

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B1)

(11) 特許番号

特許第5422782号
(P5422782)

(45) 発行日 平成26年2月19日(2014.2.19)

(24) 登録日 平成25年11月29日(2013.11.29)

(51) Int.Cl.		F I	
CO7D 401/06	(2006.01)	CO7D 401/06	CSP
CO7D 405/06	(2006.01)	CO7D 405/06	
CO7D 417/06	(2006.01)	CO7D 417/06	
CO7D 417/14	(2006.01)	CO7D 417/14	
CO7F 7/18	(2006.01)	CO7F 7/18	

請求項の数 25 (全 99 頁) 最終頁に続く

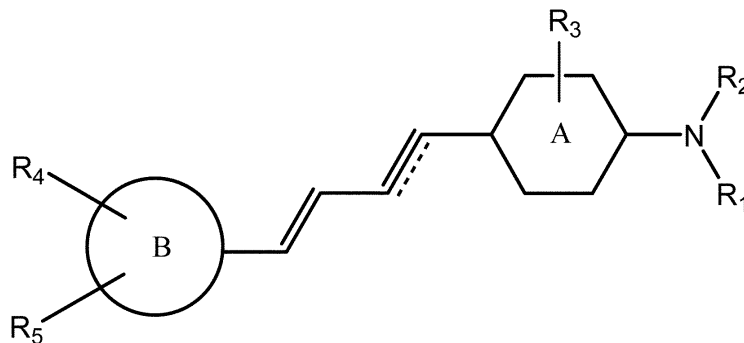
(21) 出願番号	特願2013-530441 (P2013-530441)	(73) 特許権者	301032942
(86) (22) 出願日	平成24年12月21日(2012.12.21)		独立行政法人放射線医学総合研究所
(86) 国際出願番号	PCT/JP2012/083286		千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号
審査請求日	平成25年7月5日(2013.7.5)	(74) 代理人	100097456
			弁理士 石川 徹
(出願人による申告)平成24年度、文部科学省、国家課題対応型研究開発推進事業「社会のニーズを踏まえたライフサイエンス(分子イメージング研究戦略推進プログラム)」委託研究、産業技術力強化法第19条の適用を受ける特許出願、並びに平成24年度、独立行政法人科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業CREST「iPS細胞を駆使した神経変性疾患病因機構の解明と個別化予防医療開発」委託研究、産業技術力強化法第19条の適用を受ける特許出願		(74) 代理人	100180563
			弁理士 澤田 晃
		(72) 発明者	樋口 真人
			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
		(72) 発明者	須原 哲也
			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
早期審査対象出願			最終頁に続く

(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) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(1)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(1)

(式中、

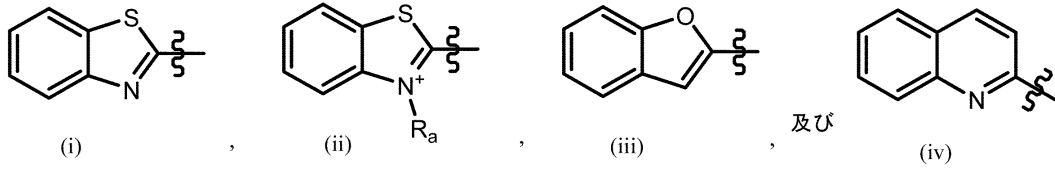
R₁及びR₂は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アシル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択され；

R₃は、水素又はハロゲンであり；

環A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；

R₄及びR₅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)。

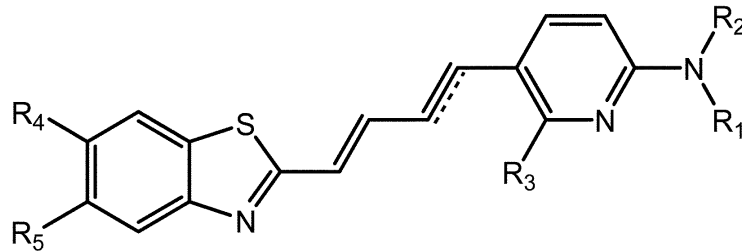
【請求項2】

環Bが、式(i)又は(ii)である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

環Bが式(i)であり、かつ下記式(II)で表される、請求項2記載の化合物：

【化4】



式(II)

(式中、R₁～R₅、及び

【化5】



は、請求項1で定義したものである。)。

【請求項4】

【化6】



が、二重結合を表す、請求項3記載の化合物。

【請求項5】

【化7】



が、三重結合を表す、請求項3記載の化合物。

【請求項6】

環Bが、式(iii)である、請求項1記載の化合物。

【請求項7】

10

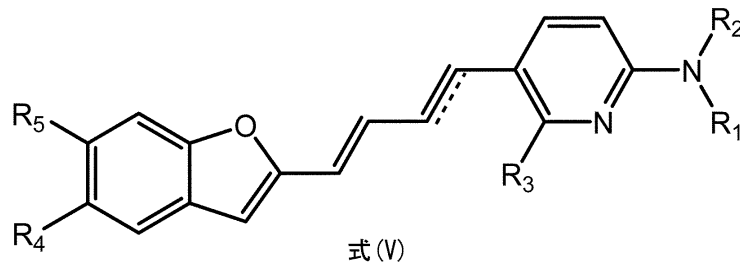
20

30

40

50

下記式(V)で表される、請求項6記載の化合物：
【化8】



10

(式中、 $R_1 \sim R_5$ 、及び
【化9】



は、請求項1で定義したものである。)。

【請求項8】
【化10】



20

が、二重結合を表す、請求項7記載の化合物。

【請求項9】
【化11】

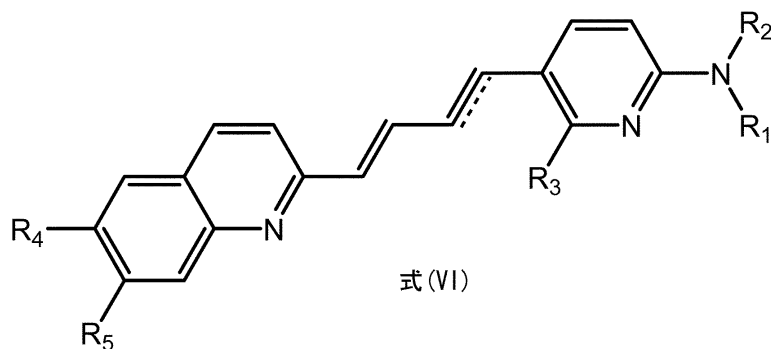


が、三重結合を表す、請求項7記載の化合物。

【請求項10】
環Bが、式(iv)である、請求項1記載の化合物。
【請求項11】

30

下記式(VI)で表される、請求項10記載の化合物：
【化12】



40

(式中、 $R_1 \sim R_5$ 、及び
【化13】



は、請求項1で定義したものである。)。

【請求項12】

50

【化 1 4】



が、二重結合を表す、請求項 1 1 記載の化合物。

【請求項 1 3】

【化 1 5】

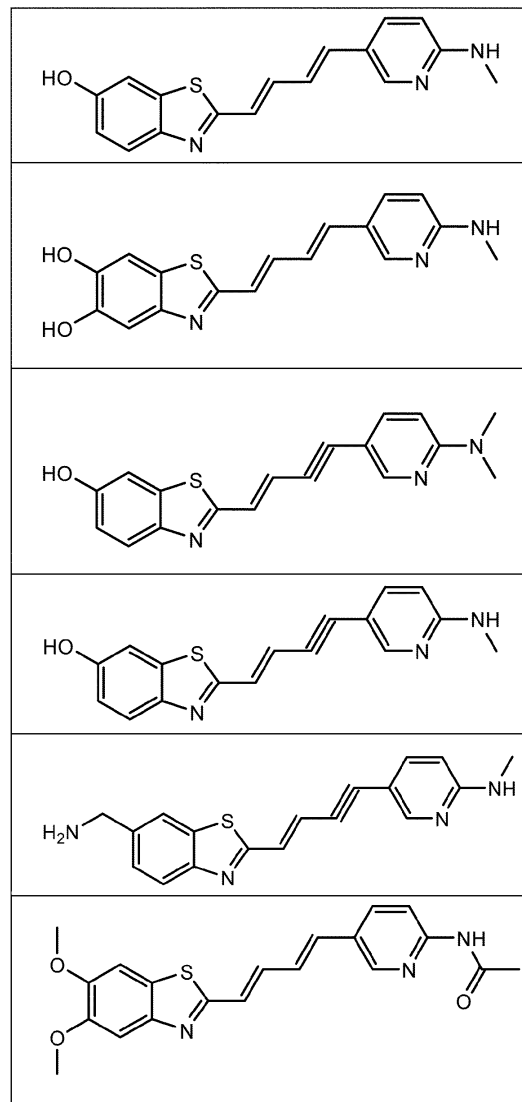


が、三重結合を表す、請求項 1 1 記載の化合物。

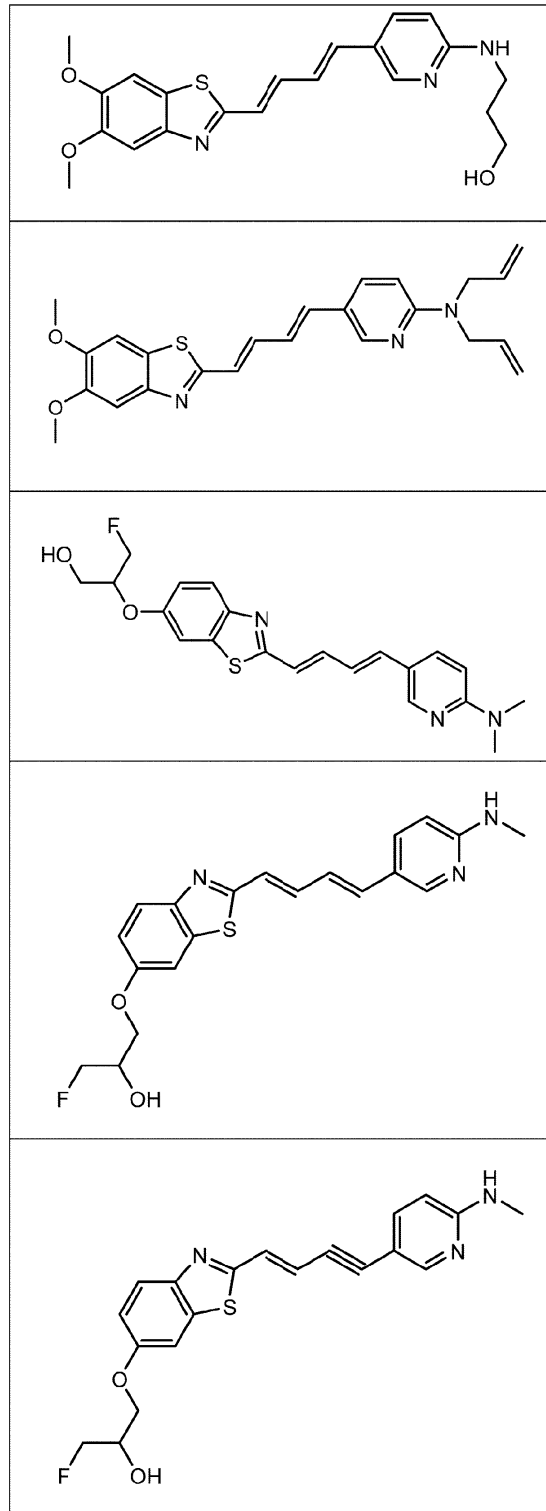
【請求項 1 4】

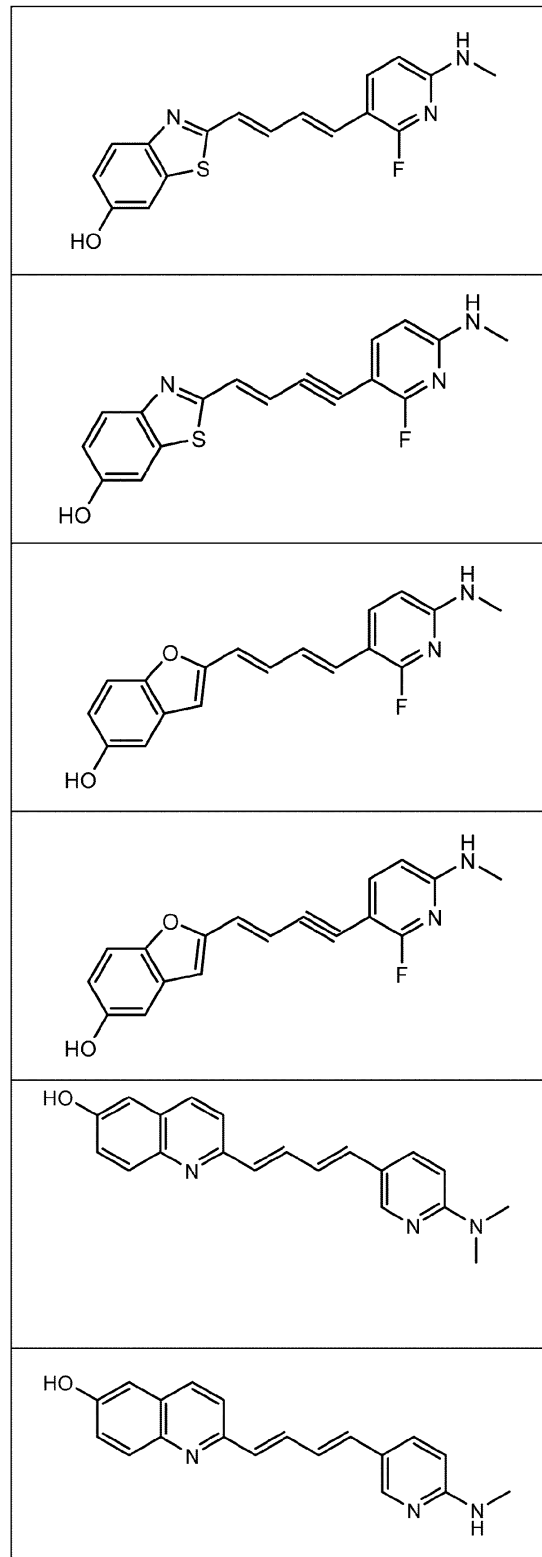
下記の群から選択される、請求項 1 記載の化合物、その医薬として許容し得る塩、又はその溶媒和物：

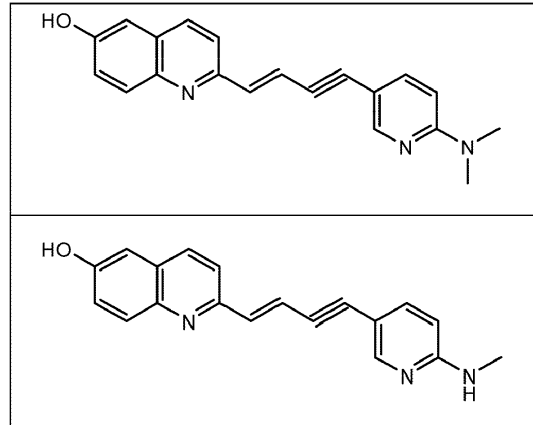
【化 1 6】



40







10

【請求項 15】

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 ~ 14 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項記載の化合物、その医薬として許容し得る塩、又はその溶媒和物を含む、組成物。

20

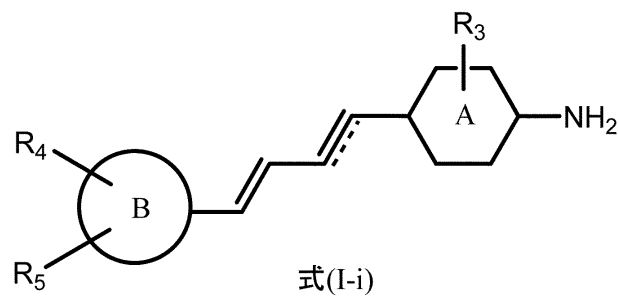
【請求項 17】

請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項記載の化合物、その医薬として許容し得る塩、又はその溶媒和物を含む、タウイメーキング用組成物。

【請求項 18】

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 17】



30

(式中、A、B、R₃、R₄、R₅、及び

【化 18】



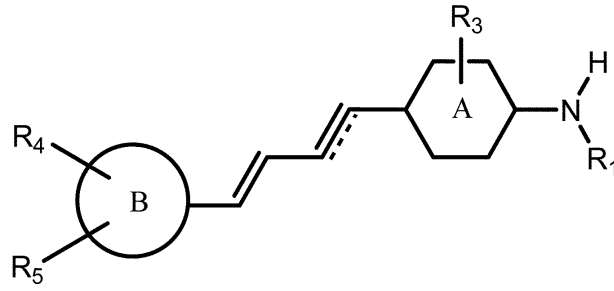
は、請求項 1 で定義したものである。)。

【請求項 19】

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：

40

【化 1 9】

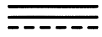


式(I-ii)

10

(式中、A、B、R₁、R₃、R₄、R₅及び

【化 2 0】

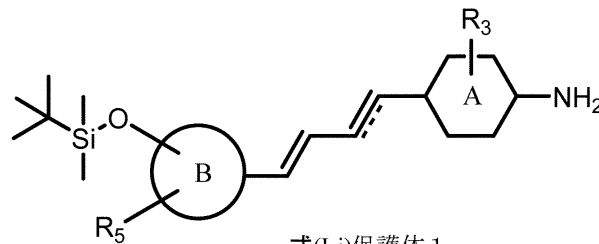


は、請求項 1 で定義したものである。)。

【請求項 2 0】

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 2 1】



式(I-i)保護体 1

20

(式中、A、B、R₃、R₅、及び

【化 2 2】

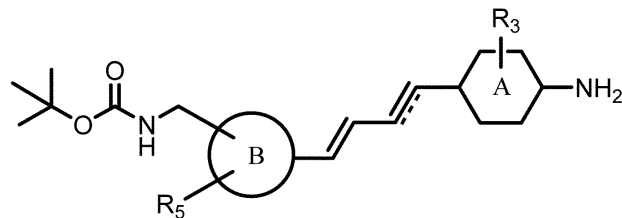


は、請求項 1 で定義したものである。)。

【請求項 2 1】

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 2 3】



式(I-i)保護体 2

40

(式中、A、B、R₃、R₅、及び

【化 2 4】

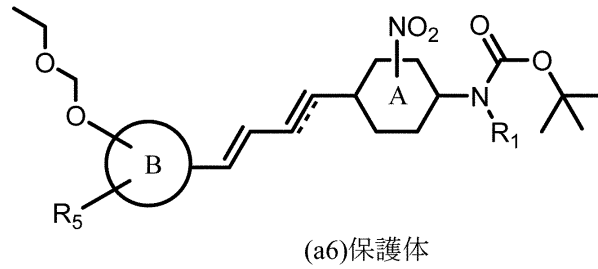


は、請求項 1 で定義したものである。)。

【請求項 2 2】

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25】

(式中、A、B、R₁、R₅、及び

【化26】

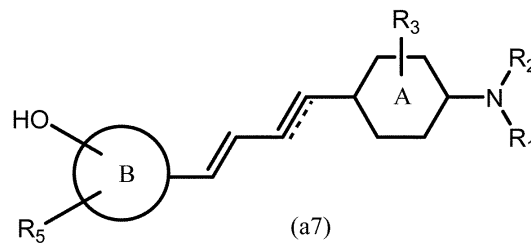


は、請求項1で定義したものである。)

【請求項23】

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

【化27】

(式中、A、B、R₁~R₃、R₅、及び

【化28】

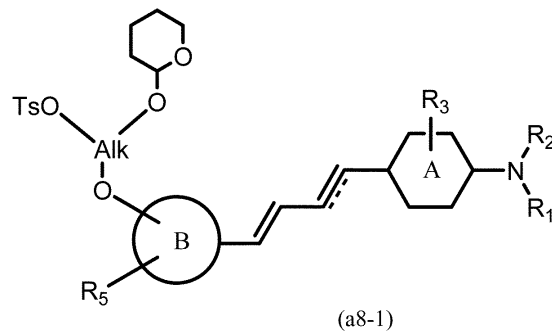


は、請求項1で定義したものである。)

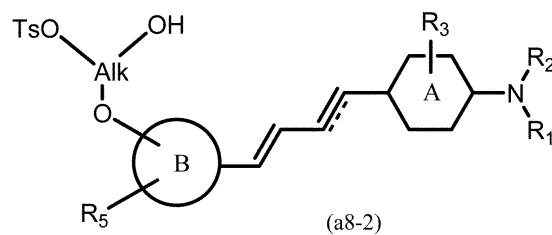
【請求項24】

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

【化29】



;又は

(式中、A、B、R₁~R₃、R₅、及び

10

20

30

40

【化 3 0】

=====

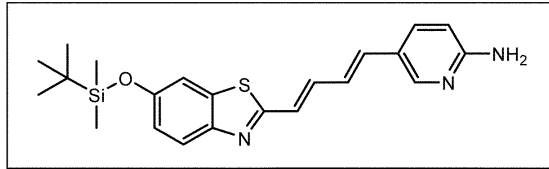
は、請求項 1 で定義したものであり、Alkは、アルキルである。)。

【請求項 2 5】

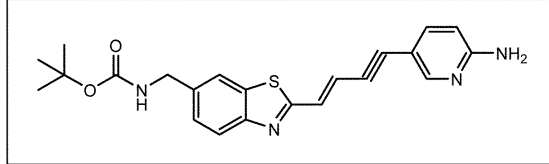
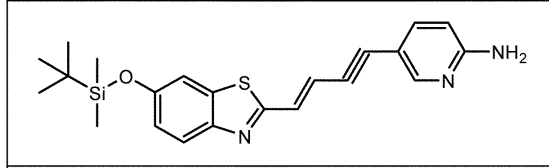
下記の群から選択される、請求項 1 記載の化合物を合成するための中間体：

【化 3 1】

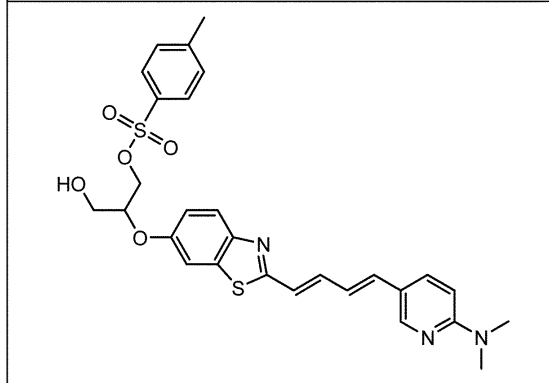
10



20

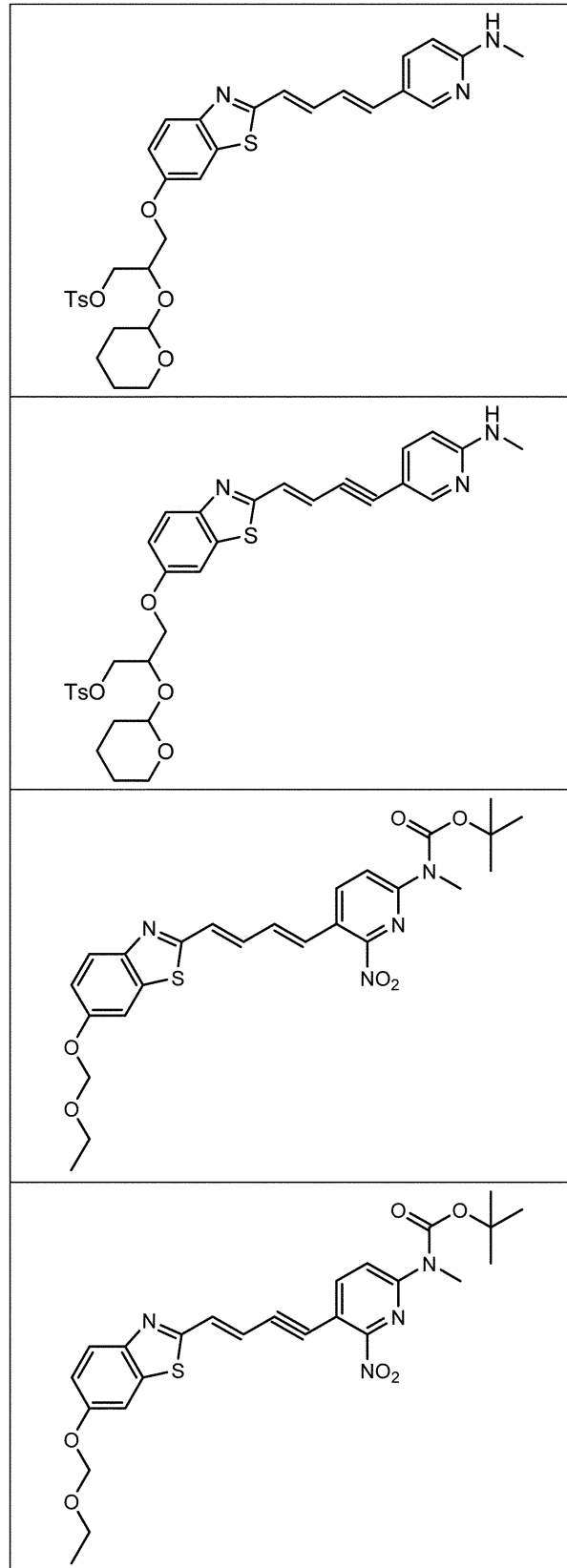


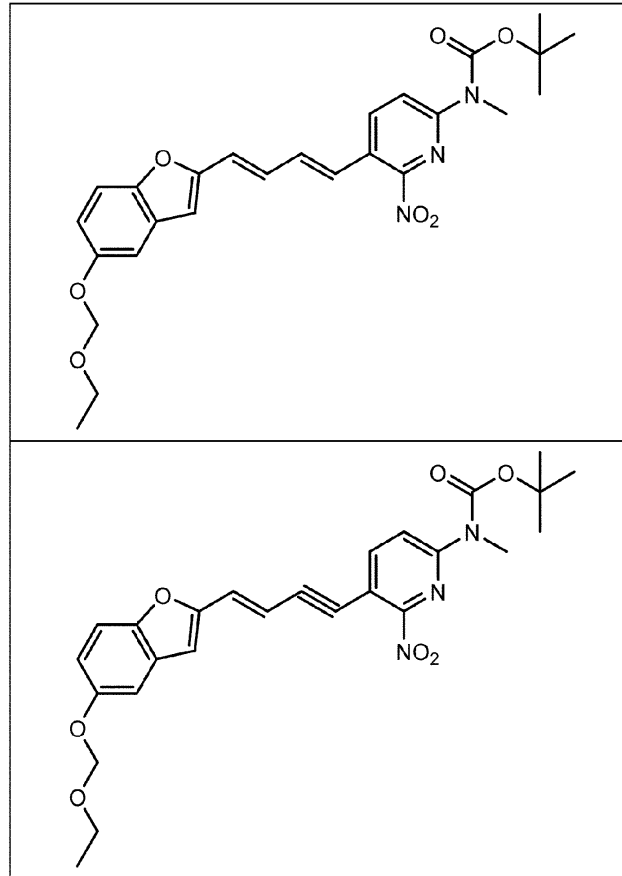
30



40

50





10

20

。【発明の詳細な説明】

【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。

30

【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、アミロイドペプチド（A β ）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 β 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）。

40

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

50

、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 β 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プローブとして、 $[^{18}\text{F}]\text{FDDNP}$ 、 $[^{11}\text{C}]6\text{-OH-BTA-1(PIB)}$ 、 $[^{11}\text{C}]\text{AZD2184}$ 、 $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{-BAY94-9172}$ 、及び $[^{18}\text{F}]\text{AV-45}$ などの化合物が知られている（特許文献1～4）。このうち $[^{18}\text{F}]\text{FDDNP}$ 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 β 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。

10

【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】

20

【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】

30

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】

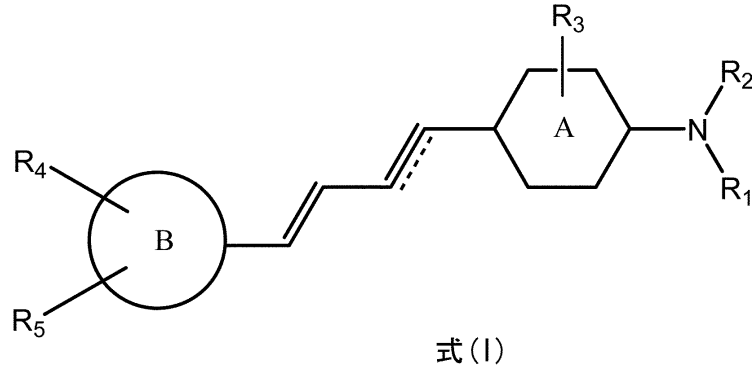
本発明者らは、様々な寸法を有する化合物について、タウ凝集体への結合試験を行った。その結果、13～19の特定の長さの基本骨格を有する化合物が、AD及び非ADタウオパチー患者を含む生体内のタウ凝集体に対して親和性を示すことを見出した。この観点に基づき、本発明者らは、タウ凝集体に特異的に結合することができる新規化合物を開発した。

【0008】

本発明は、下記式(1)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。

40

【化1】



10

(式中、

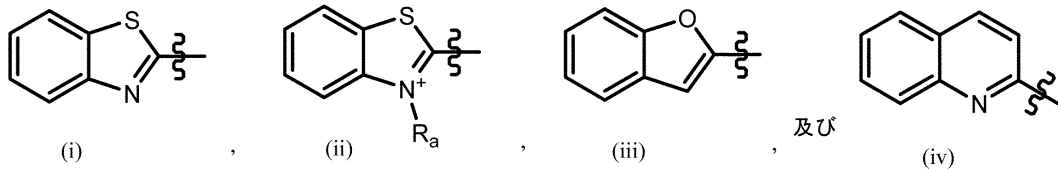
R_1 及び R_2 は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アシル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択され；

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】



20

；

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。

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。

40

【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_{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_{N3}(pE)抗体で染色したイメージである。

50

【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ピ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を用いた非侵襲的近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光子レーザースキニングイメージを示す

【図6A】図6A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。

10

【図6B】図6B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8a）及びPET（図8b）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。

20

30

【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。

40

【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

50

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≡CH)、-C≡CH(CH₃)、-C≡C(CH₂CH₃)、-CH₂C≡CH、-CH₂C≡C(CH₃)、及び-CH₂C≡C(CH₂CH₃)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(-COCH₃)、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(-CH₂OH)、2-ヒドロキシエチル(-CH₂CH₂OH)、1-ヒドロキシエチル(-CH(OH)CH₃)、3-ヒドロキシプロピル(-CH₂CH₂CH₂OH)、2-ヒドロキシプロピル(-CH₂CH(OH)CH₃)、及び1-ヒドロキシプロピル(-CH(OH)CH₂CH₃)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)、ブロモ(-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、-O-3,3-ジメチル-1-ブチル、-O-2-エチル-1-ブチル、-O-ブチル、-O-イソブチル、-O-t-ブチル、-O-ペンチル、-O-イソペンチル、-O-ネオペンチル、及び-O-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

10

20

30

40

50

なわち、-O-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、プロモアルコキシ、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、プ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-プロモ-3-プロパノール、1-ヨード-3-プロパノール、1-プロモ-2-エタノール、1-ヨード-2-エタノール、1-プロモ-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、プロモ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-CH₂CH(F)(OH)、-O-CH(OH)-CH₂(F)、-O-CH₂-CH(F)(OH)、-O-CH(OH)-CH₂-CH₂(F)、-O-CH₂-CH(OH)-CH₂(F)、-O-CH(CH₂-F)(CH₂OH)及び-O-CH₂-CH₂-CH(F)(OH)などがある。

【0024】

用語「ニトロ」とは、-NO₂を意味する。

用語「アミノ」とは、-NH₂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、C₁₋₈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)、C₂₋₈アルケニル(ビニル、アリル、-CH=CH(CH₃)、-CH=C(CH₃)₂、-C(CH₃)=CH₂、-C(CH₃)=CH(CH₃)、及び-C(CH₂CH₃)=CH₂など)、C₂₋₈アルキニル(エチニル、-C≡CH(CH₃)、-C≡C(CH₂CH₃)、-CH₂C≡CH、-CH₂C≡C(CH₃)、及び-CH₂C≡C(CH₂CH₃)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)(-COCH₃)、カルボキシル(-COOH)、エステル(-COOR^x、ここでR^xはC₁₋₆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C₁₋₆アルキルなどである)、チオール(-SH)、スルホン酸(-SO₃H)、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

10

20

30

40

50

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、等張性デキストロス注射液、無菌水注射液、デキストロス、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。

10

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。

20

【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。

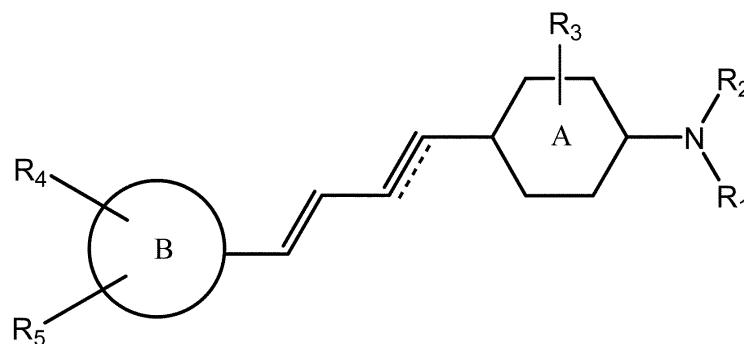
【0032】

（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。

30

【化4】



式(I)

40

（式中、

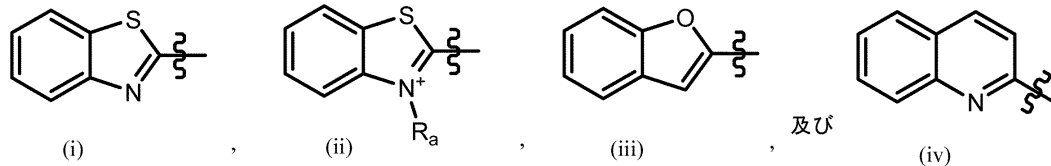
R_1 及び R_2 は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アシル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択され；

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。

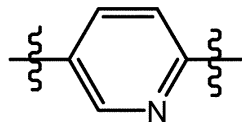
【0034】

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(1)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(- $CH_2CH=CH_2$)又はヘプタ-1,6-ジエン-4-イル(- $CH_2-($

10

20

30

40

50

$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2$) 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。

10

【0039】

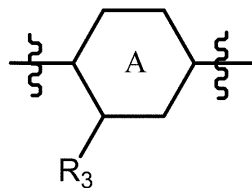
一実施態様において、 R_1 及び R_2 は、それぞれ独立に、水素又はヒドロキシアルキル、特に、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル、好ましくは、ヒドロキシプロピル、より好ましくは3-ヒドロキシプロピル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) である。他の実施態様において、 R_1 は、水素であり、 R_2 は、ヒドロキシアルキル、特に、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル、好ましくは、ヒドロキシプロピル、より好ましくは3-ヒドロキシプロピル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)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

20

【0040】

一実施態様において、 R_3 は、水素である。他の実施態様において、 R_3 は、ハロゲン、すなわち、F、Cl、Br又はIである。好ましくは、 R_3 は、Fである。好ましくは、 R_3 は、 ^{18}F である。 R_3 は、式(1)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】

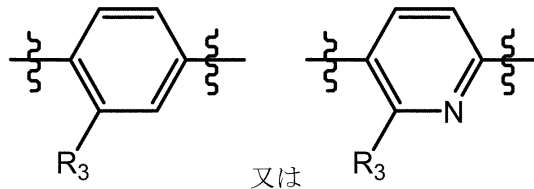


30

【0041】

好ましくは、環Aと R_3 との関係は、式(1)の構造式の向きにおいて、以下である。

【化9】



又は

40

【0042】

一実施態様において、 R_4 は、アルキル、好ましくは、 C_{1-8} 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_4 及び R_5 は、いずれも水素である。

一実施態様において、 R_4 及び R_5 は、それぞれ独立に、水素又はヒドロキシである。他の実施態様において、 R_4 は、ヒドロキシであり、 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、ヒドロキシである。さらに他の実施態様において、 R_4 及び R_5 は、いずれもヒドロキシである。

【0043】

50

一実施態様において、 R_4 及び R_5 は、それぞれ独立に、水素又はアルコキシ、特にメトキシである。他の実施態様において、 R_4 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】

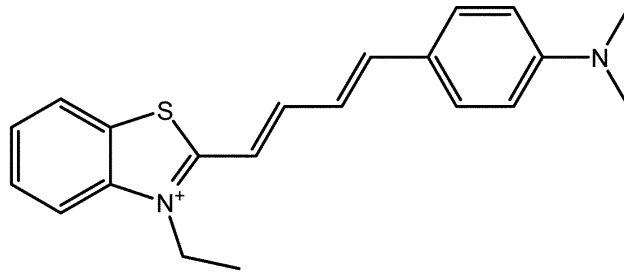


は、三重結合である。

【0047】

一実施態様において、式(1)の化合物から、下記化合物は除かれる。

【化12】

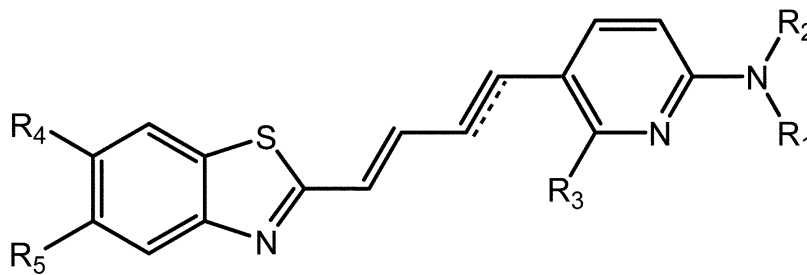


10

【0048】

一実施態様において、式(1)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)

20

(式中、 $R_1 \sim R_5$ 、及び

【化14】

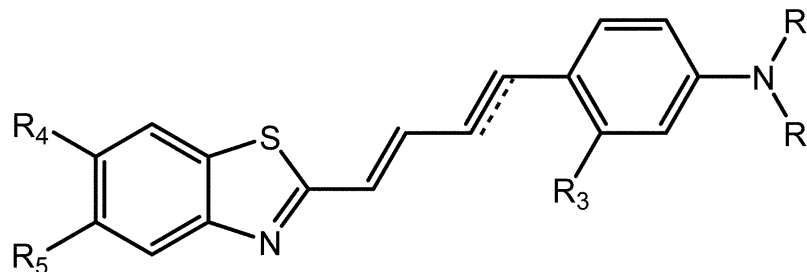


は、上記式(1)の化合物で定義したものである。)。

【0049】

一実施態様において、式(1)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(III)

40

(式中、 $R_1 \sim R_5$ 、及び

【化16】

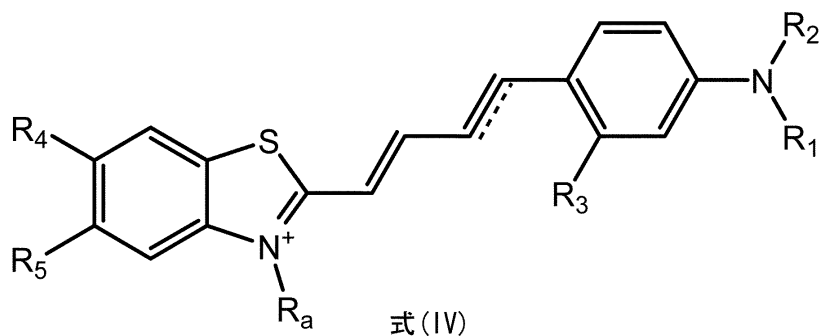


は、式(1)の化合物で定義したものである。)。

【0050】

一実施態様において、式(1)の化合物は、下記式(IV)により表される化合物である。

【化17】



10

(式中、R₁ ~ R₅、R_a及び

【化18】



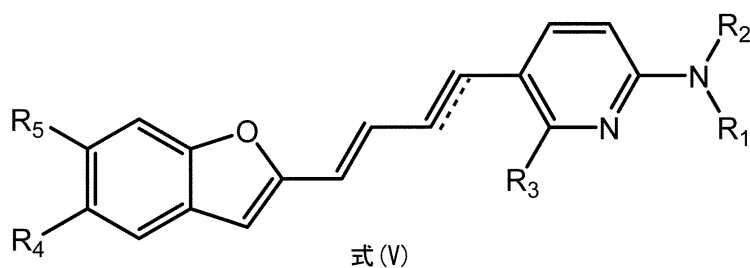
は、式(1)の化合物で定義したものである。)

【0051】

一実施態様において、式(1)の化合物は、下記式(V)により表される化合物である。

20

【化19】



30

(式中、R₁ ~ R₅、及び

【化20】

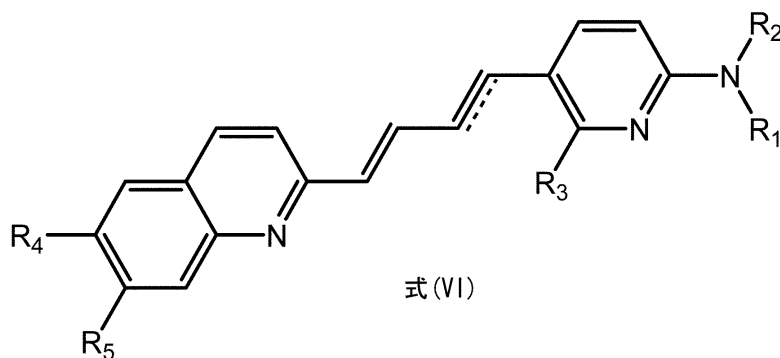


は、式(1)の化合物で定義したものである。)

【0052】

一実施態様において、式(1)の化合物は、下記式(VI)により表される化合物である。

【化21】



40

50

(式中、 $R_1 \sim R_5$ 、及び
【化22】

=====

は、式(1)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(1)~(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 などか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}C 又は ^{18}F である。このうち、 ^{11}C の半減期が約20分であり、 ^{18}F の半減期が約110分であることを考慮すれば、 ^{18}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}F である。

10

【0054】

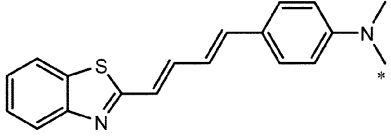
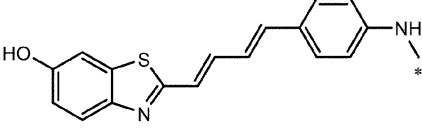
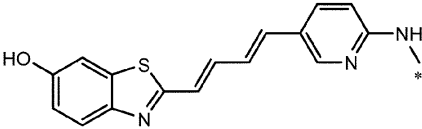
好ましくは、 $R_1 \sim R_5$ のいずれか1つ以上が、放射性同位体を含む基である。さらに好ましくは、 R_1 及び/又は R_2 が、放射性同位体を含む基、例えば、 ^{11}C を含む基(^{11}C を含めた ^{11}C アルキルなど)である。より好ましくは、 R_3 が、放射性同位体を含む基、例えば、 ^{-18}F である。より好ましくは、 R_4 及び/又は R_5 が放射性同位体を含む基、例えば、 ^{11}C を含む基(- ^{11}C を含めた ^{11}C アルコキシなど)、又は ^{18}F を含む基(- $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2$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

20

【0055】

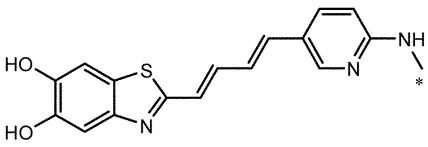
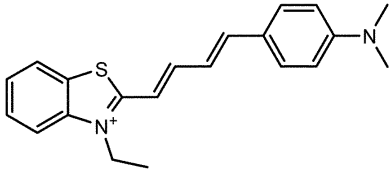
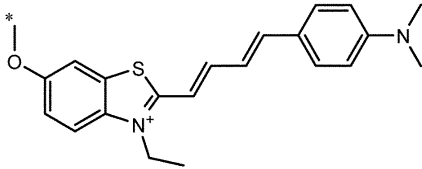
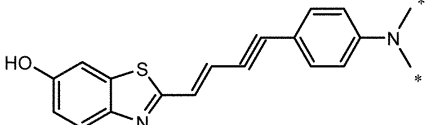
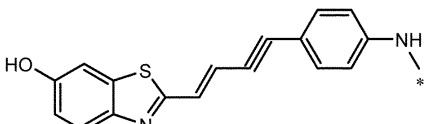
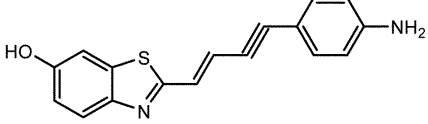
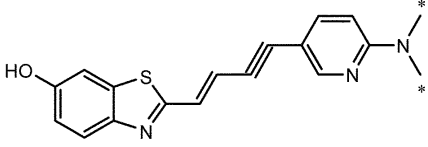
本発明の化合物の具体的な例を挙げると、以下の化合物がある：

【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-((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		1	
(2) PBB2	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		2	
(3) PBB3	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		3	

30

40

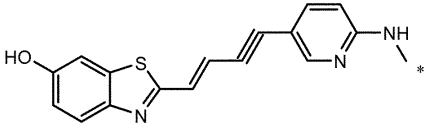
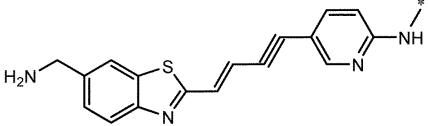
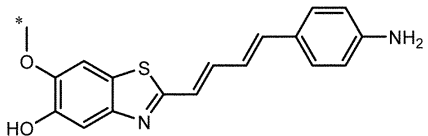
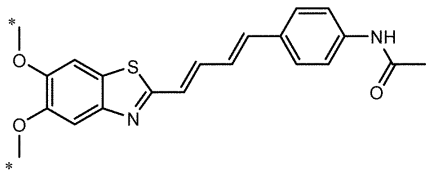
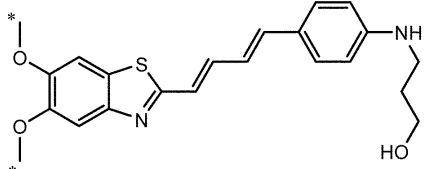
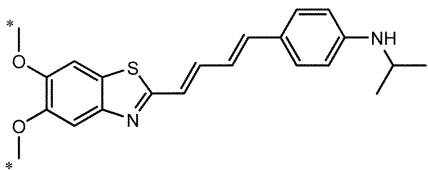
(4) PBB4	2-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1,3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-5,6-ジオール		4	
(5) PBB5	2-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)ブタ-1,3-ジエニル)-3-エチルベンゾ[d]チアゾール-3-イウム		-	
(6) mPBB5	2-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)ブタ-1,3-ジエニル)-3-エチル-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-3-イウム		5	
(7)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

10

20

30

40

(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	

10

20

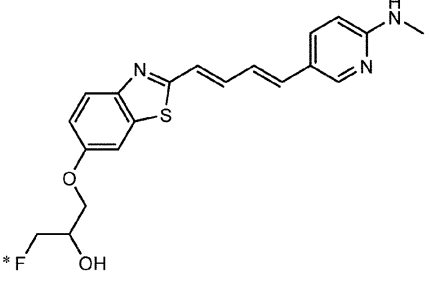
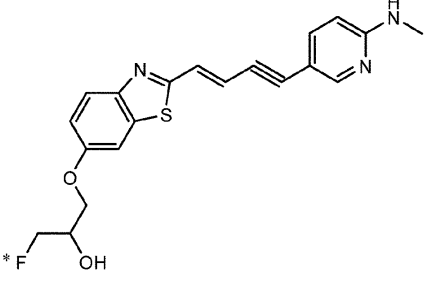
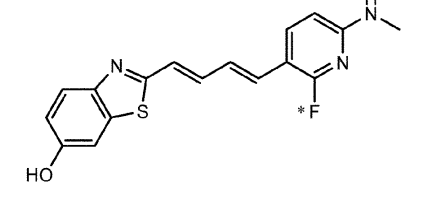
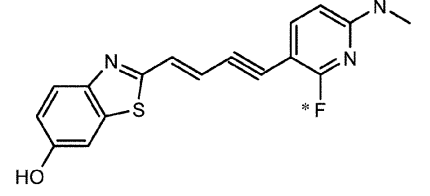
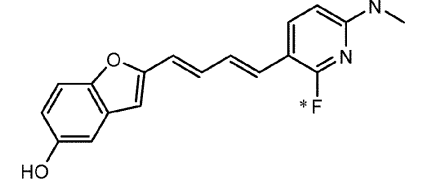
30

(17) Core1-20	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		16	
(18) Core2-9	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		17	
(19) Core2-10	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		18	
(20) Core2-14	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		19	
F0-PBB3類 似体	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-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		20-1	

10

20

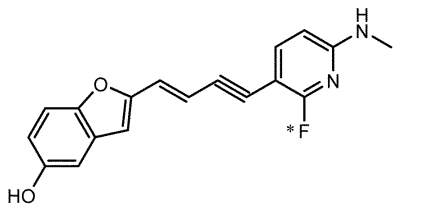
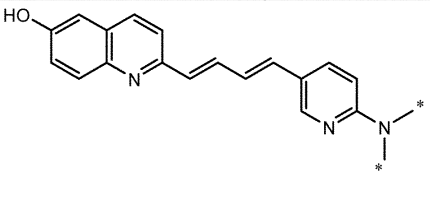
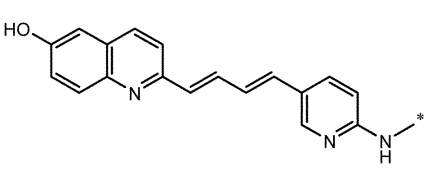
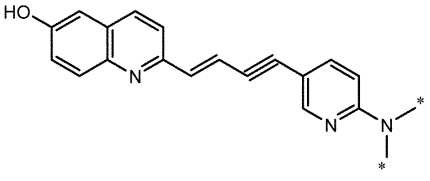
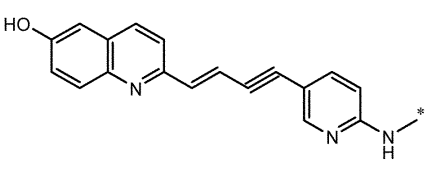
30

(21) F0-PBB3	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		20-2	
(22) F0-PBB3.2	(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		21	
(23) F1-PBB3	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		22	
(24) F1-PBB3.2	(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[d]チアゾール-6-オール		23	
(25) F1-PBB3	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		24	

10

20

30

(26) F1-PBB3.2	(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	

10

20

【 0 0 5 6 】

30

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 ^{11}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 ^{18}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 ^{11}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、 ^{11}C 又は ^{18}F である。本明細書中において、 $[^{11}\text{C}]$ PBB3等の名称は、PBB3等の構造式中の*印の原子上が ^{11}C であることを意味する。

【 0 0 5 7 】

40

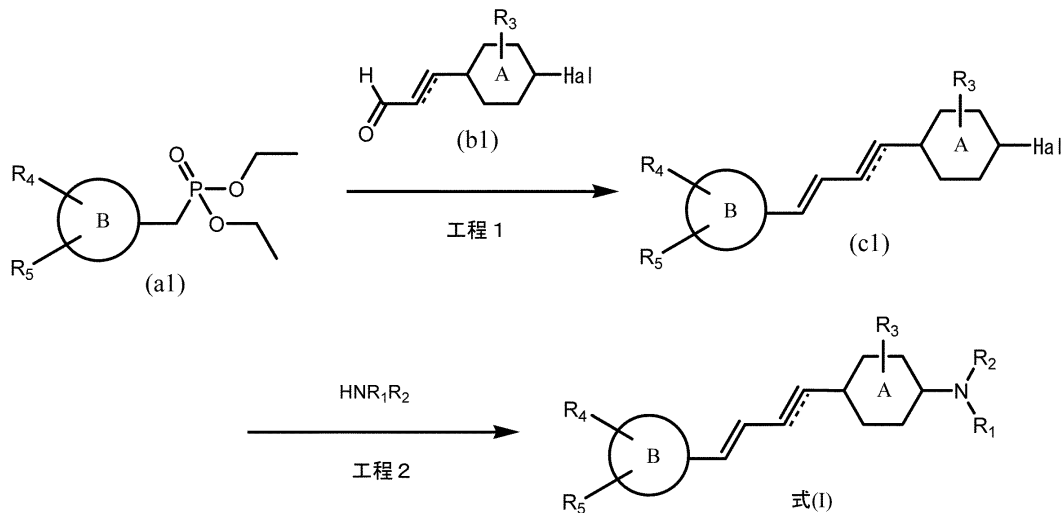
(3 . 本発明の化合物の製造方法)

(合成例 1)

本発明の式(1)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



10

上記式中、A、B、R₁~R₅、及び

【化24】

≡≡≡

=====

20

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、NHR₁R₂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、NHR₁R₂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(氷浴下)~室温の範囲内とすることができる。

30

【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。

40

【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。R₁~R₅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(CH₃)₂(t-C₄H₉))、tert-ブトキシカルボニル基(Boc:-COO-(t-C₄H₉))、メトキシメチル基(-CH₂OCH₃)、及びエトキシメチル基(-CH₂OCH₂CH₃)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】

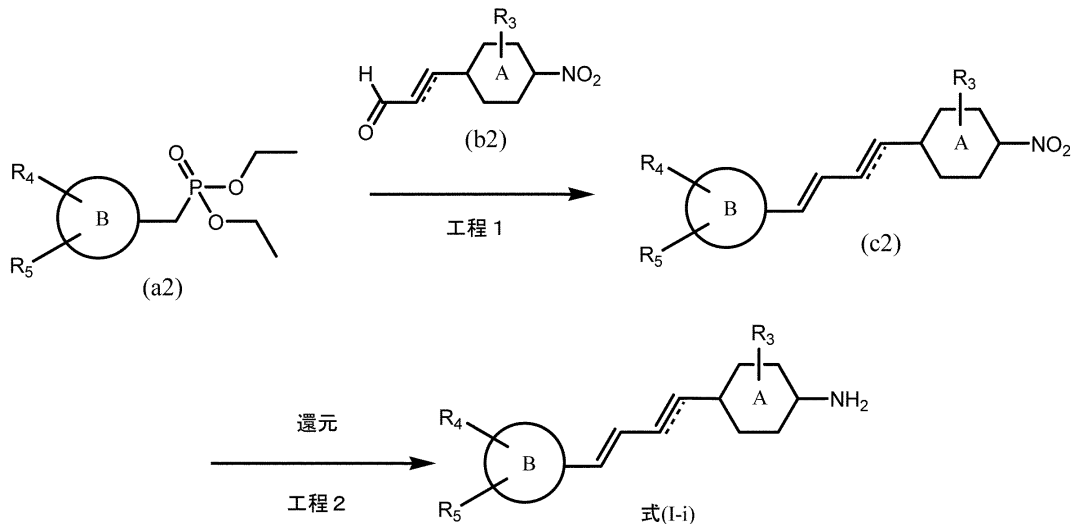
50

(合成例2)

R_1 及び R_2 が水素である、本発明の式(1)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】

スキーム2



上記式中、A、B、 $R_3 \sim R_5$ 、及び

【化26】

=====

は、前記式(1)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(1-i)の化合物(式(1)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。

30

【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(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、20~100、40~90、又は80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。

40

【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

50

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 ($-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$) 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。

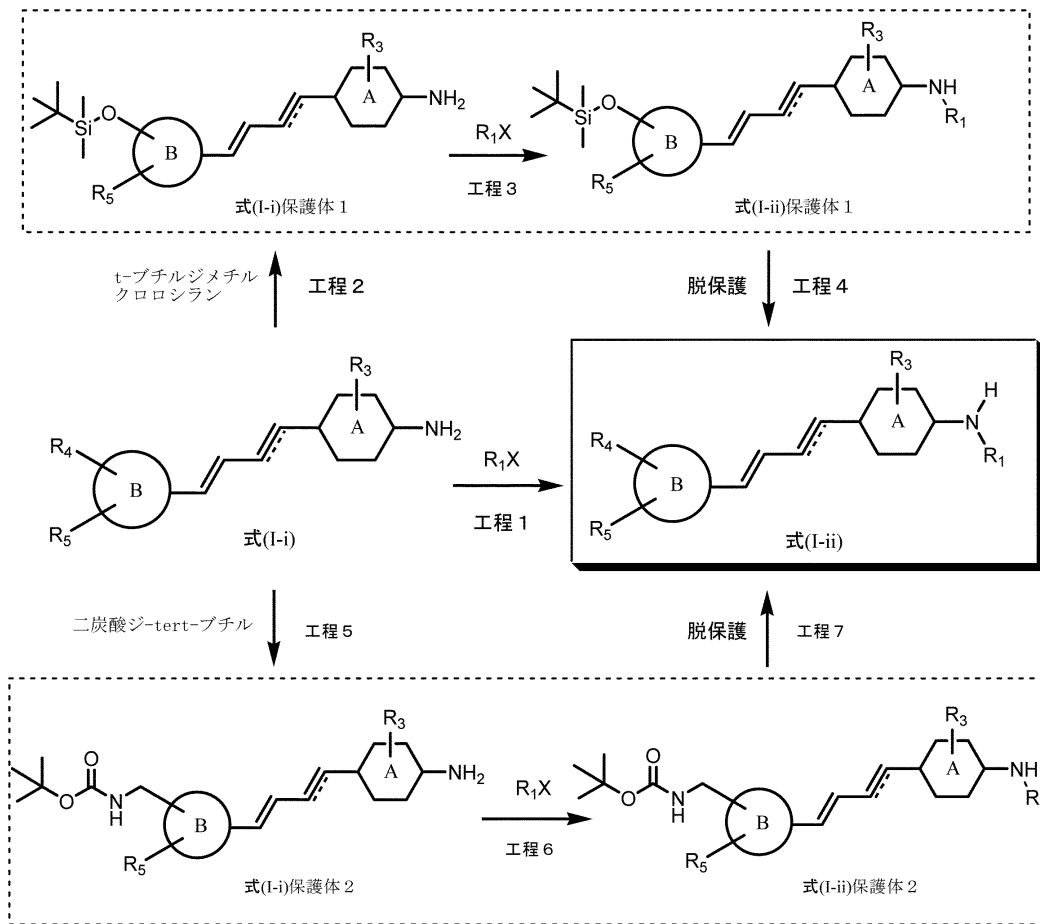
【0067】

(合成例3)

R_1 が水素でなく、 R_2 が水素である、本発明の式(1)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】

スキーム3



上記式中、A、B、 R_1 、 $R_3 \sim R_5$ 、及び

【化28】

====

は、前記式(1)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

10

20

30

40

50

応させることにより、式(1-ii)の化合物(式(1)中、 R_1 H及び $R_2 = H$ 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(-OSO₂-CF₃)であることが好ましい。当該反応は、K₂CO₃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(氷浴下)~室温又は室温~還流温度、例えば、0~160、30~150、60~140、90~130、又は120で行うことができる。

10

【0070】

上記工程1の反応において、式(1-ii)中、 R_1 がメチルである場合、別法として、式(1-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(-OCO-R)、又はアジ基(-N₃)であることが好ましい。当該反応は、K₂CO₃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に行うことができる。当該反応は、制限されないが、0(氷浴下)~還流温度で行うことができる。

20

【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 ~ 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(CH₃)₂(t-C₄H₉))、tert-ブトキシカルボニル基(Boc: -COO-(t-C₄H₉))、メトキシメチル基(-CH₂OCH₃)、及びエトキシメチル基(-CH₂OCH₂CH₃)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。

30

【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(1-i)の化合物から、式(1-i)保護体1を合成し、 R_1 Xと反応させ、その後、脱保護により、式(1-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(1-i)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。

40

【0074】

式(1-i)保護体1を製造後、 R_1 Xと反応させることにより、式(1-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(1

50

-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-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-ii) 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。

10

【0076】

スキーム 3 において、 R_1X が、 $^{11}CH_3-X$ などの $[^{11}C]$ アルキル- X である場合、 $-^{11}CH_3$ などの $[^{11}C]$ アルキルを導入することができる。

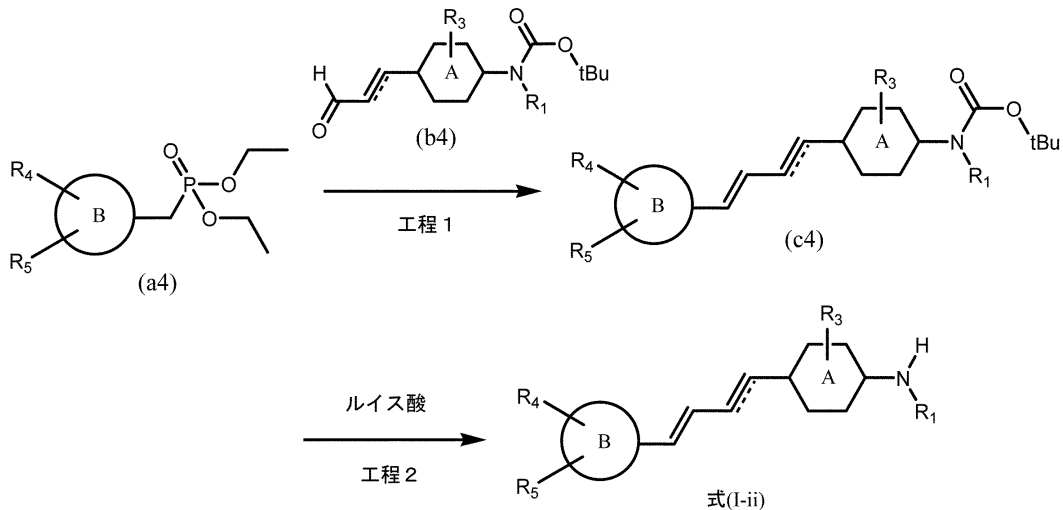
【0077】

(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】

スキーム 4



20

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 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 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。

40

【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

50

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（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、 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に行うことができる。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。R₁、R₃～R₅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(CH₃)₂(t-C₄H₉））、tert-ブトキシカルボニル基（Boc：-COO-(t-C₄H₉））、メトキシメチル基（-CH₂OCH₃）、及びエトキシメチル基（-CH₂OCH₂CH₃）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。

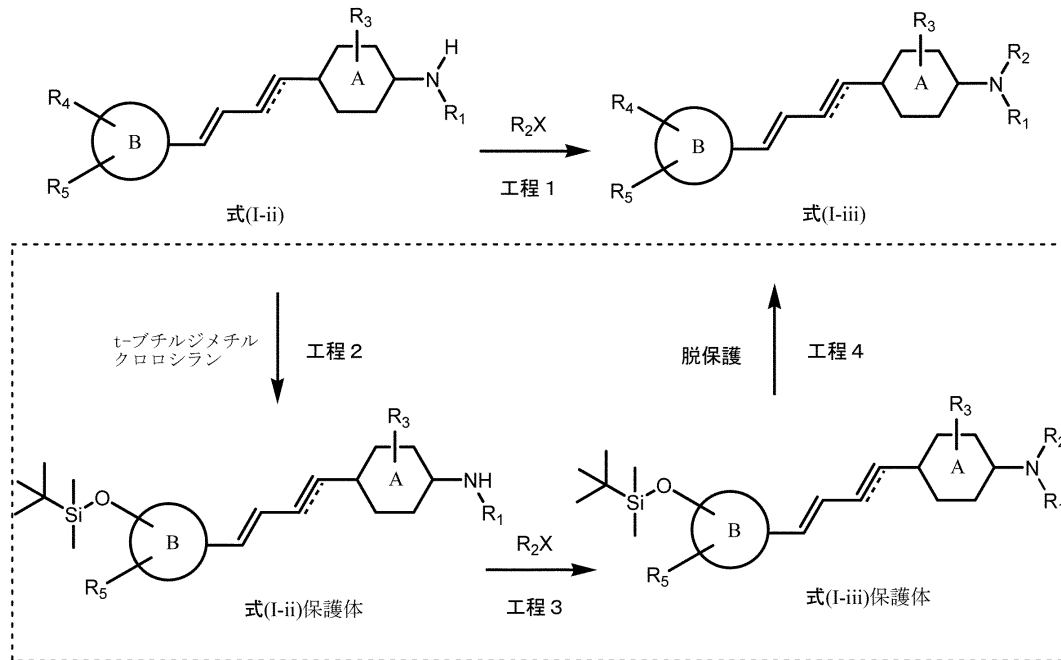
【0082】

（合成例5）

R₁及びR₂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】

スキーム5



上記式中、A、B、R₁～R₅、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、R₁及びR₂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（-OSO₂-CF₃）、カルボキシラート（-OCO-R）、又はアジ基（-N₃）である。

10

20

30

40

50

【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_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 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。

10

【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($-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$)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。

【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。

20

【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。

30

【0088】

上記工程1において、 R_2X が、 $^{11}\text{CH}_3\text{-X}$ などの $[^{11}\text{C}]$ アルキル-Xである場合、 $^{-11}\text{CH}_3$ などの $[^{11}\text{C}]$ アルキルの放射性同位体を導入することができる。

【0089】

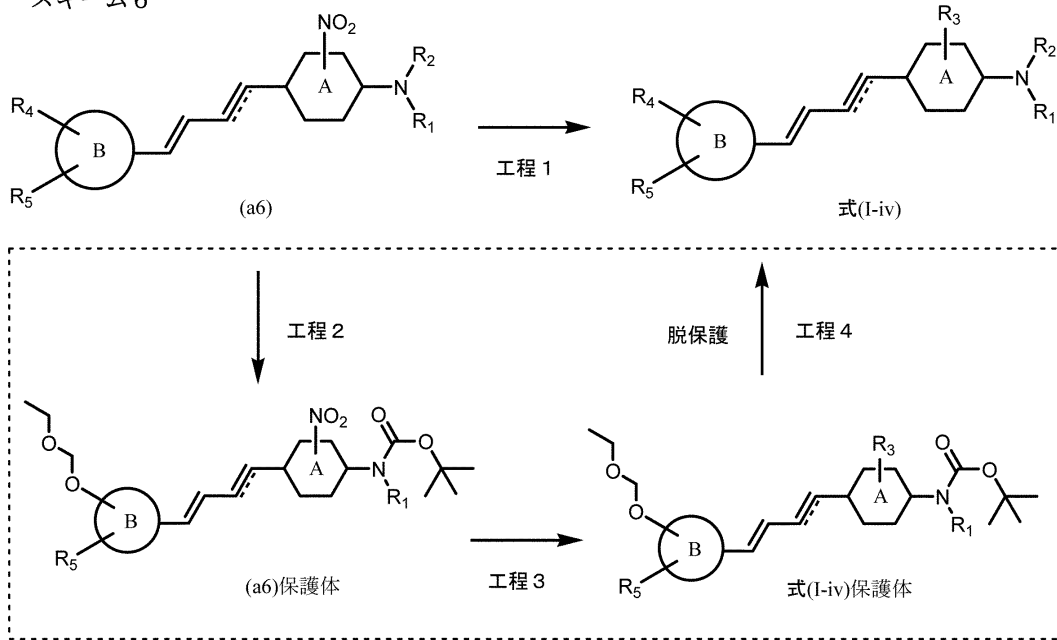
(合成例6)

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。

40

【化33】

スキーム6



10

上記式中、A、B、R₁ ~ R₅、及び

20

【化34】



は、前記式(1)の化合物において定義したものであり、但し、R₃はハロゲン、特にFである。スキーム6の方法により、¹⁸F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。R₁ ~ R₅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(CH₃)₂(t-C₄H₉))、tert-ブトキシカルボニル基 (Boc: -COO-(t-C₄H₉))、メトキシメチル基 (-CH₂OCH₃)、及びエトキシメチル基 (-CH₂OCH₂CH₃) 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。

30

【0091】

例えば、工程2に示すように、R₁及びR₂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: -COO-(t-C₄H₉)) などの保護基で保護することが好ましい。また、R₄及びR₅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 (-CH₂OCH₂CH₃) で保護することが好ましい。

【0092】

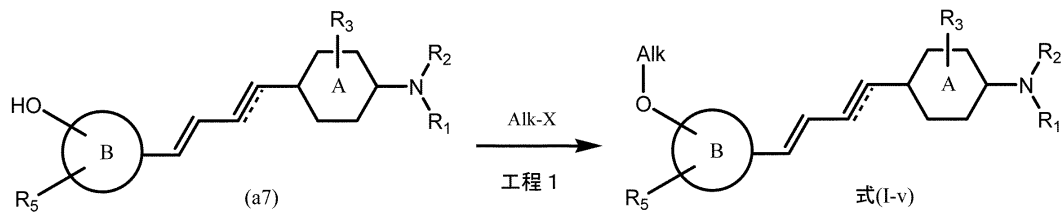
(合成例7)

R₄がアルコキシである、本発明の式(1)の化合物は、下記スキーム7に従って製造してもよい。

40

【化35】

スキーム7



上記式中、A、B、 $R_1 \sim R_3$ 、 R_5 、及び

【化36】



は、前記式(1)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(1)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。 $R_1 \sim R_3$ 、及び 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(CH₃)₂(t-C₄H₉))、tert-ブトキシカルボニル基(Boc: -COO-(t-C₄H₉))、メトキシメチル基(-CH₂OCH₃)、及びエトキシメチル基(-CH₂OCH₂CH₃)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、¹¹CH₃-Xなどの[¹¹C]アルキル-Xである場合、-¹¹CH₃などの[¹¹C]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)

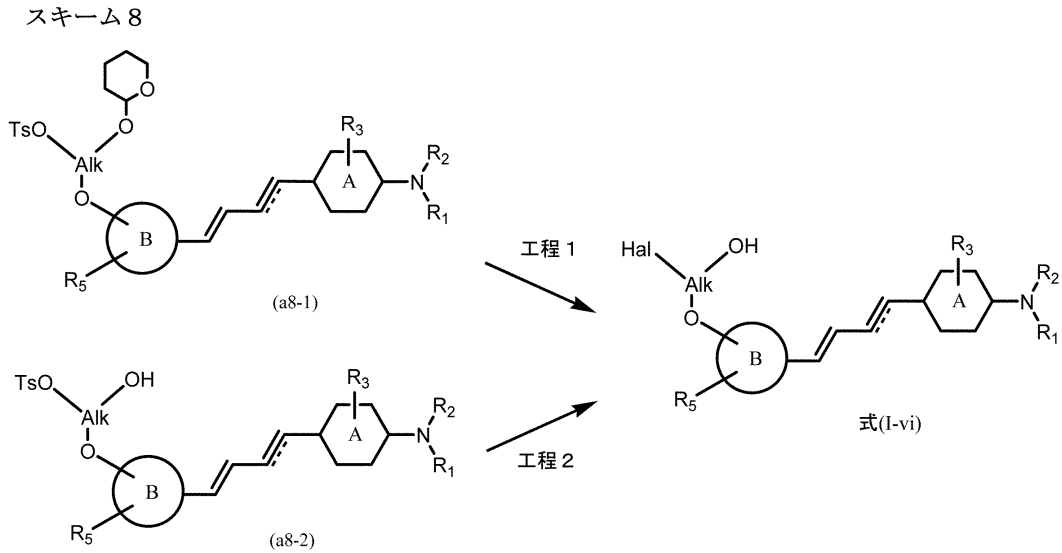
R_4 がハロヒドロキシアлкоキシである本発明の式(1)の化合物は、下記スキーム8に従って製造してもよい。

10

20

30

【化37】



10

上記式中、A、B、R₁~R₃、R₅、及び

【化38】



20

は、前記式(1)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-H₃C-C₆H₄-SO₂-O-)を意味し、Halは、ハロゲン、特にFを意味する。

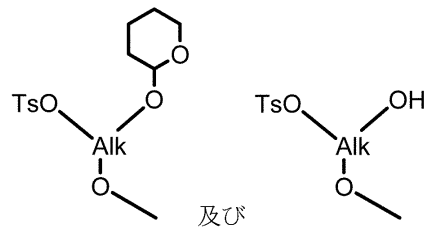
【0097】

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(1-v)の化合物(式(1)中、R₄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】



30

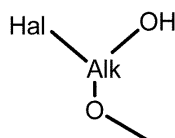
は、それぞれ、-O-アルキル(アルコキシ)の炭素原子のいずれかの位置にTsO-と-O-2-テトラヒドロピラニルとが結合した基、及び-O-アルキル(アルコキシ)の炭素原子のいずれかの位置にTsO-とOHとが結合した基であることを意味する。例えば、-O-CH₂CH(-O-2-テトラヒドロピラニル)(-CH₂-OTs)若しくは-O-CH₂CH(-OH)(-CH₂-OTs)、及び-O-CH(-O-2-テトラヒドロピラニル)(-CH₂-OTs)若しくは-O-CH(-CH₂-OH)(-CH₂-OTs)などを意味する。

40

【0099】

同様に、上記式中、

【化40】



50

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】

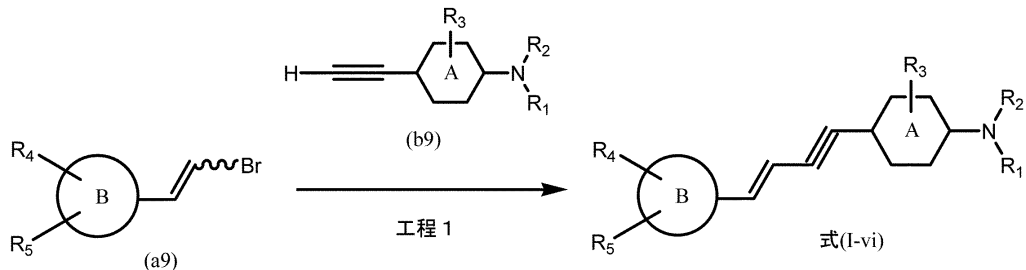


が三重結合である、本発明の式(I)の化合物は、下記スキーム8に従って製造してもよい。

【化42】

10

スキーム9



上記式中、A、B、及びR₁～R₅は、前記式(I)の化合物において定義したものである。

20

【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、好ましくは、50～100、最も好ましくは、70である。

30

【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。R₁～R₅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(CH₃)₂(t-C₄H₉))、tert-ブトキシカルボニル基(Boc: -COO-(t-C₄H₉))、メトキシメチル基(-CH₂OCH₃)、及びエトキシメチル基(-CH₂OCH₂CH₃)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。

40

【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、R₄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)。

50

【 0 1 0 5 】

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(1)の化合物を合成するための中間体を提供する。

【表2】

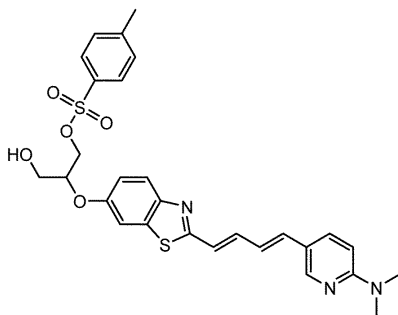
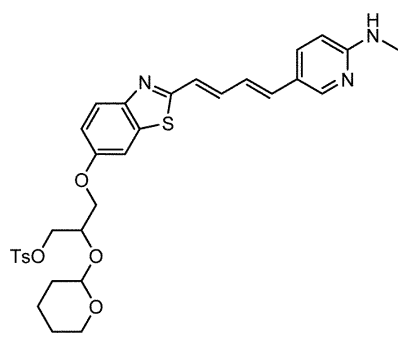
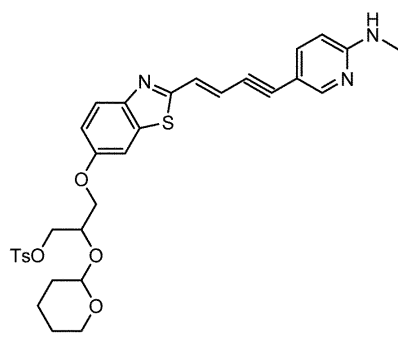
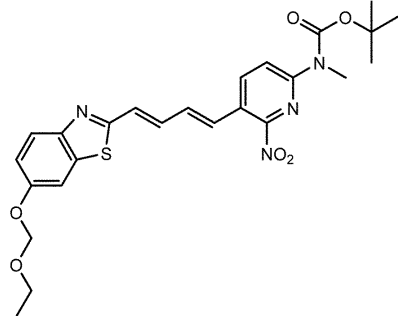
名称		化合物名	構造式	合成 実施例
(pre2)	PBB2の 合成中間体	2-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-(4-アミノフェニル)ブタ-1,3-ジエニル)ベンゾ[<i>d</i>]チアゾール-6-オール		30
(pre3)	PBB3の 合成中間体	5-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-(6-(<i>tert</i> -ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾ[<i>d</i>]チアゾール-2-イル)ブタ-1,3-ジエニル)ピリジン-2-アミン		31
(pre6)	mPBB5の 合成中間体	2-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-(4-(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[<i>d</i>]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[<i>d</i>]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[<i>d</i>]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[<i>d</i>]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[<i>d</i>]チアゾール		34

10

20

30

40

		-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

10

20

30

40

(pre24)	F1-PBB3.2 の合成中間 体	(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)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	10
(pre25)	F1-PBBf3の 合成中間体	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)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	20
(pre26)	F1-PBBf3.2 の合成中間 体	(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)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	20

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(1)の化合物の合成に用いられる。

【0106】

(5. 組成物)

本発明は、式(1)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、エキソピボ、及びインピ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(1)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(1)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

30

40

50

ができる。したがって、本発明は、哺乳動物に、式(1)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(1)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、又は腹腔内投与である。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。

10

【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、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(1)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(1)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。

20

【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(FTL D)、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。

30

【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(1)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。

40

【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(1)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(1)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】

50

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(1)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。

10

【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。

20

【0118】

(本発明の化合物の合成)

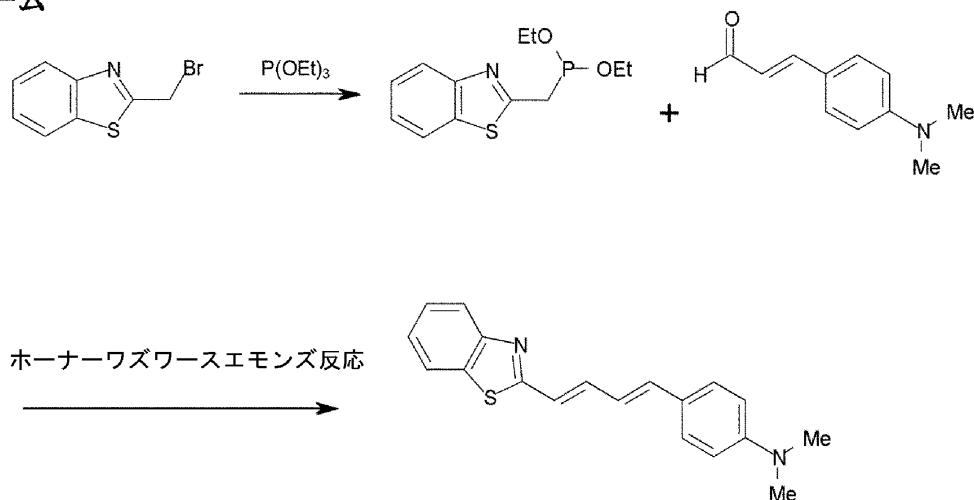
(合成実施例1)

(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



30

40

【0119】

2-(プロモメチル)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。

50

PBB1 : ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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)

【 0 1 2 0 】

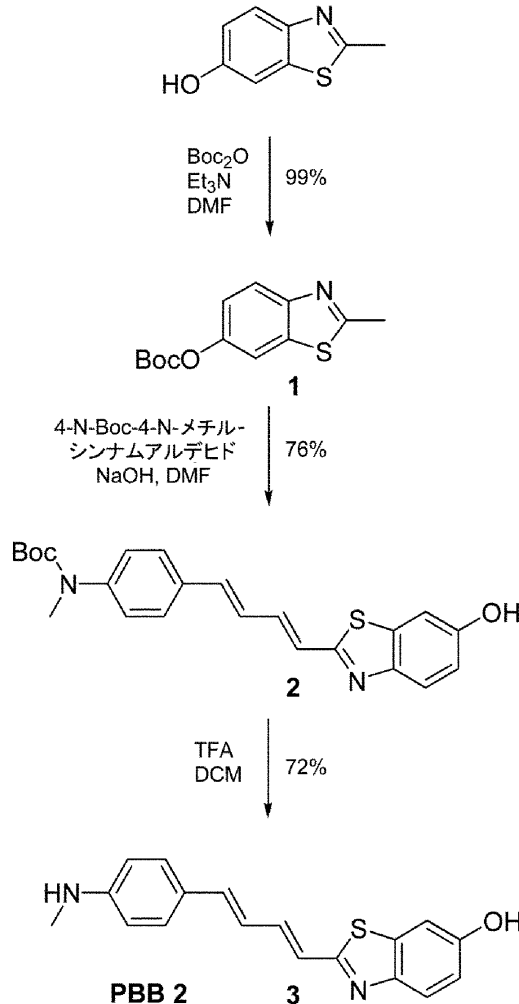
(合成実施例 2)

(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 4 5】

合成スキーム



【 0 1 2 1 】

(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。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 7.91 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.66 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H)

10

20

30

40

50

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

【 0 1 2 2 】

(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。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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。)

【 0 1 2 3 】

(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 : ¹H NMR (400 MHz, DMF-d₇) 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 [M+H]⁺

【 0 1 2 4 】

(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。

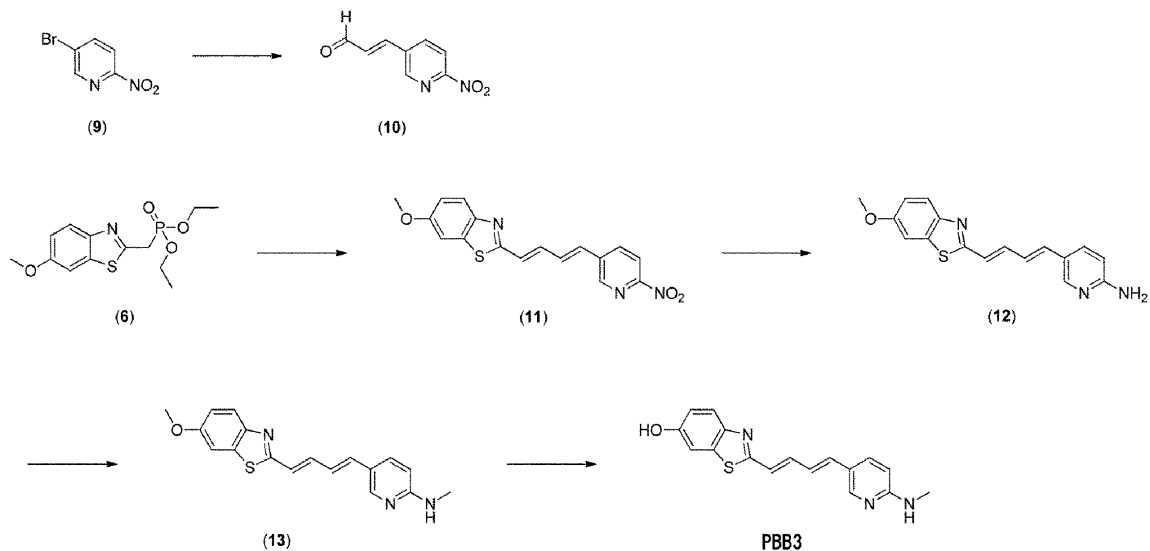
10

20

30

【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℃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

20

30

40

50

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: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 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）

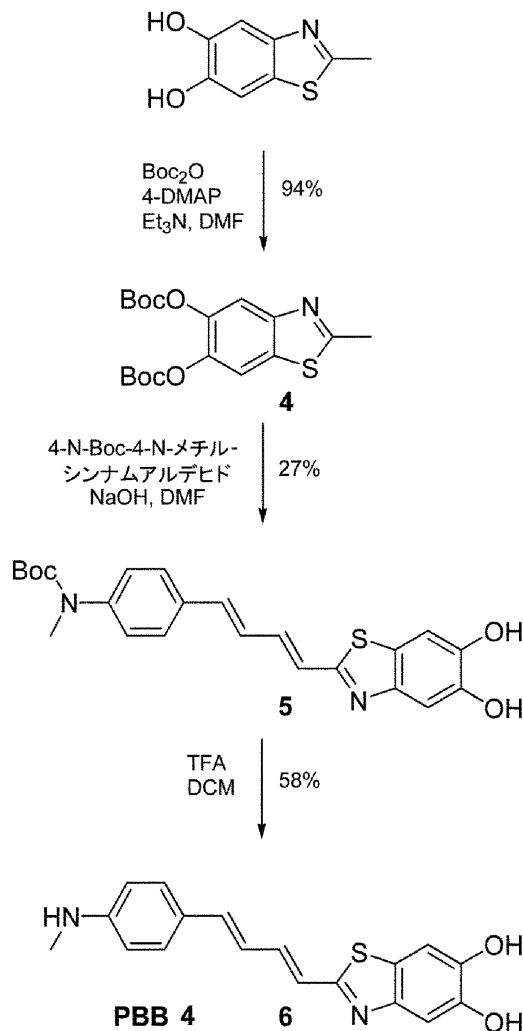
PBB4を下記合成スキームに従って合成した。

10

20

【化47】

合成スキーム



10

20

30

【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、撹拌した。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。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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、撹拌し、その後、4-N-Boc-4-N-メチル-シンナムアルデヒド(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、撹拌した。反応混合物を、酢酸エチルで

50

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。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) 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)

【 0 1 3 3 】

(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) 10

{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、撹拌した。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: ^1H NMR (400 MHz, DMF- d_7) 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) 20

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

【 0 1 3 4 】

(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。

【 0 1 3 5 】

(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) 30

下記合成実施例10と類似の方法により、合成した。

【 0 1 3 6 】

(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。

【 0 1 3 7 】

(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) 40

下記合成実施例10と類似の方法により、合成した。

【 0 1 3 8 】

(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。

【 0 1 3 9 】

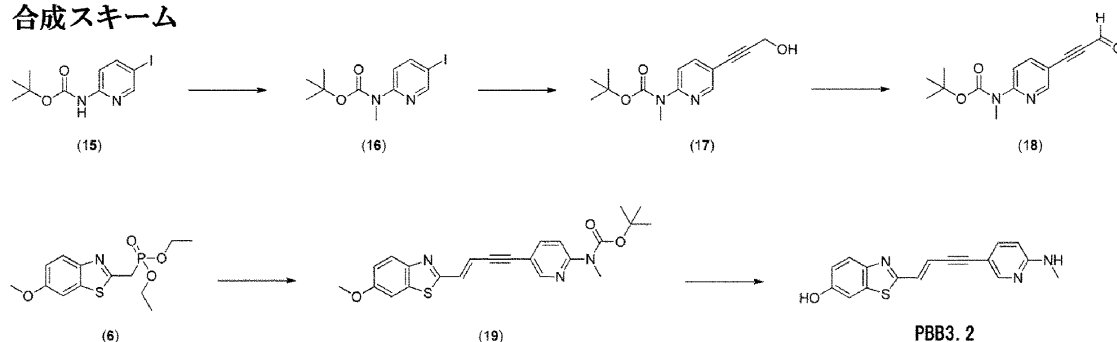
(合成実施例10)

(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) 50

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



10

【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。

20

【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。

30

【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。

40

【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)

50

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℃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: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 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)

10

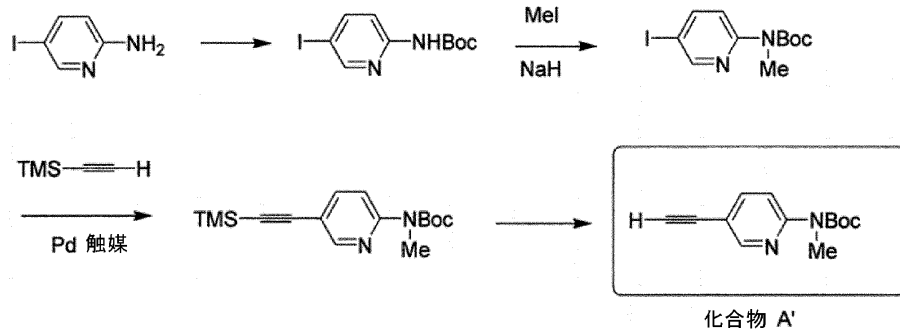
【 0 1 4 5 】

(合成実施例 1 1)

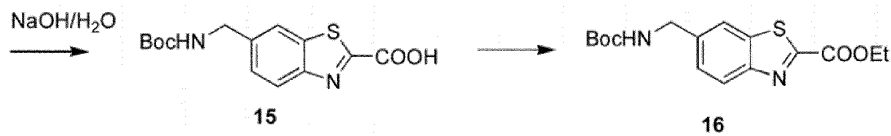
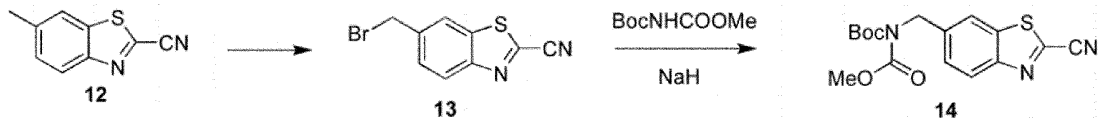
(E)-5-(4-(6-(アミノメチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-3-エン-1-イニル)-N-メチルピリジン-2-アミン(PBB3.2N)の合成)

PBB3.2Nを下記合成スキームに従って合成した。

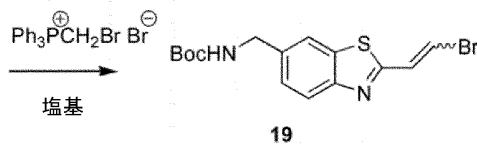
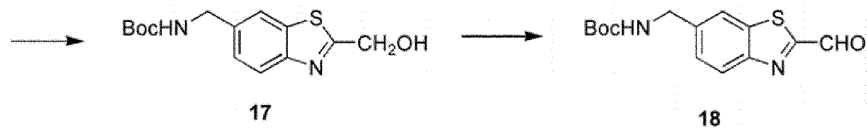
【化49】



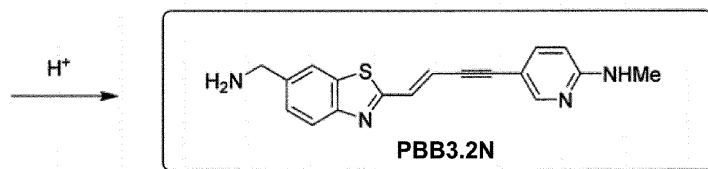
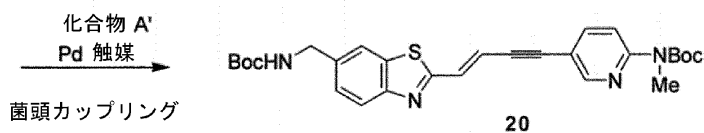
10



20



30



40

【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)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) ppm: 8.47(d, J=2.0Hz, 1H), 7.75(d, J=8.8Hz, 1H), 7.68(d

50

d, J=8.8Hz, 2.0Hz, 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-(プロモメチル)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)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) 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)

【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分撹拌した。次いで6-(プロモメチル)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分撹拌した。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)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) 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)

【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日間撹拌した。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分撹拌した。さらに1M塩酸(1.04mL, 1.04mmol)を加えて室温で30分撹拌し、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)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) 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(359mg, 9.49mmol)を加え室温で1時間撹拌した。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)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) 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(

10

20

30

40

50

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, CDCl_3) 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)

【 0 1 5 2 】

(工程7 : 2-((E)-2-プロモエテニル)-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(プロモメチル)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 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 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 で約3.5 時間攪拌した。反応液を0 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, CDCl_3) 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)

【 0 1 5 3 】

(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-プロモエテニル)-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, CDCl_3) 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)

【 0 1 5 4 】

(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 で減圧乾燥して標題化合物を橙色粉末固体として得た (168.5mg, 0.527mmol)。

PBB3.2N : $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 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)

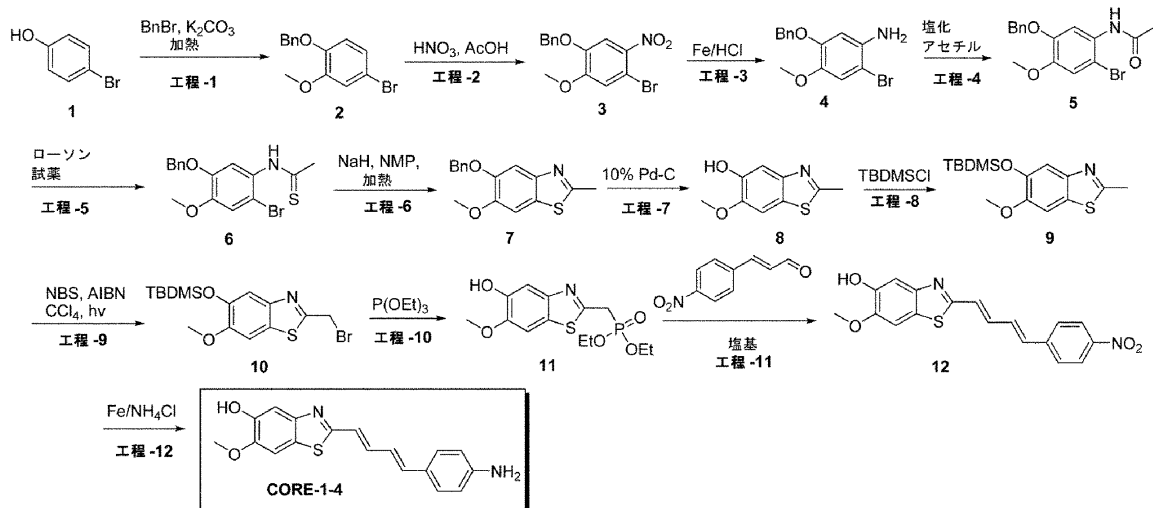
【 0 1 5 5 】

(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-ブロモ-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 °Cで2時間、撹拌した。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-ブロモ-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 °Cで、濃 HNO_3 (20 mL, 418 mmol)の氷酢酸(96 mL)溶液に加え、2時間、撹拌した。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-ブロモ-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 °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 °Cで加え、2時間、室温で撹拌した。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-ブロモ-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、撹拌した。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)撹拌溶液に、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、撹拌した。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

10

20

30

40

50

た。反応混合物を、150 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 で、AlCl₃ (2.36 g, 17.7 mmol)を加えた。反応物を、-5 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。

10

【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 で、イミダゾール(0.583g, 8.6 mmol)を加えた。反応液を、0 で10分間、攪拌し、その後、TBMSCl (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-(プロモメチル)-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CCl₄ (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。

20

【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 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。

30

【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 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。

40

【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NH₄Cl溶液(2 mL)のEtOH (10 mL)混合液を、80 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: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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)

50

【 0 1 6 8 】

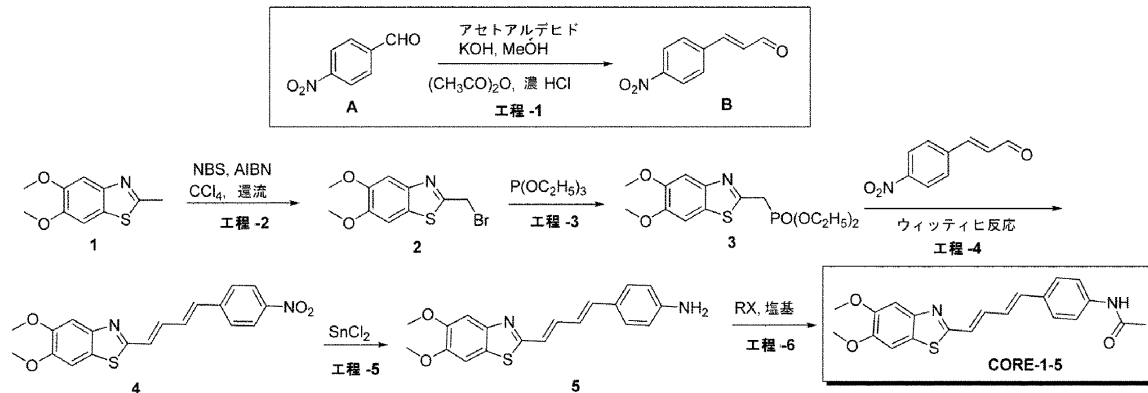
(合成実施例 1 3)

(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 5 1】

合成スキーム



10

【 0 1 6 9 】

(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 ~ -5 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、同じ温度で撹拌した。これに、無水酢酸 (80 mL) を加え、混合物を、30分間、100 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 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。

20

【 0 1 7 0 】

(工程 2 : 2-(プロモメチル)-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_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。

30

【 0 1 7 1 】

(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) 及び垂リン酸トリエチル (2 g, 11.45 mmol) の混合物を、100 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 %)

40

【 0 1 7 2 】

(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) 撹拌溶液に、0 で、ナトリウムメトキシド (0.085 g, 1.6 mmol) を加え、同じ温度で30分間撹拌した。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分間撹拌した。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。

【 0 1 7 3 】

50

(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) 7.60-6.74 (m, 10H), 3.98 (s, 6H), 2.21 (s, 3H)

【0175】

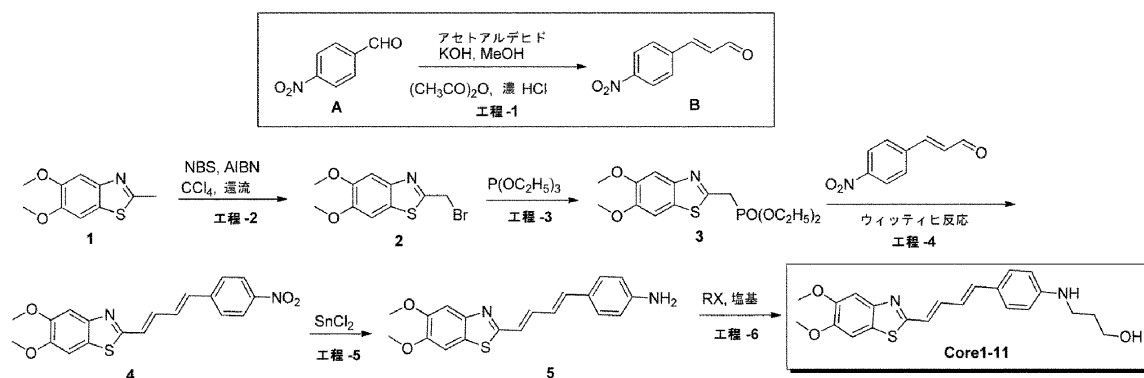
(合成実施例14)

(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 ~ -5 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 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 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-(プロモメチル)-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_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。

10

20

30

40

50

【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)及び垂リン酸トリエチル (2 g, 11.45 mmol)の混合物を、100 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 で、ナトリウムメトキシド (0.08 10 5g, 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 20 , 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: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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 30), 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】

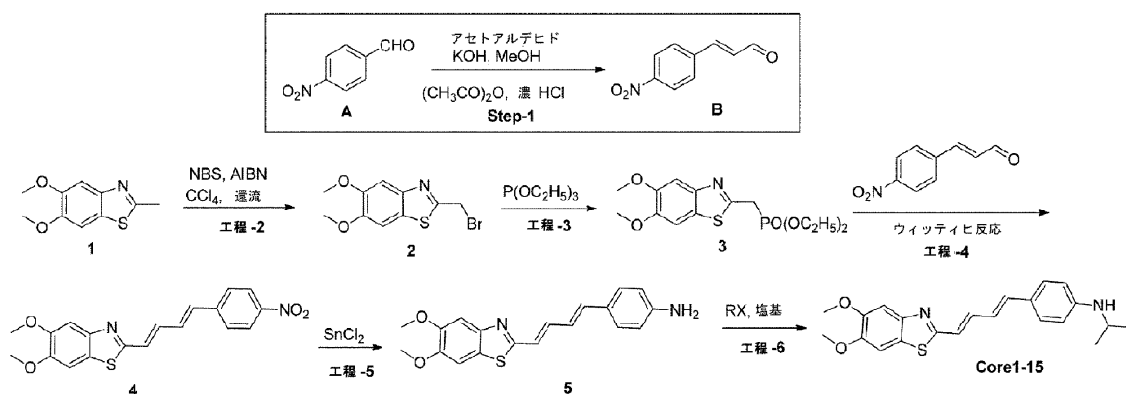
(合成実施例15)

(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



【 0 1 8 3 】

(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 ~ -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、同じ温度で撹拌した。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。

【 0 1 8 4 】

(工程 2 : 2-(プロモメチル)-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CCl₄ 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。

【 0 1 8 5 】

(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)及び垂リン酸トリエチル (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。

【 0 1 8 6 】

(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)撹拌溶液に、0 °Cで、ナトリウムメトキシド (0.085 g, 1.6 mmol)を加え、同じ温度で30分間撹拌した。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分間撹拌した。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。

【 0 1 8 7 】

(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。

【 0 1 8 8 】

(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-ジエニル-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-プロモプロパン (0.045 g, 0.37 mmol)を加えた。反応混合液を、室温で1時間、撹拌した。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 : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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)

【 0 1 8 9 】

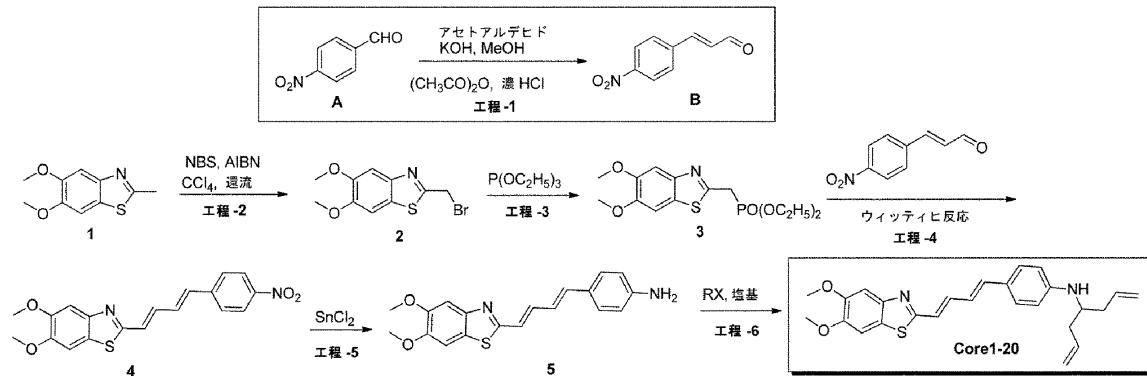
(合成実施例 16)

(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



10

【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 mL, 900 mmol) の混合液に、0 ~ -5 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、同じ温度で撹拌した。これに、無水酢酸 (80 mL) を加え、混合物を、30分間、100 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 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。

20

【0191】

(工程2：2-(プロモメチル)-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CCl₄ 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。

30

【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) 及び垂リン酸トリエチル(2 g, 11.45 mmol)の混合物を、100 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)

40

3 (0.30 g, 0.85 mmol)のDMF (3 mL)撹拌溶液に、0 で、ナトリウムメトキシド (0.085 g, 1.6 mmol) を加え、同じ温度で30分間撹拌した。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分間撹拌した。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

50

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。反応混合物を、室温で1時間、攪拌した。反応混合物を水で希釈し、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) 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】

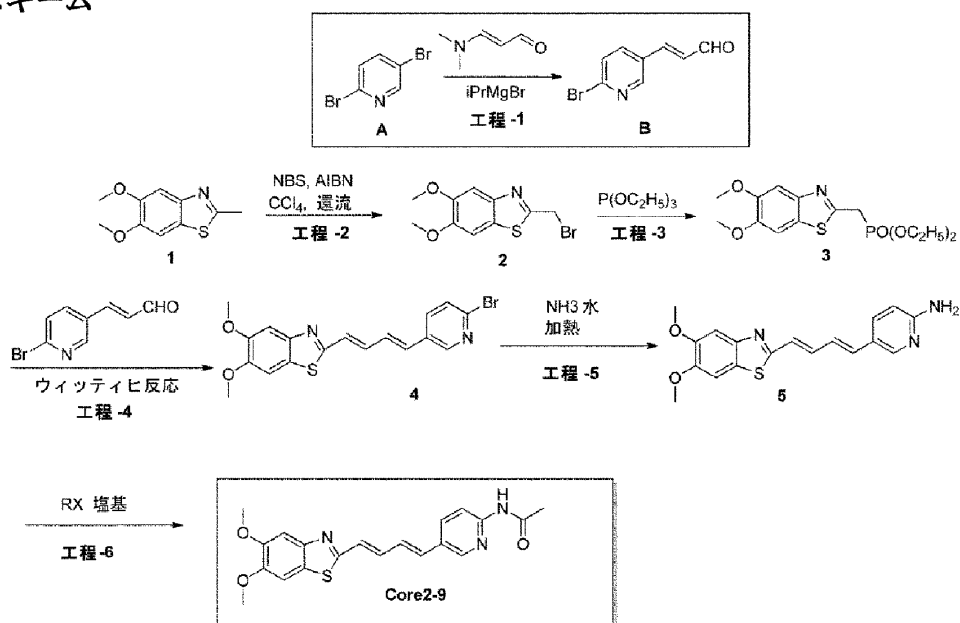
(合成実施例17)

(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-プロモピリジン-3-イル)アクリルアルデヒド(B)の合成)

2,5-ジプロモピリジン(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。

【0198】

(工程2: 2-(プロモメチル)-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_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 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-プロモピリジン-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 で、ナトリウムメトキシド (0.10 g, 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: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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。

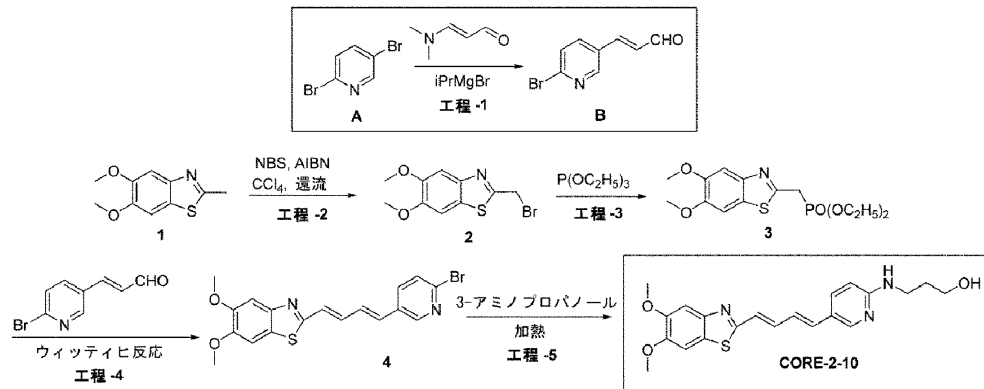
10

20

30

【化56】

合成スキーム



10

【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 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。

20

【0205】

(工程2：2-(プロモメチル)-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CCl₄ (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。

30

【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)及び垂リン酸トリエチル (2 g, 11.45 mmol)の混合物を、100 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 で、ナトリウムメトキシド (0.10 g, 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。

40

【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 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

50

精製し、Core2-10 (0.04 g, 20%)を得た。

Core2-10 : ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 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】

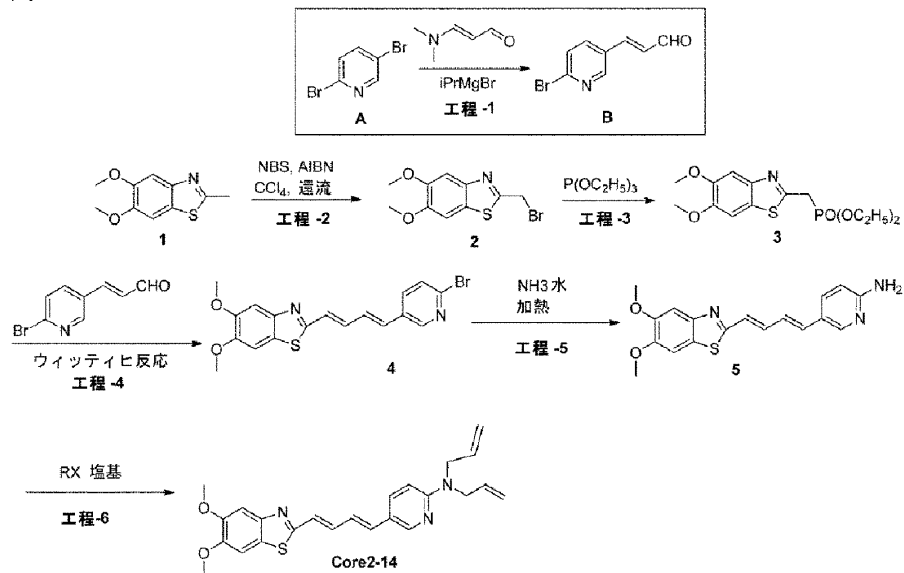
(合成実施例19)

(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-プロモピリジン-3-イル)アクリルアルデヒド (B)の合成)

2,5-ジプロモピリジン (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-(プロモメチル)-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_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。

【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)及び垂リン酸トリエチル (2 g, 11.45 mmol)の混合物を、100 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。

10

20

30

40

50

【 0 2 1 3 】

(工程 4 : 2-((1E,3E)-4-(6-プロモピリジン-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 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。

【 0 2 1 4 】

(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。

【 0 2 1 5 】

(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, DMSO- d_6) 8.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.93-7.85 (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)

【 0 2 1 6 】

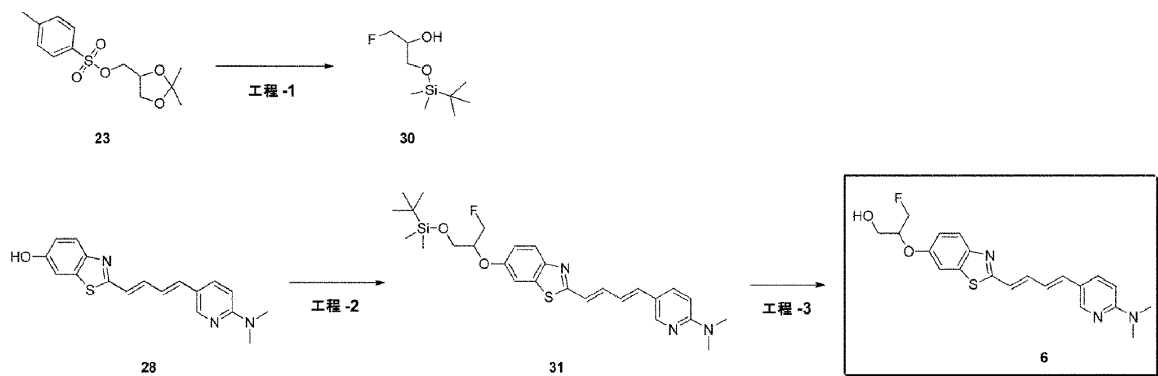
(合成実施例 20 - 1)

(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-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 5 8 】

合成スキーム



【 0 2 1 7 】

(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ロ

10

20

30

40

50

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/ジオキサソ(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。

10

【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/ジオキサソ(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。

20

化合物(6): $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) 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=5.50 Hz, 1H), 4.55-4.85(m, 3H), 3.63-3.68(m, 2H), 3.07(s, 6H)

30

【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(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)

40

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-ジエニル)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)

50

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-ジエニル)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

10

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】

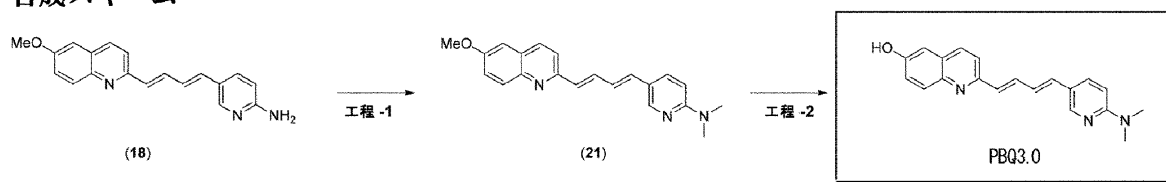
(合成実施例 26)

(2-((1E,3E)-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブタ-1,3-ジエニル)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



20

【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。

30

【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℃ 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℃ 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。

40

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

【0229】

(合成実施例 27)

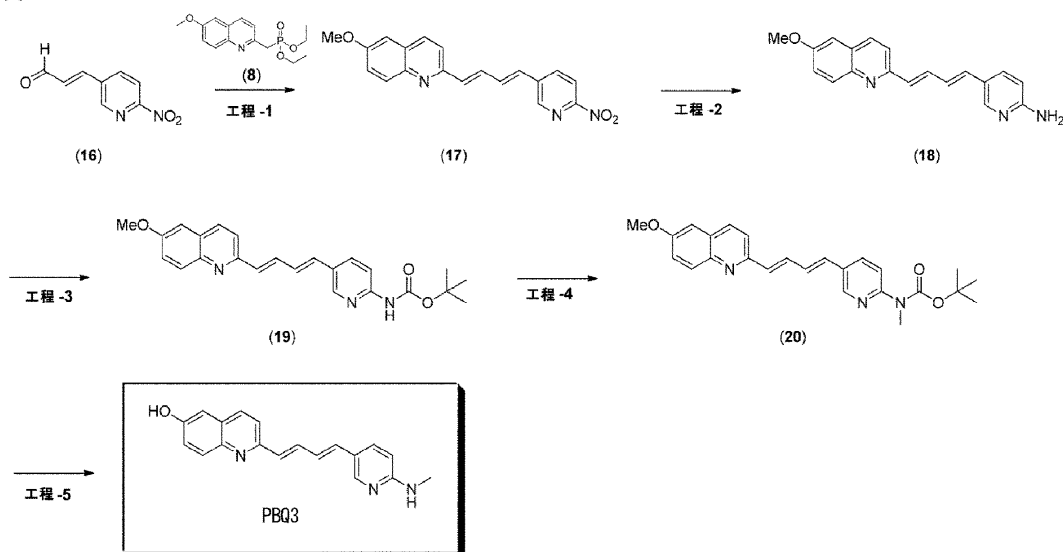
50

(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



10

20

【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。

30

【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℃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。

40

【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℃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

50

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℃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℃まで昇温し、終夜攪拌した。反応液を10℃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: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm: 9.95 (s, 1H), 8.08 (d, J=2.29Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.69Hz, 1H), 7.77 (d, J=9.15Hz, 1H), 7.69 (dd, J=8.69Hz, 2.29Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.69Hz, 1H), 7.46 (dd, J=15.56Hz, 10.98Hz, 1H), 7.26 (dd, J=9.15Hz, 2.75Hz, 1H), 7.08 (d, J=2.75Hz, 1H), 6.92 (dd, J=15.56Hz, 10.98Hz, 1H), 6.81 (q, J=5.03Hz, 1H), 6.75 (d, J=15.55Hz, 1H), 6.74 (d, J=15.10Hz, 1H), 6.47 (d, J=9.15Hz, 1H), 2.80 (d, J=5.03Hz, 3H)

【0234】

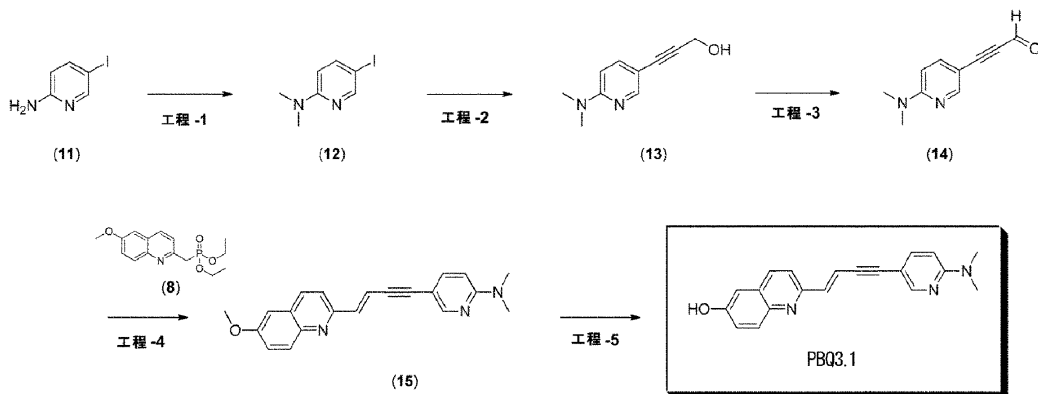
（合成実施例28）

（(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】

10

20

30

40

50

(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 20
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 30
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) 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) 40

【0240】

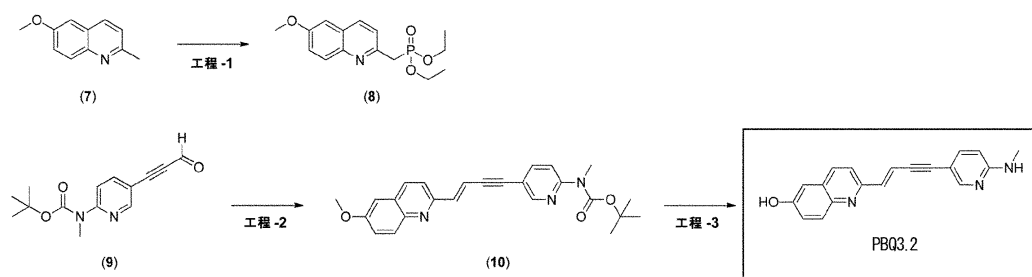
(合成実施例29)

(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



10

【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℃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/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。

20

【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℃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 = 7/1/3/1)で精製することにより標題化合物(10)を580mg得た。

30

【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℃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℃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 = 99/1/19/1)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, DMSO-d_6) ppm: 10.09 (s, 1H), 8.18(d, $J=2.29\text{Hz}$, 1H), 8.11(d, $J=8.70\text{Hz}$, 1H), 7.82(d, $J=9.16\text{Hz}$, 1H), 7.66(d, $J=8.70\text{Hz}$, 1H), 7.48 (dd, $J=8.70\text{Hz}$, 2.29Hz , 1H), 7.30 (dd, $J=9.16\text{Hz}$, 2.75Hz , 1H), 7.12 (d, $J=2.75\text{Hz}$, 1H), 7.11(d, $J=16.03\text{Hz}$, 1H), 7.02-7.07 (m, 1H), 7.04(d, $J=16.03\text{Hz}$, 1H), 6.47(d, $J=8.70\text{Hz}$, 1H), 2.80 (d, $J=4.58\text{Hz}$, 3H)

40

【0244】

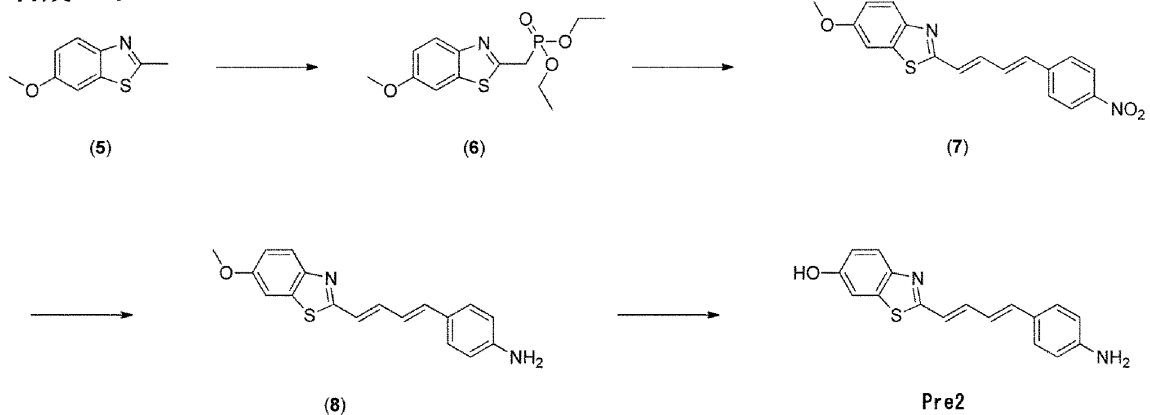
(合成実施例30)

(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



10

【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。

20

【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。

30

【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。

40

【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

50

より標題化合物を120mg得た。

pre2: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 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31)

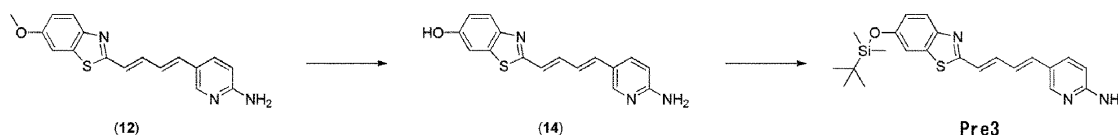
(5-((1E,3E)-4-(6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタ-1,3-ジエニル)ピリジン-2-アミン (pre3) の合成)

pre3を下記合成スキームに従って合成した。

10

【化64】

合成スキーム



【0250】

(工程1: 化合物(14)の合成)

20

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℃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。沈殿物をろ取り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/メタノール = 10/7)で精製することにより標題化合物を52mg得た。

30

pre3: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 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】

40

(合成実施例32)

(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】

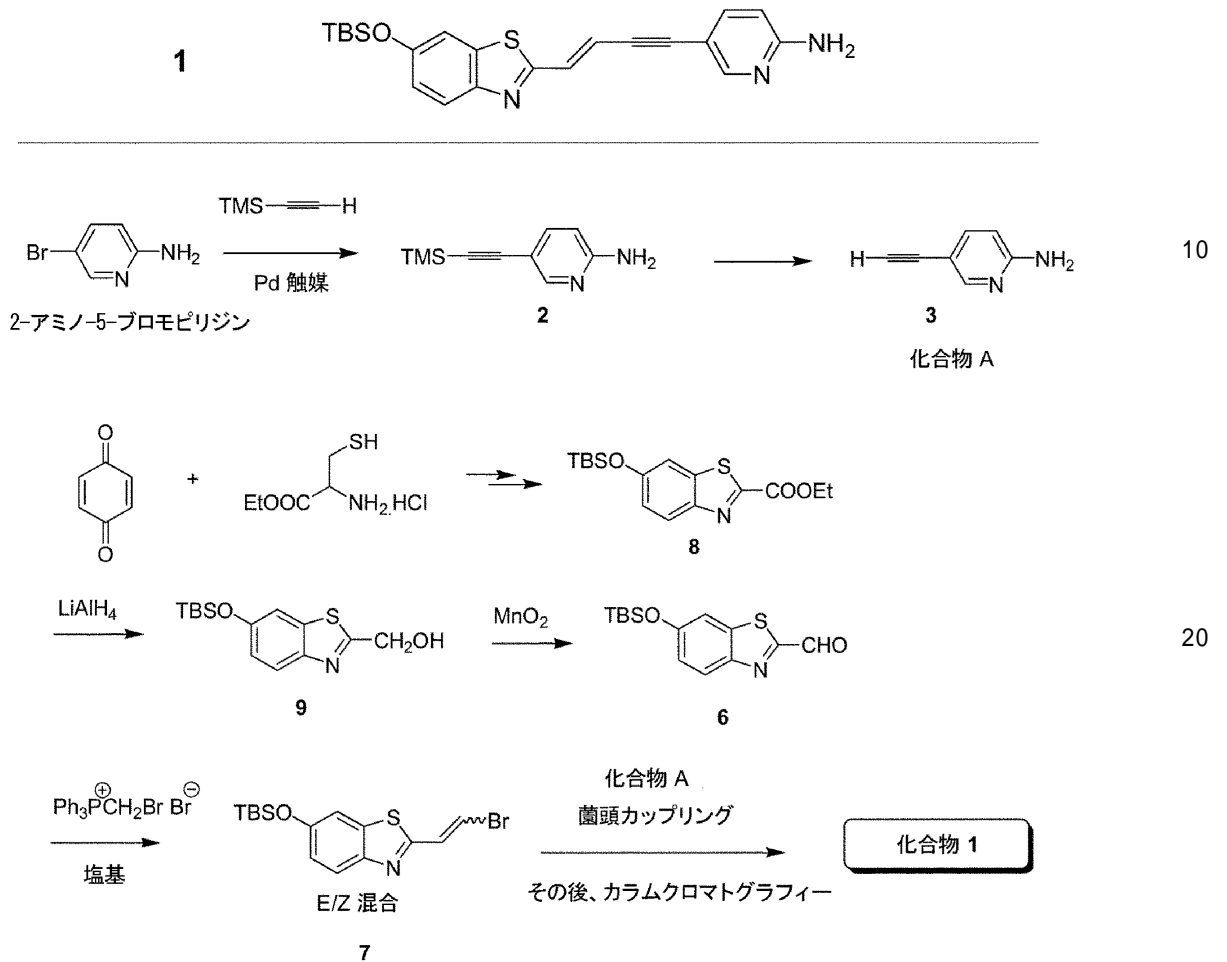
(合成実施例33)

(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, CDCl_3) 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 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

30

40

50

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, CDCl_3) ppm:7.84(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.33(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.01(d, $J=8.8\text{Hz}$, 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 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, CDCl_3) 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-プロモエテニル]-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(プロモメチル)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 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 で約30分、0 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-プロモエテニル]-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, CDCl_3) 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-プロモエテニル]-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-プロモエテニル]-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 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, CDCl_3) 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)

【0259】

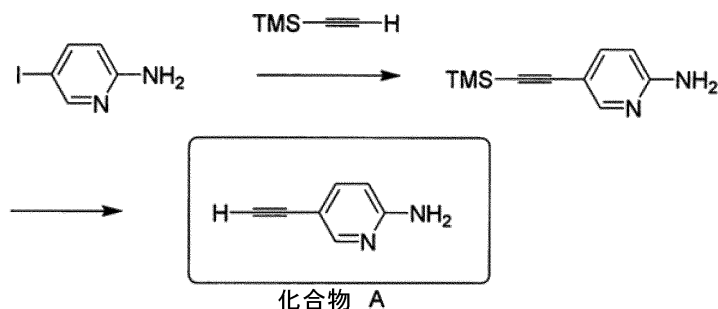
(合成実施例34)

(*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]

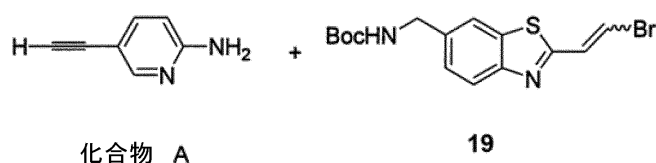
チアゾール-6-イル)メチルカルバマート (pre12) の合成)

pre12を下記合成スキームに従って合成した。

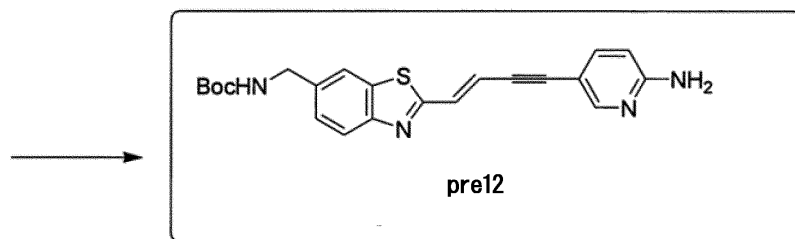
【化 6 6】



10



20



30

【 0 2 6 0 】

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。

【 0 2 6 1 】

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-プロモエチニル)-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: ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ppm:8.25(d, J=1.6Hz, 1H), 7.94(d, J=8.4Hz, 1H), 7.77(br s, 1H), 7.53(dd, J=8.8Hz, 2.4Hz, 1H), 7.39(br d, J=8.4Hz, 1H), 7.17(d, J=16.0Hz, 1H), 6.83(d, J=16.0Hz, 1H), 6.47(dd, J=8.8Hz, 0.8Hz, 1H), 4.9(br, 1H), 4.66(s, 2H), 4.44(br d, J=6.4Hz, 2H), 1.47(s, 9H)

40

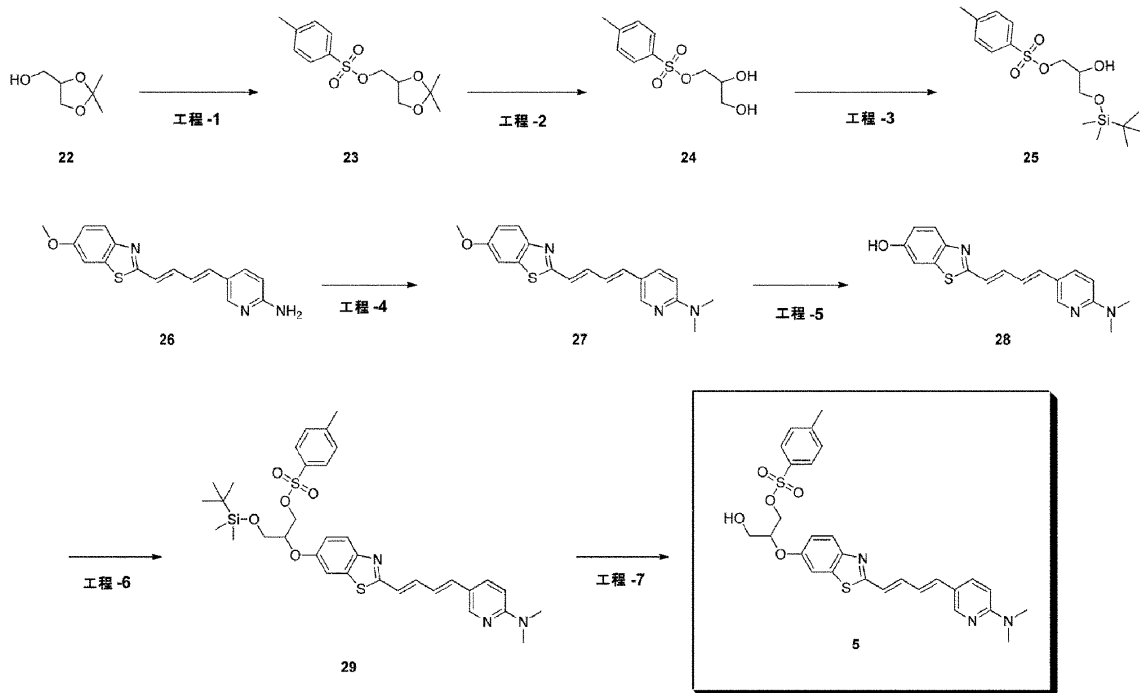
【 0 2 6 2 】

(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



10

20

【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, 100.0mmol)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。

30

【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。

40

【0266】

(工程4: 化合物(27)の合成)

50

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(27)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 10
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 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。沈殿物をろ取し、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。 20
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 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 1/4)で精製することにより標題化合物(5)を134mg得た。 30

化合物(5): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 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)

【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 40

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 2 2 ~ 2 5 と類似の方法により、合成することができる。

【 0 2 7 3 】

(合成実施例 3 8)

(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 2 2 ~ 2 5 と類似の方法により、合成することができる。

【 0 2 7 4 】

(合成実施例 3 9)

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 2 2 ~ 2 5 と類似の方法により、合成することができる。

【 0 2 7 5 】

(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。

【 0 2 7 6 】

(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-[¹¹C]メチル-N-メチルアニリン ([¹¹C]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、[¹¹C]PBB1を合成した。

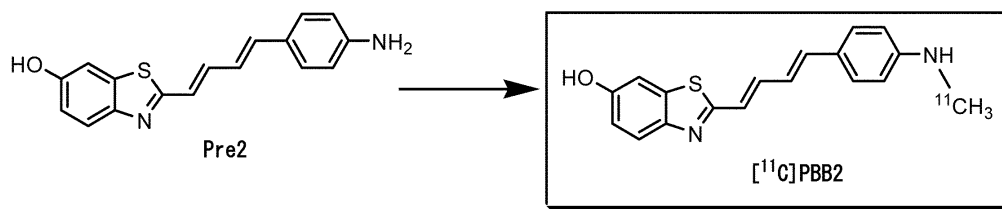
【 0 2 7 7 】

(合成実施例 4 2)

(2-((1E,3E)-4-(4-([¹¹C]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 ([¹¹C]PBB2) の合成)

【化 6 8】

合成スキーム



【 0 2 7 8 】

[¹¹C]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)。[¹¹C]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 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、[¹¹C]PBB2 (640-1340 GBq)を得た。

【 0 2 7 9 】

(合成実施例 4 3)

(2-((1E,3E)-4-(6-([¹¹C]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]

10

20

30

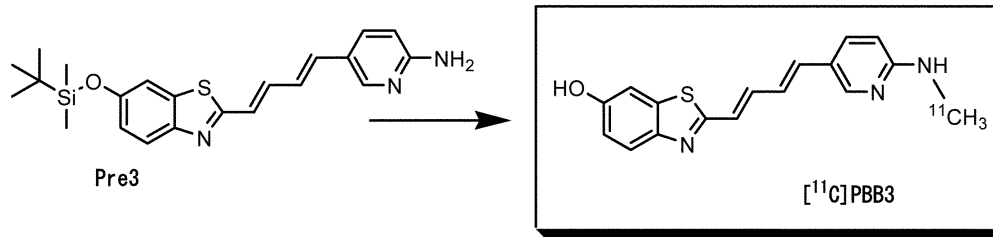
40

50

チアゾール-6-オール ([¹¹C]PBB3)の合成)

【化69】

合成スキーム



10

【0280】

ヨード[¹¹C]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 μL) 溶液に加えた。反応混合液を、125 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 μL)を加え、保護基を除去した。その後、HPLC溶媒(500 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, アセトニトリル/50 mMギ酸アンモニウム = 4/6, 6 mL/分)。[¹¹C]PBB3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、[¹¹C]PBB3 (970-1990 GBq)を得た。

20

【0281】

(合成実施例44)

(2-((1E,3E)-4-(6-([¹¹C]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 ([¹¹C]PBB4)の合成)

上記合成実施例42及び43に示す方法と同様の方法により、[¹¹C]PBB4を合成した。

【0282】

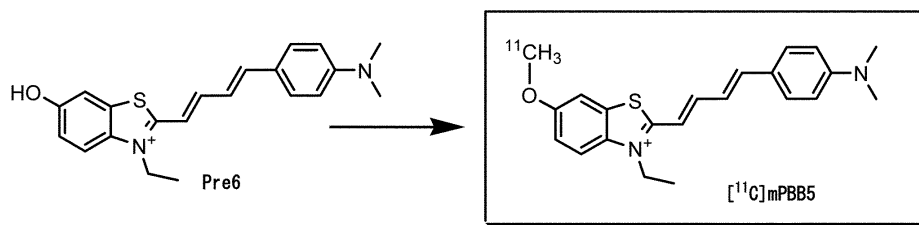
(合成実施例45)

(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-[¹¹C]メトキシベンゾ[d]チアゾール-3-イウム ([¹¹C]mPBB5)の合成)

30

【化70】

合成スキーム



40

【0283】

ヨード[¹¹C]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) 及び水酸化ナトリウム (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 PAK 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)。[¹¹C]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、[¹¹C]mPBB5 (300-560 GBq)を得た。

50

【 0 2 8 4 】

(合成実施例 4 6)

(E)-2-(4-(4-(N-[¹³C]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 ([¹³C]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 [¹³C]PBB2.1を合成した。

【 0 2 8 5 】

(合成実施例 4 7)

(E)-2-(4-(4-([¹³C]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 ([¹³C]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 [¹³C]PBB2.2を合成した。

【 0 2 8 6 】

(合成実施例 4 8)

(E)-2-(4-(6-(N-[¹³C]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 ([¹³C]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、 [¹³C]PBB3.1を合成した。

【 0 2 8 7 】

(合成実施例 4 9)

(E)-2-(4-(6-([¹³C]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 ([¹³C]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 [¹³C]PBB3.2を合成した。

【 0 2 8 8 】

(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-[¹³C]メチルピリジン-2-アミン ([¹³C]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 [¹³C]PBB3.2Nを合成した。

【 0 2 8 9 】

(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-[¹³C]メトキシベンゾ[d]チアゾール-5-オール ([¹³C]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、 [¹³C]Core1-4を合成した。

【 0 2 9 0 】

(合成実施例 5 2)

N-(4-((1E,3E)-4-(5-メトキシ-6-[¹³C]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 ([¹³C]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、 [¹³C]Core1-5を合成した。

【 0 2 9 1 】

(合成実施例 5 3)

3-(4-((1E,3E)-4-(5-メトキシ-6-[¹³C]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 ([¹³C]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、 [¹³C]Core1-11を合成した。

【 0 2 9 2 】

(合成実施例 5 4)

4-((1E,3E)-4-(5-メトキシ-6-[¹³C]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 ([¹³C]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、 [¹³C]Core1-15を合成した。

10

20

30

40

50

【 0 2 9 3 】

(合成実施例 5 5)

(4-((1E,3E)-4-(5-メトキシ-6-[¹³C]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 ([¹³C]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、 [¹³C]Core1-20 を合成した。

【 0 2 9 4 】

(合成実施例 5 6)

(N-(5-((1E,3E)-4-(5-メトキシ-6-[¹³C]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 ([¹³C]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、 [¹³C]Core2-9 を合成した。

10

【 0 2 9 5 】

(合成実施例 5 7)

(3-(5-((1E,3E)-4-(5-メトキシ-6-[¹³C]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 ([¹³C]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、 [¹³C]Core2-10 を合成した。

【 0 2 9 6 】

(合成実施例 5 8)

(N,N-ジアリル-5-((1E,3E)-4-(5-メトキシ-6-[¹³C]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 ([¹³C]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、 [¹³C]Core2-14 を合成した。

20

【 0 2 9 7 】

(合成実施例 5 9 - 1)

(1-[¹⁸F]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 ([¹⁸F]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、 [¹⁸F]F0-PBB3類似体を合成することができる。

【 0 2 9 8 】

(合成実施例 5 9 - 2)

(1-[¹⁸F]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 ([¹⁸F]F0-PBB3) の合成)Pre21から、 [¹⁸F]F0-PBB3を合成することができる。

30

【 0 2 9 9 】

(合成実施例 6 0)

(E)-1-[¹⁸F]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 ([¹⁸F]F0-PBB3.2) の合成)Pre22から、 [¹⁸F]F0-PBB3.2を合成することができる。

【 0 3 0 0 】

(合成実施例 6 1)

(2-((1E,3E)-4-(2-[¹⁸F]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 ([¹⁸F]F1-PBB3) の合成)Pre23から、 [¹⁸F]F0-PBB3.2を合成することができる。

40

【 0 3 0 1 】

(合成実施例 6 2)

(E)-2-(4-(2-[¹⁸F]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 ([¹⁸F]F1-PBB3.2) の合成)Pre24から、 [¹⁸F]F1-PBB3.2を合成することができる。

【 0 3 0 2 】

(合成実施例 6 3)

50

(2-((1E,3E)-4-(2-[¹⁸F]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 ([¹⁸F]F1-PBBf3) の合成)

Pre25から、 [¹⁸F]F1-PBBf3を合成することができる。

【0303】

(合成実施例64)

(E)-2-(4-(2-[¹⁸F]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 ([¹⁸F]F1-PBBf3.2) の合成)

Pre26から、 [¹⁸F]F1-PBBf3.2を合成することができる。

【0304】

(合成実施例65)

(2-((1E,3E)-4-(6-(N-[¹³C]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 ([¹³C]PBQ3.0) の合成)

上記合成実施例42及び43に示す方法と同様の方法により、 [¹³C]PBQ3.0を合成した。

【0305】

(合成実施例66)

(2-((1E,3E)-4-(6-([¹³C]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 ([¹³C]PBQ3) の合成)

上記合成実施例42及び43に示す方法と同様の方法により、 [¹³C]PBQ3を合成した。

【0306】

(合成実施例67)

(E)-2-(4-(6-(N-[¹³C]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 ([¹³C]PBQ3.1) の合成)

上記合成実施例42及び43に示す方法と同様の方法により、 [¹³C]PBQ3.1を合成した。

【0307】

(合成実施例68)

(E)-2-(4-(6-([¹³C]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 ([¹³C]PBQ3.2) の合成)

上記合成実施例42及び43に示す方法と同様の方法により、 [¹³C]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、BTA-1、BF-170、及びクルクミンを含む他の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.

10

20

30

40

50

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。

10

【0311】

(生物学の実施例1)

(インビトロにおける蛍光定量的結合アッセイ)

A 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 40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 µM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 µM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 µM) を、等量の本願発明の化合物と反応させ、A 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。

20

【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 40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。

30

【表3】

表：合成Aβ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	λ_{ex} & λ_{em} (nm)		EC ₅₀ (nM)		EC ₅₀ (Aβ) / EC ₅₀ (タウ)
	Aβ40	T40	Aβ40	T40	
チオフラビン-T	445 & 495	445 & 485	1,463 ± 459	818 ± 231	1.8
PBB5	635 & 685	630 & 685	1,217 ± 850	126 ± 67	9.7
PBB1	440 & 565	515 & 565	4,109 ± 764	402 ± 352	10.2

40

表中、 λ_{ex} 及び λ_{em} は、A 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。EC₅₀ (平均 ± 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EC₅₀ に対するA 40原線維のEC₅₀ の比を、表中の最も右側の欄に示した。

50

【0313】

(生物学的実施例2)

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

患者脳からの6 μ mのパラフィン切片、及びマウス脳の20 μ 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^{-3} %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 β N3(pE) (ピログルタミル化A β 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 μ 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。

10

【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 μ 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。

20

【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).)。

30

【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。

40

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。

50

【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 μ 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ャン位置あたり0.1 ~ 0.3秒のTPSF積分時間(各スキャン毎に最適化)でスキャンした。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、各スキャン間で標準化した。各スキャン位置に対し、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 μ m厚の凍結切片を、FSB及びAT8で染色した。

10

20

【0319】

(結果)

図4a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4b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。

30

【0320】

図4c~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4c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4e: *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; Bonferroni's post hoc analysis)。図4fは、タウTgマウスの20- μ 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4f)。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。

40

【0321】

図4g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4h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】

50

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 µm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。

10

【0323】

(生物学の実施例4)

(インビボ2光子レーザーキャ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】

20

(結果)

図5に、リアルタイム2光子レーザーキャニング画像を示す。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】

(生物学の実施例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ー及びPETイメージング)

(インビトロオートラジオグラフィー)

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 µm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 °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, ~1 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 µM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)。

40

【0326】

(エキソビボオートラジオグラフィー)

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 (~37 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 µm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

50

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 ± 10.3 MBq)、 $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ (29.7 ± 9.3 MBq)、又は $[^{11}\text{C}]\text{mPBB5}$ (32.8 ± 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: 10×1 , 6×5 , and 5×10 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 ± 8.8 MBq)の静脈内注射後90分に渡って、TSPO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)

10

20

【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前頭皮質のインビトロ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 μM)により、阻害された。図6Aのbは、PS19及び非Tg WTマウスのエキソビオ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。 $[^{11}\text{C}]\text{PBB2}$ 及び $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ 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。 $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ は、より選択的に当該タウ封入体を放射標識した。

30

【0329】

図6Aのcは、 $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ 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、 $[^{11}\text{C}]\text{PBB2}$ 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。

40

【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、 $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ 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 $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ 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 $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ 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

50

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 6 A 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。

【 0 3 3 2 】

図 6 B のc及びdは、図 6 B のa及びbに示したマウスのエキソピボオートラジオグラフィ画像を示す。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 6 B 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 6 B 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 6 B 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。

10

【 0 3 3 3 】

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。

【 0 3 3 4 】

(生物学の実施例 6)

(ヒト海馬体を含むAD脳のインピトロオートラジオグラフィ)

$[^{11}\text{C}]PBB3$ 及び $[^{11}\text{C}]PIB$ 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、インピ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。

20

【 0 3 3 5 】

(ヒトのインピボ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アクセスは、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、 $[^{11}\text{C}]PIB$ (350 ± 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、 $[^{11}\text{C}]PBB3$ を用いる第二のPETセッションを、 $[^{11}\text{C}]PIB$ -PETの終了約2.5時間後に開始した。 $[^{11}\text{C}]PBB3$ (370 ± 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)。 $[^{11}\text{C}]PBB$ -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 $[^{11}\text{C}]PBB3$ 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

30

40

50

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-integrated 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。

10

【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 μM)及びチオフラビン-S (10 μM)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棄された(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。

20

【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。

30

【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-トリエニル]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

40

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-テトラエニル]-3-エチルベンゾチアゾール-3-イウム

FDDNP: 2-(1-{6-[(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

50

MRI：核磁気共鳴画像法

NFT：神経原線維変化 (neurofibrillary tangle)

NBS：N-ブロモスクシンイミド

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

TSPO：トランスロケータータンパク

WT：野生型

10

【産業上の利用可能性】

【0340】

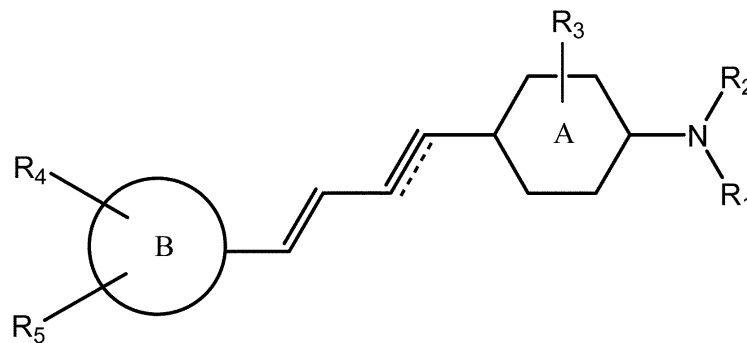
本発明の化合物は、アルツハイマー病、前頭側頭葉変性症、認知症、及び他の神経変性タウオパチーなどの疾患患者の脳内に蓄積したタウタンパク質の生成メカニズムの解明に用いることができる。また、本発明の化合物を用いることにより、前記疾患の診断、発症予測、及び前記疾患の治療用候補化合物のスクリーニングを行うことができる。さらに、本発明の化合物を用いることにより、前記疾患の治療戦略を立てることができる。

【要約】

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。

20

【化1】



式(I)

30

(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；

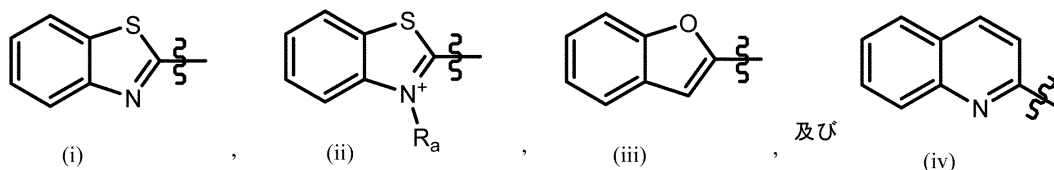
R_3 は、水素又はハロゲンであり；

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】

40



；

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

50

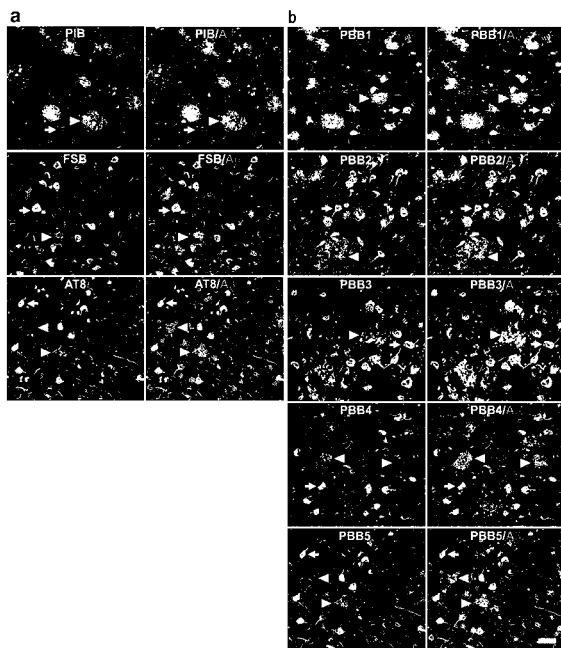
【化3】



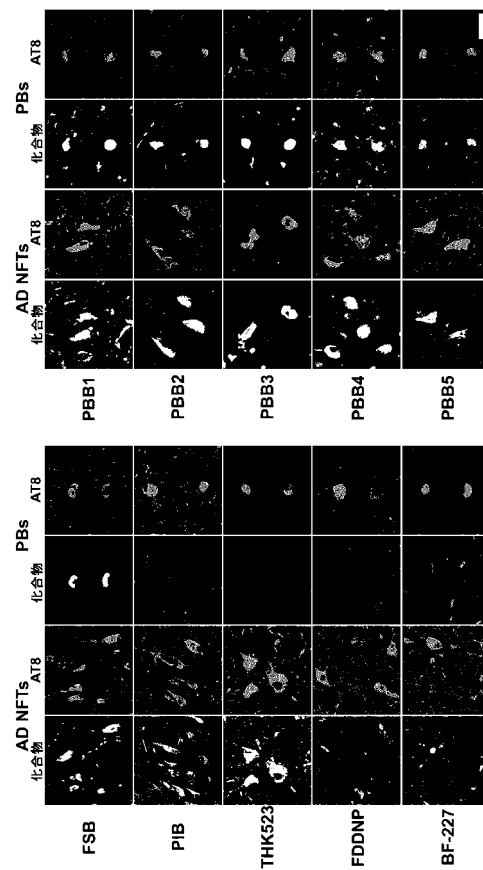
は、二重結合又は三重結合を表す。上記化合物は、脳内に蓄積したタウタンパク質をイメージングするための分子プローブとして使用することができる。

【選択図】なし

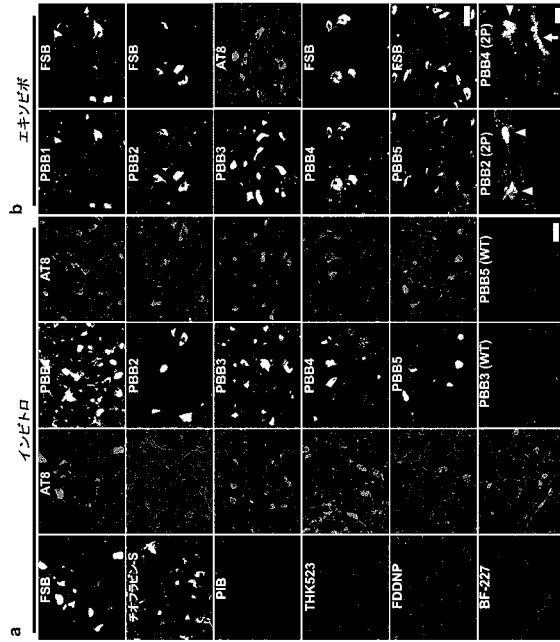
【図1】



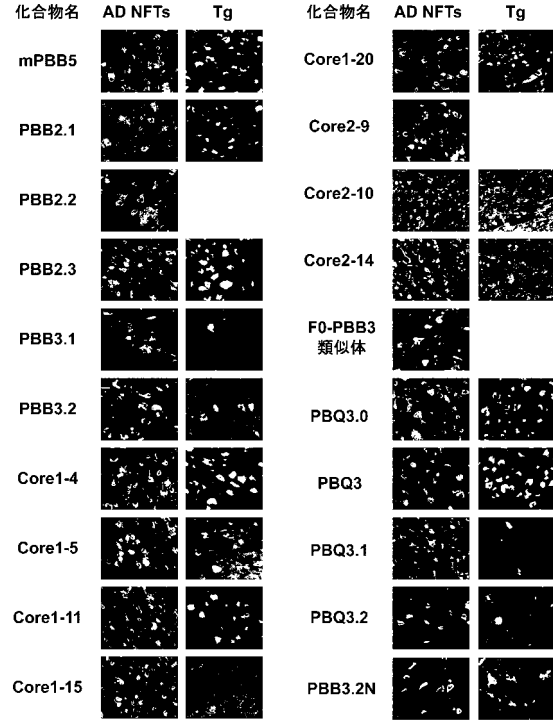
【図2】



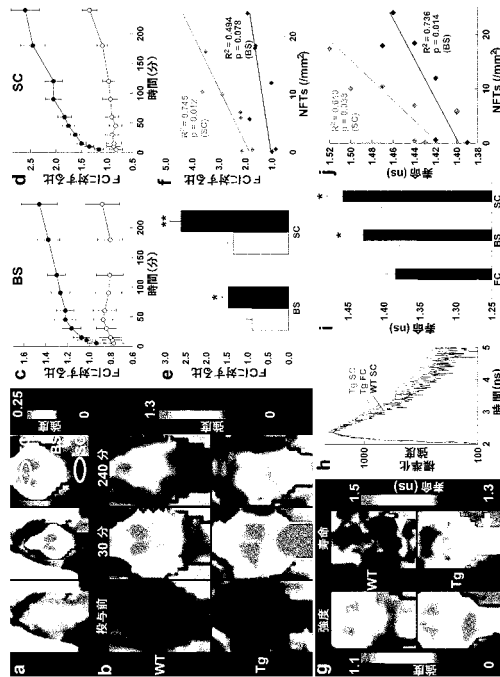
【 図 3 A 】



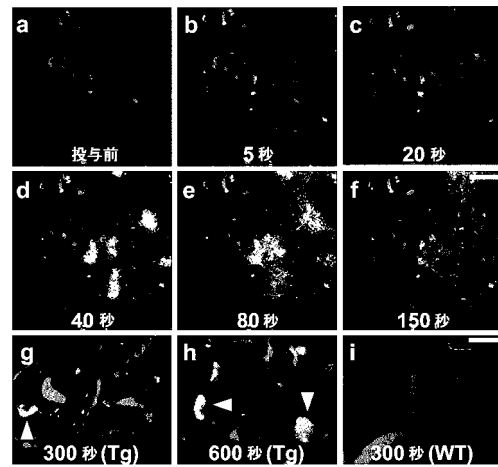
【 図 3 B 】



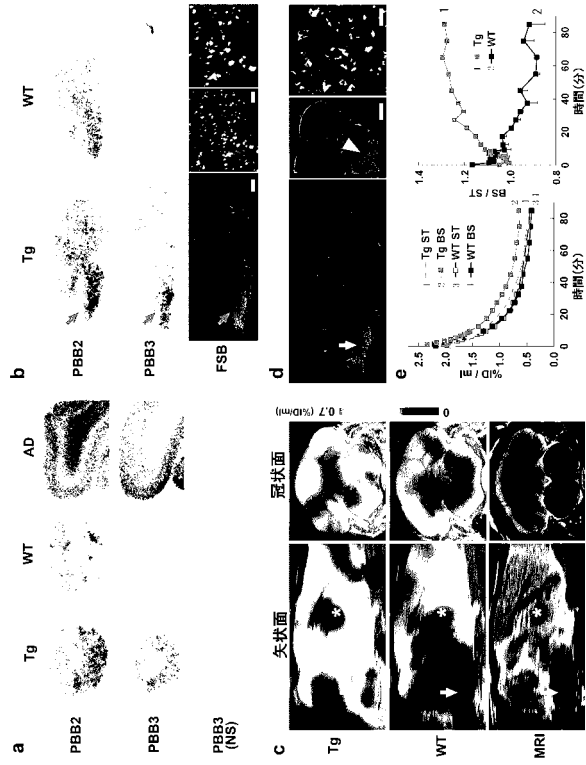
【 図 4 】



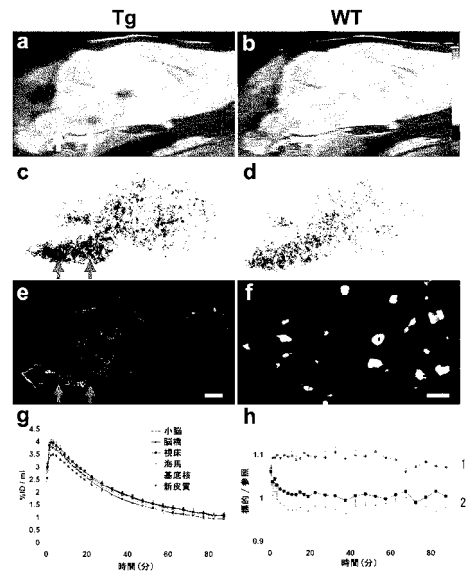
【 図 5 】



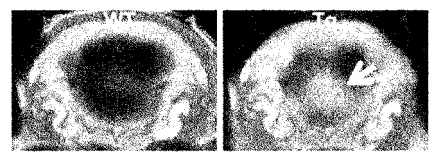
【 6 A 】



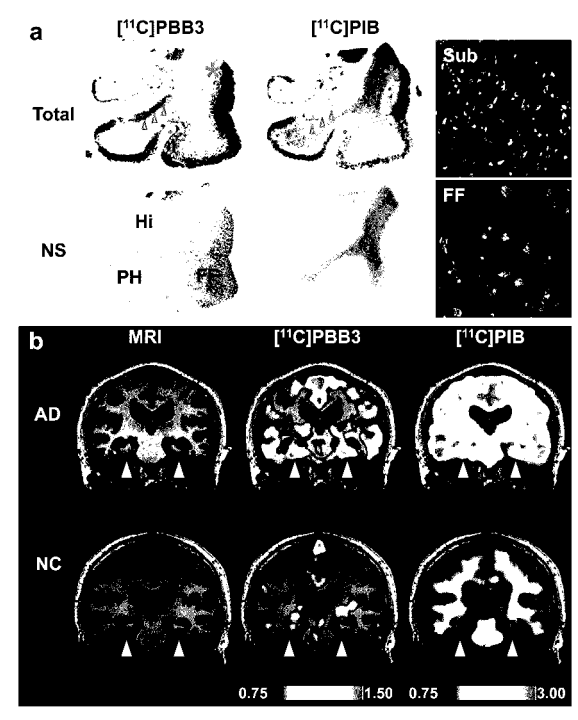
【 6 B 】



【 7 】



【 8 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 K 49/00 (2006.01) A 6 1 K 49/00 Z
 A 6 1 K 51/00 (2006.01) A 6 1 K 49/02 C

(72)発明者 丸山 将浩
 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
 (72)発明者 張 明栄
 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
 (72)発明者 島田 斉
 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

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 国際公開第2005/016888(WO,A1)
 国際公開第2011/065980(WO,A2)
 国際公開第2010/087315(WO,A1)
 特開昭61-275836(JP,A)
 特開平3-144569(JP,A)
 特開昭55-053333(JP,A)
 特開昭48-74796(JP,A)
 国際公開第2008/078424(WO,A1)
 特表2010-512325(JP,A)
 国際公開第2010/017094(WO,A1)
 特表2012-521988(JP,A)
 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年, Vol.177, No.2-3, p.238-247
 WANG,B. et al., A near infrared dye laser pumped by nitrogen laser light, Zhongguo Jiguang, 1989年, Vol.16, No.8, p.492-495
 EHRENBERG,B. et al., Surface potential on purple membranes and its sidedness studied by a resonance Raman dye probe, Biophysical journal, 1984年, Vol.45, No.4, p.663-670
 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年, Vol.119, No.33, p.7676-7684

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 0 1 / 0 6
 C 0 7 D 4 0 5 / 0 6
 C 0 7 D 4 1 7 / 0 6
 C 0 7 D 4 1 7 / 1 4
 C 0 7 F 7 / 1 8
 A 6 1 K 4 9 / 0 0
 A 6 1 K 5 1 / 0 0
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)