反応と同様、アミノ基のアルキル化、アルケニル化、アシル化又はヒドロキシアルキル化である。スキーム5の工程1は、上記スキーム3の工程1と同じ条件下で行うことができる。

[0085] 上記工程1の反応前において、必要であれば、各化合物を、適切な保護基により保護した後で行うことができる。 $R_1 \sim R_5$ のいずれか1つ以上がヒドロキシ又はアミノ基を有する場合、当該ヒドロキシ又はアミノ基を適切な保護基で保護することが好ましい。ヒドロキシ又はアミノ基の保護基の例を挙げると、メチル基及びエチル基などのアルキル基、ベンジル基、*t*-ブチルジメチルシリル基 ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{t-C}_4\text{H}_9)$ )、*tert*-ブトキシカルボニル基 (Boc:  $-\text{COO}-(\text{t-C}_4\text{H}_9)$ )、メトキシメチル基 ( $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ )、及びエトキシメチル基 ( $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ) などがある。脱保護は、当業者に公知の方法により行うことができる。

[0086] 例えば、 $R_4$ 及び $R_5$ のいずれか一方又は双方がOHである場合、スキーム4の工程2に示すように、式(I-ii)保護体を製造してもよい。スキーム4に示す工程2は、 $R_4$ のみがOHである場合の工程である。当該保護体は、式(I-ii)の化合物を、*t*-ブチルジメチルクロロシランと反応させることにより得ることができる。当該反応は、イミダゾールなどの塩基を用いてもよい。当該反応は、窒素又はアルゴンなどの不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。また、当該反応は、通常、ジメチルスルホキシドなどの不活性溶媒下で行われる。当該反応の温度は、室温であることが好ましい。 $R_4$ がOHでなく $R_5$ がOHである場合、又は $R_4$ 及び $R_5$ がOHである場合も、同様に、保護体を合成できることは、当業者であれば容易に理解できるであろう。

[0087] 式(I-ii)保護体を製造後、 $R_1X$ と反応させることにより、式(I-iii)保護体を製造することができる(工程3)。当該反応は、上記工程1と同様の反応条件でよい。その後、式(I-ii)保護体を脱保護することにより、 $R_4$ 及び $R_5$ のいず

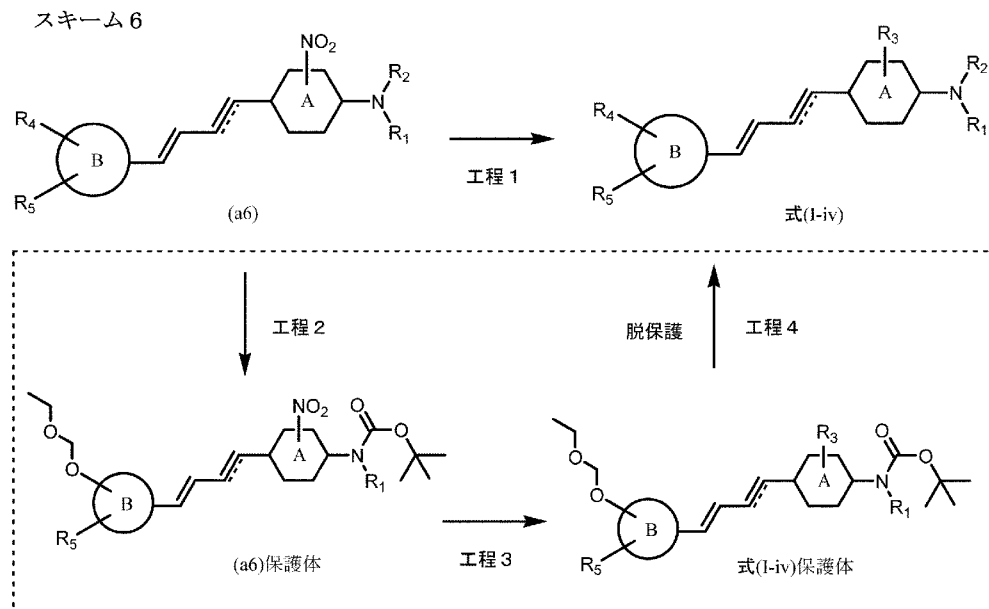
れか一方又は双方がOHである式(I-iii)の化合物を得ることができる。当該脱保護は、塩酸などの酸又はフッ化物イオンを用いて行うことができる。

[0088] 上記工程1において、 $R_2X$ が、 $^{11}CH_3-X$ などの $[^{11}C]$ アルキル-Xである場合、 $-^{11}C$   $H_3$ などの $[^{11}C]$ アルキルの放射性同位体を導入することができる。

[0089] (合成例6)

$R_3$ がハロゲンである、本発明の式(I)の化合物は、下記スキーム6に従って製造することができる。

[化33]



上記式中、A、B、 $R_1 \sim R_5$ 、及び

[化34]



は、前記式(I)の化合物において定義したものであり、但し、 $R_3$ はハロゲン、特にFである。スキーム6の方法により、 $^{18}F$ の放射性導体を導入することができる。

[0090] 上記工程1の反応前において、必要であれば、各化合物を、適切な保護基により保護した後で行うことができる。 $R_1 \sim R_5$ のいずれか1つ以上がヒドロキシ又はアミノ基を有する場合、当該ヒドロキシ又はアミノ基を適切な保護基

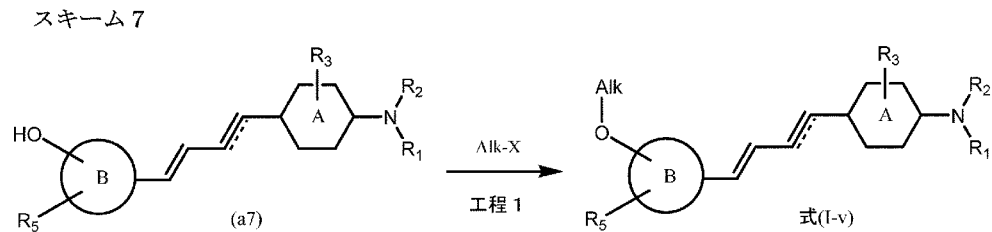
で保護することが好ましい。ヒドロキシ又はアミノ基の保護基の例を挙げると、メチル基及びエチル基などのアルキル基、ベンジル基、*t*-ブチルジメチルシリル基 ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{t-C}_4\text{H}_9)$ )、*tert*-ブトキシカルボニル基 (Boc:  $-\text{COO}-(\text{t-C}_4\text{H}_9)$ )、メトキシメチル基 ( $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ )、及びエトキシメチル基 ( $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ) などがある。脱保護は、当業者に公知の方法により行うことができる。

[0091] 例えば、工程 2 に示すように、 $R_1$  及び  $R_2$  のいずれか一方、又は双方が水素である場合、工程 1 の反応の前に、*tert*-ブトキシカルボニル基 (Boc:  $-\text{COO}-(\text{t-C}_4\text{H}_9)$ ) などの保護基で保護することが好ましい。また、 $R_4$  及び  $R_5$  のいずれか一方又は双方が、OH である場合、工程 1 の反応の前に、エトキシメチル基 ( $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ) で保護することが好ましい。

[0092] (合成例 7)

$R_4$  がアルコキシである、本発明の式 (I) の化合物は、下記スキーム 7 に従って製造してもよい。

[化 35]



上記式中、A、B、 $R_1 \sim R_3$ 、 $R_5$ 、及び

[化 36]



は、前記式 (I) の化合物において定義したものであり、Alk はアルキルを意味し、かつ X は脱離基を意味する。

[0093] 上記スキーム 7 を参照して、本発明の化合物の製造方法は、化合物 (a7) を Alk-X と反応させることにより、式 (I-v) の化合物 (式 (I) 中、 $R_4$  がメトキシである化合物) を得る工程 1 を含むことができる。

[0094] 上記工程 1 の反応前において、必要であれば、各化合物を、適切な保護基

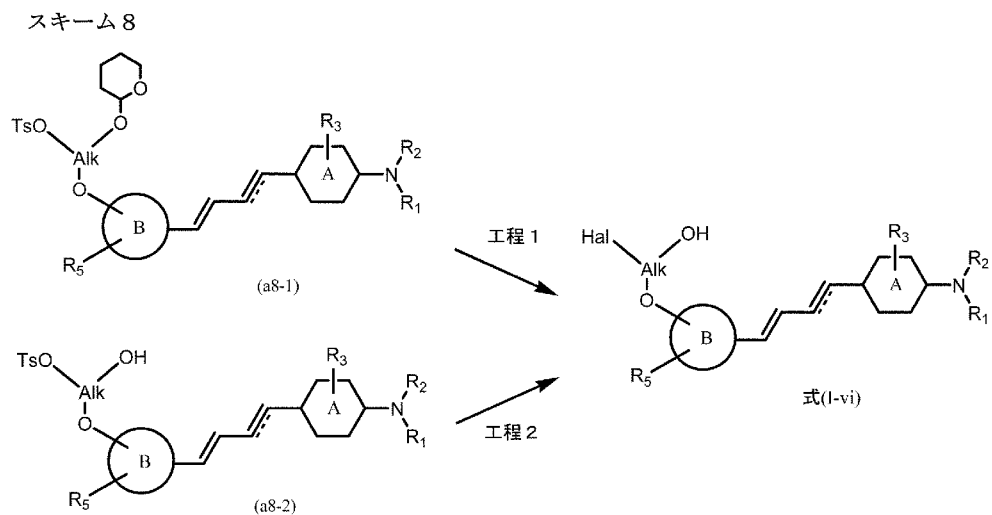
により保護した後で行うことができる。R<sub>1</sub>~R<sub>3</sub>、及びR<sub>5</sub>のいずれか1つ以上がヒドロキシ又はアミノ基を有する場合、当該ヒドロキシ又はアミノ基を適切な保護基で保護することが好ましい。ヒドロキシ又はアミノ基の保護基の例を挙げると、メチル基及びエチル基などのアルキル基、ベンジル基、t-ブチルジメチルシリル基 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>))、tert-ブトキシカルボニル基 (Boc : -COO-(t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>))、メトキシメチル基 (-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)、及びエトキシメチル基 (-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) などがある。脱保護は、当業者に公知の方法により行うことができる。

[0095] Alk-Xが、<sup>11</sup>CH<sub>3</sub>-Xなどの[<sup>11</sup>C]アルキル-Xである場合、-<sup>11</sup>CH<sub>3</sub>などの[<sup>11</sup>C]アルキルの放射性同位体を導入することができる。

[0096] (合成例 8)

R<sub>4</sub>がハロヒドロキシアルコキシである本発明の式(I)の化合物は、下記スキーム 8 に従って製造してもよい。

[化37]



上記式中、A、B、R<sub>1</sub>~R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>、及び

[化38]



は、前記式(I)の化合物において定義したものであり、Alkはアルキル基を意

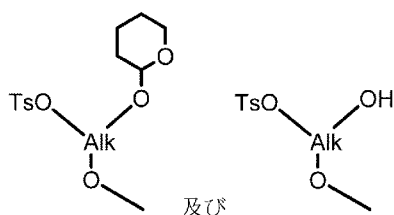


味し、TsOはトシラート ( $p\text{-H}_3\text{C-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-O-}$ ) を意味し、Halは、ハロゲン、特にFを意味する。

[0097] 上記スキーム8を参照して、本発明の化合物の製造方法は、化合物(a8-1)又は(a8-2)を反応させることにより、式(I-v)の化合物(式(I)中、 $R_4$ がメトキシである化合物)を得る工程1を含むことができる。

[0098] 上記化合物(a8-1)及び(a8-2)中、

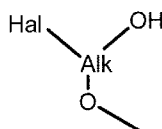
[化39]



は、それぞれ、-O-アルキル(アルコキシ)の炭素原子のいずれかの位置にTsOと-O-2-テトラヒドロピラニルとが結合した基、及び-O-アルキル(アルコキシ)の炭素原子のいずれかの位置にTsOとOHとが結合した基であることを意味する。例えば、-O-CH<sub>2</sub>CH(-O-2-テトラヒドロピラニル)(-CH<sub>2</sub>-OTs)若しくは-O-CH<sub>2</sub>CH(-OH)(-CH<sub>2</sub>-OTs)、及び-O-CH(-O-2-テトラヒドロピラニル)(-CH<sub>2</sub>-OTs)若しくは-O-CH(-CH<sub>2</sub>-OH)(-CH<sub>2</sub>-OTs)などを意味する。

[0099] 同様に、上記式中、

[化40]



は、-O-アルキル(アルコキシ)の炭素原子のいずれかの位置に、Hal及びOHが結合した基、すなわち、ハロヒドロキシアルコキシであることを意味する。

。

[0100] (合成例9)

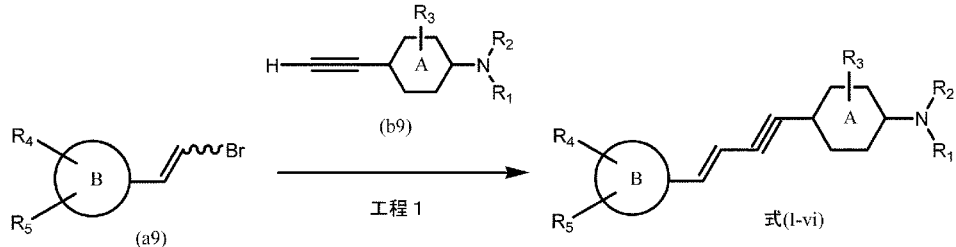
[化41]



が三重結合である、本発明の式(I)の化合物は、下記スキーム 8 に従って製造してもよい。

[化42]

スキーム 9



上記式中、A、B、及び $R_1 \sim R_5$ は、前記式(I)の化合物において定義したものである。

[0101] 上記スキーム 8 を参照して、本発明の化合物の製造方法は、化合物(a9)を化合物(b9)とカップリングさせることにより、式(I-vi)の化合物 (式(I)中、  
[化43]



が三重結合である化合物) を得る工程 1 を含むことができる。

[0102] 上記工程 1 の反応は、菌頭反応の条件下で行われる。当該反応は、ヨウ化第1銅などの銅触媒、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムなどのパラジウム触媒、及びトリエチルアミンなどの塩基を用いて行うことができる。当該反応の温度は、25~120°C、好ましくは、50~100°C、最も好ましくは、70°Cである。

[0103] 上記工程 1 の反応前において、必要であれば、各化合物を、適切な保護基により保護した後で行うことができる。 $R_1 \sim R_5$ のいずれか1つ以上がヒドロキシ又はアミノ基を有する場合、当該ヒドロキシ又はアミノ基を適切な保護基で保護することが好ましい。ヒドロキシ又はアミノ基の保護基の例を挙げると、メチル基及びエチル基などのアルキル基、ベンジル基、*t*-ブチルジメチルシリル基 ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{t}-\text{C}_4\text{H}_9)$ )、*tert*-ブトキシカルボニル基 (Boc:  $-\text{COO}-(\text{t}-\text{C}_4\text{H}_9)$ )、メトキシメチル基 ( $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ )、及びエトキシメチル基 ( $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}$

H<sub>3</sub>) などがある。脱保護は、当業者に公知の方法により行うことができる。

[0104] (4. 中間体)

本発明は、本発明の式(I)の化合物を合成するための中間体を提供する。好ましくは、当該中間体は、下記からなる群から選択される。

前記スキーム2における式(I-i) (式中、R<sub>4</sub>はヒドロキシである。) ;

前記スキーム3における式(I-ii)、式(I-i)保護体1、式(I-i)保護体2 ;

前記スキーム5における式(I-ii)保護体 ;

前記スキーム6における(a6)及び(a6)保護体 ;

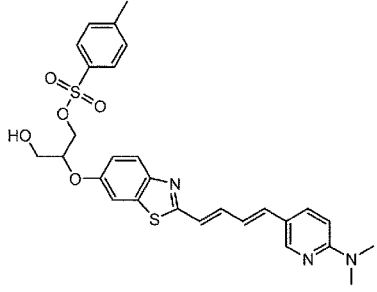
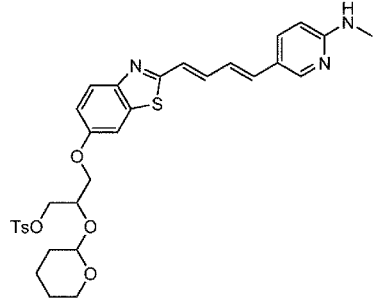
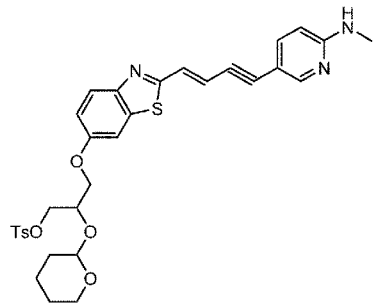
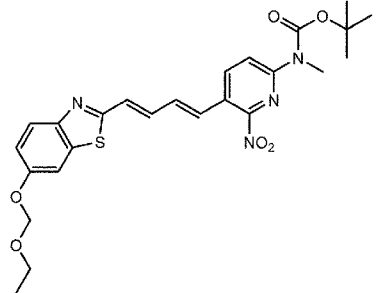
前記スキーム7における(a7)保護体 ;

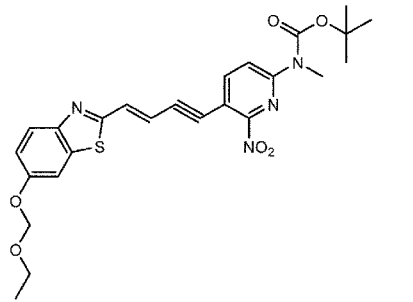
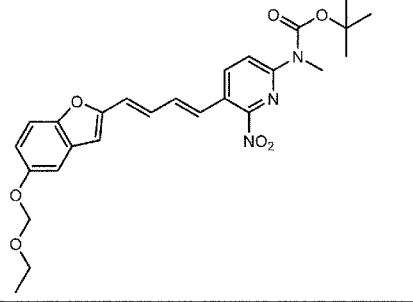
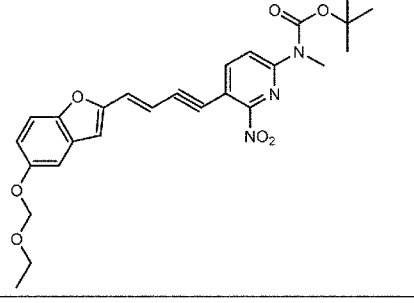
前記スキーム8における(a8-1)及び(a8-2)。

[0105] 一実施態様において、本発明は、下記からなる群から選択される、本発明の式(I)の化合物を合成するための中間体を提供する。

[表2]

名称		化合物名	構造式	合成 実施例
(pre2)	PBB2の 合成中間体	2-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i> )-4-(4-アミノフェニル)ブタ-1,3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール		30
(pre3)	PBB3の 合成中間体	5-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i> )-4-(6-( <i>tert</i> -ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1,3-ジエニル)ピリジン-2-アミン		31
(pre6)	mPBB5の 合成中間体	2-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i> )-4-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)ブタ-1,3-ジエニル)-3-エチル-6-ヒドロキシベンゾ[d]チアゾール-3-イウム		32
(pre7)	PBB2.1の 合成中間体	( <i>E</i> )-2-(4-(4-(メチルアミノ)フェニル)ブタ-1-エン-3-イニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール		7
(pre8)	PBB2.2の 合成中間体	( <i>E</i> )-2-(4-(4-アミノフェニル)ブタ-1-エン-3-イニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール		8
(pre11)	PBB3.2の 合成中間体	( <i>E</i> )-5-(4-(6-( <i>tert</i> -ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-3-エン-1-イニル)ピリジン-2-アミン		34
(pre12)	PBB3.2Nの 合成中間体	( <i>E</i> )- <i>tert</i> -ブチル (2-(4-(6-アミノピリジン-3-イル)ブタ-1-エン-3-イニル)ベンゾ[d]チアゾール		34

		-6-イル)メチルカルバマート		
	F0-PBB3類 似体の 合成中間体	2-(2-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i> )-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1,3-ジエニル)ベンゾ[ <i>d</i> ]チアゾール-6-イルオキシ)-2-ヒドロキシメチル-エチル 4-メチルベンゼンスルホナート		35-1
(pre21)	F0-PBB3の 合成中間体	3-(2-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i> )-4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1,3-ジエニル)ベンゾ[ <i>d</i> ]チアゾール-6-イルオキシ)-2-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-2-イルオキシ)プロピル 4-メチルベンゼンスルホナート		35-2
(pre22)	F0-PBB3.2 の合成中間 体	( <i>E</i> )-3-(2-(4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1-エン-3-イニル)ベンゾ[ <i>d</i> ]チアゾール-6-イルオキシ)-2-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-2-イルオキシ)プロピル 4-メチルベンゼンスルホナート		36
(pre23)	F1-PBB3の 合成中間体	<i>tert</i> -ブチル 5-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i> )-4-(6-(エトキシメトキシ)ベンゾ[ <i>d</i> ]チアゾール-2-イル)ブタ-1,3-ジエニル)-6-ニトロピリジン-2-イル(メチル)カルバマート		37

(pre24)	F1-PBB3.2 の合成中間 体	( <i>E</i> )- <i>tert</i> -ブチル 5-(4-(6-(エトキシメトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)プタ-3-エン-1-イニル)-6-ニトロピリジン-2-イル (メチル)カルバマート		38
(pre25)	F1-PBB3の 合成中間体	<i>tert</i> -ブチル 5-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i> )-4-(5-(エトキシメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)プタ-1,3-ジエニル)-6-ニトロピリジン-2-イル(メチル)カルバマート		39
(pre26)	F1-PBB3.2 の合成中間 体	( <i>E</i> )- <i>tert</i> -ブチル 5-(4-(5-(エトキシメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)プタ-3-エン-1-イニル)-6-ニトロピリジン-2-イル(メチル)カルバマート		40

好ましくは、本発明の中間体は、放射性同位体標識された本発明の式(I)の化合物の合成に用いられる。

[0106] (5. 組成物)

本発明は、式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物を含む、タウイメージング用組成物を提供する。また、当該イメージングは、インビトロ、エキソビボ、及びインビボイメージングを含む。該組成物は、医薬として許容し得る担体を含むことができる。当該医薬として許容し得る担体の例を挙げると、水、食塩水、生理食塩水又はリン酸緩衝食塩水(PBS)、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、等張性デキストロース注射液、無菌水注射液、デキストロース、及び乳酸リンゲル注射液などがある。

[0107] 式(I)の化合物及び医薬として許容し得る担体の含有量は、特に制限はなく、これらは、使用される化合物の種類；投与される哺乳動物の年齢、体重、

健康状態、性別及び食事内容；投与の回数、及び投与経路；治療期間；同時に使用される他の薬剤など、様々な要因により決定される。医薬として許容し得る担体の含有量は、本発明の組成物の1~99重量%の量とすることができる。本発明の組成物は、式(I)の化合物を、0.01 mg/kg~5 mg/kg、又は0.05 mg/kg~3 mg/kg、好ましくは、0.1 mg/kg~1 mg/kgの量で投与できるように調製されることが好ましい。

[0108] (6. 本発明の化合物の使用方法)

本発明の化合物は、タウイメージングのための分子プローブ、すなわち、哺乳動物の脳内に蓄積したタウタンパク質をイメージングするための分子プローブとして使用することができる。したがって、本発明は、哺乳動物に、式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物を投与することを含む、タウイメージング方法を提供する。他の実施態様において、本発明は、(a) 哺乳動物に、有効量の式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物を投与する工程、及び(b) 該哺乳動物の脳をイメージングする工程を含む、タウイメージング方法を提供する。

[0109] 哺乳動物は、例えば、ヒト、ラット、マウス、ウサギ、モルモット、ハムスター、サル、イヌ、フェレット、又はミニブタなどを含む。好ましくは、哺乳動物は、ヒトである。投与方法は、特に制限されないが、例えば、非経口投与、静脈内投与、又は腹腔内投与がある。好ましくは、静脈内投与又は腹腔内投与である。最も好ましくは、静脈内投与である。投与量は、0.01 mg/kg~5 mg/kg、0.05 mg/kg~3 mg/kg、又は0.1 mg/kg~1 mg/kgであることが好ましく、最も好ましくは、0.1 mg/kg~1 mg/kgである。

[0110] 当該イメージングは、ポジトロン断層撮影法 (Positron Emission Tomography, PET)、蛍光顕微鏡測定法、多光子イメージング法、二光子イメージング法、近赤外蛍光イメージング法、オートラジオグラフィー、及び単一光子放射断層撮影法 (Single photon emission computed tomography, SPECT) などの分子イメージング方法により行うことができる。また、当該イメージングは、インビトロ、エキソビボ、及びインビボイメージングを含む。

- [0111] 一実施態様において、本発明は、式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物を含む、脳内のタウタンパク質の蓄積により生じる疾患の診断用組成物を提供する。他の実施態様において、本発明は、哺乳動物に、式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物を投与することを含む、タウタンパク質の蓄積により生じる疾患の診断方法を提供する。
- [0112] タウタンパク質の蓄積により生じる疾患は、例えば、アルツハイマー病、非アルツハイマー型タウオパチー（前頭側頭葉変性症を含む）、又は他のタウ病変陽性神経変性疾患などがある。具体的には、タウタンパク質の蓄積により生じる疾患は、アルツハイマー病以外に、進行性核上性麻痺（PSP）、ピック病、皮質基底核変性症（CBD）、前頭側頭葉変性症（FTLD）、17番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症（FTDP-17）、嗜銀性顆粒症（AGD）、闘拳家認知症・ボクサー脳症（*dementia pugilistica*）、グアム型パーキンソン-認知症複合症（*Parkinson-dementia complex of Guam*）、又は神経原線維変化優位な認知症（*tangle-predominant dementia*）などがある。
- [0113] 他の実施態様において、本発明は、タウタンパク質の蓄積により生じる疾患の診断方法であって、(a) 哺乳動物に、有効量の式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物を投与する工程、及び(b) 該哺乳動物の脳をイメージングする工程を含む、前記診断方法を提供する。他の実施態様において、前記方法は、さらに、(c) 該哺乳動物の脳のイメージを正常な哺乳動物のものと比較する工程を含む。本発明の化合物の蛍光強度及び/又は放射線強度が、正常な哺乳動物のものと比較して増加している場合、タウタンパク質の蓄積により生じる疾患が発症していること、又はその発症の危険性があることを示している。
- [0114] さらに他の実施態様において、本発明は、タウイメージング用組成物の製造のための、式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物の使用を提供する。さらに他の実施態様において、本発明は、アルツハイ



マー病、前頭側頭葉変性症、認知症、又は他の神経変性タウオパチーなどの疾患の診断用組成物の製造のための、式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物の使用を提供する。

[0115] 一実施態様において、本発明は、脳内のタウタンパク質の蓄積により生じる疾患又は症状の治療又は予防用化合物のスクリーニング方法であって、(a) タウタンパク質の蓄積により生じる疾患又は症状を有する哺乳動物に、該疾患又は症状の治療又は予防用の候補化合物を投与する工程、(b) 該哺乳動物に、有効量の式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩を投与する工程、及び(c) 該哺乳動物の脳をイメージングする工程を含む、前記スクリーニング方法を提供する。

[0116] 前記スクリーニング方法は、さらに、(d-1) 該哺乳動物の脳のイメージを、該候補化合物を投与する前のものと比較する工程を含むことができる。該候補化合物の投与後、本発明の化合物の蛍光強度及び/又は放射線強度が、該候補化合物を投与する前のものと比較して減少している場合、該候補化合物が、該疾患又は症状の治療用化合物として有用であることを示している。或いは、前記方法は、(d-2) 該哺乳動物の脳のイメージを、他の正常な哺乳動物のものとは比較する工程を含むことができる。該候補化合物の投与後、本発明の化合物の蛍光強度及び/又は放射線強度が、正常な哺乳動物のものとは比較して同等である場合、該候補化合物が、該疾患又は症状の治療用化合物として有用であることを示している。

## 実施例

[0117] (7. 実施例)

以下に本発明の実施例を記載する。当該実施例は、本発明の特許請求の範囲に関する理解を深めるために記載しているものであり、本発明の特許請求の範囲を限定することを意図するものではない。

[0118] (本発明の化合物の合成)

(合成実施例1)

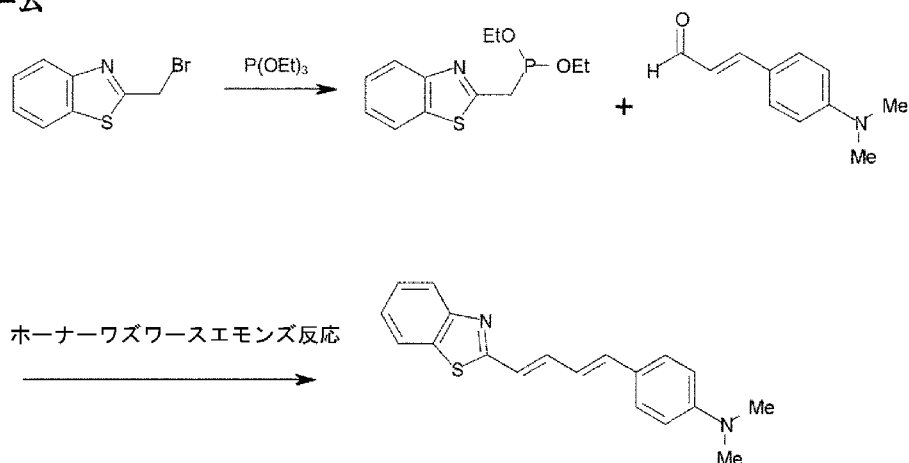
(4-((1E, 3E)-4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1, 3-ジエニル)-N, N-ジ

メチルアニリン (PBB1) の合成)

PBB1を下記合成スキームに従って合成した。

[化44]

合成スキーム



[0119] 2-(ブロモメチル)ベンゾチアゾール (和光コード ; Alfa Aesar、H26120) を、亜リン酸トリメチル (和光コード ; 200-09082、204-09085) と反応させ、得られた生成物を、p-(ジメチルアミノ)シナムアルデヒド (和光コード ; 045-16441、041-16443、043-16442) と反応させて目的化合物を得た。

PBB1 :  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 8.04 (d,  $J=7.80$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J=7.80$  Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J=7.80$  Hz, 7.80 Hz, 1H), 7.36–7.43 (m, 4H), 6.89–6.98 (m, 3H), 6.72 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 2.96 (s, 6H)

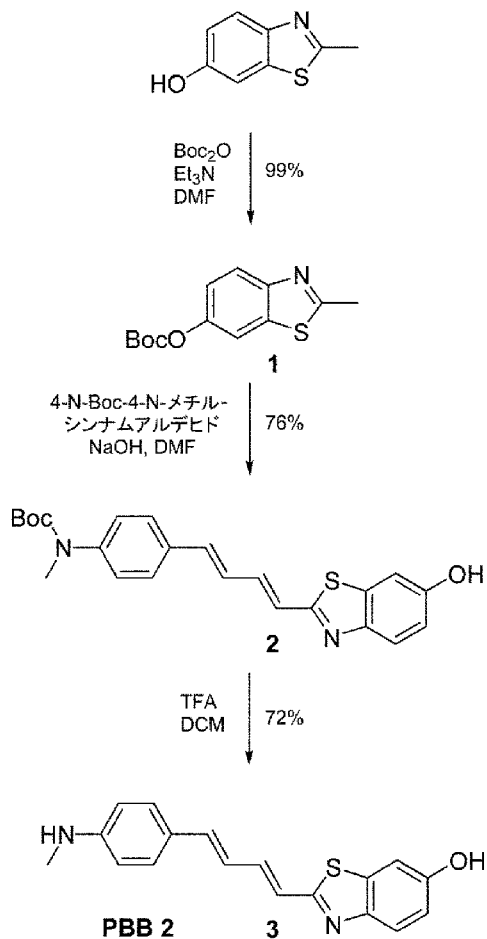
[0120] (合成実施例 2)

(2-((1E, 3E)-4-(4-(メチルアミノ)フェニル)ブタ-1,3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール (PBB2) の合成)

PBB2を下記合成スキームに従って合成した。

[化45]

## 合成スキーム



[0121] (工程 1 : カルボン酸tert-ブチルエステル2-メチル-ベンゾチアゾール-6-イルエステル (1)の合成)

2-メチル-ベンゾチアゾール-6-オール(3.27 g, 19.8 mmol)の無水ジメチルホルムアミド(150 ml)溶液に、トリエチルアミン(6.58 ml, 47.5 mmol)、及び二炭酸ジ-tert-ブチル(10.8 g, 49.5 mmol)の無水ジメチルホルムアミド(48 ml)溶液を加えた。反応混合物を16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製した(酢酸エチル/ヘキサン= 1:3)。所望の生成物を、淡褐色固体として、99%(5.23 g)の収率で得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.91 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 7.66 (d,  $J=2$

.3 Hz, 1 H), 7.25 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 2.82 (s, 3 H), 1.57 (s, 9 H)

[0122] (工程2 : カルボン酸2-{4-[4-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-フェニル]-ブタ-1,3-ジエニル}-ベンゾチアゾール-6-イルエステルtert-ブチルエステル (2) の合成)

カルボン酸tert-ブチルエステル2-メチル-ベンゾチアゾール-6-イルエステル (1) (947 mg, 3.57 mmol)のジメチルホルムアミド(15 ml)溶液に、微粉状の水酸化ナトリウム(892 mg, 22.3 mmol)を加えた。溶液を10分間、攪拌し、その後、4-N-Boc-4-N-メチル-シナムアルデヒド(933 mg, 3.57 mmol)のジメチルホルムアミド(6.2 ml)溶液を、滴下添加した。反応混合物を、3.5時間、攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。水相を、酢酸エチルで5回抽出した。合わせた酢酸エチル相を、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィーで精製した(酢酸エチル/ヘキサン= 1:3 → 1:2)。所望の生成物を、鮮黄色固体として、76%(1.12 g)の収率で得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.33 (bs, 1 H), 7.67 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.08 (dd, J= 15.4, 10.5 Hz, 1H), 7.04 (bs, 1H), 6.84 (d, J=15.4 Hz, 1H), 6.90-6.78 (m, 1H), 6.71 (dd, J= 15.2, 10.5 Hz, 1H), 6.61 (d, J=15.5 Hz, 1 H), 3.26 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)

(なお、4-N-Boc-4-N-メチル-シナムアルデヒドは、日本国公開特許公報第2007-106755号に記載された方法に従って合成した。)

[0123] (工程3 : 2-[4-(4-メチルアミノ-フェニル)-ブタ-1,3-ジエニル]-ベンゾチアゾール-6-オール (3) の合成)

カルボン酸2-{4-[4-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-フェニル]-ブタ-1,3-ジエニル}-ベンゾチアゾール-6-イルエステルtert-ブチルエステル (2) (1.07 g, 26.3 mmol)を、ジクロロメタン(15.8 ml)中に懸濁化した。トリフルオロ酢酸(15.8 ml)を加え、赤色溶液を2時間、攪拌した。反応混合

物を濃縮し、残渣を水に溶解した。溶液を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液の添加により中和した。生成物が沈殿し、それを水で3回、ジエチルエーテルで3回洗浄した。所望の生成物を、赤茶色固体として、72%(587 mg)の収率で得た。

PBB2 :  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMF-d}_7$ )  $\delta$  ppm 9.56 (bs, 1 H), 7.72 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H), 7.39 (d,  $J=2.2$  Hz, 1 H), 7.37 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 7.28 (dd,  $J=15.5, 8.9$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J=8.7, 2.0$  Hz, 1H), 6.95–6.81 (m, 2H), 6.85 (d,  $J=15.4$  Hz, 1H), 6.64 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 5.65 (bs, 1H), 2.83 (s, 3H)

ESI-MS:  $m/z$  309  $[\text{M}+\text{H}]^+$

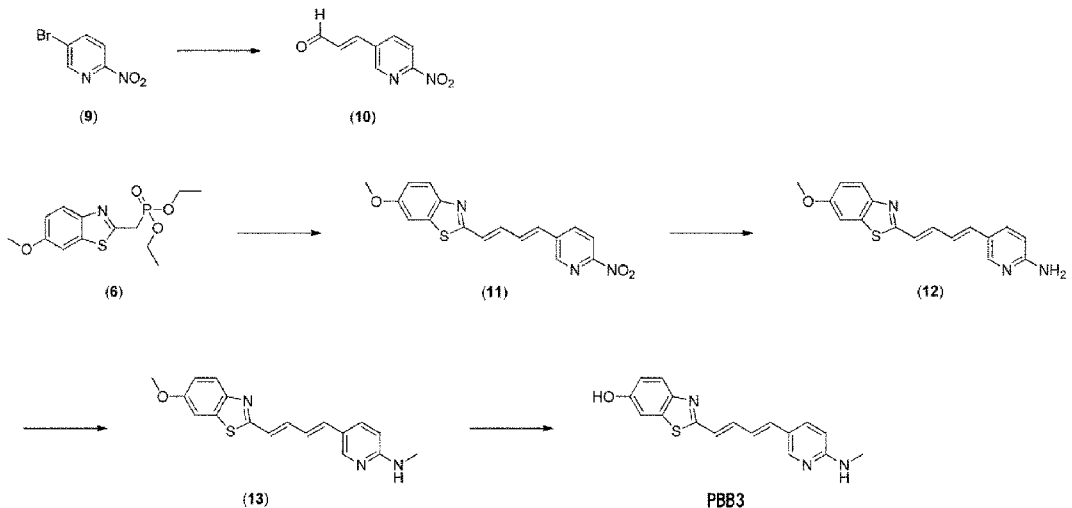
[0124] (合成実施例3)

(2-((1E, 3E)-4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1,3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール (PBB3)の合成)

PBB3を下記合成スキームに従って合成した。

[化46]

合成スキーム



[0125] (工程1：化合物(10)の合成)

アルゴン雰囲気下、化合物(9)(30.45g, 150.0mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(450 mL)に、3,3-ジエトキシ-1-プロペン(58.58g, 450.0mmol)

、塩化カリウム(11.18g, 150.0mmol)、酢酸テトラブチルアンモニウム(13.57g, 45.0mmol)、炭酸カリウム(31.10g, 225.0mmol)及び酢酸パラジウム(1.68g, 7.5mmol)を加え100°Cまで昇温し、終夜攪拌した。反応液をろ過し、酢酸エチル及び1N塩酸を加え攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム)で精製することにより標題化合物(10)を3.31g得た。

[0126] (工程2:化合物(11)の合成)

アルゴン雰囲気下、化合物(6)(5.98g, 18.96mmol)のテトラヒドロフラン溶液(166mL)を氷冷した後、水素化ナトリウム(60%オイル, 758mg, 18.96mmol)を添加した。反応液を室温まで昇温し、30分攪拌した後、化合物(10)(2.94g, 16.50mmol)を添加した。原料の消失後、反応液を水に加えて攪拌し、沈殿物をろ取した。ろ物にトルエンを加え溶媒を減圧下留去し、トルエンで懸濁洗浄した。沈殿物をろ取り減圧下乾燥することにより標題化合物(11)を4.06g得た。

[0127] (工程3:化合物(12)の合成)

化合物(11)(3.96g, 11.67mmol)のエタノール溶液(76mL)に、酢酸(76mL)、鉄(3.06g, 54.79mmol)及び12N塩酸(16mL)を加え終夜攪拌した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液に氷冷下にて滴下し、沈殿物をろ取した。ろ物にメタノールを加え攪拌し、ろ過した。ろ液を減圧下留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム→クロロホルム/メタノール = 20/1)で精製することにより標題化合物(12)を1.29g得た。

[0128] (工程4:化合物(13)の合成)

アルゴン雰囲気下、化合物(12)(1284mg, 4.15mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(21mL)を氷冷した後、水素化ナトリウム(60%オイル, 183mg, 4.57mmol)を添加した。反応液を室温まで昇温し、30分攪拌した後、ヨウ化メチル(556mg, 3.92mmol)を添加した。反応液を水に加えて攪拌し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した

後、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム→クロロホルム/メタノール = 97/3）で精製することにより標題化合物（13）を188mg得た。

[0129]（工程5：2-((1E,3E)-4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1,3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール（PBB3）の合成）

アルゴン雰囲気下、化合物（13）（184mg, 0.57mmol）のジクロロメタン溶液（2.9mL）を-78℃まで冷却した後、三臭化ホウ素（1.0Mジクロロメタン溶液, 2.85mL, 2.85mmol）を滴下した。反応液を室温まで昇温し、終夜攪拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液及び炭酸水素ナトリウムを氷冷下にて加え中和した後、沈殿物をろ取した。ろ物を水及びジエチルエーテルで洗浄し、メタノールを加え攪拌した後、ろ過した。ろ液を減圧下留去した後、残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム/メタノール = 97/3 → 19/1）で精製することにより標題化合物を120mg得た。

PBB3: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 9.83 (s, 1H), 8.09(d, J=2.29Hz, 1H), 7.71(d, J=8.70Hz, 1H), 7.69 (dd, J=9.16Hz, 2.29Hz, 1H), 7.32(d, J=2.75Hz, 1H), 7.22 (dd, J=15.57Hz, 10.53Hz, 1H), 6.87-7.00 (m, 3H), 6.84 (d, J=15.57Hz, 1H), 6.83 (d, J=15.11Hz, 1H), 6.48 (d, J=8.70Hz, 1H), 2.80 (d, J=5.04Hz, 3H)

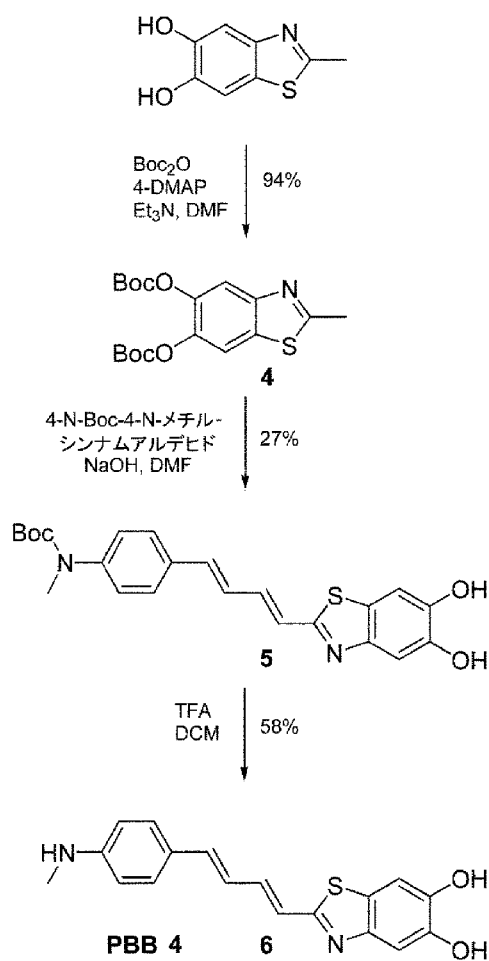
[0130]（合成実施例4）

（2-((1E,3E)-4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1,3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-5,6-ジオール（PBB4）の合成）

PBB4を下記合成スキームに従って合成した。

[化47]

## 合成スキーム



[0131] (工程1 : 6-tert-ブトキシカルボニルオキシ-2-メチル-ベンゾチアゾール-5-イルエステルtert-ブチルエステル (4)の合成)

2-メチル-ベンゾチアゾール-5,6-ジオール(6.22 g, 34.3 mmol)の無水ジメチルホルムアミド(260 ml)溶液に、トリエチルアミン(23.2 ml, 172 mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル(37.4 g, 172 mmol)の無水ジメチルホルムアミド(48 ml)溶液、及び4-ジメチルアミノピリジン(838mg, 6.86 mmol)を加えた。反応混合物を4時間、攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製した(酢酸エチル/ヘキサン= 1:4)。所望の生成物を、淡褐色固体として、93%(12.26 g)の収率で得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.81 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 2.82 (s



, 3 H), 1.564 (s, 9 H), 1.558 (s, 9 H)

[0132] (工程2 : {4-[4-(5,6-ジヒドロキシ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ブタ-1,3-ジエニル]-フェニル}-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル (5)の合成)

6-tert-ブトキシカルボニルオキシ-2-メチル-ベンゾチアゾール-5-イルエステルtert-ブチルエステル (4) (2.17 g, 5.7 mmol)のジメチルホルムアミド(30 ml)溶液に、微粉状の水酸化ナトリウム(1.42 g, 35.6 mmol)を加えた。溶液を10分間、攪拌し、その後、4-N-Boc-4-N-メチル-シナナムアルデヒド(1.5 g, 5.74 mmol)のジメチルホルムアミド(4.2 ml)溶液を滴下添加した。反応混合物を4.5時間、攪拌した。反応混合物を、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。水相を、酢酸エチルで5回抽出した。合わせた酢酸エチル相を、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィーにより精製した(酢酸エチル/ヘキサン= 1:1)。所望の生成物を、橙-黄色固体として、27% (667 mg)の収率で得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 9.51 (bs, 1 H), 9.42 (bs, 1 H), 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, 1 H), 6.94 (d, J=15.1 Hz, 1 H), 3.19 (s, 3H), 1.40 (s, 9H)

[0133] (工程3 : 2-[4-(4-メチルアミノ-フェニル)-ブタ-1,3-ジエニル]-ベンゾチアゾール-5,6-ジオール (6)の合成)

{4-[4-(5,6-ジヒドロキシ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ブタ-1,3-ジエニル]-フェニル}-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル (5) (614 mg, 1.45 mmol)を、ジクロロメタン(8 ml)に懸濁化した。トリフルオロ酢酸(8 ml)を加え、赤色溶液を2時間、攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を水に溶解した。溶液を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液の添加により中和した。生成物が沈殿し、それを水で3回、ジエチルエーテルで3回洗浄した。所望の生成物を、茶色固体として、58%収率(276 mg)で得た。

PBB4 : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMF-d<sub>7</sub>) δ ppm 9.60 (bs, 2 H), 7.52-7.29 (m,

4 H), 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)

ESI-MS: m/z 325 [M+H]<sup>+</sup>

[0134] (合成実施例 5)

(2-((1E, 3E)-4-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)ブタ-1,3-ジエニル)-3-エチル-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-3-イウム (mPBB5) の合成)

PBB5の合成方法と類似の方法により、合成した。

[0135] (合成実施例 6)

((E)-2-(4-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)ブタ-1-エン-3-イニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール (PBB2.1) の合成)

下記合成実施例 10 と類似の方法により、合成した。

[0136] (合成実施例 7)

((E)-2-(4-(4-(メチルアミノ)フェニル)ブタ-1-エン-3-イニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール (PBB2.2) の合成)

下記合成実施例 10 と類似の方法により、合成した。

[0137] (合成実施例 8)

((E)-2-(4-(4-アミノフェニル)ブタ-1-エン-3-イニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール (PBB2.3) の合成)

下記合成実施例 10 と類似の方法により、合成した。

[0138] (合成実施例 9)

((E)-2-(4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1-エン-3-イニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール (PBB3.1) の合成)

下記合成実施例 10 と類似の方法により、合成した。

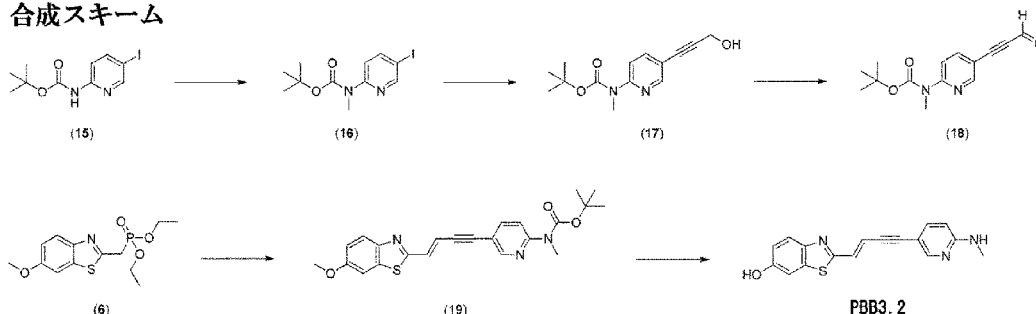
[0139] (合成実施例 10)

((E)-2-(4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1-エン-3-イニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール (PBB3.2) の合成)

PBB3.2を下記合成スキームに従って合成した。

## [化48]

## 合成スキーム



## [0140] (工程 1 : 化合物 (16) の合成)

アルゴン雰囲気下、2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-5-ヨードピリジン (15) (640mg, 2.00mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド溶液 (2.9mL) を氷冷した後、炭酸セシウム (1088mg, 3.34mmol) 及びヨウ化メチル (497mg, 3.50mmol) を添加し攪拌した。原料の消失を確認した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘプタン/酢酸エチル = 50/1 → ヘプタン/酢酸エチル = 10/1) で精製することにより標題化合物 (16) を 575mg 得た。

## [0141] (工程 2 : 化合物 (17) の合成)

アルゴン雰囲気下、化合物 (16) (568mg, 1.70mmol) のトリエチルアミン溶液 (1.66mL, 11.90mmol) に、ヨウ化銅 (39mg, 0.20mmol)、2-プロピン-1-オール (191mg, 3.41mmol) 及びジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (24mg, 0.03mmol) を添加し攪拌した。原料の消失を確認した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘプタン/酢酸エチル = 4/1 → ヘプタン/酢酸エチル = 3/2) で精製することにより標題化合物 (17) を 400mg 得た。

## [0142] (工程 3 : 化合物 (18) の合成)

アルゴン雰囲気下、化合物 (17) (393mg, 1.50mmol) のジメチルスルホキシド溶液 (7.50mL) に、トリエチルアミン (501mg, 4.95mmol) 及び三酸化硫黄ピリ

ジン錯体(716mg, 4.50mmol)を加え攪拌した。原料の消失を確認した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘプタン/酢酸エチル = 20/1 → ヘプタン/酢酸エチル = 10/1)で精製することにより標題化合物(18)を315mg得た。

[0143] (工程4:化合物(19)の合成)

アルゴン雰囲気下、化合物(6)(315mg, 1.00mmol)のテトラヒドロフラン溶液(10mL)を氷冷した後、水素化ナトリウム(60%オイル, 48mg, 1.20mmol)を添加した。反応液を室温まで昇温し30分攪拌した後、化合物(18)(312mg, 1.20mmol)を添加した。原料の消失後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘプタン/酢酸エチル = 10/1 → ヘプタン/酢酸エチル = 5/1)で精製することにより標題化合物(18)を340mg得た。

[0144] (工程5:(E)-2-(4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1-エン-3-イニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール(PBB3.2)の合成)

アルゴン雰囲気下、化合物(18)(336mg, 0.80mmol)のジクロロメタン溶液(4.0mL)を-50°Cまで冷却した後、三臭化ホウ素(1.0Mジクロロメタン溶液, 6.38mL, 6.38mmol)を滴下した。反応液を室温まで昇温し終夜攪拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液及び炭酸水素ナトリウムを氷冷下にて加え中和した後、沈殿物をろ取した。ろ物を水及びジイソプロピルエーテルで洗浄した。ろ物にメタノールを加え攪拌した後、沈殿物をろ取り減圧下乾燥することにより標題化合物(4)を130mg得た。

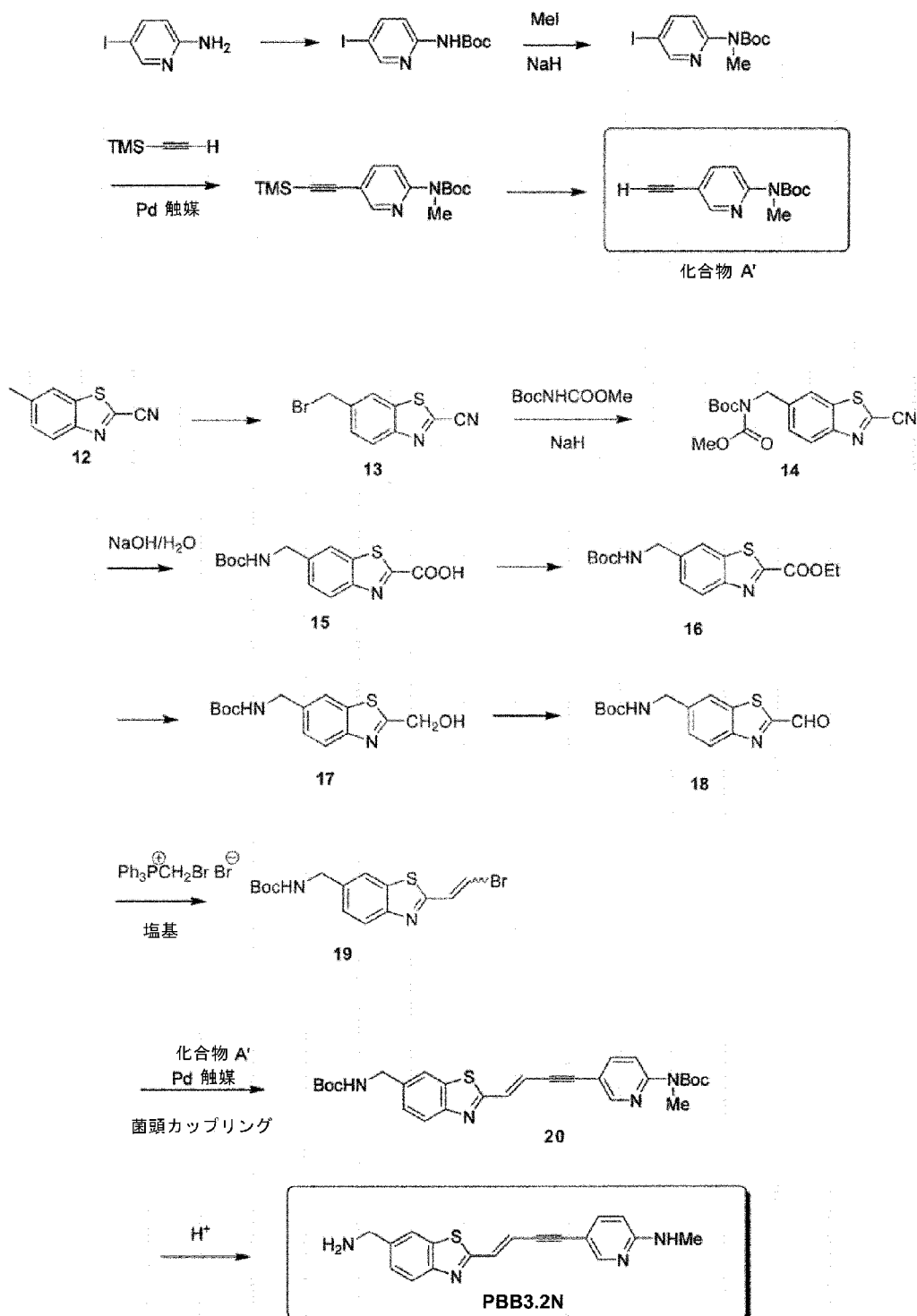
PBB3.2:  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 9.95 (s, 1H), 8.19(d, J=2.29Hz, 1H), 7.78(d, J=8.07Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.70Hz, 2.29Hz, 1H), 7.36(d, J=2.29Hz, 1H), 7.18(d, J=16.03Hz, 1H), 7.13 (q, J=4.58Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.70Hz, 2.29Hz, 1H), 6.85(d, J=15.57Hz, 1H), 6.48(d, J=8.07Hz, 1H), 2.81 (d, J=4.58Hz, 3H)

[0145] (合成実施例 1 1)

((E)-5-(4-(6-(アミノメチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-3-エン-1-イニル)-N-メチルピリジン-2-アミン (PBB3.2N) の合成)

PBB3.2Nを下記合成スキームに従って合成した。

[化49]



[0146] (工程1: 2-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ)-5-エチニルピリジン (化合物A') の合成)

5-ヨードピリジン-2-アミンを出発物質とし、類似物質の合成法を記載した文献を参考に合成した (N-Boc化及びメチル化: W02010/024769、エチニル化: C. B. Aarkeroy et al., Dalton Trans., 2006, 1627)。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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)

なお、出発物質である2-アミノ-5-エチニルピリジンは、文献 (C. B. Aarkeroy et al., Dalton Trans., 2006, 1627) を参照して合成した。

[0147] (工程2: 6-(ブロモメチル)ベンゾチアゾール-2-カルボニトリル(13)の合成)

四塩化炭素 (34mL) 中、6-メチルベンゾチアゾール-2-カルボニトリル (CAS No. 39785-48-3) (1.18g, 6.77mmol)、N-ブロモスクシンイミド (1.22g, 6.85mmol) およびアゾビスイソブチロニトリル (0.14g, 0.85mmol) を還流下1時間反応させたのち減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して標題化合物を黄白色固体として得た (1.17g, 4.62mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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)

[0148] (工程3: N-(2-シアノベンゾチアゾール-6-イルメチル)イミノジカルボン酸 tert-ブチルメチル(14)の合成)

イミノジカルボン酸 tert-ブチルメチル (0.48g, 2.8mmol) のDMF (6mL) 溶液を氷冷し、60%水素化ナトリウム (0.11g, 2.8mmol) を加えて30分攪拌した。次いで6-(ブロモメチル)ベンゾチアゾール-2-カルボニトリル (0.58g, 2.3mmol) のDMF (6mL) 溶液を加え、室温で30分攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して標題化合物をほぼ無色の液体として得た (0.71g, 2.0mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8.17(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.92(d,  $J=1.6\text{Hz}$ ,

1H), 7.60(dd, J=8.4Hz, 1.6Hz, 1H), 5.01(s, 2H), 3.85(s, 3H), 1.45(s, 9H)

[0149] (工程4 : 6-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)ベンゾチアゾール-2-カルボン酸メチル(16)の合成)

N-(2-シアノベンゾチアゾール-6-イルメチル)イミノジカルボン酸tert-ブチルメチル (0.71g, 2.0mmol) のメタノール (19mL) 溶液に5M水酸化ナトリウム水溶液 (2.05mL、10.25mmol) を加え室温で4日間攪拌した。希塩酸で中和後、水を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をメタノール (25mL) に溶解し、1M塩酸 (1.04mL、1.04mmol) を加えて室温で30分攪拌した。さらに1M塩酸 (1.04mL、1.04mmol) を加えて室温で30分攪拌し、酢酸エチルで希釈したのち水洗、乾燥、減圧濃縮して標題化合物をほぼ白色の固体として得た (0.62g, 2.0mmol)。

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

[0150] (工程5 : (6-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)ベンゾチアゾール-2-イル)メタノール(17)の合成)

6-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)ベンゾチアゾール-2-カルボン酸メチル (1.02g, 3.16mmol) のメタノール (52mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (359 mg, 9.49mmol) を加え室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、標題化合物を淡黄白色の固体として得た (0.93g, 3.16mmol)。

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

[0151] (工程6 : 6-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)ベンゾチアゾール-2-カルボアルデヒド(18)の合成)

(6-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)ベンゾチアゾール-2-イル)メタノール (1.65g, 5.61mmol) のジクロロメタン (80mL) 溶液にデス・マーチン試薬 (2.52g, 5.94mmol) を加え、室温で16 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物を白色固体として得た (1.43g, 4.89mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1.6Hz, 1H), 5.0(br, 1H), 4.50(br d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 1.48(s, 9H)

[0152] (工程7 : 2-((E)-2-ブromoエテニル)- 6-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)ベンゾチアゾール(19)の合成)

臭化(ブromoメチル)トリフェニルホスホニウム (2.70g, 6.19mmol) をTHF (27.5mL) に懸濁し、 $-78^\circ\text{C}$ に冷却してカリウムtert-ブトキシド (703.5mg, 6.27mmol) のTHF (21mL) 溶液を $-55^\circ\text{C}$ 以下で加え、1 時間攪拌した。次いで6-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)ベンゾチアゾール-2-カルボアルデヒド (1.43g, 4.89mmol) のTHF (24.5mL) 溶液を加え、 $-78^\circ\text{C}$ で約3.5 時間攪拌した。反応液を $0^\circ\text{C}$ 付近にしたのち飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30mL) を加え、次いで水、酢酸エチルを加えて分液した。有機層を乾燥し、減圧下濃縮したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して標題化合物を白色固体として得た (0.64g, 1.73mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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)

[0153] (工程8 : (E)-5-(4-(6-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)ベンゾチアゾール-2-イル)-3-ブテン-1-イニル)-2-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル)アミノピリジン(20)の合成)

2-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ)-5-エチニルピリジン (0.83g, 3.57mmol) と2-((E)-2-ブromoエテニル)- 6-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)ベンゾチアゾール (0.64g, 1.73mmol) から、下記合成実



施例 33 の工程 5 と同様の手順で標題化合物を得た (0.68g, 1.31mmol)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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)

[0154] (工程 9 : (E)-5-(4-(6-(アミノメチル)ベンゾチアゾール-2-イル)-3-ブテン-1-イニル)-2-(メチルアミノ)ピリジン (PBB3.2N) の合成)

(E)-5-(4-(6-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)ベンゾチアゾール-2-イル)-3-ブテン-1-イニル)-2-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル)アミノピリジン (0.28g, 0.54mmol) をジクロロメタン (4.4mL) とトリフルオロ酢酸 (4.4mL) の混合液に加え、室温で 3.5 時間攪拌後減圧濃縮した。残渣に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を加え、しばらく攪拌後固体を濾取し、数回水洗後 25°C で減圧乾燥して標題化合物を橙色粉末固体として得た (168.5 mg, 0.527mmol)。

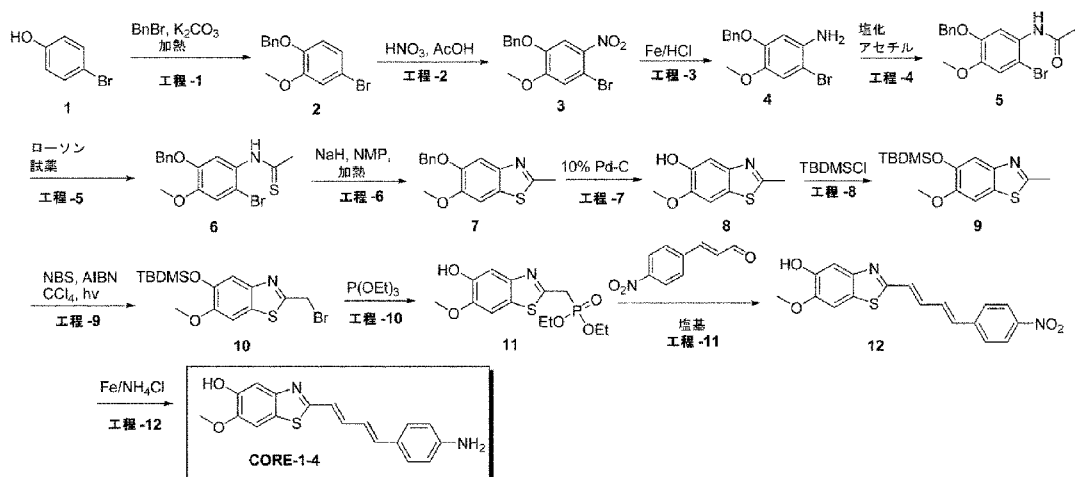
PBB3.2N :  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 8.13(d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.93(d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.89(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.52-7.48(m, 2H), 7.16(d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 6.94(d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 6.50(dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 0.4Hz, 1H),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

[0155] (合成実施例 12)

(2-((1E, 3E)-4-(4-アミノフェニル)ブタ-1, 3-ジエニル)-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-5-オール (Core1-4) の合成)

## [化50]

## 合成スキーム



## [0156] (工程 1 : 1-(ベンジルオキシ)-4-ブromo-2-メトキシベンゼン (2)の合成)

1 (15 g, 73.8 mmol)のDMF (150 mL)溶液に、 $K_2CO_3$  (30.5 g, 221 mmol)及び臭化ベンジル (18.9 g, 171 mmol)を加え、 $100^\circ C$ で2時間、攪拌した。水を加えることにより、反応を終了させ、EtOAcで抽出した。合わせた有機相を濃縮した。粗生成物を精製して、2 (17.6 g, 86%)を得た。

## [0157] (工程 2 : 1-(ベンジルオキシ)-4-ブromo-2-メトキシ-5-ニトロベンゼン (3)の合成)

2 (6.73 g, 24 mmol)を、 $-10^\circ C$ で、濃 $HNO_3$  (20 mL, 418 mmol)の氷酢酸(96 mL)溶液に加え、2時間、攪拌した。懸濁化固体を濾過し、乾燥し、3 (7.6 g, 97%)を得た。

## [0158] (工程 3 : 5-(ベンジルオキシ)-2-ブromo-4-メトシアニリン (4)の合成)

3 (8 g, 23.7 mmol)のエタノール(200 mL)及び水(20 mL)溶液に、 $0^\circ C$ で、濃HCl (5 mL)を滴下添加した。これに、鉄粉(7.95 g, 142 mmol)を、 $0^\circ C$ で加え、2時間、室温で攪拌した。反応塊をセライトベッドを通して濾過し、濾液を10 N NaOHで塩基性化し、EtOAcで抽出した。合わせた有機相を濃縮した。粗生成物を精製して、4 (5.1 g, 70%)を得た。

## [0159] (工程 4 : N-(5-(ベンジルオキシ)-2-ブromo-4-メトキシフェニル)アセトアミド (5)の合成)

4 (5.1 g, 16.56 mmol)のピリジン (30 mL)溶液に、0°Cで、無水酢酸 (1.56 mL, 16.56 mmol)を加え、室温で1時間、攪拌した。反応塊を、減圧下で濃縮し、得られた残渣を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機相を濃縮した。粗生成物を精製し、5 (5.0 g, 86%)を得た。

[0160] (工程5 : (N-(5-(ベンジルオキシ)-2-ブロモ-4-メトキシフェニル)エタンチオアミド (6) の合成)

5 (5.0 g, 14.3 mmol)のトルエン(50 mL)攪拌溶液に、ピリジン (2.5 mL, 28.5 mmol)、ローソン試薬 (7.5 g, 18.6 mmol)を加え、反応混合物を、120°Cで2時間、攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を除去した。その後、水を加え、EtOAcで抽出した。合わせた有機相を濃縮した。粗生成物を精製し、6 (3.2 g, 61%)を得た。

[0161] (工程6 : 5-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-2-メチルベンゾ[d]チアゾール (7)の合成)

6 (2.9 g, 7.9 mmol)のNMP (200 mL)溶液に、室温で、NaH (0.286 g, 1.2 mmol)を加えた。反応混合物を、150°Cで2時間、攪拌した。その後、反応を室温に冷却し、氷水でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機相を濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィーで精製し、7 (1.5 g, 66%)を得た。

[0162] (工程7 : 6-メトキシ-2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-オール (8)の合成)

7 (0.92 g, 3.22 mmol)及びジメチルアニリン (2.49 g, 20.9 mmol)のジクロロメタン (35 mL)溶液に、-5°Cで、AlCl<sub>3</sub> (2.36 g, 17.7 mmol)を加えた。反応物を、-5°Cで10分間、攪拌し、その後、氷水を加えてクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより精製し、8 (0.52 g, 82%)を得た。

[0163] (工程8 : 5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-6-メトキシ-2-メチルベンゾ[d]チアゾール (9)の合成)

8 (0.52g, mmol)のDMF (5 mL)溶液に、0°Cで、イミダゾール(0.583g, 8.6 mmol)を加えた。反応液を、0°Cで10分間、攪拌し、その後、TBDMSCl (0.95 g

, 6.3 mmol)を加えた。反応混合物を2.5時間、室温で攪拌した。水を加えることにより、反応を終了させ、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより精製し、9 (0.55 g, 66 %)を得た。

[0164] (工程9 : 2-(ブromoメチル)-5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール (10)の合成)

9 (1 g, 3.23 mmol)の $\text{CCl}_4$  (10 mL)溶液に、室温で、NBS (0.690 g, 3.88 mmol)及び触媒量のAIBNを加えた。Philips \*IR 250 W\* ランプを、還流を維持するように、反応フラスコから一定の距離に置いた。反応混合物を、2時間、還流し、その後、ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機相を分離し、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより精製し、10 (0.55 g, 44%)を得た。

[0165] (工程10 : ジエチル (5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)メチルホスホナート (11)の合成)

10 (0.55 g, 1.4 mmol)及び亜リン酸トリエチル (0.23 g, 1.4 mmol)の混合物を、100°Cに2時間、加熱した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより精製し、11 (0.31 g, 65%)を得た。

[0166] (工程11 : 6-メトキシ-2-((1E,3E)-4-(4-ニトロフェニル)ブタ-1,3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-5-オール (12)の合成)

11 (0.33 g, 0.99 mmol)のDMF (3 mL)攪拌溶液に、0°Cで、ナトリウムメトキシド (0.1 g, 1.86 mmol)を加え、30分間、同じ温度で攪拌した。これに、(4-ニトロフェニル)アクリルアルデヒド (0.11 g, 0.62 mmol)を加え、30分間、攪拌した。反応を水でクエンチし、クエン酸で酸性化した。その後、反応混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機相を濃縮乾固し、12 (210 mg)を得た。精製することなく、次の工程に用いた。

[0167] (工程12 : 2-((1E,3E)-4-(4-アミノフェニル)ブタ-1,3-ジエニル)-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-5-オール (Core1-4)の合成)

12 (0.55 g, 1.6 mmol)、鉄粉 (0.73 g, 12.8 mmol)、及び飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液(2

mL)のEtOH (10 mL)混合液を、80°Cに1時間、加熱した。その後、反応塊を冷却し、セライトベッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、得られた残渣を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機相を濃縮乾固し、450 mg のCore1-4を得た。そのうち180 mgを分取HPLCにかけ、Core1-4 (73 mg) を得た。

Core1-4 :  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.55 (s, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 7.04 - 6.77 (m, 5H), 4.8 (bs, 1H) 3.94 (s, 3H)

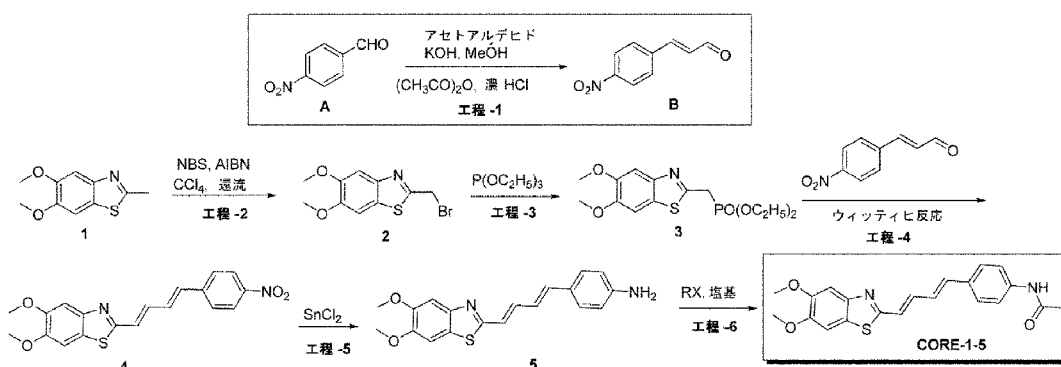
[0168] (合成実施例 13)

(N-(4-((1E,3E)-4-(5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1,3-ジエニル)フェニル)アセトアミド (Core1-5)の合成)

Core1-5を下記合成スキームに従って合成した。

[化51]

合成スキーム



[0169] (工程 1 : (E)-3-(4-ニトロフェニル)アクリルアルデヒド (B)の合成)

4-ニトロベンズアルデヒド (25 g, 165 mmol)及びアセトアルデヒド (50 mL, 900 mmol)の混合液に、0°C~-5°Cで、20%水酸化カリウムMeOH溶液(6 mL)を、アルカリ性反応が得られるまで、滴下して加えた。反応液を、反応混合物が固化するまで、同じ温度で攪拌した。これに、無水酢酸 (80 mL)を加え、混合物を、30分間、100°Cで加熱した。その後、溶液を、温水(500 mL)に注ぎ、濃HCl (32 mL)を加えた。得られた混合物を、100°Cで20分間加熱した。一晩、静置し、濾過により結晶を収集し、水で洗浄して、B (20 g, 68%)を得

た。

[0170] (工程2 : 2-(ブロモメチル)-5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール (2)の合成)

1 (5 g, 23.9 mmol)の $\text{CCl}_4$  溶液(50 mL)に、室温で、NBS (5.11 g, 28.7 mmol)及び触媒量のAIBNを加えた。Philips \*IR 250 W\*ランプを、還流を維持するように、反応フラスコから一定の距離に置いた。反応混合物を、2時間還流し、その後、ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機相を分離し、濃縮した。粗生成物を精製し、2 (3.0 g, 43 %)を得た。

[0171] (工程3 : ジエチル (5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)メチルホスホナート (3)の合成)

2 (3 g, 10.46 mmol)及び亜リン酸トリエチル (2 g, 11.45 mmol)の混合物を、 $100^\circ\text{C}$ に2時間、加熱した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより精製し、3 (3.3 g, 92 %)を得た。

[0172] (工程4 : 5,6-ジメトキシ-2-((1E,3E)-4-(4-ニトロフェニル)ブタ-1,3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール (4)の合成)

3 (0.30 g, 0.85 mmol)のDMF (3 mL)攪拌溶液に、 $0^\circ\text{C}$ で、ナトリウムメトキシド (0.085g, 1.6 mmol)を加え、同じ温度で30分間攪拌した。これに、(4-ニトロフェニル)アクリルアルデヒド (0.14 g, 0.79 mmol)を加え、30分間攪拌した。反応を水でクエンチし、クエン酸で酸性化した。その後、反応混合液を、EtOAcで抽出し、あわせた有機相を濃縮し、カラムにより精製し、4 (0.21 g, 65%)を得た。

[0173] (工程5 : 4-((1E,3E)-4-(5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1,3-ジエニル)アニリン (5)の合成)

4 (0.05 g, 0.13 mmol)のEtOH (1 mL)溶液に、鉄粉(0.06 g, 1.1 mmol)、及び飽和塩化アンモニウム水溶液(1 mL)を加えた。反応混合物を、30分間、還流した。その後、反応塊を冷却し、セライトベッド(celite bed)を通して濾過した。濾液を濃縮乾固し、5 (40 mg, 88 %)を得た。

[0174] (工程6 : N-(4-((1E,3E)-4-(5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)

ブタ-1,3-ジエニル)フェニル)アセトアミド (Core1-5)の合成)

5 (0.05 g, 0.15 mmol)のジクロロメタン (2 mL)溶液に、トリエチルアミン (0.037g, 0.37 mmol)及び無水酢酸 (0.029 g, 0.37 mmol)を加えた。反応混合液を、室温で1時間、攪拌した。反応混合液を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を濃縮し、分取HPLCにより精製し、Core1-5 (0.02 g, 36%)を得た。

Core1-5 :  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  7.60-6.74 (m, 10H), 3.98 (s, 6H), 2.21 (s, 3H)

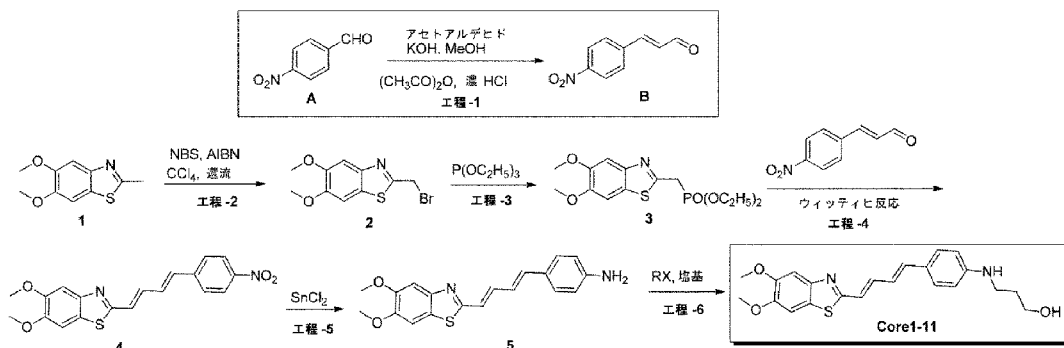
[0175] (合成実施例 14)

(3-(4-((1E,3E)-4-(5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1,3-ジエニル)フェニルアミノ)プロパン-1-オール (Core1-11) の合成)

Core1-11を下記合成スキームに従って合成した。

[化52]

#### 合成スキーム



[0176] (工程 1 : (E)-3-(4-ニトロフェニル)アクリルアルデヒド (B)の合成)

4-ニトロベンズアルデヒド (25 g, 165 mmol)及びアセトアルデヒド (50 mL, 900 mmol)の混合液に、 $0^\circ\text{C} \sim -5^\circ\text{C}$ で、20%水酸化カリウムMeOH溶液(6 mL)を、アルカリ性反応が得られるまで、滴下して加えた。反応液を、反応混合物が固化するまで、同じ温度で攪拌した。これに、無水酢酸 (80 mL)を加え、混合物を、30分間、 $100^\circ\text{C}$ で加熱した。その後、溶液を、温水(500 mL)に注ぎ、濃HCl (32 mL)を加えた。得られた混合物を、 $100^\circ\text{C}$ で20分間加熱した。一晩、静置し、濾過により結晶を収集し、水で洗浄して、B (20 g, 68%)を得

た。

[0177] (工程2 : 2-(ブロモメチル)-5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール (2)の合成)

1 (5 g, 23.9 mmol)の $\text{CCl}_4$  溶液(50 mL)に、室温で、NBS (5.11 g, 28.7 mmol)及び触媒量のAIBNを加えた。Philips \*IR 250 W\*ランプを、還流を維持するように、反応フラスコから一定の距離に置いた。反応混合物を、2時間還流し、その後、ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機相を分離し、濃縮した。粗生成物を精製し、2 (3.0 g, 43 %)を得た。

[0178] (工程3 : ジエチル (5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)メチルホスホナート (3)の合成)

2 (3 g, 10.46 mmol)及び亜リン酸トリエチル (2 g, 11.45 mmol)の混合物を、 $100^\circ\text{C}$ に2時間、加熱した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより精製し、3 (3.3 g, 92 %)を得た。

[0179] (工程4 : 5,6-ジメトキシ-2-((1E,3E)-4-(4-ニトロフェニル)ブタ-1,3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール (4)の合成)

3 (0.30 g, 0.85 mmol)のDMF (3 mL)攪拌溶液に、 $0^\circ\text{C}$ で、ナトリウムメトキシド (0.085g, 1.6 mmol)を加え、同じ温度で30分間攪拌した。これに、(4-ニトロフェニル)アクリルアルデヒド (0.14 g, 0.79 mmol)を加え、30分間攪拌した。反応を水でクエンチし、クエン酸で酸性化した。その後、反応混合液を、EtOAcで抽出し、あわせた有機相を濃縮し、カラムにより精製し、4 (0.21 g, 65%)を得た。

[0180] (工程5 : 4-((1E,3E)-4-(5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1,3-ジエニル)アニリン (5)の合成)

4 (0.05 g, 0.13 mmol)のEtOH (1 mL)溶液に、鉄粉(0.06 g, 1.1 mmol)、及び飽和塩化アンモニウム水溶液(1 mL)を加えた。反応混合物を、30分間、還流した。その後、反応塊を冷却し、セライトベッド(celite bed)を通して濾過した。濾液を濃縮乾固し、5 (40 mg, 88 %)を得た。

[0181] (工程6 : 3-(4-((1E,3E)-4-(5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)



ブタ-1,3-ジエン-1-イル)フェニルアミノ)プロパン-1-オール (Core1-11) の合成

5 (0.3 g, 0.88 mmol)のジクロロメタン (10 mL)溶液に、トリエチルアミン (0.22g, 2.21 mmol)及び3-ブromo-1-プロパノール (0.3 g, 2.21 mmol)を加えた。反応混合液を、室温で1時間、攪拌した。反応混合液を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を濃縮し、分取HPLCにより精製し、Core1-11 (0.06 g, 17%)を得た。

Core1-11 :  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.59 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 - 7.17 (m, 3H), 6.91 - 6.79 (m, 3H), 6.60 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 3.84 (d,  $J = 2.0$  Hz, 6H), 3.50 (t,  $J = 6.2, 6.2$  Hz, 2H), 3.11 (t,  $J = 7.0, 7.0$  Hz, 2H), 1.70 (m, 2H)

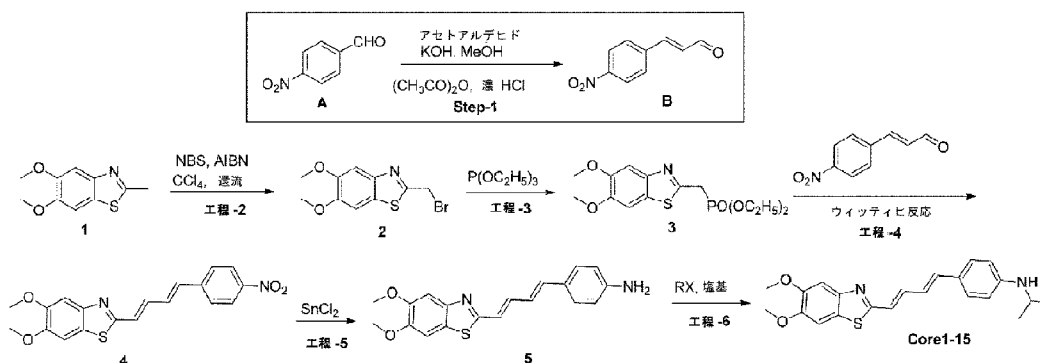
[0182] (合成実施例 15)

(4-((1E,3E)-4-(5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1,3-ジエニル)-N-イソプロピルアニリン (Core1-15) の合成)

Core1-15を下記合成スキームに従って合成した。

[化53]

合成スキーム



[0183] (工程 1 : (E)-3-(4-ニトロフェニル)アクリルアルデヒド (B)の合成)

4-ニトロベンズアルデヒド (25 g, 165 mmol)及びアセトアルデヒド (50 mL, 900 mmol)の混合液に、 $0^{\circ}\text{C} \sim -5^{\circ}\text{C}$ で、20%水酸化カリウムMeOH溶液(6 mL)を、アルカリ性反応が得られるまで、滴下して加えた。反応液を、反応混合

物が固化するまで、同じ温度で攪拌した。これに、無水酢酸 (80 mL) を加え、混合物を、30分間、100°C で加熱した。その後、溶液を、温水 (500 mL) に注ぎ、濃HCl (32 mL) を加えた。得られた混合物を、100°C で20分間加熱した。一晩、静置し、濾過により結晶を収集し、水で洗浄して、B (20 g, 68%) を得た。

[0184] (工程 2 : 2-(ブromoメチル)-5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール (2) の合成)

1 (5 g, 23.9 mmol) の  $\text{CCl}_4$  溶液 (50 mL) に、室温で、NBS (5.11 g, 28.7 mmol) 及び触媒量の AIBN を加えた。Philips \*IR 250 W\* ランプを、還流を維持するように、反応フラスコから一定の距離に置いた。反応混合物を、2時間還流し、その後、ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機相を分離し、濃縮した。粗生成物を精製し、2 (3.0 g, 43 %) を得た。

[0185] (工程 3 : ジエチル (5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)メチルホスホナート (3) の合成)

2 (3 g, 10.46 mmol) 及び亜リン酸トリエチル (2 g, 11.45 mmol) の混合物を、100°C に2時間、加熱した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより精製し、3 (3.3 g, 92 %) を得た。

[0186] (工程 4 : 5,6-ジメトキシ-2-((1E,3E)-4-(4-ニトロフェニル)ブタ-1,3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール (4) の合成)

3 (0.30 g, 0.85 mmol) の DMF (3 mL) 攪拌溶液に、0°C で、ナトリウムメトキシド (0.085g, 1.6 mmol) を加え、同じ温度で30分間攪拌した。これに、(4-ニトロフェニル)アクリルアルデヒド (0.14 g, 0.79 mmol) を加え、30分間攪拌した。反応を水でクエンチし、クエン酸で酸性化した。その後、反応混合液を、EtOAc で抽出し、あわせた有機相を濃縮し、カラムにより精製し、4 (0.21 g, 65%) を得た。

[0187] (工程 5 : 4-((1E,3E)-4-(5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1,3-ジエニル)アニリン (5) の合成)

4 (0.05 g, 0.13 mmol) の EtOH (1 mL) 溶液に、鉄粉 (0.06 g, 1.1 mmol)、

及び飽和塩化アンモニウム水溶液(1 mL)を加えた。反応混合物を、30分間、還流した。その後、反応塊を冷却し、セライトベッド(celite bed)を通して濾過した。濾液を濃縮乾固し、5 (40 mg, 88 %)を得た。

[0188] (工程6 : 4-((1E, 3E)-4-(5, 6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1, 3-ジエン-1-イル)-N-イソプロピルアニリン (Core1-15) の合成

5 (0.05 g, 0.15 mmol)のジクロロメタン (2 mL)溶液に、トリエチルアミン (0.037g, 0.37 mmol)及び2-ブロモプロパン (0.045 g, 0.37 mmol)を加えた。反応混合液を、室温で1時間、攪拌した。反応混合液を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を濃縮し、分取HPLCにより精製し、Core1-15 (0.023 g, 41%)を得た。

Core1-15 :  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  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,  $J = 6.1, 3.3$  Hz, 6H)

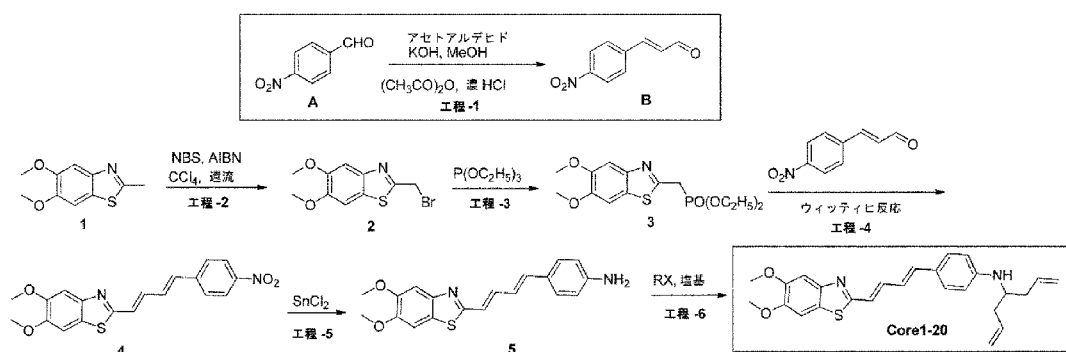
[0189] (合成実施例16)

(4-((1E, 3E)-4-(5, 6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1, 3-ジエニル)-N-(ヘプタ-1, 6-ジエン-4-イル)アニリン (Core1-20) の合成)

Core1-20を下記合成スキームに従って合成した。

[化54]

#### 合成スキーム



[0190] (工程1 : (E)-3-(4-ニトロフェニル)アクリルアルデヒド (B)の合成)

4-ニトロベンズアルデヒド (25 g, 165 mmol)及びアセトアルデヒド (50 m

L, 900 mmol)の混合液に、0°C~-5°Cで、20%水酸化カリウムMeOH溶液(6 mL)を、アルカリ性反応が得られるまで、滴下して加えた。反応液を、反応混合物が固化するまで、同じ温度で攪拌した。これに、無水酢酸(80 mL)を加え、混合物を、30分間、100°Cで加熱した。その後、溶液を、温水(500 mL)に注ぎ、濃HCl(32 mL)を加えた。得られた混合物を、100°Cで20分間加熱した。一晩、静置し、濾過により結晶を収集し、水で洗浄して、B(20 g, 68%)を得た。

[0191] (工程2: 2-(ブロモメチル)-5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール(2)の合成)

1(5 g, 23.9 mmol)のCCl<sub>4</sub>溶液(50 mL)に、室温で、NBS(5.11 g, 28.7 mmol)及び触媒量のAIBNを加えた。Philips \*IR 250 W\*ランプを、還流を維持するように、反応フラスコから一定の距離に置いた。反応混合物を、2時間還流し、その後、ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機相を分離し、濃縮した。粗生成物を精製し、2(3.0 g, 43%)を得た。

[0192] (工程3: ジエチル(5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)メチルホスホナート(3)の合成)

2(3 g, 10.46 mmol)及び亜リン酸トリエチル(2 g, 11.45 mmol)の混合物を、100°Cに2時間、加熱した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより精製し、3(3.3 g, 92%)を得た。

[0193] (工程4: 5,6-ジメトキシ-2-((1E,3E)-4-(4-ニトロフェニル)ブタ-1,3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール(4)の合成)

3(0.30 g, 0.85 mmol)のDMF(3 mL)攪拌溶液に、0°Cで、ナトリウムメトキシド(0.085g, 1.6 mmol)を加え、同じ温度で30分間攪拌した。これに、(4-ニトロフェニル)アクリルアルデヒド(0.14 g, 0.79 mmol)を加え、30分間攪拌した。反応を水でクエンチし、クエン酸で酸性化した。その後、反応混合液を、EtOAcで抽出し、あわせた有機相を濃縮し、カラムにより精製し、4(0.21 g, 65%)を得た。

[0194] (工程5: 4-((1E,3E)-4-(5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ

-1,3-ジエニル)アニリン (5)の合成)

4 (0.05 g, 0.13 mmol)のEtOH (1 mL)溶液に、鉄粉(0.06 g, 1.1 mmol)、及び飽和塩化アンモニウム水溶液(1 mL)を加えた。反応混合物を、30分間、還流した。その後、反応塊を冷却し、セライトベッド(celite bed)を通して濾過した。濾液を濃縮乾固し、5 (40 mg, 88 %)を得た。

[0195] (工程6 : 4-((1E,3E)-4-(5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1,3-ジエン-1-イル)-N-(ヘプタ-1,6-ジエン-4-イル)アニリン (Core1-20)の合成

5 (0.05 g, 0.15 mmol)のジクロロメタン (2 mL)溶液に、トリエチルアミン (0.037g, 0.37 mmol)及び臭化アリル (0.044 g, 0.37 mmol)を加えた。反応混合液を、室温で1時間、攪拌した。反応混合液を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を濃縮し、分取HPLCにより精製し、Core1-20 (0.026 g, 41.2%)を得た。

Core1-20 :  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.59 7.18 (m, 5H), 6.93 - 6.81 (m, 3H), 6.68 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.86 (m, 2H), 5.24 - 5.06 (m, 4H), 3.97 (d,  $J = 5.2$  Hz, 4H), 3.84 (d,  $J = 2.1$  Hz, 6H)

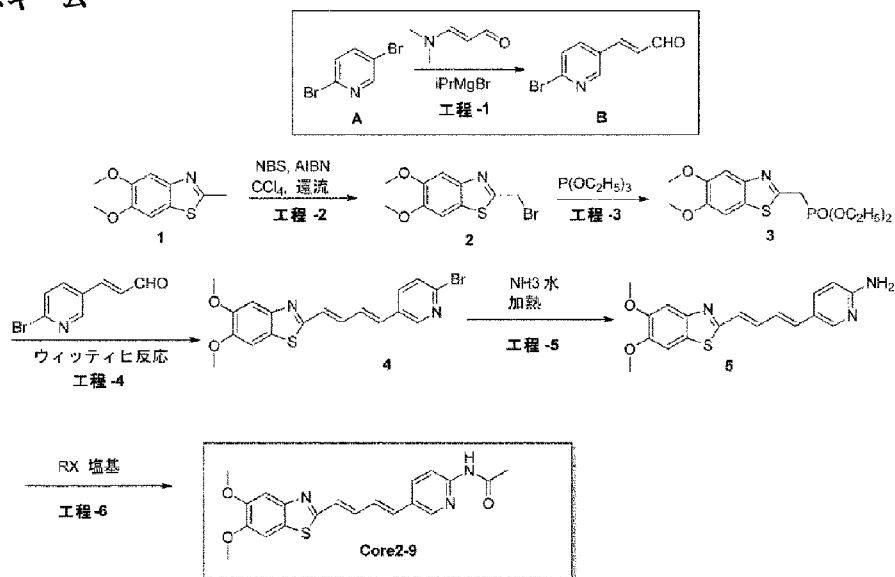
[0196] (合成実施例17)

(N-(5-((1E,3E)-4-(5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1,3-ジエニル)ピリジン-2-イル)アセトアミド (Core2-9)の合成)

Core2-9を下記合成スキームに従って合成した。

[化55]

## 合成スキーム



[0197] (工程 1 : (E)-3-(6-ブロモピリジン-3-イル)アクリルアルデヒド (B)の合成)

2,5-ジブロモピリジン (2.37 g, 10 mmol)のTHF (5 mL)溶液に、室温で、2-プロピルマグネシウムクロリド (THF中2.0 M, 5 mL, 10 mmol)を加えた。得られた懸濁液を、1時間、攪拌し、その後、 $0^\circ\text{C}$ に冷却した。3-ジメチルアミノアクロレイン (1.3 mL, 12.36 mmol)を加え、混合物を室温に暖め、2時間、攪拌した。反応を、 $0^\circ\text{C}$ で氷を加えることにより終了させ、2N HClで酸性化した。その後、EtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機相を分離し、濃縮した。粗生成物を精製し、B (0.45 g, 21 %)を得た。

[0198] (工程 2 : 2-(ブロモメチル)-5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール (2)の合成)

1 (5 g, 23.9 mmol)の $\text{CCl}_4$  (50 mL)溶液に、室温で、NBS (5.11 g, 28.7 mmol)及び触媒量のAIBNを加えた。Philips \*IR 250 W\* ランプを、還流を維持するように、反応フラスコから一定の距離に置いた。反応混合物を、2時間、還流し、その後、ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機相を分離し、濃縮した。粗生成物を精製し、2 (3.0 g, 43 %)を得た。

[0199] (工程3 : ジエチル (5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)メチルホスホナート (3)の合成)

2 (3 g, 10.46 mmol)及び亜リン酸トリエチル (2 g, 11.45 mmol)の混合物を、100°Cに2時間、加熱した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、3 (3.3 g, 92 %)を得た。

[0200] (工程4 : 2-((1E,3E)-4-(6-ブロモピリジン-3-イル)ブタ-1,3-ジエニル)-5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール (4)の合成)

3 (0.50 g, 1.44 mmol)のDMF (5 mL)攪拌溶液に、0°C で、ナトリウムメトキシド (0.10g, 1.96 mmol)を加え、同じ温度で30分間、攪拌した。これに、B (0.27g, 1.3 mmol)を加え、30分間、攪拌し、反応を水でクエンチし、クエン酸で酸性化した。その後、反応混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機相を濃縮し、カラムにより精製して、4 (0.512 g, 85%)を得た。

[0201] (工程5 : 5-((1E,3E)-4-(5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1,3-ジエン-1-イル)ピリジン-2-アミン (5)の合成)

密封管内に、4 (0.5 g, 1.24 mmol)及びアンモニア水 (10 mL) の混合物を加え、反応混合物を4時間、還流した。反応混合物を濃縮し、カラムにより精製し、5 (0.2 g, 47.6%)を得た。

[0202] (工程6 : N-(5-((1E,3E)-4-(5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1,3-ジエン-1-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド (Core2-9) の合成)

5 (0.2 g, 0.589 mmol)のジクロロメタン(10 mL)溶液に、トリエチルアミン (0.148g, 1.47 mmol)及び無水酢酸 (0.15 g, 1.47 mmol)を加えた。反応混合液を、室温で1時間、攪拌した。反応混合液を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を濃縮し、分取HPLCにより精製し、Core2-9 (0.04 g, 18%)を得た。

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

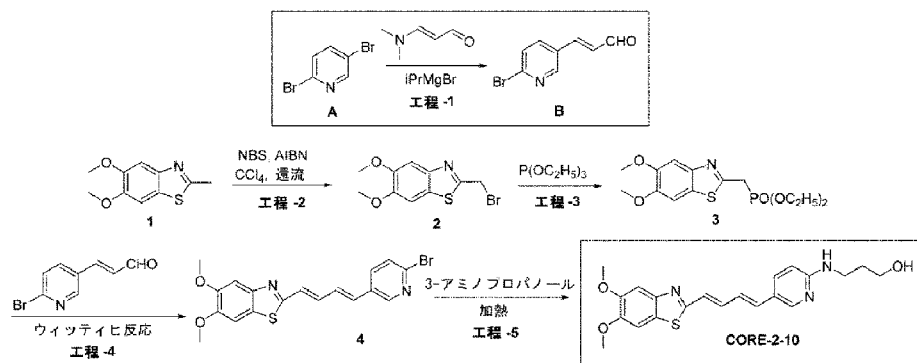
[0203] (合成実施例 18)

(3-(5-((1E,3E)-4-(5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1,3-ジエニル)ピリジン-2-イルアミノ)プロパン-1-オール (Core2-10) の合成)

Core2-10を下記合成スキームに従って合成した。

[化56]

合成スキーム



[0204] (工程 1 : (E)-3-(6-ブロモピリジン-3-イル)アクリルアルデヒド (B)の合成)

2,5-ジブロモピリジン (2.37 g, 10 mmol)のTHF (5 mL)溶液に、室温で、2-プロピルマグネシウムクロリド (THF中2.0 M, 5 mL, 10 mmol)を加えた。得られた懸濁液を、1時間、攪拌し、その後、0°Cに冷却した。3-ジメチルアミノアクロレイン (1.3 mL, 12.36 mmol)を加え、混合物を室温に暖め、2時間、攪拌した。反応を、0°Cで氷を加えることにより終了させ、2N HClで酸性化した。その後、EtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機相を分離し、濃縮した。粗生成物を精製し、B (0.45 g, 21 %)を得た。

[0205] (工程 2 : 2-(ブロモメチル)-5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール (2)の合成)

1 (5 g, 23.9 mmol)のCCl<sub>4</sub> (50 mL)溶液に、室温で、NBS (5.11 g, 28.7 mmol)及び触媒量のAIBNを加えた。Philips \*IR 250 W\* ランプを、還流を維持するように、反応フラスコから一定の距離に置いた。反応混合物を、2時間、



還流し、その後、ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機相を分離し、濃縮した。粗生成物を精製し、2 (3.0 g, 43 %)を得た。

[0206] (工程3 : ジエチル (5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)メチルホスホナート (3)の合成)

2 (3 g, 10.46 mmol)及び亜リン酸トリエチル (2 g, 11.45 mmol)の混合物を、100°Cに2時間、加熱した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、3 (3.3 g, 92 %)を得た。

[0207] (工程4 : 2-((1E,3E)-4-(6-ブロモピリジン-3-イル)ブタ-1,3-ジエニル)-5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール (4)の合成)

3 (0.50 g, 1.44 mmol)のDMF (5 mL)攪拌溶液に、0°C で、ナトリウムメトキシド (0.10g, 1.96 mmol)を加え、同じ温度で30分間、攪拌した。これに、B (0.27g, 1.3 mmol)を加え、30分間、攪拌し、反応を水でクエンチし、クエン酸で酸性化した。その後、反応混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機相を濃縮し、カラムにより精製して、4 (0.512 g, 85%)を得た。

[0208] (工程5 : 3-(5-((1E,3E)-4-(5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1,3-ジエニル)ピリジン-2-イルアミノ)プロパン-1-オール (Core2-10)の合成)

密封管内で、4 (0.2 g, 0.49 mmol)、3-アミノプロパノール (0.3 g, 4.96 mmol)、トリエチルアミン (0.25 g, 0.2.48 mmol)のDMF (5 mL)混合液を、120°Cで16時間、攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機相を濃縮し、分取HPLCで精製し、Core2-10 (0.04 g, 20%)を得た。

Core2-10 : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.87 (s, 1H), 8.03 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.23 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.66 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 2.5 Hz, 6H), 3.82 (t, J = 5.8, 5.8 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 6.7, 6.7 Hz, 2H), 1.97 (m, 2H)

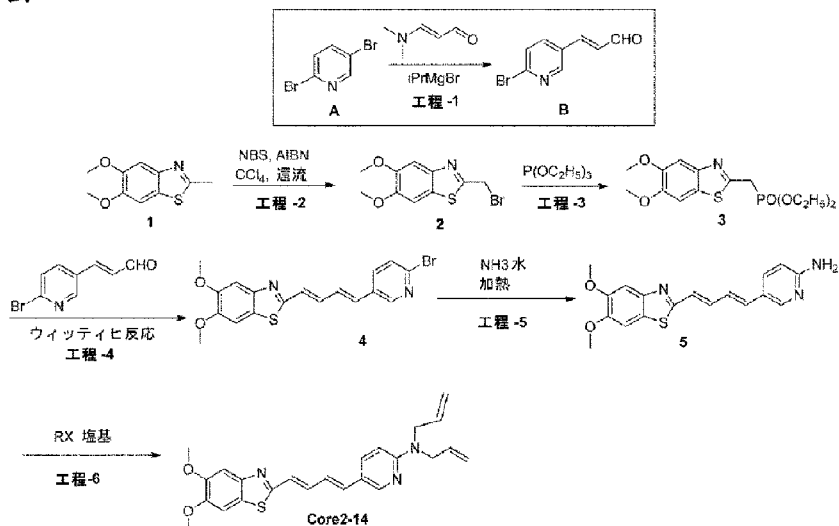
[0209] (合成実施例19)

(N,N-ジアリル-5-((1E,3E)-4-(5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1,3-ジエニル)ピリジン-2-アミン (Core2-14) の合成)

Core2-14を下記合成スキームに従って合成した。

[化57]

合成スキーム



[0210] (工程 1 : (E)-3-(6-ブロモピリジン-3-イル)アクリルアルデヒド (B)の合成)

2,5-ジブロモピリジン (2.37 g, 10 mmol)のTHF (5 mL)溶液に、室温で、2-プロピルマグネシウムクロリド (THF中2.0 M, 5 mL, 10 mmol)を加えた。得られた懸濁液を、1時間、攪拌し、その後、0℃に冷却した。3-ジメチルアミノアクロレイン (1.3 mL, 12.36 mmol)を加え、混合物を室温に暖め、2時間、攪拌した。反応を、0℃で氷を加えることにより終了させ、2N HClで酸性化した。その後、EtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機相を分離し、濃縮した。粗生成物を精製し、B (0.45 g, 21 %)を得た。

[0211] (工程 2 : 2-(ブロモメチル)-5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール (2)の合成)

1 (5 g, 23.9 mmol)のCCl<sub>4</sub> (50 mL)溶液に、室温で、NBS (5.11 g, 28.7 mmol)及び触媒量のAIBNを加えた。Philips \*IR 250 W\* ランプを、還流を維持するように、反応フラスコから一定の距離に置いた。反応混合物を、2時間、

還流し、その後、ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機相を分離し、濃縮した。粗生成物を精製し、2 (3.0 g, 43 %)を得た。

[0212] (工程3 : ジエチル (5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)メチルホスホナート (3)の合成)

2 (3 g, 10.46 mmol)及び亜リン酸トリエチル (2 g, 11.45 mmol)の混合物を、100°Cに2時間、加熱した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、3 (3.3 g, 92 %)を得た。

[0213] (工程4 : 2-((1E,3E)-4-(6-ブロモピリジン-3-イル)ブタ-1,3-ジエニル)-5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール (4)の合成)

3 (0.50 g, 1.44 mmol)のDMF (5 mL)攪拌溶液に、0°C で、ナトリウムメトキシド (0.10g, 1.96 mmol)を加え、同じ温度で30分間、攪拌した。これに、B (0.27g, 1.3 mmol)を加え、30分間、攪拌し、反応を水でクエンチし、クエン酸で酸性化した。その後、反応混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機相を濃縮し、カラムにより精製して、4 (0.512 g, 85%)を得た。

[0214] (工程5 : 5-((1E,3E)-4-(5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1,3-ジエン-1-イル)ピリジン-2-アミン (5)の合成)

密封管内に、4 (0.5 g, 1.24 mmol)及びアンモニア水(10 mL)の混合物を加え、反応混合物を4時間、還流した。反応混合物を濃縮し、カラムにより精製し、5 (0.2 g, 47.6%)を得た。

[0215] (工程6 : N,N-ジアリル-5-((1E,3E)-4-(5,6-ジメトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1,3-ジエン-1-イル)ピリジン-2-アミン (Core2-14) の合成)

5 (0.2 g, 0.589 mmol)のジクロロメタン(10 mL)溶液に、トリエチルアミン (0.148g, 1.47 mmol)及び臭化アリル (0.18 g, 1.47 mmol)を加えた。反応混合液を、室温で1時間、攪拌した。反応混合液を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を濃縮し、分取HPLCにより精製し、Core2-14 (0.03 g, 12%)を得た。

Core2-14 :  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.16 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.9

3-7.85 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 15.3, 10.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 15.5, 10.6 Hz, 1H), 6.95-6.69 (m, 3H), 5.86 (m, 2H), 5.21-5.13 (m, 4H), 4.16 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 3.84 (d, J = 1.8 Hz, 6H)

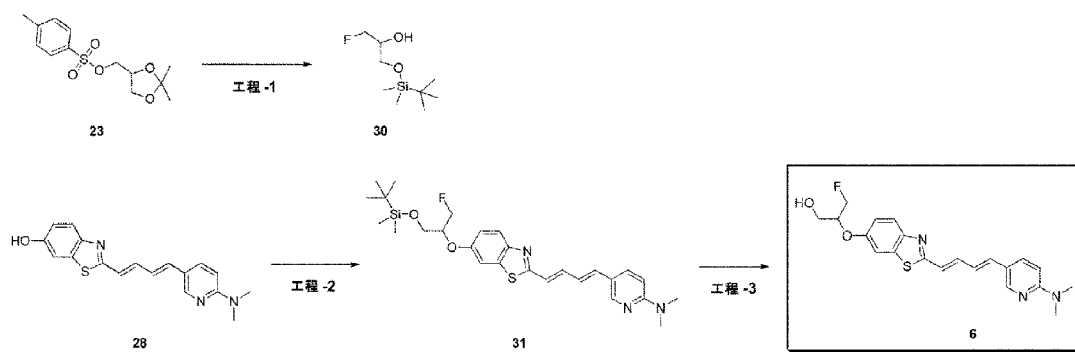
[0216] (合成実施例 20-1)

(1-フルオロ-2-(2-((1E, 3E)-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブター1,3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)-2-ヒドロキシメチル-エタン (F0-PBB3類似体) の合成)

F0-PBB3類似体を下記合成スキームに従って合成した。

[化58]

合成スキーム



[0217] (工程 1 : 化合物 (30) の合成)

アルゴン雰囲気下、化合物 (23) (819mg, 2.86mmol) にテトラブチルアンモニウムフルオリド (1.0M テトラヒドロフラン溶液, 3.15mL, 3.15mmol) を加え加熱還流した。反応液を室温まで冷却し水を加えジエチルエーテルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、ジエチルエーテルを減圧下留去した。残渣にメタノール (4.3mL) を加え氷冷し、4N 塩酸/ジオキサン (1.4mL) を加え室温まで昇温した後、終夜攪拌した。反応液を減圧下留去し、反応液にテトラヒドロフラン (4.0mL) 及びイミダゾール (131mg, 1.92mmol) を加え氷冷した。反応液に t-ブチルジメチルクロロシラン (247mg, 1.64mmol) を加え反応液を室温まで昇温した後、終夜攪拌した。反応液に水を加え酢

酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘプタン/酢酸エチル = 20/1 → 10/1）で精製することにより標題化合物（30）を199mg得た。

[0218]（工程2：化合物（31）の合成）

アルゴン雰囲気下、化合物（28）（140mg, 0.43mmol）のテトラヒドロフラン溶液（4.3mL）に化合物（30）（180mg, 0.86mmol）及びトリフェニルホスフィン（226mg, 0.86mmol）を加え氷冷した。反応液にアゾジカルボン酸ジイソプロピル（174mg, 0.86mmol）を滴下した。反応液を室温に昇温し、終夜攪拌した後、反応液を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘプタン/酢酸エチル = 5/1 → 1/1）で精製することにより標題化合物（31）を200mg得た。

[0219]（工程3：化合物（6）の合成）

化合物（31）（196mg, 0.38mmol）のテトラヒドロフラン溶液（5.7mL）に4N塩酸/ジオキサン（1.9mL）を加え攪拌した。原料の消失後、反応液を氷冷し、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、反応液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘプタン/酢酸エチル = 2/1 → 1/4）で精製することにより標題化合物（6）を117mg得た。

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

[0220]（合成実施例20-2）

(1-フルオロ-3-(2-((1E, 3E)-4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1,

3-ジェニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)プロパン-2-オール (F0-PBB3) の合成)

上記合成実施例20-1と同様の方法により合成することができる。

[0221] (合成実施例21)

((E)-1-フルオロ-3-(2-(4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1-エン-3-イニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)プロパン-2-オール (F0-PBB3.2) の合成)

上記合成実施例20-1と同様の方法により合成することができる。

[0222] (合成実施例22)

(2-((1E, 3E)-4-(2-フルオロ-6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1, 3-ジェニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール (F1-PBB3) の合成)

上記合成実施例20-1と類似の方法により合成することができる。

[0223] (合成実施例23)

((E)-2-(4-(2-フルオロ-6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1-エン-3-イニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール (F1-PBB3.2) の合成)

上記合成実施例20-1と類似の方法により合成することができる。

[0224] (合成実施例24)

(2-((1E, 3E)-4-(2-フルオロ-6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1, 3-ジェニル)ベンゾフラン-5-オール (F1-PBBf3) の合成)

上記合成実施例20-1と類似の方法により合成することができる。

[0225] (合成実施例25)

((E)-2-(4-(2-フルオロ-6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1-エン-3-イニル)ベンゾフラン-5-オール (F1-PBBf3.2) の合成)

上記合成実施例20-1と類似の方法により合成することができる。

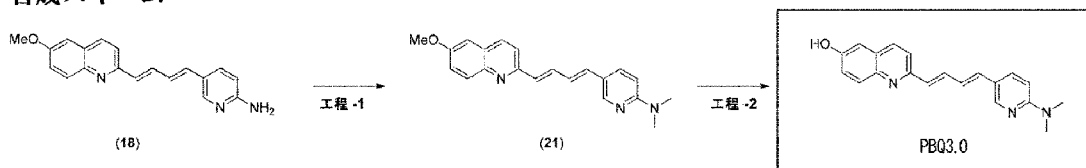
[0226] (合成実施例26)

(2-((1E, 3E)-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1, 3-ジェニル)キノリン-6-オール (PBQ3.0) の合成)

PBQ3.0を下記合成スキームに従って合成した。

[化59]

## 合成スキーム



[0227] (工程 1 : 化合物 (21) の合成)

アルゴン雰囲気下、化合物 (18) (1213mg, 4.00mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (80mL) を氷冷した後、水素化ナトリウム (60% オイル, 960mg, 24.00mmol) を添加した。反応液を室温まで昇温し、30分攪拌した後、ヨウ化メチル (3407mg, 24.00mmol) を添加した。反応液を水に加えて攪拌し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム → クロロホルム/メタノール = 97/3) で精製することにより標題化合物 (21) を 804mg 得た。

[0228] (工程 2 : PBQ3.0 の合成)

アルゴン雰囲気下、化合物 (21) (800mg, 2.41mmol) のジクロロメタン溶液 (80mL) を  $-40^{\circ}\text{C}$  まで冷却した後、三臭化ホウ素 (1.0M ジクロロメタン溶液, 12.1mL, 12.10mmol) を滴下した。反応液を  $5^{\circ}\text{C}$  まで昇温し、終夜攪拌した。反応液に水酸化ナトリウム水溶液を氷冷下にて加え中和した後、有機層をクロロホルムで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム → クロロホルム/メタノール = 19/1) で精製した。精製物にメタノールを加え懸濁洗浄し、沈殿物をろ取した。ろ物を減圧下乾燥することにより PBQ3.0 を 110mg 得た。

PBQ3.0 :  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 9.96 (s, 1H), 8.19(d,  $J=2.2$  9Hz, 1H), 8.05(d,  $J=8.69$ Hz, 1H), 7.79 (dd,  $J=9.15$ Hz, 2.29Hz, 1H), 7.77(d,  $J=9.15$ Hz, 1H), 7.62(d,  $J=8.69$ Hz, 1H), 7.47 (dd,  $J=15.10$ Hz, 10.52 Hz, 1H), 7.26 (dd,  $J=9.15$ Hz, 2.75Hz, 1H), 7.09 (d,  $J=2.29$ Hz, 1H), 6.9

9 (dd,  $J=15.10\text{Hz}$ ,  $10.52\text{Hz}$ , 1H), 6.78(d,  $J=15.55\text{Hz}$ , 1H), 6.77(d,  $J=15.10\text{Hz}$ , 1H), 6.68(d,  $J=8.69\text{Hz}$ , 1H), 3.06 (s, 6H)

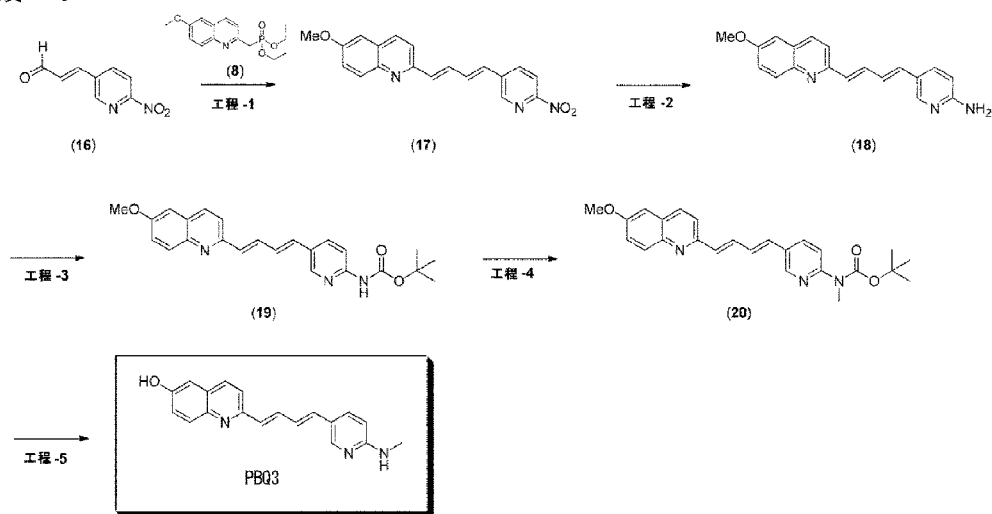
[0229] (合成実施例 27)

(2-((1E, 3E)-4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1,3-ジエニル)キノリン-6-オール (PBQ3) の合成)

PBQ3を下記合成スキームに従って合成した。

[化60]

合成スキーム



[0230] (工程 1 : 化合物 (17) の合成)

アルゴン雰囲気下、化合物 (8) (17, 60g, 56.9mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (200mL) を氷冷した後、tert-ブチルリチウム (1.61Mヘキサン溶液, 38.9mL, 62.6mmol) を滴下した。反応液を60分攪拌した後、化合物 (16) (10.14g, 56.9mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (100mL) を滴下した。反応液を室温まで昇温し原料の消失後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : クロロホルム → クロロホルム/酢酸エチル = 19/1) で精製することにより標題化合物 (17) を5.60g得た。

[0231] (工程 2 : 化合物 (18) の合成)



化合物 (17) (5.00g, 15.00mmol) のエタノール溶液 (500mL) に、酢酸 (250mL)、鉄 (3.94g, 70.5mmol) 及び 12N 塩酸 (21mL) を加えた。反応液を 70°C まで昇温し、原料の消失を確認した後、氷冷した。反応液に水酸化ナトリウム水溶液を滴下し、クロロホルムを加えた後、反応液をセライトろ過した。ろ液をクロロホルムで抽出し、有機層を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム → クロロホルム/メタノール = 50/1) で精製することにより標題化合物 (18) を 3.01g 得た。

[0232] (工程 3 : 化合物 (19) の合成)

化合物 (18) (1402mg, 4.62mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (40mL) に t-ブチルアルコール (200mL) 及び 二炭酸ジ-t-ブチル (1109mg, 5.08mmol) を加え 35°C まで昇温し終夜攪拌した。反応液を減圧下留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム → クロロホルム/メタノール = 24/1) で精製することにより標題化合物 (19) を 1078mg 得た。

(工程 4 : 化合物 (20) の合成)

アルゴン雰囲気下、化合物 (19) (1074mg, 2.66mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (133mL) を氷冷した後、水素化ナトリウム (60% オイル, 319mg, 7.99mmol) を添加した。反応液を室温まで昇温し、30分攪拌した後、ヨウ化メチル (1133mg, 7.99mmol) を添加した。反応液を水に加えて攪拌し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム → クロロホルム/メタノール = 97/3) で精製することにより標題化合物 (20) を 701mg 得た。

[0233] (工程 5 : PBQ3 の合成)

アルゴン雰囲気下、化合物 (20) (670mg, 1.60mmol) のジクロロメタン溶液 (60mL) を -40°C まで冷却した後、三臭化ホウ素 (1.0M ジクロロメタン溶液, 8.02mL, 8.02mmol) を滴下した。反応液を 0°C まで昇温し、終夜攪拌した。反応液を 10°C まで昇温し、60分攪拌した。反応液にメタノール及び炭酸水素ナトリウムを氷冷下にて加え中和した後、有機層をジクロロメタンで抽出した。有

機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム/メタノール = 99/1 → 9/1）で精製した。精製物にメタノールを加え懸濁洗浄し、沈殿物をろ取した。ろ物を減圧下乾燥することによりPBQ3を120mg得た。

PBQ3 :  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  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,  $J=8.69\text{Hz}$ ,  $2.29\text{Hz}$ , 1H), 7.62(d,  $J=8.69\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (dd,  $J=15.56\text{Hz}$ ,  $10.98\text{Hz}$ , 1H), 7.26 (dd,  $J=9.15\text{Hz}$ ,  $2.75\text{Hz}$ , 1H), 7.08 (d,  $J=2.75\text{Hz}$ , 1H), 6.92 (dd,  $J=15.56\text{Hz}$ ,  $10.98\text{Hz}$ , 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)

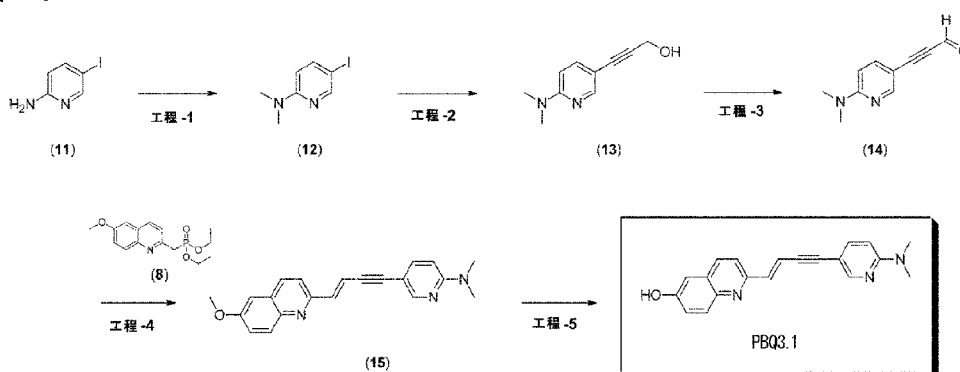
[0234] (合成実施例 28)

((E)-2-(4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1-エン-3-イニル)キノリン-6-オール (PBQ3.1) の合成)

PBQ3.1を下記合成スキームに従って合成した。

[化61]

合成スキーム



[0235] (工程 1 : 化合物 (12) の合成)

アルゴン雰囲気下、5-ヨード-2-アミノピリジン (11) (2200mg, 10.0mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(20mL)を氷冷した後、水素化ナトリウム(60%オイル, 1200mg, 30.0mmol)を添加した。反応液を室温まで昇温し30分攪拌

した。反応液を氷冷し、ヨウ化メチル(4258mg, 30.0mmol)を添加した後、反応液を室温まで昇温した。原料の消失後、反応液を水に加えて攪拌し、酢酸エチルで有機層を抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘプタン/酢酸エチル = 99/1 → 24/1）で精製することにより標題化合物（12）を2086mg得た。

[0236]（工程2：化合物（13）の合成）

アルゴン雰囲気下、化合物（12）(2077mg, 8.37mmol)のトリエチルアミン溶液(8.17mL, 58.61mmol)に、ヨウ化銅(191mg, 1.00mmol)、2-プロピン-1-オール(939mg, 16.75mmol)及びジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(118mg, 0.17mmol)を添加し攪拌した。原料の消失を確認した後、反応液をろ過し、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘプタン/酢酸エチル = 19/1 → 1/1）で精製することにより標題化合物（13）を1340mg得た。

[0237]（工程3：化合物（14）の合成）

アルゴン雰囲気下、化合物（13）(1337mg, 7.59mmol)のジメチルスルホキシド溶液(37.9mL)に、トリエチルアミン(2534mg, 25.04mmol)及び三酸化硫黄ピリジン錯体(3623mg, 22.76mmol)を加え攪拌した。原料の消失を確認した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘプタン/酢酸エチル = 24/1 → 5/1）で精製することにより標題化合物（14）を849mg得た。

[0238]（工程4：化合物（15）の合成）

アルゴン雰囲気下、化合物（8）(928mg, 3.00mmol)のテトラヒドロフラン溶液(30mL)を氷冷した後、水素化ナトリウム(60%オイル, 144mg, 3.60mmol)を添加した。反応液を室温まで昇温し30分攪拌した後、化合物(14) (784mg, 4.50mmol)を添加した。反応液を40℃まで昇温し原料の消失後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫

酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム → クロロホルム/メタノール = 50/1）で精製した。精製物にメタノールを加え懸濁洗浄し、沈殿物をろ取した。ろ物を減圧下乾燥することにより標題化合物（15）を583mg得た。

[0239]（工程5：PBQ3.1の合成）

アルゴン雰囲気下、化合物（15）（329mg, 1.00mmol）のジクロロメタン溶液（5.0mL）を-40℃まで冷却した後、三臭化ホウ素（1.0Mジクロロメタン溶液, 5.00mL, 5.00mmol）を滴下した。反応液を5℃まで昇温し、終夜攪拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液及び炭酸水素ナトリウムを氷冷下にて加え中和した後、有機層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム/メタノール = 99/1 → 17/1）で精製した。精製物にメタノールを加え懸濁洗浄し、沈殿物をろ取した。ろ物を減圧下乾燥することによりPBQ3.1を147mg得た。

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

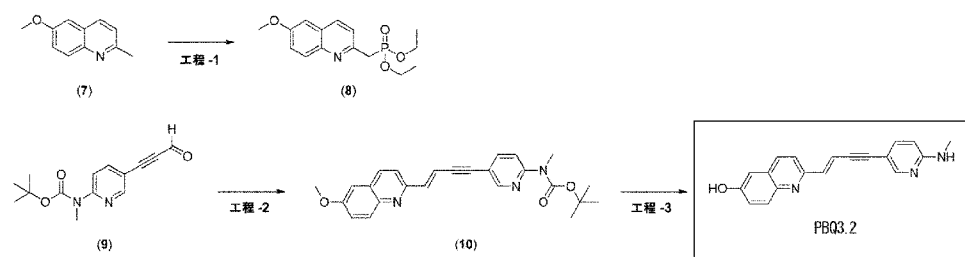
[0240]（合成実施例29）

((E)-2-(4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1-エン-3-イニル)キノリン-6-オール (PBQ3.2) の合成)

PBQ3.2を下記合成スキームに従って合成した。

## [化62]

## 合成スキーム



## [0241] (工程 1 : 化合物 (8) の合成)

アルゴン雰囲気下、6-メトキシ-2-メチルキノリン(7)(43.0g, 248mmol)のテトラヒドロフラン溶液(600mL)を $-70^{\circ}\text{C}$ まで冷却した後、tert-ブチルリチウム(1.61Mヘキサン溶液, 200mL, 322mmol)を滴下した。反応液を1時間攪拌し、クロロリン酸ジエチル(59.9g, 347mmol)を滴下した。反応液を1時間攪拌し、水を加えて終夜攪拌した後、反応液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル $\rightarrow$  酢酸エチル/メタノール = 19/1)で精製することにより標題化合物(8)を27.2g得た。

## [0242] (工程 2 : 化合物 (10) の合成)

アルゴン雰囲気下、化合物(8)(928mg, 3.00mmol)のテトラヒドロフラン溶液(30mL)を氷冷した後、水素化ナトリウム(60%オイル, 144mg, 3.60mmol)を添加した。反応液を室温まで昇温し30分攪拌した後、化合物(9)(937mg, 3.60mmol)を添加した。反応液を $40^{\circ}\text{C}$ まで昇温し、原料の消失後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: ヘプタン/酢酸エチル = 7/1  $\rightarrow$  3/1)で精製することにより標題化合物(10)を580mg得た。

## [0243] (工程 3 : PBQ3.2の合成)

アルゴン雰囲気下、化合物(10)(575mg, 1.38mmol)のジクロロメタン溶液

(7.0mL)を $-40^{\circ}\text{C}$ まで冷却した後、三臭化ホウ素(1.0Mジクロロメタン溶液, 11.1mL, 11.1mmol)を滴下した。反応液を $5^{\circ}\text{C}$ まで昇温し、終夜攪拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液及び炭酸水素ナトリウム水溶液を氷冷下にて加え中和した後、沈殿物をろ取した。ろ物をカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 99/1  $\rightarrow$  19/1)で精製した。精製物にメタノールを加え懸濁洗浄し、沈殿物をろ取した。ろ物を減圧下乾燥することによりPBQ3.2を110mg得た。

PBQ3.2:  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  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)

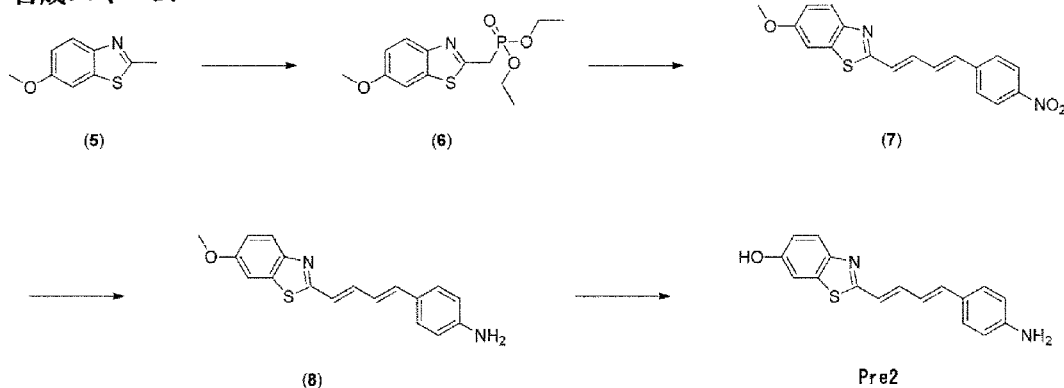
[0244] (合成実施例30)

(2-((1E, 3E)-4-(4-アミノフェニル)ブタ-1,3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール (pre2) の合成)

pre2を下記合成スキームに従って合成した。

[化63]

合成スキーム



[0245] (工程1: 化合物(6)の合成)

アルゴン雰囲気下、ジイソプロピルアミン(5.06g, 50.0mmol)のテトラヒド

ロフラン溶液(75mL)を-50℃まで冷却した後、n-ブチルリチウム(1.6Mヘキサン溶液, 31.2mL, 50.0mmol)を滴下した。反応液を-65℃まで冷却し、6-メトキシ-2-メチルベンゾチアゾール(5)(4.48g, 25.0mmol)のテトラヒドロフラン(25mL)溶液を滴下した。反応液にクロロリン酸ジエチル(4.31g, 25.0mmol)を滴下した。原料の消失後、反応液を100mLの1M塩化水素溶液に加えて有機層をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム)で精製することにより標題化合物(6)を6.30g得た。

[0246] (工程2:化合物(7)の合成)

アルゴン雰囲気下、化合物(6)(380mg, 1.21mmol)のテトラヒドロフラン溶液(10mL)を氷冷した後、水素化ナトリウム(60%オイル, 48mg, 1.20mmol)を添加した。反応液を室温まで昇温し30分攪拌した後、4-ニトロシナムアルデヒド(180mg, 1.02mmol)を添加した。原料の消失後、反応液を水に加えて攪拌し、沈殿物をろ取した。ろ物にトルエンを加え溶媒を減圧下留去し、クロロホルムで懸濁洗浄した。沈殿物をろ取り減圧下乾燥することにより標題化合物(7)を275mg得た。

[0247] (工程3:化合物(8)の合成)

化合物(7)(271mg, 0.80mmol)のエタノール溶液(5.1mL)に、酢酸(5.1mL)、鉄(212mg, 3.80mmol)及び12N塩酸(1.1mL)を加え終夜攪拌した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液に氷冷下にて滴下し、クロロホルムを加えた後、反応液をろ過した。ろ液をクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム)で精製することにより標題化合物(8)を165mg得た。

[0248] (工程4:2-((1E,3E)-4-(4-アミノフェニル)ブタ-1,3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール(pre2)の合成)

アルゴン雰囲気下、化合物(8)(160mg, 0.52mmol)のジクロロメタン溶液(2.6mL)を-78℃まで冷却した後、三臭化ホウ素(1.0Mジクロロメタン溶液, 2.

60mL, 2.60mmol)を滴下した。反応液を室温まで昇温し、終夜攪拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液を氷冷下にて加えアルカリ性にした後、ろ過した。ろ液に1N塩酸及び炭酸水素ナトリウムを加え中和し、沈殿物をろ取した。ろ物にクロロホルムを加え懸濁洗浄し、沈殿物をろ取した。ろ物にメタノールを加え懸濁洗浄し、沈殿物をろ取した。ろ物を減圧下乾燥することにより標題化合物を120mg得た。

pre2 :  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  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)

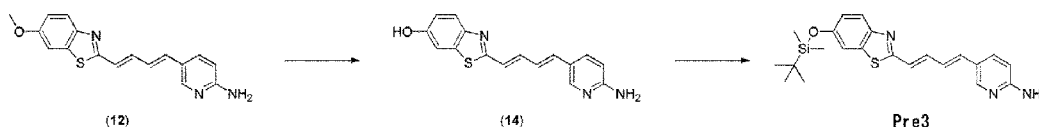
[0249] (合成実施例 3 1)

(5-((1E, 3E)-4-(6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1, 3-ジエニル)ピリジン-2-アミン (pre3) の合成)

pre3を下記合成スキームに従って合成した。

[化64]

合成スキーム



[0250] (工程 1 : 化合物 (14) の合成)

アルゴン雰囲気下、化合物 (12) (184mg, 0.57mmol)のジクロロメタン溶液 (2.9mL)を-78°Cまで冷却した後、三臭化ホウ素(1.0Mジクロロメタン溶液, 2.85mL, 2.85mmol)を滴下した。反応液を室温まで昇温し、終夜攪拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液及び炭酸水素ナトリウムを氷冷下にて加え中和し、溶媒を減圧下留去した。残渣を水で懸濁洗浄した。沈殿物をろ取し減圧下乾燥することにより標題化合物 (14) を154mg得た。

[0251] (工程 2 : 5-((1E, 3E)-4-(6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1, 3-ジエニル)ピリジン-2-アミン (pre3)の合成)



アルゴン雰囲気下、化合物 (14) (90.0mg, 0.305mmol) のジメチルスルホキシド溶液 (2.58mL) に、イミダゾール (72.6mg, 1.066mmol) 及び *t*-ブチルジメチルクロロシラン (73.5mg, 0.489mmol) を添加し終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム→クロロホルム/メタノール = 100/7) で精製することにより標題化合物を 52mg 得た。

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

[0252] (合成実施例 3 2)

(2-((1E, 3E)-4-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)ブタ-1,3-ジエニル)-3-エチル-6-ヒドロキシベンゾ[d]チアゾール-3-イウム (pre6) の合成)

上記合成実施例 5 及び PBB5 の合成方法と類似の方法で、合成した。

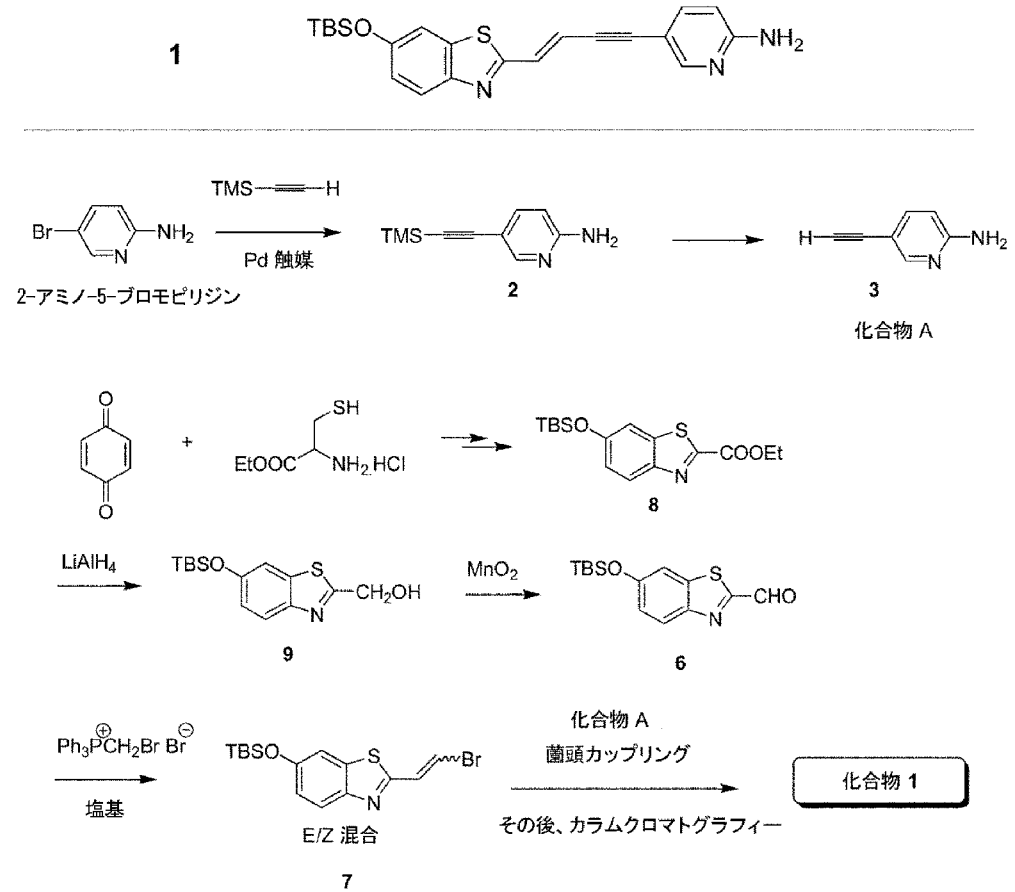
[0253] (合成実施例 3 3)

((E)-5-(4-(6-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-3-エン-1-イニル)ピリジン-2-アミン (pre11) の合成)

pre11 を下記合成スキームに従って合成した。

[化65]

合成スキーム



[0254] (工程 1 : 6-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾチアゾール-2-カルボン酸エチル (8)の合成)

6-ヒドロキシベンゾチアゾール-2-カルボン酸エチル (1.27g, 5.69mmol) 及びイミダゾール (0.5g, 7.34mmol) のDMF (10mL) 溶液に*t*-ブチルジメチルクロロシラン (0.94g, 6.2mmol) のDMF (3mL) 溶液を加え、室温で16時間攪拌したのち水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、6-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾチアゾール-2-カルボン酸エチルを褐色の液体として得た (0.97g, 2.9mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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)

[0255] (工程2 : [6-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾチアゾール-2-イル]メタノール (9)の合成)

水素化アルミニウムリチウム (87mg, 2.3mmol) のTHF (20mL) 溶液を-15°C に冷却し、6-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾチアゾール-2-カルボン酸エチル (0.77g, 2.3mmol) のTHF (10mL) 溶液を滴下した。同温度で約1 時間攪拌したのち水素化アルミニウムリチウム (72.5mg, 1.91mmol) を加え、さらに30分攪拌した。水 (0.16mL) を加えてしばらく攪拌したのち5M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.16mL) 、次いで水 (0.48mL) を加え、攪拌後セライトを用いて不溶物を濾去した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、[6-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾチアゾール-2-イル]メタノールを褐色の液体として得た (0.22g, 0.74mmol) 。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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)

[0256] (工程3 : 6-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾチアゾール-2-カルボアルデヒド (6)の合成)

[6-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾチアゾール-2-イル]メタノール (0.22g, 0.74mmol) のジクロロメタン (30mL) 溶液に二酸化マンガン粉末 (1.2g) を加え40°C で2.5 時間、室温で16時間攪拌した。セライトを用いて不溶物を濾去し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、6-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾチアゾール-2-カルボアルデヒドを褐色の液体として得た (71.0mg, 0.242mmol) 。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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)

[0257] (工程4 : 2-[(*E*)-2-ブromoエテニル]-6-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)ベ

## ンゾチアゾール (7)の合成)

臭化(ブromoメチル)トリフェニルホスホニウム (48.2mg, 0.11mmol) をTHF (安定剤としてBHTを含む。3mL) に懸濁し、 $-78^{\circ}\text{C}$ に冷却してn-ブチルリチウム (1.6M ヘキサン溶液、0.15mL) を加え、1 時間攪拌した。次いで6-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾチアゾール-2-カルボアルデヒド (20.2mg, 0.0688mmol) のTHF (2mL) 溶液を加え、 $-78^{\circ}\text{C}$ で約30 分、 $0^{\circ}\text{C}$ で約1.5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (3mL) を加え10 分攪拌し、水、酢酸エチルを加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して2-[(E)-2-ブromoエテニル]-6-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾチアゾールとBHT の混合物を黄色の液体として得た (7.0mg)。 $^1\text{H-NMR}$ のシグナルの強度比からBHTと標題化合物の含有量を算出すると、標題化合物は約5.5mg (0.015mmol) 含まれていると推測される。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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)

## [0258] (工程5 : (E)-5-(4-(6-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾチアゾール-2-イル)-3-ブテン-1-イニル)ピリジン-2-アミン (1)の合成)

2-[(E)-2-ブromoエテニル]-6-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾチアゾールとBHT の混合物 (18.1mg, 2-[(E)-2-ブromoエテニル]-6-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾチアゾール13.5mg を含む)、2-アミノ-5-エチニルピリジン (8.7mg, 0.074mmol)、ヨウ化第1銅 (0.7mg)、およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (2mg) をTHF (1mL) とトリエチルアミン (1mL) の混合液に加え、 $70^{\circ}\text{C}$ で4 時間攪拌した。酢酸エチルを加えたのち不溶物を濾去し、ろ液を減圧下で濃縮したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して標題化合物とその(Z)-異性体の混合物を黄褐色アモルファス固体として得た (9.4mg)。E/Z=約85/15 ( $^1\text{H-NMR}$ )。

pre11 :  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8.24(br d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.84(d,

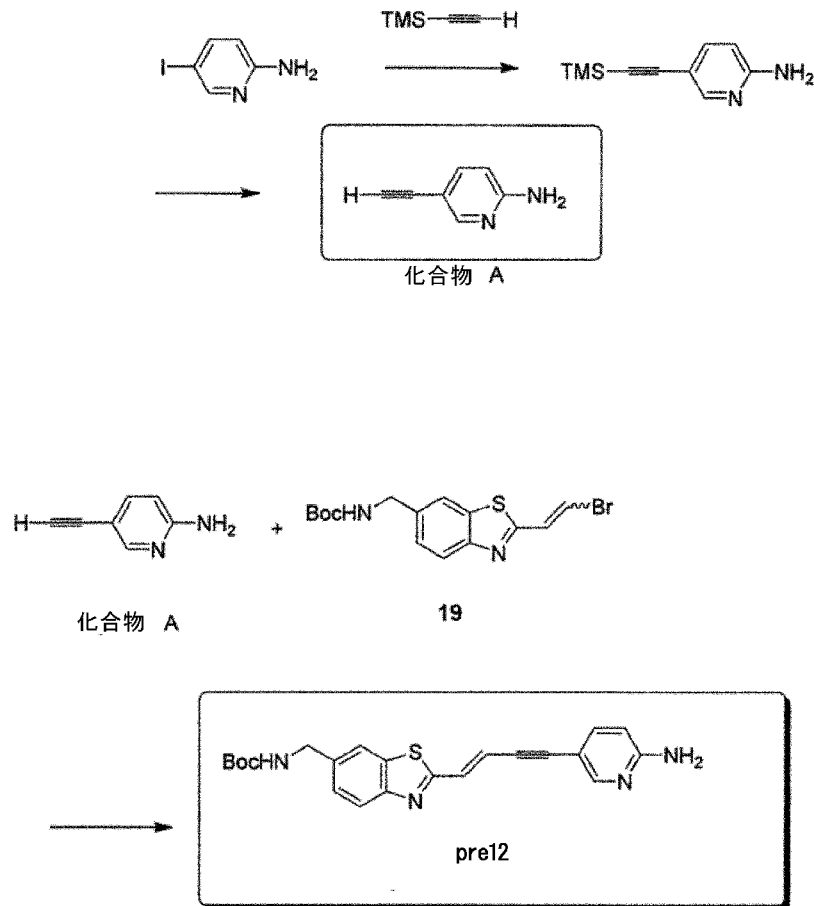
J=8.8Hz, 1H), 7.53(dd, J=8.4Hz, 2.0Hz), 7.26(d, J=2.4Hz, 1H), 7.16(d, J=16.0Hz, 1H), 6.98(dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 6.73(d, J=16.0Hz, 1H), 6.47(dd, J=8.4Hz, 0.4Hz), 4.70(s, 2H), 1.01(s, 9H), 0.23(s, 6H)

[0259] (合成実施例34)

((E)-tert-ブチル (2-(4-(6-アミノピリジン-3-イル)ブタ-1-エン-3-イニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)メチルカルバマート (pre12) の合成)

pre12を下記合成スキームに従って合成した。

[化66]



[0260] 2-アミノ-5-エチニルピリジン (化合物 A) を、2-アミノ-5-ヨードピリジンから、上記スキームに示すように合成した。

[0261] 2-アミノ-5-エチニルピリジン (化合物 A) (0.14g, 1.2mmol) と2-((E)-2-ブromoエテニル)-6-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)ベンゾチア

ゾール (0.22g, 0.60mmol) から、上記合成実施例 3 3 の工程 5 と同様の手順で標題化合物を得た (181.7mg, 0.447mmol)。

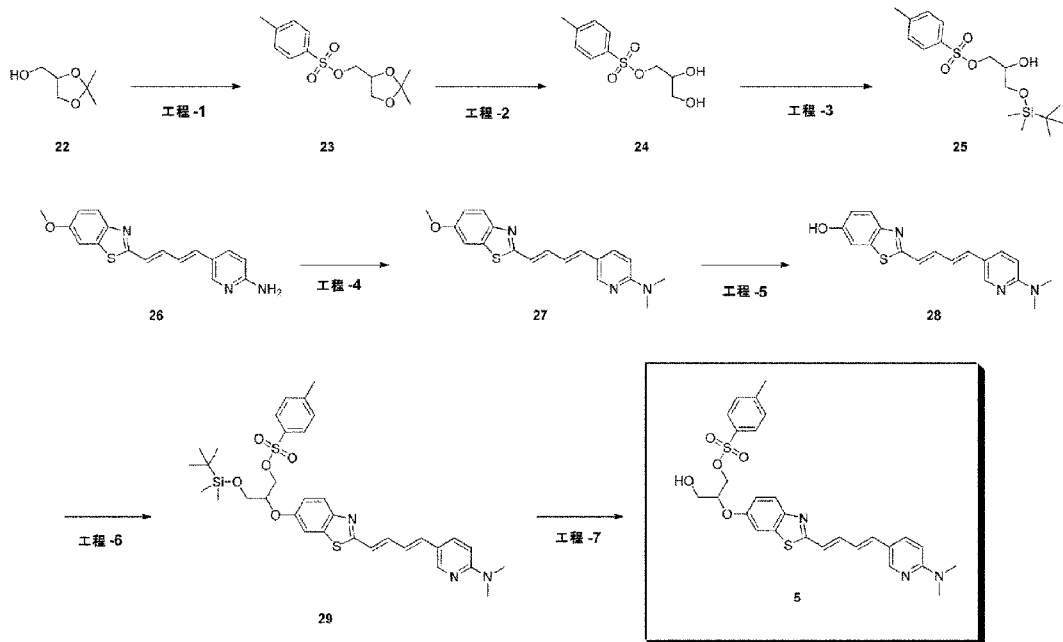
Pre12 :  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8.25(d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.94(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.77(br s, 1H), 7.53(dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2.4Hz, 1H), 7.39(br d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.17(d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 6.83(d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 6.47(dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 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)

[0262] (合成実施例 3 5 - 1)

(2-(2-((1E,3E)-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1,3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)-2-ヒドロキシメチル-エチル 4-メチルベンゼンスルホナートの合成)

[化67]

#### 合成スキーム



[0263] (工程 1 : 化合物 (23) の合成)

アルゴン雰囲気下、2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-メタノール (22) (1322mg, 10.0mmol) のジクロロメタン溶液(10mL) にピリジン(7910mg, 100.0mm

ol)を加え氷冷した後、p-トルエンスルホニルクロリド(2860mg, 15.0mmol)及びN,N-ジメチルアミノピリジン(12mg, 0.10mmol)を加え攪拌した。原料の消失後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去することにより標題化合物(23)を2560mg得た。

[0264] (工程2: 化合物(24)の合成)

化合物(23)(1432mg, 5.00mmol)のメタノール溶液(7.5mL)に4N塩酸/ジオキサン(2.5mL)を加え攪拌した。原料の消失後、反応液を減圧下留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘプタン/酢酸エチル = 1/4 → 酢酸エチル)で精製することにより標題化合物(24)を1027mg得た。

[0265] (工程3: 化合物(25)の合成)

アルゴン雰囲気下、化合物(24)(985mg, 4.00mmol)のテトラヒドロフラン溶液(4.0mL)にイミダゾール(272mg, 4.00mmol)を加え氷冷した。反応液にt-ブチルジメチルクロロシラン(603mg, 4.00mmol)のテトラヒドロフラン溶液(4.0mL)を滴下した。原料の消失後、反応液に水を加え酢酸エチルで有機層を抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘプタン/酢酸エチル = 7/1 → 4/1)で精製することにより標題化合物(25)を1182mg得た。

[0266] (工程4: 化合物(27)の合成)

アルゴン雰囲気下、化合物(26)(前回の試製報告書で合成)(696mg, 2.25mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(11mL)を氷冷した後、水素化ナトリウム(60%オイル, 360mg, 9.00mmol)を添加した。反応液を室温まで昇温し30分攪拌した。反応液を氷冷し、ヨウ化メチル(1277mg, 9.00mmol)を添加した後、反応液を室温まで昇温した。原料の消失後、反応液を水に加えて攪拌し沈殿物をろ取した。ろ物をカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム→クロロホルム/メタノール = 99/1)で精製することにより標題化合物(2

7) を554mg得た。

[0267] (工程5：化合物(28)の合成)

アルゴン雰囲気下、化合物(27) (550mg, 1.63mmol)のジクロロメタン溶液(13mL)を $-70^{\circ}\text{C}$ まで冷却した後、三臭化ホウ素(1.0Mジクロロメタン溶液, 16.3mL, 16.30mmol)を滴下した。反応液を $9^{\circ}\text{C}$ まで昇温し、終夜攪拌した。反応液を氷冷し、水酸化ナトリウム水溶液を加え中和した後、有機層を減圧下留去した。沈殿物をろ取り、水で洗浄した後、減圧下乾燥することにより標題化合物(28)を484mg得た。

[0268] (工程6：化合物(29)の合成)

アルゴン雰囲気下、化合物(28) (323mg, 1.00mmol)のテトラヒドロフラン溶液(10.0mL)に化合物(25) (721mg, 2.00mmol)及びトリフェニルホスフィン(525mg, 2.00mmol)を加え氷冷した。反応液にアゾジカルボン酸ジイソプロピル(404mg, 2.00mmol)を滴下した。反応液を室温に昇温し、終夜攪拌した後、反応液を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘプタン/酢酸エチル = 3/1  $\rightarrow$  1/2)で精製することにより標題化合物(29)を270mg得た。

[0269] (工程7：化合物(5)の合成)

化合物(29) (200mg, 0.30mmol)のテトラヒドロフラン溶液(4.5mL)に4N塩酸/ジオキサン(1.5mL)を加え攪拌した。原料の消失後、反応液を氷冷し、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、反応液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘプタン/酢酸エチル = 1/1  $\rightarrow$  1/4)で精製することにより標題化合物(5)を134mg得た。

化合物(5) :  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 8.21(d,  $J=2.29\text{Hz}$ , 1H), 7.79(dd,  $J=9.16\text{Hz}$ ,  $2.29\text{Hz}$ , 1H), 7.75(d,  $J=9.16\text{Hz}$ , 1H), 7.73(d,  $J=8.24\text{Hz}$ , 2H), 7.52(d,  $J=2.75\text{Hz}$ , 1H), 7.39(d,  $J=8.24\text{Hz}$ , 2H), 7.31(dd,  $J=14.78\text{Hz}$ ,  $10.08\text{Hz}$ , 1H), 6.85–7.06(m, 4H), 6.70(d,  $J=9.16\text{Hz}$ , 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)

[0270] (合成実施例 35-2)

3-(2-((1E,3E)-4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1,3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロピル 4-メチルベンゼンスルホナート (pre21) の合成

上記合成実施例 35-1 と同様の方法により、pre21 を合成することができる。

[0271] (合成実施例 36)

(E)-3-(2-(4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1-エン-3-イニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロピル 4-メチルベンゼンスルホナート (pre22) の合成

上記合成実施例 22~25 と類似の方法により、合成することができる。

[0272] (合成実施例 37)

tert-ブチル 5-((1E,3E)-4-(6-(エトキシメトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1,3-ジエニル)-6-ニトロピリジン-2-イル(メチル)カルバマート (pre23) の合成

上記合成実施例 22~25 と類似の方法により、合成することができる。

[0273] (合成実施例 38)

(E)-tert-ブチル 5-(4-(6-(エトキシメトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-3-エン-1-イニル)-6-ニトロピリジン-2-イル(メチル)カルバマート (pre24) の合成

上記合成実施例 22~25 と類似の方法により、合成することができる。

[0274] (合成実施例 39)

tert-ブチル 5-((1E,3E)-4-(5-(エトキシメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)ブタ-1,3-ジエニル)-6-ニトロピリジン-2-イル(メチル)カルバマート (pre25) の合成

上記合成実施例 22~25 と類似の方法により、合成することができる。

## [0275] (合成実施例 4 0)

(E)-tert-ブチル 5-(4-(5-(エトキシメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)ブタ-3-エン-1-イニル)-6-ニトロピリジン-2-イル(メチル)カルバマート (pre26) の合成

上記合成実施例 2 2 ~ 2 5 と類似の方法により、合成することができる。

## [0276] (放射性同位体標識化合物の合成)

(合成実施例 4 1)

(4-((1E, 3E)-4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1, 3-ジエニル)-N-[<sup>11</sup>C]メチル-N-メチルアニリン ([<sup>11</sup>C]PBB1) の合成)

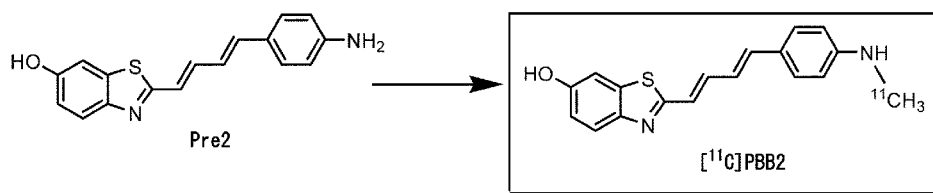
下記合成実施例 4 2 及び 4 3 に示す方法と同様の方法により、[<sup>11</sup>C]PBB1 を合成した。

## [0277] (合成実施例 4 2)

(2-((1E, 3E)-4-(4-[<sup>11</sup>C]メチルアミノ)フェニル)ブタ-1, 3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール ([<sup>11</sup>C]PBB2) の合成)

[化68]

合成スキーム



[0278] [<sup>11</sup>C]メチルトリフラートを、室温で、2-((1E, 3E)-4-(4-アミノフェニル)ブタ-1, 3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール (pre2) (0.5~0.8 mg) を含むアセトン(500 mL)溶液に加えた。窒素雰囲気下、80°Cでアセトンを除去し、70%アセトニトリル水溶液(800 μL)を加えた。混合液を、HPLC精製用容器に移した (HPLC: CAPCELL PAK C18カラム, 10 mm×250 mm, SHISEIDO; 移動相, アセトニトリル/水/トリエチルアミン = 700/300/1, 6 mL/分)。[<sup>11</sup>C]PBB2に相当する画分を、エタノール(300 μL)中、25%アスコルビン酸(100 μL)

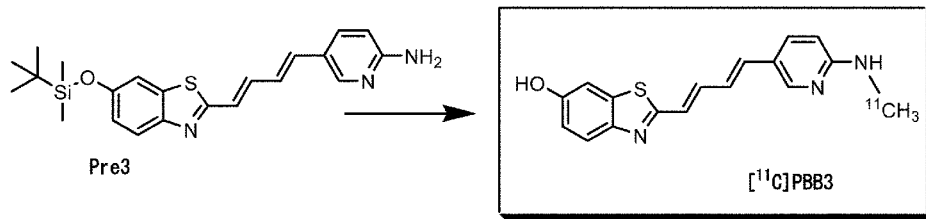
及びTween80(75  $\mu$ L)を含むフラスコに回収し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を、生理食塩水(3 mL, pH 7.4)に溶解し、注射溶液として、 $[^{11}\text{C}]$ PBB2 (640-1340 GBq)を得た。

[0279] (合成実施例 4 3)

(2-((1E, 3E)-4-(6-([ $^{11}\text{C}$ ]メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1,3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール ( $[^{11}\text{C}]$ PBB3)の合成)

[化69]

合成スキーム



[0280] ヨード $[^{11}\text{C}]$ メタンを、室温で、5-((1E, 3E)-4-(6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1,3-ジエニル)ピリジン-2-アミン (pre3) (1.5~2 mg)及び水酸化カリウム (10 mg)を含むDMSO (300  $\mu$ L)溶液に加えた。反応混合液を、125 $^{\circ}\text{C}$ に加熱し、5分間、維持した。反応容器を冷却後、テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド水和物(5 mg)の水溶液(600  $\mu$ L)を加え、保護基を除去した。その後、HPLC溶媒(500  $\mu$ L)を加えた。混合液を、HPLC精製用容器に移した (HPLC: CAPCELL PAK C18カラム, 10 mm $\times$ 250 mm, アセトニトリル/50 mMギ酸アンモニウム = 4/6, 6 mL/分)。 $[^{11}\text{C}]$ PBB3に相当する画分を、エタノール(300  $\mu$ L)中、25%アスコルビン酸(100  $\mu$ L)及びTween80(75  $\mu$ L)を含むフラスコに回収し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を、生理食塩水(3 mL, pH 7.4)に溶解し、注射溶液として、 $[^{11}\text{C}]$ PBB3 (970-1990 GBq)を得た。

[0281] (合成実施例 4 4)

(2-((1E, 3E)-4-(6-([ $^{11}\text{C}$ ]メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1,3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-5,6-ジオール ( $[^{11}\text{C}]$ PBB4)の合成)

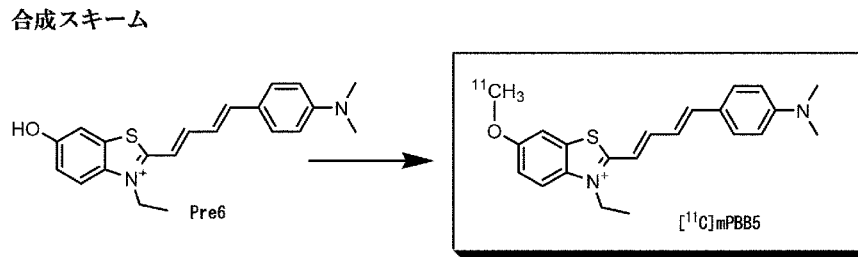
上記合成実施例 4 2 及び 4 3 に示す方法と同様の方法により、 $[^{11}\text{C}]$ PBB4を

合成した。

[0282] (合成実施例 4 5)

(2-((1E, 3E)-4-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)ブタ-1,3-ジエニル)-3-エチル-6-[<sup>11</sup>C]メトキシベンゾ[d]チアゾール-3-イウム ([<sup>11</sup>C]mPBB5)の合成)

[化70]



[0283] ヨード[<sup>11</sup>C]メタンを、-15℃で、2-((1E, 3E)-4-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)ブタ-1,3-ジエニル)-3-エチル-6-ヒドロキシベンゾ[d]チアゾール-3-イウム (pre6) (0.8~0.9 mg)及び水素化ナトリウム (0.3 mg)を含むDMF (300 μL)溶液に加えた。反応混合液を、80℃に加熱し、5分間、維持した。60%メタノール水溶液 (800 μL)を加え、HPLC精製用容器に移した (HPLC: CAPCELL PA K C18カラム, 10 mm×250 mm, 移動層, メタノール/水/トリフルオロ酢酸 = 600/400/0.1, 4 mL/分)。[<sup>11</sup>C]mPBB5に相当する画分を、エタノール(300 μL)中、25%アスコルビン酸(100 μL)及びTween80(75 μL)を含むフラスコに回収し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を、生理食塩水(3 mL, pH 7.4)に溶解し、注射溶液として、[<sup>11</sup>C]mPBB5 (300-560 GBq)を得た。

[0284] (合成実施例 4 6)

((E)-2-(4-(4-(N-[<sup>11</sup>C]メチル-N-メチルアミノ)フェニル)ブタ-1-エン-3-イニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール ([<sup>11</sup>C]PBB2.1)の合成)

上記合成実施例 4 2 及び 4 3 に示す方法と同様の方法により、Pre7から[<sup>11</sup>C]PBB2.1を合成した。

[0285] (合成実施例 4 7)

((E)-2-(4-(4-( [<sup>11</sup>C]メチルアミノ)フェニル)ブタ-1-エン-3-イニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール ([<sup>11</sup>C]PBB2.2)の合成)

上記合成実施例 4 2 及び 4 3 に示す方法と同様の方法により、Pre8から<sup>11</sup>C]PBB2.2を合成した。

[0286] (合成実施例 4 8)

((E)-2-(4-(6-(N-<sup>11</sup>C)メチル-N-メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1-エン-3-イニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール (<sup>11</sup>C]PBB3.1) の合成)

上記合成実施例 4 2 及び 4 3 に示す方法と同様の方法により、<sup>11</sup>C]PBB3.1を合成した。

[0287] (合成実施例 4 9)

((E)-2-(4-(6-(<sup>11</sup>C)メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1-エン-3-イニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール (<sup>11</sup>C]PBB3.2) の合成)

上記合成実施例 4 2 及び 4 3 に示す方法と同様の方法により、Pre11から<sup>11</sup>C]PBB3.2を合成した。

[0288] (合成実施例 5 0)

((E)-5-(4-(6-(アミノメチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-3-エン-1-イニル)-N-<sup>11</sup>C)メチルピリジン-2-アミン (<sup>11</sup>C]PBB3.2N) の合成)

上記合成実施例 4 2 及び 4 3 に示す方法と同様の方法により、Pre12から<sup>11</sup>C]PBB3.2Nを合成した。

[0289] (合成実施例 5 1)

(2-((1E, 3E)-4-(4-アミノフェニル)ブタ-1, 3-ジエニル)-6-<sup>11</sup>C)メトキシベンゾ[d]チアゾール-5-オール (<sup>11</sup>C]Core1-4) の合成)

上記合成実施例 4 5 に示す方法と同様の方法により、<sup>11</sup>C]Core1-4を合成した。

[0290] (合成実施例 5 2)

(N-(4-((1E, 3E)-4-(5-メトキシ-6-<sup>11</sup>C)メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1, 3-ジエニル)フェニル)アセトアミド (<sup>11</sup>C]Core1-5) の合成)

上記合成実施例 4 5 に示す方法と同様の方法により、<sup>11</sup>C]Core1-5を合成した。

[0291] (合成実施例 5 3)

(3-(4-((1E, 3E)-4-(5-メトキシ-6-[<sup>11</sup>C]メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1, 3-ジエニル)フェニルアミノ)プロパン-1-オール ([<sup>11</sup>C]Core1-11) の合成)

上記合成実施例 4 5 に示す方法と同様の方法により、[<sup>11</sup>C]Core1-11を合成した。

[0292] (合成実施例 5 4)

(4-((1E, 3E)-4-(5-メトキシ-6-[<sup>11</sup>C]メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1, 3-ジエニル)-N-イソプロピルアニリン ([<sup>11</sup>C]Core1-15) の合成)

上記合成実施例 4 5 に示す方法と同様の方法により、[<sup>11</sup>C]Core1-15を合成した。

[0293] (合成実施例 5 5)

(4-((1E, 3E)-4-(5-メトキシ-6-[<sup>11</sup>C]メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1, 3-ジエニル)-N-(ヘプタ-1, 6-ジエン-4-イル)アニリン ([<sup>11</sup>C]Core1-20) の合成)

上記合成実施例 4 5 に示す方法と同様の方法により、[<sup>11</sup>C]Core1-20を合成した。

[0294] (合成実施例 5 6)

(N-(5-((1E, 3E)-4-(5-メトキシ-6-[<sup>11</sup>C]メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1, 3-ジエニル)ピリジン-2-イル)アセトアミド ([<sup>11</sup>C]Core2-9) の合成)

上記合成実施例 4 5 に示す方法と同様の方法により、[<sup>11</sup>C]Core2-9を合成した。

[0295] (合成実施例 5 7)

(3-(5-((1E, 3E)-4-(5-メトキシ-6-[<sup>11</sup>C]メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1, 3-ジエニル)ピリジン-2-イルアミノ)プロパン-1-オール ([<sup>11</sup>C]Core2-10) の合成)

上記合成実施例 4 5 に示す方法と同様の方法により、[<sup>11</sup>C]Core2-10を合成した。

## [0296] (合成実施例 5 8)

(N,N-ジアリル-5-((1E,3E)-4-(5-メトキシ-6-[<sup>11</sup>C]メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1,3-ジエニル)ピリジン-2-アミン ([<sup>11</sup>C]Core2-14) の合成)

上記合成実施例 4 5 に示す方法と同様の方法により、[<sup>11</sup>C]Core2-14を合成した。

## [0297] (合成実施例 5 9 - 1)

(1-[<sup>18</sup>F]フルオロ-2-(2-((1E,3E)-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1,3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)-ヒドロキシメチル-エタン ([<sup>18</sup>F]F0-PBB3類似体) の合成)

F0-PBB3類似体の合成中間体 (表 2 参照) から、[<sup>18</sup>F]F0-PBB3類似体を合成することができる。

## [0298] (合成実施例 5 9 - 2)

(1-[<sup>18</sup>F]フルオロ-3-(2-((1E,3E)-4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1,3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)プロパン-2-オール ([<sup>18</sup>F]F0-PBB3) の合成)

Pre21から、[<sup>18</sup>F]F0-PBB3を合成することができる。

## [0299] (合成実施例 6 0)

((E)-1-[<sup>18</sup>F]フルオロ-3-(2-(4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1-エン-3-イニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)プロパン-2-オール ([<sup>18</sup>F]F0-PBB3.2) の合成)

Pre22から、[<sup>18</sup>F]F0-PBB3.2を合成することができる。

## [0300] (合成実施例 6 1)

(2-((1E,3E)-4-(2-[<sup>18</sup>F]フルオロ-6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1,3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール ([<sup>18</sup>F]F1-PBB3) の合成)

Pre23から、[<sup>18</sup>F]F0-PBB3.2を合成することができる。

## [0301] (合成実施例 6 2)

((E)-2-(4-(2-[<sup>18</sup>F]フルオロ-6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1-エ

ン-3-イニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール ( $[^{18}\text{F}]$ F1-PBB3.2) の合成)

Pre24から、 $[^{18}\text{F}]$ F1-PBB3.2を合成することができる。

[0302] (合成実施例 6 3)

(2-((1E, 3E)-4-(2- $[^{18}\text{F}]$ フルオロ-6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1, 3-ジエニル)ベンゾフラン-5-オール ( $[^{18}\text{F}]$ F1-PBBf3) の合成)

Pre25から、 $[^{18}\text{F}]$ F1-PBBf3を合成することができる。

[0303] (合成実施例 6 4)

((E)-2-(4-(2- $[^{18}\text{F}]$ フルオロ-6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1-エン-3-イニル)ベンゾフラン-5-オール ( $[^{18}\text{F}]$ F1-PBBf3.2) の合成)

Pre26から、 $[^{18}\text{F}]$ F1-PBBf3.2を合成することができる。

[0304] (合成実施例 6 5)

(2-((1E, 3E)-4-(6-(N- $[^{11}\text{C}]$ メチル-N-メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1, 3-ジエニル)キノリン-6-オール ( $[^{11}\text{C}]$ PBQ3.0) の合成)

上記合成実施例 4 2 及び 4 3 に示す方法と同様の方法により、 $[^{11}\text{C}]$ PBQ3.0を合成した。

[0305] (合成実施例 6 6)

(2-((1E, 3E)-4-(6-( $[^{11}\text{C}]$ メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1, 3-ジエニル)キノリン-6-オール ( $[^{11}\text{C}]$ PBQ3) の合成)

上記合成実施例 4 2 及び 4 3 に示す方法と同様の方法により、 $[^{11}\text{C}]$ PBQ3を合成した。

[0306] (合成実施例 6 7)

(E)-2-(4-(6-(N- $[^{11}\text{C}]$ メチル-N-メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1-エン-3-イニル)キノリン-6-オール ( $[^{11}\text{C}]$ PBQ3.1) の合成)

上記合成実施例 4 2 及び 4 3 に示す方法と同様の方法により、 $[^{11}\text{C}]$ PBQ3.1を合成した。

[0307] (合成実施例 6 8)

((E)-2-(4-(6-( $[^{11}\text{C}]$ メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1-エン-3-イニル)キノリン-6-オール ( $[^{11}\text{C}]$ PBQ3.2) の合成)



上記合成実施例4 2及び4 3に示す方法と同様の方法により、 $[^{11}\text{C}]$ PBQ3.2を合成した。

[0308] (生物学的実施例)

(化合物及び試薬)

BSB及びFSBを、Doujindo社から購入した。PIB及びFDDNPを、ABX社から購入した。ジメチルアミノ-スチリル-ベンゾチアゾール及びチオフラビン-Tを、Sigma-Aldrich社から購入した。チオフラビン-Sを、Waldeck社から購入した。BF-227、BF-158、THK523、及びBF-189 (N-メチル-4-[6-(キノリン-2-イル)ヘキサ-1,3,5-トリエニル]アニリン)は、東北大学から提供を受けた。PBB5、BT A-1、BF-170、及びクルクミンを含む他の $\beta$ シート結合化合物を、Sigma-Aldrich社から購入した。シアニン、ピリジン、ピリジニウム、ベンゾチアゾール、オキサジン、チオニン、及びポリフェノールを含む潜在的アミロイドリガンドを、商業的に購入した。ジメチルスルホキシド (DMSO) を、Sigma-Aldrich社から購入した。他の化学試薬を商業的に購入した。

[0309] (動物モデル)

マウスプリオンタンパク質プロモーター(PrP)により駆動される、FTDP-17 P301S変異を有する、ヒトT34 (N-末端挿入1個を有する4リピートタウアイソフォーム) ヘテロTgマウス (PS19マウスともいう) を、ペンシルバニア大学から提供を受けた。、PS19マウスをC57BL/6バックグラウンドに戻し交配した。PS19マウスは、Yoshiyama, Y. et al. Synapse loss and microglial activation precede tangles in a P301S tauopathy mouse model. Neuron 53, 337-351 (2007). を参照されたい。全てのマウスを、「National Research Council's Guide for the Care and Use of Laboratory Animals」及び本発明者らの施設ガイドラインに従って管理及び取扱いを行った。本動物実験プロトコルは、放射線医学総合研究所の動物実験委員会 (Animal Ethics Committees) により認証されている。

[0310] (解剖脳組織)

死後ヒト脳を、アルツハイマー病 (AD) 患者、ピック病患者、進行性核上

性麻痺患者、大脳皮質基底核変性症患者、及びユビキチン陽性タウ陰性封入体を有する前頭側頭葉変性症患者に対して行われた剖検から得た。組織を10%中性緩衝ホルマリンに固定し、パラフィンブロックに埋め込んだ。また、マウスから脳を採取し、4%パラホルムアルデヒドを含むリン酸緩衝液に固定した。当該組織サンプルを、30%スクロースを含むリン酸緩衝液で凍結保護し、クリオスタット(HM560; Carl Zeiss)内でスライスした。

[0311] (生物学的実施例1)

(インビトロにおける蛍光定量的結合アッセイ)

A $\beta$ 40線維を、合成ペプチド (Peptide Institute) を37°Cで72時間インキュベートすることにより得た。組換えT40タンパク質を、0.1 mg/mlヘパリンとともに、37°Cで72時間インキュベートすることにより繊維化した。合成A $\beta$ ペプチド (Peptide Institute) を、リン酸緩衝生理食塩水(PBS; pH 7.4)に、最終濃度が100  $\mu$ Mとなるように溶解し、37°Cで72時間インキュベートした。得られた溶液を、50  $\mu$ Mに希釈し、等量の化合物 (0~0.5mM、1% DMSOを含むPBS) を加えた。37°Cで1時間反応させた後、サンプルを、マイクロプレート分光計(Safire; Tecan)で評価した。ヒトT40を、大腸菌DE3株に発現させ、精製し、30 mM Tris-HCl緩衝液(pH 7.5)に対して透析した。逆相HPLCにより分離した組換えタウタンパク質(1 mg/ml)を、ヘパリン(0.1 mg/ml)を含む30 mM Tris-HCl緩衝液中、37°Cで72時間、自己重合させた。その後、タウ線維 (1  $\mu$ M) を、等量の本願発明の化合物と反応させ、A $\beta$ 40への結合分析と同様に評価した。蛍光定量的データについての結合飽和曲線及びパラメーター推定法を、Prismソフトウェア(GraphPad)を用いて行った。

[0312] (結果)

タウ病変に対するPBB1及びPBB 5の高い親和性は、試験チューブ内に構築したA $\beta$ 及びタウフィラメントを用いる蛍光分析により明らかにされた。

[表3]

表：合成A $\beta$ ペプチド及び組換えタウタンパク質会合体に対する蛍光及び結合特性

化合物	$\lambda_{ex}$ & $\lambda_{em}$ (nm)		EC <sub>50</sub> (nM)		EC <sub>50</sub> (A $\beta$ ) / EC <sub>50</sub> (タウ)
	A $\beta$ 40	T40	A $\beta$ 40	T40	
チオフラビン-T	445 & 495	445 & 485	1,463 $\pm$ 459	818 $\pm$ 231	1.8
PBB5	635 & 685	630 & 685	1,217 $\pm$ 850	126 $\pm$ 67	9.7
PBB1	440 & 565	515 & 565	4,109 $\pm$ 764	402 $\pm$ 352	10.2

表中、 $\lambda_{ex}$ 及び $\lambda_{em}$ は、A $\beta$ 40及びT40（441アミノ酸残基からなる最も長いタウアイソフォーム）重合体に結合した化合物の蛍光顕微鏡測定において、それぞれ、最適励起及び検出波長である。EC<sub>50</sub>（平均 $\pm$ SE）は、飽和点における最大の蛍光強度が半減を示す化合物の有効濃度である。T40原線維のEC<sub>50</sub>に対するA $\beta$ 40原線維のEC<sub>50</sub>の比を、表中の最も右側の欄に示した。

[0313]（生物学的実施例2）

（インビトロ及びエキソピボ蛍光顕微鏡測定、並びにエキソピボ多光子イメージング）

患者脳からの6 $\mu$ mのパラフィン切片、及びマウス脳の20 $\mu$ mの凍結切片を、室温で1時間、50%エタノールに溶解した10<sup>-3</sup>%の化合物（PIB、BF-158、FDDNP、BF-227、PBB1、PBB2、PBB3、PBB4、PBB5、クルクミン、FSB、チオフラビン-S、又はBF-189）で染色した。これらの化合物からの蛍光シグナルのイメージ画像を、非レーザー（BZ-9000; Keyence Japan）及び共焦点レーザー（FV-1000; Olympus）顕微鏡を用いて取り込んだ。共焦点イメージングにおいて、励起/発光波長(nm)を、各化合物について、次のように最適化した：405/420-520（PBB3、FSB、PIB、BF-227、BF-158、FDDNP、チオフラビン-S）、488/520-580（PBB2、PBB4）、515/530-630（PBB1、クルクミン）、及び635/645-720（PBB5、BF-189、DM-POTEB）。続いて、試験サンプル及び隣接する切片を、抗原賦活化のためにオートクレーブで処理し、AT8（Endogen）、及び抗A $\beta$ N3(pE)（ピログルタミル化A $\beta$ 3-x）ポリクローナル抗体で免疫染色し、該顕微鏡を用い

て解析した。エキソビボイメージングのために、10~12月齢のPS19及び非Tg WTマウスを、1.5% (v/v)イソフルランで麻酔し、1 mg/kg PBB1~4、0.1 mg/kg PBB5、又は10mg/kg FSBを、尾静脈に投与した。投与60分後に該マウスを断頭した。脳及び脊髄組織をサンプリングし、クリオスタット(HM560)内で10 $\mu$ m厚さの薄片にカットした。該切片を顕微鏡を用いてイメージ化し、FSB又はAT8で標識して、再び顕微鏡で画像を得た。

[0314] エキソビボ多光子イメージングを、以下のように行った。PS19マウスに、20% DMSOを含む100 $\mu$ l生理食塩水に溶解した1 mg/kg PBB2及びPBB4を静脈内注射し、投与60分後に脳及び脊髄を摘出した。その後、脊髄サンプルを、多光子レーザー受光イメージングシステムを用い、パルスレーザー(Mai Tai; Spectra-Physics)から800nm励起で生じる2光子蛍光により試験した。検出波長を、540~590 nmとした。

[0315] (結果)

図1及び図2に、老人斑及びタウ病変を含むAD脳、及びタウ凝集により特徴付けられるが老人斑を欠く非ADタウオパチー脳切片の蛍光画像を示す。PBB1~5は、AD脳において、NFT、neuropil threads、及び老人斑周囲の神経突起(plaque neurite)を強く標識し(図1)、かつピック病におけるピック球(Pick bodies)並びに進行性核上性麻痺(PSP)及び大脳皮質基底核変性症(CBD)における神経及びグリア線維性病変などの非ADタウオパチーのタウ凝集体も強く標識した(図2)。一方で、PBB1~5以外の化合物では、それらの標識は不十分であった(図1及び図2)。なお、従来のアミロイド色素チオフラビン-S及びFSBは、血液脳関門を通過することが困難であることが知られている(Zhuang, Z.P.らの文献. Radioiodinated styrylbenzenes and thioflavins as probes for amyloid aggregates. J. Med. Chem. 44, 1905-1914 (2001).)。

[0316] 図3Aに、PBB1~5を用いたPS19マウスにおけるNFT様タウ封入体のインビトロ及びエキソビボ標識の結果を示す。非ADタウオパチー脳のタウ病変の蛍光標識の結果と同様に、PS19マウスの脳幹及び脊髄中のNFT様封入体は、PBB1

～5により明確に認識されたが、これまでPETイメージングに使用されていた他の化合物では認識されなかった（図3Aのa）。エキソビボにおける標識において、FSBは、PS19マウスのタウ蓄積物への結合が見られた（図3Aのb）が、そのためには多くの投与量が必要であった。これらの観察結果と一致して、エキソビボサンプルの2光子レーザースキニング蛍光顕微鏡検査の結果は、PS19マウスの脊髄ブロックが、PBB2及びPBB4で標識されたことを示した（図3Aのb最下段）。上記に示すこれらの結果は、PBB化合物が、血液脳関門及び細胞膜を十分に透過可能であることを示している。

他の化合物についても、上記で説明したPBB1～5に対して行った実験と同様のインビトロ実験を行い、同じ結果を得た。当該結果を図3Bに示す。

[0317] (生物学的実施例3)

(マウス生体におけるタウ蓄積の非侵襲的近赤外蛍光イメージング)

[0318] (インビボ及びエキソビボパルスレーザー走査イメージング)

イソフルランで麻酔した12月齢の非Tg WT及びタウTgマウスの非侵襲的スキキャンを、小動物用蛍光イメージング装置 (small animal-dedicated optical imager (eXplore Optix; ART)) を用いて行った。蛍光を、635-nmパルスレーザーダイオード(レーザー出力, 25~125 mW、各実験により調節; レーザー繰り返し割合, 80 MHz; パルス幅 ~100 ps)により生じさせ、650-nmロングパスフィルター及び高速応答光電子増倍管で検出した。各実験毎に、頭部上面と検出器との間の距離を、土台の精密垂直移動及び側面カメラにより一定に保持した。マウスに、20% DMSOを含む100  $\mu$ lに溶解した0.1 mg/kg PBB5を静脈内注射し、マウス頭部を、1.0 mmのステップ幅及びスキキャン位置あたり0.1~0.3秒のTPSF積分時間(各スキキャン毎に最適化)でスキキャンした。ダイナミックイメージは、240分に渡って実施し、ベースライン(投与前)、及び注射後5、10、15、30、45、60、90、120、180、240、300、及び360分での複数スキキャンで構成される。蛍光強度は、レーザー出力及び積分時間により、各スキキャン間で標準化した。各スキキャン位置に対し、TPSF曲線を得て、指数曲線に適合する時間定数を見積もった。また、ROI-ベース分析を、前頭葉、脳幹

、及び頸髄に相当する頭部において行った。これらの動物の脳を、インビボアッセイ後に摘出し、4%パラホルムアルデヒドで固定し、20 $\mu$ m厚の凍結切片を、FSB及びAT8で染色した。

[0319] (結果)

図4 aは、インビボレーザー近赤外蛍光画像を示す。基準自己蛍光シグナル(中央パネル)を、剃毛した非Tg WTマウス頭部の可視光(左パネル)画像上に重ねた。前頭皮質(FC)、脳幹(BS)、及び頸髄(SC)の位置に楕円形関心領域(ROI)を設定した(右パネル)。図4 bは、12月齢のWTマウス(上段)及びPS19マウス(下段)における、PBB5(0.1 mg/kg)の静脈内投与前、30分後、及び240分後の蛍光強度マップを示す。強度マップは、PBB5注射30後のFC ROI値により標準化した。近赤外蛍光は、PBB5の投与直後に顕著に増加し、30分で、PS19マウスの脳幹及び脊髄ROIにおける蛍光強度は、WTマウスにおける強度を超えた。また、240分以上でも、PS19マウスの脳幹及び脊髄に、PBB5シグナルが観察された。

[0320] 図4 c~eは、WTマウス(白:n=7)及びPS19マウス(黒:n=7)の、FCに対するBS(c)及びSC(d)ROIの蛍光強度比を示す。この比は、WTマウスよりもPS19マウスで有意に大きかった(図4 c及びd:2-way, repeated-measures ANOVA(時間,  $F(11, 132) = 17.6, p < 0.001$ ; 領域,  $F(1, 12) = 29.9, p < 0.001$ ; 遺伝子型,  $F(1, 12) = 23.6, p < 0.001$ ; 図4 e: \*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.01$ ; Bonferroni's post hoc analysis)。図4 fは、タウTgマウスの20- $\mu$ m組織切片の単位面積あたりのFSB陽性NFT様病変の数に対する、240分でのSC及びBS対FC比の散布図を示す。240分でのPS19マウスのFCに対するSCの比は、脳のFSB染色により評価されたNFT様タウ病変と有意に相関関係があった(図4 f)。これは、この比がタウ蓄積のインビボ指標として、光学的測定に使用できることの根拠となる。

[0321] 図4 gは、11月齢のWTマウス(上段)及びPS19マウス(下段)における、PBB5の静脈内注射120分後の蛍光強度(左)及び蛍光寿命(右)マップを示す。タウTgマウスのBS及びSC ROIが、WTマウスと比較して、蛍光寿命の延長を

示した(矢印)。WT及びTgマウスのFC ROIにおいて、蛍光強度は顕著に増大したが、この蛍光寿命は大きく変化しなかった。図4 hは、11月齢WTマウス及びTgマウスの注射120分後のSC及びFCスポットのTPSF曲線を示す。WTデータと比較して、蛍光減衰の明らかな遅延が、Tg SCにおいて観察された。

[0322] 図4 iは、WTマウス(白; n = 7)及びTgマウス(黒; n = 7)の注射120分後のFC、BS、及びSC ROIにおける平均蛍光寿命を示す(\*:  $p < 0.05$ ; 2-way repeated-measures ANOVA with Bonferroni's post hoc analysis)。図4 jは、Tgマウスの20  $\mu\text{m}$ 厚の組織切片における単位面積あたりのFSB陽性NFT様病変の数に対する、注射120分後のBS及びSC ROIにおける蛍光寿命時間の散布図を示す。PS19マウスの脳幹及び脊髄における平均蛍光寿命は、非Tg WTマウスのものと比較して有意に増加し、BS及びSC ROIにおいて、NFT病変の数と有意に相関関係があった。TPSF曲線は、未結合及び非特異的結合した短い蛍光寿命を有する化合物、及び原線維の成長に依存して延長された蛍光寿命を有するタウ病変結合化合物のシグナルから構成されると考えられるので、この曲線の指数関数当てはめにより得られる時間定数は、タウ凝集体の蓄積量に対する妥当な指標として有用である。

[0323] (生物学的実施例4)

(インビボ2光子レーザースキニング蛍光顕微鏡検査)

12月齢のWT及びPS19マウスを、1.5% (v/v)イソフルランで麻酔し、胸椎を椎弓切除した。カバーガラスを脊髄組織上に置き、脊柱をNarishige STS-A脊髄クランプ及びMA-6N頭部固定アダプターで固定した。12 mg/kgのスルホローダミン101 (MP Biomedicals)を、腹腔内投与し、15分後に、1 mg/kg PBB3を静脈内投与し、生体2光子蛍光イメージングを行った。PBB3及びスルホローダミン101に対する検出波長を、それぞれ、500~550 nm及び573~648 nmとした。

[0324] (結果)

図5に、リアルタイム2光子レーザースキニング画像を示す。PBB3注射から3秒以内に、PBB3のシグナルが、スルホローダミン101であらかじめ標識し

た血管内に現れ、次の5分で、当該シグナルは、血管から脊髄組織に拡散した(図5 a~f)。その後、拡散されたPBB3は、未結合のものは脊髄組織から排出されたが、同時にタウ封入体に対する明確な結合を示していた(図5 g及びh、くさび形印)。一方で、WTマウスにおいては、このような結合化合物由来のシグナルは観察されなかった。この結果は、PBB3が、血液脳関門を通過して、脳内のタウ沈着物を迅速に標識することを示している。

[0325] (生物学的実施例5)

(放射性標識化合物によるPS19マウスにおけるタウ病変のオートラジオグラフィ及びPETイメージング)

(インビトロオートラジオグラフィ)

12~15月齢の非Tg WT及びPS19マウスを断頭し、脳を凍結させ、クリオスタット(HM560)内で厚さ20  $\mu\text{m}$ の切片にスライスした。該切片を、スライドガラス(Matsunami Glass)上に載せ、分析まで $-80^{\circ}\text{C}$ で保存した。同様に、大脳皮質切片を、AD患者の脳から得た。組織切片を、20%エタノール及び $[^{11}\text{C}]$ PBB2、又は10%エタノール及び $[^{11}\text{C}]$ PBB3(37 MBq/L,  $\sim 1\text{ nM}$ )を含む250 mM Tris-HCl緩衝液(pH 7.4)中、室温で60分間、インキュベートした。非特異的結合を、10  $\mu\text{M}$ の非放射性リガンドの存在下で検出した。サンプルを $[^{11}\text{C}]$ PBB2又は $[^{11}\text{C}]$ PBB3と反応させ、それぞれ、20%又は10%エタノールを含む氷冷Tris-HCl緩衝液で、2分間、2回洗浄し、10秒間、氷水に浸した。その後、切片を温風下で乾燥させ、イメージングプレートに置いた(Fuji Film)。イメージングプレートを、BAS500システム(Fuji Film)でスキャンし、オートラジオグラムを得た(図6 Aのa)。

[0326] (エキソビボオートラジオグラフィ)

1~1.5% (v/v)イソフルラン混合気による麻酔下(流量2 ml/分)、12~15月齢の非Tg WT及びPS19マウスの尾静脈に、 $[^{11}\text{C}]$ PBB2又は $[^{11}\text{C}]$ PBB3( $\sim 37\text{ MBq}$ )を注射した。注射45分後に、マウスを断頭し、すぐに脳を摘出し、粉末ドライアイスで凍結させた。凍結させた脳組織を、クライオトロンにより厚さ20  $\mu\text{m}$ の切片に切った。その後、オートラジオグラムを得た(図6 Aのb)。ま



た、オートラジオグラフィー後のPS19マウス脳切片を、FBSで染色した。

[0327] (マウスのインビボPET (ポジトロン断層撮影法) イメージング)

PETスキャンは、0.851 mm厚で (中心間) 95枚のスライス、19.0cm体軸方向視野 (FOV)、及び7.6cm断面内FOVを提供する、microPET Focus 220動物スキャナー (Siemens Medical Solutions) を用いて行った。スキャン前に、9~15月齢のPS19及び非Tg WTマウスを、1.5% (v/v) イソフルランで麻酔した。エミッションスキャンは、 $[^{11}\text{C}]\text{PBB2}$  ( $28.3 \pm 10.3$  MBq)、 $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$  ( $29.7 \pm 9.3$  MBq)、又は $[^{11}\text{C}]\text{mPBB5}$  ( $32.8 \pm 5.9$  MBq)の静脈内注射直後に、90分間、3Dリストモード、エネルギーウィンドウ350-750 keVで行った。放射性化合物の注射及びスキャンは、該化合物の光ラセミ化を避けるように薄暗下で行った。全てのリストモードデータを、3Dサイノグラムにソートし、その後、Fourier-rebinningにより2Dサイノグラムに変換した (フレーム:  $10 \times 1$ ,  $6 \times 5$ , and  $5 \times 10$  分)。放射性化合物の注射後、30~60分、及び60~90分での加算平均イメージを、最大事後確率推定法による再構成 (maximum a posteriori reconstruction) により得た。また、ダイナミックイメージを、0.5-mmハニングフィルターを用いて、フィルター補正逆投影法により再構成した。関心体積 (Volume of interest (VOI)) を、MRIテンプレートを参照して、脳幹及び線条体を含む複数の解剖学的構造に、PMODイメージ分析ソフトウェア (PMOD Technologies) を用いて設定した。 $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ -PETスキャンを行った12月齢PS19 Tgマウスのサブグループに対して、 $[^{11}\text{C}]\text{Ac5216}$  ( $34.6 \pm 8.8$  MBq)の静脈内注射後90分に渡って、TSP0のダイナミックPETイメージングを行った。 $[^{11}\text{C}]\text{Ac5216}$ -PETスキャンは、 $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ -PETスキャンの1週間以内に行った。(図6Aのc)

[0328] (結果)

図6Aのaは、PS19及び非Tg WTマウスの小脳脳幹部及びAD前頭皮質のインビボオートラジオグラムを示す。 $[^{11}\text{C}]\text{PBB2}$ 及び $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ により、マウス脳幹及びAD灰白質における線維凝集体病変が、強く放射標識された。また、 $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ の結合は、非放射性PPB3の添加 ( $10 \mu\text{M}$ ) により、阻害された。図6Aのbは、PS19及び非Tg WTマウスのエキソビボオートラジオグラム、及びPS19脳

切片のFBS染色イメージ図を示す。矢印は、多くのタウ封入体を含む脳幹を示す。 $[^{11}\text{C}]$ PBB2及び $[^{11}\text{C}]$ PBB3により、PS19マウスの脳幹及び脊髄に含まれるタウ封入体が放射標識された。 $[^{11}\text{C}]$ PBB3は、より選択的に当該タウ封入体を放射標識した。

[0329] 図6Aのcは、 $[^{11}\text{C}]$ PBB3の静脈内投与60~90分後のダイナミックスキャンデータを平均して得た、矢状面及び冠状面PET画像、及びMRI画像を示す。矢印及びアスタリスクは、それぞれ、脳幹及び線条体を示し、くさび形印は、PS19マウスの内側脳幹内の強い放射標識を示す。図6Bのa及びbは、 $[^{11}\text{C}]$ PBB2投与60~90分後のダイナミックスキャンデータを平均して得た、矢状断PET画像を示す。PS19マウスのタウ病変をインビボにおいて可視化することに成功した。

[0330] 図6Aのdは、PETスキャン後にPS19マウスから摘出した脳の切片のFSB染色画像（矢状面（左パネル）及び冠状面（中央パネル）の画像、並びに線維性タウ封入体の高倍率像（右パネル））を示す。PETシグナルとPS19マウスのNFT様タウ封入体の局在が一致していることを示している。

[0331] 図6Aのeは、PS19マウス及びWTマウスの線条体（ST）及び脳幹（BS）における、時間-放射能曲線（左パネル）、並びに放射能のBS対ST比（右パネル）を示す（それぞれ、 $n = 5$ ）。静脈内注射後、 $[^{11}\text{C}]$ PBB3は、迅速に血液脳関門を通過し、未結合及び非特異的結合した $[^{11}\text{C}]$ PBB3は、半減期約10分で、即座に脳から排除された。また、12月齢のPS19マウスの脳幹における $[^{11}\text{C}]$ PBB3のシグナルは、撮像時間（90分）に渡って維持され、これは、同じ月齢の非Tg WTマウスの結果と顕著に異なっていた（図6Aのe、左パネル）。タウ病変を欠く線条体（ST）を参照領域として、当該参照領域に対する標的脳幹（BS）の比は、約70分で最大の値となった（図6Aのe、右パネル）。一方で、WTマウスにおいては、60分に渡って減少を続けた。45~90分の平均比は、12月齢のWTマウスと比較して、同じ月齢のPS19マウスで、40%増加した。

[0332] 図6Bのc及びdは、図6Bのa及びbに示したマウスのエキソビボオートラジオグラフィー画像を示す。図中の矢印は、PS19マウスにおける、放射性標

識の増大を示す。図6Bのe及びfは、オートラジオグラフィ画像を得たサンプルと同じサンプルを用いた、FSB染色画像を示す。図6Bのgは、WTマウスの複数の脳組織における時間-放射能曲線を示す。図6Bのhは、PS19マウス(図中1)及びWTマウス(図中2)(n=5)の撮像時間に渡る、放射能の脳幹対線条体の比を示す。

[0333] 図7は、 $[^{11}\text{C}]m\text{PBB5}$ を注射したWTマウス(左パネル)及びPS19 Tgマウス(右パネル)の脳内における冠状面PET画像を示す。当該画像は、注射30~90分後でのダイナミックデータを平均することによって得て、MRIテンプレート上に重ねた。当該PET画像は、WTマウスと比較して、PSマウスの脳幹に $[^{11}\text{C}]m\text{PBB5}$ が多く保持されていることを示している。

[0334] (生物学的実施例6)

(ヒト海馬体を含むAD脳のインビトロオートラジオグラフィ)

$[^{11}\text{C}]m\text{PBB3}$ 及び $[^{11}\text{C}]m\text{PIB}$ のヒト脳内のタウ病変が豊富な領域への結合を比較するために、インビトロオートラジオグラムを、海馬体を含むAD脳切片を用いて得た。

[0335] (ヒトのインビボPETイメージング)

2人の認知機能正常な被験者(72歳及び75歳;平均73.5歳)、及び3人のAD患者(64歳、75歳及び77歳;平均72歳)を、本研究のために採用した。全ての被験者は男性であり、全てのAD患者は、国立神経疾患・伝達障害及び脳卒中/アルツハイマー疾患・関連疾病協会(National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association)(NINCDS-ADRDA)の基準に従って診断された。臨床的認知症尺度(Clinical Dementia Rating scale)を、正常な被験者の双方において0とし、AD患者において1~2の範囲とした。彼らの認知機能を、ミニメンタルステート検査(Mini-Mental State Examination(MMSE))により評価した。MRIに基づく脳の異常を有する被験者はいなかった。一方で、AD患者においては、新皮質及び海馬の萎縮が見られた。本臨床研究は、放射線医学総合研究所の倫理及び放射線安全委員会により認可された。インフォー

ムドコンセントは、該被験者又はその家族から得た。PETアッセイは、体軸方向FOV155 mm、63枚の連続的2.46 mm厚スライス、及び断面内分解能5.6 mmで体軸方向解像度5.4 mmを有する、Siemens ECAT EXACT HR+スキャナー(CTI PET Systems)で行った。組織減衰を測定するために、10分のトランスミッションスキャンを行い、ダイナミックエミッションスキャンデータを、 $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$  ( $350 \pm 50$  MBq)の静脈内注射直後に70分に渡って、3Dモードで収集した。複数のイメージフレーム(3×20、及び3×40秒、並びに1×1、2×3、5×6、及び3×10分)を、当該ダイナミックスキャンから得た。同様に、同じ個人に対して、 $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ を用いる第二のPETセッションを、 $[^{11}\text{C}]\text{PIB-PET}$ の終了約2.5時間後に開始した。 $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$  ( $370 \pm 50$  MBq)を、60秒かけて静脈内に注射し、エミッションデータを、70分間で得た(フレーム:3×20、及び3×40秒、並びに1×1、2×3、5×6、及び3×10分)。 $[^{11}\text{C}]\text{PBB-PET}$ スキャンの間、動脈血液サンプルを、注射後10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、及び110秒、並びに2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、12、15、20、25、30、40、50、60及び70分で得て、血漿中の放射活性量を測定した。代謝されていない血漿中 $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ に相当する放射活性を、3、10、20、30及び60分のサンプルで、HPLCにより測定した(Waters mBondapak C18カラム, 7.8 mm×300 mm; アセトニトリル/ギ酸アンモニウム移動相、勾配溶離 = 40/60 (0分)、52/48 (6分)、80/20 (7分)、80/20 (8分)、40/60 (9分) 及び40/60 (15分); 流速, 6 ml/分)。放射性化合物の注射及び続くスキャン、並びに血漿アッセイは、該化合物の光ラセミ化を避けるように薄暗下で行った。

[0336] 個々のMRIデータを、PMODソフトウェアパッケージ(PMOD Technologies)を用いて、PET画像と同時に記録した。VOIを、同時記録したMR画像に設定し、PET画像に移した。小脳皮質、海馬傍回及び海馬を含む内側側頭部、前頭皮質の基部側、頭頂葉皮質の楔前部、並びに半卵円中心におけるVOIを定義した。各VOIは、3つの隣接スライスを含み、データを結合して、全VOIについて平均放射活性濃度を得た。標準化取り込み値(standardized uptake value (SUV))を、注射用量/体重で標準化した時間積分局所放射能濃度(time-integrate

d regional radioactivity concentration) から計算した。積分間隔は、30～70分のデータに対して行った。小脳は、参照脳領域として利用可能であったので、小脳のSUV比 (SUVR) を、各標的VOIについて、老人斑又はタウ沈着の指標として測定した。

[0337] (結果)

図8aは、10 nMの $^{11}\text{C}$ PBB3 (左)及び $^{11}\text{C}$ PIB (中央)を用いたAD患者の脳切片のオートラジオグラフィーを示す。該切片は、海馬 (Hi)、海馬傍回 (PH)、紡錘状回 (FF)、及び白質 (アスタリスク) を含む。 $^{11}\text{C}$ PBB3及び $^{11}\text{C}$ PIBの全結合 (Total) は、それぞれ、非放射性PBB5 (100  $\mu\text{M}$ )及びチオフラビン-S (10  $\mu\text{M}$ )の添加により、 $^{11}\text{C}$ PIBで標識化された白質を除いて顕著に破壊された (NS)。海馬CA1領域及び海馬脚において、強い $^{11}\text{C}$ PBB3シグナルが示されたが、 $^{11}\text{C}$ PIBシグナルは示されなかった。また、側副溝側面の皮質領域 (黒丸) における $^{11}\text{C}$ PBB3の結合は、 $^{11}\text{C}$ PIBの結合と比較して多かった。該切片におけるアミロイド原線維のFSB染色は、CAI及び海馬台 (Sub) ではNFTが病変の生体で、紡錘状回 (FF) では老人斑が多いことを示した (右パネル)。これは、 $^{11}\text{C}$ PBB3のAD脳内NFTとの強い反応性を示唆している。

[0338] 図8bは、同じAD (上段) 及び正常コントロール (NC ; 下段) 被験者に対して行った、MRI (左)、並びに $^{11}\text{C}$ PBB3 (中央)及び $^{11}\text{C}$ PIB (右)を用いたPETイメージを示す。冠状断画像は、海馬体を含む (くさび形印)。NCと比較してAD患者の海馬体において、 $^{11}\text{C}$ PBB3シグナルが増加したが、 $^{11}\text{C}$ PIBシグナルにはほとんど変化はなかった。このことより $^{11}\text{C}$ PBB3は $^{11}\text{C}$ PIBと異なり、AD患者海馬のNFTと強く結合する事が示された。

[0339] (略称)

AD : アルツハイマー病

AIBN : アゾビスイソブチロニトリル

AT8 : 抗リン酸化タウ抗体 (anti-phospho-tau antibody)

BF-158 : 2-[(4-メチルアミノ)フェニル]キノリン

BF-170 : 2-(4-アミノフェニル) キノリン

BF-189 : N-メチル-4-[6-(キノリン-2-イル)ヘキサ-1,3,5-トリエンル]アニリン

BF-227 : 2-(2-[2-ジメチルアミノチアゾール-5-イル]エテニル)-6-(2-[フルオロ]エトキシ)ベンゾオキサゾール

BSB : (E,E)-1-ブromo-2,5-ビス(3-ヒドロキシカルボニル-4-ヒドロキシ)スチリルベンゼン

BTA-1 : 2-(4-メチルアミノフェニル)ベンゾチアゾール

DM-POTEB : 2-[8-(4-ジメチルアミノフェニル)オクタ-1,3,5,7-テトラエンル]-3-エチルベンゾチアゾール-3-イウム

FDDNP : 2-(1-{6-[2-(2-フロロエチル)(メチル)アミノ]-2-ナルトリル}エチリジン)マロノニトリル

FSB : (E,E)-1-フルオロ-2,5-ビス(3-ヒドロキシカルボニル-4-ヒドロキシ)スチリルベンゼン

FTDP-17 : 17番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症

MRI : 核磁気共鳴画像法

NFT : 神経原線維変化 (neurofibrillary tangle)

NBS : N-ブromosクシンイミド

PET : ポジトロン断層撮影法

PIB : ピッツバーグ化合物B

T40 : 441アミノ酸残基からなる最も長いタウアイソフォーム

TBDMSCl : tert-ブチルジメチルクロロシラン

Tg : トランスジェニック

THK523 : 2-(4-アミノフェニル)-6-(2-フロロエトキシ)キノリン

TSP0 : トランスロケータータンパク

WT : 野生型

### 産業上の利用可能性

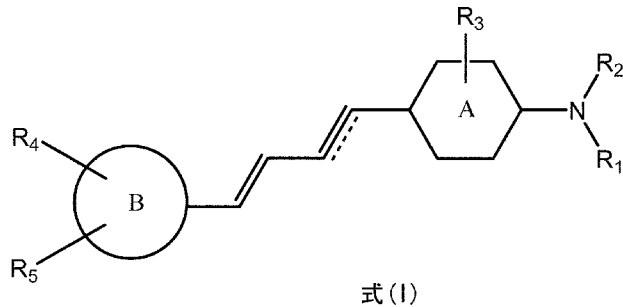
[0340] 本発明の化合物は、アルツハイマー病、前頭側頭葉変性症、認知症、及び他の神経変性タウオパチーなどの疾患患者の脳内に蓄積したタウタンパク質

の生成メカニズムの解明に用いることができる。また、本発明の化合物を用いることにより、前記疾患の診断、発症予測、及び前記疾患の治療用候補化合物のスクリーニングを行うことができる。さらに、本発明の化合物を用いることにより、前記疾患の治療戦略を立てることができる。

## 請求の範囲

[請求項1] 下記式(I)で表される化合物、その医薬として許容し得る塩、又はその溶媒和物：

[化1]



(式中、

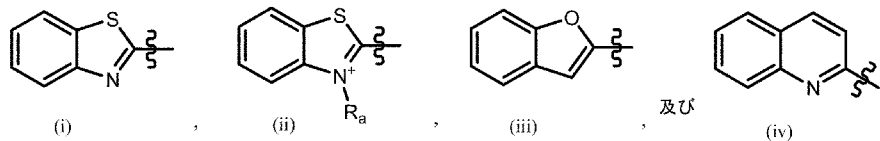
$R_1$ 及び $R_2$ は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アシル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択され；

$R_3$ は、水素又はハロゲンであり；

環Aは、ベンゼン環又はピリジン環であり；

環Bは、下記式(i)、(ii)、(iii)、及び(iv)からなる群から選択され；

[化2]



；

式(ii)において、 $R_a$ は、アルキルであり；

$R_4$ 及び $R_5$ は、それぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロヒドロキシアルコキシ、及びアミノアルキルからなる群から選択され；かつ

[化3]

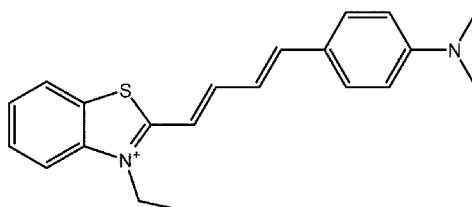
≡≡≡



は、二重結合又は三重結合を表す；

但し、下記化合物を除く：

[化4]



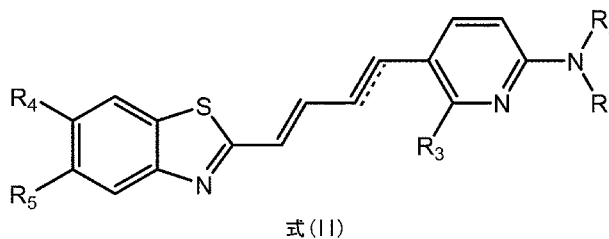
)。

[請求項2] 環Bが、下記式(i)又は(ii)である、請求項1記載の化合物。

[請求項3] 環Aが、ピリジン環である、請求項1又は2記載の化合物。

[請求項4] 下記式 (II) で表される、請求項3記載の化合物：

[化5]



(式中、 $R_1 \sim R_5$ 、及び

[化6]



は、請求項1で定義したものである。)。

[請求項5] [化7]



が、二重結合を表す、請求項4記載の化合物。

[請求項6] [化8]

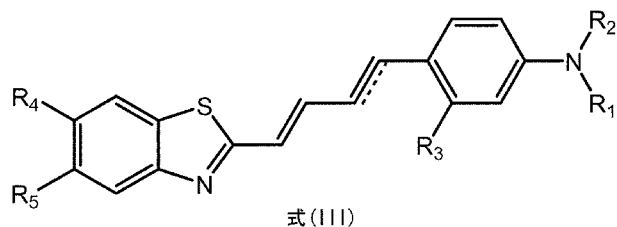


が、三重結合を表す、請求項4記載の化合物。

[請求項7] 環Aが、ベンゼン環である、請求項1又は2記載の化合物。

[請求項8] 下記式 (III) で表される、請求項7記載の化合物：

[化9]



(式中、 $R_1 \sim R_5$ 、及び

[化10]



は、請求項1で定義したものである。)

[請求項9] [化11]



が、二重結合を表す、請求項8記載の化合物。

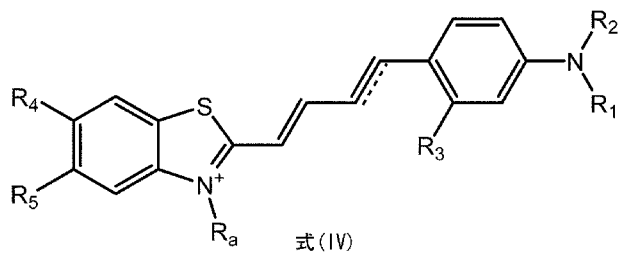
[請求項10] [化12]



が、三重結合を表す、請求項8記載の化合物。

[請求項11] 下記式 (IV) で表される、請求項7記載の化合物：

[化13]



(式中、 $R_1 \sim R_5$ 、 $R_a$ 及び

[化14]



は、請求項 1 で定義したものである。)

[請求項12]

[化15]



が、二重結合を表す、請求項 1 1 記載の化合物。

[請求項13]

[化16]



が、三重結合を表す、請求項 1 1 記載の化合物。

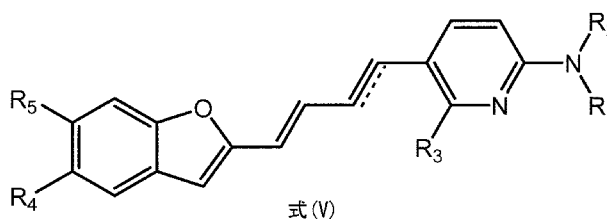
[請求項14]

環Bが、下記式(iii)である、請求項 1 記載の化合物。

[請求項15]

下記式 (V) で表される、請求項 1 4 記載の化合物 :

[化17]



(式中、 $R_1 \sim R_5$ 、及び

[化18]



は、請求項 1 で定義したものである。)

[請求項16]

[化19]



が、二重結合を表す、請求項 1 5 記載の化合物。

[請求項17]

[化20]

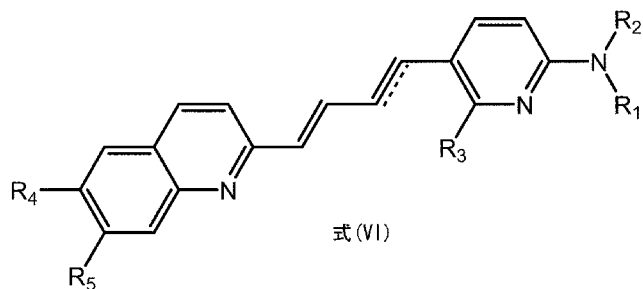


が、三重結合を表す、請求項 1 5 記載の化合物。

[請求項18] 環Bが、下記式(iv)である、請求項1記載の化合物。

[請求項19] 下記式(VI)で表される、請求項18記載の化合物：

[化21]



(式中、 $R_1 \sim R_5$ 、及び

[化22]



は、請求項1で定義したものである。)

[請求項20] [化23]



が、二重結合を表す、請求項19記載の化合物。

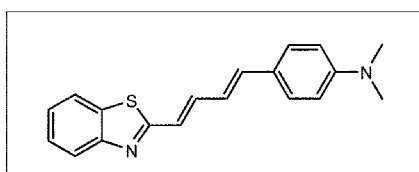
[請求項21] [化24]

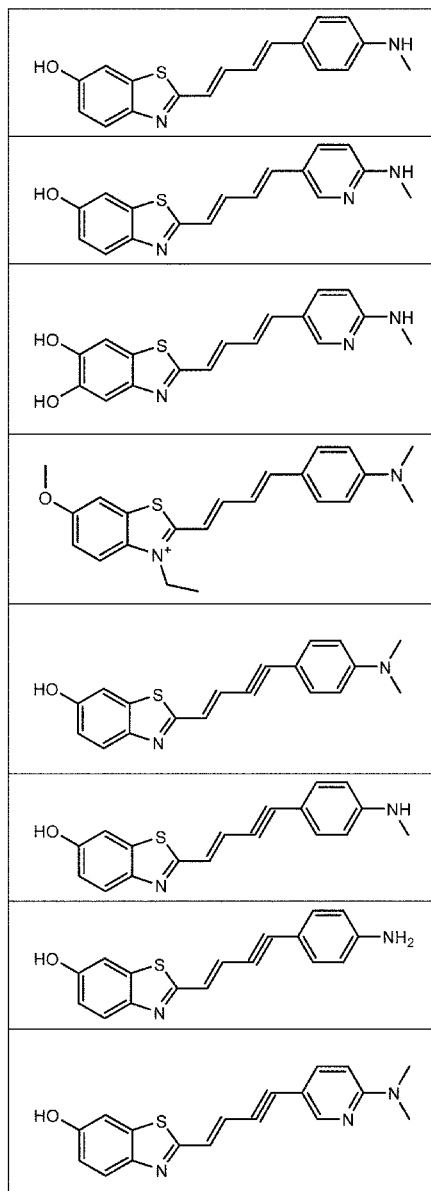


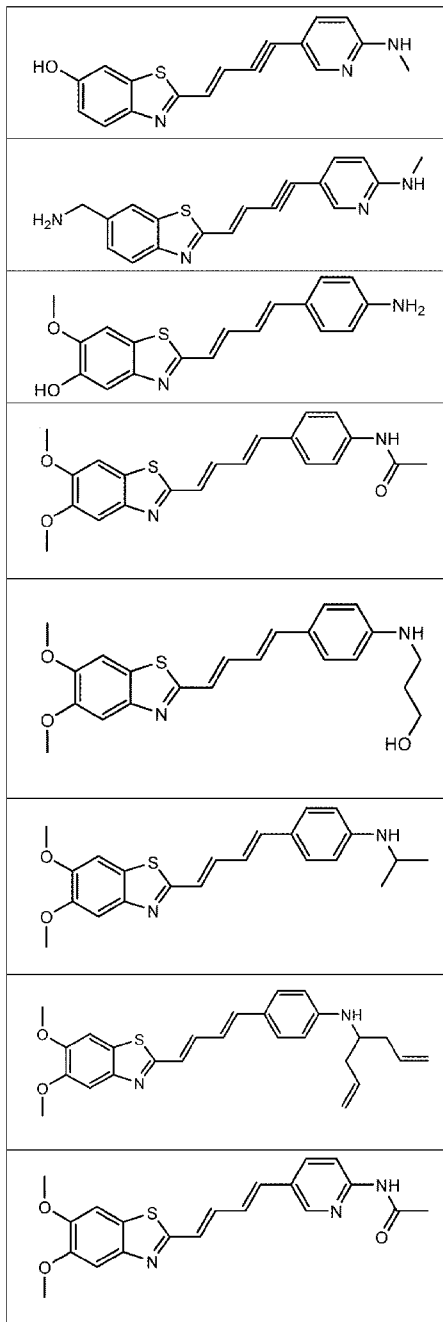
が、三重結合を表す、請求項19記載の化合物。

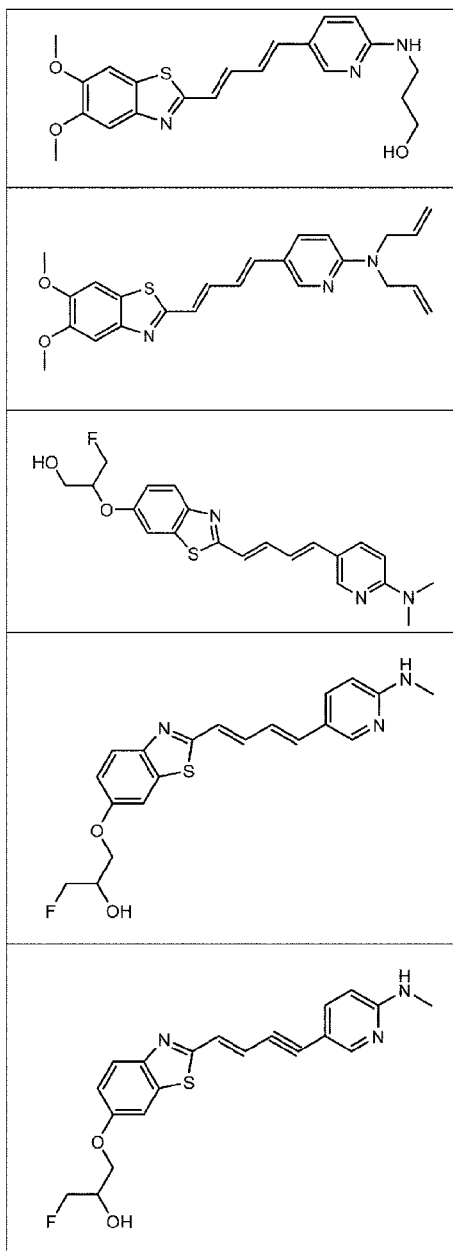
[請求項22] 下記の群から選択される、化合物、その医薬として許容し得る塩、又はその溶媒和物：

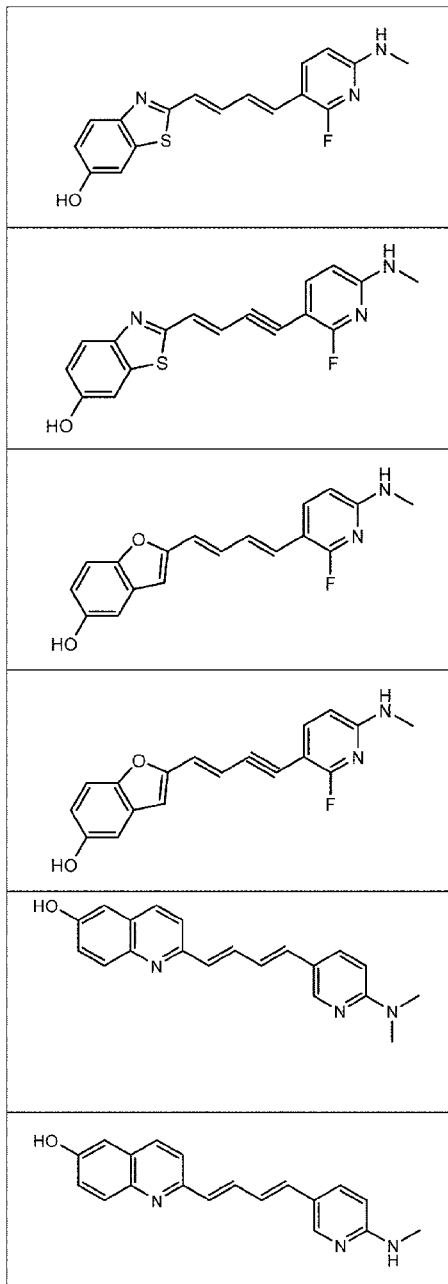
[化25]



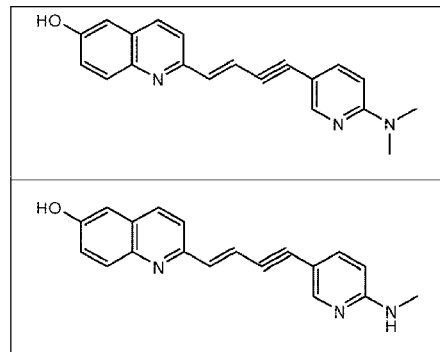












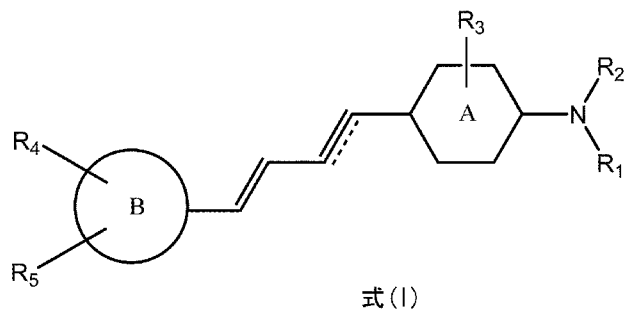
。

[請求項23] 1個又はそれ以上の原子が該原子の放射性同位体である、請求項1～22のいずれか1項記載の化合物。

[請求項24] 請求項1～23のいずれか1項記載の化合物を含む、組成物。

[請求項25] 下記式(I)で表される化合物、その医薬として許容し得る塩、又はその溶媒和物を含む、タウイメーシング用組成物：

[化26]



(式中、

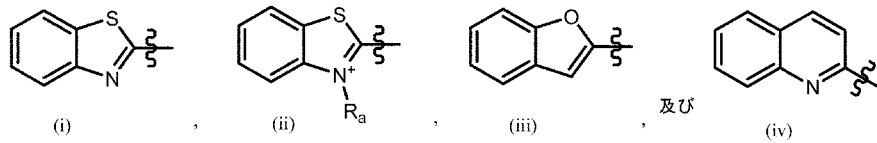
$R_1$ 及び $R_2$ は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アシル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択され；

$R_3$ は、水素又はハロゲンであり；

環Aは、ベンゼン環又はピリジン環であり；

環Bは、下記式(i)、(ii)、(iii)、及び(iv)からなる群から選択され：

[化27]



;

式(ii)において、 $R_a$ は、アルキルであり；

$R_4$ 及び $R_5$ は、それぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロヒドロキシアルコキシ、及びアミノアルキルからなる群から選択され；かつ

[化28]

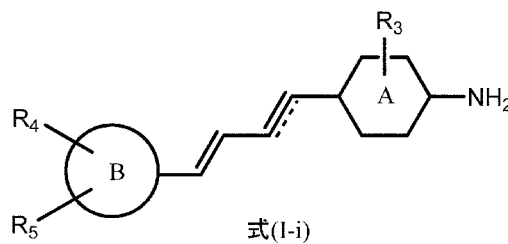


は、二重結合又は三重結合を表す。)

[請求項26] 前記化合物中、1個又はそれ以上の原子が該原子の放射性同位体である、請求項25記載のタウイメージング用組成物。

[請求項27] 下記で表される、請求項1記載の式(I)の化合物を合成するための中間体：

[化29]



(式中、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、及び

[化30]

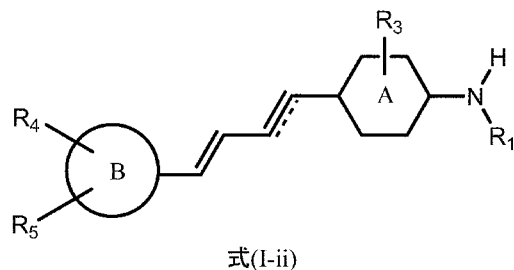


は、請求項1で定義したものである。)

[請求項28] 下記で表される、請求項1記載の式(I)の化合物を合成するための

中間体：

[化31]



(式中、 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、及び

[化32]

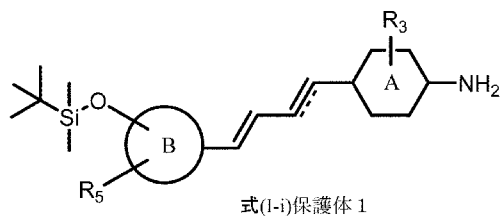
≡≡≡

は、請求項 1 で定義したものである。)

[請求項29]

下記で表される、請求項 1 記載の式(I)の化合物を合成するための  
中間体：

[化33]



(式中、 $R_3$ 、 $R_5$ 、及び

[化34]

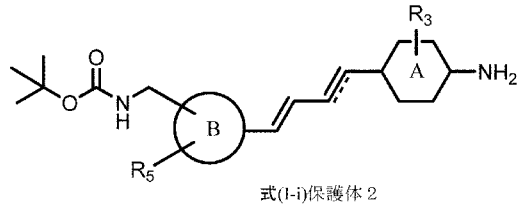
≡≡≡

は、請求項 1 で定義したものである。)

[請求項30]

下記式で表される、請求項 1 記載の式(I)の化合物を合成するための  
中間体：

[化35]



(式中、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>、及び

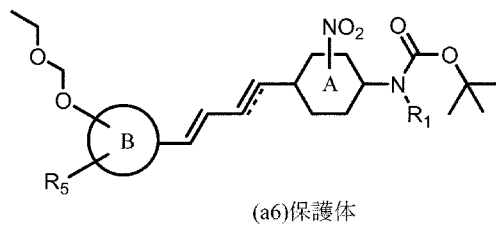
[化36]



は、請求項 1 で定義したものである。 ) 。

[請求項31]      下記式で表される、請求項 1 記載の式(I)の化合物を合成するための  
の中間体 :

[化37]



(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>5</sub>、及び

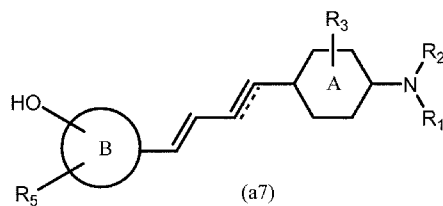
[化38]



は、請求項 1 で定義したものである。 ) 。

[請求項32]      下記式で表される、請求項 1 記載の式(I)で表される化合物を合成  
するための中間体 :

[化39]



(式中、R<sub>1</sub>~R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>、及び

[化40]

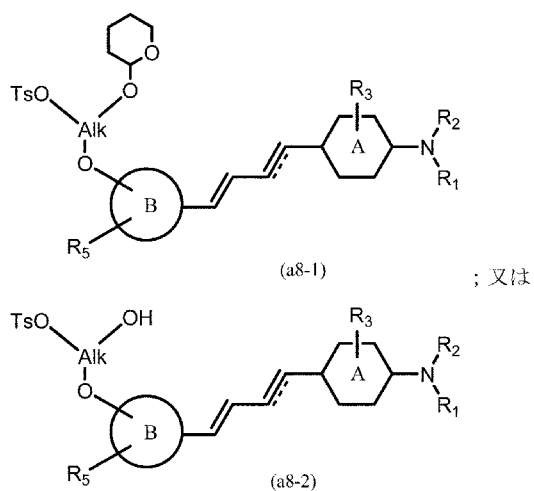
≡≡≡

は、請求項 1 で定義したものである。 ) 。

[請求項33]

下記式で表される、請求項 1 記載の式(I)で表される化合物を合成するための中間体 :

[化41]



(式中、 $R_1 \sim R_3$ 、 $R_5$ 、及び

[化42]

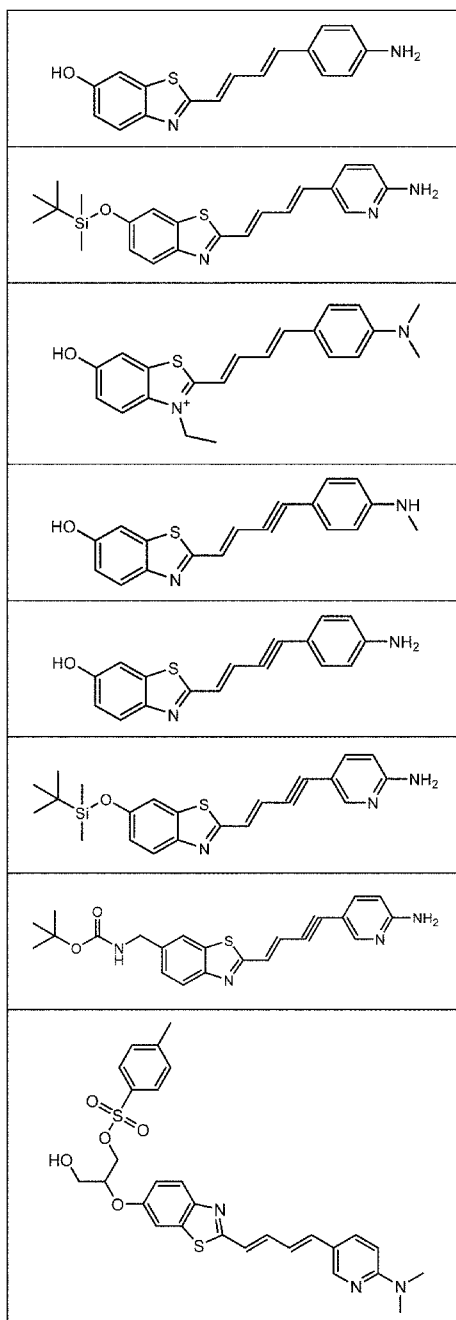
≡≡≡

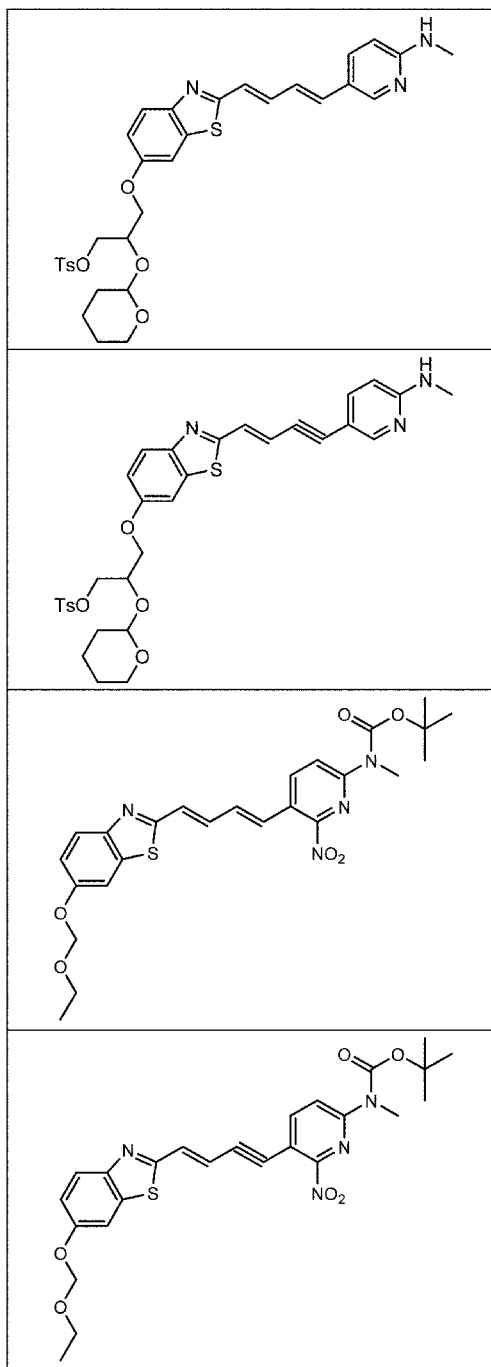
は、請求項 1 で定義したものであり、Alkは、アルキルである。 ) 。

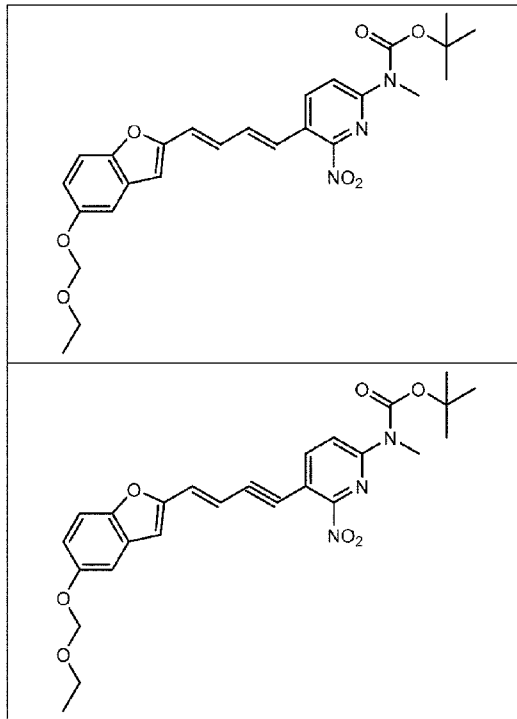
[請求項34]

下記の群から選択される、請求項 1 記載の化合物を合成するための中間体 :

[化43]

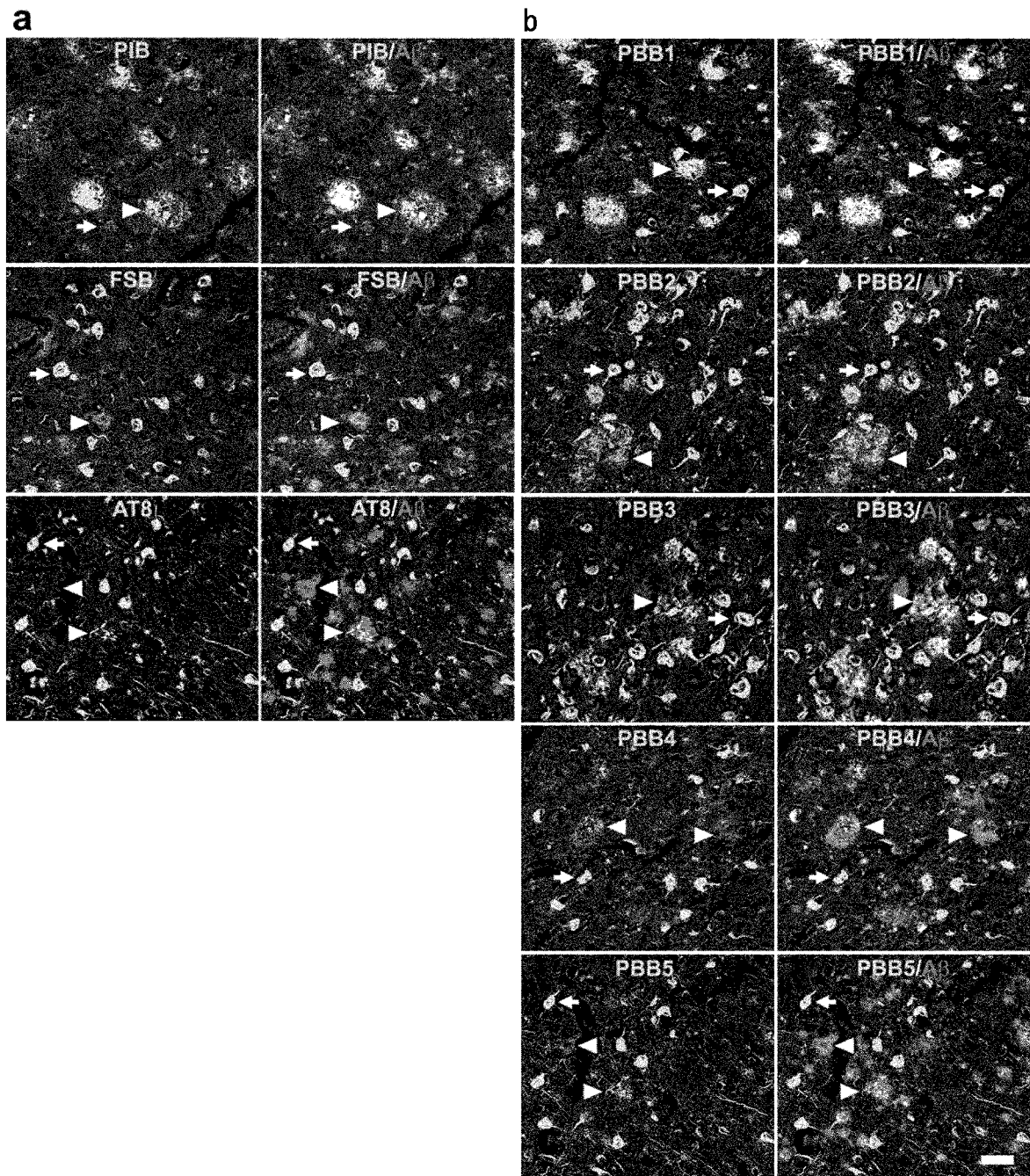




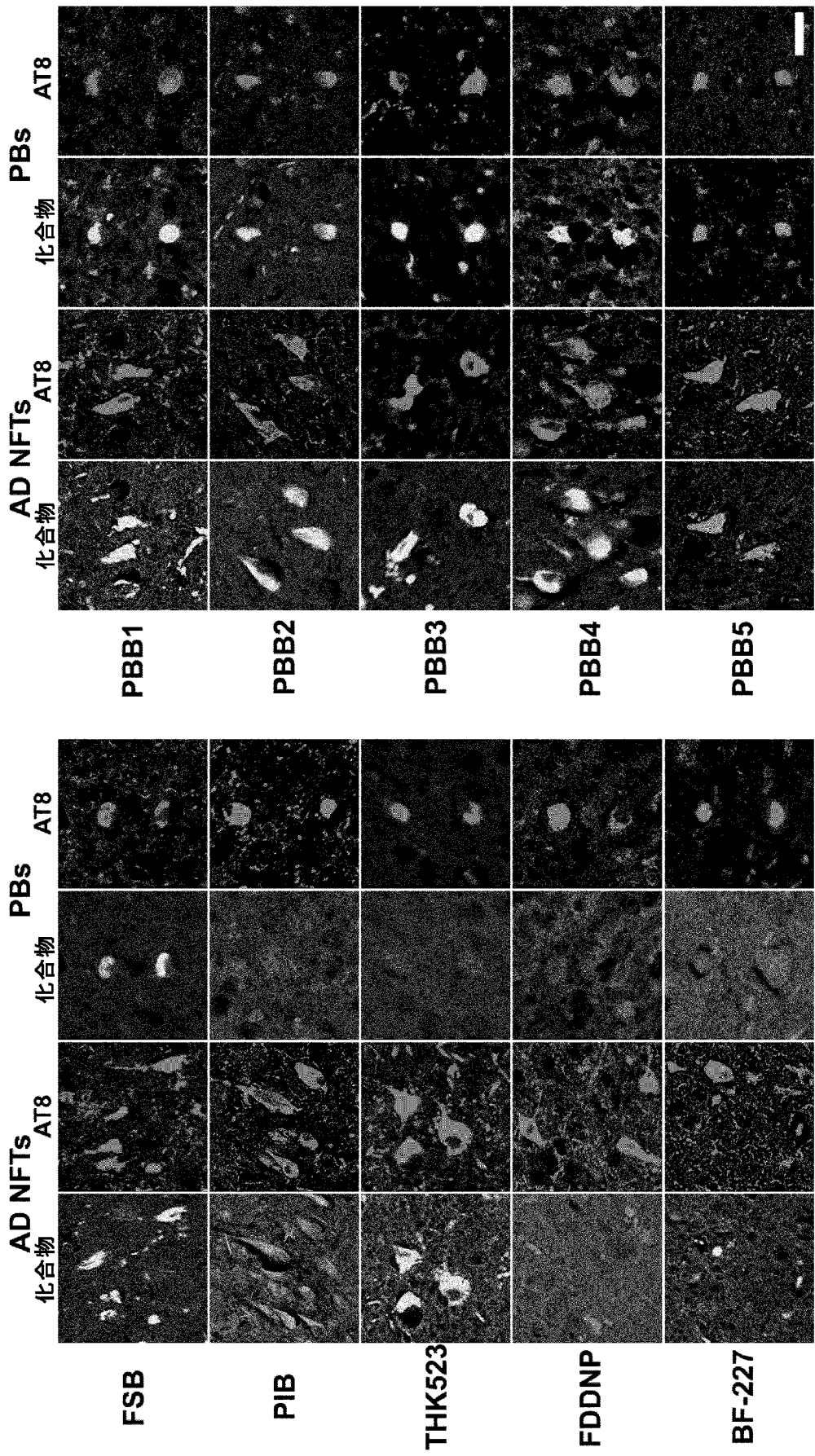




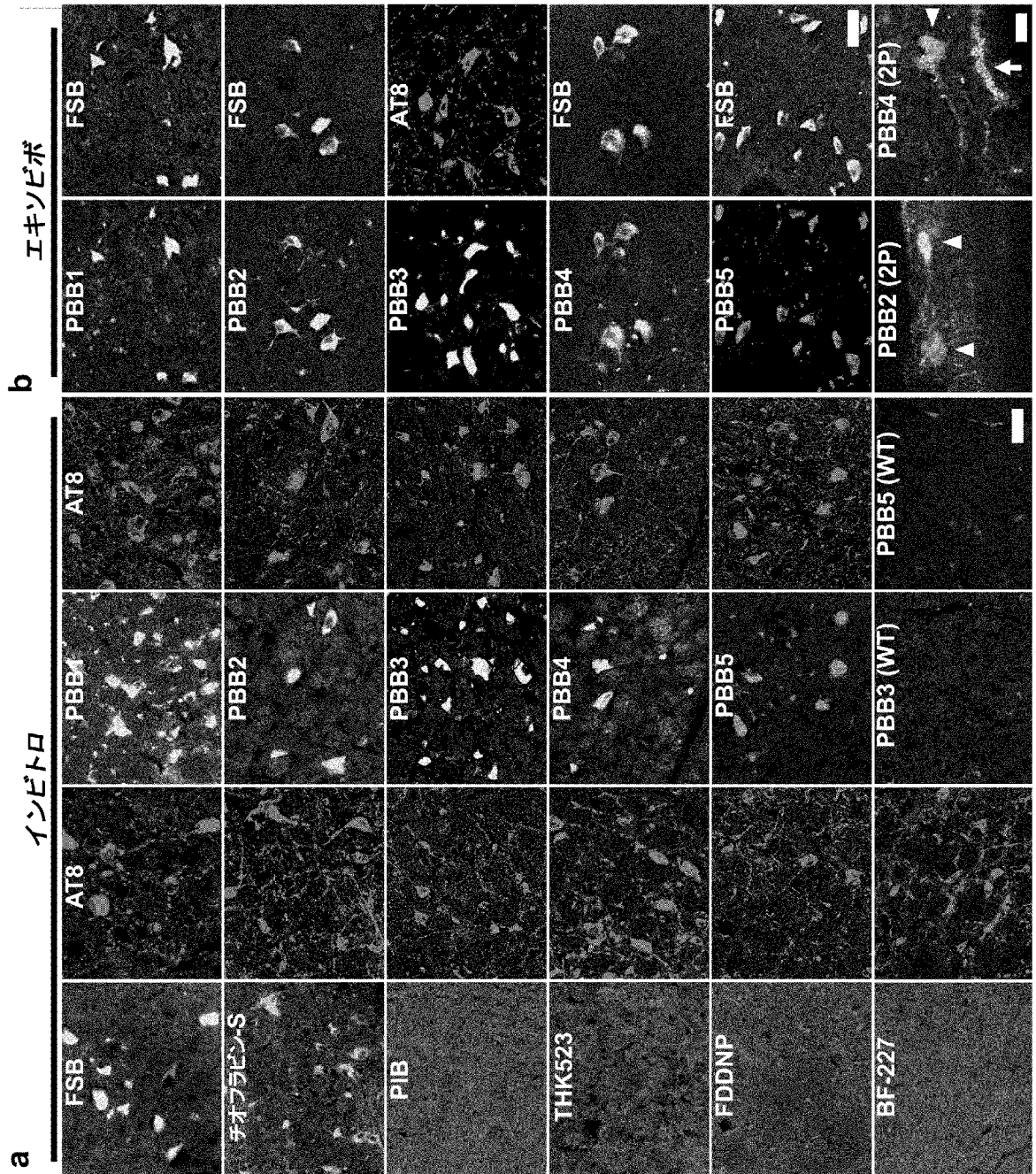
[図1]



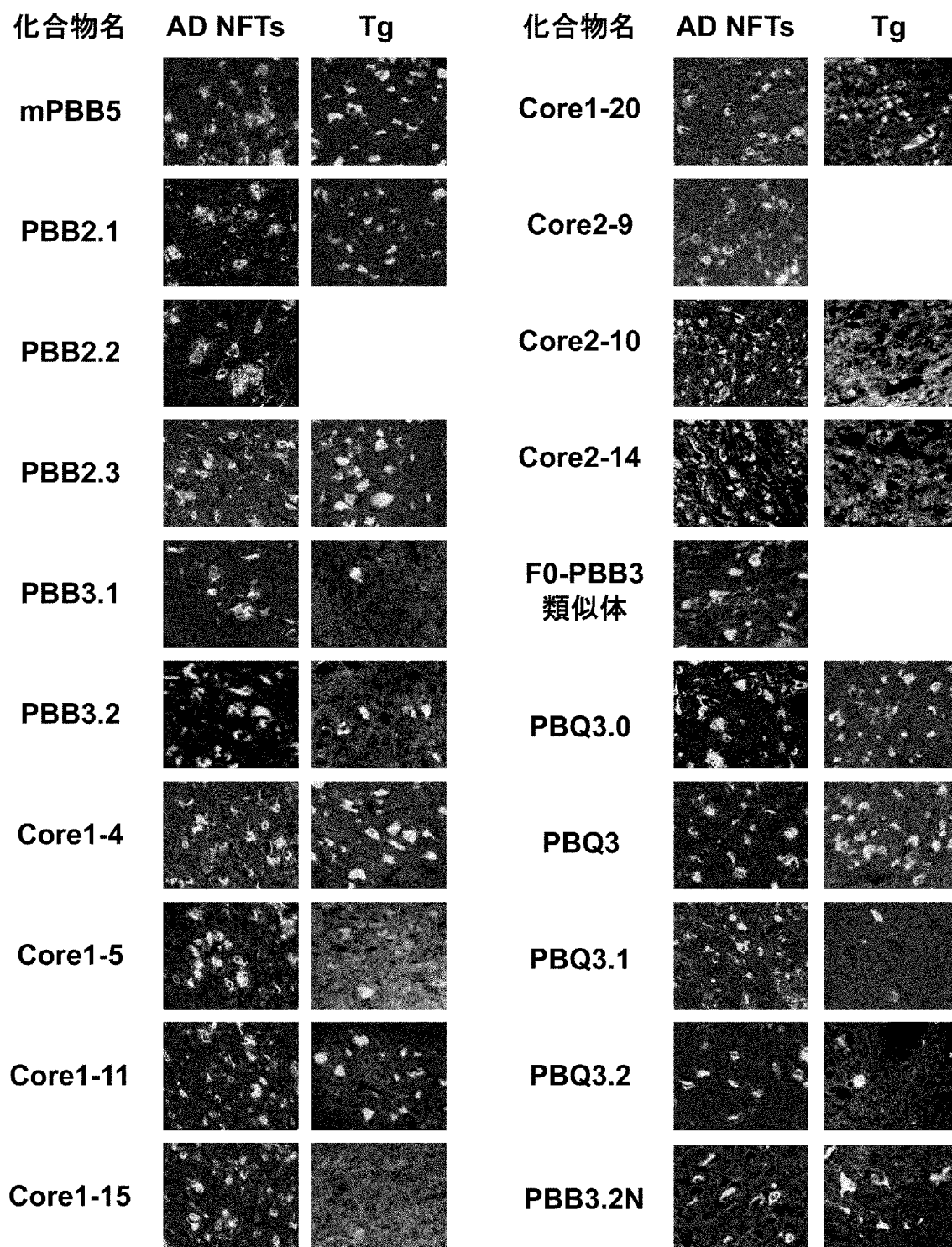
[図2]



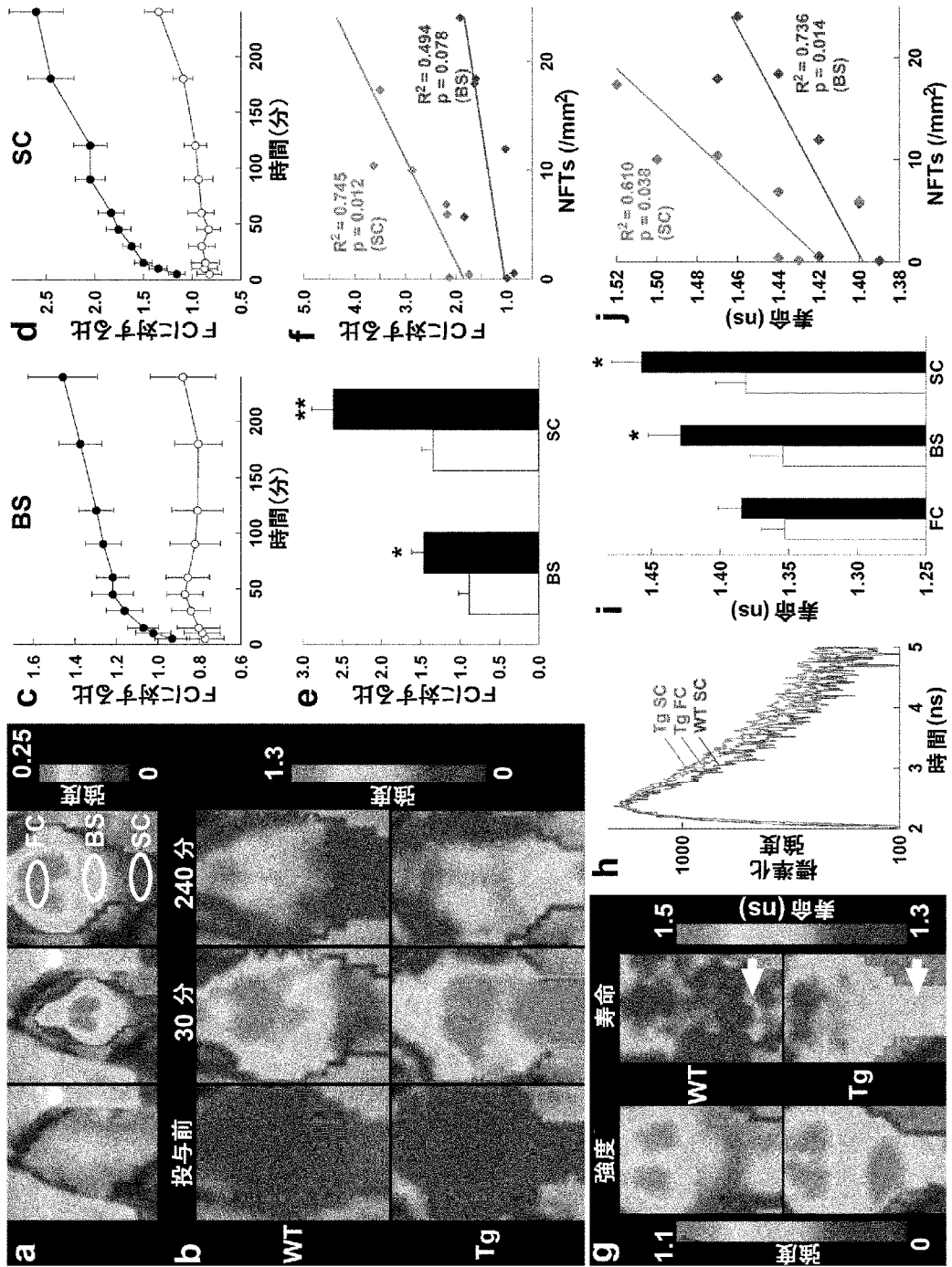
[図3A]



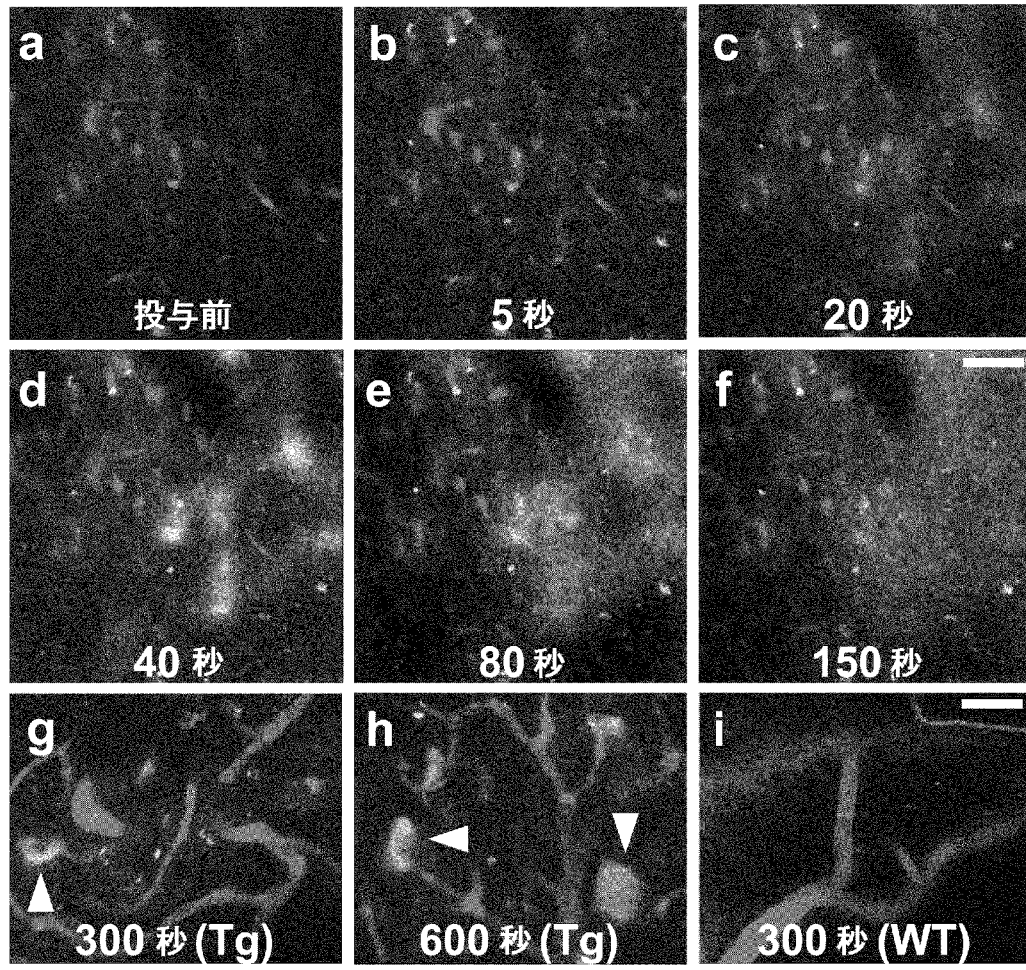
[図3B]



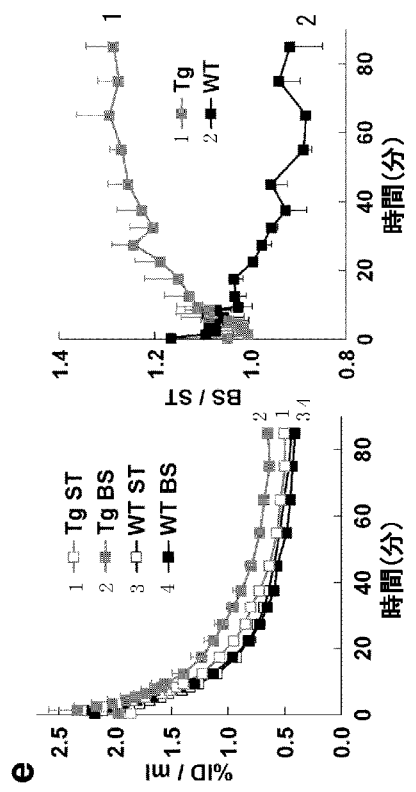
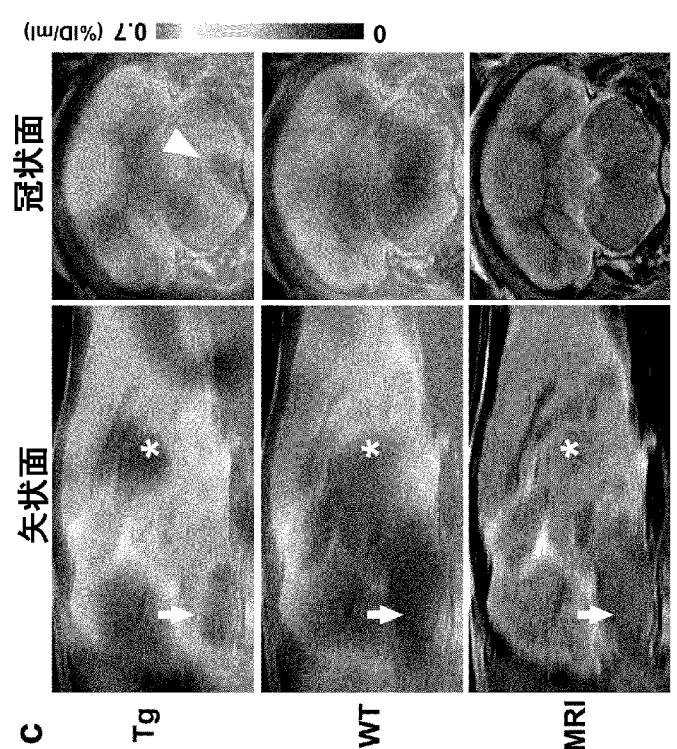
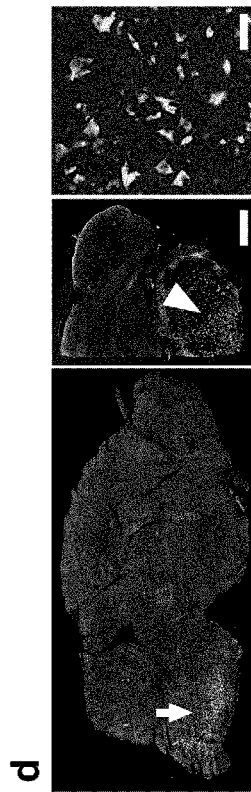
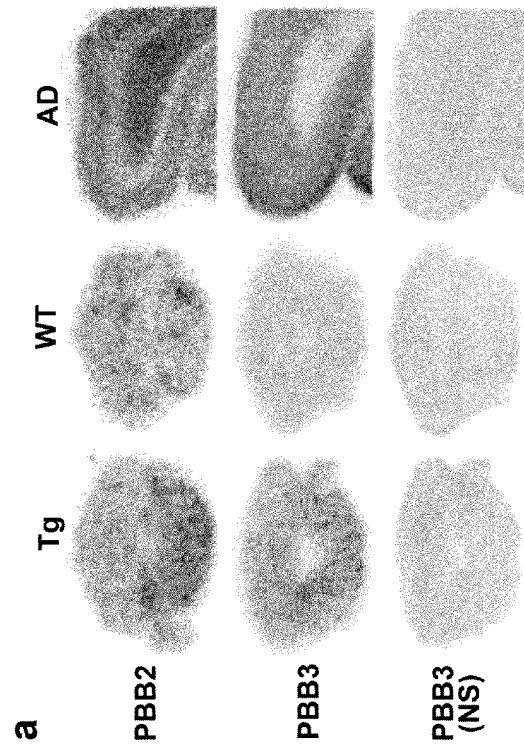
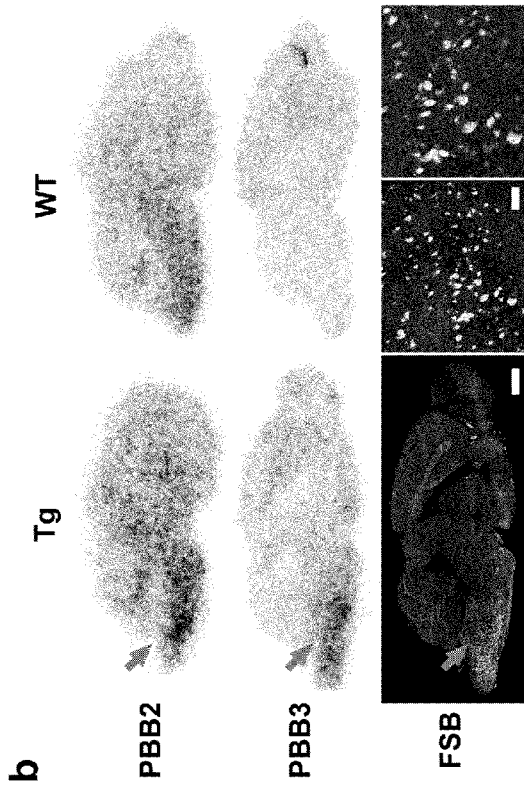
[図4]



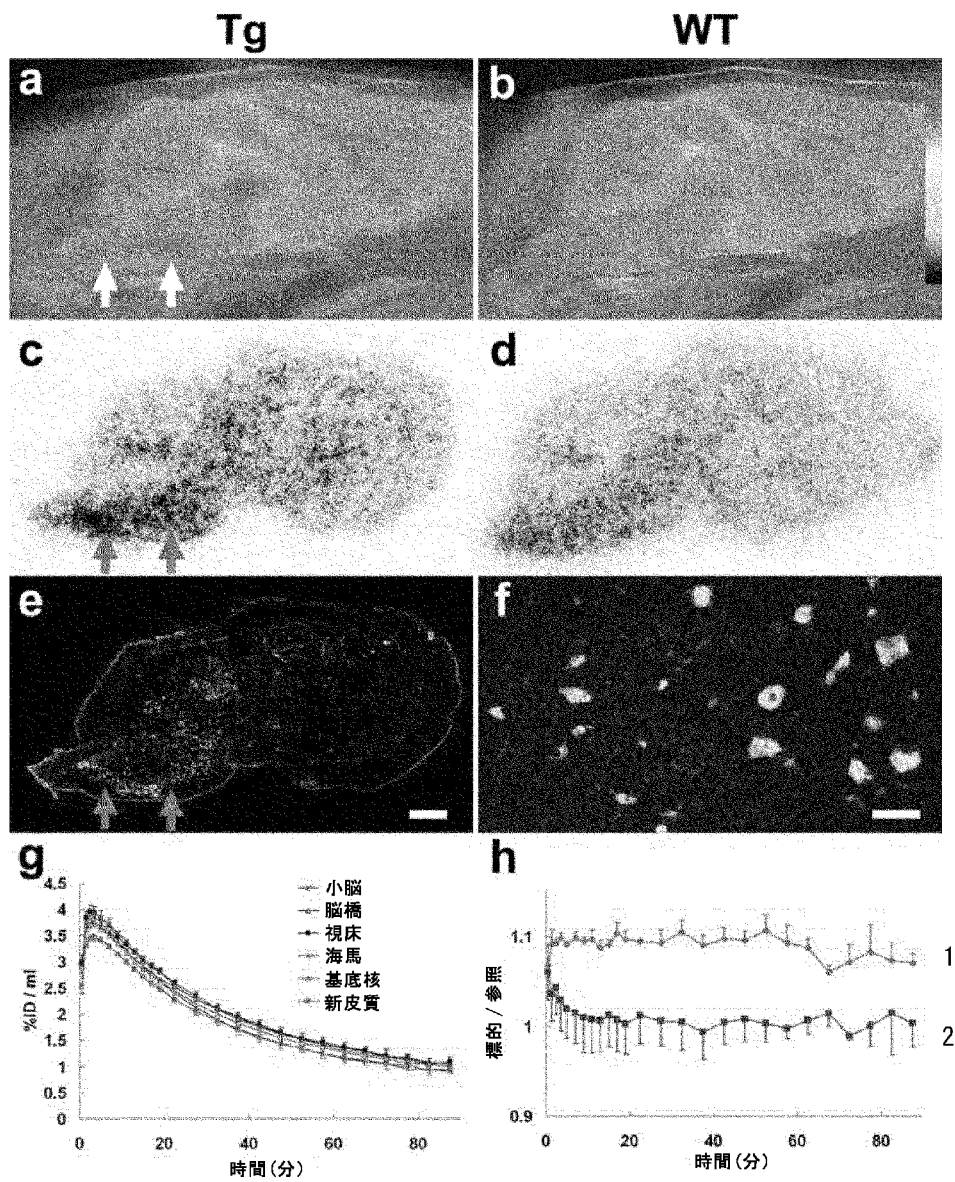
[図5]



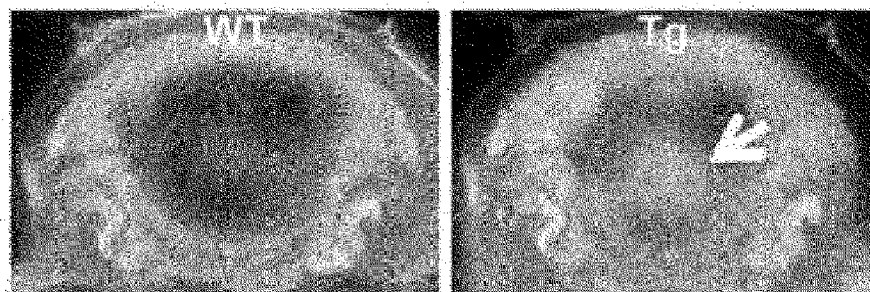
[図6A]



[圖6B]

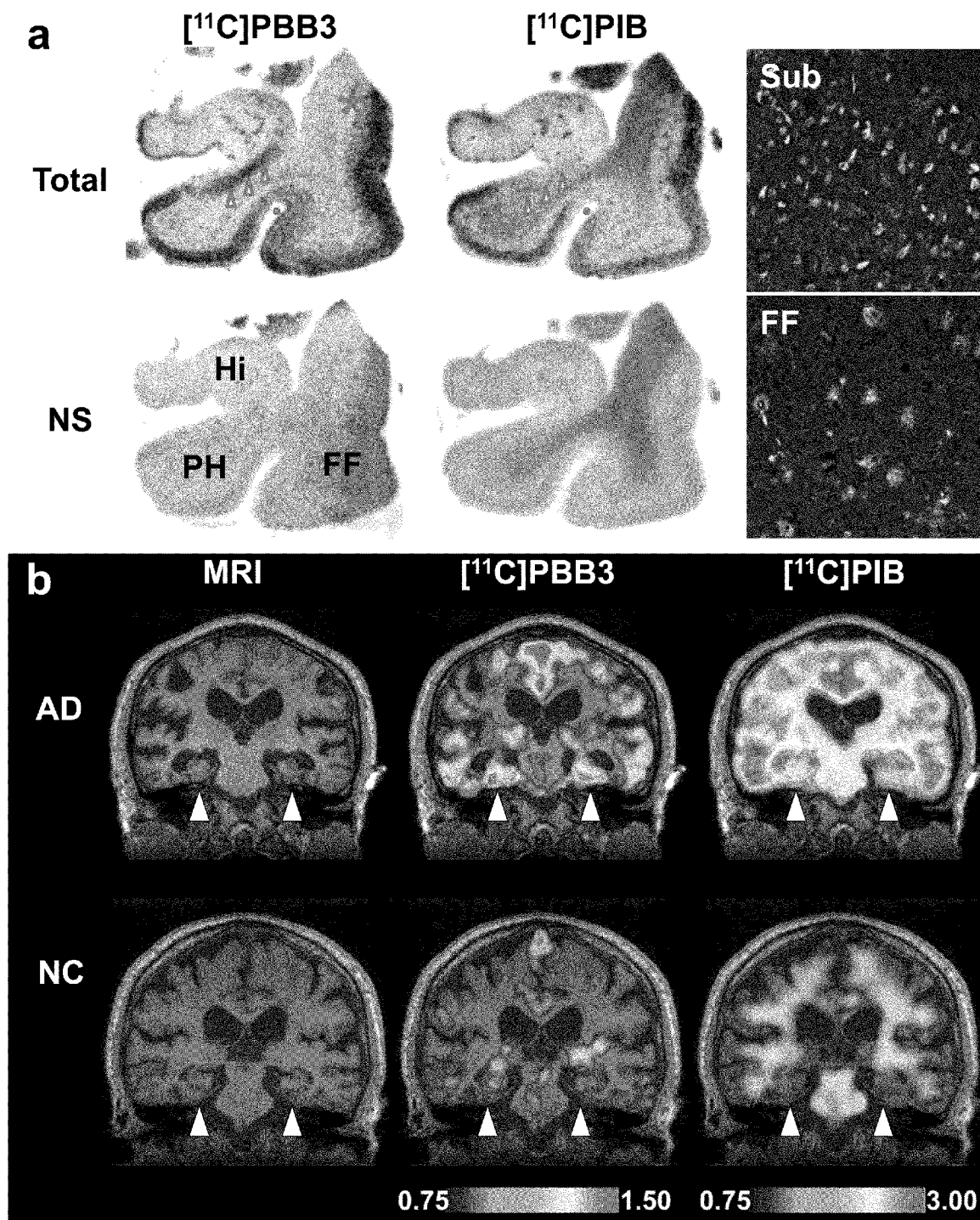


[圖7]





[圖8]



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2012/083286

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

C07D277/64(2006.01)i, A61K49/00(2006.01)i, A61K51/00(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, C07D401/06(2006.01)i, C07D405/06(2006.01)i, C07D417/06(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D277/64, A61K49/00, A61K51/00, A61P25/28, C07D401/06, C07D405/06, C07D417/06, C07D417/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2013	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2013

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CPlus/REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/016888 A1 (BF Research Institute, Inc.),	1, 2, 8, 9, 24, 28
Y	24 February 2005 (24.02.2005), entire text; particularly, paragraphs [0018] to [0020], [0023], [0024]; page 14, table 1 & US 2006/018825 A1 & EP 1655287 A1 & NO 200601169 A & AU 2004265174 A1 & BR 200413556 A & KR 10-2006-037441 A & MX 2006001742 A1 & CN 1867552 A & IN 200600528 P4	1-34
X	WO 2011/065980 A2 (ENZO LIFE SCI. INC., US), 03 June 2011 (03.06.2011), page 45, table 2B; page 39, table 2A & US 2011/130305 A1	1, 2, 11, 12, 24

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
22 February, 2013 (22.02.13)

Date of mailing of the international search report  
05 March, 2013 (05.03.13)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/083286

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ETAIW,S.E. et al., Photophysics of benzazole derived push-pull butadienes: A highly sensitive fluorescence probes, Journal of Photochemistry and Photobiology, A: Chemistry, 2006, Vol.177, No.2-3, p.238-247, page 239, Scheme 1	1, 2, 8, 9, 22, 24
X	WO 2010/087315 A1 (Hayashibara Biochemical Labs., Inc.), 05 August 2010 (05.08.2010), paragraphs [0081], [0091] (Family: none)	1, 2, 18, 24
X	JP 61-275836 A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 05 December 1986 (05.12.1986), page 14, II-4, 5, 6, 8, 9, 11, 19, 20 (Family: none)	1, 2, 8, 9, 18, 24
X	JP 03-144569 A (DuPont-Howson Ltd.), 19 June 1991 (19.06.1991), examples 3A, 3B, 6, 8 & EP 419095 A & AU 9062419 A & CA 2024976 A & NO 9003997 A & FI 9004575 A & ZA 9007298 A & BR 9004633 A & US 5130228 A & US 5264329 A & CA 2024976 C & EP 419095 B1 & DE 69033406 E & JP 3091474 B2	1, 2, 11, 12, 24
X	WANG,B. et al., A near infrared dye laser pumped by nitrogen laser light, Zhongguo Jiguang, 1989, Vol.16, No.8, p.492-495, fig. 1	1, 2, 11, 12, 24
X	JP 55-053333 A (Hitachi, Ltd.), 18 April 1980 (18.04.1980), example 4, NK2092 (Family: none)	1, 2, 11, 12, 24
X	JP 48-74796 A (Eastman Kodak Co.), 08 October 1973 (08.10.1973), example 8 & US 3833863 A & DE 2260210 A & DE 2260210 A1 & FR 2166044 A	1, 2, 11, 12, 24
X	EHRENBERG,B. et al., Surface potential on purple membranes and its sidedness studied by a resonance Raman dye probe, Biophysical journal, 1984, Vol.45, No.4, p.663-670, FIGURE 1, WW-638	1, 2, 11, 12, 24
Y	LA,C.J., Selective Detection of the Carbohydrate-Bound State of Concanavalin A at the Single Molecule Level, Journal of the American Chemical Society, 1997, Vol.119, No.33, p.7676-7684, Figure 2	1-34

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2012/083286

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2008/078424 A1 (Tohoku University), 03 July 2008 (03.07.2008), claims 1, 6, 21 & EP 2103611 A1 & US 2010/021385 A1 & US 7910579 B2	1-34

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D277/64(2006.01)i, A61K49/00(2006.01)i, A61K51/00(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, C07D401/06(2006.01)i, C07D405/06(2006.01)i, C07D417/06(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D277/64, A61K49/00, A61K51/00, A61P25/28, C07D401/06, C07D405/06, C07D417/06, C07D417/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2013年
日本国実用新案登録公報	1996-2013年
日本国登録実用新案公報	1994-2013年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus/REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WO 2005/016888 A1 (株式会社ビーエフ研究所) 2005.02.24, 全文、特に、[0018]~[0020], [0023] [0024]及び第14頁表1, & US 2006/018825 A1 & EP 1655287 A1 & NO 200601169 A	1, 2, 8, 9, 24, 28
Y	& AU 2004265174 A1 & BR 200413556 A & KR 10-2006-037441 A & MX 2006001742 A1 & CN 1867552 A & IN 200600528 P4	1-34
X	WO 2011/065980 A2 (ENZO LIFE SCI. INC, US) 2011.06.03, 第45頁 Table 2B 及び第39頁 Table 2A, & US 2011/130305 A1	1, 2, 11, 12, 24

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22.02.2013

国際調査報告の発送日

05.03.2013

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)  
 郵便番号100-8915  
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

鳥居 福代

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4 P

3436

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	ETAIW, S. E. et al., Photophysics of benzazole derived push-pull butadienes: A highly sensitive fluorescence probes, Journal of Photochemistry and Photobiology, A: Chemistry, 2006, Vol.177, No.2-3, p.238-247, 第239頁 Scheme 1	1, 2, 8, 9, 22, 24
X	WO 2010/087315 A1 (株式会社林原生物化学研究所) 2010.08.05, [0081]及び[0091], (ファミリーなし)	1, 2, 18, 24
X	JP 61-275836 A (富士写真フイルム株式会社) 1986.12.05, 第14頁 II-4, 5, 6, 8, 9, 11, 19, 20, (ファミリーなし)	1, 2, 8, 9, 18, 24
X	JP 03-144569 A (デユ ポン ホーソン リミテイツド) 1991.06.19, 実施例 3A, 3B, 6, 8, & EP 419095 A & AU 9062419 A & CA 2024976 A & NO 9003997 A & FI 9004575 A & ZA 9007298 A & BR 9004633 A & US 5130228 A & US 5264329 A & CA 2024976 C & EP 419095 B1 & DE 69033406 E & JP 3091474 B2	1, 2, 11, 12, 24
X	WANG, B. et al., A near infrared dye laser pumped by nitrogen laser light, Zhongguo Jiguang, 1989, Vol.16, No.8, p.492-495, 図1	1, 2, 11, 12, 24
X	JP 55-053333 A (株式会社日立製作所) 1980.04.18, 実施例4のNK2092, (ファミリーなし)	1, 2, 11, 12, 24
X	JP 48-74796 A (イーストマン コダック カンパニー) 1973.10.08, 実施例8, & US 3833863 A & DE 2260210 A & DE 2260210 A1 A & FR 2166044 A	1, 2, 11, 12, 24
X	EHRENBERG, B. et al., Surface potential on purple membranes and its sidedness studied by a resonance Raman dye probe, Biophysical journal, 1984, Vol.45, No.4, p.663-670, FIGURE 1のWW-638	1, 2, 11, 12, 24
Y	LA, C. J., Selective Detection of the Carbohydrate-Bound State of Concanavalin A at the Single Molecule Level, Journal of the American Chemical Society, 1997, Vol.119, No.33, p.7676-7684, Figure 2	1-34
Y	WO 2008/078424 A1 (国立大学法人東北大学) 2008.07.03, 請求項1, 6, 21, & EP 2103611 A1 & US 2010/021385 A1 & US 7910579 B2	1-34



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104736524 A

(43) 申请公布日 2015. 06. 24

(21) 申请号 201280076347. 3

(22) 申请日 2012. 12. 21

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2015. 04. 10

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

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

(71) 申请人 独立行政法人放射线医学总合研究  
所

地址 日本千叶县千叶市

(72) 发明人 樋口真人 须原哲也 丸山将浩  
张明荣 岛田齐

(74) 专利代理机构 北京铭硕知识产权代理有限公司 11286

代理人 金玉兰 王颖

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

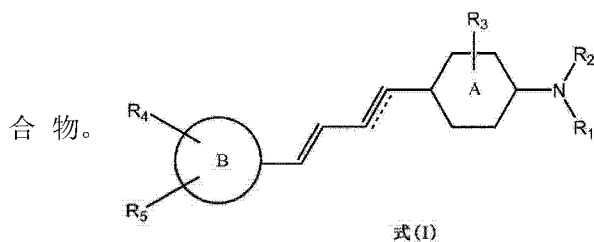
权利要求书15页 说明书81页 附图9页

(54) 发明名称

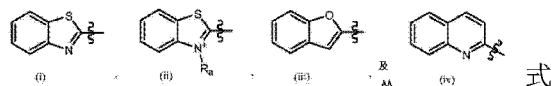
用于对脑内所蓄积的 Tau 蛋白质进行成像的新的化合物

(57) 摘要

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



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



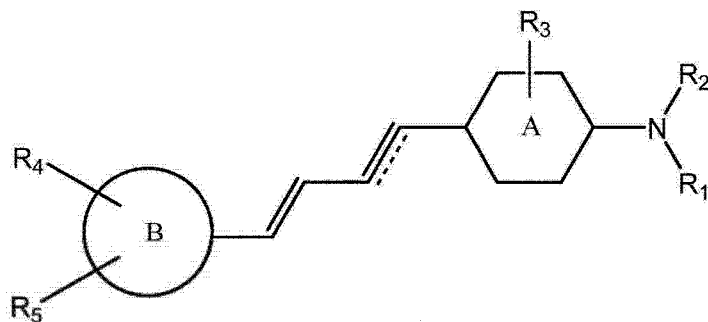
AA和 BB

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

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

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

[化 1]



式(I)

(式中,

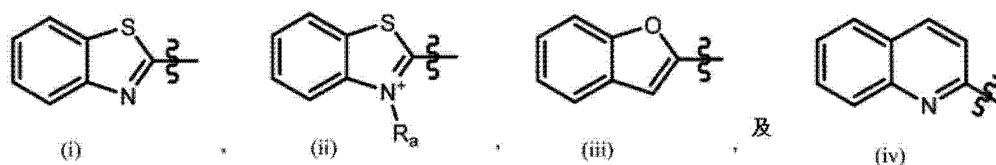
R<sub>1</sub>以及R<sub>2</sub>为分别独立选自由氢、烷基、烯基、酰基以及羟烷基所组成的群;

R<sub>3</sub>为氢或是卤素;

环 A 为苯环或是吡啶环;

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

[化 2]



;

式 (ii) 中, R<sub>a</sub>为烷基;

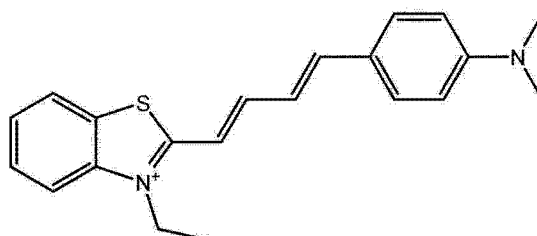
R<sub>4</sub>以及 R<sub>5</sub>为分别独立选自由氢、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、卤代羟烷氧基以及氨烷基所成群组;并且

[化 3]



表示双键或是三键;

但,以下化合物除外:



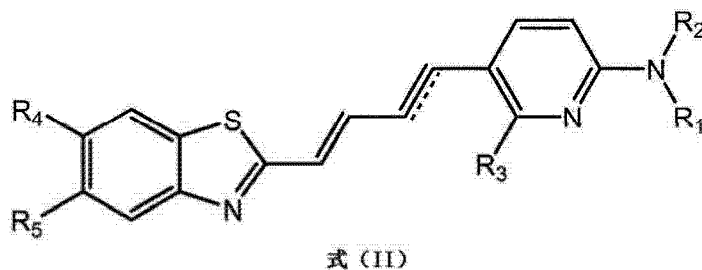
)。

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

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



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



(式中,  $R_1 \sim R_5$  以及  
[化 6]

≡≡≡

为如权利要求 1 所定义的。)

5. 根据权利要求 4 所述的化合物,其特征在于,  
[化 7]

≡≡≡

表示双键。

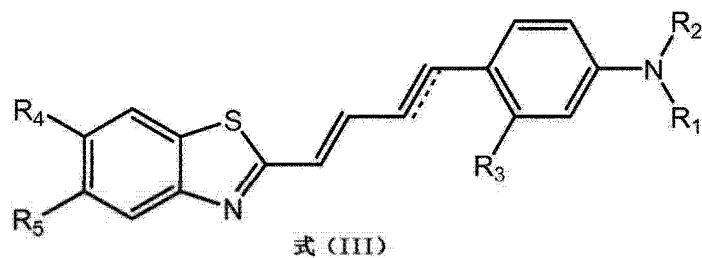
6. 根据权利要求 4 所述的化合物,其特征在于,  
[化 8]

≡≡≡

表示三键。

7. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物,其特征在于,环 A 为苯环。

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



(式中,  $R_1 \sim R_5$  以及  
[化 10]

≡≡≡

为如权利要求 1 所定义的。)

9. 根据权利要求 8 所述的化合物,其特征在于,  
[化 11]

≡≡≡

表示双键。

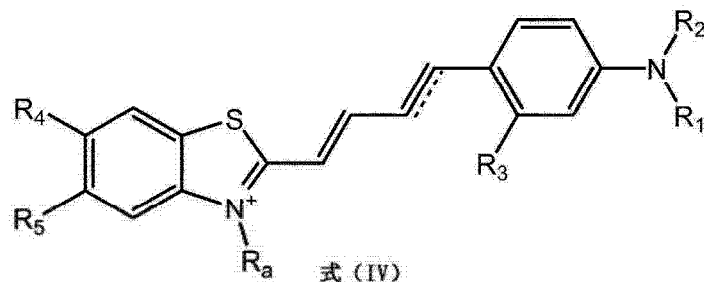
10. 根据权利要求 8 所述的化合物,其特征在于,  
[化 12]

≡≡≡

表示三键。

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

[化 13]



(式中,  $R_1 \sim R_5$ ,  $R_a$  以及

[化 14]

≡≡≡

为如权利要求 1 所定义的。)

12. 根据权利要求 11 所述的化合物,其特征在于,

[化 15]

≡≡≡

表示双键。

13. 根据权利要求 11 所述的化合物,其特征在于,

[化 16]

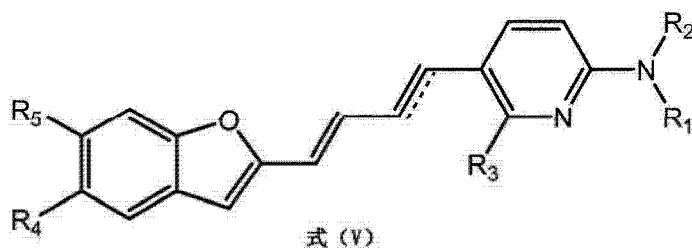
≡≡≡

表示三键。

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

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

[化 17]



(式中,  $R_1 \sim R_5$  以及

[化 18]

≡≡≡

为如权利要求 1 所定义的。)

16. 根据权利要求 15 所述的化合物,其特征在于,

[化 19]

≡≡≡

表示双键。

17. 根据权利要求 15 所述的化合物,其特征在于,

[化 20]

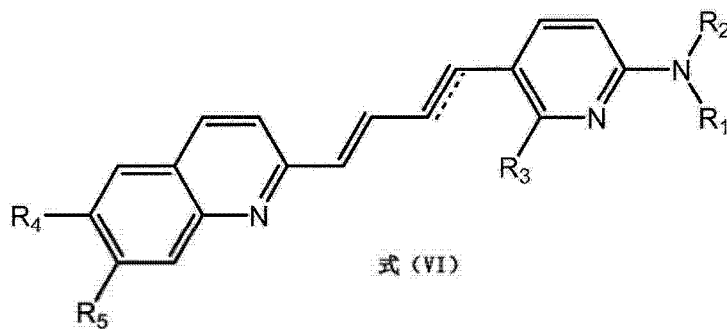


表示三键。

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

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

[化 21]



(式中,  $R_1 \sim R_5$  以及

[化 22]



为如权利要求 1 所定义的。)

20. 根据权利要求 19 所述的化合物,其特征在于,

[化 23]



表示双键。

21. 根据权利要求 19 所述的化合物,其特征在于,

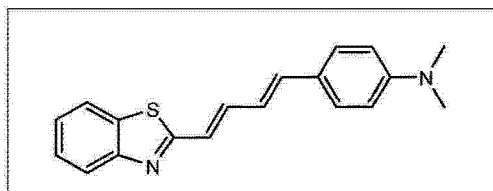
[化 24]

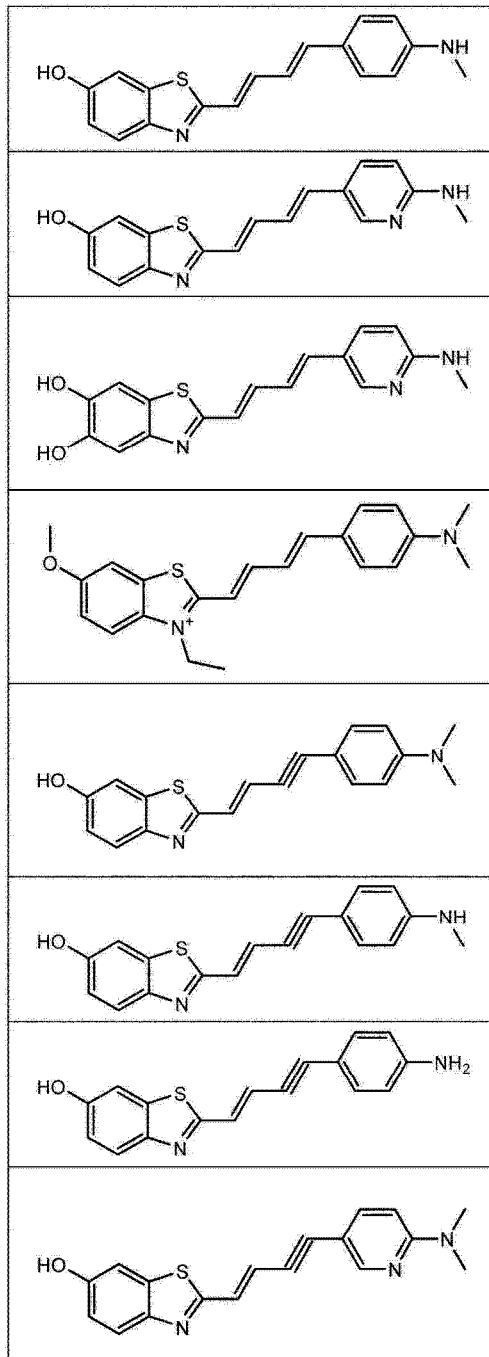


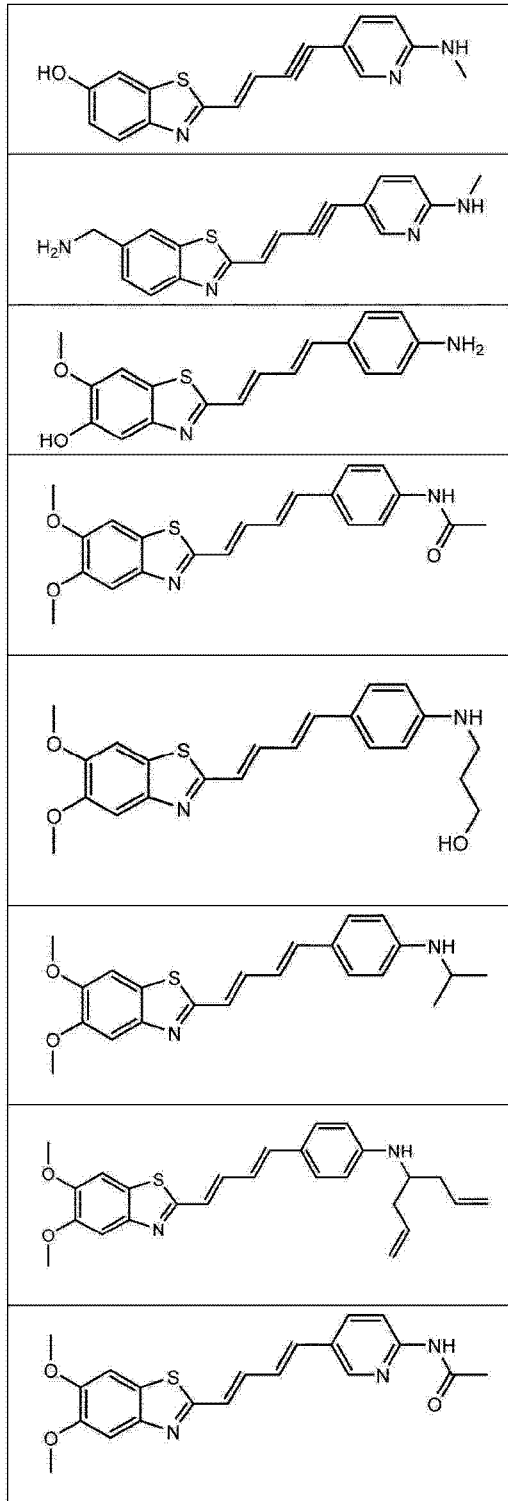
表示三键。

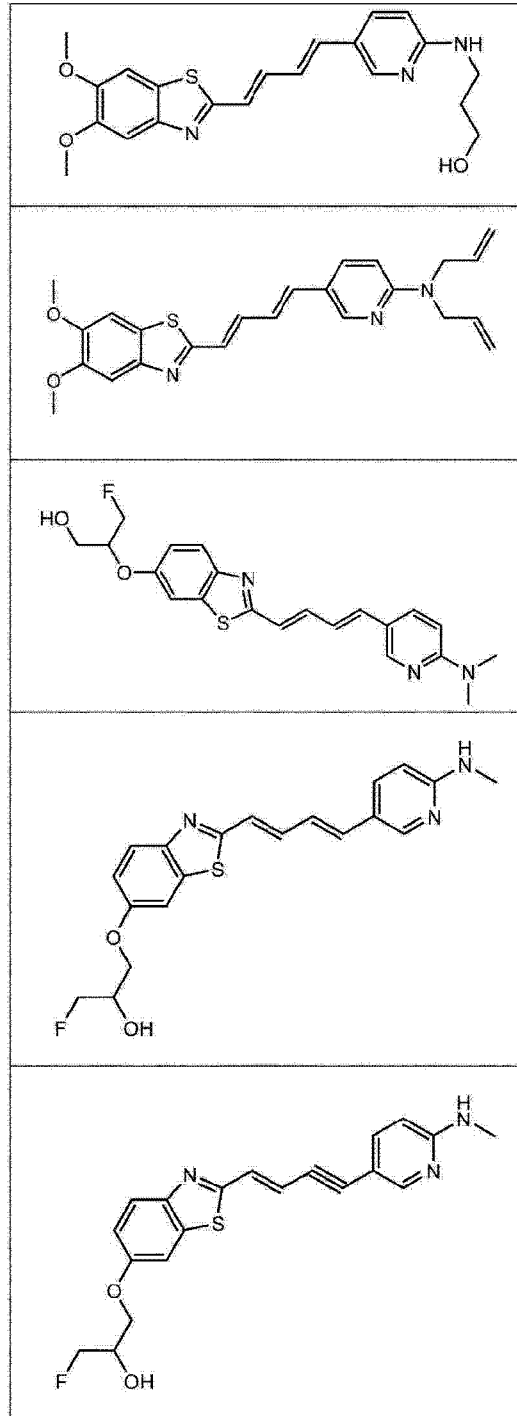
22. 一种化合物、及其可容许作为医药品的盐、或是其溶剂合物,其特征在于,所述化合物选自于下列群:

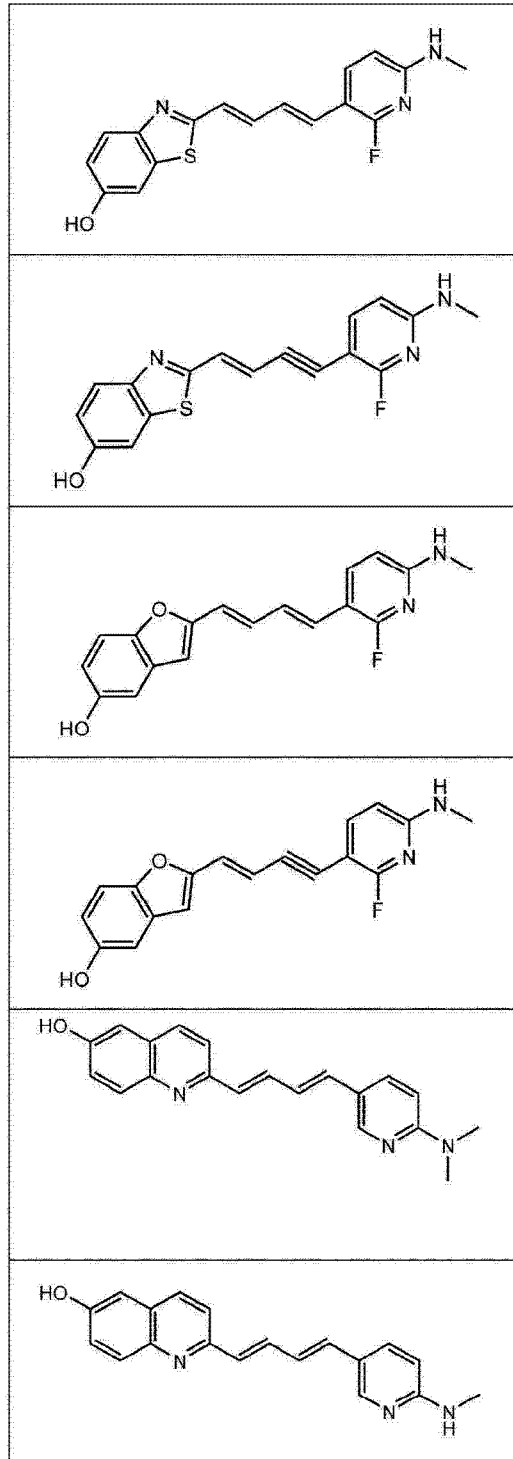
[化 25]

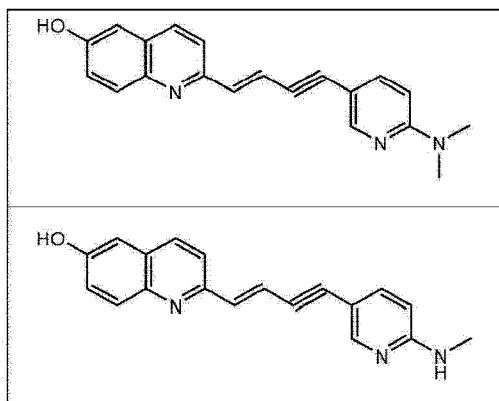










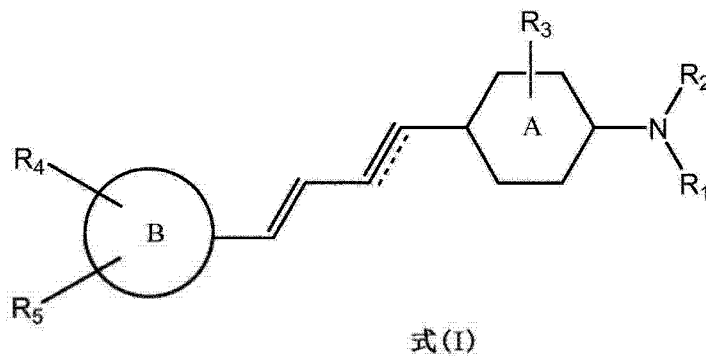


23. 根据权利要求 1 ~ 22 中任意一项所述的化合物,其特征在于,所述的化合物的 1 个或是 1 个以上的原子为该原子的放射性同位素。

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

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

[化 26]



(式中,

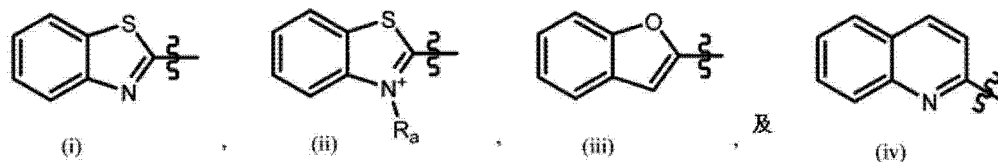
R<sub>1</sub>以及 R<sub>2</sub>为分别独立选自由氢、烷基、烯基、酰基以及羟烷基所组成的群;

R<sub>3</sub>为氢或是卤素;

环 A 为苯环或是吡啶环;

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

[化 27]



;

式 (ii) 中, R<sub>a</sub>为烷基;

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



[化 28]

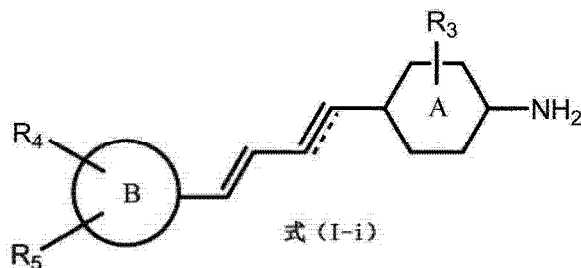


表示双键或是三键。)

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

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

[化 29]



(式中,  $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  以及

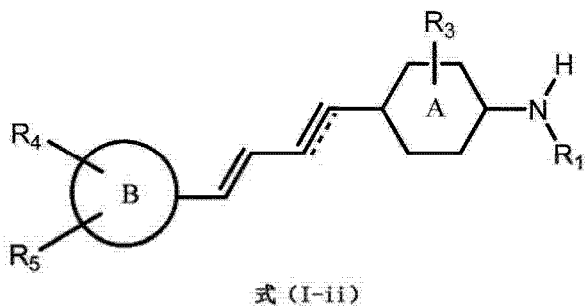
[化 30]



为如权利要求 1 所定义的。)

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

[化 31]



(式中,  $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  以及

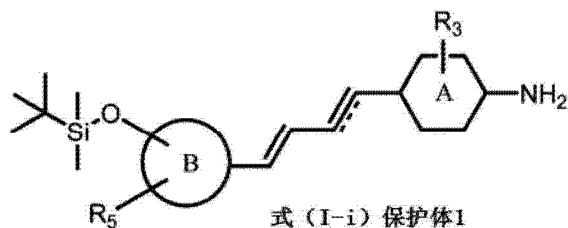
[化 32]



为如权利要求 1 所定义的。)

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

[化 33]



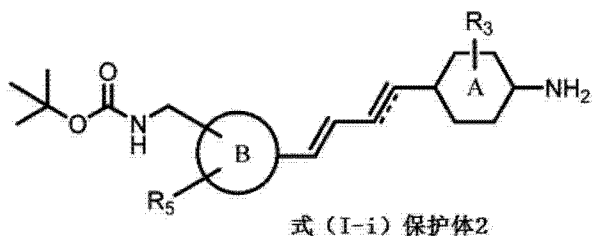
(式中,  $R_3$ 、 $R_5$ 以及  
[化 34]



为如权利要求 1 所定义的。)

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

[化 35]



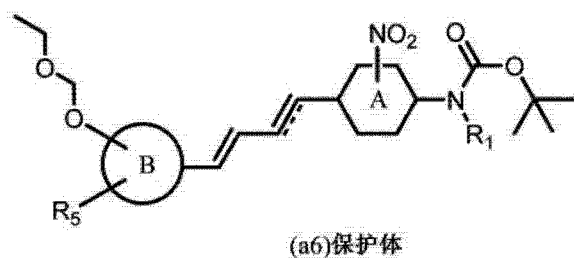
(式中,  $R_3$ 、 $R_5$ 以及  
[化 36]



为如权利要求 1 所定义的。)

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

[化 37]



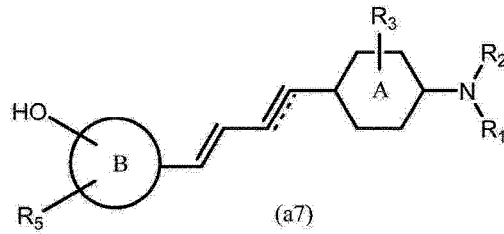
(式中,  $R_1$ 、 $R_5$ 以及  
[化 38]



为如权利要求 1 所定义的。)

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

[化 39]



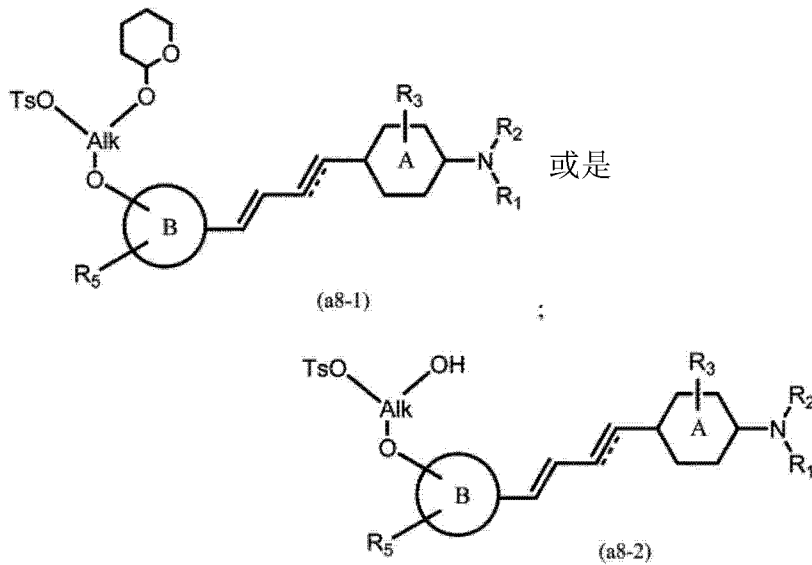
(式中,  $R_1 \sim R_3$ 、 $R_5$ 以及  
[化 40]



为如权利要求 1 所定义的。)

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

[化 41]



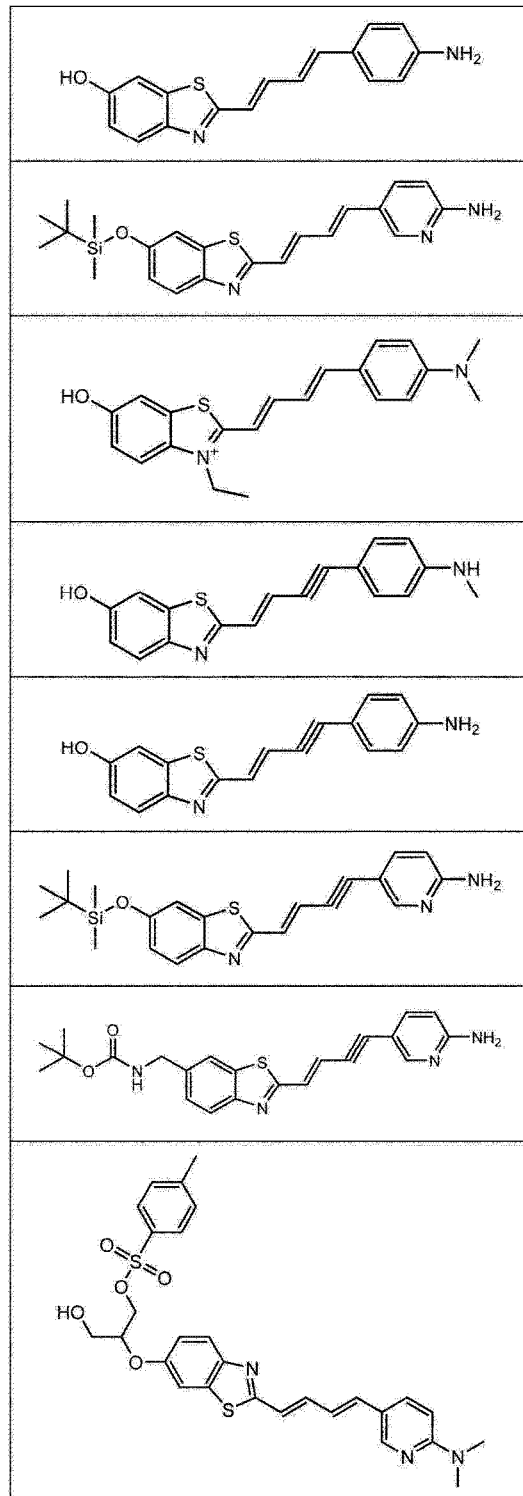
(式中,  $R_1 \sim R_3$ 、 $R_5$ 以及  
[化 42]

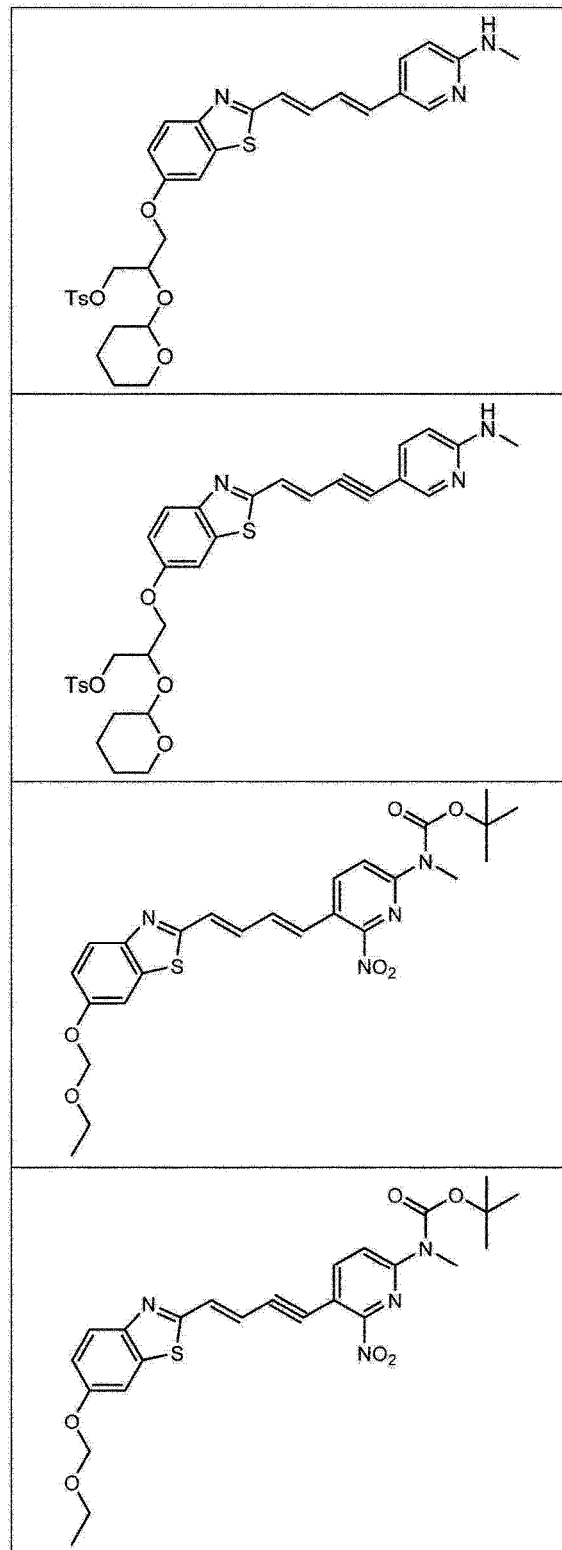


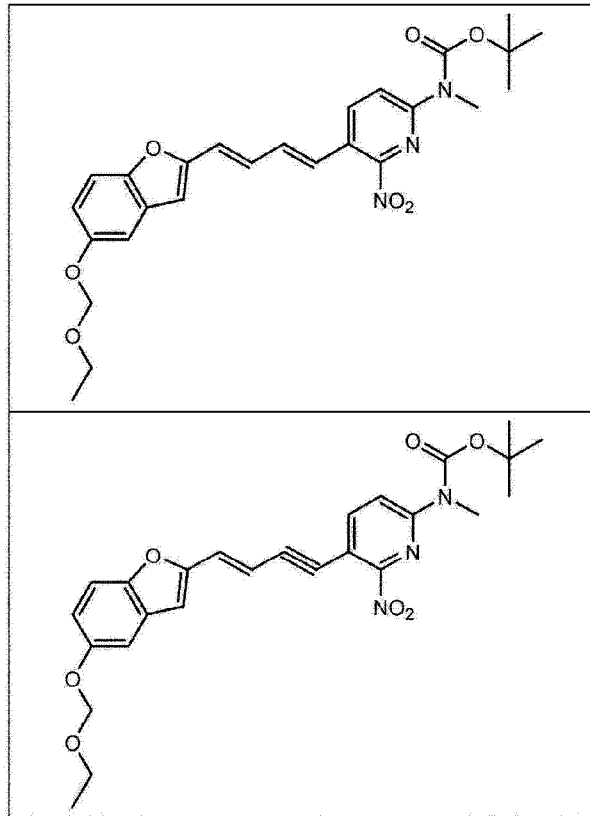
为如权利要求 1 所定义的, Alk 为烷基。)

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

[化 43]







o

## 用于对脑内所蓄积的 Tau 蛋白质进行成像的新的化合物

### 技术领域

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

### 背景技术

[0002] 包含阿尔茨海默症 (AD) 在内的许多神经退行性疾病中,在脑细胞内蓄积了 Tau 蛋白质聚集体,通称为 Tau 病变。在其中的家族型额颞叶变性症 (FTLD, Frontotemporallobar degeneration) (以在 17 号染色体连锁的额颞叶痴呆症以及帕金森症 (frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17) (FTDP-17) 而闻名。)中,在 Tau 基因上发现基因突变。之后,通过对过表达人类野生型 (WT) 或是 FTDP-17 突变体的 Tau 蛋白质的 Tg 小鼠进行研究,已知在阿尔茨海默症 (AD) 以及非阿尔茨海默症 (非 AD) Tau 病变的神经退行性致病机构中,与 Tau 淀粉样蛋白的生成有关 (非专利文献 1)。并且,AD 中称为神经原纤维缠结 (NFT) 的 Tau 蛋白质聚集体,比起由  $\beta$ -淀粉样肽 (A $\beta$ ) 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 A $\beta$  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 A $\beta$  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 [<sup>18</sup>F]FDDNP、[<sup>11</sup>C]6-OH-BTA-1 (PIB)、[<sup>11</sup>C]AZD2184、[<sup>11</sup>C]BF-227、[<sup>18</sup>F]-BAY94-9172 以及 [<sup>18</sup>F]AV-45 等化合物 (专利文献 1~4)。在这其中, [<sup>18</sup>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 A $\beta$  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。

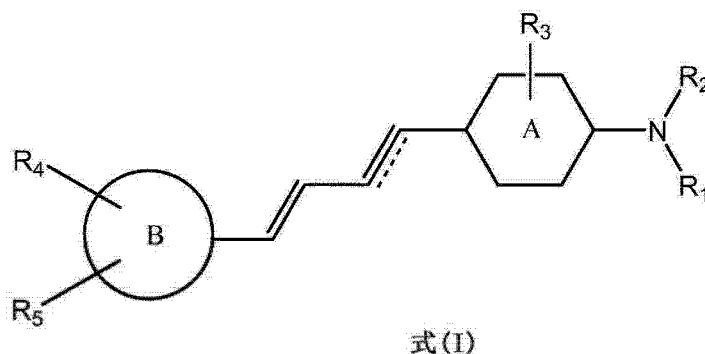
[0017] 技术方案

[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]

[0021]



[0022] (式中,

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

[0024] R3 为氢或是卤素;

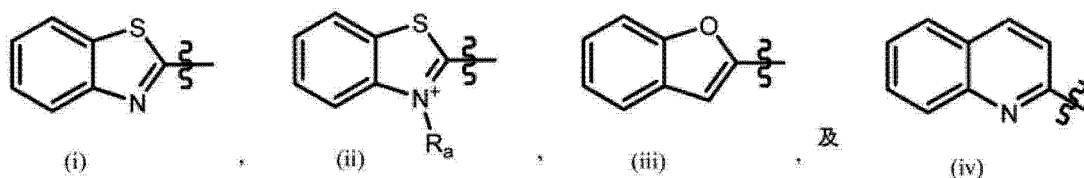
[0025] 环 A 为苯环或是吡啶环;

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

[0027] [化 2]

[0028]





[0029] 式 (ii) 中, Ra 为烷基;

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

[0031] [化 3]

[0032]



[0033] 表示双键或是三键。

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

[0035] 发明效果

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

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

## 附图说明

[0038] 图 1 表示 AD 患者的额叶皮质切片的共焦荧光图像。图 1a 为以 PIB 及 FSB 和抗 A $\beta$  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  $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$  以及  $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$  的 AD 患者的脑切片的放射自显影法 (图 8a) 以及 PET (图 8b) 图像。

## 具体实施方式

[0048] (1、定义)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0063] 所谓用语「硝基」,意指  $-\text{NO}_2$ 。

[0064] 所谓用语「氨基」,意指  $-\text{NH}_2$ 。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

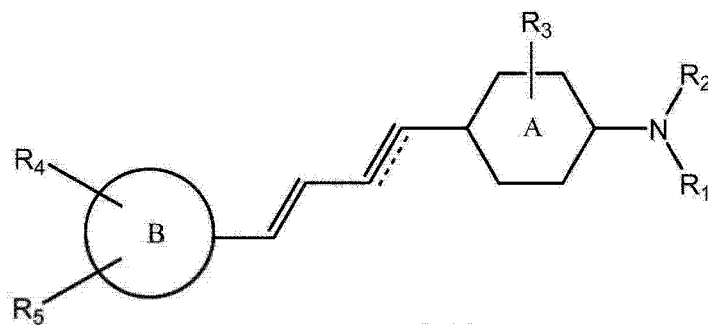
[0074] 用语「Tau 成像」，意指将脑内所蓄积的 Tau 蛋白质进行成像。该成像能通过正电子放射断层造影术（Positron Emission Tomography, PET）、荧光显微镜测定法、多光子成像法、双光子成像法、近红外荧光成像法、放射自显影法，以及单光子放射计算机断层摄影法（Single photon emission computed tomography, SPECT）等来进行。

[0075] （2、本发明的化合物）

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

[0077] [化 4]

[0078]



式(I)

[0079] (在式(I)中,

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

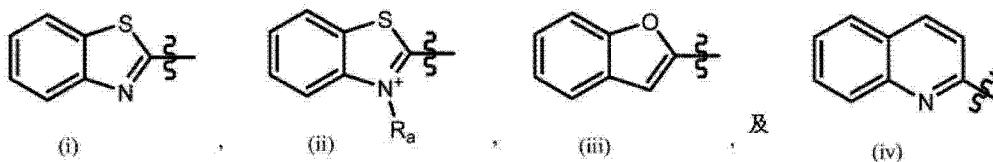
[0081]  $R_3$ 为氢或是卤素;

[0082] 环A为苯环或是吡啶环;

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

[0084] [化5]

[0085]



;

[0086] 式(ii)中, $R_a$ 为烷基;

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

[0088] [化6]

[0089]



[0090] 表示双键或是三键)。

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

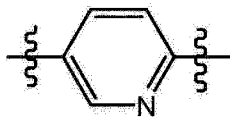
[0092] 当环B为式(i)时, $R_4$ 以及 $R_5$ 能够存在于式(i)的苯并噻唑环的可取代位置。优选为 $R_4$ 以及 $R_5$ 各自存在于式(i)的苯并噻唑环的6位以及5位。当环B为式(ii)时, $R_4$ 以及 $R_5$ 能够存在于式(ii)的苯并噻唑环的可取代位置。优选为 $R_4$ 以及 $R_5$ 各自存在于式(ii)的苯并噻唑环的6位以及5位。当环B为式(iii)时, $R_4$ 以及 $R_5$ 能够存在于式(iii)的苯并呋喃环的可取代位置。优选为 $R_4$ 以及 $R_5$ 各自存在于式(iii)的苯并呋喃环的5位以及6位。当环B为式(iv)时, $R_4$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

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

表示的结构式的方向上,环 A 为以下列结构式表示的吡啶环。

[0094] [化 7]

[0095]



[0096] 在一实施形态中,  $R_1$  以及  $R_2$  都为氢。

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

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

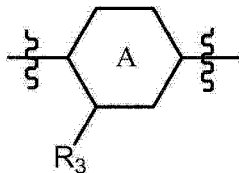
[0099] 在一实施形态中,  $R_1$  以及  $R_2$  分别独立, 为氢或是酰基, 特别为  $C_{1-8}$  酰基, 优选为乙酰基 ( $-\text{COCH}_3$ )。在其他实施形态中,  $R_1$  为氢、 $R_2$  为酰基, 特别为  $C_{1-8}$  酰基, 优选为乙酰基 ( $-\text{COCH}_3$ )。进一步在其他实施形态中,  $R_1$  以及  $R_2$  都为酰基, 特别为  $C_{1-8}$  酰基, 优选为乙酰基 ( $-\text{COCH}_3$ )。

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

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

[0102] [化 8]

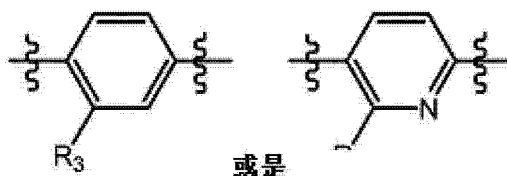
[0103]



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

[0105] [化 9]

[0106]



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

[0108] 在一实施形态中,  $R_4$  以及  $R_5$  都为氢。

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

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

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

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

[0113] 在一实施形态中,

[0114] [化 10]

[0115]



[0116] 为双键。

[0117] 在其他实施形态中,

[0118] [化 11]

[0119]

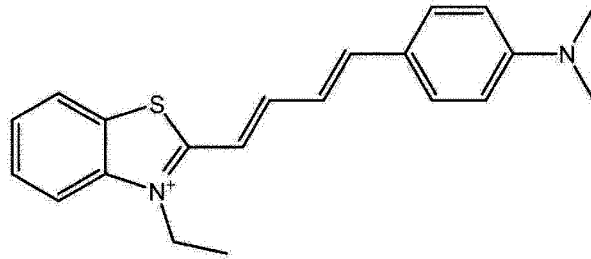


[0120] 为三键。

[0121] 在一实施形态中, 从式 (I) 的化合物中排除下列化合物。

[0122] [化 12]

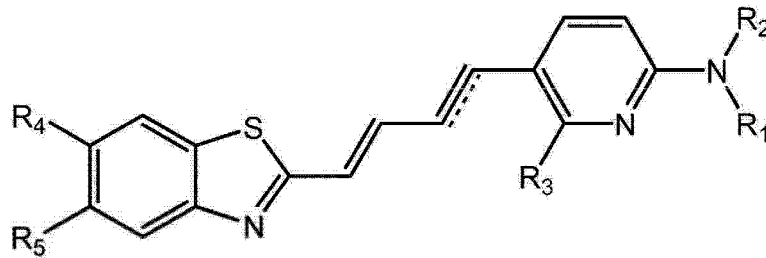
[0123]



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

[0125] [化13]

[0126]



式(II)

[0127] (式中,  $R_1 \sim R_5$  以及

[0128] [化14]

[0129]

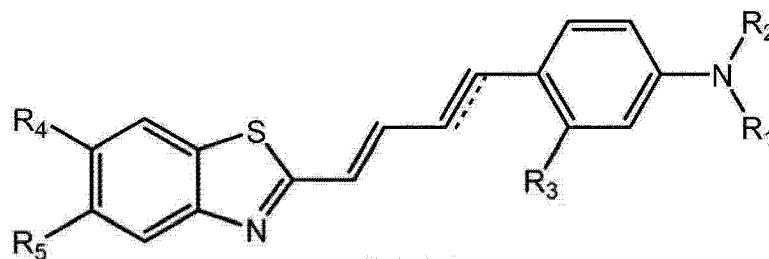
≡≡≡

[0130] 为如上述式(I)的化合物所定义的)。

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

[0132] [化15]

[0133]



式(III)

[0134] (式中,  $R_1 \sim R_5$  以及

[0135] [化16]

[0136]

≡≡≡

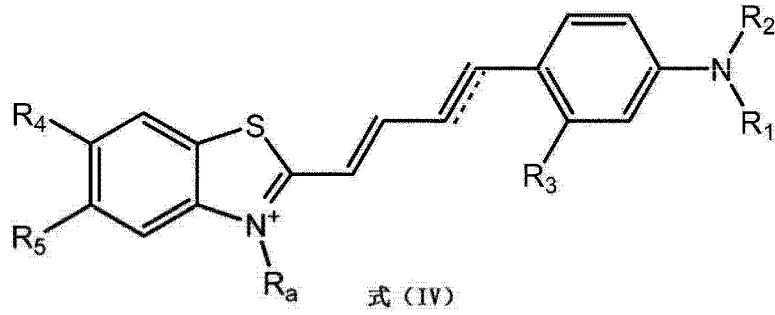
[0137] 为如上述式(I)的化合物所定义的)。

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

[0139] [化17]

[0140]





[0141] (式中,  $R_1 \sim R_5$ 、 $R_a$  以及

[0142] [化 18]

[0143]

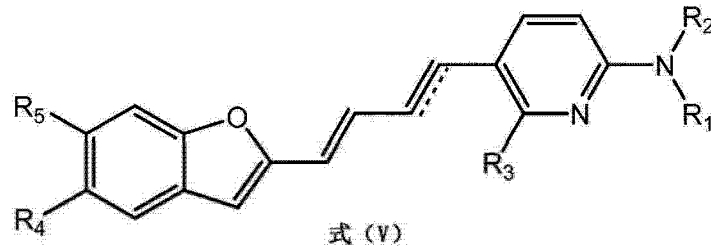
≡≡≡

[0144] 为如上述式 (I) 的化合物所定义的)。

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

[0146] [化 19]

[0147]



[0148] (式中,  $R_1 \sim R_5$  以及

[0149] [化 20]

[0150]

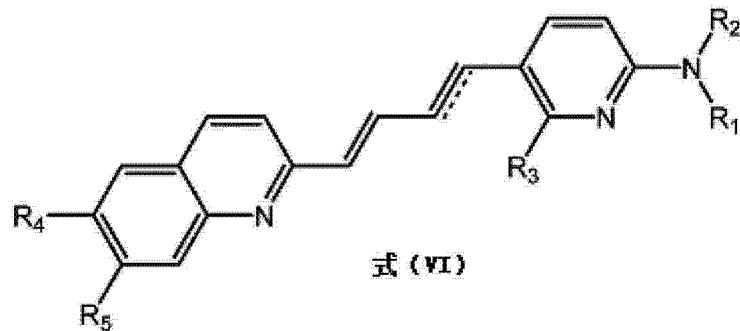
≡≡≡

[0151] 为如上述式 (I) 的化合物所定义的)。

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

[0153] [化 21]

[0154]



[0155] (式中,  $R_1 \sim R_5$  以及

[0156] [化 22]

[0157]



[0158] 为如上述式 (I) 的化合物所定义的)。

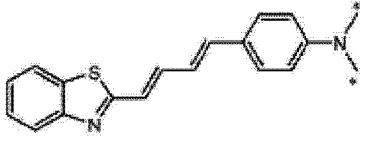
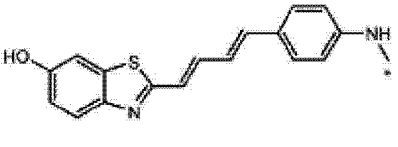
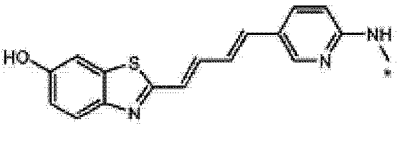
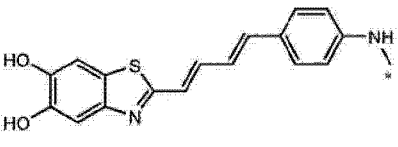
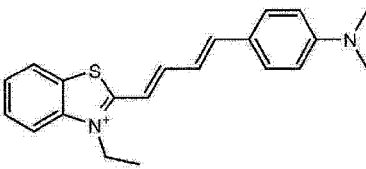
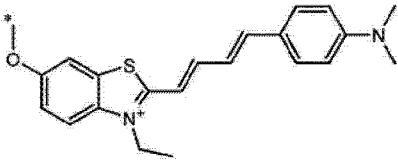
[0159] 在一实施形态中,式 (I) ~ (VI) 的化合物中,1 个或是 1 个以上的原子为该原子的放射性同位素。放射性同位素为选自由  $^{15}\text{O}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{11}\text{C}$  以及  $^{18}\text{F}$  等所组成的群,但并没有特别限定。放射性同位素优选为  $^{11}\text{C}$  或是  $^{18}\text{F}$ 。其中,若考虑到  $^{11}\text{C}$  的半衰期为约 20 分钟, $^{18}\text{F}$  的半衰期为约 110 分钟,则认为以  $^{18}\text{F}$  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,  $\text{R}_1 \sim \text{R}_5$  其中任一个以上为含有放射性同位素的基。进一步优选,  $\text{R}_1$  以及 / 或是  $\text{R}_2$  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,  $\text{R}_3$  为含有放射性同位素的基,例如  $^{-18}\text{F}$ 。更优选,  $\text{R}_4$  以及 / 或是  $\text{R}_5$  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。

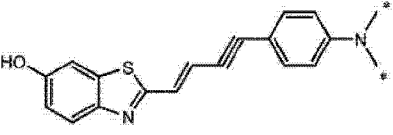
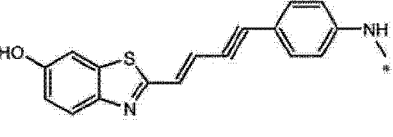
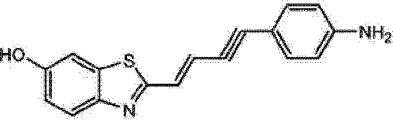
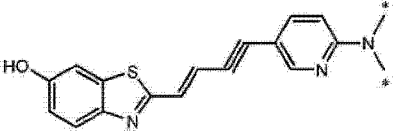
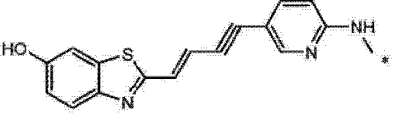
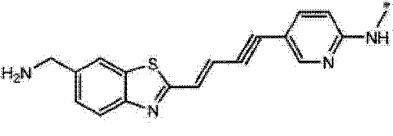
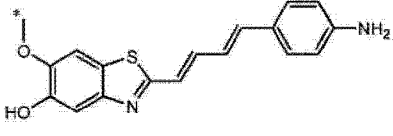
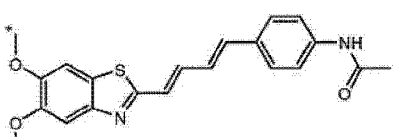
[0161] 若举出本发明的化合物的具体例子,则以下的化合物:

[0162] [表 1]

[0163]

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

[0164]

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

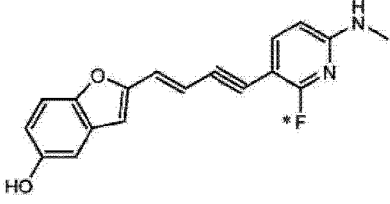
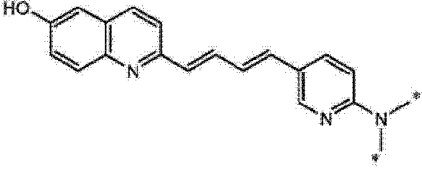
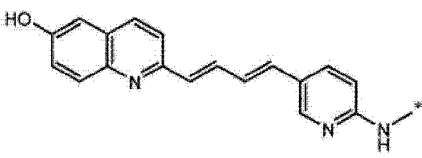
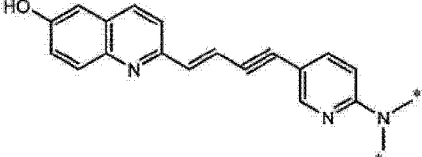
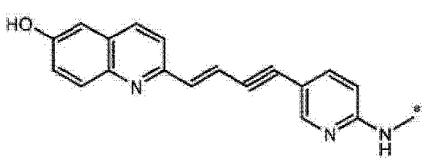
[0165]

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

[0166]

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

[0167]

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

[0168] 在一实施形态中的上述具体的化合物中,1个或是1个以上的原子为该原子的放射性同位素。优选,键合于苯环或是吡啶环的氮上的碳原子,为放射性同位素<sup>11</sup>C。优选,上述具体的化合物中的F,为放射性同位素<sup>18</sup>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<sup>11</sup>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<sup>11</sup>C或是<sup>18</sup>F。在本说明书中,[<sup>11</sup>C]PBB3等名称,意指PBB3等的结构式中的\*记号的原子上为<sup>11</sup>C。

[0169] (3、本发明的化合物的制造方法)

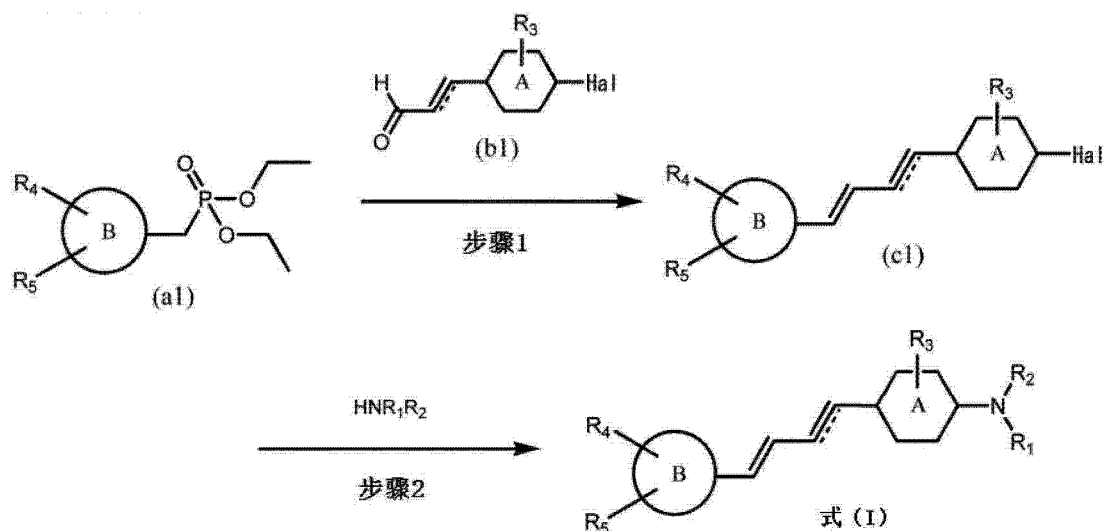
[0170] (合成例1)

[0171] 本发明的式(I)的化合物,可依照下列流程图1来制造。

[0172] [化23]

[0173] 流程图1

[0174]



[0175] 上述式中, A、B、R<sub>1</sub>~R<sub>5</sub>以及

[0176] [化 24]

[0177]



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

[0179] 本发明的化合物的制造方法包含步骤 2, 其使化合物 (c1) 与 NHR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 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 NHR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 进行反应, 获得式 (I) 的化合物。

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

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

[0182] 在上述步骤 1 以及 / 或是步骤 2 的反应前, 若有必要, 可将各化合物以适当的保护基保护后进行。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于适当的步骤中以公知的方法进行。

[0183] (合成例 2)

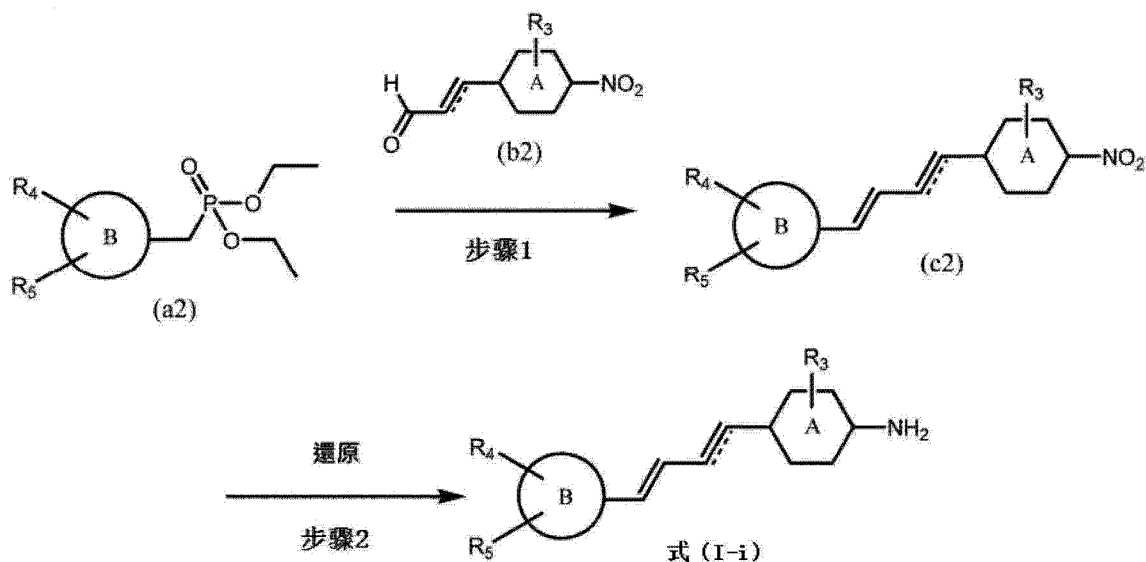
[0184] R<sub>1</sub> 以及 R<sub>2</sub> 为氢的本发明的式 (I) 的化合物也可以依照下列流程图 2 来制造。

[0185] [化 25]

[0186] 流程图 2

[0187]





[0188] 上述式中, A, B,  $R_3 \sim R_5$ , 以及

[0189] [化 26]

[0190]

=====  
=====

[0191] 为前述式 (I) 的化合物中所定义的。

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

[0193] 上述步骤 1 的反应, 能够在维蒂希反应的条件下进行。该反应能够在氩或是氮等的惰性气体气氛下进行。该反应, 优选为使用氢氧化钠、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  $0^\circ\text{C}$  (冰浴下)  $\sim$  室温的范围内。

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

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

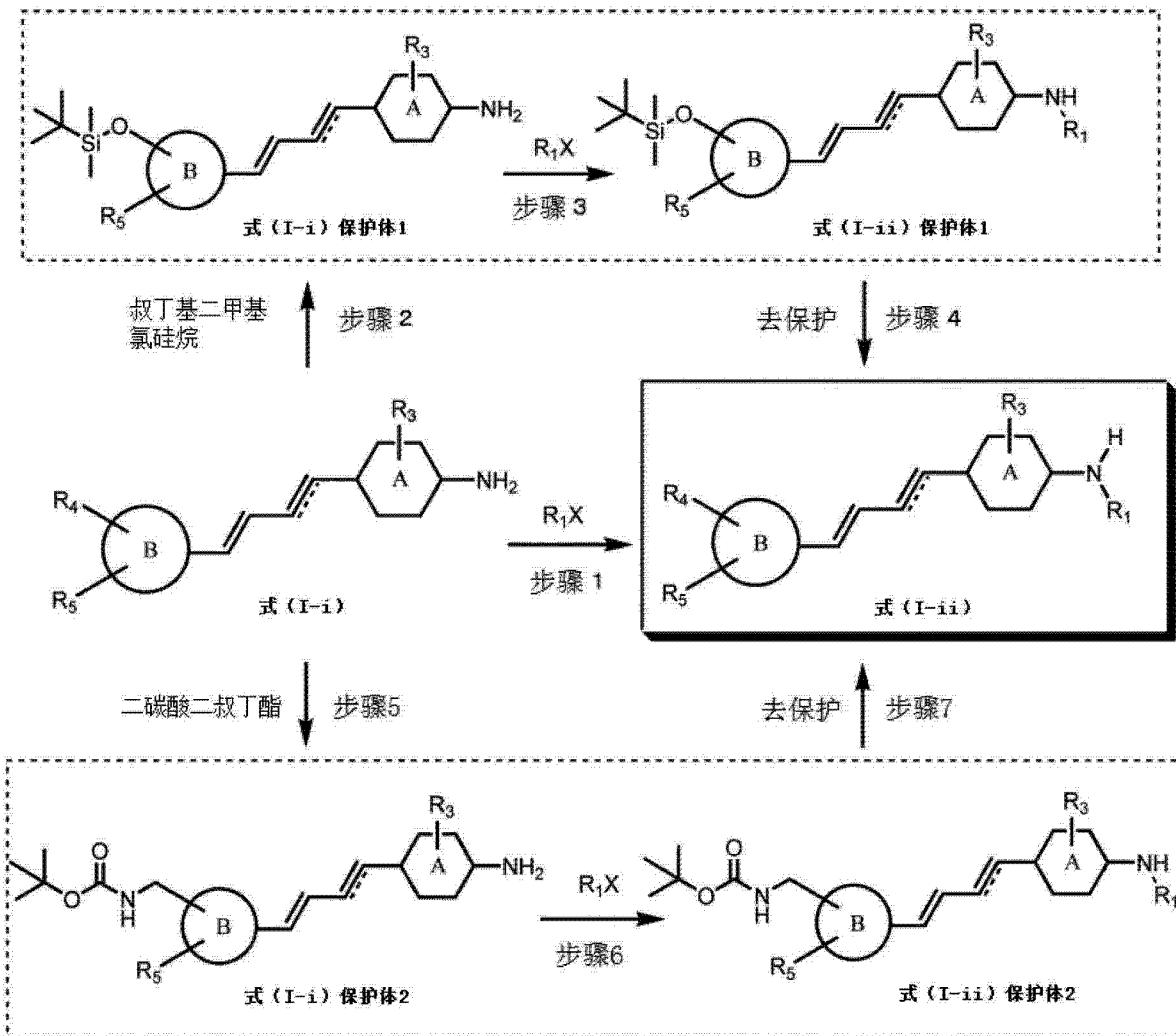
[0196] (合成例 3)

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

[0198] [化 27]

[0199] 流程图 3

[0200]



[0201] 上述式中，A、B、R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>~R<sub>5</sub>以及

[0202] [化 28]

[0203]



[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，或使用氢化钠或硼氢化钠等的还原剂。该反应还可以在氮或是氩等的惰性气氛下进行。该反应还

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

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

[0209] 上述步骤 1 的反应,  $R_1$  为酰基等时,能够在亲核酰基取代反应的条件下进行。此时, X 优选为 Cl、Br 或 I 等的卤素、甲氧基或乙氧基等的烷氧基、羧酸基 (-OCO-R)、或是叠氮基 (-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°C (冰浴下) ~ 回流温度进行。

[0210] 在上述步骤 1 的反应前,若有必要,可将各化合物以适当的保护基保护后进行。 $R_1$ 、 $R_3 \sim R_5$  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<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。

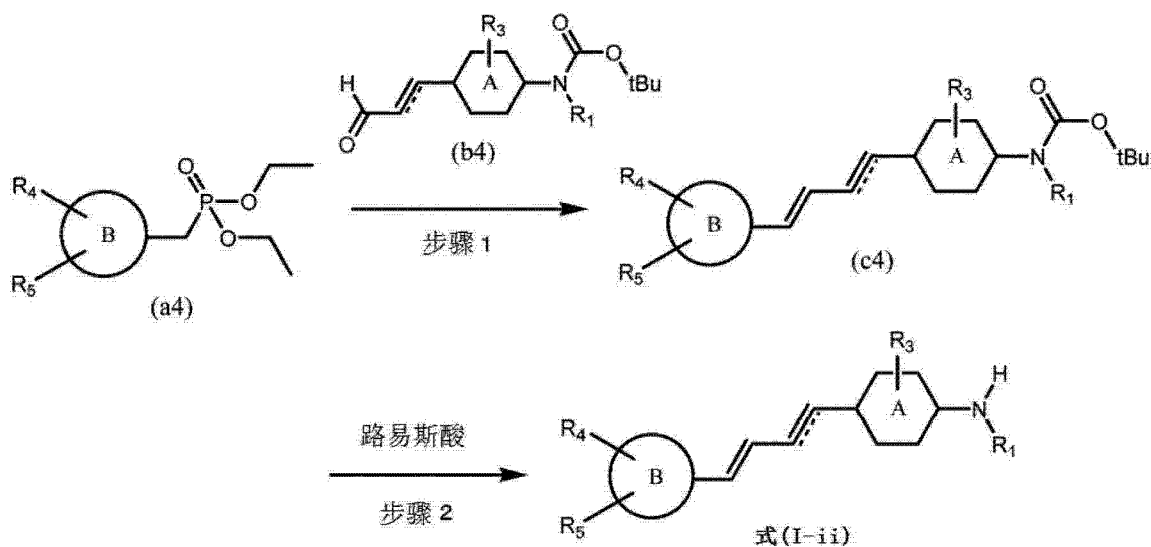
[0215] (合成例 4)

[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]

[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氛下进行。该反应, 优选使用氢化钠、甲醇钠、或是乙醇钠等的碱。该反应, 优选为在四氢呋喃 (THF) 或是 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 等的惰性溶剂中进行。该反应的温度并没有限制, 可设定在 0°C (冰浴下) ~ 室温的范围内。

[0226] 上述步骤 2 的反应是在 Boc (叔丁氧羰基) 的去保护条件下进行。路易斯酸优选为 BBr<sub>3</sub>。该反应能够在氩或是氮等的惰性气氛下进行。该反应能够在二氯甲烷或是氯仿等的惰性溶剂中进行。该反应的温度能够设定在室温。

[0227] 在上述步骤 1 以及 / 或是步骤 2 的反应前, 若有必要, 可将各化合物以适当的保护基保护后进行。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。

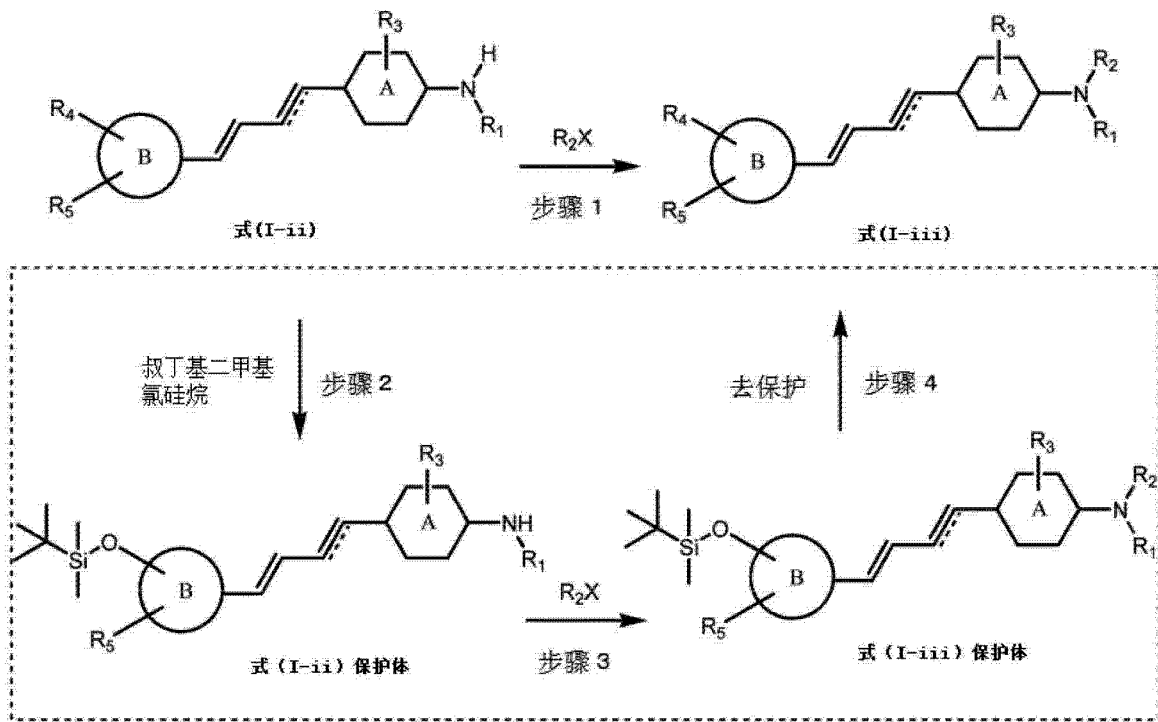
[0228] (合成例 5)

[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<sub>1</sub>~R<sub>5</sub>以及

[0235]



[0236] 为前述式 (I) 的化合物中所定义的, 但 R<sub>1</sub> 以及 R<sub>2</sub> 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 (-OSO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>); 羧酸基 (-OC(=O)-R); 或是叠氮基 (-N<sub>3</sub>)。

[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<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)。但 R<sub>1</sub> 与 R<sub>2</sub> 为相同基时, 于上述流程图 3 或是 4 中, 亦能够由式 (I-i) 的化合物直接合成式 (I-iii) 的化合物。

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

[0239] 在上述步骤 1 的反应前, 若有必要, 可将各化合物以适当的保护基保护后进行。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。

[0240] 例如, R<sub>4</sub> 以及 R<sub>5</sub> 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<sub>4</sub> 为 OH 时的步骤。该保护体, 能

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

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

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

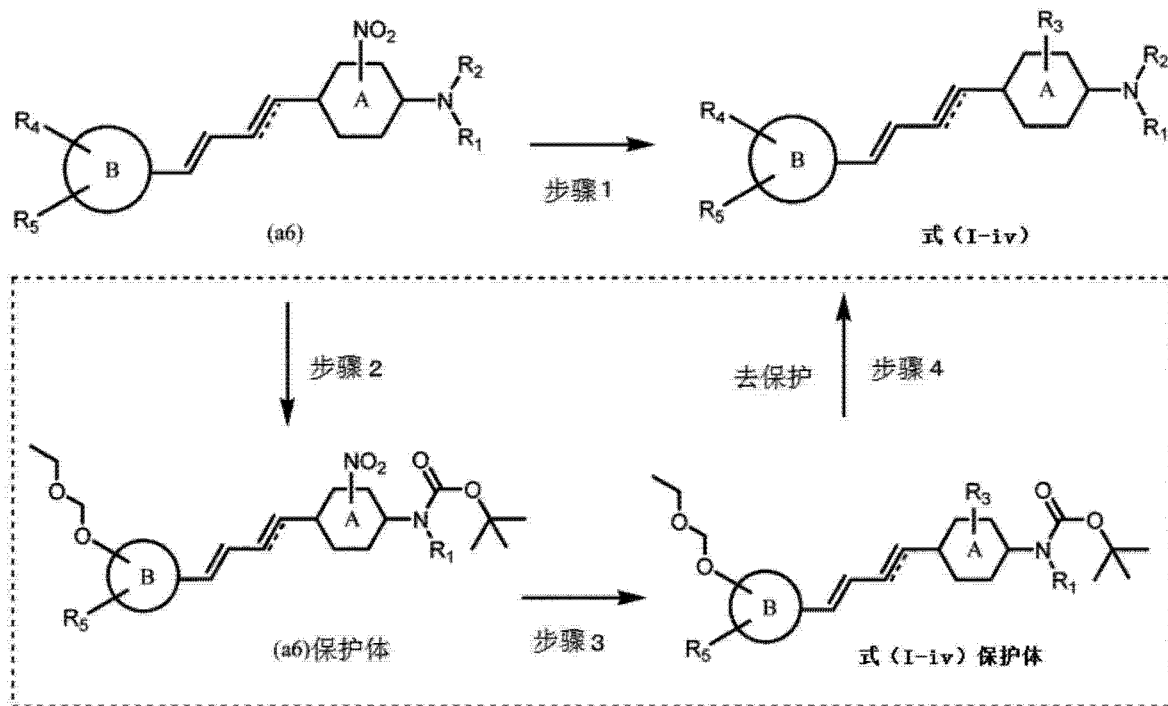
[0243] (合成例 6)

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

[0245] [化 33]

[0246] 流程图 6

[0247]



[0248] 上述式中, A、B、 $R_1 \sim R_5$  以及

[0249] [化 34]

[0250]



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

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

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

[0253] 例如,如步骤 2 所示,  $\text{R}_1$  以及  $\text{R}_2$  的任何一方、或是双方为氢时,优选在步骤 1 的反应前,以叔丁氧羰基 ( $\text{Boc} : -\text{COO}-(\text{t-C}_4\text{H}_9)$ ) 等的保护基保护。并且,当  $\text{R}_4$  以及  $\text{R}_5$  的任何一方或是双方为 OH 时,优选为在步骤 1 的反应前,以乙氧基甲基 ( $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) 保护。

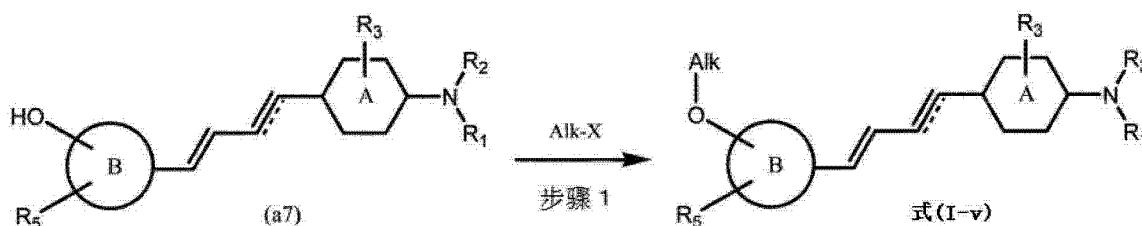
[0254] (合成例 7)

[0255]  $\text{R}_4$  为烷氧基,本发明的式 (I) 的化合物还可以依照下列流程图 7 来制造。

[0256] [化 35]

[0257] 流程图 7

[0258]



[0259] 上述式中, A、B、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_3$ 、 $\text{R}_5$  以及

[0260] [化 36]

[0261]



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

[0263] 参照上述流程图 7, 本发明的化合物的制造方法能够包含步骤 1, 含步骤 1 通过使用化合物 (a7) 与 Alk-X 加以反应, 而获得式 (I-v) 的化合物 (式 (I) 中,  $\text{R}_4$  为甲氧基的化合物)。

[0264] 在上述步骤 1 的反应前, 若有必要, 可将各化合物以适当的保护基保护后进行。 $\text{R}_1 \sim \text{R}_3$  以及  $\text{R}_5$  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 ( $\text{Boc} : -\text{COO}-(\text{t-C}_4\text{H}_9)$ )、甲氧基甲基 ( $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ) 以及乙氧基甲基 ( $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) 等。对于去保护,本领域技术人员能够以公知的方法进行。

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

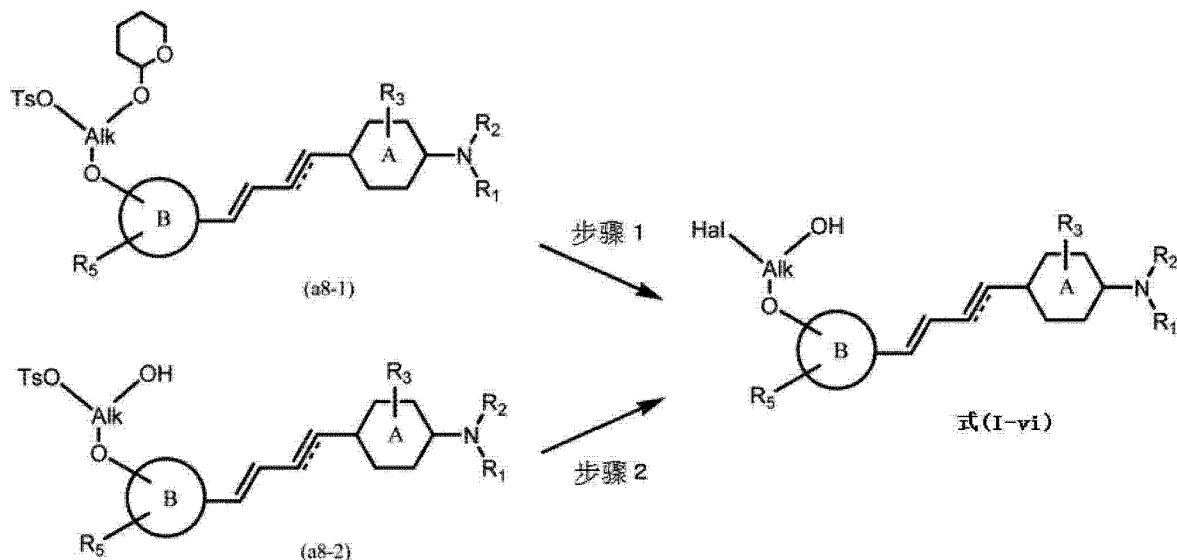
[0266] (合成例 8)

[0267]  $\text{R}_4$  为卤代羟烷基的本发明的式 (I) 的化合物, 还可以依照下列流程图 8 来制造。

[0268] [化 37]

[0269] 流程图 8

[0270]



[0271] 上述式中, A、B、R<sub>1</sub>~R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>以及

[0272] [化 38]

[0273]



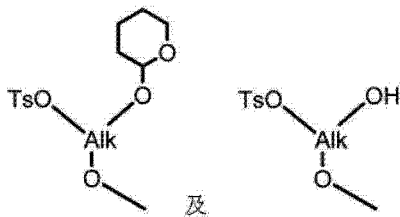
[0274] 为前述式 (I) 的化合物中所定义的, Alk 意指烷基, TsO 意指甲苯磺酸基 (p-H<sub>3</sub>C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>-O-), Hal 意指卤素, 特别是指 F。

[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>1</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]

[0278]

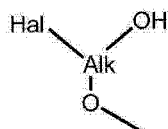


[0279] 分别意指 -O- 烷基 (烷氧基) 的碳原子的任一位置上键合了 TsO- 与 -O-2- 四氢吡喃基的基, 以及 -O- 烷基 (烷氧基) 的碳原子的任一位置上键合了 TsO- 与 OH 的基。例如意指 -O-CH<sub>2</sub>CH(-O-2- 四氢吡喃基) (-CH<sub>2</sub>-OTs) 或 -O-CH<sub>2</sub>CH(-OH) (-CH<sub>2</sub>-OTs)、以及 -O-CH(-O-2- 四氢吡喃基) (-CH<sub>2</sub>-OTs) 或 -O-CH(-CH<sub>2</sub>-OH) (-CH<sub>2</sub>-OTs)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

[0280] 同样地, 上述式中,

[0281] [化 40]

[0282]





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

[0284] (合成例 9)

[0285] [化 41]

[0286]

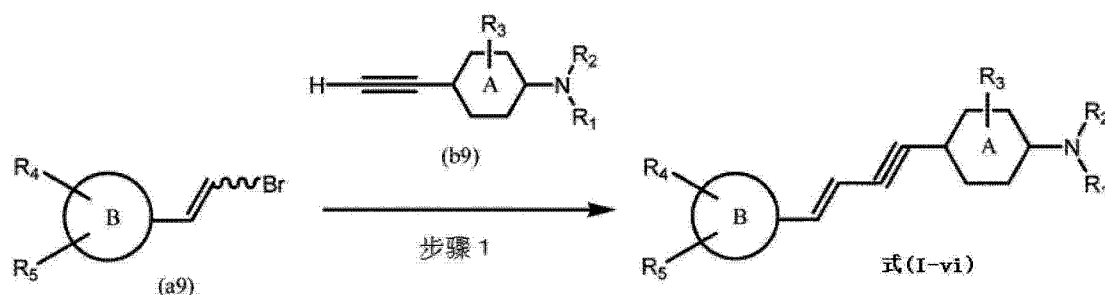
=====  
=====

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

[0288] [化 42]

[0289] 流程图 9

[0290]



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

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

[0293] [化 43]

[0294]

=====  
=====

[0295] 为三键的化合物)。

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

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

[0298] (4. 中间产物)

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

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

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

[0302] 前述流程图 5 中的式 (I-ii) 保护体;

[0303] 前述流程图 6 中的 (a6) 以及 (a6) 保护体;

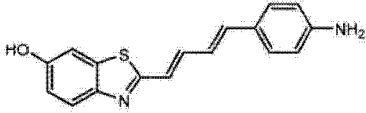
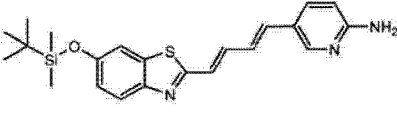
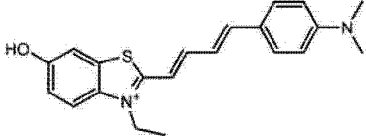
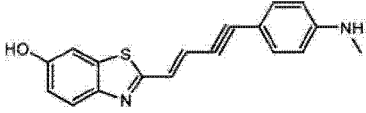
[0304] 前述流程图 7 中的 (a7) 保护体;

[0305] 前述流程图 8 中的 (a8-1) 以及 (a8-2)。

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

[0307] [表 2]

[0308]

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

[0309]

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

[0310]

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

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

[0312] (5、组合物)

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

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

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

[0315] (6、本发明的化合物的使用方法)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0325] 实施例

[0326] (7、实施例)

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

[0328] (本发明的化合物的合成)

[0329] (合成实施例 1)

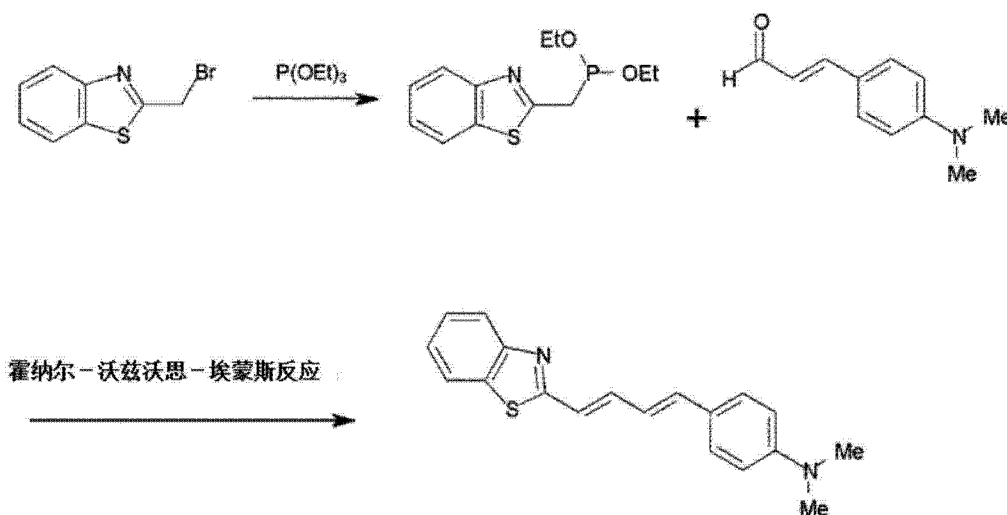
[0330] (4-((1E, 3E)-4-(苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)-N,N-二甲基苯胺 (PBB1) 的合成)

[0331] 依照下列合成流程图合成 PBB1。

[0332] [化 44]

[0333] 合成流程图

[0334]



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

[0336] PBB1 :  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 8.04 (d,  $J = 7.80\text{Hz}$ , 1H), 7.90 (d,  $J =$

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

[0337] (合成实施例 2)

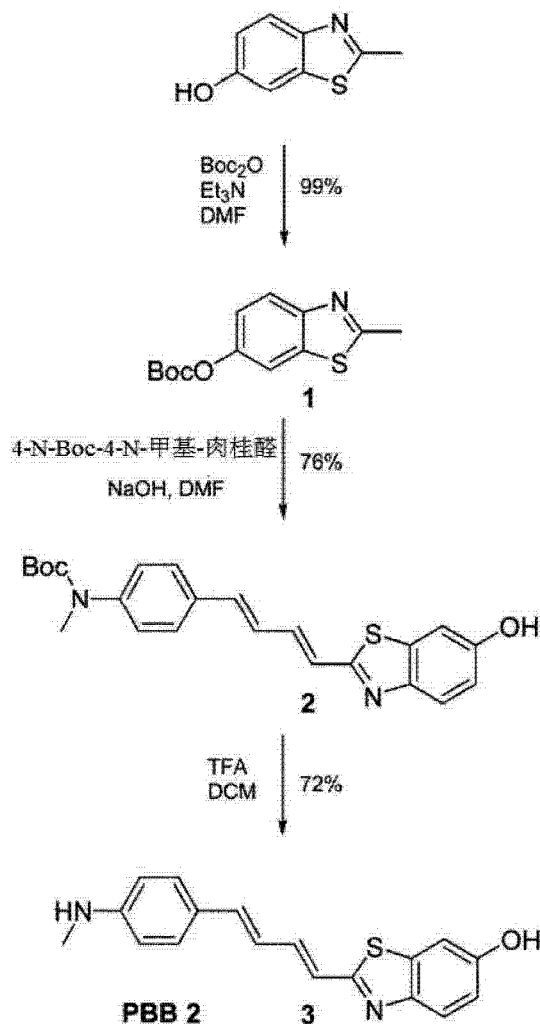
[0338] (2-((1E, 3E)-4-(4-(甲基氨基)苯基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-醇 (PBB2) 的合成)

[0339] 依照下列合成流程图合成 PBB2。

[0340] [化 45]

[0341] 合成流程图

[0342]



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

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

[0345]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.91(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.66(d, J = 2.3Hz, 1H), 7.25(dd, J = 8.8, 2.4Hz, 1H), 2.82(s, 3H), 1.57(s, 9H)

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

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

[0348]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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,  $\text{DMF-d}_7$ )  $\delta$  ppm 9.56(bs, 1H), 7.72(d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.39(d,  $J = 2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.37(d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.28(dd,  $J = 15.5, 8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.03(dd,  $J = 8.7, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 6.95-6.81(m, 2H), 6.85(d,  $J = 15.4\text{Hz}$ , 1H), 6.64(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 5.65(bs, 1H), 2.83(s, 3H)

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

[0354] (合成实施例3)

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

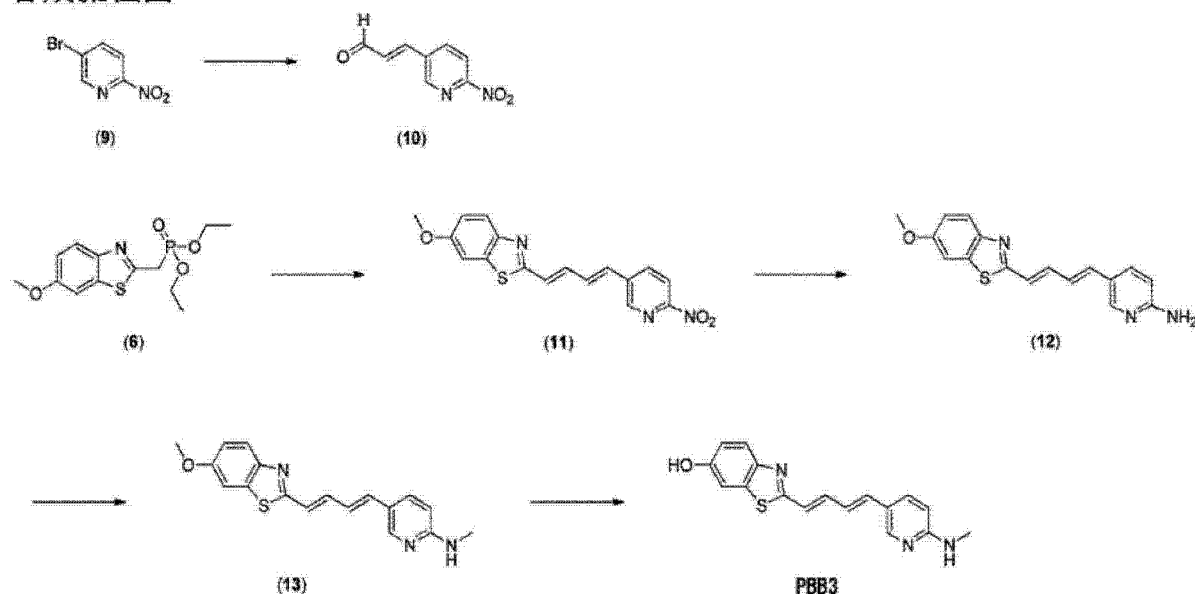
[0356] 依照下列合成流程图合成PBB3。

[0357] [化46]

[0358]



## 合成流程图



[0359] (步骤1:化合物(10)的合成)

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

[0361] (步骤2:化合物(11)的合成)

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

[0363] (步骤3:化合物(12)的合成)

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

[0365] (步骤4:化合物(13)的合成)

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

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

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

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

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

[0370] (合成实施例 4)

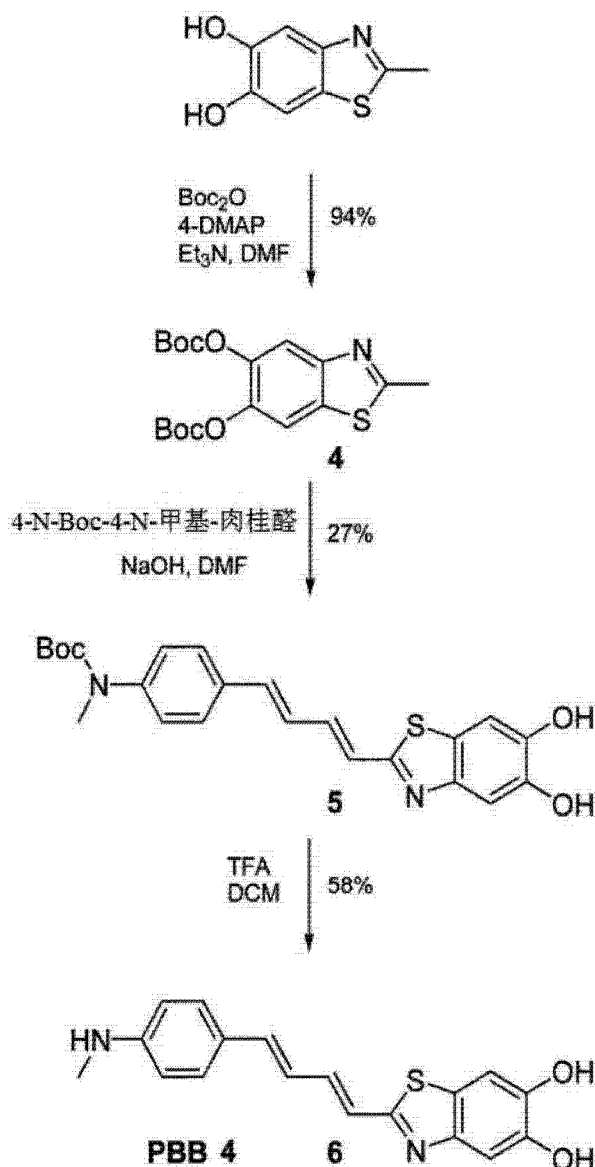
[0371] (2-((1E, 3E)-4-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1, 3-二烯基)苯并[d]噻唑-5, 6-二醇 (PBB4) 的合成)

[0372] 依照下列合成流程图合成 PBB4。

[0373] [化 47]

[0374]

## 合成流程图



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

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

[0377]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.81(s, 1H), 7.72(s, 1H), 2.82(s, 3H), 1.564(s, 9H), 1.558(s, 9H)

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

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

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

[0380]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 9.51 (bs, 1H), 9.42 (bs, 1H), 7.51 (d, J = 8.5, Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.3, Hz, 2H), 7.285 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.23-7.10 (m, 2H), 6.95 (d, J = 15.1Hz, 1H), 6.94 (d, J = 15.1Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 1.40 (s, 9H)

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

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

[0383] PBB4:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMF- $\text{d}_7$ )  $\delta$  ppm 9.60 (bs, 2H), 7.52-7.29 (m, 4H), 7.27 (dd, J = 15.2, 10.6Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 15.2, 10.3Hz, 1H), 6.91-6.81 (m, 2H), 6.63 (d, J = 8.1Hz, 2H), 6.06 (d, J = 4.1Hz, 1H), 2.81 (d, J = 4.3Hz, 3H)

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

[0385] (合成实施例 5)

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

[0387] 通过与 PBB5 的合成方法类似的方法来合成。

[0388] (合成实施例 6)

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

[0390] 通过与下列合成实施例 10 类似的方法来合成。

[0391] (合成实施例 7)

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

[0393] 通过与下列合成实施例 10 类似的方法来合成。

[0394] (合成实施例 8)

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

[0396] 通过与下列合成实施例 10 类似的方法来合成。

[0397] (合成实施例 9)

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

[0399] 通过与下列合成实施例 10 类似的方法来合成。

[0400] (合成实施例 10)

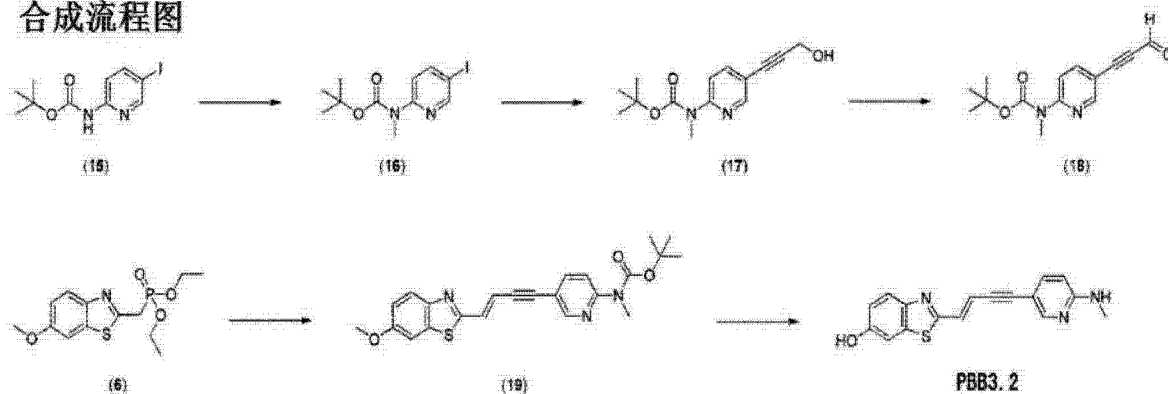
[0401] (E)-2-(4-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇 (PBB3.2) 的合成)

[0402] 依照下列合成流程图合成 PBB3.2。

[0403] [化 48]

[0404]

### 合成流程图



[0405] (步骤 1: 化合物 (16) 的合成)

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

[0407] (步骤 2: 化合物 (17) 的合成)

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

[0409] (步骤 3: 化合物 (18) 的合成)

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

[0411] (步骤 4: 化合物 (19) 的合成)

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

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

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

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

[0415] PBB3.2:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:9.95(s,1H),8.19(d,J=2.29Hz,1H),7.78(d,J=8.07Hz,1H),7.48(dd,J=8.70Hz,2.29Hz,1H),7.36(d,J=2.29Hz,1H),7.18(d,J=16.03Hz,1H),7.13(q,J=4.58Hz,1H),6.97(dd,J=8.70Hz,2.29Hz,1H),6.85(d,J=15.57Hz,1H),6.48(d,J=8.07Hz,1H),2.81(d,J=4.58Hz,3H)

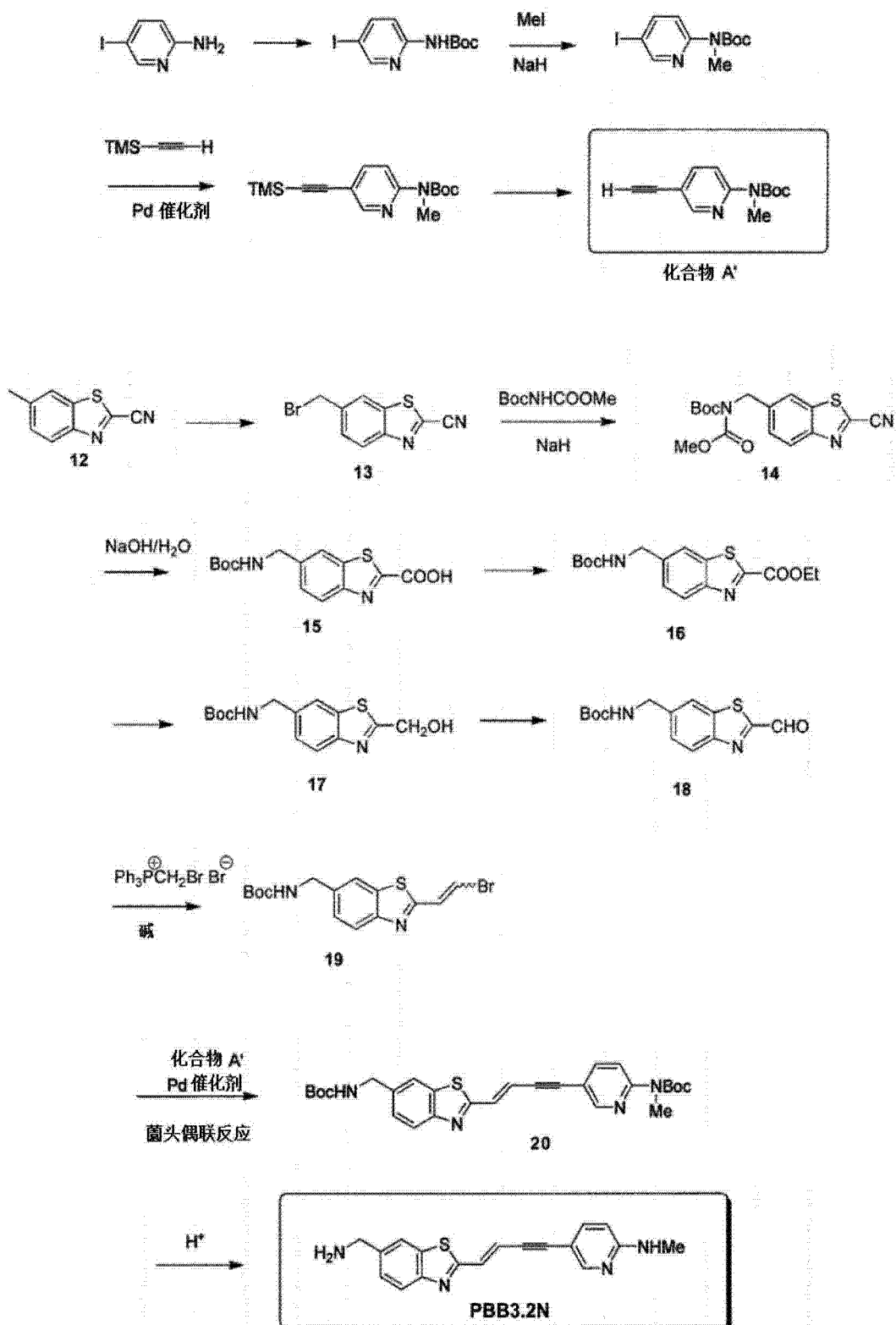
[0416] (合成实施例11)

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

[0418] 依照下列合成流程图合成PBB3.2N。

[0419] [化49]

[0420]



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

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

[0423]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:8.47(d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.75(d,  $J =$

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

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

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

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

[0427]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8. 20 (d, J = 8. 4Hz, 1H), 8. 01 (d, J = 1. 6Hz, 1H), 7. 68 (dd, J = 8. 4Hz, 1. 6Hz, 1H), 4. 64 (s, 2H)

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

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

[0430]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8. 17 (d, J = 8. 4Hz, 1H), 7. 92 (d, J = 1. 6Hz, 1H), 7. 60 (dd, J = 8. 4Hz, 1. 6Hz, 1H), 5. 01 (s, 2H), 3. 85 (s, 3H), 1. 45 (s, 9H)

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

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

[0433]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8. 19 (d, J = 8. 4Hz, 1H), 7. 90 (s, 1H), 7. 50 (d, J = 8. 4Hz, 1H), 5. 0 (br, 1H), 4. 49 (br d, J = 5. 2Hz, 2H), 4. 09 (s, 3H), 1. 48 (s, 9H)

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

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

[0436]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7. 92 (d, J = 8. 4Hz, 1H), 7. 80 (s, 1H), 7. 38 (d, J = 8. 4Hz, 1H), 5. 07 (s, 2H), 5. 0 (br, 1H), 4. 44 (br d, J = 6. 0Hz, 2H), 2. 97 (br, 1H), 1. 47 (s, 9H)

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

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

[0439]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 10. 16 (s, 1H), 8. 20 (d, J = 8. 4Hz, 1H), 7. 93 (d, J



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

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

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

[0442]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:7.95(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.77(br s, 1H), 7.40(br d, J = 8.4Hz, 1H), 7.395(d, J = 14Hz, 1H), 7.388(d, J = 14Hz, 1H), 4.9(br, 1H), 4.43(br d, J = 6.0Hz, 2H), 1.47(s, 9H)

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

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

[0445]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:8.49(d, J = 1.6Hz, 1H), 7.96(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.81(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.78(br s, 1H), 7.70(dd, J = 8.8Hz, 2.4Hz, 1H), 7.40(brd, J = 8.4Hz, 1H), 7.25(d, J = 16.0Hz, 1H), 6.84(d, J = 16.0Hz, 1H), 4.95(br, 1H), 4.45(br d, J = 5.2Hz, 2H), 3.40(s, 3H), 1.54(s, 9H), 1.48(s, 9H)

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

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

[0448] PBB3.2N:  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:8.13(d, J = 1.6Hz, 1H), 7.93(d, J = 1.2Hz, 1H), 7.89(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.52-7.48(m, 2H), 7.16(d, J = 16.0Hz, 1H), 6.94(d, J = 16.0Hz, 1H), 6.50(dd, J = 8.8Hz, 0.4Hz, 1H), 3.94(s, 2H), 2.89(s, 3H)

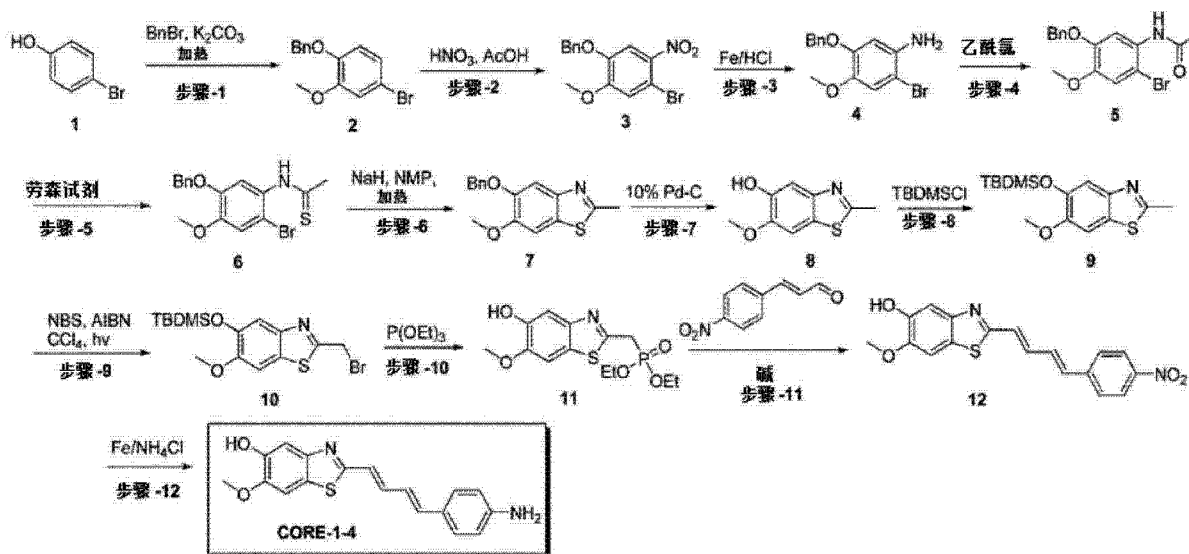
[0449] (合成实施例12)

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

[0451] [化50]

[0452]

## 合成流程图



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0466] 在 7 (0.92g, 3.22mmol) 以及二甲基苯胺 (2.49g, 20.9mmol) 的二氯甲烷 (35mL) 溶液中, 于  $-5^{\circ}\text{C}$  加入  $\text{AlCl}_3$  (2.36g, 17.7mmol)。将反应物于  $-5^{\circ}\text{C}$  搅拌 10 分钟, 之后, 加入冰水淬冷并用二氯甲烷萃取。将合并起来的有机相浓缩。通过柱层析将粗生成物精制, 获得 8 (0.52g, 82%)。

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

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

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

[0470] 在 9 (1g, 3.23mmol) 的  $\text{CCl}_4$  (10mL) 溶液中, 于室温加入 NBS (0.690g, 3.88mmol) 以及催化剂量的 AIBN。将 Philips\*IR 250W\* 灯以维持回流的方式, 放置于离反应烧瓶一定的距离。将反应混合物回流 2 小时, 之后用二氯甲烷稀释并以水洗净。分离有机相并浓缩。通过柱层析将粗生成物精制, 获得 10 (0.55g, 44%)。

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

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

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

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

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

[0476] 将 12 (0.55g, 1.6mmol)、铁粉 (0.73g, 12.8mmol) 以及饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液 (2mL) 的 EtOH (10mL) 混合液, 在  $80^{\circ}\text{C}$  加热 1 小时。之后, 将反应块冷却并通过硅藻土床来过滤。浓缩滤液, 将获得的残渣用水稀释并以 EtOAc 萃取。将有机相浓缩干燥, 获得 450mg 的 Core1-4。将其中 180mg 以制备型 HPLC 处理, 获得 Core1-4 (73mg)。

[0477] Core1-4 : $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.55 (s, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.31-7.20 (m, 2H), 7.04-6.77 (m, 5H), 4.8 (bs, 1H) 3.94 (s, 3H)

[0478] (合成实施例 13)

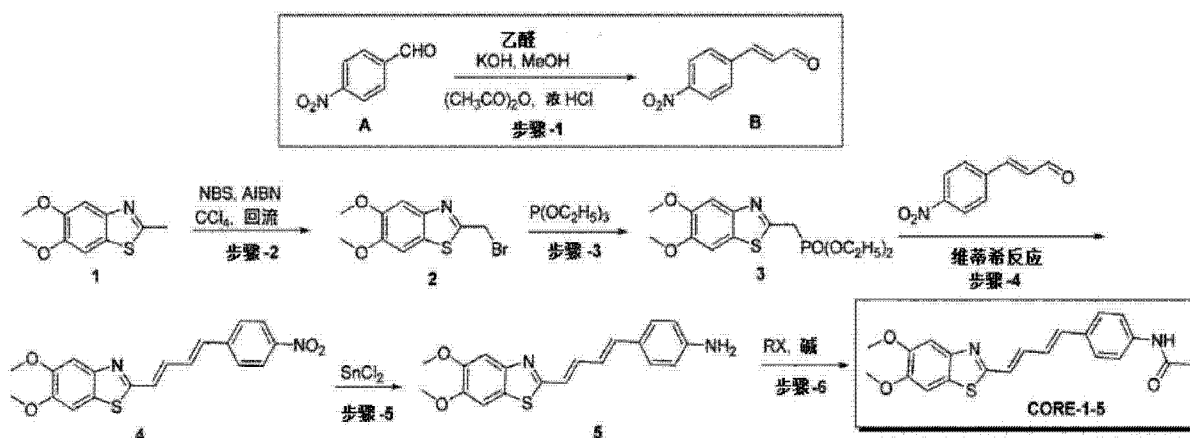
[0479] (N-(4-((1E, 3E)-4-(5, 6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1, 3-二烯基)苯基)乙酰胺 (Core1-5) 的合成)

[0480] 依照下列合成流程图合成 Core1-5。

[0481] [化 51]

[0482]

## 合成流程图



[0483] (步骤 1:(E)-3-(4-硝基苯基)丙烯醛(B)的合成)

[0484] 在 4-硝基苯甲醛(25g, 165mmol)以及乙醛(50mL, 900mmol)的混合液中,于 0℃~ -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%)。

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

[0486] 在 1(5g, 23.9mmol)的 CCl<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%)。

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

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

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

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

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

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

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

基) 苯基) 乙酰胺 (Core1-5) 的合成)

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

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

[0496] (合成实施例 14)

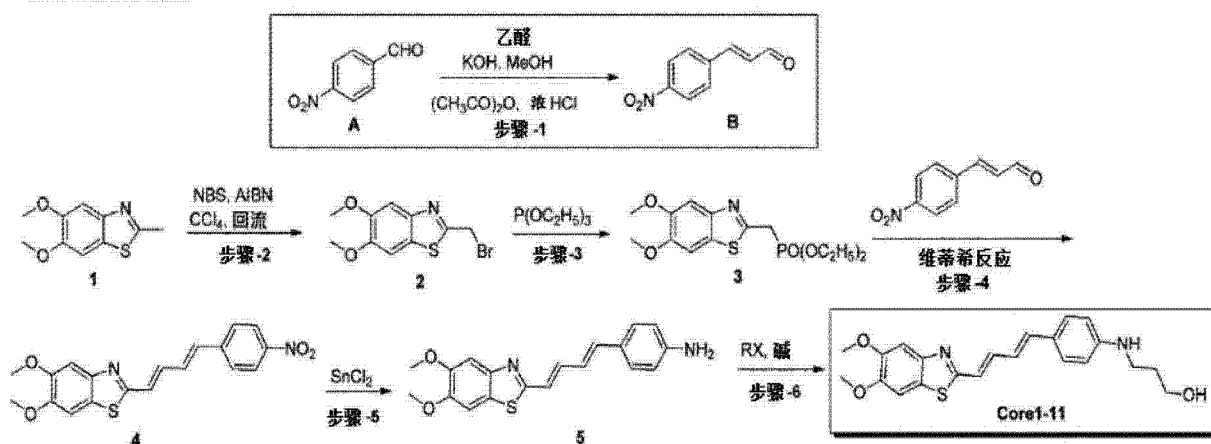
[0497] (3-(4-((1E, 3E)-4-(5, 6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1, 3-二烯基)苯基氨基)丙-1-醇 (Core1-11) 的合成)

[0498] 依照下列合成流程图合成 Core1-11。

[0499] [化 52]

[0500]

### 合成流程图



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

[0502] 在 4-硝基苯甲醛 (25g, 165mmol) 以及乙醛 (50mL, 900mmol) 的混合液中, 于  $0^{\circ}\text{C} \sim -5^{\circ}\text{C}$  滴下添加 20% 氢氧化钾 MeOH 溶液 (6mL) 至获得碱性反应为止。至反应混合物固化为止, 于相同温度搅拌反应液。向其中加入无水醋酸 (80mL), 将混合物于  $100^{\circ}\text{C}$  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%)。

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

[0504] 在 1 (5g, 23.9mmol) 的  $\text{CCl}_4$  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%)。

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

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

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

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

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

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

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

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

[0513] Core1-11 :  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  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)

[0514] (合成实施例 15)

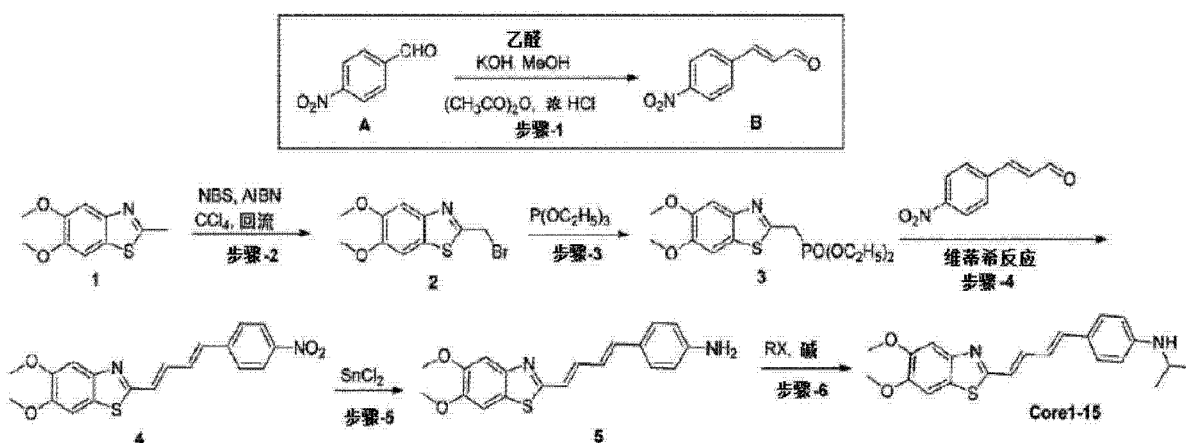
[0515] (4-((1E, 3E)-4-(5, 6-二甲氧基苯并 [d] 噻唑 -2-基) 丁 -1, 3-二烯基) -N-异丙基苯胺 (Core1-15) 的合成)

[0516] 依照下列合成流程图合成 Core1-15。

[0517] [化 53]

[0518]

### 合成流程图



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

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

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

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

[0522] 在1(5g,23.9mmol)的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%)。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0532] (合成实施例16)

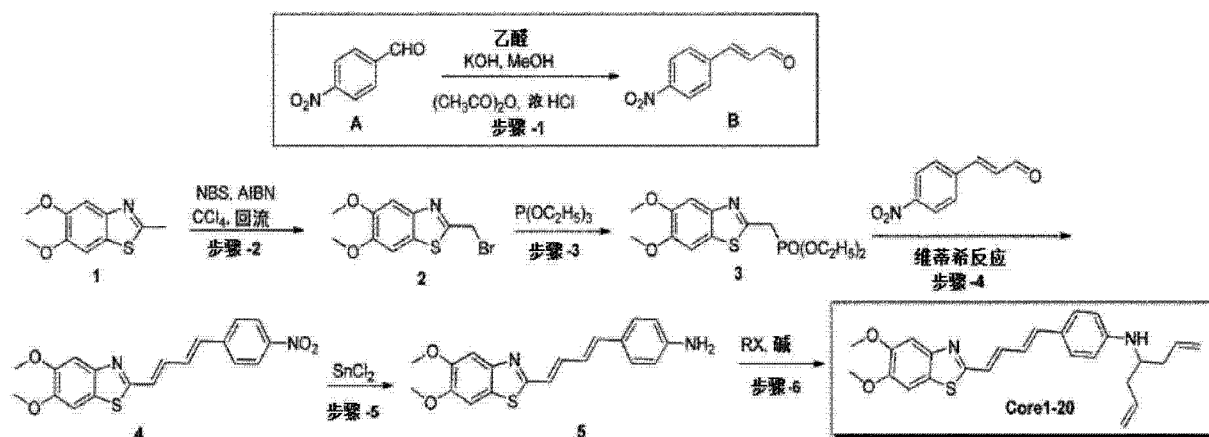
[0533] (4-((1E,3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)-N-(庚-1,6-二烯-4-基)苯胺(Core1-20)的合成)

[0534] 依照下列合成流程图合成Core1-20。

[0535] [化54]

[0536]

## 合成流程图



[0537] (步骤1:(E)-3-(4-硝基苯基)丙烯醛(B)的合成)

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

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

[0540] 在1(5g, 23.9mmol)的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%)。

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

[0550] (合成实施例 17)

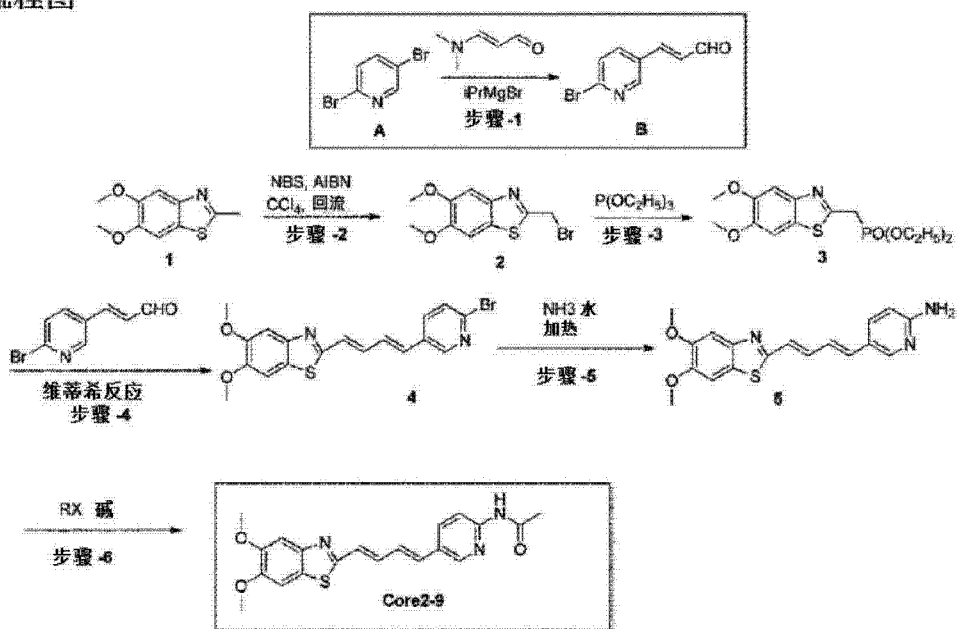
[0551] (N-(5-((1E, 3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)吡啶-2-基)乙酰胺 (Core2-9) 的合成)

[0552] 依照下列合成流程图合成 Core2-9。

[0553] [化 55]

[0554]

### 合成流程图



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

[0556] 在 2,5-二溴吡啶 (2.37g, 10mmol) 的 THF (5mL) 溶液中,于室温加入异丙基氯化镁 (THF 中 2.0M, 5mL, 10mmol)。将获得的悬浮液搅拌 1 小时,之后,冷却于  $0^{\circ}\text{C}$ 。加入 3-二甲氨基丙烯醛 (1.3mL, 12.36mmol),将混合物在室温回温并搅拌 2 小时。通过在  $0^{\circ}\text{C}$  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%)。

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

[0558] 在 1 (5g, 23.9mmol) 的  $\text{CCl}_4$  (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%)。

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

[0560] 将 2 (3g, 10.46mmol) 以及亚磷酸三乙酯 (2g, 11.45mmol) 的混合物,在  $100^{\circ}\text{C}$  加热

2 小时。通过柱层析将粗生成物精制, 获得 3 (3.3g, 92%)。

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

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

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

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

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

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

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

[0568] (合成实施例 18)

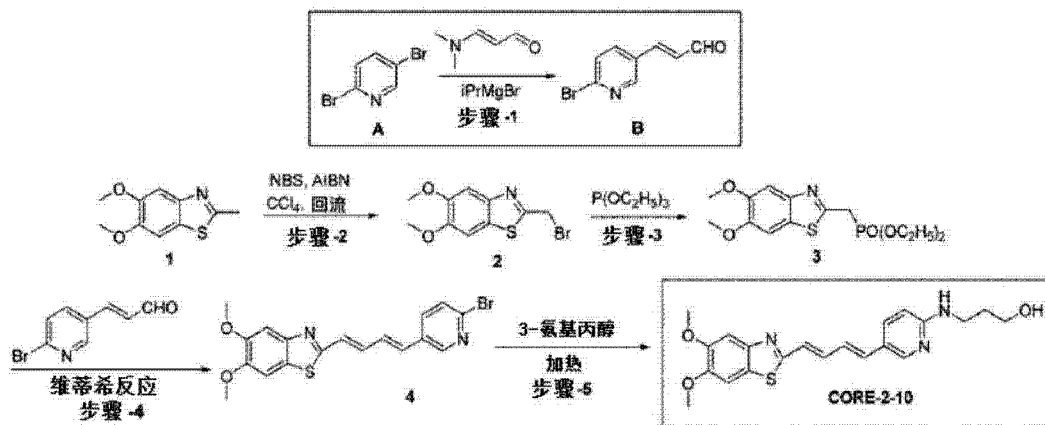
[0569] (3-(5-((1E, 3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)吡啶-2-基氨基)丙-1-醇 (Core2-10) 的合成)

[0570] 依照下列合成流程图合成 Core2-10。

[0571] [化 56]

[0572]

### 合成流程图



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

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

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

[0576] 在 1 (5g, 23.9mmol) 的 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%)。

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

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

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

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

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

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

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

[0584] (合成实施例 19)

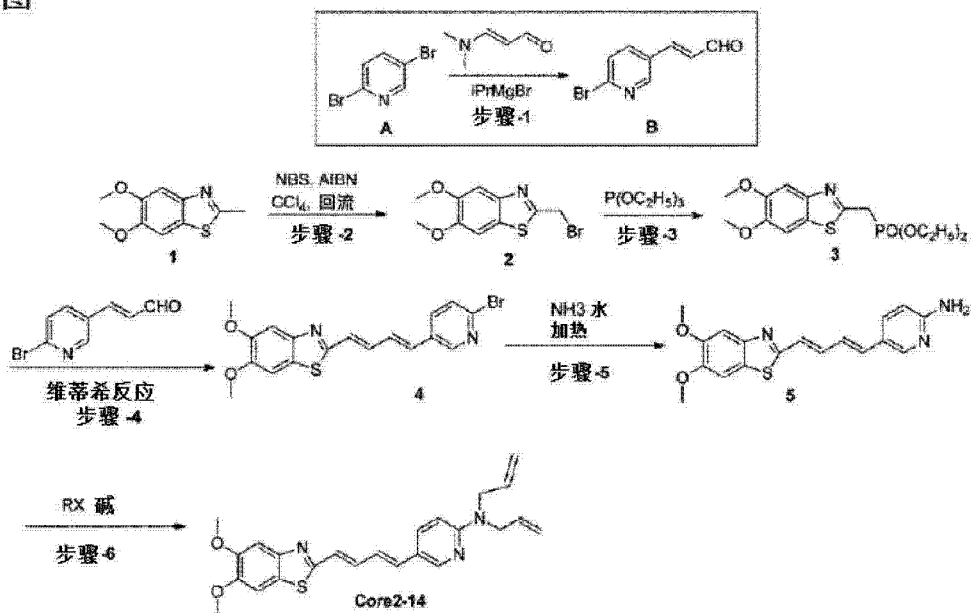
[0585] (N,N-二烯丙基-5-((1E,3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)吡啶-2-胺 (Core2-14) 的合成)

[0586] 依照下列合成流程图合成 Core2-14。

[0587] [化 57]

[0588]

## 合成流程图



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

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

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

[0592] 在1(5g, 23.9mmol)的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%)。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0602] (合成实施例 20-1)

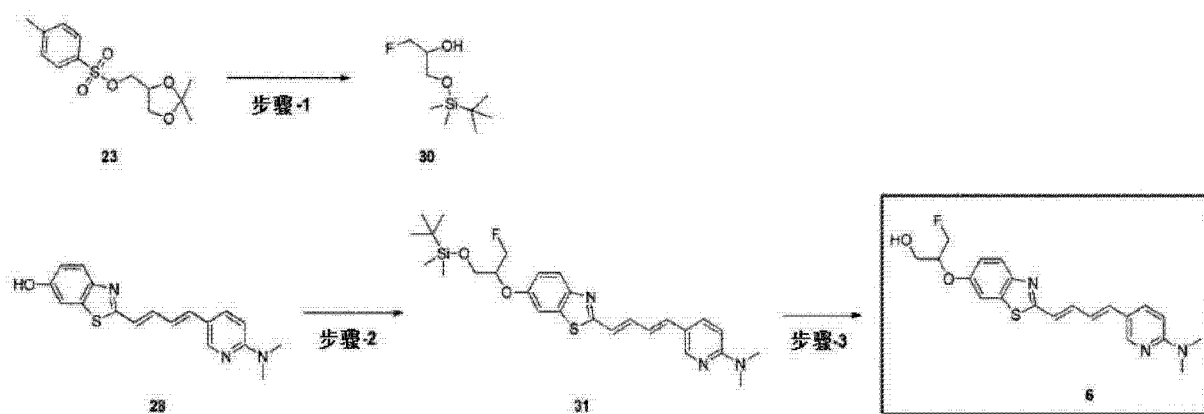
[0603] (1-氟-2-(2-((1E,3E)-4-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)-2-羟基甲基-乙烷 (F0-PBB3 类似物) 的合成)

[0604] 依照下列合成流程图合成 F0-PBB3 类似物。

[0605] [化 58]

[0606]

### 合成流程图



[0607] (步骤 1 :化合物 (30) 的合成)

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

[0609] (步骤 2 :化合物 (31) 的合成)

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

[0611] (步骤3:化合物(6)的合成)

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

[0613] 化合物 (6):  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 8.20 (d,  $J = 2.29\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (dd,  $J = 9.16\text{Hz}$ , 1.83Hz, 2H), 7.72 (d,  $J = 2.29\text{Hz}$ , 1H), 7.30 (dd,  $J = 15.57\text{Hz}$ , 10.08Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 8.70\text{Hz}$ , 2.29Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J = 15.11\text{Hz}$ , 10.53Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 15.57\text{Hz}$ , 1H), 6.88 (d,  $J = 15.57\text{Hz}$ , 1H), 6.70 (d,  $J = 9.16\text{Hz}$ , 1H), 5.07 (t,  $J = 5.50\text{Hz}$ , 1H), 4.55-4.85 (m, 3H), 3.63-3.68 (m, 2H), 3.07 (s, 6H)

[0614] (合成实施例 20-2)

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

[0616] 能够通过上述合成实施例 20-1 同样的方法来合成。

[0617] (合成实施例 21)

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

[0619] 能够通过上述合成实施例 20-1 同样的方法来合成。

[0620] (合成实施例 22)

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

[0622] 能够通过上述合成实施例 20-1 类似的方法来合成。

[0623] (合成实施例 23)

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

[0625] 能够通过上述合成实施例 20-1 类似的方法来合成。

[0626] (合成实施例 24)

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

[0628] 能够通过上述合成实施例 20-1 类似的方法来合成。

[0629] (合成实施例 25)

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

[0631] 能够通过上述合成实施例 20-1 类似的方法来合成。

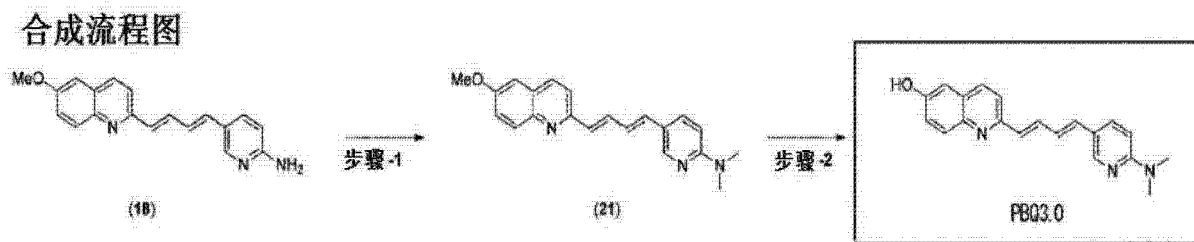
[0632] (合成实施例 26)

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

[0634] 依照下列合成流程图合成 PBQ3.0。

[0635] [化 59]

[0636]



[0637] (步骤 1: 化合物 (21) 的合成)

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

[0639] (步骤 2: PBQ3.0 的合成)

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

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

[0642] (合成实施例 27)

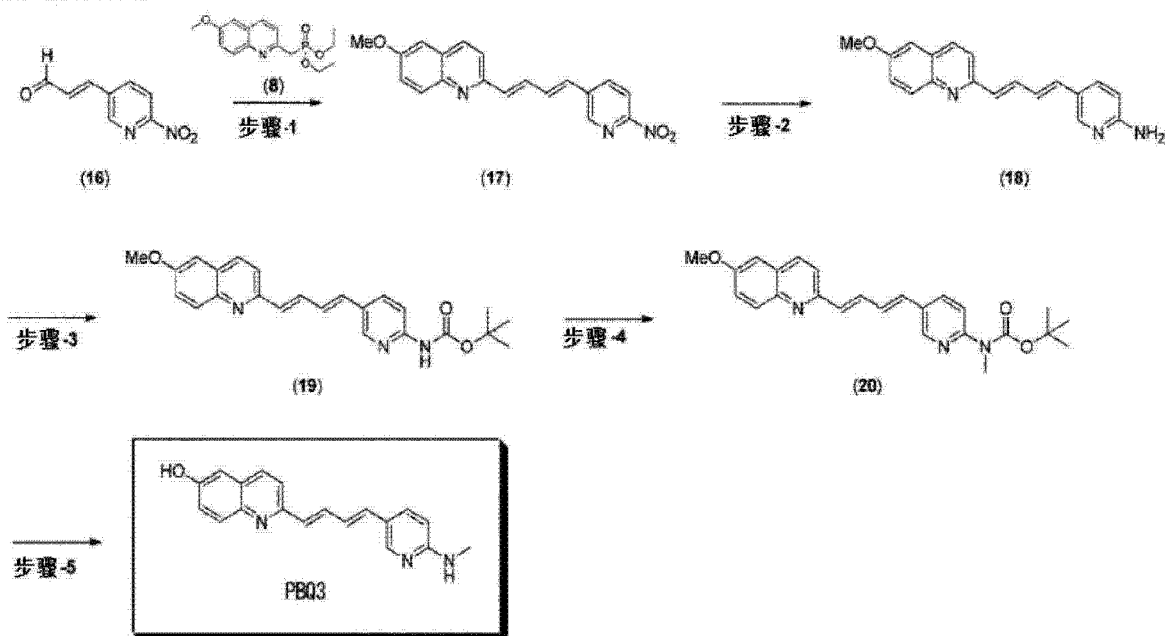
[0643] (2-((1E, 3E)-4-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1, 3-二烯基)喹啉-6-醇 (PBQ3) 的合成)

[0644] 依照下列合成流程图合成 PBQ3。

[0645] [化 60]

[0646]

## 合成流程图



[0647] (步骤1:化合物(17)的合成)

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

[0649] (步骤2:化合物(18)的合成)

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

[0651] (步骤3:化合物(19)的合成)

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

[0653] (步骤4:化合物(20)的合成)

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



[0655] (步骤 5:PBQ3 的合成)

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

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

[0658] (合成实施例 28)

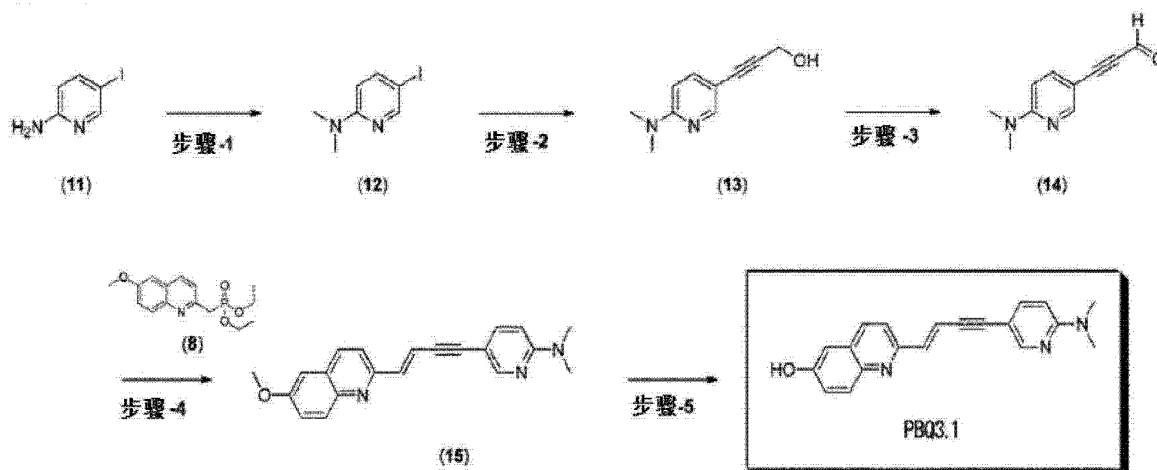
[0659] ((E)-2-(4-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)喹啉-6-醇 (PBQ3.1) 的合成)

[0660] 依照下列合成流程图合成 PBQ3.1。

[0661] [化 61]

[0662]

### 合成流程图



[0663] (步骤 1:化合物 (12) 的合成)

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

[0665] (步骤2:化合物(13)的合成)

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

[0667] (步骤3:化合物(14)的合成)

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

[0669] (步骤4:化合物(15)的合成)

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

[0671] (步骤5:PBQ3.1的合成)

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

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

[0674] (合成实施例29)

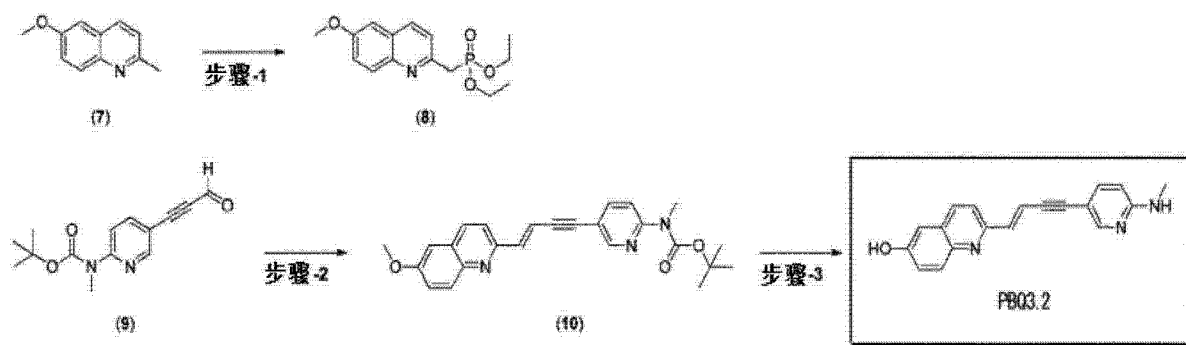
[0675] ((E)-2-(4-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)喹啉-6-醇(PBQ3.2)的合成)

[0676] 依照下列合成流程图合成PBQ3.2。

[0677] [化62]

[0678]

## 合成流程图



[0679] (步骤1:化合物(8)的合成)

[0680] 在氩气氛下,将6-甲氧基-2-甲基喹啉(7)(43.0g, 248mmol)的四氢呋喃溶液(600mL)冷却至 $-70^{\circ}\text{C}$ 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 $\rightarrow$ 乙酸乙酯/甲醇=19/1)将残渣精制而获得27.2g的标题化合物(8)。

[0681] (步骤2:化合物(10)的合成)

[0682] 在氩气氛下,将化合物(8)(928mg, 3.00mmol)的四氢呋喃溶液(30mL)冰浴后,添加氢氧化钠(60%油, 144mg, 3.60mmol)。将反应液升温至室温并搅拌30分钟后,添加化合物(9)(937mg, 3.60mmol)。将反应液升温至 $40^{\circ}\text{C}$ ,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 $\rightarrow$ 3/1)将残渣精制而获得580mg的标题化合物(10)。

[0683] (步骤3:PBQ3.2的合成)

[0684] 在氩气氛下,将化合物(10)(575mg, 1.38mmol)的二氯甲烷溶液(7.0mL)冷却至 $-40^{\circ}\text{C}$ 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 $\rightarrow$ 19/1)将过滤物精制。在精制物中加入甲醇悬浮洗净,并滤取沉淀物。通过将过滤物在减压下干燥而获得110mg的PBQ3.2。

[0685] PBQ3.2:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  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)

[0686] (合成实施例30)

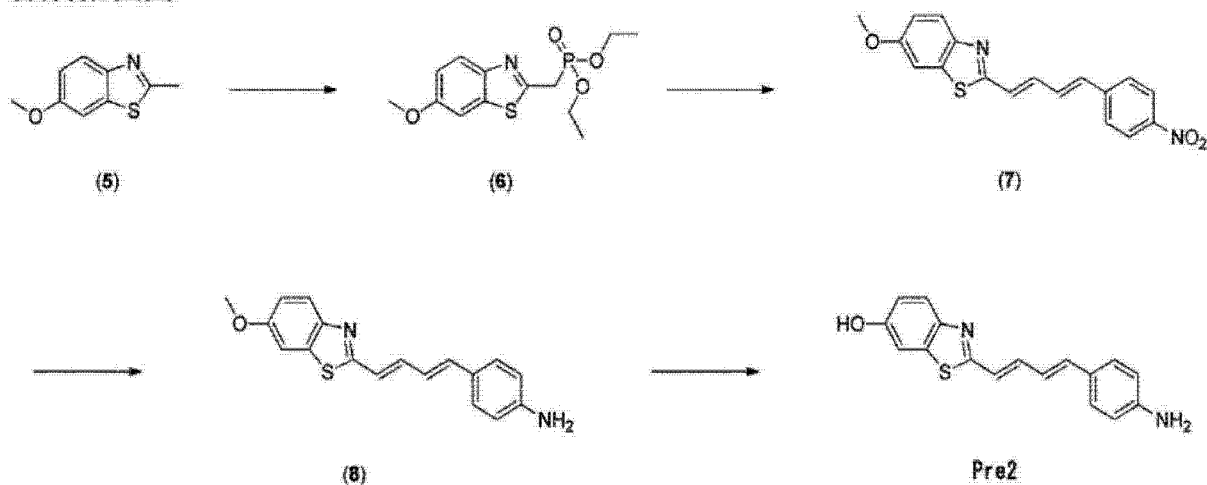
[0687] (2-((1E, 3E)-4-(4-氨基苯基)丁-1, 3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-醇(pre2)的合成)

[0688] 依照下列合成流程图合成pre2。

[0689] [化 63]

[0690]

## 合成流程图



[0691] (步骤 1:化合物 (6) 的合成)

[0692] 在氩气氛下,将二异丙基胺 (5.06g, 50.0mmol) 的四氢呋喃溶液 (75mL) 冷却至  $-50^{\circ}\text{C}$  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)。

[0693] (步骤 2:化合物 (7) 的合成)

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

[0695] (步骤 3:化合物 (8) 的合成)

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

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

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

得 120mg 的标题化合物。

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

[0700] (合成实施例 31)

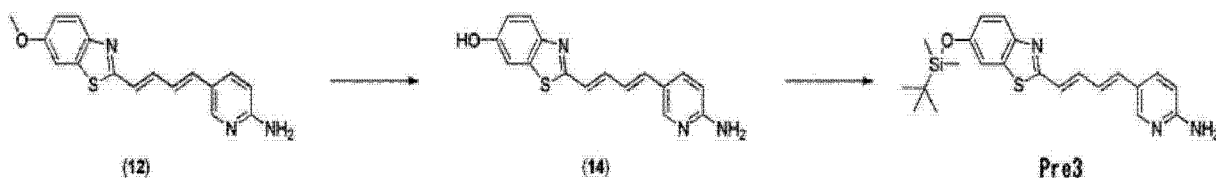
[0701] (5-((1E, 3E)-4-(6-(叔丁基二甲基硅氧基)苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)吡啶-2-胺 (pre3) 的合成)

[0702] 依照下列合成流程图合成 pre3。

[0703] [化 64]

[0704]

### 合成流程图



[0705] (步骤 1: 化合物 (14) 的合成)

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

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

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

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

[0710] (合成实施例 32)

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

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

[0713] (合成实施例 33)

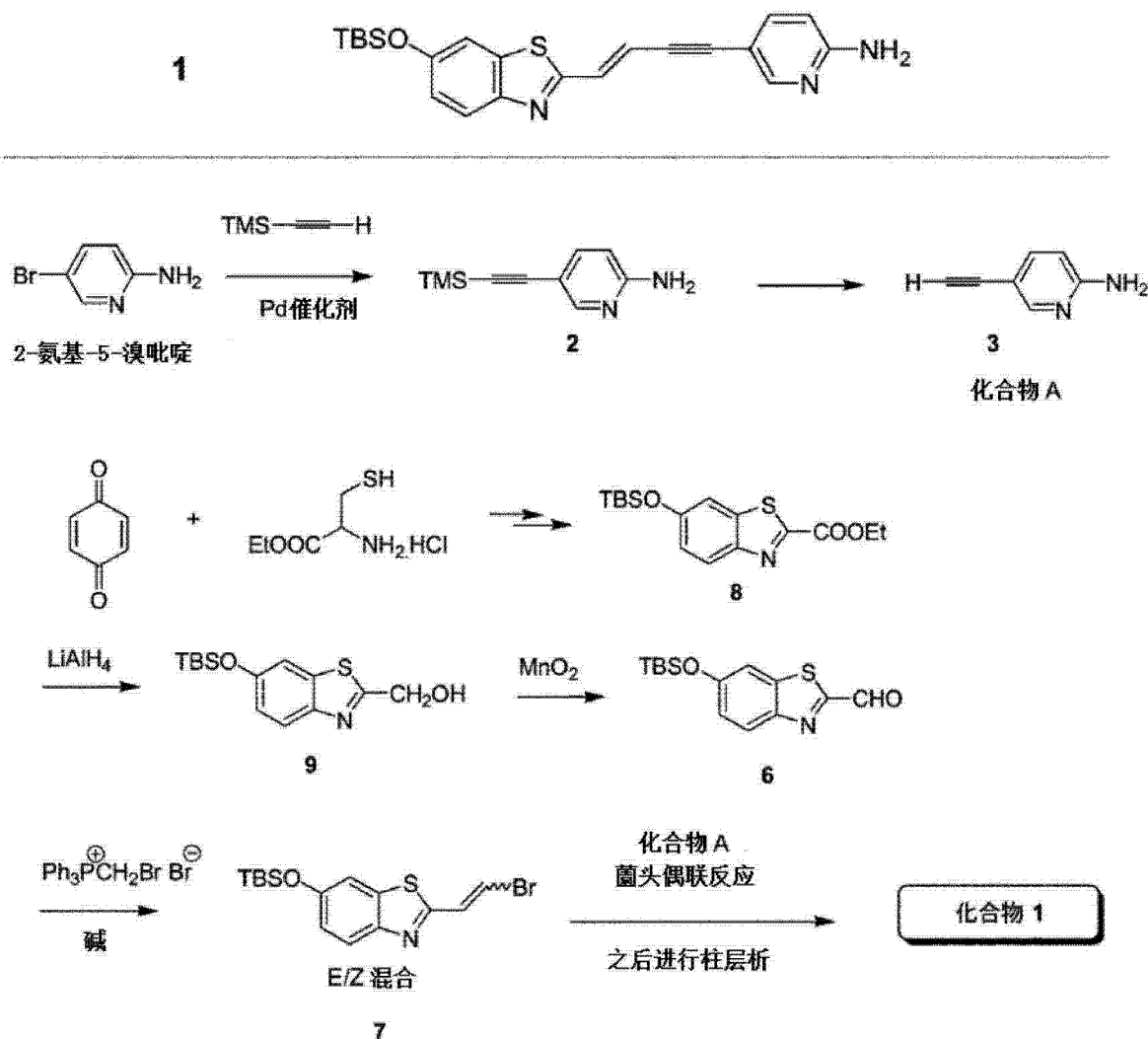
[0714] ((E)-5-(4-(6-(叔丁基二甲基硅氧基)苯并[d]噻唑-2-基)丁-3-烯-1-炔基)吡啶-2-胺 (pre11) 的合成)

[0715] 依照下列合成流程图合成 pre11。

[0716] [化 65]

[0717]

### 合成流程图



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

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

[0720]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8.09 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.35 (d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.09 (dd,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2.4Hz), 4.54 (q,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H), 1.48 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.01 (s, 9H), 0.25 (s, 6H)

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

[0722] 将氢化铝锂 (87mg, 2.3mmol) 的 THF (20mL) 溶液冷却于  $-15^{\circ}\text{C}$ , 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)。

[0723]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.84 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.33 (d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.01 (dd,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2.4Hz), 5.05 (br s, 2H) 2.78 (br s, 1H), 1.03 (s, 9H), 0.25 (s, 6H)

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

[0725] 在 [6-(叔丁基二甲基硅氧基) 苯并噻唑-2-基] 甲醇 (0.22g, 0.74mmol) 的二氯甲烷 (30mL) 溶液中加入二氧化锰粉末 (1.2g) 于  $40^{\circ}\text{C}$  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)。

[0726]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 10.11 (s, 1H), 8.09 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.37 (d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.13 (dd,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2.4Hz), 1.01 (s, 9H), 0.27 (s, 6H)

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

[0728] 将 (溴甲基) 三苯基溴化磷 (48.2mg, 0.11mmol) 悬浮于 THF (含有作为安定剂的 BHT, 3mL), 冷却于  $-78^{\circ}\text{C}$  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)。

[0729]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.84 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.35 (d,  $J = 14.0\text{Hz}$ , 1H), 7.29 (d,  $J = 14.0\text{Hz}$ , 1H), 7.25 (d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.00 (dd,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2.4Hz), 1.00 (s, 9H), 0.26 (s, 6H)

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

[0731] 将 2-[(E)-2-溴乙烯基]-6-(叔丁基二甲基硅氧基) 苯并噻唑与 BHT 的混合物 (18.1mg, 含有 13.5mg 的 2-[(E)-2-溴乙烯基]-6-(叔丁基二甲基硅氧基) 苯并噻唑)、2-氨基-5-乙炔基吡啶 (8.7mg, 0.074mmol)、碘化亚铜 (0.7mg) 以及双(三苯基磷)二氯化钡 (2mg) 加入到 THF (1mL) 与三乙胺 (1mL) 的混合液中, 于  $70^{\circ}\text{C}$  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 ( $^1\text{H-NMR}$ )。

[0732] 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)

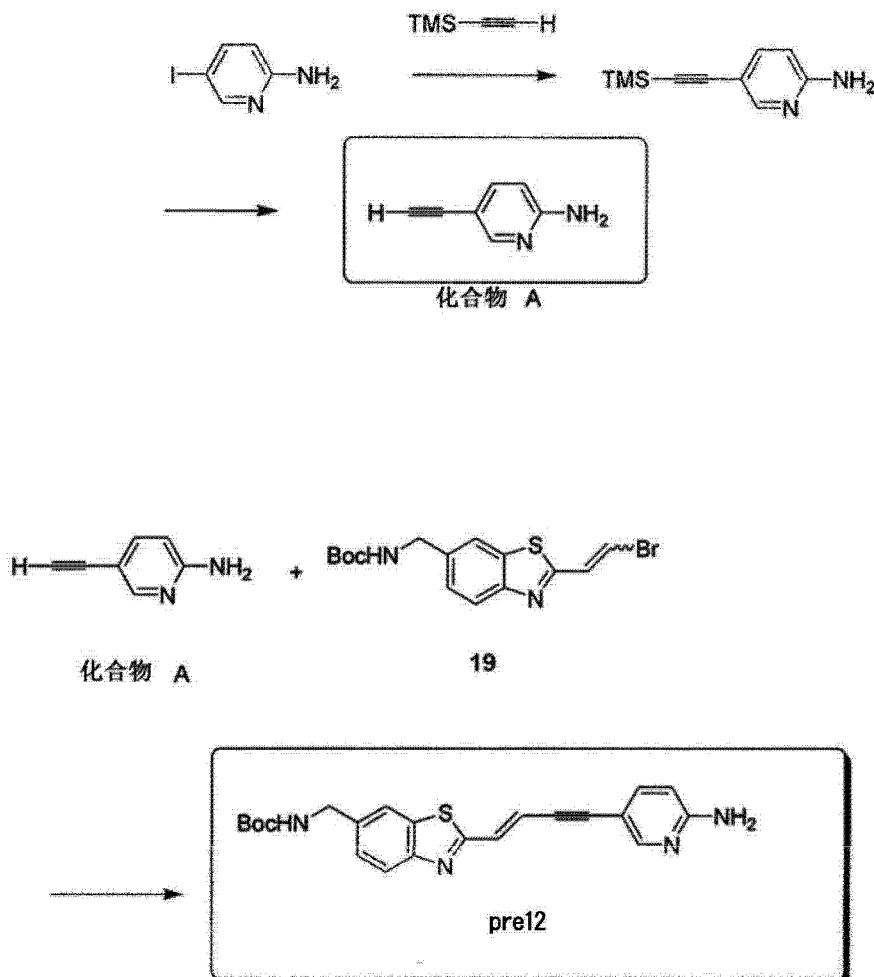
[0733] (合成实施例 34)

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

[0735] 依照下列合成流程图合成 pre12。

[0736] [化 66]

[0737]



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

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

[0740] Pre12:  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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)

[0741] (合成实施例 35-1)

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

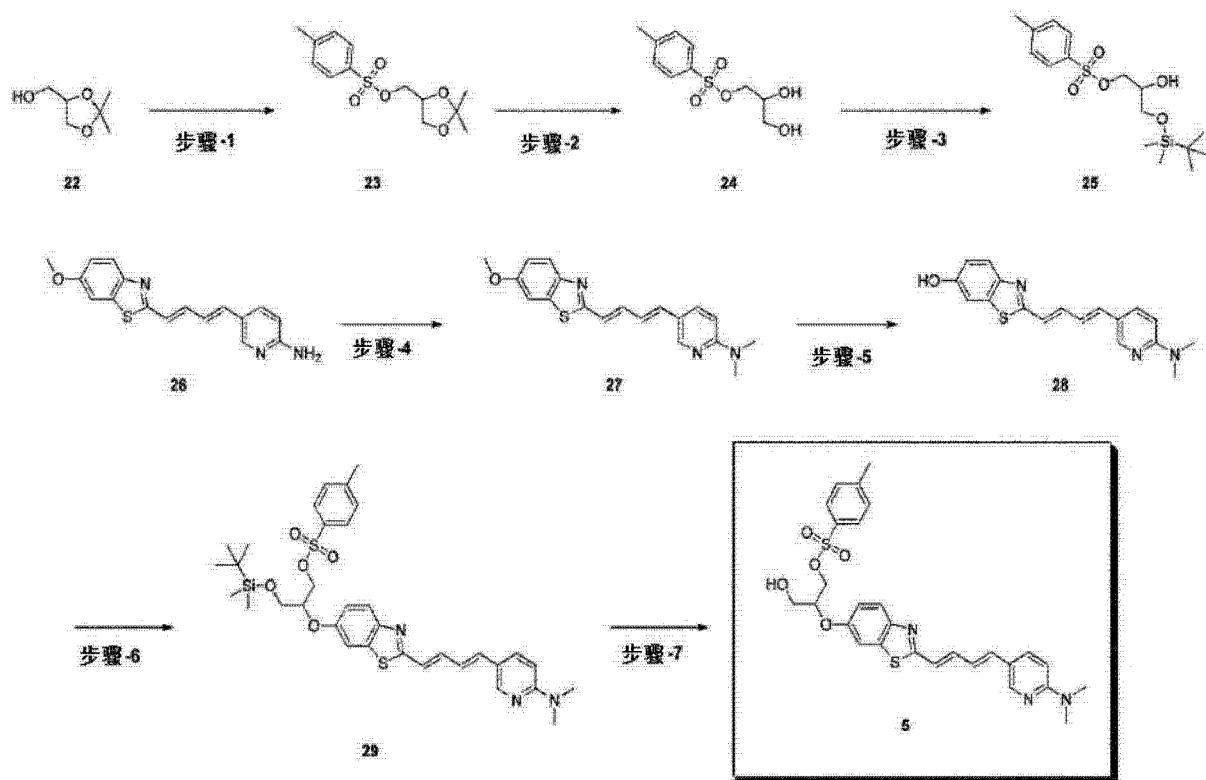


噻唑-6-基氧基)-2-羟基甲基-乙基-4-甲基苯磺酸酯的合成)

[0743] [化 67]

[0744]

### 合成流程图



[0745] (步骤 1: 化合物 (23) 的合成)

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

[0747] (步骤 2: 化合物 (24) 的合成)

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

[0749] (步骤 3: 化合物 (25) 的合成)

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

[0751] (步骤4:化合物(27)的合成)

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

[0753] (步骤5:化合物(28)的合成)

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

[0755] (步骤6:化合物(29)的合成)

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

[0757] (步骤7:化合物(5)的合成)

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

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

[0760] (合成实施例35-2)

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

[0762] 能够通过上述合成实施例35-1同样的方法来合成pre21。

[0763] (合成实施例36)

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

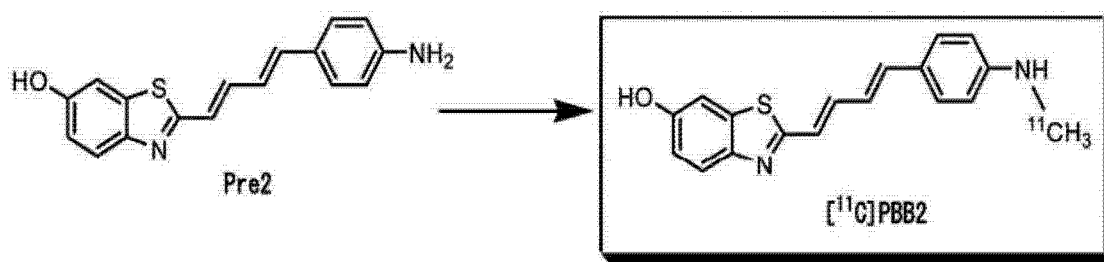
[0765] 能够通过上述合成实施例22~25类似的方法来合成。

[0766] (合成实施例37)

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

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

### 合成流程图



[0786] 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。在氮气氛围下, 于 80℃ 除去丙酮并加入 70% 乙腈水溶液(800 μL)。将混合液移至 HPLC 精制用容器(HPLC: CAPCELL PAK C18 柱, 10mm×250mm, SHISEIDO; 移动相, 乙腈/水/三乙胺=700/300/1, 6mL/分钟)。将相当于 [<sup>11</sup>C]PBB2 的部份(fraction), 回收至乙醇(300 μL) 中含有 25% 抗坏血酸(100 μL) 以及 Tween80(75 μL) 的烧瓶中, 在减压下蒸馏除去溶剂。将残渣溶解于生理食盐水(3mL, pH7.4), 作为注射溶液, 获得 [<sup>11</sup>C]PBB2(640-1340GBq)。

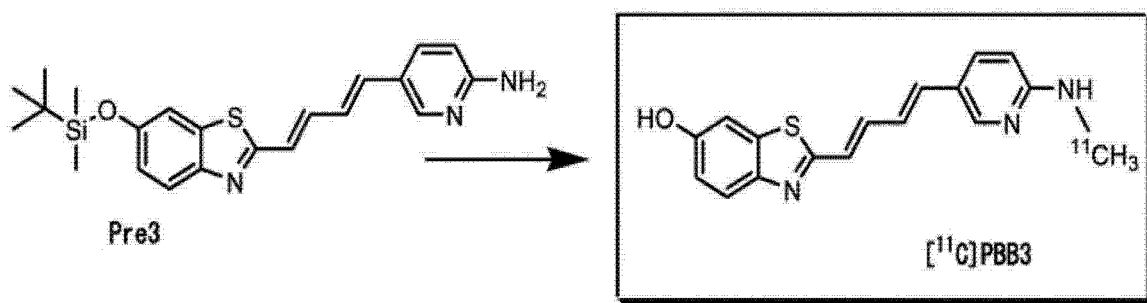
[0787] (合成实施例 43)

[0788] (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)

[0789] [化 69]

[0790]

### 合成流程图



[0791] 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°C 并维持 5 分钟。将反应容器冷却后, 加入四正丁基氟化铵水合物 (5mg) 的水溶液 (600 μL), 除去保护基。之后, 加入 HPLC 溶剂 (500 μL)。将混合液移至 HPLC 精制用容器中 (HPLC: CAPCELL PAK C18 柱, 10mm × 250mm, 乙腈 / 50mM 甲酸铵 = 4/6, 6mL/ 分钟)。将相当于 [<sup>11</sup>C]PBB3 的部份, 回收至乙醇 (300 μL) 中含有 25% 抗坏血酸 (100 μL) 以及 Tween80 (75 μL) 的烧瓶中, 在减压下蒸馏除去溶剂。将残渣溶解于生理食盐水 (3mL, pH7.4), 作为注射溶液, 获得 [<sup>11</sup>C]PBB3 (970-1990GBq)。

[0792] (合成实施例 44)

[0793] (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-5, 6-二醇 ([<sup>11</sup>C]PBB4) 的合成)

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

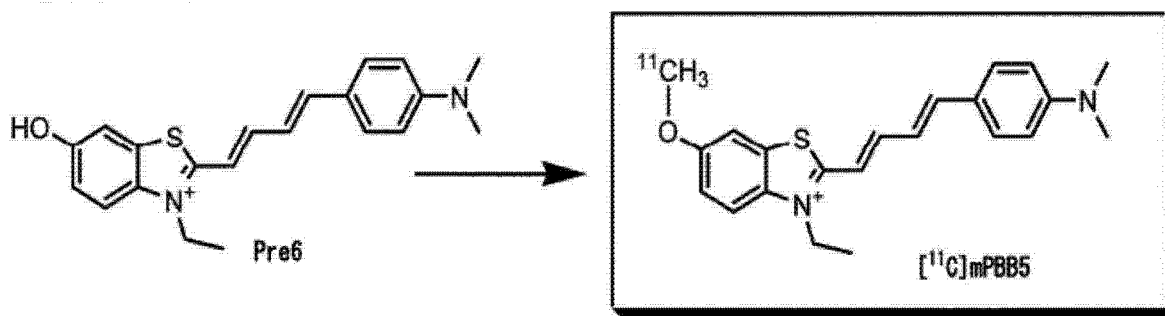
[0795] (合成实施例 45)

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

[0797] [化 70]

[0798]

### 合成流程图



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

[0800] (合成实施例 46)

[0801] ((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)

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

[0803] (合成实施例 47)

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

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

[0806] (合成实施例 48)

[0807] ((E)-2-(4-(6-(N-[<sup>11</sup>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 ([<sup>11</sup>C]PBB3.1) 的合成)

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

[0809] (合成实施例 49)

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

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

[0812] (合成实施例 50)

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

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

[0815] (合成实施例 51)

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

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

[0818] (合成实施例 52)

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

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

[0821] (合成实施例 53)

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

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

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

[0824] (合成实施例 54)

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

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

[0827] (合成实施例 55)

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

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

[0830] (合成实施例 56)

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

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

[0833] (合成实施例 57)

[0834] (3-(5-((1E, 3E)-4-(5-甲氧基-6- $^{11}\text{C}$ 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 ( $^{11}\text{C}$ Core2-10) 的合成)

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

[0836] (合成实施例 58)

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

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

[0839] (合成实施例 59-1)

[0840] (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)

[0841] 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。

[0842] (合成实施例 59-2)

[0843] (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)

[0844] 能够由 Pre21 合成  $^{18}\text{F}$ F0-PBB3。

[0845] (合成实施例 60)

[0846] ((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)

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

[0848] (合成实施例 61)

[0849] (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)

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

[0851] (合成实施例 62)

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

[0853] 能够由 Pre24 合成 [<sup>18</sup>F]F1-PBB3. 2。

[0854] ( 合成实施例 63)

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

[0856] 能够由 Pre25 合成 [<sup>18</sup>F]F1-PBBf3。

[0857] ( 合成实施例 64)

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

[0859] 能够由 Pre26 合成 [<sup>18</sup>F]F1-PBBf3. 2。

[0860] ( 合成实施例 65)

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

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

[0863] ( 合成实施例 66)

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

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

[0866] ( 合成实施例 67)

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

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

[0869] ( 合成实施例 68)

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

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

[0872] ( 生物学的实施例 )

[0873] ( 化合物以及试剂 )

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

[0875] ( 动物模型 )

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

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

[0877] (解剖脑组织)

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

[0879] (生物学的实施例 1)

[0880] (试管内荧光定量的结合分析法)

[0881] 通过将合成肽 (Peptide Institute) 于 37°C 培养 72 小时而获得 A $\beta$  40 纤维。将重组 T40 蛋白质, 通过与 0.1 mg/ml 肝素同时在 37°C 培养 72 小时而纤维化。将合成 A $\beta$  肽 (Peptide Institute) 在磷酸缓冲生理食盐水 (PBS ; pH7.4) 中, 以最终浓度成为 100  $\mu$ M 的方式溶解, 并于 37°C 培养 72 小时。将获得的溶液稀释到 50  $\mu$ M, 加入等量的化合物 (0 ~ 0.5 mM, 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 30 mM 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 (1 mg/ml), 在含有肝素 (0.1 mg/ml) 的 30 mM Tris-HCl 缓冲液中, 于 37°C 自行聚合 72 小时。之后, 将 Tau 纤维 (1  $\mu$ M) 与等量的本申请发明的化合物加以反应, 与对 A $\beta$  40 的结合分析同样地进行评价。使用 Prism 软件 (GraphPad) 来进行关于荧光定量数据的结合饱和曲线以及参数估测法。

[0882] (结果)

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

[0884] [表 3]

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

[0886]

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

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



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。Aβ 40 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。

[0888] (生物学的实施例 2)

[0889] (试管内以及活体外荧光显微镜测定、以及活体外多光子成像)

[0890] 将来自患者脑的 6 μm 石蜡切片以及小鼠脑的 20 μm 冷冻切片,于室温 1 小时,以溶解于 50%乙醇的 10<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 Aβ N3 (pE) (焦谷氨酸化 Aβ 3-x) 多株抗体进行免疫染色,并用该显微镜来解析。为了活体外成像,将 10 ~ 12 月龄的 PS19 以及非 Tg WT 小鼠,用 1.5% (v/v) 异氟烷麻醉,向尾静脉投与 1mg/kg PBB1 ~ 4、0.1mg/kg PBB5 或是 10mg/kg FSB。在投与 60 分钟后将该小鼠断头。将脑以及脊髓组织进行取样,在冷冻切片机 (HM560) 内切成 10 μm 厚度的薄片。将该切片使用显微镜成像,用 FSB 或是 AT8 标记,再用显微镜获得图像。

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

[0892] (结果)

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

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

脑屏障以及细胞膜。

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

[0896] (生物学的实施例 3)

[0897] (小鼠活体中的 Tau 蓄积的非侵入性近红外荧光成像)

[0898] (活体内以及活体外脉冲激光扫描成像)

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

[0900] (结果)

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

[0902] 图 4c ~ e 表示 WT 小鼠 (白 :n = 7) 以及 PS19 小鼠 (黑 :n = 7) 的相对于 FC 的 BS (c) 以及 SC (d) ROI 的荧光强度比值。该比值,比起 WT 小鼠对 PS19 小鼠更有意义 (图 4c 以及 d :重复测量数据方差分析 (2-way, repeated-measures ANOVA) (时间,  $F(11, 132) = 17.6, p < 0.001$  ;区域,  $F(1, 12) = 29.9, p < 0.001$  ;基因型,  $F(1, 12) = 23.6, p < 0.001$  ;图 4e : \* ,  $p < 0.05$  ; \* \* ,  $p < 0.01$  ;邦弗朗尼事后检验法 (Bonferroni's post hoc analysis))。图 4f 表示对于 Tau Tg 小鼠的 20- $\mu$  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。

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

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

[0904] 图 4i 表示 WT 小鼠(白;n = 7)以及 Tg 小鼠(黑;n = 7)的注射 120 分钟后在 FC、BS、以及 SC ROI 中的平均荧光寿命(\*:p < 0.05;邦弗朗尼事后检验法进行的重复测量数据方差分析(2-way repeated-measures ANOVA with Bonferroni's post hoc analysis))。图 4j 表示相对于在 Tg 小鼠的 20  $\mu$ 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。

[0905] (生物学的实施例 4)

[0906] (活体内双光子激光扫描荧光显微镜检查)

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

[0908] (结果)

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

[0910] (生物学的实施例 5)

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

[0912] (试管内放射自显影法)

[0913] 将 12 ~ 15 月龄的非 Tg WT 以及 PS19 小鼠断头,将脑冷冻并于冷冻切片机(HM560)内切成厚度 20  $\mu$ 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 [ $^{11}$ C]PBB2、或是 10%乙醇以及 [ $^{11}$ C]PBB3(37MBq/L, ~ 1nM)的 250mM Tris-HCl 缓冲液(pH 7.4)中,于室温培养 60 分钟。在 10  $\mu$ M 的非放射性配体的存在下检测非特异性结合。将样品与 [ $^{11}$ C]PBB2 或是 [ $^{11}$ C]PBB3 进行反应,分别用含有 20%或是 10%乙醇的冰浴 Tris-HCl 缓冲液洗净 2 次各 2 分钟,并浸入冰水 10 秒。之后,将切片在温风下干燥,置于成像板(Imaging plate)(Fuji Film)。将成像板用 BAS500 系统(Fuji Film)扫描,获得放射自显影图(图 6A 的 a)。

[0914] (活体外放射自显影法)

[0915] 通过 1 ~ 1.5% (v/v) 异氟烷混合气的麻醉下 (流量 2ml/分), 在 12 ~ 15 月龄的非 Tg WT 以及 PS19 小鼠的尾静脉, 注射 [<sup>11</sup>C]PBB2 或是 [<sup>11</sup>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 μm 的切片。之后, 获得放射自显影图 (图 6A 的 b)。并且, 将放射自显影法后的 PS19 小鼠脑切片用 FBS 染色。

[0916] (小鼠的活体内 PET (正电子放射断层造影术) 成像)

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

[0918] (结果)

[0919] 图 6A 的 a 表示 PS19 以及非 Tg WT 小鼠的小脑脑干部以及 AD 额叶皮质的试管内放射自显影图。通过 [<sup>11</sup>C]PBB2 以及 [<sup>11</sup>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, [<sup>11</sup>C]PBB3 的结合, 由于非放射性 PPB3 的添加 (10 μM) 而受到阻碍。图 6A 的 b 表示 PS19 以及非 Tg WT 小鼠的活体外放射自显影图、以及 PS19 脑切片的 FBS 染色成像图。箭头表示含有大量 Tau 内含物的脑干。通过 [<sup>11</sup>C]PBB2 以及 [<sup>11</sup>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。[<sup>11</sup>C]PBB3 更加选择性地放射标记该 Tau 内含物。

[0920] 图 6A 的 c 表示将 [<sup>11</sup>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 [<sup>11</sup>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。

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

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

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

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

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

[0925] （生物学的实施例 6）

[0926] （包含人类海马体的 AD 脑的试管内放射自显影法）

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

[0928] （人类活体内 PET 成像）

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

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

[0931] (结果)

[0932] 图 8a 表示用了 10nM 的 [ $^{11}\text{C}$ ]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)、海马傍回 (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。

[0933] 图 8b 表示对相同的 AD (上段) 以及正常控制组 (NC; 下段) 被实验对象进行 MRI (左), 和使用 [ $^{11}\text{C}$ ]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。

[0934] (简称)

[0935] AD: 阿尔茨海默症

[0936] AIBN: 偶氮二异丁腈

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

[0938] BF-158: 2-[(4-甲基氨基)苯基]喹啉

[0939] BF-170: 2-(4-氨基苯基)喹啉

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

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

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

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

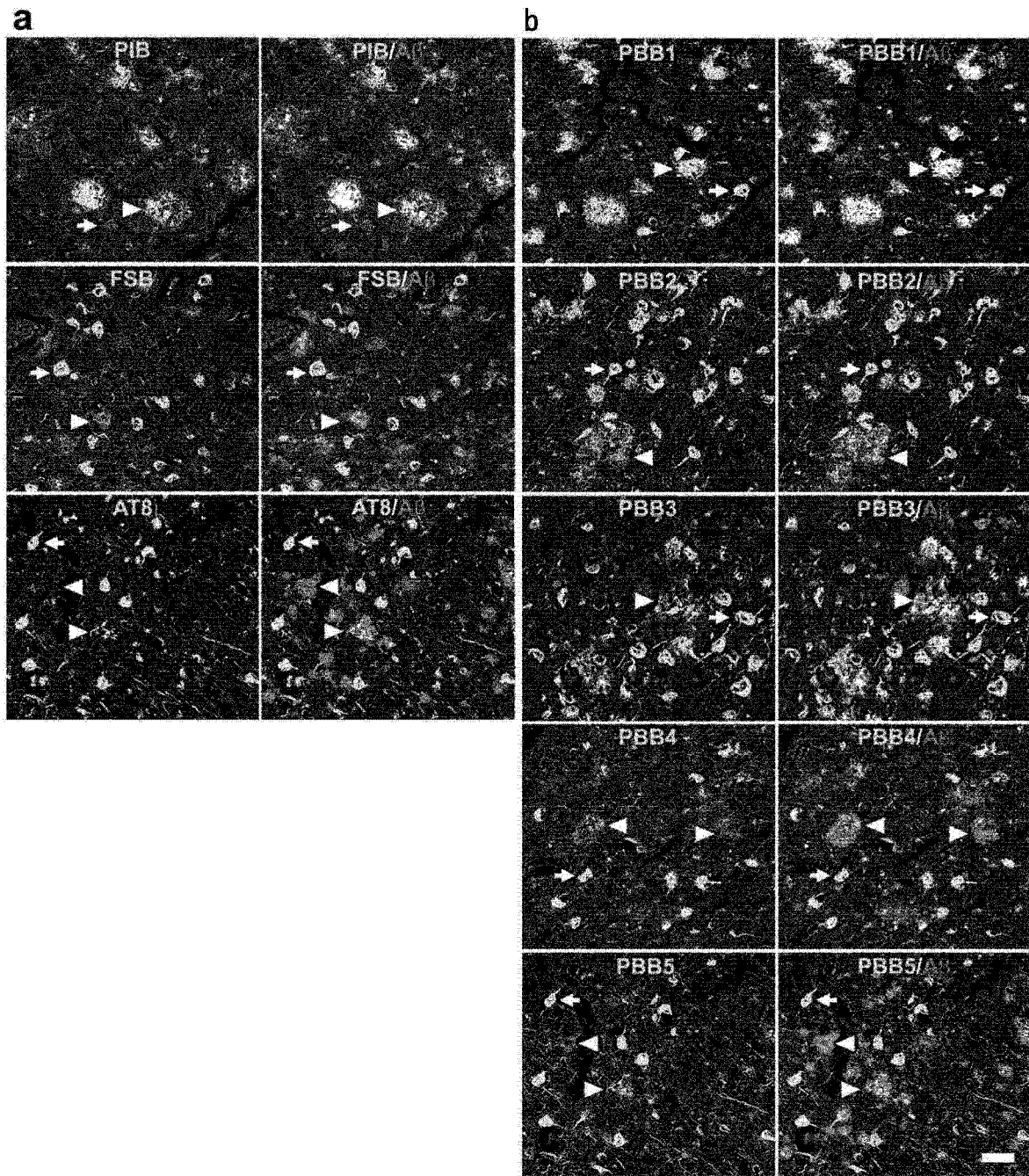


图 1



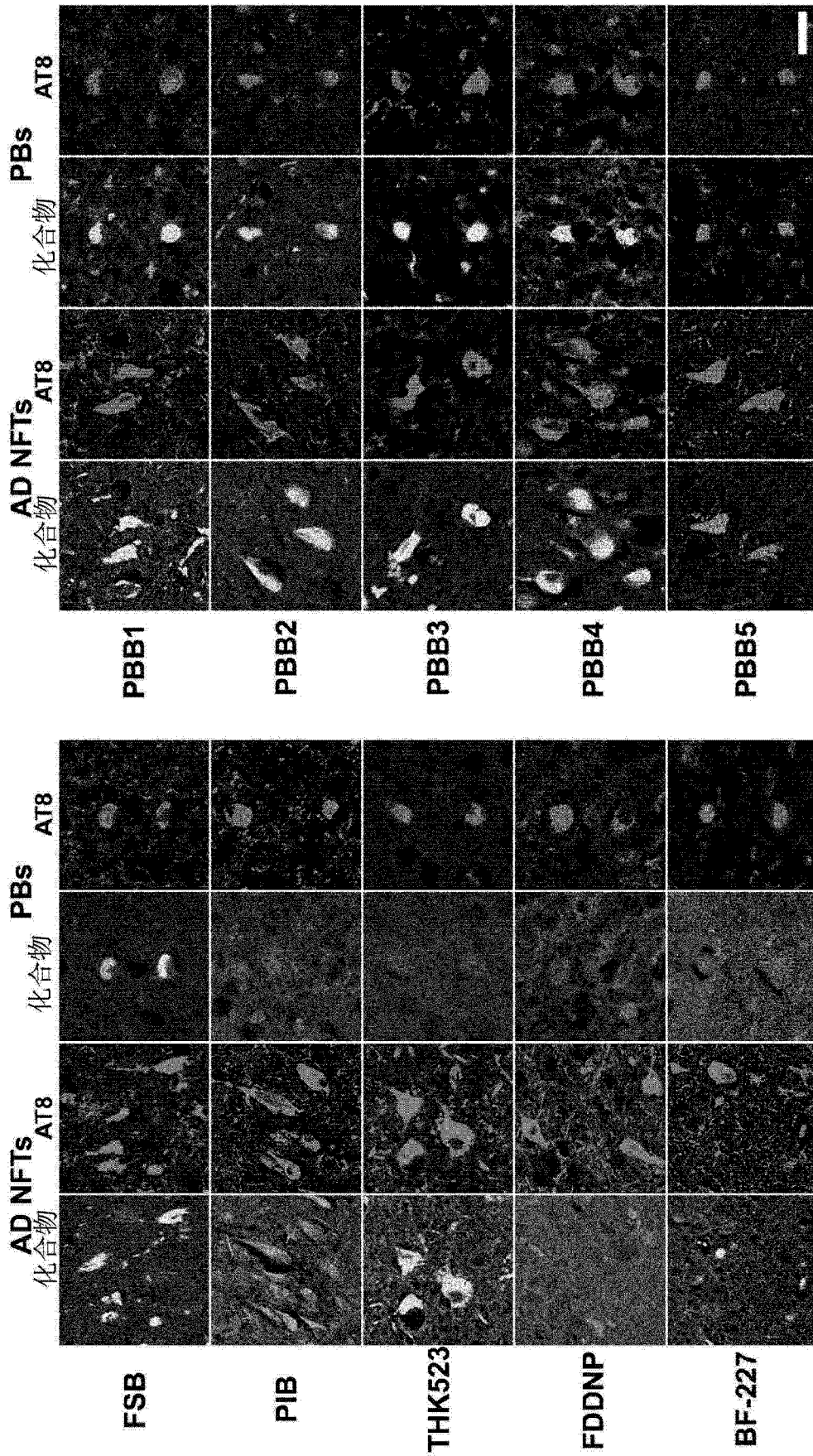


图 2

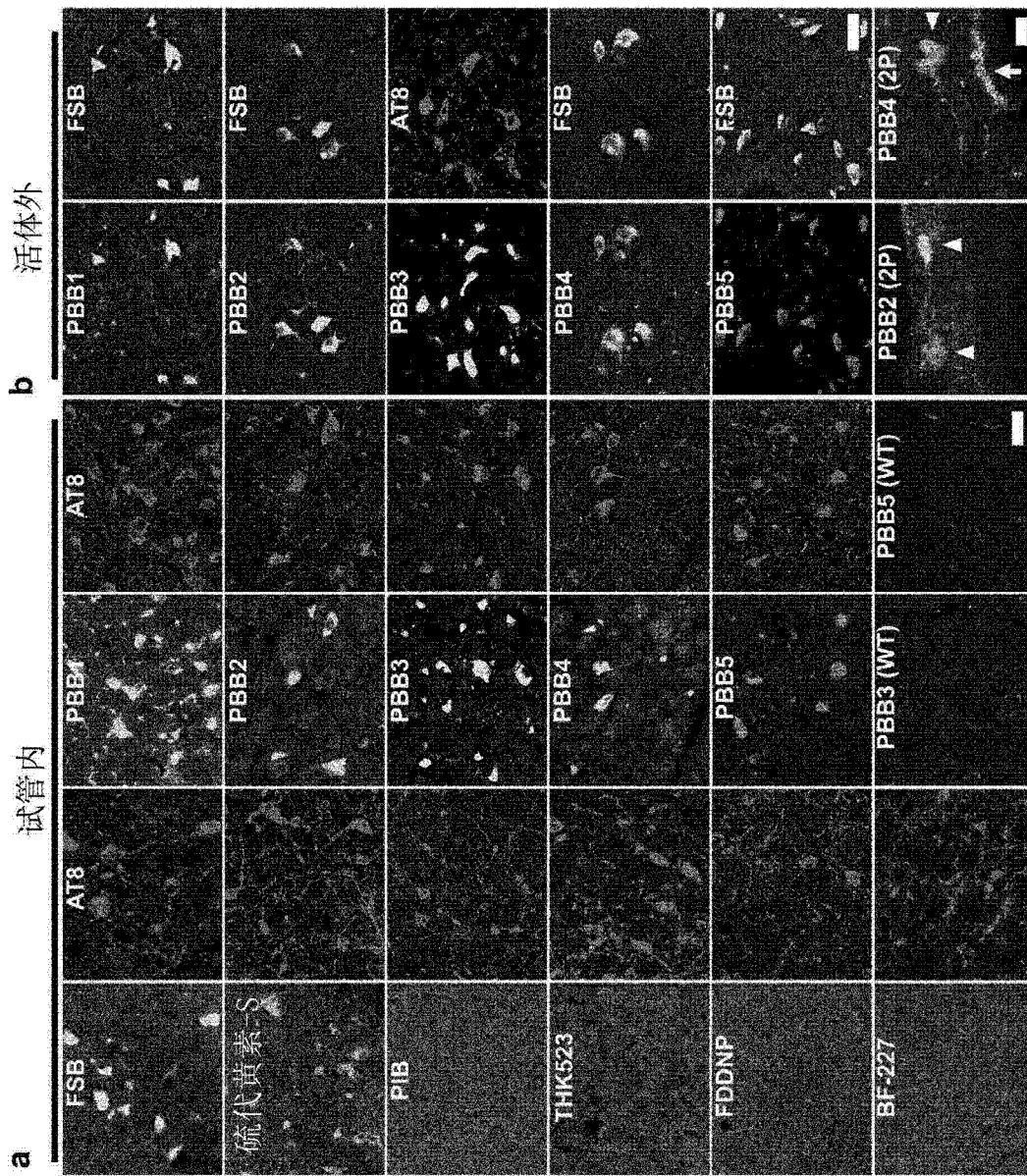


图 3A

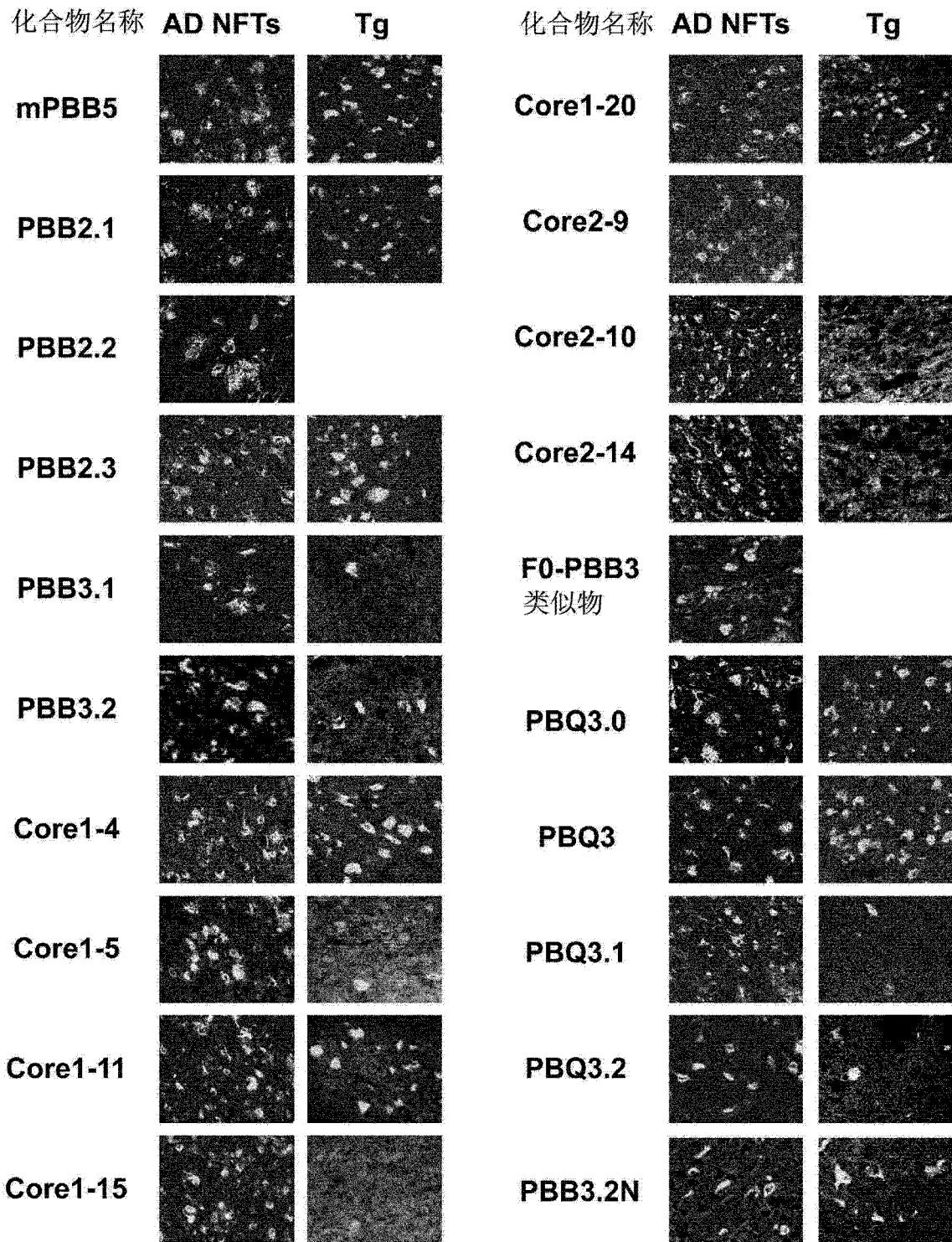


图 3B

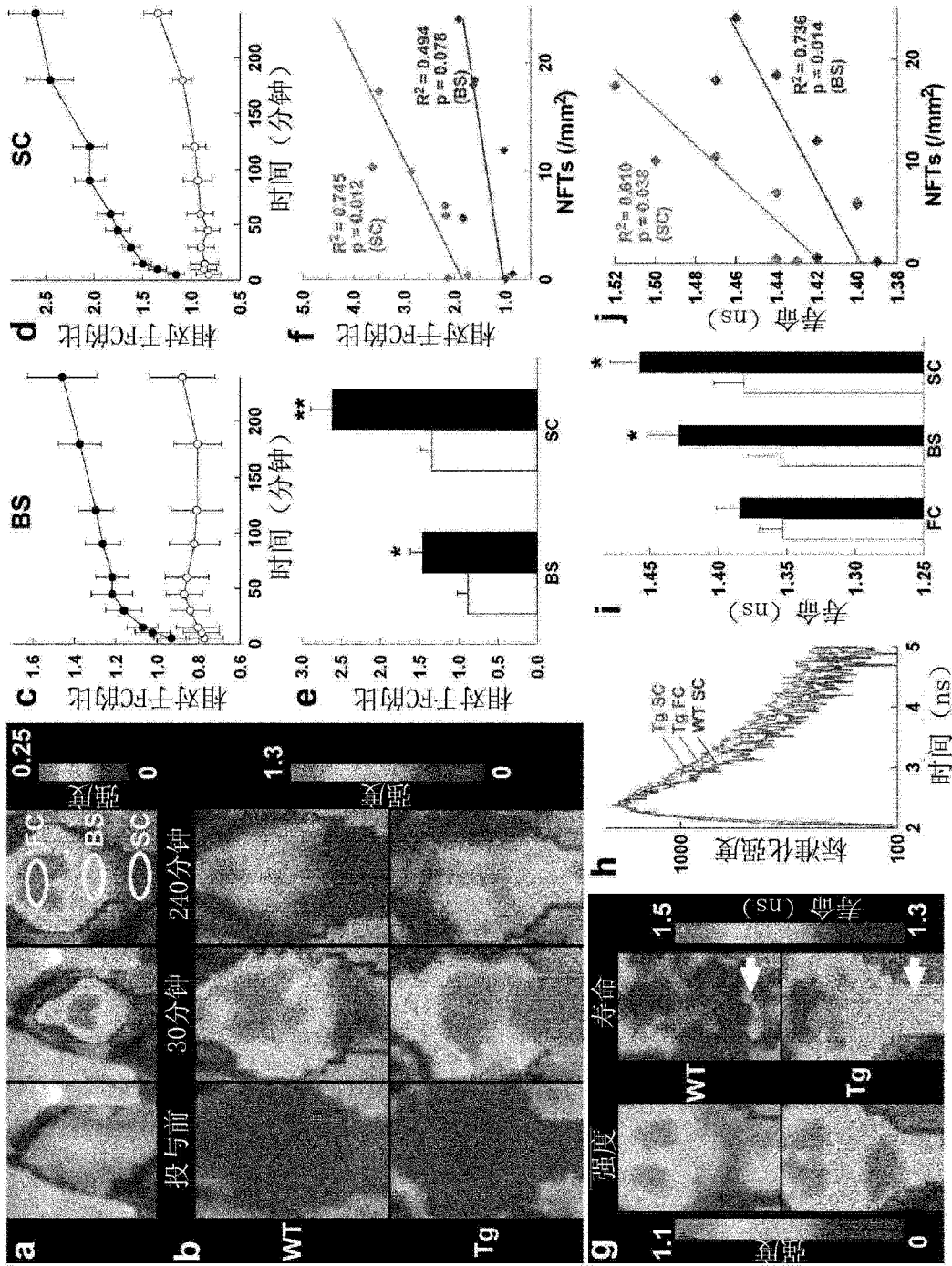


图 4

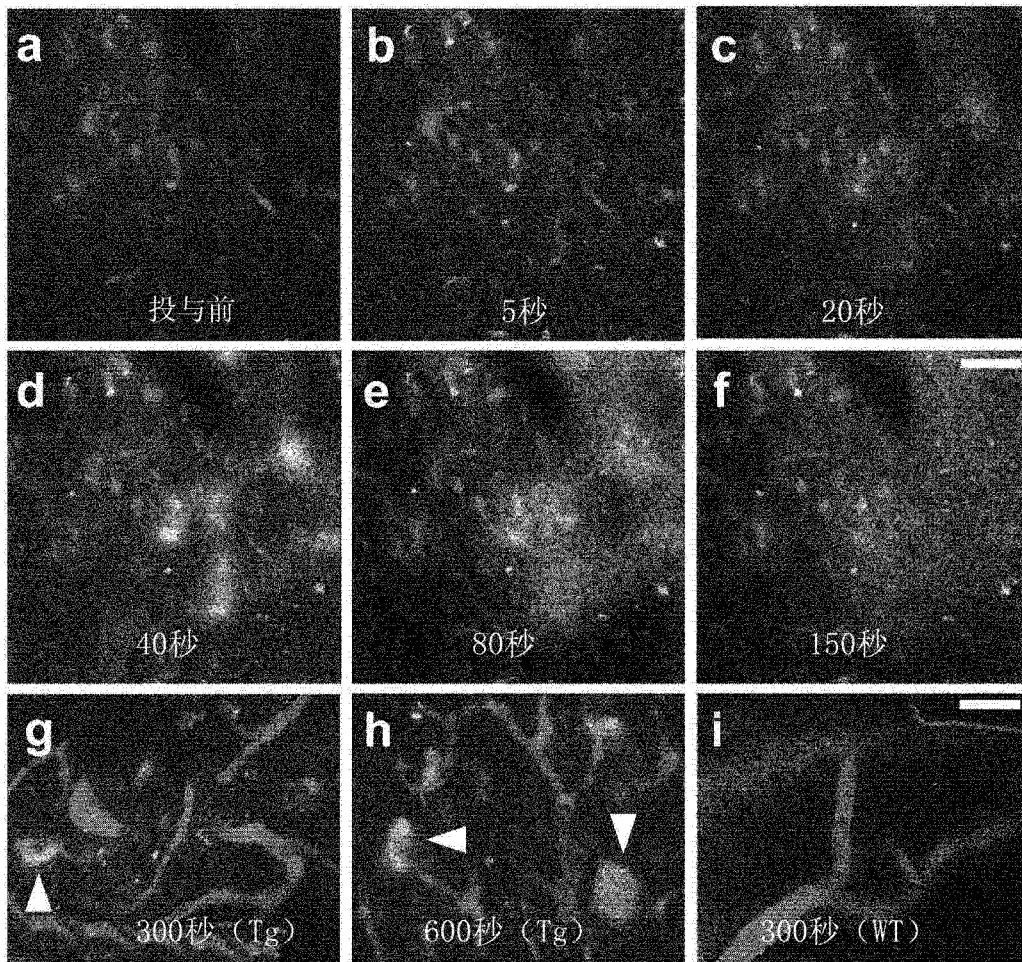


图 5



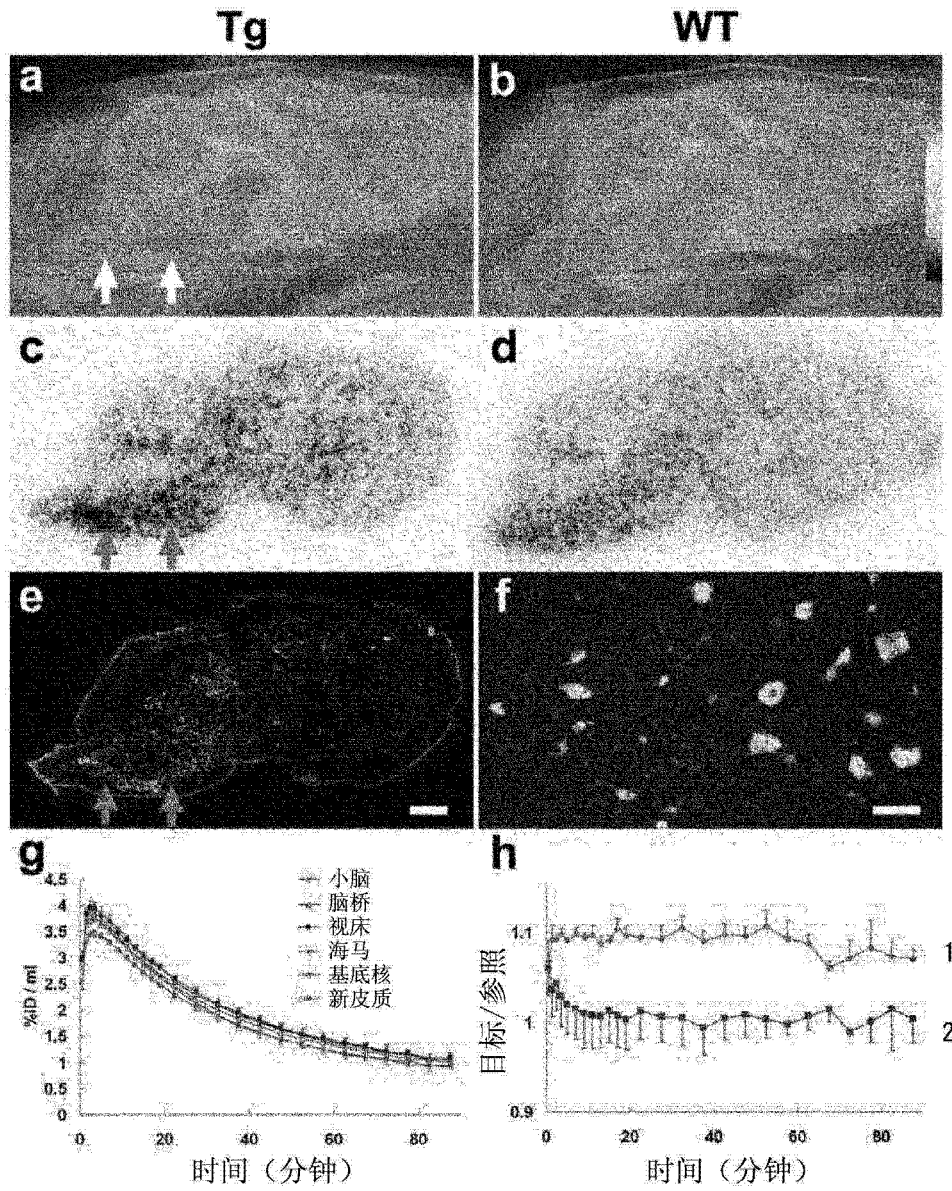


图 6B

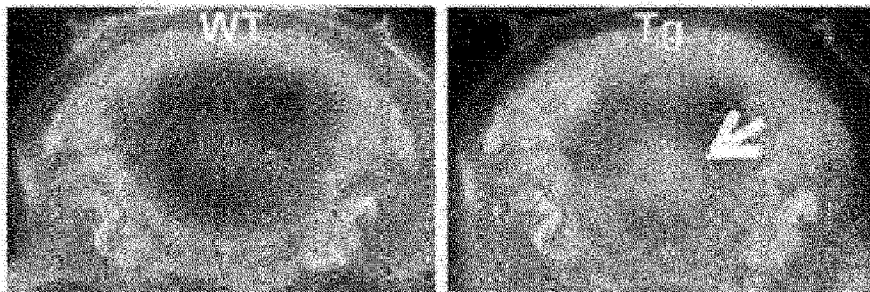


图 7

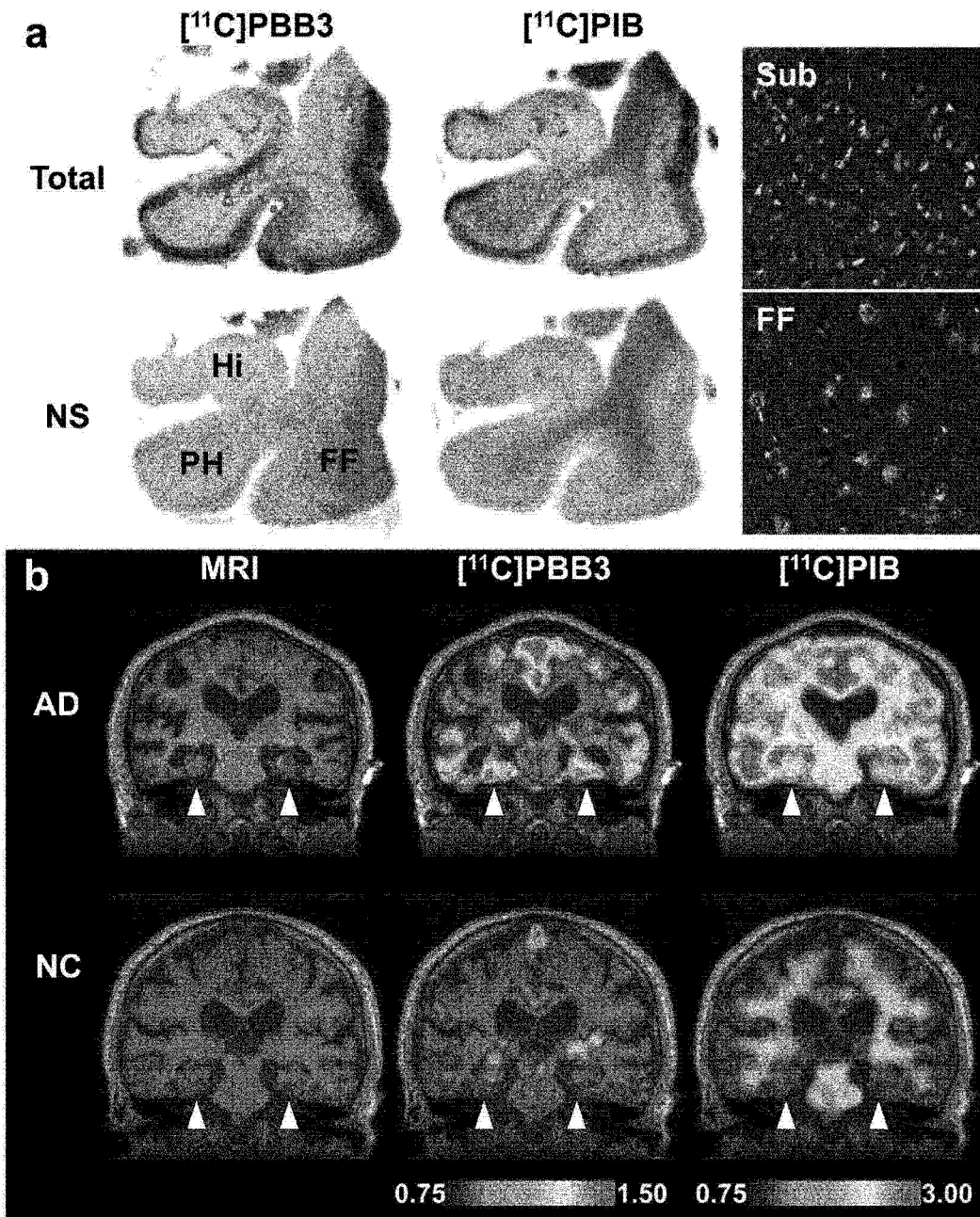
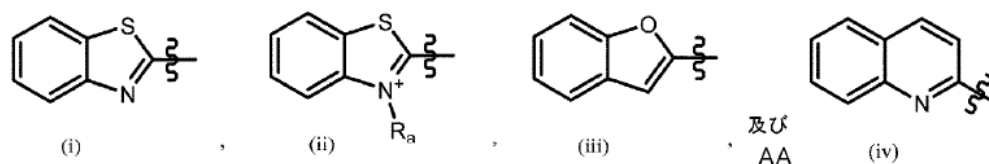
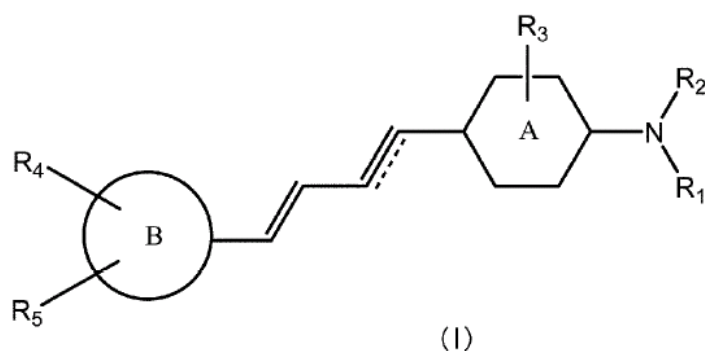


图 8



## Abstract

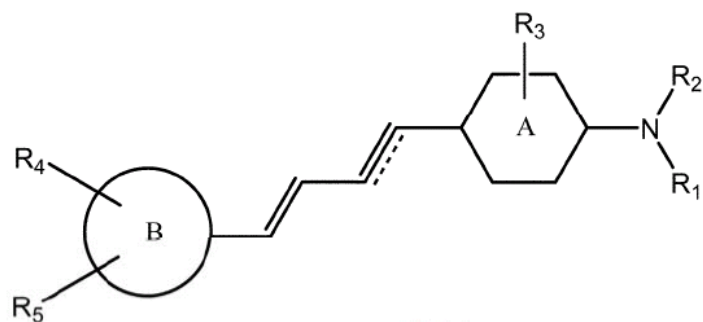
Provided is a compound represented by formula (I), a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate thereof. Formula (I) (In the formula:  $R_1$  and  $R_2$  are each independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, acyl and hydroxyalkyl;  $R_3$  is hydrogen or halogen; ring A is a benzene ring or a pyridine ring; ring B is selected from the group consisting of formulas (i), (ii), (iii) and (iv), wherein in formula (ii),  $R_a$  is an alkyl;  $R_4$  and  $R_5$  are each independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, halohydroxyalkoxy and aminoalkyl; and BB represents a double bond or a triple bond.) This compound can be used as a molecular probe for imaging tau protein that is accumulated in the brain.



AA and

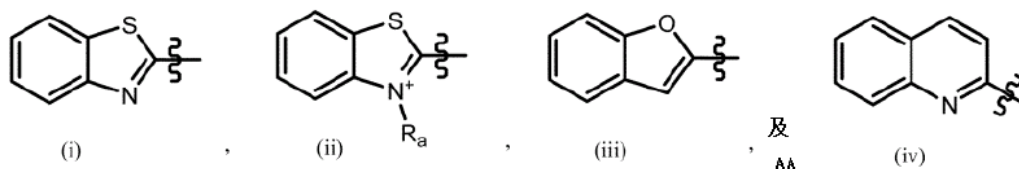
## 摘要

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、或是其溶剂合物。



式(I)

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



≡≡≡ BB  
AA和

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