

(21) 申請案號：102147556

(22) 申請日：中華民國 102 (2013) 年 12 月 20 日

(51) Int. Cl. :

C07D401/06 (2006.01)

C07D405/06 (2006.01)

C07D417/06 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

C07F7/18 (2006.01)

A61K51/04 (2006.01)

(30) 優先權：2012/12/21

世界智慧財產權組織

PCT/JP2012/083286

(71) 申請人：獨立行政法人放射線醫學總合研究所 (日本) NATIONAL INSTITUTE OF RADIOLOGICAL SCIENCES (JP)

日本

(72) 發明人：樋口真人 HIGUCHI, MAKOTO (JP) ; 須原哲也 SUHARA, TETSUYA (JP) ; 丸山將浩 MARUYAMA, MASAHIRO (JP) ; 張明榮 CHO, MEIEI (JP) ; 島田齊 SHIMADA, HITOSHI (JP)

(74) 代理人：蔡坤財；李世章

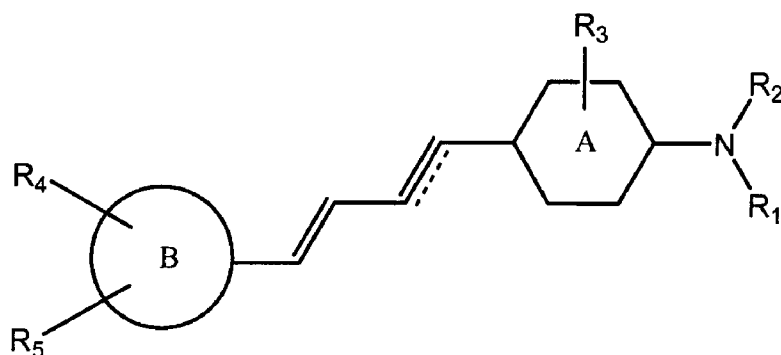
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：25 項 圖式數：8 共 172 頁

(54) 名稱

用於對腦內所蓄積的 Tau 蛋白質進行成像之新穎化合物

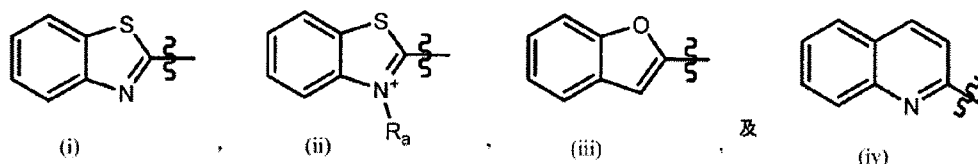
(57) 摘要

本發明提供一種化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽、或是其溶劑合物，係以下列式(I)所表示：



式 (I)

(式中， $R_1$  以及  $R_2$  為各自獨立選自由氫、烷基、烯基、醯基以及羥烷基所成群組； $R_3$  為氫或是鹵素；環 A 為苯環或是吡啶環；環 B 為選自由下列式(i)、(ii)、(iii)以及(iv)所成群組：



；式(ii)中， $R_a$  為烷基； $R_4$  以及  $R_5$  為各自獨立選自由氫、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵羥烷氧基以及胺烷基所成群組；並且

## TW 201441214 A

表示雙鍵或是三鍵)。上述化合物能夠作為用於對腦內所蓄積的 Tau 蛋白質進行成像之分子探針來使用。

(21) 申請案號：102147556

(22) 申請日：中華民國 102 (2013) 年 12 月 20 日

(51) Int. Cl. :

C07D401/06 (2006.01)

C07D405/06 (2006.01)

C07D417/06 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

C07F7/18 (2006.01)

A61K51/04 (2006.01)

(30) 優先權：2012/12/21

世界智慧財產權組織

PCT/JP2012/083286

(71) 申請人：獨立行政法人放射線醫學總合研究所 (日本) NATIONAL INSTITUTE OF RADIOLOGICAL SCIENCES (JP)

日本

(72) 發明人：樋口真人 HIGUCHI, MAKOTO (JP) ; 須原哲也 SUHARA, TETSUYA (JP) ; 丸山將浩 MARUYAMA, MASAHIRO (JP) ; 張明榮 CHO, MEIEI (JP) ; 島田齊 SHIMADA, HITOSHI (JP)

(74) 代理人：蔡坤財；李世章

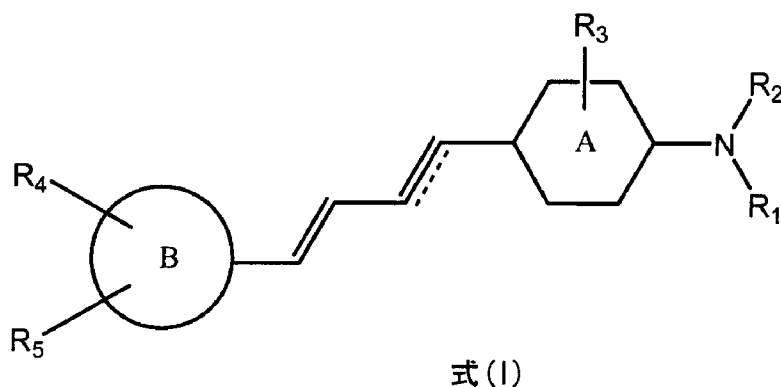
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：25 項 圖式數：8 共 172 頁

(54) 名稱

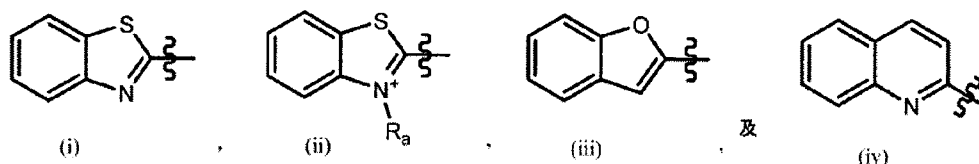
用於對腦內所蓄積的 Tau 蛋白質進行成像之新穎化合物

(57) 摘要

本發明提供一種化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽、或是其溶劑合物，係以下列式(I)所表示：



(式中， $R_1$  以及  $R_2$  為各自獨立選自由氫、烷基、烯基、醯基以及羥烷基所成群組； $R_3$  為氫或是鹵素；環 A 為苯環或是吡啶環；環 B 為選自由下列式(i)、(ii)、(iii)以及(iv)所成群組：



；式(ii)中， $R_a$  為烷基； $R_4$  以及  $R_5$  為各自獨立選自由氫、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵羥烷氧基以及胺烷基所成群組；並且

## 發明摘要

※ 申請案號：102147556

※ 申請日：2013 年 12 月 20 日

※IPC 分類：

C07D401/06 (2006.01)

C07D405/06 (2006.01)

C07D417/06 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

C07F7/18 (2006.01)

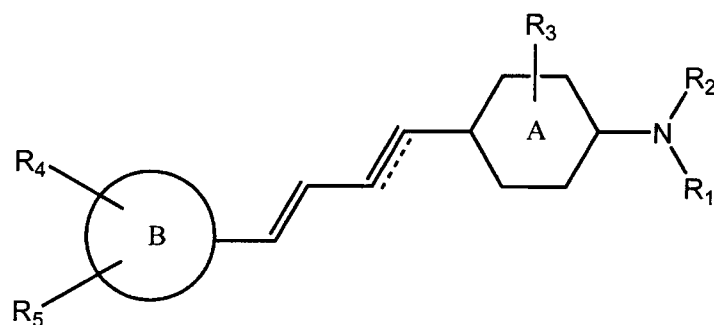
A61K51/04 (2006.01)

## 【發明名稱】

用於對腦內所蓄積的 Tau 蛋白質進行成像之新穎化合物

## 【中文】

本發明提供一種化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽、或是其溶劑合物，係以下列式(I)所表示：



式(I)

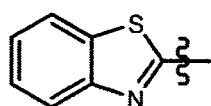
(式中，

$R_1$  以及  $R_2$  為各自獨立選自由氫、烷基、烯基、醯基以及羧基所成群組；

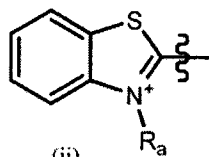
$R_3$  為氫或是鹵素；

環 A 為苯環或是吡啶環；

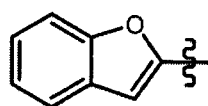
環 B 為選自由下列式(i)、(ii)、(iii)以及(iv)所成群組：



(i)

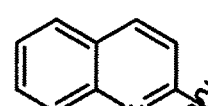


(ii)



(iii)

及



(iv)

；

式(ii)中， $R_a$  為烷基；

$R_4$  以及  $R_5$  為各自獨立選自由氫、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵羥烷氧基以及胺烷基所成群組；並且

≡

表示雙鍵或是三鍵)。

上述化合物能夠作為用於對腦內所蓄積的 Tau 蛋白質進行成像之分子探針來使用。

● **【英文】**

無

**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】**：無

**【本代表圖之符號簡單說明】**：無

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】**：

無

；

式(ii)中， $R_a$  為烷基；

$R_4$  以及  $R_5$  為各自獨立選自由氫、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵羥烷氧基以及胺烷基所成群組；並且

≡

表示雙鍵或是三鍵)。

上述化合物能夠作為用於對腦內所蓄積的 Tau 蛋白質進行成像之分子探針來使用。

● **【英文】**

無

**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】**：無

**【本代表圖之符號簡單說明】**：無

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】**：

無

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】

用於對腦內所蓄積的 Tau 蛋白質進行成像之新穎化合物

## 【技術領域】

【0001】 本發明係關於用於對腦內所蓄積的 Tau 蛋白質進行成像之新穎化合物、該化合物之製造方法、其中間產物、以及其使用方法。

## 【先前技術】

【0002】 包含阿茲海默症 (AD) 在內的許多神經退化性疾病中，在腦細胞內蓄積了 Tau 蛋白質聚集體，通稱為 Tau 病變。在其中的家族型額顳葉退化症 (FTLD) (以因第 17 對染色體異常導致的額顳葉型失智症伴隨巴金森症 (frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17) (FTDP-17) 而聞名。) 中，在 Tau 基因上發現基因突變。之後，藉由過量表現人類野生型 (WT) 或是 FTDP-17 突變體之 Tau 蛋白質之 Tg 小鼠的研究，已知於阿茲海默症 (AD) 以及非阿茲海默型 (非 AD) Tau 病變的神經退化性致病機構中，牽涉到 Tau 類澱粉蛋白的生成 (非專利文獻 1)。又，AD 中稱為神經原纖維纏結 (NFT) 的 Tau 蛋白質聚集體，比起由類澱粉蛋白  $\beta$  胜肽 ( $A\beta$ ) 所構成的老人斑對於疾病重症度顯示出更密切的關聯 (非專利文獻 2)。與神經元並不減少而會產生

A $\beta$  聚集體蓄積的類澱粉蛋白前驅物蛋白質 (APP) Tg 小鼠相對照下，Tau Tg 小鼠顯示出神經元的嚴重減少 (非專利文獻 3)。

今後的研究中，必須藉由進行活著的人類腦與小鼠腦之比較評價，來瞭解病理學上 Tau 病變中纖維性 Tau 蛋白質之神經毒性。

【0003】 活體內成像法，例如正子放射斷層攝影法 (PET)、光學成像、以及核磁共振造影法，能夠將 AD 患者以及 AD 小鼠模型中的 A $\beta$  沉積物在活體內進行可視化。作為此時所使用的分子探針，已知有 [<sup>18</sup>F]FDDNP、[<sup>11</sup>C]6-OH-BTA-1(PIB)、[<sup>11</sup>C]AZD2184、[<sup>11</sup>C]BF-227、[<sup>18</sup>F]-BAY94-9172 以及 [<sup>18</sup>F]AV-45 等化合物(專利文獻 1~4)。在這其中，[<sup>18</sup>F]FDDNP 教示了會結合在老人斑還有 NFT 上。然而，由於同化合物對於 A $\beta$  聚集體的高密度核具有結合性，因此在 AD 患者中，無法明確顯示與 Tau 病變的相互作用。再加上，由於同化合物在沒有老人斑的非 AD Tau 病變的腦中，不會與 Tau 聚集體結合，因此有著無法直接顯示對活體內的 Tau 病變之結合這樣的問題。因此，正尋求開發出能夠與 AD 以及非 AD Tau 病變而導致腦內所蓄積的 Tau 蛋白質進行特異性結合，並將 Tau 聚集體進行成像的新穎化合物。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0004】

[專利文獻 1]日本特表 2009-519239 號公報



[專利文獻 2]日本特開 2012-102106 號公報

[專利文獻 3]日本特表 2011-516866 號公報

[專利文獻 4]日本特表 2011-512354 號公報

[非專利文獻]

**【0005】**

[非專利文獻 1]Ballatore, C et al., Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer' s disease and related disorders., Nat. Rev. Neurosci, 8, 663-72 (2007).

[非專利文獻 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).

[非專利文獻 3]Yoshiya, Y. et al., Synapse loss and microglial activation precede tangles in a P301S tauopathy mouse model., Neuron 53, 337-351 (2007).

**【發明內容】**

[發明所欲解決之問題]

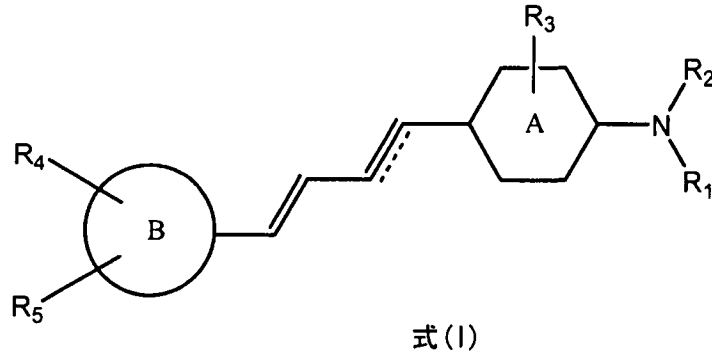
**【0006】** 本發明之目的在於提供一種能與腦內所蓄積的 Tau 蛋白質進行特異性結合的新穎化合物。

[解決問題之技術手段]

**【0007】** 本案發明人等，針對具有各種尺寸的化合物，進行對 Tau 聚集體的結合試驗。其結果，發現具有 13~19Å 特定長度基本骨架的化合物，對於包含了 AD 及非 AD 的 Tau 病變患者活體內之 Tau 聚集體顯示出親和性。基於此觀點，本案發明人等，開發出一種能對 Tau 聚集體進行特異性結合的新

類化合物。

【0008】 本發明提供一種化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽、或是其溶劑合物，係以下列式(I)所表示：



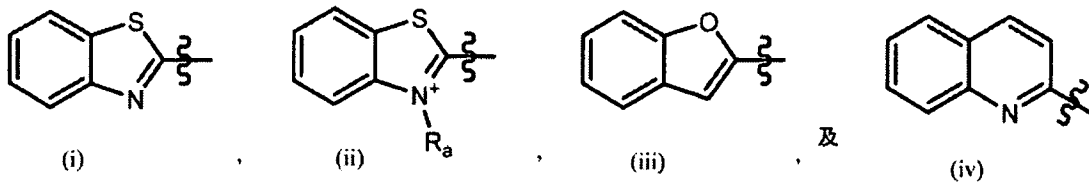
(式中，

$R_1$  以及  $R_2$  為各自獨立選自由氫、烷基、烯基、醯基以及羥烷基所成群組；

$R_3$  為氫或是鹵素；

環 A 為苯環或是吡啶環；

環 B 為選自由下列式(i)、(ii)、(iii)以及(iv)所成群組：



；

式(ii)中， $R_a$  為烷基；

$R_4$  以及  $R_5$  為各自獨立選自由氫、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵羥烷氧基以及胺烷基所成群組；並且



表示雙鍵或是三鍵)。

一實施態樣中，式(I)的化合物中，1個或1個以上之原子為該原子的放射性同位素。

[發明之效果]

**【0009】** 本發明之化合物，能對 Tau 聚集體進行特異性結合。因此，使用本發明之化合物，能將腦內所蓄積的 Tau 蛋白質進行成像。

**【0010】** 將本發明之化合物投予至哺乳動物後，能夠迅速通過血腦障壁。本發明之化合物，存在於腦內的半衰期約 10 分鐘，具有對人體影響小這樣的效果。又，本發明之化合物，由於具有螢光特性，故經放射性同位素標記的本發明之化合物，藉由其化合物本身的螢光特性以及放射活性，能夠進行雙重成像。

**【圖式簡單說明】**

**【0011】**

第 1 圖表示 AD 患者之額葉皮質切片的共焦螢光圖像。第 1a 圖為以 PIB 及 FSB 和抗 A $\beta$ N3(pE)抗體染色的圖像。第 1b 圖為以 PBB1~5 及抗 A $\beta$ N3(pE)抗體染色的圖像。

第 2 圖表示藉由 FSB、PIB、THK523、FDDNP、BF-227 及 PBB1~5 和 AT8 的 AD NFT 以及尼曼匹克症之雙螢光染色圖像。

第 3A 圖表示經使用 PBB1~5 的 PS19 小鼠中 NFT 狀 Tau 包涵體之試管內以及活體外標記的結果。

第 3B 圖表示經使用 PBB1~5 以外之化合物的 AD NFT

以及 PS19 小鼠中 NFT 狀 Tau 包涵體之試管內標記的結果。

第 4 圖表示經使用 PBB5 的非侵入性近紅外線成像的結果。

第 5 圖表示經使用 PBB3 的即時雙光子雷射掃描圖像。

第 6A 圖表示經使用 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB2 以及 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB3 的 PS19 小鼠之 Tau 病變的 PET 以及自動放射線攝影法檢測的結果。

第 6B 圖表示經使用 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB2 的 PS19 小鼠以及非 Tg WT 小鼠的 PET 以及自動放射線攝影法檢測的結果。

第 7 圖表示經注射 [ $^{11}\text{C}$ ]mPBB5 的 WT 小鼠（左圖）以及 PS19 Tg 小鼠（右圖）腦內的冠狀面 PET 圖像。

第 8 圖表示經使用 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB3 以及 [ $^{11}\text{C}$ ]PIB 的 AD 患者之腦切片的自動放射線攝影法（第 8a 圖）以及 PET（第 8b 圖）圖像。

## 【實施方式】

### 【0012】

#### （1.定義）

所謂用語「烷基」，意指脂肪族飽和烴失去 1 個氫原子而產生 1 價的基。烷基，例如具有 1~15 個碳原子，典型而言，具有 1~10 個、1~8 個、1~6 個、1~5 個、1~4 個、1~3 個、1~2 個或是 2~6 個碳原子。烷基亦可為直鏈或是支鏈狀。若舉出烷基的例子，並沒有限定，有甲基、乙基、丙基、異丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、

3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、異丁基、三級丁基、戊基、異戊基、新戊基、以及己基等。烷基亦可進一步以適當的取代基來取代。

【0013】 本案說明書中，將 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 個等碳原子，亦各自表示為  $C_{1-15}$ 、 $C_{1-10}$ 、 $C_{1-8}$ 、 $C_{1-6}$ 、 $C_{1-5}$ 、 $C_{1-4}$ 、 $C_{1-3}$ 、 $C_{1-2}$ 、 $C_{2-8}$ 、 $C_{2-6}$ 、 $C_{2-4}$ 、 $C_{3-8}$ 、 $C_{3-6}$ 、 $C_{4-8}$ 、以及  $C_{4-6}$  等。

【0014】 所謂用語「環烷基」，意指形成碳環的脂肪族飽和烴失去 1 個氫原子而產生 1 價的基。環烷基，例如具有 3~10 個碳原子，典型而言，具有 3~8 個、3~6 個、3~5 個、3~4 個、4~5 個、4~6 個、或是 4~8 個碳原子。若舉出烷基的例子，並沒有限定，有環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷、環庚烷、以及環辛烷等。環烷基亦可進一步以適當的取代基來取代。

【0015】 所謂用語「烯基」，意指具有至少 1 個雙鍵的脂肪族不飽和烴基。烯基，例如具有 2~15 個碳原子，典型而言，具有 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、或是 4~8 個碳原子。烯基亦可為直鏈或是支鏈狀。若舉出烯基的例子，並沒有限定，具體而言有乙炔基（ $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ）、烯丙基

(  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$  ) 、  $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$  、  $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$  、  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$  、  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$  、  $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$  、 1,3-丁二烯基 (  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$  ) 、 以及庚-1,6-二烯-4-基 (  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2$  ) 等。烯基亦可進一步以適當的取代基來取代。

**【0016】** 所謂用語「炔基」，意指具有至少 1 個三鍵的脂肪族不飽和烴基。炔基，例如具有 2~15 個碳原子，典型而言，具有 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、或是 4~8 個碳原子。炔基亦可為直鏈或是支鏈狀。若舉出炔基的例子，並沒有限定，有乙炔基 (  $-\text{C}\equiv\text{CH}$  ) 、  $-\text{C}\equiv\text{CH}(\text{CH}_3)$  、  $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$  、  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$  、  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$  、 以及  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$  等。炔基亦可進一步以適當的取代基來取代。

**【0017】** 所謂用語「醯基」，意指以  $-\text{CO}-\text{R}$  來表示的基。在此，R 例如為烷基、烯基或是炔基等。若舉出醯基的例子，並沒有限定，有乙醯基 (  $-\text{COCH}_3$  ) 、 乙基羰基、丙基羰基、戊基羰基、環己基羰基、辛基羰基、2-乙基己基羰基、十二基羰基、苯基羰基、苄基羰基、萘基羰基、以及吡基羰基等。醯基亦可進一步以適當的取代基來取代。

**【0018】** 用語「羥基」或是「氫氧基」，意指  $-\text{OH}$ 。

用語「羥烷基」，意指以羥基 (  $-\text{OH}$  ) 取代的烷基。若舉出羥烷基的例子，並沒有限定，有羥基甲基 (  $-\text{CH}_2\text{OH}$  ) 、 2-羥基乙基 (  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  ) 、 1-羥基乙基 (  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$  ) 、 3-羥基丙基 (  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  ) 、 2-羥基丙基 (  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$  ) 、

以及 1-羥基丙基 (  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$  ) 等。羥烷基亦可進一步以適當的取代基來取代。

用語「鹵素」或是「鹵」，意指氟 (  $-\text{F}$  )、氯 (  $-\text{Cl}$  )、溴 (  $-\text{Br}$  )、以及碘 (  $-\text{I}$  )。

**【0019】** 用語「烷氧基」，意指隔著氧原子與其他基鍵結的烷基 ( 亦即，  $-\text{O}$ -烷基 )。若舉出烷氧基的例子，並沒有限定，有甲氧基 (  $-\text{O}$ -甲基 )、乙氧基 (  $-\text{O}$ -乙基 )、丙氧基 (  $-\text{O}$ -丙基 )、 $-\text{O}$ -異丙基、 $-\text{O}$ -2-甲基-1-丙基、 $-\text{O}$ -2-甲基-2-丙基、 $-\text{O}$ -2-甲基-1-丁基、 $-\text{O}$ -3-甲基-1-丁基、 $-\text{O}$ -2-甲基-3-丁基、 $-\text{O}$ -2,2-二甲基-1-丙基、 $-\text{O}$ -2-甲基-1-戊基、3- $\text{O}$ -甲基-1-戊基、 $-\text{O}$ -4-甲基-1-戊基、 $-\text{O}$ -2-甲基-2-戊基、 $-\text{O}$ -3-甲基-2-戊基、 $-\text{O}$ -4-甲基-2-戊基、 $-\text{O}$ -2,2-二甲基-1-丁基、 $-\text{O}$ -3,3-二甲基-1-丁基、 $-\text{O}$ -2-乙基-1-丁基、 $-\text{O}$ -丁基、 $-\text{O}$ -異丁基、 $-\text{O}$ -三級丁基、 $-\text{O}$ -戊基、 $-\text{O}$ -異戊基、 $-\text{O}$ -新戊基、以及  $-\text{O}$ -己基。烷氧基亦可進一步以適當的取代基來取代。

**【0020】** 所謂用語「鹵烷基」，意指以至少 1 個鹵素取代的烷基。鹵烷基中有氟烷基、氯烷基、溴烷基以及碘烷基。若舉出鹵烷基的例子，並沒有限定，有氟甲基、氯甲基、溴甲基、碘甲基、氟乙基、氯乙基、溴乙基、碘乙基、氟丙基、氯丙基、溴丙基、碘丙基、氟丁基、氯丁基、溴丁基、碘丁基、氟戊基、氯戊基、溴戊基、碘戊基、氟己基、氯己基、溴己基、碘己基、氟庚基、氯庚基、溴庚基、碘庚基、氟辛基、氯辛基、溴辛基、以及碘辛基等。鹵烷基亦可進一步以適當的取代基來取代。

【0021】 所謂用語「鹵烷氧基」，意指以至少 1 個鹵素取代的烷氧基（亦即，-O-鹵烷基）。鹵烷氧基中，有氟烷氧基、氯烷氧基、溴烷氧基、以及碘烷氧基。

【0022】 所謂用語「鹵羥烷基」，意指以鹵素取代的羥烷基。鹵羥烷基中，有氟羥烷基、氯羥烷基、溴羥烷基、以及碘羥烷基。若舉出鹵羥烷基的例子，則有 1-溴-3-丙醇、1-碘-3-丙醇、1-溴-2-乙醇、1-碘-2-乙醇、1-溴-1-甲醇、或是 1-碘-1-甲醇等。

● 【0023】 所謂用語「鹵羥烷氧基」，意指以羥基取代的鹵烷氧基。鹵羥烷氧基中，有氟羥烷氧基、氯羥烷氧基、溴羥烷氧基、以及碘羥烷氧基。若舉出鹵羥烷氧基的例子，則有 -O-CH(F)(OH)、-O-CH<sub>2</sub>CH(F)(OH)、-O-CH(OH)-CH<sub>2</sub>(F)、-O-CH<sub>2</sub>-CH(F)(OH)、-O-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>(F)、-O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>(F)、-O-CH(CH<sub>2</sub>-F)(CH<sub>2</sub>OH) 以及 -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(F)(OH)等。

● 【0024】 所謂用語「硝基」，意指-NO<sub>2</sub>。

所謂用語「胺基」，意指-NH<sub>2</sub>。

所謂用語「胺烷基」，意指以胺基取代的烷基。若舉出胺烷基的例子，並沒有限定，有胺甲基、胺乙基、胺丙基、胺異丙基、胺丁基、胺戊基、胺己基、以及胺辛基等。

【0025】 所謂用語「取代基」，意指於某化學結構式中，導入 1 個以上的原子或是原子團。若舉出取代基的例子，例如有 C<sub>1-8</sub> 烷基(甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、異丁基、三級丁基、或是正己基或其異構體等)、C<sub>2-8</sub> 烯基(乙



烯基、烯丙基、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、以及 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 等)、 $\text{C}_{2-8}$ 炔基(乙炔基、 $-\text{C}\equiv\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 、以及 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 等)、烷氧基、羥基、鹵素、鹵烷基、環烷基(環丙基、環丁基、環戊基、或是環己基等)、胺基、硝基、醯基(乙醯基等)( $-\text{COCH}_3$ )、羧基( $-\text{COOH}$ )、酯基( $-\text{COOR}^x$ ，在此 $\text{R}^x$ 為 $\text{C}_{1-6}$ 烷基等)、醯胺基( $-\text{CONR}^y\text{R}^z$ ，在此 $\text{R}^y$ 以及 $\text{R}^z$ 獨立為 $\text{H}$ 或是 $\text{C}_{1-6}$ 烷基等)、硫醇基( $-\text{SH}$ )、磺酸基( $-\text{SO}_3\text{H}$ )、腈基( $-\text{CN}$ )、芳香族環(芳基、苯基、苯甲醯基、或是萘基等)、雜環(咯啞基、四氫呋喃基、吡咯基、呋喃基、苯硫基、哌啞基、嗎啞基(oxanyl)、或是吡啞基等)等。

【0026】 所謂用語「可容許作為醫藥品的鹽」，意指對哺乳動物，特別是對人類並非有害的鹽。可容許作為醫藥品的鹽能夠使用無毒性的酸或是鹼來形成，其包含無機酸或無機鹼、或是有機酸或有機鹼。若舉出可容許作為醫藥品的鹽的例子，則有由鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉以及鋅等形成的金屬鹽、或是由離胺酸、 $\text{N,N}'$ -二苳基乙二胺、氯普羅卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、美洛明(meglumine) (N-甲基葡糖胺(N-methylglucamine))以及普羅卡因(procaine)等形成的有機鹽等。又，可容許作為醫藥品的鹽包含酸加成鹽以及鹼加成鹽。

【0027】 所謂用語「可容許作為醫藥品的擔體」，意指生理食鹽水溶液、液體或固體的填充劑、稀釋劑、溶劑、或是封裝材料等可容許作為醫藥品的材料、組成物、或是載體。若

舉出可容許作為醫藥品的擔體的例子，則有水、食鹽水、生理食鹽水或是磷酸緩衝食鹽水（PBS）、氯化鈉注射液、林格氏注射液、等張性葡萄糖注射液、無菌水注射液、葡萄糖、以及乳酸林格氏注射液等。

【0028】 所謂用語「有效劑量」，是指能夠獲得目的效果的化合物或是組成物之量。例如，於一部份的實施態樣中，有效劑量是指 Tau 成像為可行的化合物或是組成物之量。

【0029】 所謂用語「溶劑合物」，意指藉由 1 個或是多數溶劑分子對本發明化合物的結合而形成的含溶劑化合物。溶劑合物，例如包含一溶劑合物、二溶劑合物、三溶劑合物以及四溶劑合物。又，溶劑合物包含水合物。

所謂用語「水合物」，意指進一步包含藉由非共價性分子間力所束縛之化學計量性或是非化學計量性量的水的化合物或是其鹽。水合物包含例如一水合物、二水合物、三水合物以及四水合物等。

【0030】 所謂用語「治療」，意指使疾病或是狀態的惡化、重症度以及/或是持續期間減少或好轉。

所謂用語「預防」，意指減少既定的疾病或是狀態的罹患或惡化之風險，或者是減少或抑制既定的疾病或是 1 種或多數條件症狀的復發、開始、或是惡化。

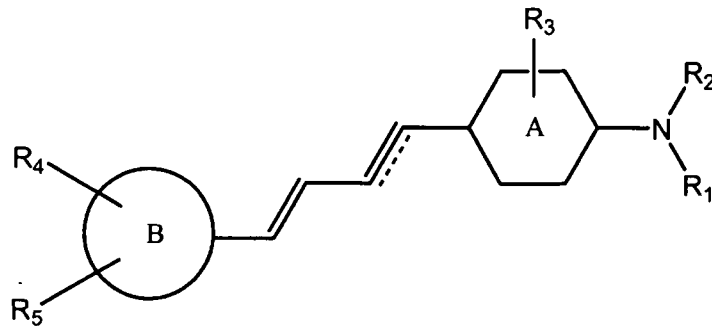
【0031】 用語「Tau 成像」，意指將腦內所蓄積的 Tau 蛋白質進行成像。該成像能藉由正子放射斷層攝影法（Positron Emission Tomography, PET）、螢光顯微鏡測定法、多光子成像法、雙光子成像法、近紅外線螢光成像法、自動放射線攝

影法，以及單光子放射電腦斷層攝影法（Single photon emission computed tomography, SPECT）等來進行。

【0032】

（2.本發明之化合物）

本發明提供一種化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽、或是其溶劑合物，係以下列式(I)所表示：



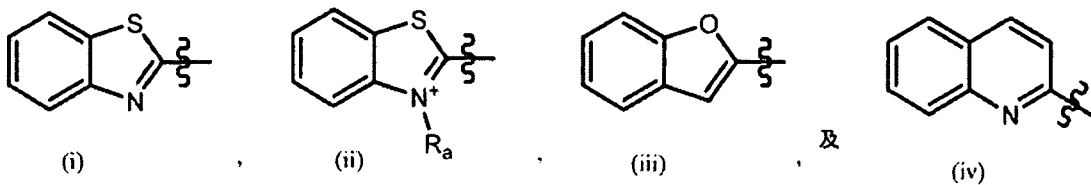
（式中，

$R_1$  以及  $R_2$  為各自獨立選自由氫、烷基、烯基、醯基以及羧烷基所成群組；

$R_3$  為氫或是鹵素；

環 A 為苯環或是吡啶環；

環 B 為選自由下列式(i)、(ii)、(iii)以及(iv)所成群組：



式(ii)中， $R_a$  為烷基；

$R_4$  以及  $R_5$  為各自獨立選自由氫、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、

鹵經烷氧基以及胺烷基所成群組；並且

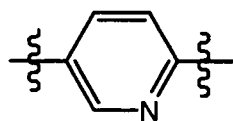


表示雙鍵或是三鍵)。

【0033】 一實施態樣中，環 B 為式(i)或是式(ii)。其他實施態樣中，環 B 為式(i)。又，其他實施態樣中，環 B 為式(ii)。環 B 為式(ii)時，相對陰離子的種類，雖然沒有特別限制，有對甲苯磺酸酯或是 I<sup>-</sup>等。一實施態樣中，環 B 為式(iii)。別的實施態樣中，環 B 為式(iv)。

【0034】 環 B 為式(i)時，R<sub>4</sub> 以及 R<sub>5</sub> 能夠存在於式(i)的苯并噻唑環之可取代位置。較佳為 R<sub>4</sub> 以及 R<sub>5</sub> 各自存在於式(i)的苯并噻唑環之 6 位以及 5 位。環 B 為式(ii)時，R<sub>4</sub> 以及 R<sub>5</sub> 能夠存在於式(ii)的苯并噻唑環之可取代位置。較佳為 R<sub>4</sub> 以及 R<sub>5</sub> 各自存在於式(ii)的苯并噻唑環之 6 位以及 5 位。環 B 為式(iii)時，R<sub>4</sub> 以及 R<sub>5</sub> 能夠存在於式(iii)的苯并呋喃環之可取代位置。較佳為 R<sub>4</sub> 以及 R<sub>5</sub> 各自存在於式(iii)的苯并呋喃環之 5 位以及 6 位。環 B 為式(iv)時，R<sub>4</sub> 以及 R<sub>5</sub> 能夠存在於式(iv)的喹啉環之可取代位置。較佳為 R<sub>4</sub> 以及 R<sub>5</sub> 各自存在於式(iv)的喹啉環之 6 位以及 7 位。

【0035】 一實施態樣中，環 A 為吡啶環。其他實施態樣中，環 A 為苯環。較佳的是，對於式(I)之結構式的方向，環 A 為以下列結構式表示之吡啶環。



【0036】 一實施態樣中，R<sub>1</sub> 以及 R<sub>2</sub> 皆為氫。

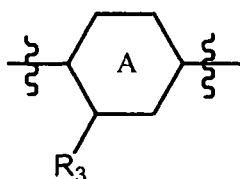
一實施態樣中， $R_1$  以及  $R_2$  各自獨立為氫或是烷基，特別是  $C_{1-8}$  烷基，較佳為甲基。其他實施態樣中， $R_1$  為氫、 $R_2$  為烷基，特別是  $C_{1-6}$  烷基，較佳為甲基。並且其他實施態樣中， $R_1$  以及  $R_2$  皆為烷基，特別是  $C_{1-6}$  烷基，較佳為甲基。

【0037】 一實施態樣中， $R_1$  以及  $R_2$  各自獨立為氫或是烯基，特別是  $C_{2-8}$  烯基，較佳為烯丙基（ $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ）或是庚-1,6-二烯-4-基（ $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2$ ）。其他實施態樣中， $R_1$  為氫、 $R_2$  為烯基，特別是  $C_{1-8}$  烯基，較佳為烯丙基（ $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ）或是庚-1,6-二烯-4-基（ $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2$ ）。並且其他實施態樣中， $R_1$  以及  $R_2$  皆為烯基，特別是  $C_{1-8}$  烯基，較佳為烯丙基（ $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ）或是庚-1,6-二烯-4-基（ $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2$ ）。

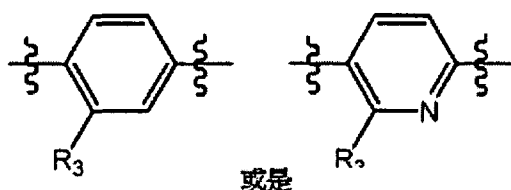
【0038】 一實施態樣中， $R_1$  以及  $R_2$  各自獨立為氫或是醯基，特別是  $C_{1-8}$  醯基，較佳為乙醯基（ $-\text{COCH}_3$ ）。其他實施態樣中， $R_1$  為氫、 $R_2$  為醯基，特別是  $C_{1-8}$  醯基，較佳為乙醯基（ $-\text{COCH}_3$ ）。並且其他實施態樣中， $R_1$  以及  $R_2$  皆為醯基，特別是  $C_{1-8}$  醯基，較佳為乙醯基（ $-\text{COCH}_3$ ）。

【0039】 一實施態樣中， $R_1$  以及  $R_2$  各自獨立為氫或是羥烷基，特別是羥基  $C_{1-8}$  烷基，較佳為羥基丙基，更佳為 3-羥基丙基（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ）。其他實施態樣中， $R_1$  為氫、 $R_2$  為羥烷基，特別是羥基  $C_{1-8}$  烷基，較佳為羥基丙基，更佳為 3-羥基丙基（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ）。並且其他實施態樣中， $R_1$  以及  $R_2$  皆為羥烷基，特別是羥基  $C_{1-8}$  烷基，較佳為羥基丙基，更佳為 3-羥基丙基（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ）。

【0040】 一實施態樣中， $R_3$  為氫。其他實施態樣中， $R_3$  為鹵素，亦即 F、Cl、Br 或是 I。較佳的是， $R_3$  為 F。較佳的是， $R_3$  為  $^{18}\text{F}$ 。對於式(I)之結構式的方向， $R_3$  存在於下列所示之位置為佳。



【0041】 環 A 與  $R_3$  的關係，對於式(I)之結構式的方向，較佳為如下。



【0042】 一實施態樣中， $R_a$  為烷基，較佳為  $\text{C}_{1-8}$  烷基，更佳為甲基或是乙基。

一實施態樣中， $R_4$  以及  $R_5$  皆為氫。

一實施態樣中， $R_4$  以及  $R_5$  各自獨立為氫或是羥基。其他實施態樣中， $R_4$  為羥基、 $R_5$  為氫。又其他實施態樣中， $R_4$  為氫、 $R_5$  為羥基。並且其他實施態樣中， $R_4$  以及  $R_5$  皆為羥基。

【0043】 一實施態樣中， $R_4$  以及  $R_5$  各自獨立為氫或是烷氧基，特別是甲氧基。其他實施態樣中， $R_4$  為烷氧基，特別是甲氧基、 $R_5$  為氫。又其他實施態樣中， $R_4$  為氫、 $R_5$  為烷氧基，特別是甲氧基。並且其他實施態樣中， $R_4$  以及  $R_5$  皆為烷氧基，特別是甲氧基。

【0044】 一實施態樣中， $R_4$  以及  $R_5$  各自獨立為氫或是鹵羥烷氧基，特別是氟羥烷氧基，較佳為氟羥  $\text{C}_{1-3}$  烷氧基，更佳為

-O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>(F)或是-O-CH(CH<sub>2</sub>-F)(CH<sub>2</sub>OH)。其他實施態樣中，R<sub>4</sub>為鹵羥烷氧基，特別是氟羥烷氧基，較佳為氟羥 C<sub>1-3</sub> 烷氧基，更佳為-O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>(F)或是-O-CH(CH<sub>2</sub>-F)(CH<sub>2</sub>OH)、R<sub>5</sub>為氫。又其他實施態樣中，R<sub>4</sub>為氫、R<sub>5</sub>為鹵羥烷氧基，特別是氟羥烷氧基，較佳為氟羥 C<sub>1-3</sub> 烷氧基，更佳為-O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>(F)或是-O-CH(CH<sub>2</sub>-F)(CH<sub>2</sub>OH)。並且其他實施態樣中，R<sub>4</sub>以及R<sub>5</sub>皆為鹵羥烷氧基，特別是氟羥烷氧基，較佳為氟羥 C<sub>1-3</sub> 烷氧基，更佳為-O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>(F)或是-O-CH(CH<sub>2</sub>-F)(CH<sub>2</sub>OH)。一實施態樣中，氟羥烷氧基含有放射性同位素。較佳的是，該氟羥烷氧基為-O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>(<sup>18</sup>F)或是-O-CH(CH<sub>2</sub>-<sup>18</sup>F)(CH<sub>2</sub>OH)。

【0045】一實施態樣中，R<sub>4</sub>以及R<sub>5</sub>各自獨立為氫或是胺烷基，特別是胺甲基或是胺乙基。其他實施態樣中，R<sub>4</sub>為胺烷基，特別是胺甲基或是胺乙基、R<sub>5</sub>為氫。又其他實施態樣中，R<sub>4</sub>為氫、R<sub>5</sub>為胺烷基，特別是胺甲基或是胺乙基。並且其他實施態樣中，R<sub>4</sub>以及R<sub>5</sub>皆為胺烷基，特別是胺甲基或是胺乙基。

【0046】一實施態樣中，



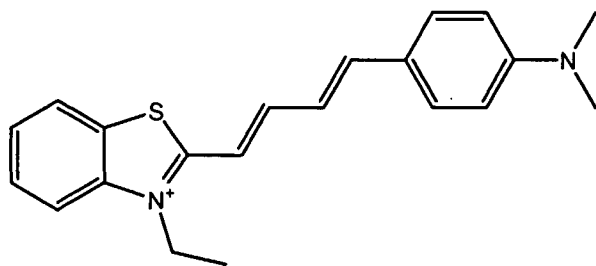
為雙鍵。

其他實施態樣中，

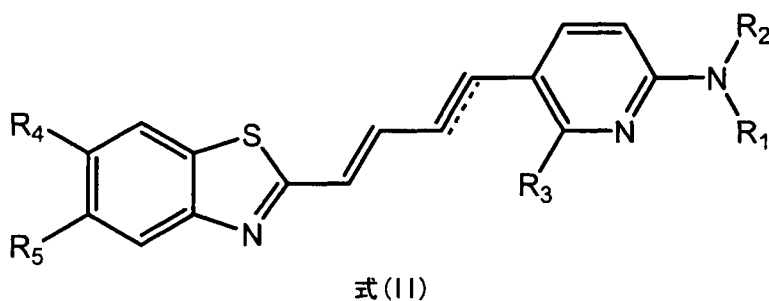


為三鍵。

【0047】 一實施態樣中，從式(I)之化合物中排除下列化合物。



【0048】 一實施態樣中，式(I)之化合物為藉由下列式(II)所表示的化合物。

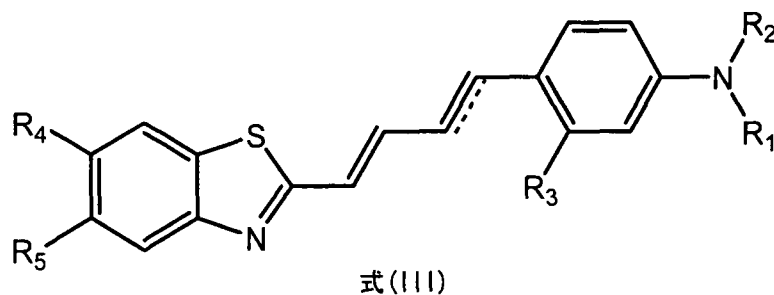


(式中， $R_1 \sim R_5$  以及



為如上述式(I)之化合物所定義者)。

【0049】 一實施態樣中，式(I)之化合物為藉由下列式(III)所表示的化合物。



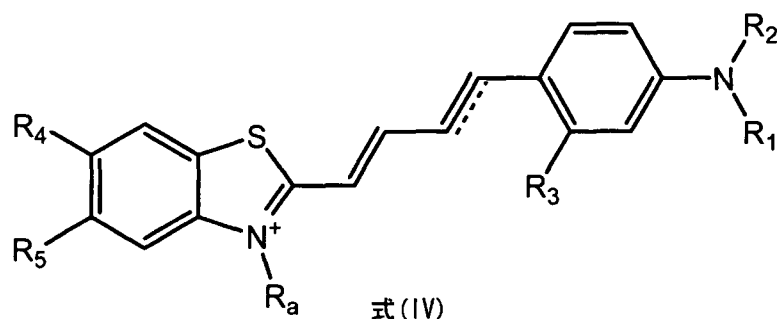
(式中， $R_1 \sim R_5$  以及





為如上述式(I)之化合物所定義者)。

【0050】 一實施態樣中，式(I)之化合物為藉由下列式(IV)所表示的化合物。

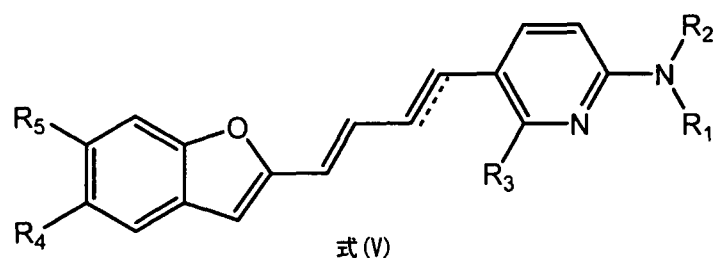


(式中， $R_1 \sim R_5$ 、 $R_a$ 以及



為如上述式(I)之化合物所定義者)。

【0051】 一實施態樣中，式(I)之化合物為藉由下列式(V)所表示的化合物。

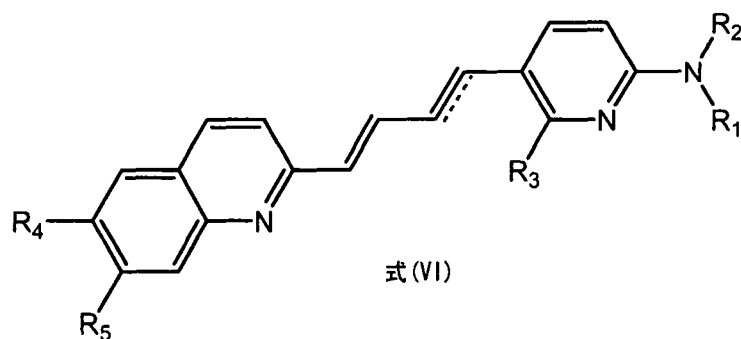


(式中， $R_1 \sim R_5$  以及



為如上述式(I)之化合物所定義者)。

【0052】 一實施態樣中，式(I)之化合物為藉由下列式(VI)所表示的化合物。



(式中， $R_1 \sim R_5$  以及



為如上述式(I)之化合物所定義者)。

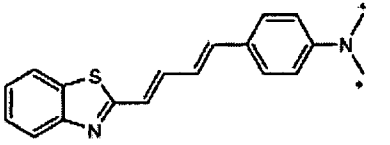
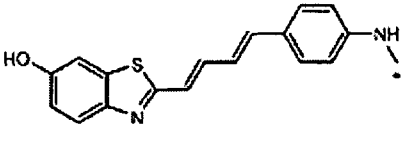
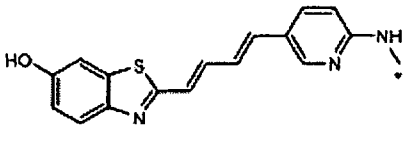
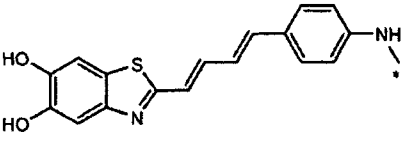
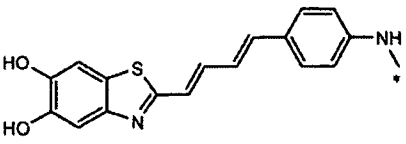
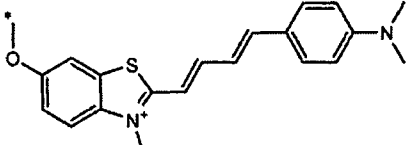
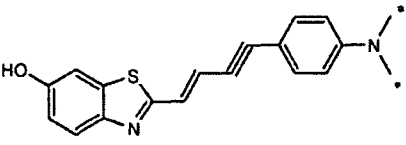
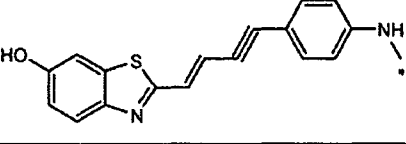
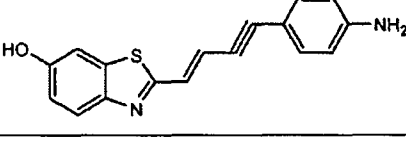
● **【0053】** 一實施態樣中，式(I)~(VI)之化合物中，1個或是1個以上之原子為該原子的放射性同位素。放射性同位素為選自由 $^{15}\text{O}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{11}\text{C}$ 以及 $^{18}\text{F}$ 等所成群組，但並沒有特別限定。放射性同位素較佳為 $^{11}\text{C}$ 或是 $^{19}\text{F}$ 。其中，若考慮到 $^{11}\text{C}$ 的半衰期為約20分鐘， $^{18}\text{F}$ 的半衰期為約110分鐘，則認為以 $^{18}\text{F}$ 所標識的化合物方面其商業性利用價值高。因此，放射性同位素最佳為 $^{18}\text{F}$ 。

● **【0054】** 較佳的是， $R_1 \sim R_5$ 其中任一個以上為含放射性同位素之基。再佳的是， $R_1$ 以及/或是 $R_2$ 為含放射性同位素之基，例如含 $^{11}\text{C}$ 之基(含 $^{11}\text{CH}_3$ 的 $[^{11}\text{C}]$ 烷基等)。更佳的是， $R_3$ 為含放射性同位素之基，例如 $^{18}\text{F}$ 。更佳的是， $R_4$ 以及/或是 $R_5$ 為含放射性同位素之基，例如，含 $^{11}\text{C}$ 之基(含 $-\text{O}^{11}\text{CH}_3$ 的 $[^{11}\text{C}]$ 烷氧基等)，或是含 $^{18}\text{F}$ 之基(含 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2(^{18}\text{F})$ 以及 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_2-^{18}\text{F})(\text{CH}_2\text{OH})$ 的 $[^{18}\text{F}]$ 氟羥烷氧基等)。在此， $[^{11}\text{C}]$ 烷基意指構成烷基的碳原子之中的1個以上碳原子為 $^{11}\text{C}$ 。 $[^{11}\text{C}]$ 烷氧基意指構成烷氧基的碳原子之中的1個以上碳原子

為  $^{11}\text{C}$ · $^{18}\text{F}$  氟羥烷氧基，意指羥基烷氧基中鍵結了  $^{18}\text{F}$  之基。

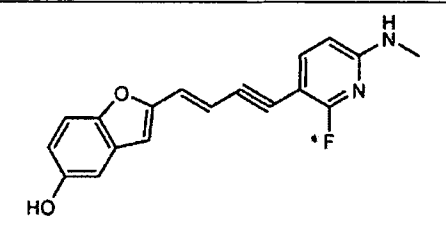
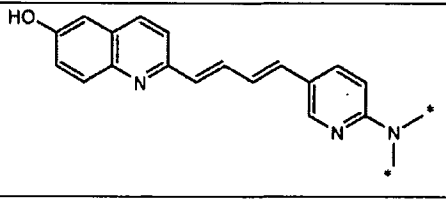
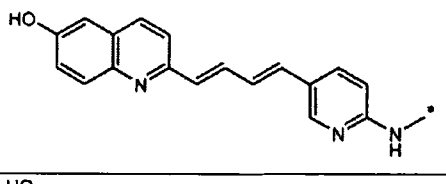
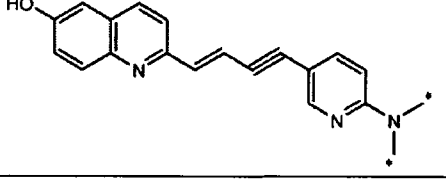
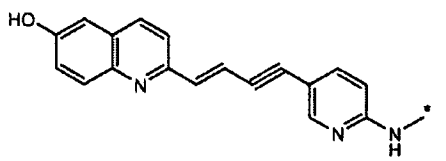
【0055】 若舉出本發明之化合物的具體例子，則有以下的化合物：

[表 1]

名稱	化合物名	結構式	合成 實施例	螢光特性 結合能
(1) PBB1	4-((1E,3E)-4-(苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)-N,N-二甲基苯胺		1	
(2) PBB2	2-((1E,3E)-4-(4-(甲基胺基)苯基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-醇		2	
(3) PBB3	2-((1E,3E)-4-(6-(甲基胺基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-醇		3	
(4) PBB4	2-((1E,3E)-4-(4-(甲基胺基)苯基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-5,6-二醇		4	
(5) PBB5	2-((1E,3E)-4-(4-(二甲基胺基)苯基)丁-1,3-二烯基)-3-乙基苯并[d]噻唑-3-鎊		-	
(6) mPBB5	2-((1E,3E)-4-(4-(二甲基胺基)苯基)丁-1,3-二烯基)-3-乙基-6-甲氧基苯并[d]噻唑-3-鎊		5	
(7) PBB2.1	(E)-2-(4-(4-(二甲基胺基)苯基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇		6	
(8) PBB2.2	(E)-2-(4-(4-(甲基胺基)苯基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇		7	
(9) PBB2.3	(E)-2-(4-(4-(胺基)苯基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇		8	

(10) PBB3.1	(E)-2-(4-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇		9	
(11) PBB3.2	(E)-2-(4-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇		10	
(12) PBB3.2N	(E)-5-(4-(6-(胺甲基)苯并[d]噻唑-2-基)丁-3-烯-1-炔基)-N-甲基吡啶-2-胺		11	
(13) Core1-4	2-((1E,3E)-4-(4-胺基苯基)丁-1,3-二烯基)-6-甲氧基苯并[d]噻唑-5-醇		12	
(14) Core1-5	N-(4-((1E,3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)苯基)乙酰胺		13	
(15) Core1-11	3-(4-((1E,3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)苯基胺基)丙-1-醇		14	
(16) Core1-15	4-((1E,3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)-N-异丙基苯胺		15	
(17) Core1-20	4-((1E,3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)-N-(庚-1,6-二烯-4-基)苯胺		16	
(18) Core2-9	N-(5-((1E,3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)吡啶-2-基)乙酰胺		17	
(19) Core2-10	3-(5-((1E,3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)吡啶-2-基胺基)丙-1-醇		18	

(20) Core2-14	N,N-二烯丙基-5-((1E,3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)吡啶-2-胺		19	
F0-PBB3 類似物	1-氟-2-(2-((1E,3E)-4-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)-2-羟基甲基-乙烷		20-1	
(21) F0-PBB3	1-氟-3-(2-((1E,3E)-4-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)丙-2-醇		20-2	
(22) F0-PBB3.2	(E)-1-氟-3-(2-(4-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)丙-2-醇		21	
(23) F1-PBB3	2-((1E,3E)-4-(2-氟-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-醇		22	
(24) F1-PBB3.2	(E)-2-(4-(2-氟-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇		23	
(25) F1-PBBf3	2-((1E,3E)-4-(2-氟-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)苯并呋喃-5-醇		24	

(26) F1-PBBf3.2	(E)-2-(4-(2-氟-6-(甲基胺基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并呋喃-5-醇		25	
(27) PBQ3.0	2-((1E,3E)-4-(6-(二甲基胺基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)喹啉-6-醇		26	
(28) PBQ3	2-((1E,3E)-4-(6-(甲基胺基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)喹啉-6-醇		27	
(29) PBQ3.1	(E)-2-(4-(6-(二甲基胺基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)喹啉-6-醇		28	
(30) PBQ3.2	(E)-2-(4-(6-(甲基胺基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)喹啉-6-醇		29	

【0056】 一實施態樣中，上述具體的化合物中，1個或是1個以上之原子為該原子的放射性同位素。較佳的是，鍵結於苯環或是吡啶環之氮上的碳原子，為放射性同位素 $^{11}\text{C}$ 。較佳的是，上述具體的化合物中的F，為放射性同位素 $^{18}\text{F}$ 。較佳的是，鍵結於苯并噻唑環之甲氧基的碳原子，為放射性同位素 $^{11}\text{C}$ 。更佳的是，上述具體的化合物之結構式中顯示\*記號的原子(結構式中\*記號有2個時，其中的任1個或是2個)，為該原子的放射性同位素，例如 $^{11}\text{C}$ 或是 $^{18}\text{F}$ 。在本說明書中， $[^{11}\text{C}]$ PBB3等名稱，意指PBB3等之結構式中的\*記號之原子上為 $^{11}\text{C}$ 。

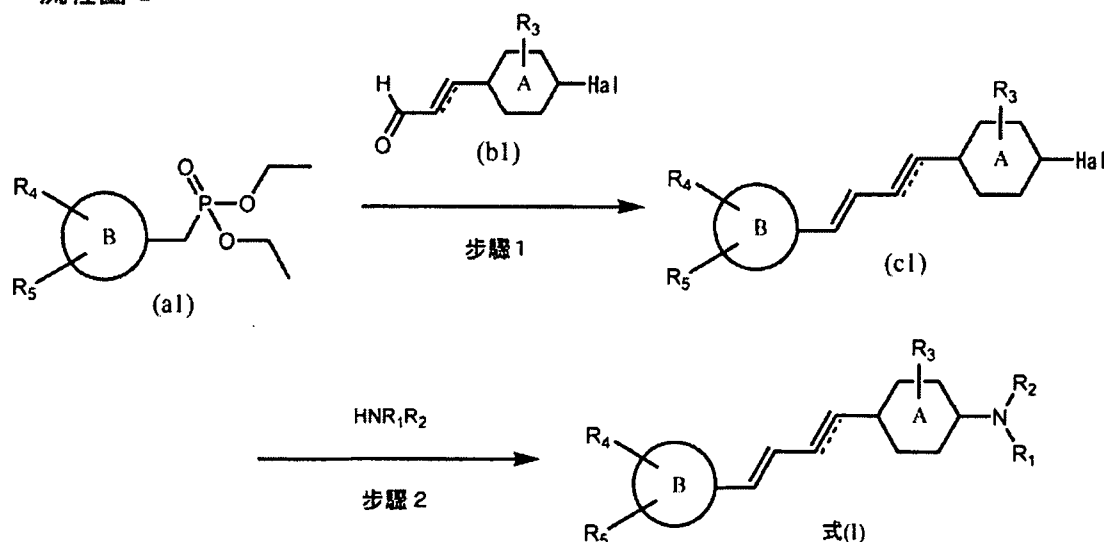
### 【0057】

(3.本發明之化合物的製造方法)

(合成例 1)

本發明之式(I)之化合物，可依照下列流程圖 1 來製造。

流程圖 1



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

≡≡≡

為前述式(I)之化合物中所定義者，Hal 為鹵素，特別是溴。

【0058】 本發明之化合物的製造方法包含步驟 2，其使化合物(c1)與 NHR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 進行反應，獲得式(I)之化合物。本發明之化合物的製造方法，較佳為包含：步驟 1，使化合物(a1)與化合物(b1)偶合，獲得化合物(c1)；以及步驟 2，使化合物(c1)與 NHR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 進行反應，獲得式(I)之化合物。

【0059】 上述步驟 1 的反應，能夠在維蒂希反應(Wittig reaction)的條件下進行。該反應能夠在氬或是氮等之惰性氣體氣氛下進行。該反應，較佳為使用氫化鈉、甲醇鈉、或是乙醇鈉等之鹼。該反應，較佳為在四氫呋喃 (THF) 或是 N,N-二甲基甲醯胺 (DMF) 等之惰性溶劑中進行。該反應之溫度並沒有限制，可設定在 0°C (冰浴下) ~ 室溫的範圍內。

【0060】 上述步驟 2 之反應，能夠在芳香族親電子取代反應的條件下進行。該反應能夠使用三乙胺等之鹼來進行。該反應，較佳為在 DMF 等之惰性溶劑中、或在甲醇或是乙醇等之醇溶劑中進行。該反應之溫度並沒有限制，在 0°C（冰浴下）～回流溫度，例如 0°C～160°C、30～150°C、60～140°C、90°C～130°C、或是 120°C。

【0061】 在上述步驟 1 以及/或是步驟 2 的反應前，若有必要，可將各化合物以適當的保護基保護後進行。R<sub>1</sub>～R<sub>5</sub> 的任何 1 個以上具有羥基或是胺基時，將該羥基或是胺基以適當的保護基保護為佳。若舉出羥基或是胺基之保護基的例子，有甲基以及乙基等之烷基、苄基、三級丁基二甲基矽烷基（-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>））、三級丁氧基羰基（Boc：-COO-(t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>))、甲氧基甲基（-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>）以及乙氧基甲基（-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>）等。去保護，對於所屬技術領域中具有通常知識者能夠於適當的步驟中以公知的方法來進行。

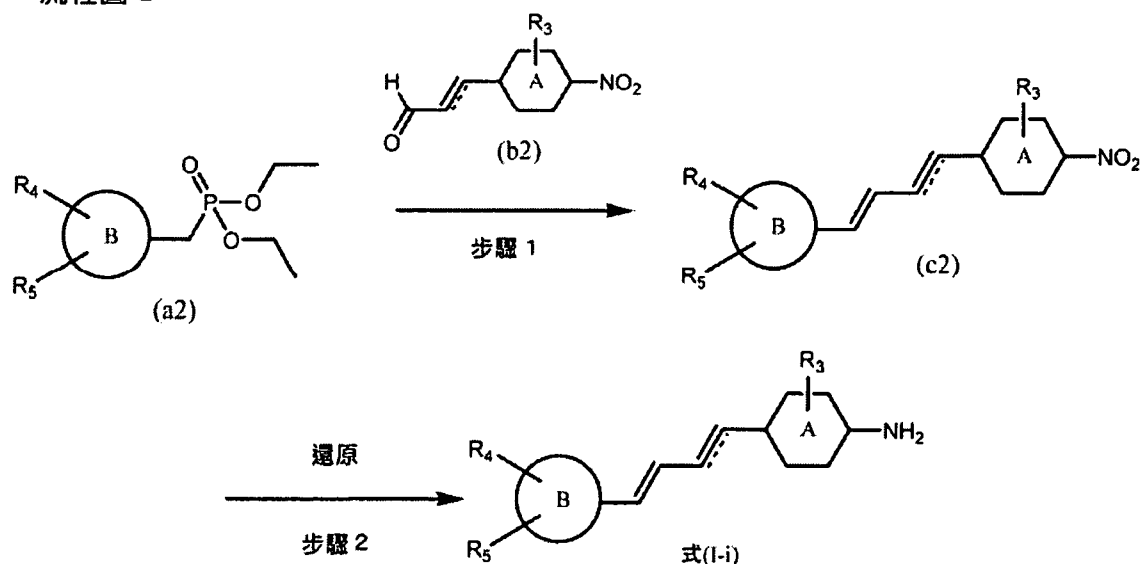
【0062】

（合成例 2）

R<sub>1</sub> 以及 R<sub>2</sub> 為氫的本發明之式(I)之化合物亦可依照下列流程圖 2 來製造。



流程圖 2



上述式中，A，B，R<sub>3</sub>~R<sub>5</sub>，以及

≡≡≡

為前述式(I)之化合物中所定義者。

【0063】 本發明之化合物之製造方法包含步驟 2，係將化合物(c2)還原，而獲得式(I-i)之化合物（式(I)中，R<sub>1</sub>以及 R<sub>2</sub>=H 之化合物）。又，本發明之化合物之製造方法包含步驟 1，係在步驟 2 之前，進一步使化合物(a2)與化合物(b2)加以偶合，而獲得化合物(c2)。

【0064】 上述步驟 1 的反應，能夠在維蒂希反應的條件下進行。該反應能夠在氬或是氮等之惰性氣體氣氛下進行。該反應，較佳為使用氫化鈉、甲醇鈉、或是乙醇鈉等之鹼。該反應，較佳為在四氫呋喃(THF)或是 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)等之惰性溶劑中進行。該反應之溫度並沒有限制，可設定在 0 °C（冰浴下）~室溫的範圍內。

【0065】 上述步驟 2 的還原，能夠在將芳香族硝基變換為胺基的還原條件下進行。例如，該還原能夠在酸性溶液中使用

鐵、鋅、或是氯化錫而進行。酸性溶液能夠使用乙酸、鹽酸、或是此等的混合液。並且，亦可使用氯化銨等鹽。該還原能夠在甲醇、乙醇或是丙醇等之醇溶液中進行。該還原並沒有限制，能夠在室溫～回流溫度下進行。例如，該還原能夠在 20°C ~ 100°C、40°C ~ 90°C、或是 80°C 下進行。又，該還原能夠藉由使用鉑等之金屬觸媒的觸媒氫化、或是使用氫化鋰鋁等之金屬氫化物的還原來進行。

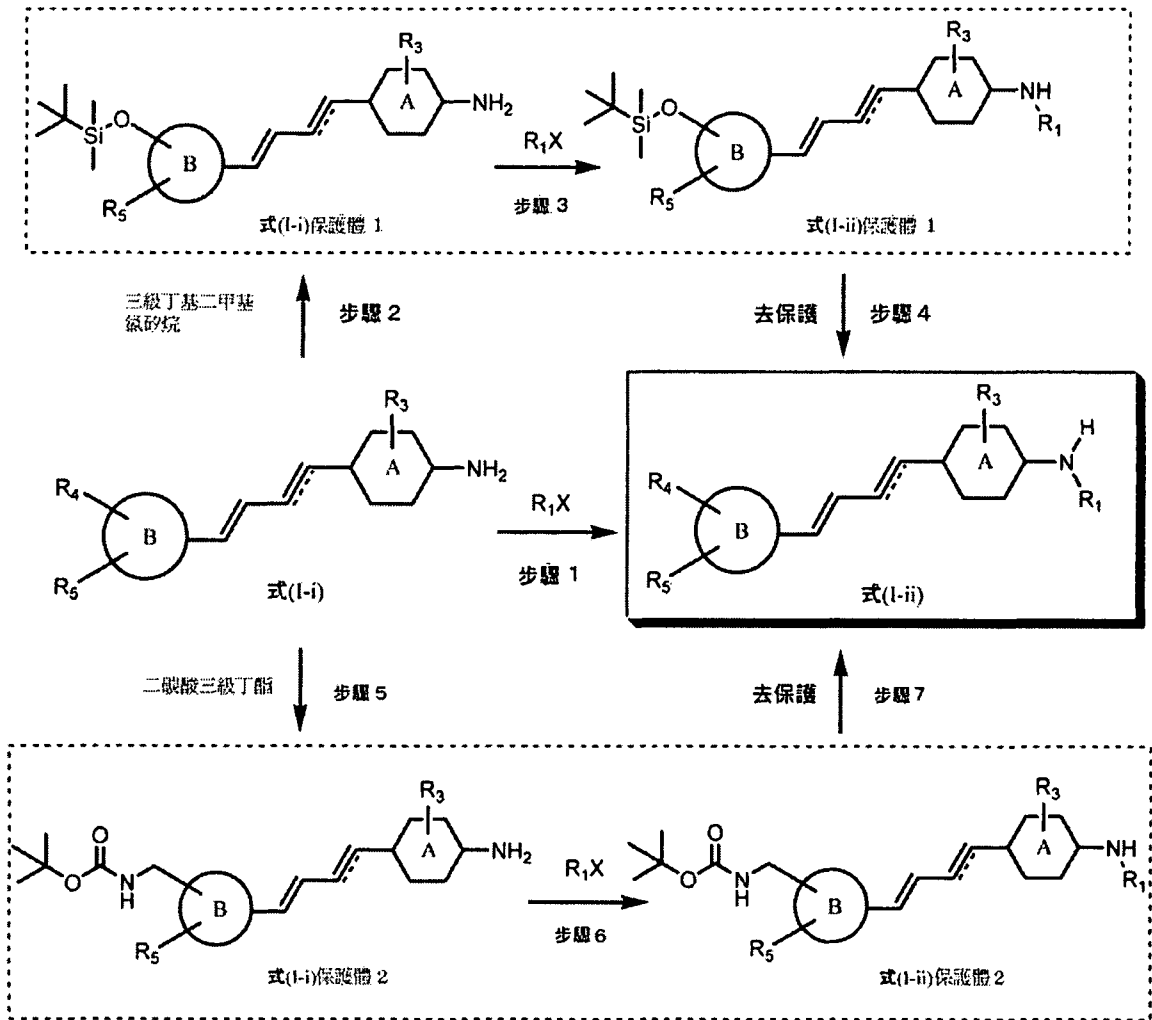
【0066】 於上述步驟 1 以及/或是步驟 2 的反應前，若有必要，可將各化合物以適當的保護基保護後進行。R<sub>3</sub>~R<sub>5</sub> 的任何 1 個以上具有羥基或是胺基時，將該羥基或是胺基以適當的保護基保護為佳。若舉出羥基或是胺基之保護基的例子，有甲基以及乙基等之烷基、苄基、三級丁基二甲基矽烷基（-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)）、三級丁氧基羰基（Boc：-COO-(t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)）、甲氧基甲基（-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>）以及乙氧基甲基（-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>）等。去保護，對於所屬技術領域中具有通常知識者能夠於適當的步驟中以公知的方法來進行。

【0067】

（合成例 3）

R<sub>1</sub> 並非氫，而 R<sub>2</sub> 為氫的本發明之式(I)之化合物可依照下列流程圖 3 來製造。

流程圖 3



上述式中，A、B、 $R_1$ 、 $R_3 \sim R_5$  以及

≡≡≡

為前述式(I)之化合物中所定義者，惟  $R_1$  並非氫，X 為脫離基，例如為 Cl、Br 或是 I 等之鹵素；甲氧基或是乙氧基等之烷氧基；三氟甲磺酸基 ( $-\text{OSO}_2\text{-CF}_3$ )；羧酸基 ( $-\text{OCO-R}$ )；或是疊氮基 ( $-\text{N}_3$ )。

【0068】 流程圖 3 中，為起始物質亦即式(I-i)之化合物，能夠依照上述流程圖 2 來合成。

參照上述流程圖 3，本發明之化合物的製造方法能夠包含步驟 1，其係藉由使式(I-i)之化合物與  $R_1X$  加以反應，而獲得

式(I-ii)之化合物（式(I)中， $R_1 \neq H$  以及  $R_2 = H$  之化合物）。

【0069】 上述步驟 1 的反應為胺基的烷基化、烯基化、醯基化或是羥烷基化。 $R_1$  為烷基、烯基或是羥烷基等時，能夠在親核取代反應的條件下進行。此時，X 較佳為鹵素，特別是 Cl、Br 或 I，或是三氟甲磺酸基（ $-\text{OSO}_2\text{-CF}_3$ ）。該反應亦可使用  $\text{K}_2\text{CO}_3$  或三乙胺等之鹼，或使用氫化鈉或硼氫化鈉等之還原劑。該反應亦可在氮或是氬等之惰性氣氛下進行。該反應亦可在二氯甲烷、氯仿或 N,N-二甲基甲醯胺等之惰性溶劑中，或在甲醇或乙醇等之醇溶劑中進行。該反應並沒有限制，可在  $0^\circ\text{C}$ （冰浴下）～室溫或是室溫～回流溫度進行，例如在  $0^\circ\text{C} \sim 160^\circ\text{C}$ 、 $30 \sim 150^\circ\text{C}$ 、 $60 \sim 140^\circ\text{C}$ 、 $90^\circ\text{C} \sim 130^\circ\text{C}$ 、或是  $120^\circ\text{C}$  進行。

【0070】 於上述步驟 1 之反應，式(I-ii)中， $R_1$  為甲基時，作為其他方法，亦可使式(I-i)之化合物與甲醛或多聚甲醛加以反應，之後使用氫化鈉或硼氫化鈉等之還原劑使該生成物加以還原。

【0071】 上述步驟 1 之反應， $R_1$  為醯基等時，能夠在親核性醯基取代反應的條件下進行。此時，X 較佳為 Cl、Br 或 I 等之鹵素、甲氧基或乙氧基等之烷氧基、羧酸基（ $-\text{OCO-R}$ ）、或是疊氮基（ $-\text{N}_3$ ）。該反應能夠在  $\text{K}_2\text{CO}_3$  或三乙胺等之鹼的存在下進行。該反應亦可在 HCl 等之酸性條件下進行。該反應能夠在二氯甲烷、氯仿、或是 N,N-二甲基甲醯胺等之惰性溶劑中進行。該反應並沒有限制，可在  $0^\circ\text{C}$ （冰浴下）～回流溫度進行。

【0072】 於上述步驟 1 之反應前，若有必要，可將各化合物以適當的保護基保護後進行。 $R_1$ 、 $R_3 \sim R_5$  的任何 1 個以上具有羥基或是胺基時，將該羥基或是胺基以適當的保護基保護為佳。若舉出羥基或是胺基之保護基的例子，有甲基以及乙基等之烷基、苄基、三級丁基二甲基矽烷基（ $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{t-C}_4\text{H}_9)$ ）、三級丁氧基羰基（Boc： $-\text{COO}-(\text{t-C}_4\text{H}_9)$ ）、甲氧基甲基（ $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ）以及乙氧基甲基（ $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ）等。去保護，對於所屬技術領域中具有通常知識者能夠以公知的方法來進行。

【0073】 例如， $R_4$  以及  $R_5$  的任何一方或是雙方為 OH 時，如流程圖 3 的步驟 2~4 所示，亦可由式(I-i)之化合物合成式(I-i)保護體 1，並與  $R_1X$  加以反應，之後藉由去保護而合成式(I-ii)之化合物。於流程圖 3 所示之步驟 2，是僅  $R_4$  為 OH 時的步驟。僅  $R_5$  為 OH 時，或是  $R_4$  以及  $R_5$  雙方為 OH 時亦同樣地能夠合成保護體，此若為所屬技術領域中具有通常知識者應該能夠輕易理解。該保護體，能夠藉由使式(I-i)之化合物與三級丁基二甲基氯矽烷加以反應而獲得。該反應亦可使用咪唑等之鹼。該反應在氮或是氬等之惰性氣體氣氛下進行為佳。又，該反應通常在二甲亞砒等之惰性溶劑下進行。該反應之溫度以室溫為佳。

【0074】 製造了式(I-i)保護體 1 後，藉由與  $R_1X$  加以反應，能夠製造式(I-ii)保護體（步驟 3）。該反應以與上述步驟 1 同樣之反應條件即可。之後，藉由將式(I-ii)保護體去保護，能夠獲得  $R_4$  以及  $R_5$  的任何一方或是雙方為 OH 亦即式(I-ii)之化

合物。該去保護，能夠使用鹽酸等之酸、或使用四正丁基氟化銨水合物等之氟化物離子來進行。

【0075】 又例如， $R_4$  以及  $R_5$  的任何一方或是雙方為胺烷基時，如流程圖 3 之步驟 5~7 所示，亦可由式(I-i)之化合物合成式(I-i)保護體 2，並與  $R_1X$  加以反應，之後藉由去保護而合成式(I-ii)之化合物。於流程圖 3 所示之步驟 5，是僅  $R_4$  為胺烷基時的步驟。僅  $R_5$  為胺烷基時，或是  $R_4$  以及  $R_5$  為胺烷基時亦同樣地能夠合成保護體，此若為所屬技術領域中具有通常知識者應該能夠輕易理解。該保護體，能夠藉由使式(I-i)之化合物與二碳酸三級丁酯加以反應而獲得。

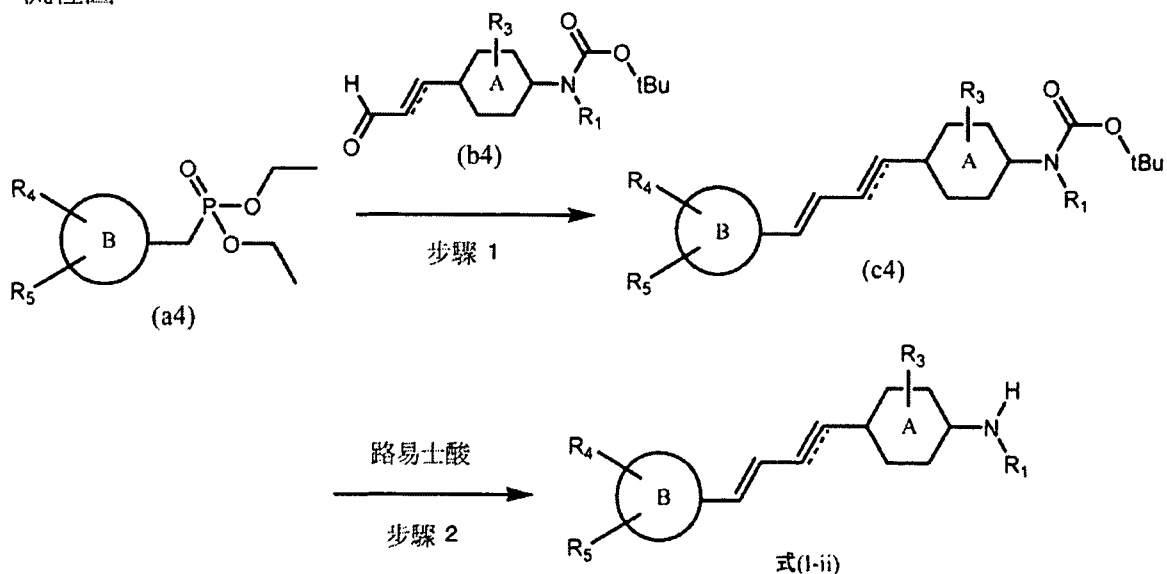
【0076】 流程圖 3 中， $R_1X$  為  $^{11}CH_3-X$  等之 [ $^{11}C$ ] 烷基-X 時，能夠導入  $-^{11}CH_3$  等之 [ $^{11}C$ ] 烷基。

【0077】

(合成例 4)

$R_1$  並非氫，而  $R_2$  為氫的本發明之式(I)之化合物可依照下列流程圖 4 來製造。

流程圖 4



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

≡

為前述式(I)之化合物中所定義者，惟 R<sub>1</sub> 並非氫。

**【0078】** 本發明之化合物的製造方法包含步驟 2，其係使化合物(c3)與路易士酸加以反應，而獲得式(I-ii)之化合物(式(I)中，R<sub>1</sub> ≠ H 以及 R<sub>2</sub> = H 之化合物)。並且能夠包含步驟 3，其係藉由還原後，與 R<sub>2</sub>X 加以反應，而獲得式(I-iii)之化合物(式(I)中，R<sub>1</sub> 以及 R<sub>2</sub> ≠ H 之化合物)。又，本發明之化合物的製造方法，亦可包含步驟 1，其係在步驟 2 之前，進一步使化合物(a3)與化合物(b3)加以偶合，而獲得化合物(c3)。

**【0079】** 上述步驟 1 之反應，能夠在維蒂希反應的條件下進行。該反應能夠在氫或是氮等之惰性氣體氣氛下進行。該反應，較佳為使用氫化鈉、甲醇鈉、或是乙醇鈉等之鹼。該反應，較佳為在四氫呋喃(THF)或是 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)等之惰性溶劑中進行。該反應之溫度並沒有限制，可設定在 0 °C (冰浴下) ~ 室溫的範圍內。

**【0080】** 上述步驟 2 之反應是在 Boc (三級丁氧基羰基) 之去保護條件下進行。路易士酸較佳為 BBr<sub>3</sub>。該反應能夠在氫或是氮等之惰性氣體氣氛下進行。該反應能夠在二氯甲烷或是氯仿等之惰性溶劑中進行。該反應之溫度能夠設定在室溫。

**【0081】** 上述步驟 1 以及/或是步驟 2 之反應前，若有必要，可將各化合物以適當的保護基保護後進行。R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>~R<sub>5</sub> 的任何 1 個以上具有羥基或是胺基時，將該羥基或是胺基以適當的保護基保護為佳。若舉出羥基或是胺基之保護基的例子，

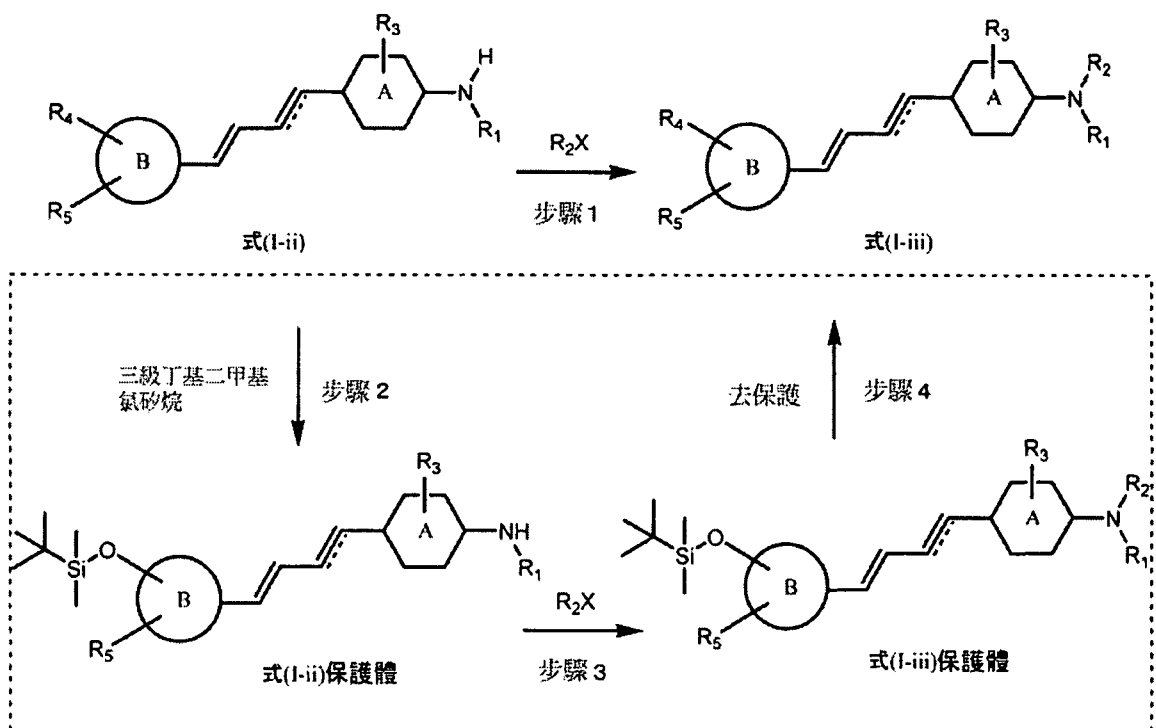
有甲基以及乙基等之烷基、苄基、三級丁基二甲基矽烷基（ $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{t-C}_4\text{H}_9)$ ）、三級丁氧基羰基（Boc： $-\text{COO}-(\text{t-C}_4\text{H}_9)$ ）、甲氧基甲基（ $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ）以及乙氧基甲基（ $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ）等。去保護，對於所屬技術領域中具有通常知識者能夠於適當的步驟中以公知的方法來進行。

## 【0082】

（合成例 5）

$\text{R}_1$  以及  $\text{R}_2$  並非氫的本發明之式(I)之化合物可依照下列流程圖 5 來製造。

流程圖 5



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

≡

為前述式(I)之化合物中所定義者，惟  $\text{R}_1$  以及  $\text{R}_2$  並非氫，X 為脫離基，例如為 Cl、Br 或是 I 等之鹵素；甲氧基或是乙氧



基等之烷氧基；三氟甲磺酸基（ $-\text{OSO}_2\text{-CF}_3$ ）；羧酸基（ $-\text{OCO-R}$ ）；或是疊氮基（ $-\text{N}_3$ ）。

【0083】 為起始物質亦即式(I-ii)之化合物，能夠依照上述流程圖 3 或是 4 來合成。參照上述流程圖 5，本發明之化合物的製造方法能夠包含步驟 1，其係藉由使式(I-ii)之化合物與  $\text{R}_2\text{X}$  加以反應，而獲得式(I-iii)之化合物（式(I)中， $\text{R}_1$  以及  $\text{R}_2 \neq \text{H}$  之化合物）。 $\text{R}_1$  與  $\text{R}_2$  為相同基時，於上述流程圖 3 或是 4 中，亦能夠由式(I-i)之化合物直接合成式(I-iii)之化合物。

● 【0084】 流程圖 5 的步驟 1 之反應與上述流程圖 3 的步驟 1 之反應相同，為胺基的烷基化、烯基化、醯基化或是羧烷基化。流程圖 5 的步驟 1，能夠以與上述流程圖 3 的步驟 1 相同條件下進行。

● 【0085】 於上述步驟 1 之反應前，若有必要，可將各化合物以適當的保護基保護後進行。 $\text{R}_1 \sim \text{R}_5$  的任何 1 個以上具有羥基或是胺基時，將該羥基或是胺基以適當的保護基保護為佳。若舉出羥基或是胺基之保護基的例子，有甲基以及乙基等之烷基、苄基、三級丁基二甲基矽烷基（ $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{t-C}_4\text{H}_9)$ ）、三級丁氧基羰基（Boc： $-\text{COO}-(\text{t-C}_4\text{H}_9)$ ）、甲氧基甲基（ $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ）以及乙氧基甲基（ $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ）等。去保護，對於所屬技術領域中具有通常知識者能夠以公知的方法來進行。

【0086】 例如， $\text{R}_4$  以及  $\text{R}_5$  的任何一方或是雙方為 OH 時，如流程圖 4 的步驟 2 所示，亦可製造式(I-ii)保護體。如流程圖 4 所示之步驟 2，是僅  $\text{R}_4$  為 OH 時的步驟。該保護體，能夠藉

由使式(I-ii)之化合物與三級丁基二甲基氯矽烷加以反應而獲得。該反應亦可使用咪唑等之鹼。該反應在氮或是氬等之惰性氣體氣氛下進行為佳。又，該反應通常在二甲亞碲等之惰性溶劑下進行。該反應之溫度以室溫為佳。R<sub>4</sub>並非 OH 而 R<sub>5</sub>為 OH 時，或是 R<sub>4</sub> 以及 R<sub>5</sub> 為 OH 時，亦同樣地能夠合成保護體，此若為所屬技術領域中具有通常知識者應該能夠輕易理解。

【0087】 製造了式(I-ii)保護體後，藉由與 R<sub>1</sub>X 加以反應，能夠製造式(I-iii)保護體（步驟 3）。該反應以與上述步驟 1 同樣之反應條件即可。之後，藉由將式(I-ii)保護體去保護，能夠獲得 R<sub>4</sub> 以及 R<sub>5</sub> 的任何一方或是雙方為 OH 亦即式(I-iii)之化合物。該去保護，能夠使用鹽酸等之酸或是氟化物離子來進行。

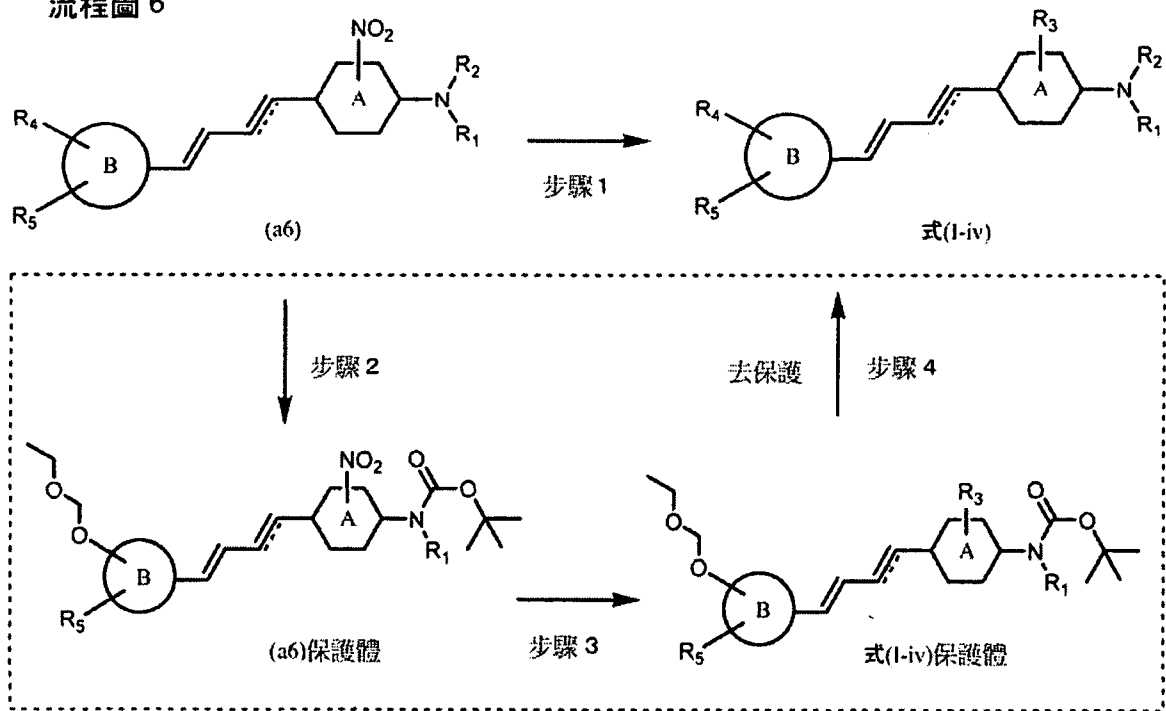
【0088】 上述步驟 1 中，R<sub>2</sub>X 為 <sup>11</sup>CH<sub>3</sub>-X 等之 [<sup>11</sup>C]烷基-X 時，能夠導入 -<sup>11</sup>CH<sub>3</sub> 等之 [<sup>11</sup>C]烷基的放射性同位素。

【0089】

（合成例 6）

R<sub>3</sub> 為鹵素的本發明之式(I)之化合物可依照下列流程圖 6 來製造。

流程圖 6



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

====

為前述式(I)之化合物中所定義者，惟  $\text{R}_3$  為鹵素，特別是為 F。根據流程圖 6 的方法，能夠導入  $^{18}\text{F}$  的放射性導體。

**【0090】** 於上述步驟 1 之反應前，若有必要，可將各化合物以適當的保護基保護後進行。 $\text{R}_1 \sim \text{R}_5$  的任何 1 個以上具有羥基或是胺基時，將該羥基或是胺基以適當的保護基保護為佳。若舉出羥基或是胺基之保護基的例子，有甲基以及乙基等之烷基、苄基、三級丁基二甲基矽烷基 ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{t-C}_4\text{H}_9)$ )、三級丁氧基羰基 (Boc:  $-\text{COO}-(\text{t-C}_4\text{H}_9)$ )、甲氧基甲基 ( $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ) 以及乙氧基甲基 ( $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) 等。去保護，對於所屬技術領域中具有通常知識者能夠以公知的方法來進行。

**【0091】** 例如，如步驟 2 所示， $\text{R}_1$  以及  $\text{R}_2$  的任何一方、或是雙方為氫時，較佳為在步驟 1 之反應前，以三級丁氧基羰基

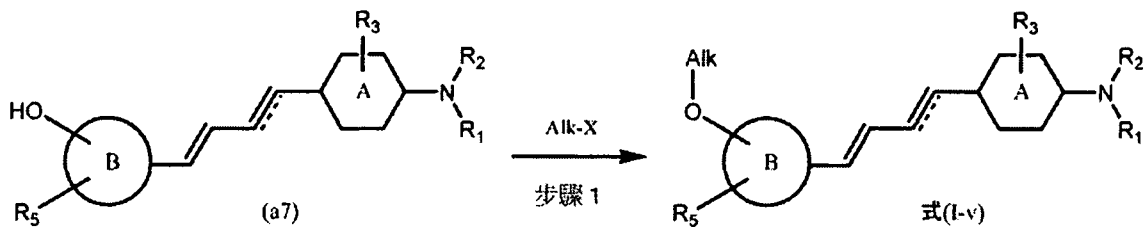
(Boc:  $-\text{COO}-(t\text{-C}_4\text{H}_9)$ ) 等之保護基保護。又,  $\text{R}_4$  以及  $\text{R}_5$  的任何一方或是雙方為 OH 時, 較佳為在步驟 1 之反應前, 以乙氧基甲基 ( $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) 保護。

**【0092】**

(合成例 7)

$\text{R}_4$  為烷氧基, 本發明之式(I)之化合物亦可依照下列流程圖 7 來製造。

流程圖 7



上述式中, A、B、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_3$ 、 $\text{R}_5$  以及

≡≡≡

為前述式(I)之化合物中所定義者, Alk 意指烷基, 且 X 意指脫離基。

**【0093】** 參照上述流程圖 7, 本發明之化合物的製造方法能夠包含步驟 1, 其係藉由使化合物(a7)與 Alk-X 加以反應, 而獲得式(I-v)之化合物 (式(I)中,  $\text{R}_4$  為甲氧基之化合物)。

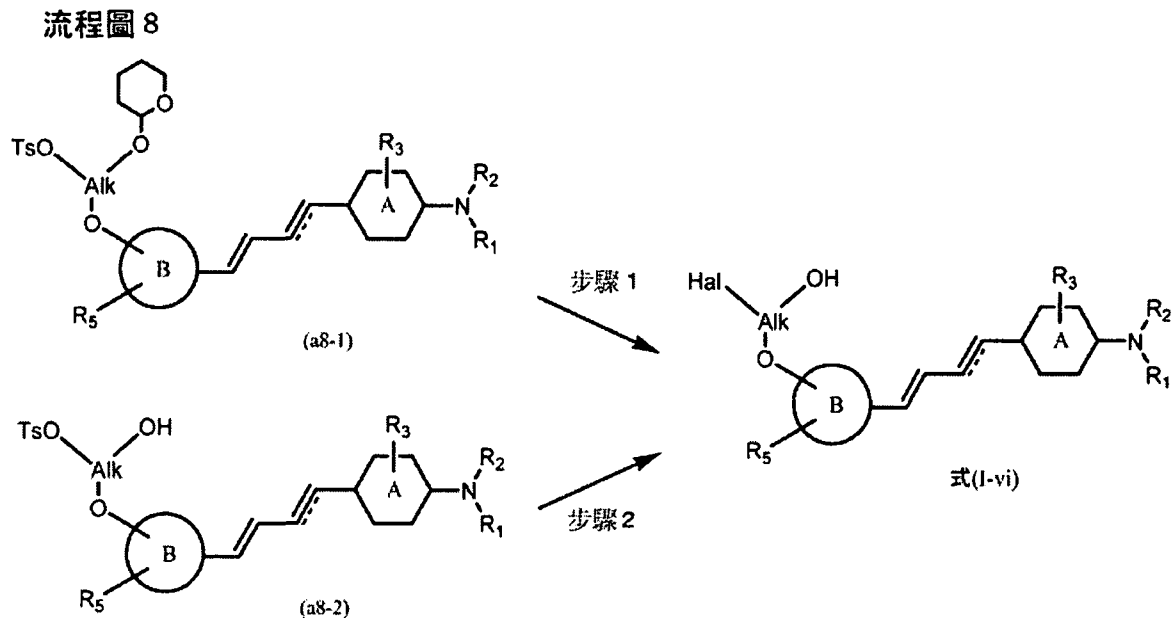
**【0094】** 於上述步驟 1 之反應前, 若有必要, 可將各化合物以適當的保護基保護後進行。 $\text{R}_1 \sim \text{R}_3$  以及  $\text{R}_5$  的任何 1 個以上具有羥基或是胺基時, 將該羥基或是胺基以適當的保護基保護為佳。若舉出羥基或是胺基之保護基的例子, 有甲基以及乙基等之烷基、苄基、三級丁基二甲基矽烷基 ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(t\text{-C}_4\text{H}_9)$ )、三級丁氧基羰基 (Boc:

-COO-(t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>))、甲氧基甲基 (-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>) 以及乙氧基甲基 (-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 等。去保護，對於所屬技術領域中具有通常知識者能夠以公知的方法來進行。

【0095】 Alk-X 為 <sup>11</sup>CH<sub>3</sub>-X 等之 [<sup>11</sup>C]烷基-X 時，能夠導入 -<sup>11</sup>CH<sub>3</sub> 等之 [<sup>11</sup>C]烷基的放射性同位素。

【0096】 (合成例 8)

R<sub>4</sub> 為鹵羥烷氧基的本發明之式(I)之化合物，亦可依照下列流程圖 8 來製造。



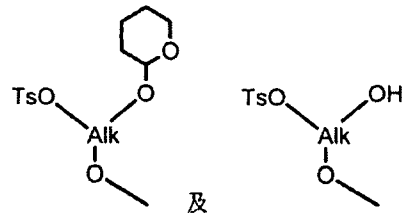
上述式中，A、B、R<sub>1</sub>~R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub> 以及

≡≡≡

為前述式(I)之化合物中所定義者，Alk 意指烷基，TsO 意指甲苯磺酸基 (p-H<sub>3</sub>C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>-O-)，Hal 意指鹵素，特別是指 F。

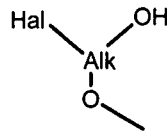
【0097】 參照上述流程圖 8，本發明之化合物的製造方法能夠包含步驟 1，其係藉由使化合物(a8-1)或是(a8-2)加以反應，而獲得式(I-v)之化合物（式(I)中，R<sub>4</sub> 為甲氧基之化合物）。

【0098】 上述化合物(a8-1)以及(a8-2)中，



各別意指-O-烷基（烷氧基）的碳原子之任一位置上鍵結了 TsO-與-O-2-四氫吡喃基之基，以及-O-烷基（烷氧基）的碳原子之任一位置上鍵結了 TsO-與 OH 之基。例如意指 -O-CH<sub>2</sub>CH(-O-2-四氫吡喃基)(-CH<sub>2</sub>-OTs) 或 -O-CH<sub>2</sub>CH(-OH)(-CH<sub>2</sub>-OTs)、以及 -O-CH(-O-2-四氫吡喃基)(-CH<sub>2</sub>-OTs)或 -O-CH(-CH<sub>2</sub>-OH)(-CH<sub>2</sub>-OTs)等。

【0099】 同樣地，上述式中，



意指-O-烷基（烷氧基）的碳原子之任一位置上，鍵結了 Hal 以及 OH 之基，亦即意指鹵羥烷氧基。

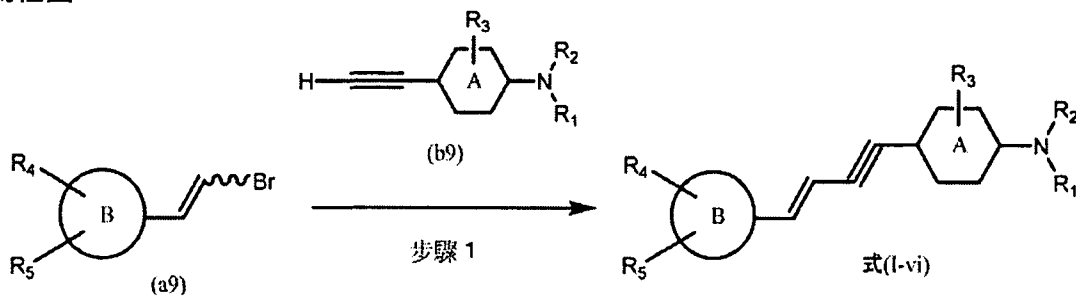
【0100】

（合成例 9）



為三鍵，本發明之式(I)之化合物亦可依照下列流程圖 8 來製造。

流程圖 9



上述式中，A、B 以及  $R_1 \sim R_5$  為前述式(I)之化合物中所定義者。

【0101】 參照上述流程圖 8，本發明之化合物的製造方法能夠包含步驟 1，其係藉由使化合物(a9)與化合物(b9)加以偶合，而獲得式(I-vi)之化合物（式(I)中，



為三鍵之化合物)。

【0102】 上述步驟 1 之反應是在菌頭偶合反應(Sonogashira coupling reaction)之條件下進行。該反應能夠使用碘化亞銅等之銅觸媒、二氫雙(三苯膦)鈀等之鈀觸媒以及三乙胺等之鹼來進行。該反應之溫度為  $25 \sim 120^\circ\text{C}$ ，較佳為  $50 \sim 100^\circ\text{C}$ ，最佳為  $70^\circ\text{C}$ 。

【0103】 於上述步驟 1 之反應前，若有必要，可將各化合物以適當的保護基保護後進行。 $R_1 \sim R_5$  的任何 1 個以上具有羥基或是胺基時，將該羥基或是胺基以適當的保護基保護為佳。若舉出羥基或是胺基之保護基的例子，有甲基以及乙基等之烷基、苄基、三級丁基二甲基矽烷基 ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{t-C}_4\text{H}_9)$ )、三級丁氧基羰基 (Boc： $-\text{COO}-(\text{t-C}_4\text{H}_9)$ )、甲氧基甲基 ( $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ) 以及乙氧基甲基 ( $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) 等。去保護，對於所屬技術領域中具有通常知識者能夠以公知的方法來進行。

【0104】

(4.中間產物)

本發明提供用以合成本發明之式(I)之化合物的中間產

物。該中間產物較佳為選自由下列所成群組。

前述流程圖 2 中的式(I-i) (式中,  $R_4$  為羥基。);

前述流程圖 3 中的式(I-ii)、式(I-i)保護體 1、式(I-i)保護體 2;

前述流程圖 5 中的式(I-ii)保護體;

前述流程圖 6 中的(a6)以及(a6)保護體;

前述流程圖 7 中的(a7)保護體;

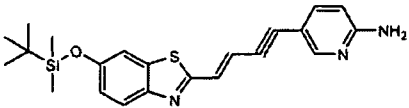
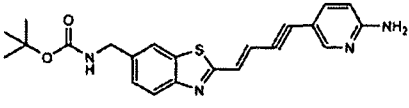
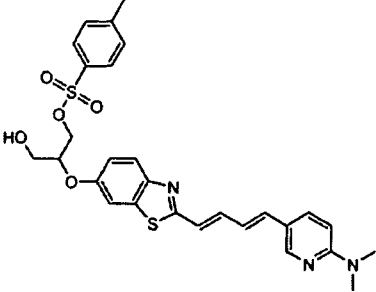
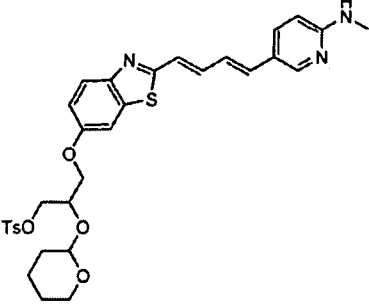
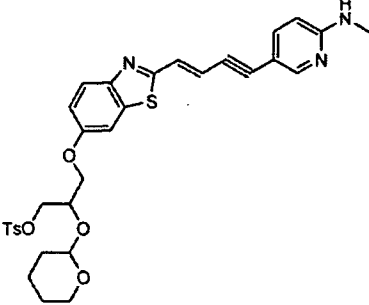
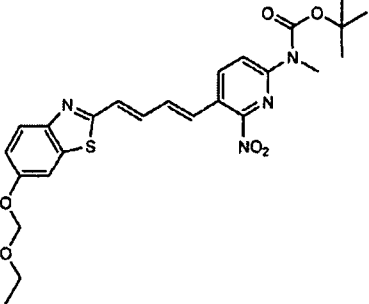
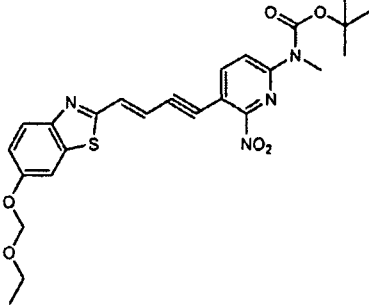
前述流程圖 8 中的(a8-1)以及(a8-2)。

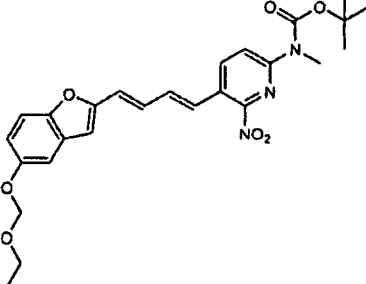
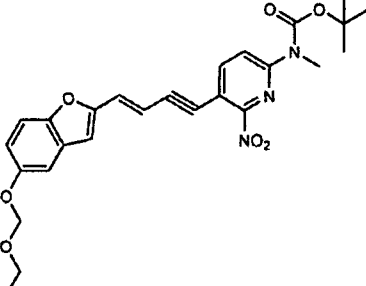
【0105】 一實施態樣中, 本發明提供用以合成本發明之式(I)之化合物的中間產物, 其選自由下列所成群組。

[表 2]

名稱		化合物名	結構式	合成實施例
(pre2)	PBB2 之合成中間產物	2-((1E,3E)-4-(4-胺基苯基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-醇		30
(pre3)	PBB3 之合成中間產物	5-((1E,3E)-4-(6-(三級丁基二甲基矽氧基)苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)吡啶-2-胺		31
(pre6)	mPBB5 之合成中間產物	2-((1E,3E)-4-(4-(二甲基胺基)苯基)丁-1,3-二烯基)-3-乙基-6-羥基苯并[d]噻唑-3-鎊		32
(pre7)	PBB2.1 之合成中間產物	(E)-2-(4-(4-(甲基胺基)苯基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇		7
(pre8)	PBB2.2 之合成中間產物	(E)-2-(4-(4-胺基苯基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇		8



(pre11)	PBB3.2 之合成中間產物	(E)-5-(4-(6-(三級丁基二甲基矽氧基)苯并[d]噻唑-2-基)丁-3-烯-1-炔基)吡啶-2-胺		34
(pre12)	PBB3.2N 之合成中間產物	(E)-三級丁基 (2-(4-(6-氨基吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-基)胺甲酸甲酯		34
	F0-PBB3 類似物之合成中間產物	2-(2-(((1E,3E)-4-(6-(二甲基胺基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)-2-羥基甲基-乙基-4-甲基苯磺酸酯		35-1
(pre21)	F0-PBB3 之合成中間產物	3-(2-(((1E,3E)-4-(6-(甲基胺基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)-2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基 4-甲基苯磺酸酯		35-2
(pre22)	F0-PBB3.2 之合成中間產物	(E)-3-(2-(4-(6-(甲基胺基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)-2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基 4-甲基苯磺酸酯		36
(pre23)	F1-PBB3 之合成中間產物	三級丁基 5-(((1E,3E)-4-(6-(乙氧基甲氧基)苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)-6-硝基吡啶-2-基(甲基)胺甲酸酯		37
(pre24)	F1-PBB3.2 之合成中間產物	(E)-三級丁基 5-(4-(6-(乙氧基甲氧基)苯并[d]噻唑-2-基)丁-3-烯-1-炔基)-6-硝基吡啶-2-基(甲基)胺甲酸酯		38

(pre25)	F1-PBBf3 之合成中間產物	三級丁基 5-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i> )-4-(5-(乙氧基甲氧基)苯并呋喃-2-基)丁-1,3-二烯基)-6-硝基吡啶-2-基(甲基)胺甲酸酯		39
(pre26)	F1-PBBf3.2 之合成中間產物	(E)-三級丁基 5-(4-(5-(乙氧基甲氧基)苯并呋喃-2-基)丁-3-烯-1-炔基)-6-硝基吡啶-2-基(甲基)胺甲酸酯		40

較佳為，本發明之中間產物用於合成經放射性同位素標識的本發明之式(I)之化合物。

#### 【0106】

##### (5.組成物)

本發明提供一種 Tau 成像用組成物，其包含式(I)之化合物或是其可容許作為醫藥品的鹽或溶劑合物。又，該成像包含試管內 (*in vitro*)、活體外 (*ex vivo*)、以及活體內 (*in vivo*) 成像。該組成物能夠包含可容許作為醫藥品的擔體。若舉出該可容許作為醫藥品的擔體之例子，則有水、食鹽水、生理食鹽水或是磷酸緩衝食鹽水 (PBS)、氯化鈉注射液、林格氏注射液、等張性葡萄糖注射液、無菌水注射液、葡萄糖以及乳酸林格氏注射液等。

【0107】 式(I)之化合物以及可容許作為醫藥品的擔體之含量並無特別限制，此等是根據所使用化合物的種類；受投予哺乳動物的年齡、體重、健康狀態、性別以及飲食內容；投予的次數以及投予途徑；治療期間；同時所使用的其他藥劑等

各種要素來決定。可容許作為醫藥品的擔體之含量可設定在本發明組成物之 1~99 重量%的量。本發明之組成物，以能夠投予 0.01 mg/kg~5 mg/kg，或是 0.05 mg/kg~3 mg/kg，較佳為 0.1 mg/kg~1 mg/kg 的量之方式來製備式(I)之化合物為佳。

**【0108】**

(6.本發明之化合物的使用方法)

本發明之化合物，能夠作為用於 Tau 成像之分子探針而使用，亦即作為用於對哺乳動物之腦內所蓄積的 Tau 蛋白質進行成像之分子探針而使用。因此，本發明提供一種 Tau 成像方法，其包含對哺乳動物投予式(I)之化合物或是其可容許作為醫藥品的鹽或溶劑合物。其他實施態樣中，本發明提供一種 Tau 成像方法，其包含(a) 對哺乳動物投予有效劑量之式(I)之化合物或是其可容許作為醫藥品的鹽或溶劑合物的步驟，以及(b) 將該哺乳動物的腦進行成像的步驟。

**【0109】** 哺乳動物，例如包含人類、大鼠、小鼠、兔子、天竺鼠、倉鼠、猴子、狗、雪貂或是迷你豬等。哺乳動物為人類為佳。投予方法並沒有特別限制，例如有非經口投予、靜脈內投予、或是腹腔內投予。較佳為靜脈內投予或是腹腔內投予。最佳為靜脈內投予。投予量較佳為 0.01 mg/kg~5 mg/kg，0.05 mg/kg~3 mg/kg，或是 0.1 mg/kg~1 mg/kg，最佳為 0.1 mg/kg~1 mg/kg。

**【0110】** 該成像能藉由正子放射斷層攝影法 (Positron Emission Tomography, PET)、螢光顯微鏡測定法、多光子成像法、雙光子成像法、近紅外線螢光成像法、自動放射線攝

影法以及單光子放射電腦斷層攝影法 (Single photon emission computed tomography, SPECT) 等分子成像方法來進行。又，該成像包含試管內、活體外、以及活體內成像。

**【0111】** 一實施態樣中，本發明提供一種由腦內的 Tau 蛋白質之蓄積所引起的疾病之診斷用組成物，其包含式(I)之化合物或是其可容許作為醫藥品的鹽或溶劑合物。其他實施態樣中，本發明提供一種由 Tau 蛋白質之蓄積所引起的疾病之診斷方法，其包含對哺乳動物投予式(I)之化合物或是其可容許作為醫藥品的鹽或溶劑合物。

**【0112】** 由 Tau 蛋白質之蓄積所引起的疾病，例如有阿茲海默症、非阿茲海默型 Tau 病變 (包含額顳葉退化症) 或是其他的 Tau 病變陽性神經退化性疾病等。具體而言，由 Tau 蛋白質之蓄積所引起的疾病，除了阿茲海默症以外，還有進行性核上眼神經麻痺症 (PSP)、尼曼匹克症、皮質基底核退化症 (CBD)、額顳葉退化症 (FTLD)、因第 17 對染色體異常導致的額顳葉型失智症伴隨巴金森症 (FTDP-17)、嗜銀顆粒症 (AGD)、拳擊手型失智症 (dementia pugilistica)、關島的複合型巴金森失智症 (Parkinson-dementia complex of Guam) 或是顯性神經原纖維纏結失智症 (tangle-predominant dementia) 等。

**【0113】** 其他實施態樣中，本發明提供一種由 Tau 蛋白質之蓄積所引起的疾病之診斷方法，其包含(a) 對哺乳動物投予有效劑量的式(I)之化合物或是其可容許作為醫藥品的鹽或是溶劑合物的步驟，以及(b) 將該哺乳動物的腦進行成像的步驟。

其他實施態樣中，前述方法進一步包含(c) 將該哺乳動物的腦影像與正常哺乳動物的影像做比較的步驟。本發明之化合物的螢光強度以及/或是放射線強度，與正常哺乳動物的影像比較而有增加的情況，則顯示由 Tau 蛋白質之蓄積所引起的疾病正在發病，或是有其發病的危險性。

【0114】 進一步在其他實施態樣中，本發明提供式(I)之化合物或是其可容許作為醫藥品的鹽或溶劑化合物的用途，其用以製造 Tau 成像用組成物。進一步在其他實施態樣中，本發明提供式(I)之化合物或是其可容許作為醫藥品的鹽或溶劑化合物的用途，其用以製造阿茲海默症、額顳葉退化症、失智症、或是其他神經退化性 Tau 病變等疾病之診斷用組成物。

【0115】 一實施態樣中，本發明提供一種由腦內的 Tau 蛋白質之蓄積所引起的疾病或是症狀的治療或是預防用化合物之篩選方法，其包含(a) 對具有由 Tau 蛋白質之蓄積所引起的疾病或是症狀的哺乳動物投予該疾病或是症狀的治療或是預防用之候補化合物的步驟，(b) 對該哺乳動物投予有效劑量的式(I)之化合物或是其可容許作為醫藥品的鹽的步驟，以及(c) 將該哺乳動物的腦進行成像的步驟。

【0116】 前述篩選方法，可進一步包含(d-1) 將該哺乳動物的腦影像，與投予該候補化合物前的影像做比較的步驟。投予該候補化合物後，本發明之化合物的螢光強度以及/或是放射線強度，與投予該候補化合物前的影像比較而有減少的情況，則顯示該候補化合物作為該疾病或是症狀的治療用化合物為有用。或者，前述方法，可包含(d-2) 將該哺乳動物的腦

影像，與其他正常的哺乳動物的影像做比較的步驟。投予該候補化合物後，本發明之化合物的螢光強度以及/或是放射線強度，與正常的哺乳動物的影像比較而為同等時，則顯示該候補化合物作為該疾病或是症狀的治療用化合物為有用。

[實施例]

【0117】

(7.實施例)

於以下記載本發明之實施例。該實施例係用以加強理解關於本發明之申請專利範圍而記載，並非意圖來限定本發明之申請專利範圍。

【0118】

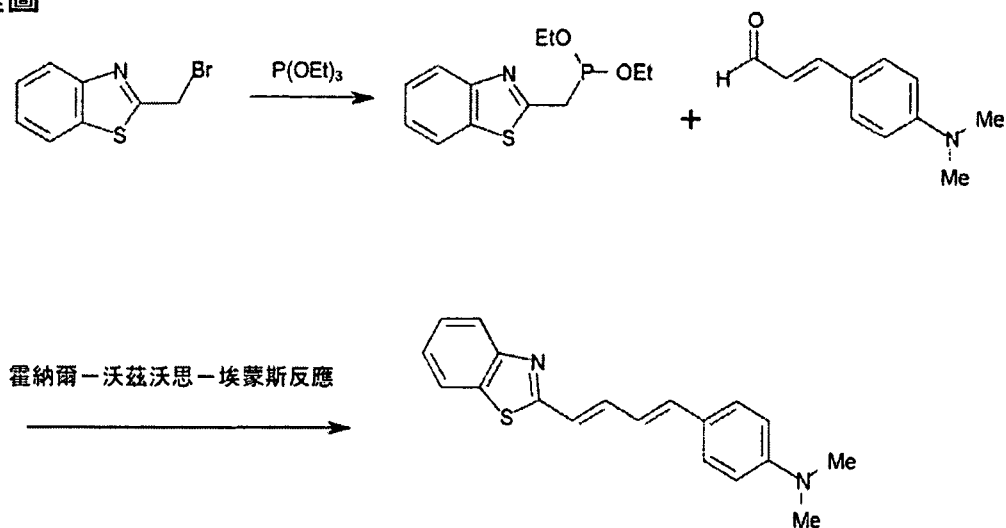
(本發明之化合物的合成)

(合成實施例 1)

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

依照下列合成流程圖合成 PBB1。

合成流程圖



【0119】 將 2-(溴甲基)苯并噻唑 (和光代碼；Alfa Aesar，

H26120) 與亞磷酸三甲酯 (和光代碼 ; 200-09082、204-09085) 加以反應, 再將所得生成物與對(二甲基胺基)肉桂醛 (和光代碼 ; 045-16441、041-16443、043-16442) 加以反應而獲得目的化合物。

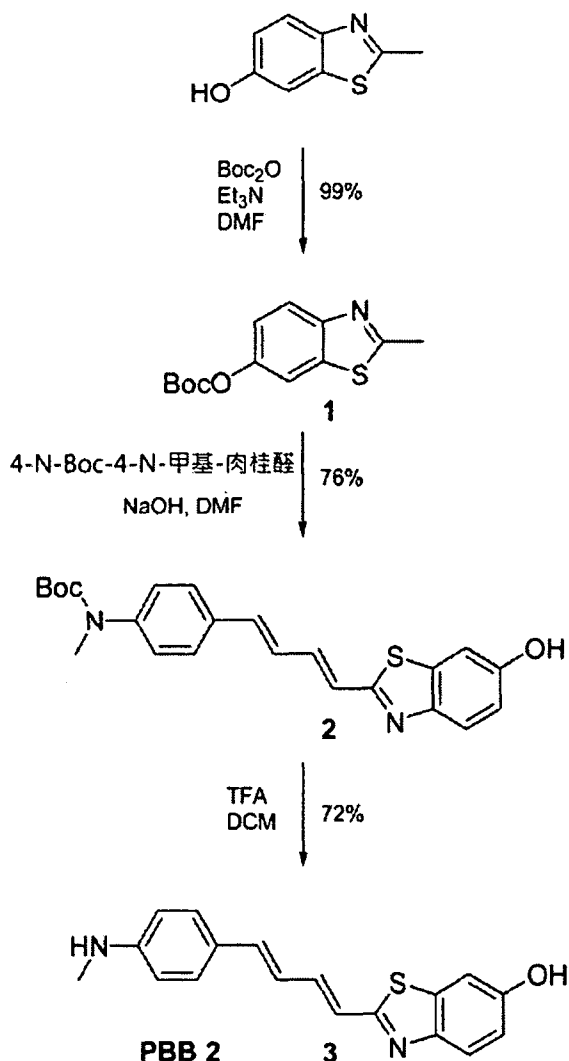
PBB1 :  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.04 (d,  $J=7.80$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J=7.80$  Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J=7.80$  Hz, 7.80 Hz, 1H), 7.36-7.43 (m, 4H), 6.89-6.98 (m, 3H), 6.72 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 2.96 (s, 6H)

● **【0120】** (合成實施例 2)

(2-((1E,3E)-4-(4-(甲基胺基)苯基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻啶-6-醇 (PBB2) 的合成)

依照下列合成流程圖合成 PBB2。

## 合成流程圖



## 【0121】

(步驟 1: 羧酸三級丁酯 2-甲基-苯并噻唑-6-基酯 (1)的合成)

在 2-甲基-苯并噻唑-6-醇(3.27g, 19.8mmol)的無水二甲基甲醯胺(150ml)溶液中，加入三乙胺(6.58ml, 47.5mmol)、以及二碳酸二-三級丁酯(10.8g, 49.5mmol)的無水二甲基甲醯胺(48ml)溶液。將反應混合物攪拌 16 小時。將反應混合物濃縮，以管柱層析將殘渣精製(乙酸乙酯/己烷= 1:3)。以 99%(5.23g)的產率獲得作為淡褐色固體的期望生成物。



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.91 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 7.66 (d,  $J=2.3$  Hz, 1 H), 7.25 (dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz, 1H), 2.82 (s, 3 H), 1.57 (s, 9 H)

## 【0122】

(步驟 2：羧酸 2-{4-[4-(三級丁氧基羰基-甲基-胺基)-苯基]-丁-1,3-二烯基}-苯并噻唑-6-基酯三級丁基酯 (2)的合成)

在羧酸三級丁基酯 2-甲基-苯并噻唑-6-基酯 (1) (947mg, 3.57mmol)的二甲基甲醯胺(15ml)溶液中，加入微粉狀的氫氧化鈉(892mg, 22.3mmol)。將溶液攪拌 10 分鐘，之後滴下添加 4-N-Boc-4-N-甲基-肉桂醛(933mg, 3.57mmol)的二甲基甲醯胺(6.2ml)溶液。將反應混合物攪拌 3.5 小時。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，並用水洗淨。將水相用乙酸乙酯萃取 5 次。將合併起來的乙酸乙酯相用硫酸鈉乾燥並且濃縮。以管柱層析將殘渣精製(乙酸乙酯/己烷=1:3→1:2)。以 76%(1.12g)的產率獲得作為鮮黃色固體的期望生成物。

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

(另外，4-N-Boc-4-N-甲基-肉桂醛是依照日本公開專利公報第 2007-106755 號所記載的方法來合成。)

## 【0123】

(步驟 3：2-[4-(4-甲基胺基-苯基)-丁-1,3-二烯基]-苯并噻唑

-6-醇 (3)的合成)

將羧酸 2-{4-[4-(三級丁氧基羰基-甲基-胺基)-苯基]-丁-1,3-二烯基}-苯并噻唑-6-基酯三級丁基酯 (2)(1.07g, 26.3mmol)，於二氯甲烷(15.8ml)中漿化。加入三氟乙酸(15.8ml)，將紅色溶液攪拌 2 小時。將反應混合物濃縮，並將殘渣溶解於水。藉由添加飽和碳酸氫鈉溶液來中和溶液。生成物沈澱，將此用水洗淨 3 次，用乙醚洗淨 3 次。以 72%(587mg)的產率獲得作為紅茶色固體的期望生成物。

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

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

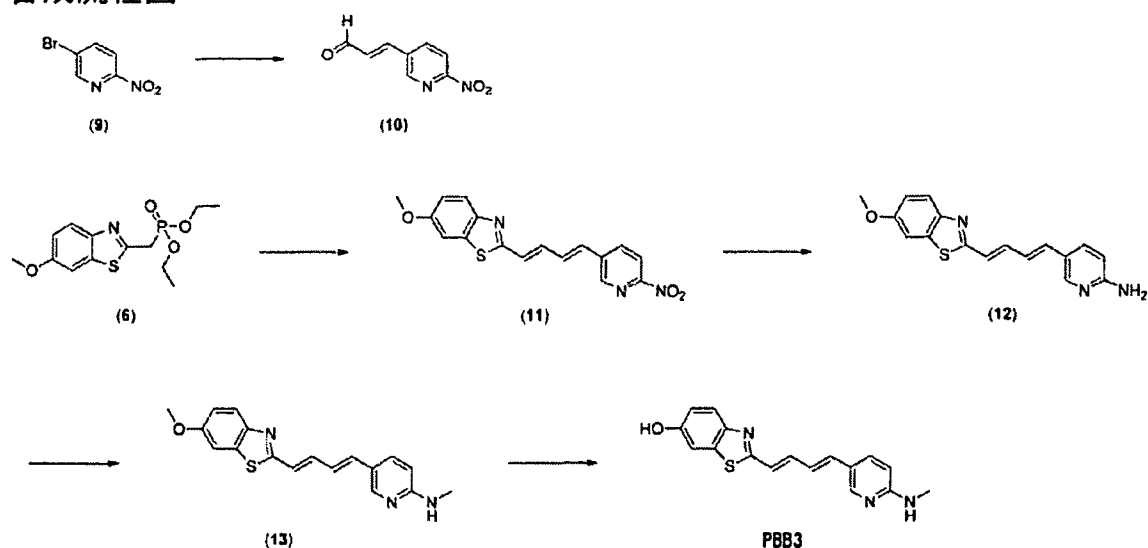
【0124】

(合成實施例 3)

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

依照下列合成流程圖合成 PBB3。

## 合成流程圖



## 【0125】

(步驟 1：化合物 (10) 的合成)

氫氣氛下，在化合物 (9) (30.45g, 150.0mmol) 的 N,N-二甲基甲醯胺溶液 (450 mL) 中，加入 3,3-二乙氧基-1-丙烯 (58.58g, 450.0mmol)、氯化鉀 (11.18g, 150.0mmol)、四丁基乙酸銨 (13.57g, 45.0mmol)、碳酸鉀 (31.10g, 225.0mmol) 以及乙酸鈣 (1.68g, 7.5mmol) 並昇溫至 100°C，且攪拌過夜。過濾反應液，加入乙酸乙酯以及 1N 鹽酸並攪拌。於反應液加入碳酸氫鈉水溶液來中和，用乙酸乙酯萃取有機層。用硫酸鈉酐乾燥後，在減壓下將溶劑餾去。藉由以管柱層析 (展開劑：氯仿) 將殘渣精製而獲得標題化合物 (10) 3.31g。

## 【0126】

(步驟 2：化合物 (11) 的合成)

氫氣氛下，將化合物 (6) (5.98g, 18.96mmol) 的四氫呋喃溶液 (166mL) 冰浴後，添加氫化鈉 (60% 油，758mg, 18.96mmol)。將反應液昇溫至室溫，攪拌 30 分鐘後添加化合

物(10)(2.94g, 16.50mmol)。原料消失後，將反應液加到水中攪拌，濾取沈澱物。在過濾物中加入甲苯，將溶劑在減壓下餾去，並用甲苯懸浮洗淨。藉由濾取沈澱物並在減壓下乾燥而獲得標題化合物(11) 4.06g。

**【0127】**

(步驟 3：化合物(12)的合成)

在化合物(11)(3.96g, 11.67mmol)的乙醇溶液(76mL)中，加入乙酸(76mL)、鐵(3.06g, 54.79mmol)以及 12N 鹽酸(16mL)並攪拌過夜。將反應液在冰浴下滴下至氫氧化鈉水溶液中，濾取沈澱物。在過濾物中加入甲醇，攪拌並過濾。藉由將濾液在減壓下餾去，並以管柱層析(展開劑：氯仿→氯仿/甲醇 = 20/1)將殘渣精製而獲得標題化合物(12) 1.29g。

**【0128】**

(步驟 4：化合物(13)的合成)

氫氣氛下，將化合物(12)(1284mg, 4.15mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺溶液(21mL)冰浴後，添加氫化鈉(60%油, 183mg, 4.57mmol)。將反應液昇溫至室溫，攪拌 30 分鐘後，添加碘甲烷(556mg, 3.92mmol)。將反應液加到水中攪拌，並用氯仿萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨，並用硫酸鈉酐乾燥後，將溶劑在減壓下餾去。藉由以管柱層析(展開劑：氯仿→氯仿/甲醇 = 97/3)將殘渣精製而獲得標題化合物(13) 188mg。

**【0129】**

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

氬氣氛下，將化合物（13）（184mg, 0.57mmol）的二氯甲烷溶液（2.9mL）冷卻至  $-78^{\circ}\text{C}$  後，滴下三溴化硼（1.0M 二氯甲烷溶液，2.85mL, 2.85mmol）。將反應液昇溫至室溫，攪拌過夜。將 1N 氫氧化鈉水溶液以及碳酸氫鈉在冰浴下加入到反應液中進行中和後，濾取沈澱物。將過濾物用水以及乙醚洗淨，加入甲醇攪拌後過濾。將濾液在減壓下餾去後，藉由以管柱層析（展開劑：氯仿/甲醇 = 97/3 $\rightarrow$ 19/1）將殘渣精製而獲得標題化合物 120mg。

PBB3 :  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm: 9.83 (s, 1H), 8.09(d,  $J=2.29\text{Hz}$ , 1H), 7.71(d,  $J=8.70\text{Hz}$ , 1H), 7.69 (dd,  $J=9.16\text{Hz}$ , 2.29Hz, 1H), 7.32(d,  $J=2.75\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (dd,  $J=15.57\text{Hz}$ , 10.53Hz, 1H), 6.87-7.00 (m, 3H), 6.84 (d,  $J=15.57\text{Hz}$ , 1H), 6.83 (d,  $J=15.11\text{Hz}$ , 1H), 6.48 (d,  $J=8.70\text{Hz}$ , 1H), 2.80 (d,  $J=5.04\text{Hz}$ , 3H)

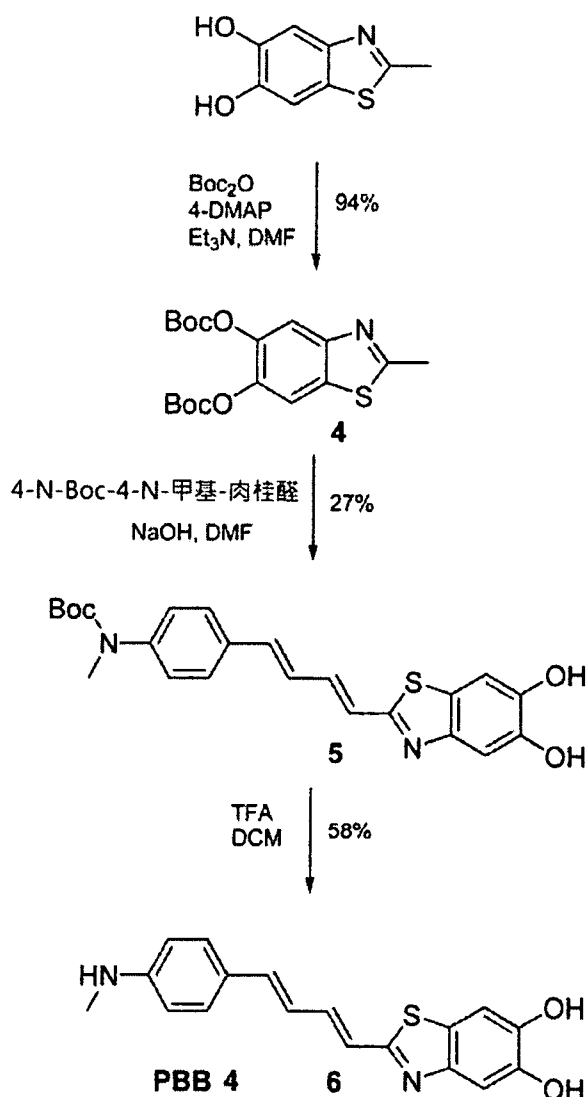
#### 【0130】

（合成實施例 4）

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

依照下列合成流程圖合成 PBB4。

## 合成流程圖



## 【0131】

(步驟 1：6-三級丁氧基羰氧基-2-甲基-苯并噻唑-5-基酯三級丁基酯 (4)的合成)

在 2-甲基-苯并噻唑-5,6-二醇(6.22g, 34.3mmol)的無水二甲基甲醯胺(260ml)溶液中，加入三乙胺(23.2ml, 172mmol)、二碳酸二-三級丁酯(37.4g, 172mmol)的無水二甲基甲醯胺(48ml)溶液以及 4-二甲基胺基吡啶(838mg, 6.86mmol)。將反應混合物攪拌 4 小時。將反應混合物濃縮，以管柱層析將殘

渣精製(乙酸乙酯/己烷=1:4)。以 93%(12.26g)的產率獲得作為淡褐色固體的期望生成物。

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

(步驟 2：{4-[4-(5,6-二羥基-苯并噻唑-2-基)-丁-1,3-二烯基]-苯基}-甲基-胺甲酸三級丁酯 (5)的合成)

在 6-三級丁氧基羰氧基-2-甲基-苯并噻唑-5-基酯三級丁酯 (4) (2.17g, 5.7mmol)的二甲基甲醯胺(30ml)溶液中，加入微粉狀的氫氧化鈉(1.42g, 35.6mmol)。將溶液攪拌 10 分鐘，之後滴下添加 4-N-Boc-4-N-甲基-肉桂醛(1.5g, 5.74mmol)的二甲基甲醯胺(4.2ml)溶液。將反應混合物攪拌 4.5 小時。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，並用水洗淨。將水相用乙酸乙酯萃取 5 次。將合併起來的乙酸乙酯相用硫酸鈉乾燥並且濃縮。以管柱層析將殘渣精製(乙酸乙酯/己烷=1:1)。以 27% (667mg)的產率獲得作為橙-黃色固體的期望生成物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  ppm 9.51 (bs, 1 H), 9.42 (bs, 1 H), 7.51 (d,  $J=8.5$ , Hz, 2H), 7.29 (d,  $J=8.3$ , Hz, 2H), 7.285 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.23-7.10 (m, 2H), 6.95 (d,  $J=15.1$  Hz, 1 H), 6.94 (d,  $J=15.1$  Hz, 1 H), 3.19 (s, 3H), 1.40 (s, 9H)

**【0133】**

(步驟 3：2-((1E,3E)-4-(4-(甲基胺基)苯基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-5,6-二醇 (6)的合成)

將 {4-[4-(5,6-二羥基-苯并噻唑-2-基)-丁-1,3-二烯基]-苯基}-甲基-胺甲酸三級丁基酯 (5) (614mg, 1.45mmol)，於二氯甲烷(8ml)中漿化。加入三氟乙酸(8ml)，將紅色溶液攪拌 2 小時。將反應混合物濃縮，並將殘渣溶解於水。藉由添加飽和碳酸氫鈉溶液來中和溶液。生成物沈澱，將此用水洗淨 3 次，用乙醚洗淨 3 次。以 58%的產率(276mg)獲得作為茶色固體的期望生成物。

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

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

#### 【0134】

(合成實施例 5)

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

藉由與 PBB5 的合成方法類似的方法來合成。

#### 【0135】

(合成實施例 6)

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

藉由與下列合成實施例 10 類似的方法來合成。

#### 【0136】

(合成實施例 7)



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

藉由與下列合成實施例 10 類似的方法來合成。

**【0137】**

(合成實施例 8)

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

藉由與下列合成實施例 10 類似的方法來合成。

**【0138】**

(合成實施例 9)

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

藉由與下列合成實施例 10 類似的方法來合成。

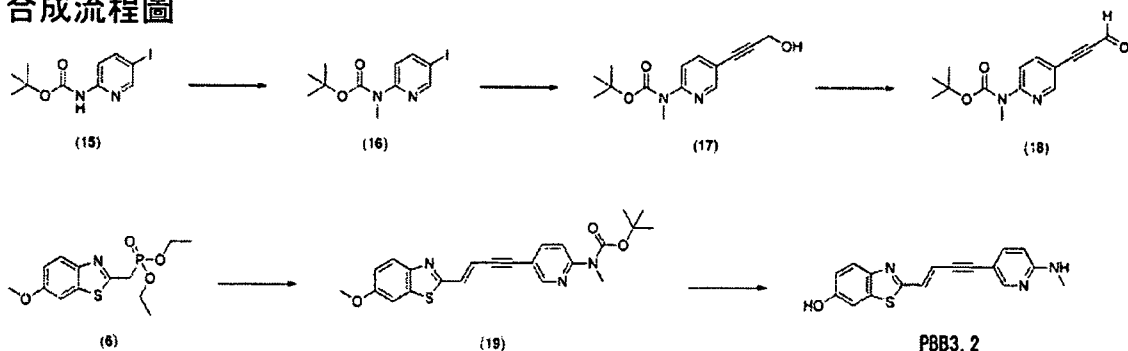
**【0139】**

(合成實施例 10)

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

依照下列合成流程圖合成 PBB3.2。

**合成流程圖**



## 【0140】

(步驟 1：化合物 (16) 的合成)

氫氣氛下，將 2-(三級丁氧基羰基胺基)-5-碘吡啶 (15) (640mg, 2.00mmol) 的 N,N-二甲基甲醯胺溶液 (2.9mL) 冰浴後，添加碳酸鈉 (1088mg, 3.34mmol) 以及碘甲烷 (497mg, 3.50mmol) 並攪拌。確認原料消失後，在反應液中加入水，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水以及飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉酐乾燥後，在減壓下將溶劑餾去。藉由以管柱層析 (展開劑：庚烷/乙酸乙酯=50/1 → 庚烷/乙酸乙酯=10/1) 將殘渣精製而獲得標題化合物 (16) 575mg。

## 【0141】

(步驟 2：化合物 (17) 的合成)

氫氣氛下，在化合物 (16) (568mg, 1.70mmol) 的三乙胺溶液 (1.66mL, 11.90mmol) 中，添加碘化亞銅 (39mg, 0.20mmol)、2-丙炔-1-醇 (191mg, 3.41mmol) 以及二氯雙(三苯磷)鈹(II) (24mg, 0.03mmol) 並攪拌。確認原料消失後，在反應液中加入水，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水以及飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉酐乾燥後，在減壓下將溶劑餾去。藉由以管柱層析 (展開劑：庚烷/乙酸乙酯 = 4/1 → 庚烷/乙酸乙酯 = 3/2) 將殘渣精製而獲得標題化合物 (17) 400mg。

## 【0142】

(步驟 3：化合物 (18) 的合成)

氫氣氛下，在化合物 (17) (393mg, 1.50mmol) 的二甲亞砷溶液 (7.50mL) 中，加入三乙胺 (501mg, 4.95mmol) 以及三氧

化硫吡啶錯合物(716mg,4.50mmol)並攪拌。確認原料消失後，在反應液中加入水，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水以及飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉酐乾燥後，在減壓下將溶劑餾去。藉由以管柱層析（展開劑：庚烷/乙酸乙酯=20/1→庚烷/乙酸乙酯=10/1）將殘渣精製而獲得標題化合物（18）315mg。

**【0143】**

（步驟 4：化合物（19）的合成）

氬氣氛下，將化合物（6）(315mg, 1.00mmol)的四氫呋喃溶液(10mL)冰浴後，添加氫化鈉(60%油, 48mg, 1.20mmol)。將反應液昇溫至室溫攪拌 30 分鐘後，添加化合物(18)(312mg, 1.20mmol)。原料消失後，在反應液中加入水，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水以及飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉酐乾燥後，在減壓下將溶劑餾去。藉由以管柱層析（展開劑：庚烷/乙酸乙酯=10/1→庚烷/乙酸乙酯= 5/1）將殘渣精製而獲得標題化合物（18）340mg。

**【0144】**

（步驟 5：(E)-2-(4-(6-(甲基胺基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇（PBB3.2）的合成）

氬氣氛下，將化合物（18）(336mg, 0.80mmol)的二氯甲烷溶液(4.0mL)冷卻至-50℃後，滴下三溴化硼(1.0M 二氯甲烷溶液, 6.38mL, 6.38mmol)。將反應液昇溫至室溫並攪拌過夜。將 1N 氫氧化鈉水溶液以及碳酸氫鈉在冰浴下加入到反應液中進行中和後，濾取沈澱物。將過濾物用水以及異丙醚洗淨。藉由在過濾物中加入甲醇並攪拌後，濾取沈澱物在減壓下乾

燥而獲得標題化合物 (4) 130mg。

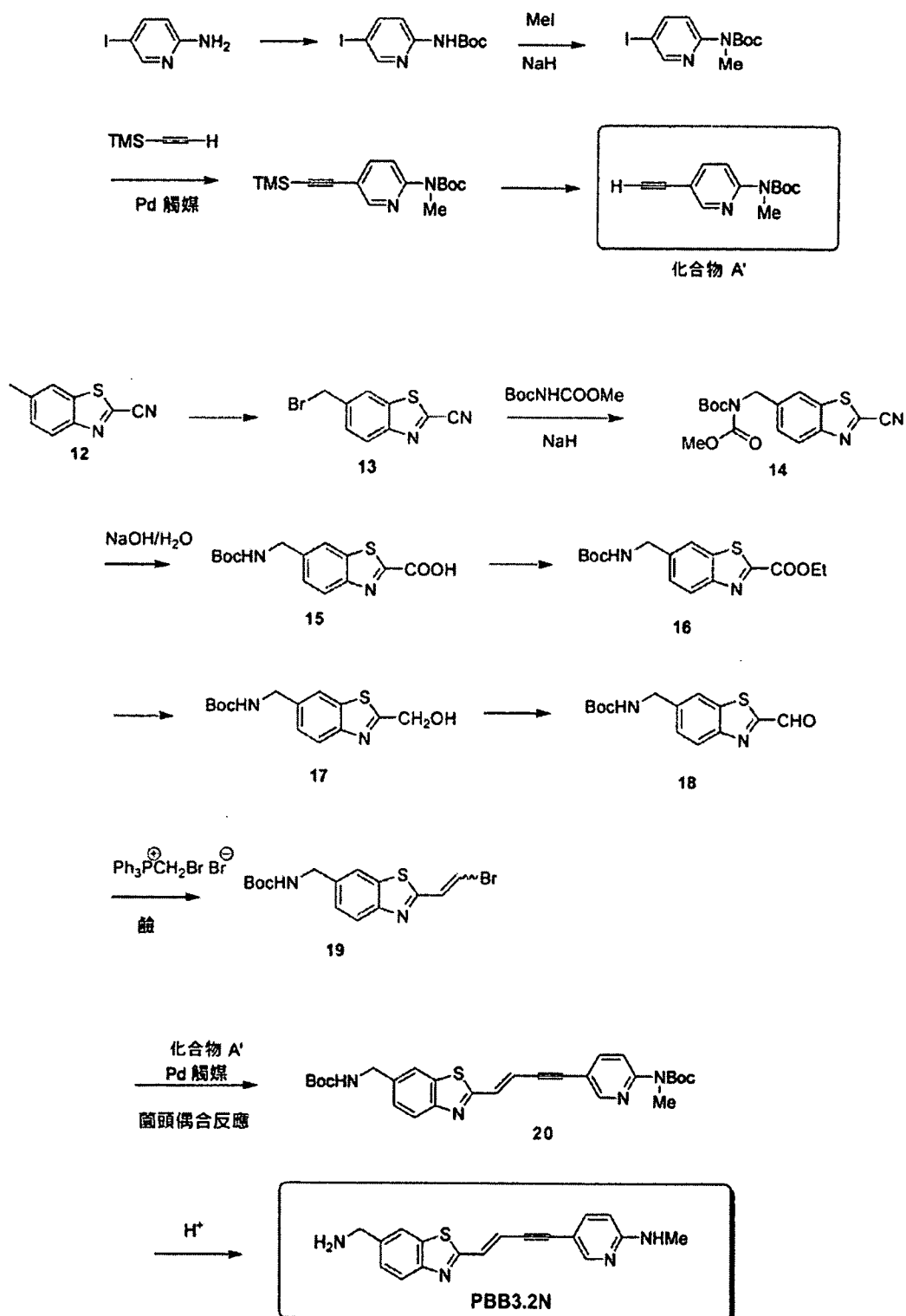
PBB3.2:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 9.95 (s, 1H), 8.19(d,  $J=2.29\text{Hz}$ , 1H), 7.78(d,  $J=8.07\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (dd,  $J=8.70\text{Hz}$ , 2.29Hz, 1H), 7.36(d,  $J=2.29\text{Hz}$ , 1H), 7.18(d,  $J=16.03\text{Hz}$ , 1H), 7.13 (q,  $J=4.58\text{Hz}$ , 1H), 6.97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

【0145】

(合成實施例 11)

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

依照下列合成流程圖合成 PBB3.2N。



## 【0146】

(步驟 1: 2-(N-(三級丁氧基羰基)-N-甲基氨基)-5-乙炔基吡啶 (化合物 A') 的合成)

將 5-碘吡啶-2-胺作為起始物質，參考記載了類似物質的

合成法之文獻來合成（N-Boc 化以及甲基化：WO2010/024769、乙炔基化：C.B.Aarkeroy et al., Dalton Trans., 2006, 1627）。

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

另外，起始物質亦即 2-胺基-5-乙炔基吡啶為參照文獻（C.B.Aarkeroy et al., Dalton Trans., 2006, 1627）來合成。

#### 【0147】

（步驟 2：6-(溴甲基)苯并噻啶-2-甲腈(13)的合成）

在四氯化碳（34mL）中，將 6-甲基苯并噻啶-2-甲腈(CAS No. 39785-48-3)(1.18g, 6.77mmol)、N-溴琥珀醯亞胺（1.22g, 6.85mmol）以及偶氮二異丁腈（0.14g, 0.85mmol）回流下加以反應 1 小時後減壓濃縮，用矽膠管柱層析將殘渣精製而獲得作為黃白色固體的標題化合物（1.17g, 4.62mmol）。

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

#### 【0148】

（步驟 3：N-(2-氰基苯并噻啶-6-基甲基)亞胺基二羧酸三級丁基甲酯(14)的合成）

將亞胺基二羧酸三級丁基甲酯（0.48g, 2.8mmol）的 DMF（6mL）溶液冰浴，加入 60%氫化鈉（0.11g, 2.8mmol）攪拌 30 分鐘。其次加入 6-(溴甲基)苯并噻啶-2-甲腈（0.58g,

2.3mmol) 的 DMF (6mL) 溶液，於室溫攪拌 30 分鐘。在反應混合物中加入水並用乙酸乙酯萃取，以矽膠管柱層析將粗生成物精製獲得作為幾乎無色之液體的標題化合物 (0.71g, 2.0mmol)。

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

#### 【0149】

(步驟 4: 6-((三級丁氧基羰基胺基)甲基)苯并噻唑-2-羧酸甲酯(16)的合成)

在 N-(2-氰苯并噻唑-6-基甲基)亞胺基二羧酸三級丁基甲酯 (0.71g, 2.0mmol) 的甲醇 (19mL) 溶液中加入 5M 氫氧化鈉水溶液 (2.05mL, 10.25mmol) 於室溫攪拌 4 日。用稀鹽酸中和後，加入水並用乙酸乙酯萃取，用飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉酐乾燥。將溶劑減壓餾去，將殘渣溶解於甲醇 (25mL) 中，加入 1M 鹽酸 (1.04mL, 1.04mmol) 於室溫攪拌 30 分鐘。再加入 1M 鹽酸 (1.04mL, 1.04mmol) 於室溫攪拌 30 分鐘，用乙酸乙酯稀釋後進行水洗、乾燥、減壓濃縮而獲得作為幾乎白色之固體的標題化合物 (0.62g, 2.0mmol)。

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

#### 【0150】

(步驟 5: (6-((三級丁氧基羰基胺基)甲基)苯并噻唑-2-基)甲

醇(17)的合成)

在 6-((三級丁氧基羰基胺基)甲基)苯并噻唑-2-羧酸甲酯 (1.02g, 3.16mmol) 的甲醇 (52mL) 溶液中加入硼氫化鈉 (359 mg, 9.49mmol) 於室溫攪拌 1 小時。在反應混合物中加入水並用乙酸乙酯萃取，用硫酸鈉酐乾燥。將溶劑減壓餾去，獲得作為淡黃白色固體的標題化合物 (0.93g, 3.16mmol)。

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

**【0151】**

(步驟 6: 6-((三級丁氧基羰基胺基)甲基)苯并噻唑-2-羧醛(18)的合成)

在(6-((三級丁氧基羰基胺基)甲基)苯并噻唑-2-基)甲醇 (1.65g, 5.61mmol) 的二氯甲烷 (80mL) 溶液中加入戴斯-馬丁試劑(Dess-Martin Periodinane) (2.52g, 5.94mmol)，於室溫攪拌 16 小時。以矽膠管柱層析將反應混合物精製，獲得作為白色固體的標題化合物 (1.43g, 4.89mmol)。

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

**【0152】**

(步驟 7: 2-((E)-2-溴乙烯基)-6-((三級丁氧基羰基胺基)甲基)苯并噻唑(19)的合成)

將溴化(溴甲基)三苯基磷 (2.70g, 6.19mmol) 懸浮於 THF



( 27.5mL )，冷卻於 -78 °C 並在 -55 °C 以下加入三級丁醇鉀 (potassium tert-butoxide)( 703.5mg, 6.27mmol) 的 THF( 21mL) 溶液，攪拌 1 小時。其次加入 6-((三級丁氧基羰基胺基)甲基) 苯并噻唑-2-羧醛 ( 1.43g, 4.89mmol) 的 THF ( 24.5mL) 溶液，於 -78 °C 攪拌約 3.5 小時。使反應液於 0 °C 附近後加入飽和碳酸氫鈉水溶液 ( 30mL )，其次加入水、乙酸乙酯進行分液。將有機層乾燥，減壓下濃縮後以矽膠管柱層析精製獲得作為白色固體的標題化合物 ( 0.64g, 1.73mmol )。

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

**【0153】**

( 步驟 8 : (E)-5-(4-(6-((三級丁氧基羰基胺基)甲基) 苯并噻唑-2-基)-3-丁烯-1-炔基)-2-(N-(三級丁氧基羰基)-N-甲基) 胺基吡啶(20)的合成 )

由 2-(N-(三級丁氧基羰基)-N-甲基胺基)-5-乙炔基吡啶 ( 0.83g, 3.57mmol) 和 2-((E)-2-溴乙烯基)-6-((三級丁氧基羰基胺基)甲基) 苯并噻唑 ( 0.64g, 1.73mmol) ，以與下述合成實施例 33 之步驟 5 同樣的程序獲得標題化合物 ( 0.68g, 1.31mmol )。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8.49(d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.96(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.81(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.78(br s, 1H), 7.70(dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2.4Hz, 1H), 7.40(br d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.25(d,

J=16.0Hz, 1H), 6.84(d, J=16.0Hz, 1H), 4.95(br, 1H), 4.45(br d, J=5.2Hz, 2H), 3.40(s, 3H), 1.54(s, 9H), 1.48(s, 9H)

**【0154】**

(步驟 9：(E)-5-(4-(6-(胺甲基)苯并噻唑-2-基)-3-丁烯-1-炔基)-2-(甲基胺基)吡啶 (PBB3.2N) 的合成)

將(E)-5-(4-(6-((三級丁氧基羰基胺基)甲基)苯并噻唑-2-基)-3-丁烯-1-炔基)-2-(N-(三級丁氧基羰基)-N-甲基)胺基吡啶 (0.28g, 0.54mmol) 加入到二氯甲烷 (4.4mL) 與三氟乙酸 (4.4mL) 的混合液中，於室溫攪拌 3.5 小時後減壓濃縮。在殘渣中加入碳酸氫鈉飽和水溶液，短暫攪拌後濾取固體，水洗數次後於 25°C 減壓乾燥而獲得作為橙色粉末固體的標題化合物 (168.5mg, 0.527mmol)。

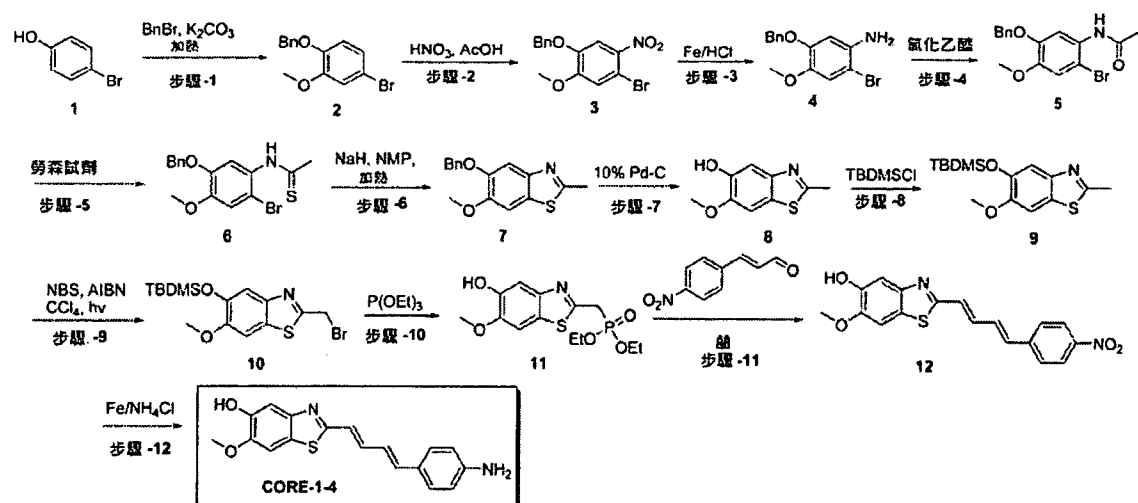
PBB3.2N :  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 8.13(d, J=1.6Hz, 1H), 7.93(d, J=1.2Hz, 1H), 7.89(d, J=8.4Hz, 1H), 7.52-7.48(m, 2H), 7.16(d, J=16.0Hz, 1H), 6.94(d, J=16.0Hz, 1H), 6.50(dd, J=8.8Hz, 0.4Hz, 1H), 3.94(s, 2H), 2.89(s, 3H)

**【0155】**

(合成實施例 12)

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

## 合成流程圖



## 【0156】

(步驟 1：1-(苄氧基)-4-溴-2-甲氧基苯(2)的合成)

在 1(15g, 73.8mmol)的 DMF(150 mL)溶液中，加入  $K_2CO_3$ (30.5g, 221 mmol)以及溴化苄(18.9 g, 171 mmol)，於 100 °C 攪拌 2 小時。藉由加入水使反應終止，並用 EtOAc 萃取。將合併起來的有機相濃縮。精製粗生成物，獲得 2(17.6g, 86%)。

## 【0157】

(步驟 2：1-(苄氧基)-4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯(3)的合成)

將 2(6.73g, 24mmol)於 -10 °C 加到濃  $HNO_3$ (20mL, 418mmol)的冰醋酸(96mL)溶液中，攪拌 2 小時。過濾漿化固體並乾燥，獲得 3(7.6g, 97%)。

## 【0158】

(步驟 3：5-(苄氧基)-2-溴-4-甲氧基苯胺(4)的合成)

在 3(8g, 23.7mmol)的乙醇(200mL)以及水(20mL)溶液中，於 0 °C 滴下添加濃 HCl(5mL)。在此之中，於 0 °C 加入鐵

粉(7.95g, 142mmol)並於室溫攪拌 2 小時。將反應塊通過矽藻土床來過濾，用 10N NaOH 將濾液鹼化，並以 EtOAc 萃取。將合併起來的有機相濃縮。精製粗生成物，獲得 4(5.1g, 70%)。

**【0159】**

(步驟 4: N-(5-(苄氧基)-2-溴-4-甲氧基苯基)乙醯胺(5)的合成)

在 4(5.1g, 16.56mmol)的吡啶(30mL)溶液中，於 0℃ 加入醋酸酐(1.56mL, 16.56mmol)，於室溫攪拌 1 小時。將反應塊在減壓下濃縮，將獲得的殘渣用水稀釋，並用 EtOAc 萃取。將合併起來的有機相濃縮。將粗生成物精製，獲得 5(5.0g, 86%)。

**【0160】**

(步驟 5: (N-(5-(苄氧基)-2-溴-4-甲氧基苯基)乙烷硫醯胺(6)的合成)

在 5(5.0g, 14.3mmol)的甲苯(50mL)攪拌溶液中，加入吡啶(2.5mL, 28.5mmol)、勞森試劑(7.5g, 18.6mmol)，將反應混合物於 120℃ 攪拌 2 小時。將反應混合物在室溫下冷卻，除去溶劑。之後，加入水，用 EtOAc 萃取。將合併起來的有機相濃縮。將粗生成物精製，獲得 6(3.2g, 61%)。

**【0161】**

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

在 6(2.9g, 7.9mmol)的 NMP(200mL)溶液中於室溫加入 NaH(0.286g, 1.2mmol)。將反應混合物於 150℃ 攪拌 2 小時。之後，將反應在室溫下冷卻，以冰水淬冷並用 EtOAc 萃取。將合併起來的有機相濃縮。以管柱層析將粗生成物精製，獲

得 7(1.5g, 66%)。

**【0162】**

(步驟 7：6-甲氧基-2-甲基苯并[d]噻唑-5-醇(8)的合成)

在 7(0.92g, 3.22mmol)以及二甲基苯胺(2.49g, 20.9mmol)的二氯甲烷(35mL)溶液中，於 -5 °C 加入 AlCl<sub>3</sub>(2.36g, 17.7mmol)。將反應物於 -5 °C 攪拌 10 分鐘，之後，加入冰水淬冷並用二氯甲烷萃取。將合併起來的有機相濃縮。藉由管柱層析將粗生成物精製，獲得 8(0.52g, 82%)。

**【0163】**

(步驟 8：5-(三級丁基二甲基矽氧基)-6-甲氧基-2-甲基苯并[d]噻唑(9)的合成)

在 8(0.52g, mmol)的 DMF (5mL)溶液中，於 0 °C 加入咪唑(0.583g, 8.6mmol)。將反應液於 0 °C 攪拌 10 分鐘，之後加入 TBDMSCl(0.95g, 6.3mmol)。將反應混合物於室溫攪拌 2.5 小時。藉由加入水使反應終止，並用二氯甲烷萃取。將合併起來的有機相濃縮。藉由管柱層析將粗生成物精製，獲得 9(0.55g, 66%)。

**【0164】**

(步驟 9：2-(溴甲基)-5-(三級丁基二甲基矽氧基)-6-甲氧基苯并[d]噻唑(10)的合成)

在 9(1g, 3.23mmol)的 CCl<sub>4</sub>(10mL)溶液中，於室溫加入 NBS(0.690g, 3.88mmol)以及觸媒量的 AIBN。將 Philips \*IR 250 W\* 燈以維持回流的方式，放置於離反應燒瓶一定的距離。將反應混合物回流 2 小時，之後用二氯甲烷稀釋並以水

洗淨。分離有機相並濃縮。藉由管柱層析將粗生成物精製，獲得 10(0.55g, 44%)。

**【0165】**

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

將 10(0.55g, 1.4mmol)以及亞磷酸三乙酯(0.23g, 1.4mmol)的混合物，在 100℃ 加熱 2 小時。藉由管柱層析將粗生成物精製，獲得 11(0.31g, 65%)。

**【0166】**

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

在 11(0.33g, 0.99mmol)的 DMF(3mL)攪拌溶液中，於 0℃ 加入甲醇鈉(0.1g, 1.86mmol)，於相同溫度攪拌 30 分鐘。於此之中加入(4-硝基苯基)丙烯醛(0.11g, 0.62mmol)，攪拌 30 分鐘。將反應以水淬冷，並用檸檬酸酸化。之後，將反應混合物用 EtOAc 萃取。將合併起來的有機相濃縮乾燥，獲得 12(210mg)。不進行精製，在其次的步驟中使用。

**【0167】**

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

將 12(0.55g, 1.6mmol)、鐵粉(0.73g, 12.8mmol)以及飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液(2 mL)的 EtOH(10mL)混合液，在 80℃ 加熱 1 小時。之後，將反應塊冷卻並通過矽藻土床來過濾。濃縮濾液，將獲得的殘渣用水稀釋並以 EtOAc 萃取。將有機相濃縮乾

燥，獲得 450 mg 的 Core1-4。將其中 180 mg 以製備型 HPLC 處理，獲得 Core1-4 (73mg)。

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

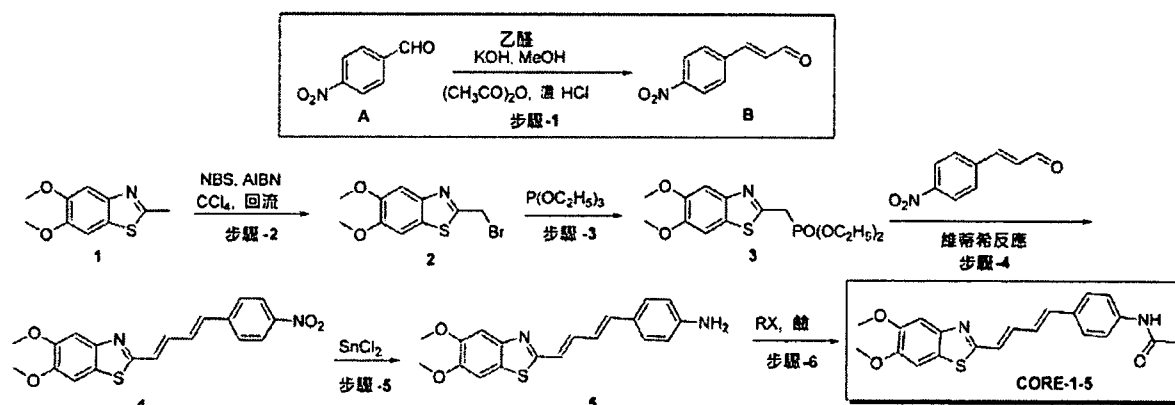
## 【0168】

(合成實施例 13)

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

依照下列合成流程圖合成 Core1-5。

## 合成流程圖



## 【0169】

(步驟 1: (E)-3-(4-硝基苯基)丙烯醛(B)的合成)

在 4-硝基苯甲醛 (25g, 165mmol) 以及乙醛 (50mL, 900mmol) 的混合液中，於  $0^{\circ}\text{C} \sim -5^{\circ}\text{C}$  滴下添加 20% 氫氧化鉀 MeOH 溶液 (6 mL) 至獲得鹼性反應為止。至反應混合物固化為止，於相同溫度攪拌反應液。在此之中加入醋酸酐 (80mL)，將混合物於  $100^{\circ}\text{C}$  加熱 30 分鐘。之後，將溶液注入溫水 (500mL)

中，並加入濃 HCl(32mL)。將獲得的混合物於 100℃ 加熱 20 分鐘。靜置一晚，藉由過濾收集結晶並用水洗淨，獲得 B(20g, 68%)。

**【0170】**

(步驟 2：2-(溴甲基)-5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑(2)的合成)

在 1(5g, 23.9mmol)的 CCl<sub>4</sub> 溶液(50mL)中，於室溫加入 NBS(5.11g, 28.7mmol)以及觸媒量的 AIBN。將 Philips \*IR 250 W\* 燈以維持回流的方式，放置於離反應燒瓶一定的距離。將反應混合物回流 2 小時，之後用二氯甲烷稀釋並以水洗淨。分離有機相並濃縮。將粗生成物精製，獲得 2(3.0g, 43%)。

**【0171】**

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

將 2(3g, 10.46mmol)以及亞磷酸三乙酯(2g, 11.45mmol)的混合物，在 100℃ 加熱 2 小時。藉由管柱層析將粗生成物精製，獲得 3(3.3g, 92%)。

**【0172】**

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

在 3(0.30g, 0.85mmol)的 DMF(3mL)攪拌溶液中，於 0℃ 加入甲醇鈉(0.085g, 1.6mmol)，並以相同溫度攪拌 30 分鐘。於此之中加入(4-硝基苯基)丙烯醛(0.14g, 0.79mmol)，攪拌 30 分鐘。將反應以水淬冷，並用檸檬酸酸化。之後，將反應混合物用 EtOAc 萃取，將合併起來的有機相濃縮，並藉由管柱



精製，獲得 4(0.21g, 65%)。

**【0173】**

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

在 4(0.05g, 0.13mmol)的 EtOH(1mL)溶液中，加入鐵粉(0.06g, 1.1mmol)以及飽和氯化銨水溶液(1mL)。將反應混合物回流 30 分鐘。之後，將反應塊冷卻並通過矽藻土床(celite bed)來過濾。將濾液濃縮乾燥，獲得 5(40mg, 88%)。

**【0174】**

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

在 5(0.05g, 0.15mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中，加入三乙胺(0.037g, 0.37mmol)以及醋酸酐(0.029g, 0.37mmol)。將反應混合液於室溫攪拌 1 小時。將反應混合液以水稀釋，並用二氯甲烷萃取。將合併起來的有機相濃縮，並藉由製備型 HPLC 來精製，獲得 Core1-5(0.02g, 36%)。

Core1-5：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.60-6.74 (m, 10H), 3.98 (s, 6H), 2.21 (s, 3H)

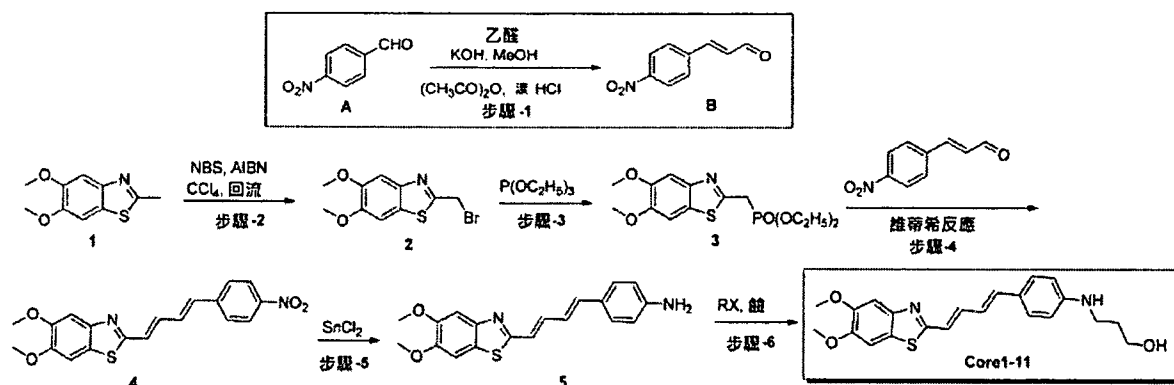
**【0175】**

(合成實施例 14)

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

依照下列合成流程圖合成 Core1-11。

## 合成流程圖



## 【0176】

(步驟 1：(E)-3-(4-硝基苯基)丙烯醛(B)的合成)

在 4-硝基苯甲醛 (25g, 165mmol) 以及乙醛 (50mL, 900mmol) 的混合液中，於 0°C ~ -5°C 滴下添加 20% 氫氧化鉀 MeOH 溶液 (6 mL) 至獲得鹼性反應為止。至反應混合物固化為止，於相同溫度攪拌反應液。在此之中加入醋酸酐 (80mL)，將混合物於 100°C 加熱 30 分鐘。之後，將溶液注入溫水 (500mL) 中，並加入濃 HCl (32mL)。將獲得的混合物於 100°C 加熱 20 分鐘。靜置一晚，藉由過濾收集結晶並用水洗淨，獲得 B (20g, 68%)。

## 【0177】

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

在 1 (5g, 23.9mmol) 的 CCl<sub>4</sub> 溶液 (50mL) 中，於室溫加入 NBS (5.11g, 28.7mmol) 以及觸媒量的 AIBN。將 Philips \*IR 250 W\* 燈以維持回流的方式，放置於離反應燒瓶一定的距離。將反應混合物回流 2 小時，之後用二氯甲烷稀釋並以水洗淨。分離有機相並濃縮。將粗生成物精製，獲得 2 (3.0g, 43%)。

## 【0178】

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

將 2(3g, 10.46mmol)以及亞磷酸三乙酯(2g, 11.45mmol)的混合物，在 100°C 加熱 2 小時。藉由管柱層析將粗生成物精製，獲得 3(3.3g, 92%)。

#### 【0179】

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

在 3(0.30g, 0.85mmol)的 DMF(3mL)攪拌溶液中，於 0°C 加入甲醇鈉(0.085g, 1.6mmol)，並以相同溫度攪拌 30 分鐘。於此之中加入(4-硝基苯基)丙烯醛(0.14g, 0.79mmol)，攪拌 30 分鐘。將反應以水淬冷，並用檸檬酸酸化。之後，將反應混合物用 EtOAc 萃取，將合併起來的有機相濃縮，並藉由管柱精製，獲得 4(0.21g, 65%)。

#### 【0180】

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

在 4(0.05g, 0.13mmol)的 EtOH(1mL)溶液中，加入鐵粉(0.06g, 1.1mmol)以及飽和氯化銨水溶液(1mL)。將反應混合物回流 30 分鐘。之後，將反應塊冷卻並通過矽藻土床(celite bed)來過濾。將濾液濃縮乾燥，獲得 5(40mg, 88%)。

#### 【0181】

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

在 5(0.3g, 0.88mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中，加入三乙胺(0.22g, 2.21mmol)以及 3-溴-1-丙醇(0.3g, 2.21mmol)。將反應混合液於室溫攪拌 1 小時。將反應混合液以水稀釋，並用二氯甲烷萃取。將合併起來的有機相濃縮，並藉由製備型 HPLC 來精製，獲得 Core1-11(0.06g, 17%)。

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

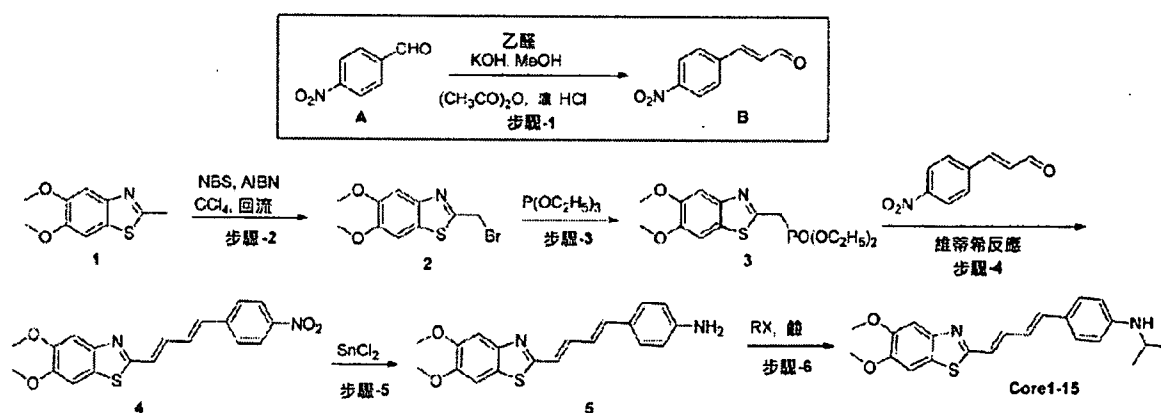
### 【0182】

(合成實施例 15)

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

依照下列合成流程圖合成 Core1-15。

### 合成流程圖



### 【0183】

(步驟 1: (E)-3-(4-硝基苯基)丙烯醛(B)的合成)

在 4-硝基苯甲醛 (25g, 165mmol) 以及乙醛 (50mL,

900mmol)的混合液中，於 0℃ ~ -5℃ 滴下添加 20%氫氧化鉀 MeOH 溶液(6 mL)至獲得鹼性反應為止。至反應混合物固化為止，於相同溫度攪拌反應液。在此之中加入醋酸酐(80mL)，將混合物於 100℃ 加熱 30 分鐘。之後，將溶液注入溫水(500mL)中，並加入濃 HCl(32mL)。將獲得的混合物於 100℃ 加熱 20 分鐘。靜置一晚，藉由過濾收集結晶並用水洗淨，獲得 B(20g, 68%)。

**【0184】**

(步驟 2：2-(溴甲基)-5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑(2)的合成)

在 1(5g, 23.9mmol)的 CCl<sub>4</sub> 溶液(50mL)中，於室溫加入 NBS(5.11g, 28.7mmol)以及觸媒量的 AIBN。將 Philips \*IR 250 W\* 燈以維持回流的方式，放置於離反應燒瓶一定的距離。將反應混合物回流 2 小時，之後用二氯甲烷稀釋並以水洗淨。分離有機相並濃縮。將粗生成物精製，獲得 2(3.0g, 43%)。

**【0185】**

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

將 2(3g, 10.46mmol)以及亞磷酸三乙酯(2g, 11.45mmol)的混合物，在 100℃ 加熱 2 小時。藉由管柱層析將粗生成物精製，獲得 3(3.3g, 92%)。

**【0186】**

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

在 3(0.30g, 0.85mmol)的 DMF(3mL)攪拌溶液中，於 0℃

加入甲醇鈉(0.085g, 1.6mmol)，並以相同溫度攪拌 30 分鐘。於此之中加入(4-硝基苯基)丙烯醛(0.14g, 0.79mmol)，攪拌 30 分鐘。將反應以水淬冷，並用檸檬酸酸化。之後，將反應混合物用 EtOAc 萃取，將合併起來的有機相濃縮，並藉由管柱精製，獲得 4(0.21g, 65%)。

**【0187】**

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

在 4(0.05g, 0.13mmol)的 EtOH(1mL)溶液中，加入鐵粉(0.06g, 1.1mmol)以及飽和氯化銨水溶液(1mL)。將反應混合物回流 30 分鐘。之後，將反應塊冷卻並通過矽藻土床(celite bed)來過濾。將濾液濃縮乾燥，獲得 5(40mg, 88%)。

**【0188】**

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

在 5(0.05g, 0.15mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中，加入三乙胺(0.037g, 0.37mmol)以及 2-溴丙烷(0.045g, 0.37mmol)。將反應混合液於室溫攪拌 1 小時。將反應混合液以水稀釋，並用二氯甲烷萃取。將合併起來的有機相濃縮，並藉由製備型 HPLC 來精製，獲得 Core1-15(0.023g, 41%)。

Core1-15:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.72 – 7.17 (m, 7H), 7.10 – 6.55 (m, 6H), 5.76 (s, 1H), 3.84 (s, 6H), 1.23 (m, 1H) 1.16 (dd,  $J = 6.1, 3.3$  Hz, 6H)

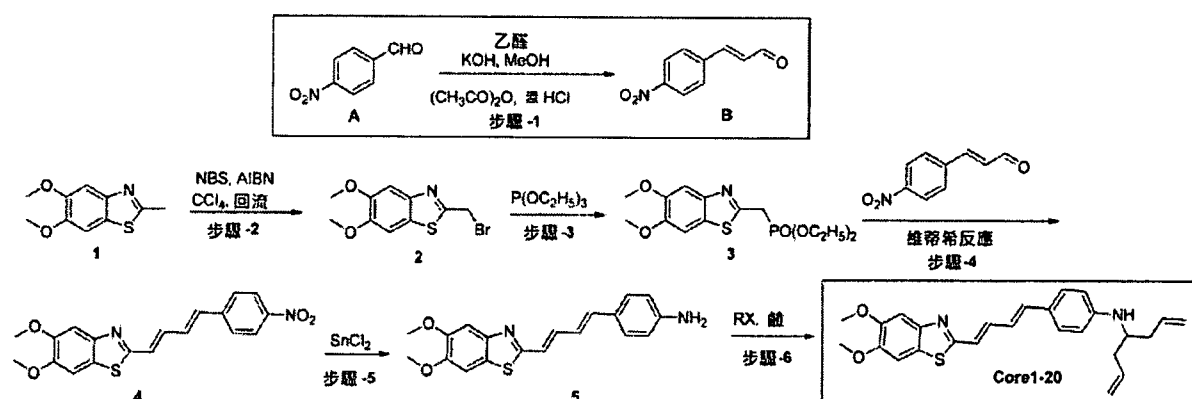
**【0189】**

(合成實施例 16)

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

依照下列合成流程圖合成 Core1-20。

### 合成流程圖



### 【0190】

(步驟 1：(E)-3-(4-硝基苯基)丙烯醛(B)的合成)

在 4-硝基苯甲醛 (25g, 165mmol) 以及乙醛 (50mL, 900mmol) 的混合液中，於 0℃ ~ -5℃ 滴下添加 20% 氫氧化鉀 MeOH 溶液 (6 mL) 至獲得鹼性反應為止。至反應混合物固化為止，於相同溫度攪拌反應液。在此之中加入醋酸酐 (80mL)，將混合物於 100℃ 加熱 30 分鐘。之後，將溶液注入溫水 (500mL) 中，並加入濃 HCl (32mL)。將獲得的混合物於 100℃ 加熱 20 分鐘。靜置一晚，藉由過濾收集結晶並用水洗淨，獲得 B (20g, 68%)。

### 【0191】

(步驟 2：2-(溴甲基)-5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑(2)的合成)

在 1 (5g, 23.9mmol) 的 CCl<sub>4</sub> 溶液 (50mL) 中，於室溫加入

NBS(5.11g, 28.7mmol)以及觸媒量的 AIBN。將 Philips \*IR 250 W\* 燈以維持回流的方式，放置於離反應燒瓶一定的距離。將反應混合物回流 2 小時，之後用二氯甲烷稀釋並以水洗淨。分離有機相並濃縮。將粗生成物精製，獲得 2(3.0g, 43%)。

**【0192】**

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

將 2(3g, 10.46mmol)以及亞磷酸三乙酯(2g, 11.45mmol)的混合物，在 100℃ 加熱 2 小時。藉由管柱層析將粗生成物精製，獲得 3(3.3g, 92%)。

**【0193】**

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

在 3(0.30g, 0.85mmol)的 DMF(3mL)攪拌溶液中，於 0℃ 加入甲醇鈉(0.085g, 1.6mmol)，並以相同溫度攪拌 30 分鐘。於此之中加入(4-硝基苯基)丙烯醛(0.14g, 0.79mmol)，攪拌 30 分鐘。將反應以水淬冷，並用檸檬酸酸化。之後，將反應混合物用 EtOAc 萃取，將合併起來的有機相濃縮，並藉由管柱精製，獲得 4(0.21g, 65%)。

**【0194】**

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

在 4(0.05g, 0.13mmol)的 EtOH(1mL)溶液中，加入鐵粉(0.06g, 1.1mmol)以及飽和氯化銨水溶液(1mL)。將反應混合物



回流 30 分鐘。之後，將反應塊冷卻並通過矽藻土床(celite bed)來過濾。將濾液濃縮乾燥，獲得 5(40mg, 88%)。

**【0195】**

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

在 5(0.05g, 0.15mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中，加入三乙胺(0.037g, 0.37mmol)以及烯丙基溴(0.044g, 0.37mmol)。將反應混合液於室溫攪拌 1 小時。將反應混合液以水稀釋，並用二氯甲烷萃取。將合併起來的有機相濃縮，並藉由製備型 HPLC 來精製，獲得 Core1-20 (0.026g, 41.2%)。

Core1-20：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 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)

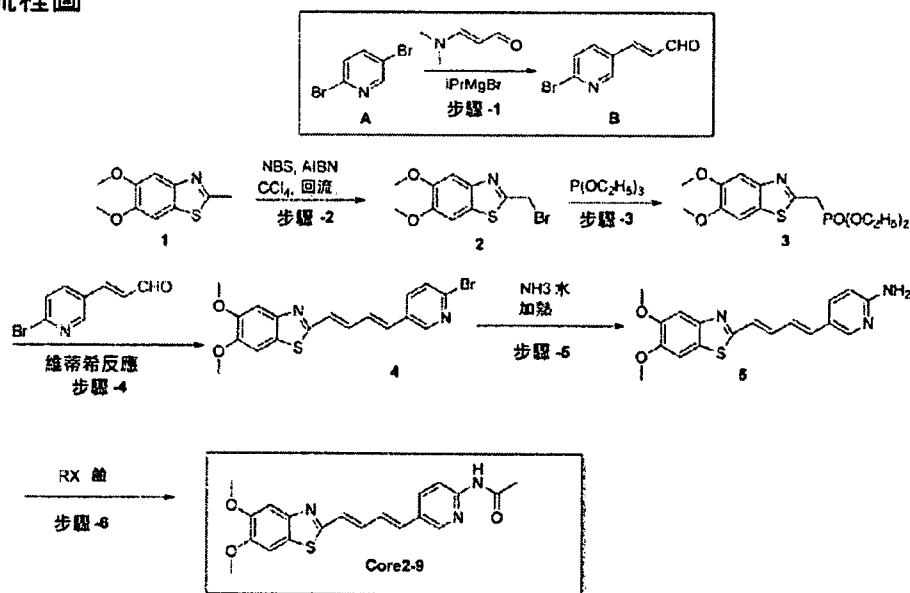
**【0196】**

(合成實施例 17)

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

依照下列合成流程圖合成 Core2-9。

## 合成流程圖



## 【0197】

(步驟 1：(E)-3-(6-溴吡啶-3-基)丙烯酸(B)的合成)

在 2,5-二溴吡啶(2.37g, 10mmol)的 THF(5mL)溶液中，於室溫加入氯化 2-丙基鎂(THF 中 2.0M, 5mL, 10mmol)。將獲得的懸浮液攪拌 1 小時，之後，冷卻於 0°C。加入 3-二甲基胺基丙烯酸(1.3mL, 12.36mmol)，將混合物在室溫回溫並攪拌 2 小時。藉由在 0°C 加入冰使反應終止，並用 2N HCl 酸化。之後，用 EtOAc 稀釋並以水洗淨。分離有機相並濃縮。將粗生成物精製，獲得 B(0.45g, 21%)。

## 【0198】

(步驟 2：2-(溴甲基)-5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑(2)的合成)

在 1(5g, 23.9mmol)的 CCl<sub>4</sub>(50 mL)溶液中，於室溫加入 NBS(5.11g, 28.7mmol)以及觸媒量的 AIBN。將 Philips \*IR 250 W\* 燈以維持回流的方式，放置於離反應燒瓶一定的距離。將反應混合物回流 2 小時，之後用二氯甲烷稀釋並以水洗淨。分離有機相並濃縮。將粗生成物精製，獲得 2(3.0g, 43%)。

**【0199】**

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

將 2(3g, 10.46mmol)以及亞磷酸三乙酯(2g, 11.45mmol)的混合物, 在 100°C 加熱 2 小時。藉由管柱層析將粗生成物精製, 獲得 3(3.3g, 92%)。

**【0200】**

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

在 3(0.50g, 1.44mmol)的 DMF(5mL)攪拌溶液中, 於 0°C 加入甲醇鈉(0.10g, 1.96mmol), 於相同溫度攪拌 30 分鐘。於此之中加入 B(0.27g, 1.3mmol)並攪拌 30 分鐘, 將反應以水淬冷, 並用檸檬酸酸化。之後, 將反應混合物用 EtOAc 萃取, 將合併起來的有機相濃縮, 並藉由管柱精製, 獲得 4(0.512g, 85%)。

**【0201】**

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

在密封管內加入 4(0.5g, 1.24mmol)以及氨水(10 mL)的混合物, 將反應混合物回流 4 小時。將反應混合物濃縮, 並藉由管柱精製, 獲得 5(0.2g, 47.6%)。

**【0202】**

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

在 5(0.2g, 0.589mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中，加入三乙胺(0.148g, 1.47mmol)以及醋酸酐(0.15g, 1.47mmol)。將反應混合液於室溫攪拌 1 小時。將反應混合液以水稀釋，並用二氯甲烷萃取。將合併起來的有機相濃縮，藉由製備型 HPLC 來精製，獲得 Core2-9(0.04 g, 18%)。

Core2-9 :  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.62 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.09 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.00 (dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38-7.16 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 3.85 (s, 6H), 2.10 (s, 3H)

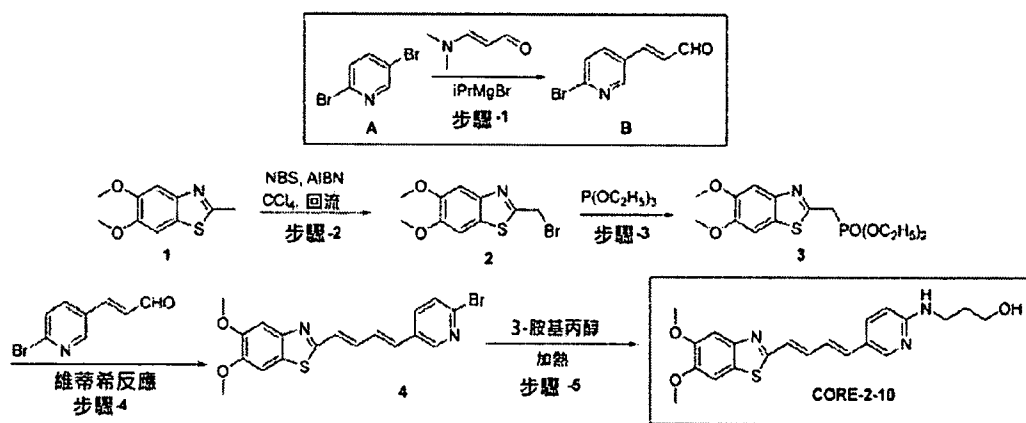
### 【0203】

(合成實施例 18)

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

依照下列合成流程圖合成 Core2-10。

### 合成流程圖



### 【0204】

(步驟 1：(E)-3-(6-溴吡啶-3-基)丙烯醛(B)的合成)

在 2,5-二溴吡啶(2.37g, 10mmol)的 THF(5mL)溶液中，於

室溫加入氯化 2-丙基鎂(THF 中 2.0M, 5mL, 10mmol)。將獲得的懸浮液攪拌 1 小時，之後，冷卻於 0°C。加入 3-二甲基胺基丙烯醛(1.3mL, 12.36mmol)，將混合物在室溫回溫並攪拌 2 小時。藉由在 0°C 加入冰使反應終止，並用 2N HCl 酸化。之後，用 EtOAc 稀釋並以水洗淨。分離有機相並濃縮。將粗生成物精製，獲得 B(0.45g, 21%)。

**【0205】**

(步驟 2：2-(溴甲基)-5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑(2)的合成)

在 1(5g, 23.9mmol)的 CCl<sub>4</sub>(50 mL)溶液中，於室溫加入 NBS(5.11g, 28.7mmol)以及觸媒量的 AIBN。將 Philips \*IR 250 W\* 燈以維持回流的方式，放置於離反應燒瓶一定的距離。將反應混合物回流 2 小時，之後用二氯甲烷稀釋並以水洗淨。分離有機相並濃縮。將粗生成物精製，獲得 2(3.0g, 43%)。

**【0206】**

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

將 2(3g, 10.46mmol)以及亞磷酸三乙酯(2g, 11.45mmol)的混合物，在 100°C 加熱 2 小時。藉由管柱層析將粗生成物精製，獲得 3(3.3g, 92%)。

**【0207】**

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

在 3(0.50g, 1.44mmol)的 DMF(5mL)攪拌溶液中，於 0°C 加入甲醇鈉(0.10g, 1.96mmol)，於相同溫度攪拌 30 分鐘。於

此之中加入 B(0.27g, 1.3mmol)並攪拌 30 分鐘，將反應以水淬冷，並用檸檬酸酸化。之後，將反應混合物用 EtOAc 萃取，將合併起來的有機相濃縮，並藉由管柱精製，獲得 4(0.512g, 85%)。

**【0208】**

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

於密封管內，將 4(0.2g, 0.49mmol)、3-氨基丙醇(0.3g, 4.96mmol)、三乙胺(0.25g, 0.2.48mmol)的 DMF(5mL)混合液於 120°C 攪拌 16 小時。將反應混合物以水稀釋，並用 EtOAc 萃取。將合併起來的有機相濃縮，並以製備型 HPLC 來精製，獲得 Core2-10(0.04g, 20%)。

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

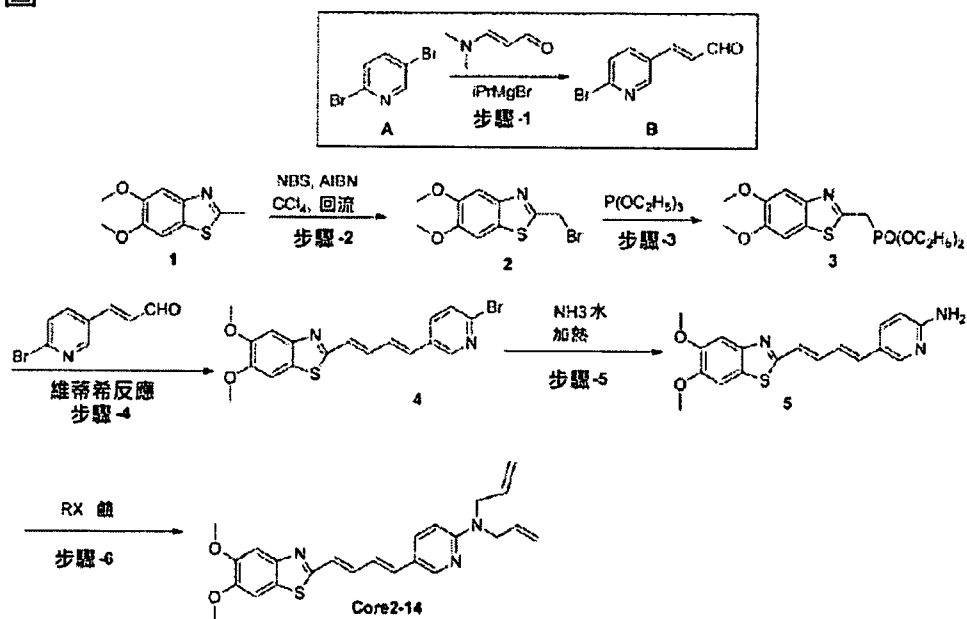
**【0209】**

(合成實施例 19)

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

依照下列合成流程圖合成 Core2-14。

## 合成流程圖



## 【0210】

(步驟 1：(E)-3-(6-溴吡啶-3-基)丙烯酸(B)的合成)

在 2,5-二溴吡啶(2.37g, 10mmol)的 THF(5mL)溶液中，於室溫加入氯化 2-丙基鎂(THF 中 2.0M, 5mL, 10mmol)。將獲得的懸浮液攪拌 1 小時，之後，冷卻於 0℃。加入 3-二甲基胺基丙烯酸(1.3mL, 12.36mmol)，將混合物在室溫回溫並攪拌 2 小時。藉由在 0℃ 加入冰使反應終止，並用 2N HCl 酸化。之後，用 EtOAc 稀釋並以水洗淨。分離有機相並濃縮。將粗生成物精製，獲得 B(0.45g, 21%)。

## 【0211】

(步驟 2：2-(溴甲基)-5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑(2)的合成)

在 1(5g, 23.9mmol)的 CCl<sub>4</sub>(50 mL)溶液中，於室溫加入 NBS(5.11g, 28.7mmol)以及觸媒量的 AIBN。將 Philips \*IR 250 W\* 燈以維持回流的方式，放置於離反應燒瓶一定的距離。將反應混合物回流 2 小時，之後用二氯甲烷稀釋並以水洗淨。

分離有機相並濃縮。將粗生成物精製，獲得 2(3.0g, 43%)。

**【0212】**

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

將 2(3g, 10.46mmol)以及亞磷酸三乙酯(2g, 11.45mmol)的混合物，在 100℃ 加熱 2 小時。藉由管柱層析將粗生成物精製，獲得 3(3.3g, 92%)。

**【0213】**

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

在 3(0.50g, 1.44mmol)的 DMF(5mL)攪拌溶液中，於 0℃ 加入甲醇鈉(0.10g, 1.96mmol)，於相同溫度攪拌 30 分鐘。於此之中加入 B(0.27g, 1.3mmol)並攪拌 30 分鐘，將反應以水淬冷，並用檸檬酸酸化。之後，將反應混合物用 EtOAc 萃取，將合併起來的有機相濃縮，並藉由管柱精製，獲得 4(0.512g, 85%)。

**【0214】**

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

在密封管內加入 4(0.5g, 1.24mmol)以及氨水 (10 mL) 的混合物，將反應混合物回流 4 小時。將反應混合物濃縮，並藉由管柱精製，獲得 5(0.2g, 47.6%)。

**【0215】**

(步驟 6：N,N-二烯丙基-5-((1E,3E)-4-(5,6-二甲氧基苯并[d]



噻唑-2-基)丁-1,3-二烯-1-基)吡啶-2-胺 (Core2-14) 的合成)

在 5(0.2g, 0.589mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中，加入三乙胺(0.148g, 1.47mmol)以及烯丙基溴(0.18g, 1.47mmol)。將反應混合液於室溫攪拌 1 小時。將反應混合液以水稀釋，並用二氯甲烷萃取。將合併起來的有機相濃縮，藉由製備型 HPLC 來精製，獲得 Core2-14(0.03g, 12%)。

Core2-14:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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)

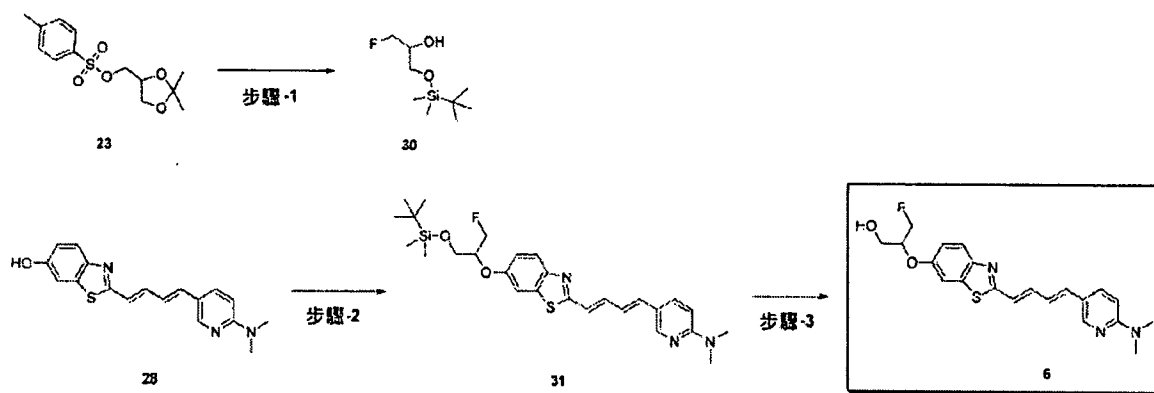
### 【0216】

(合成實施例 20-1)

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

依照下列合成流程圖合成 F0-PBB3 類似物。

### 合成流程圖



## 【0217】

(步驟 1：化合物 (30) 的合成)

氫氣氛下，在化合物 (23) (819mg, 2.86mmol) 中加入四丁基氟化銨 (1.0M 四氫呋喃溶液, 3.15mL, 3.15mmol) 並加熱回流。將反應液冷卻至室溫並加入水用乙醚萃取。用水洗淨有機層，用硫酸鈉酐乾燥後，在減壓下將乙醚餾去。在殘渣中加入甲醇 (4.3mL) 並冰浴，加入 4N 鹽酸/二噁烷 (1.4mL) 昇溫至室溫後，攪拌過夜。在減壓下將反應液餾去，在反應液中加入四氫呋喃 (4.0mL) 以及咪唑 (131mg, 1.92mmol) 並冰浴。在反應液中加入三級丁基二甲基氯矽烷 (247mg, 1.64mmol) 並將反應液昇溫至室溫後，攪拌過夜。在反應液中加入水並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水以及飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉酐乾燥後，在減壓下將溶劑餾去。藉由以管柱層析 (展開劑：庚烷/乙酸乙酯 = 20/1 → 10/1) 將殘渣精製而獲得標題化合物 (30) 199mg。

## 【0218】

(步驟 2：化合物 (31) 的合成)

氫氣氛下，在化合物 (28) (140mg, 0.43mmol) 的四氫呋喃溶液 (4.3mL) 中加入化合物 (30) (180mg, 0.86mmol) 以及三苯膦 (226mg, 0.86mmol) 並冰浴。在反應液中滴下偶氮二羧酸二異丙酯 (174mg, 0.86mmol)。將反應液於室溫昇溫，並攪拌過夜後，在減壓下將反應液餾去。藉由以管柱層析 (展開劑：庚烷/乙酸乙酯 = 5/1 → 1/1) 將殘渣精製而獲得標題化合物 (31) 200mg。

## 【0219】

(步驟 3：化合物 (6) 的合成)

在化合物 (31) (196mg, 0.38mmol) 的四氫呋喃溶液 (5.7mL) 中加入 4N 鹽酸/二噁烷 (1.9mL) 並攪拌。原料消失後，將反應液冰浴，用碳酸氫鈉水溶液中中和後，用乙酸乙酯萃取反應液。將有機層用水以及飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉酐乾燥後，在減壓下將溶劑餾去。藉由以管柱層析 (展開劑：庚烷/乙酸乙酯=2/1→1/4) 將殘渣精製而獲得標題化合物 (6) 117mg。

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

## 【0220】

(合成實施例 20-2)

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

能夠藉由與上述合成實施例 20-1 同樣的方法來合成。

## 【0221】

(合成實施例 21)

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

能夠藉由與上述合成實施例 20-1 同樣的方法來合成。

**【0222】**

(合成實施例 22)

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

能夠藉由與上述合成實施例 20-1 類似的方法來合成。

**【0223】**

(合成實施例 23)

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

能夠藉由與上述合成實施例 20-1 類似的方法來合成。

**【0224】**

(合成實施例 24)

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

能夠藉由與上述合成實施例 20-1 類似的方法來合成。

**【0225】**

(合成實施例 25)

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

能夠藉由與上述合成實施例 20-1 類似的方法來合成。

**【0226】**

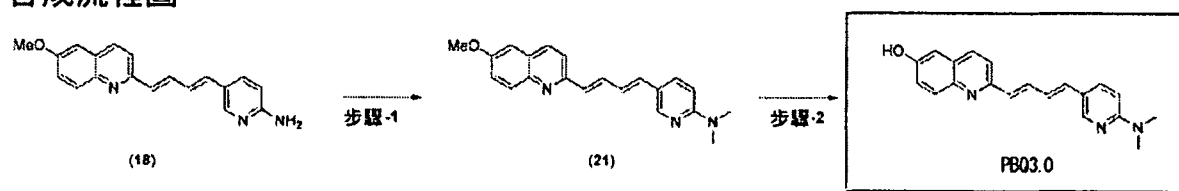
(合成實施例 26)

(2-((1E,3E)-4-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)喹

## 啉-6-醇 (PBQ3.0) 的合成

依照下列合成流程圖合成 PBQ3.0。

### 合成流程圖



### 【0227】

(步驟 1：化合物 (21) 的合成)

氫氣氛下，將化合物 (18) (1213mg, 4.00mmol) 的四氫呋喃溶液 (80mL) 冰浴後，添加氫化鈉 (60% 油, 960mg, 24.00mmol)。將反應液昇溫至室溫，攪拌 30 分鐘後，添加碘甲烷 (3407mg, 24.00mmol)。將反應液加到水中攪拌，用氯仿萃取。用飽和食鹽水將有機層洗淨，用硫酸鈉酐乾燥後，在減壓下將溶劑餾去。藉由以管柱層析 (展開劑：氯仿→氯仿/甲醇=97/3) 將殘渣精製而獲得標題化合物 (21) 804mg。

### 【0228】

(步驟 2：PBQ3.0 的合成)

氫氣氛下，將化合物 (21) (800mg, 2.41mmol) 的二氯甲烷溶液 (80mL) 冷卻至  $-40^{\circ}\text{C}$  後，滴下三溴化硼 (1.0M 二氯甲烷溶液, 12.1mL, 12.10mmol)。將反應液昇溫至  $5^{\circ}\text{C}$ ，並攪拌過夜。將氫氧化鈉水溶液在冰浴下加入到反應液中進行中和後，用氯仿萃取有機層。將有機層用水以及飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉酐乾燥後，在減壓下將溶劑餾去。以管柱層析 (展開劑：氯仿→氯仿/甲醇=19/1) 將殘渣精製。在精製物中加入

甲醇並懸浮濁洗淨，濾取沈澱物。藉由將過濾物在減壓下乾燥而獲得 PBQ3.0 110mg。

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

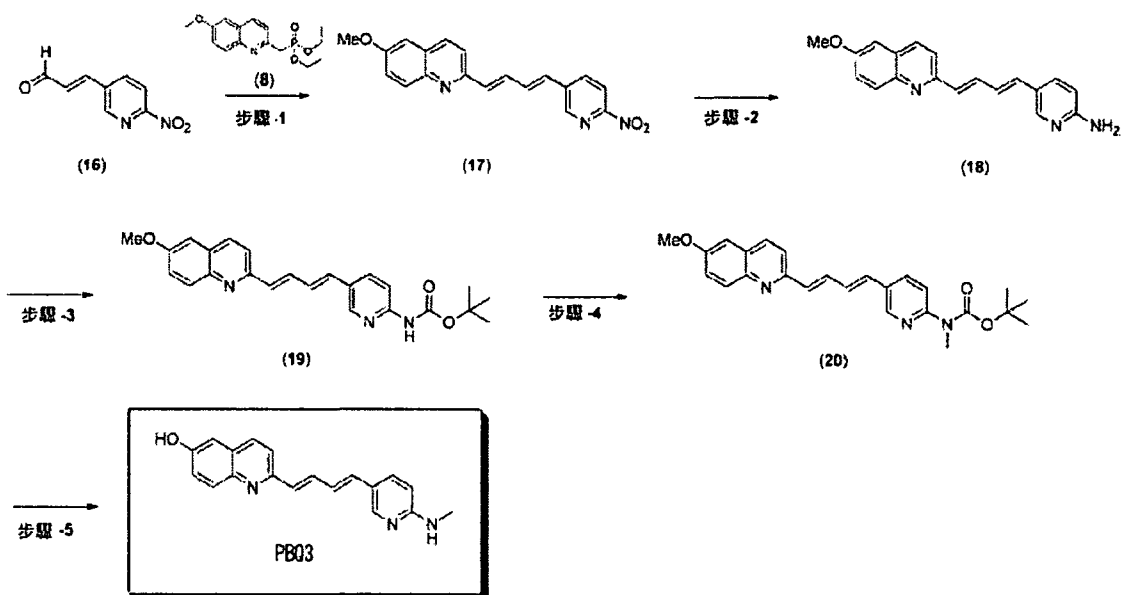
### 【0229】

(合成實施例 27)

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

依照下列合成流程圖合成 PBQ3。

### 合成流程圖



### 【0230】

(步驟 1：化合物 (17) 的合成)

氬氣氛下，將化合物 (8) (17.60g, 56.9mmol) 的四氫呋喃溶液 (200mL) 冰浴後，滴下三級丁基鋰 (1.61M 己烷溶液, 38.9mL, 62.6mmol)。將反應液攪拌 60 分鐘後，滴下化合物 (16) (10.14g, 56.9mmol) 的四氫呋喃溶液 (100mL)。將反應液昇溫至室溫且原料消失後，在反應液中加入水，並用氯仿萃取。將有機層用水以及飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉酐乾燥後，在減壓下將溶劑餾去。藉由以管柱層析 (展開劑：氯仿→氯仿/乙酸乙酯=19/1) 將殘渣精製而獲得標題化合物 (17) 5.60g。

【0231】

(步驟 2：化合物 (18) 的合成)

在化合物 (17) (5.00g, 15.00mmol) 的乙醇溶液 (500mL) 中，加入乙酸 (250mL)、鐵 (3.94g, 70.5mmol) 以及 12N 鹽酸 (21mL)。將反應液昇溫至 70°C，確認到原料消失後冰浴。在反應液中滴下氫氧化鈉水溶液，且加入氯仿後，將反應液進行矽藻土過濾。將濾液用氯仿萃取，在減壓下將有機層餾去。藉由以管柱層析 (展開劑：氯仿→氯仿/甲醇=50/1) 將殘渣精製而獲得標題化合物 (18) 3.01g。

【0232】

(步驟 3：化合物 (19) 的合成)

在化合物 (18) (1402mg, 4.62mmol) 的四氫呋喃溶液 (40mL) 中加入三級丁醇 (200mL) 以及二碳酸二-三級丁酯 (1109mg, 5.08mmol) 並昇溫至 35°C 攪拌過夜。在減壓下將反應液餾去，藉由以管柱層析 (展開劑：氯仿→氯仿/甲醇=24/1) 將殘渣精

製而獲得標題化合物 (19) 1078mg。

(步驟 4：化合物 (20) 的合成)

氬氣氛下，將化合物 (19) (1074mg, 2.66mmol) 的四氫呋喃溶液 (133mL) 冰浴後，添加氫化鈉 (60% 油, 319mg, 7.99mmol)。將反應液昇溫至室溫，攪拌 30 分鐘後添加碘甲烷 (1133mg, 7.99mmol)。將反應液加到水中攪拌，並用氯仿萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨，並用硫酸鈉酐乾燥後，在減壓下將溶劑餾去。藉由以管柱層析 (展開劑：氯仿→氯仿/甲醇=97/3) 將殘渣精製而獲得標題化合物 (20) 701mg。

【0233】

(步驟 5：PBQ3 的合成)

氬氣氛下，將化合物 (20) (670mg, 1.60mmol) 的二氯甲烷溶液 (60mL) 冷卻至 -40℃ 後，滴下三溴化硼 (1.0M 二氯甲烷溶液, 8.02mL, 8.02mmol)。將反應液昇溫至 0℃，攪拌過夜。將反應液昇溫至 10℃，攪拌 60 分鐘。將甲醇以及碳酸氫鈉在冰浴下加入到反應液中進行中和後，用二氯甲烷萃取有機層。將有機層用水以及飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉酐乾燥後，在減壓下將溶劑餾去。以管柱層析 (展開劑：氯仿/甲醇=99/1→9/1) 將殘渣精製。在精製物中加入甲醇懸浮洗淨，並濾取沈澱物。藉由將過濾物在減壓下乾燥而獲得 PBQ3 120mg。

PBQ3：<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 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,



$J=9.15\text{Hz}$ ,  $2.75\text{Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $7.08$  (d,  $J=2.75\text{Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $6.92$  (dd,  $J=15.56\text{Hz}$ ,  $10.98\text{Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $6.81$ (q,  $J=5.03\text{Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $6.75$ (d,  $J=15.55\text{Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $6.74$ (d,  $J=15.10\text{Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $6.47$ (d,  $J=9.15\text{Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $2.80$  (d,  $J=5.03\text{Hz}$ ,  $3\text{H}$ )

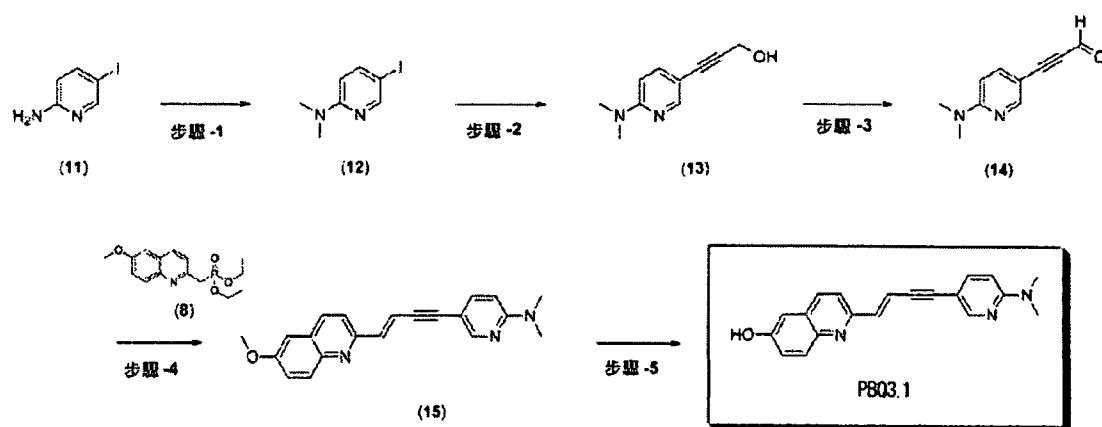
## 【0234】

(合成實施例 28)

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

依照下列合成流程圖合成 PBQ3.1。

## 合成流程圖



## 【0235】

(步驟 1：化合物 (12) 的合成)

氫氣氛下，將 5-碘-2-胺基吡啶 (11) (2200mg, 10.0mmol) 的 N,N-二甲基甲醯胺溶液 (20mL) 冰浴後，添加氫化鈉 (60%油, 1200mg, 30.0mmol)。將反應液昇溫至室溫攪拌 30 分鐘。將反應液冰浴，添加碘甲烷 (4258mg, 30.0mmol) 後，將反應液昇溫至室溫。原料消失後，將反應液加到水中攪拌，將有機層用乙酸乙酯萃取。將有機層用水以及飽和食鹽水洗淨，用硫酸

鈉酞乾燥後，在減壓下將溶劑餾去。藉由以管柱層析（展開劑：庚烷/乙酸乙酯=99/1→24/1）將殘渣精製而獲得標題化合物（12）2086mg。

**【0236】**

（步驟2：化合物（13）的合成）

氬氣氛下，在化合物（12）(2077mg, 8.37mmol)的三乙胺溶液(8.17mL, 58.61mmol)中，添加碘化亞銅(191mg, 1.00mmol)、2-丙炔-1-醇(939mg, 16.75mmol)以及二氫雙(三苯膦)鈦(II)(118mg, 0.17mmol)並攪拌。確認原料消失後，過濾反應液，在減壓下將溶劑餾去。藉由以管柱層析（展開劑：庚烷/乙酸乙酯=19/1→1/1）將殘渣精製而獲得標題化合物（13）1340mg。

**【0237】**

（步驟3：化合物（14）的合成）

氬氣氛下，在化合物（13）(1337mg, 7.59mmol)的二甲亞砷溶液(37.9mL)中，加入三乙胺(2534mg, 25.04mmol)以及三氧化硫吡啶錯合物(3623mg, 22.76mmol)並攪拌。確認原料消失後，在反應液中加入水，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水以及飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉酞乾燥後，在減壓下將溶劑餾去。藉由以管柱層析（展開劑：庚烷/乙酸乙酯=24/1→5/1）將殘渣精製而獲得標題化合物（14）849mg。

**【0238】**

（步驟4：化合物（15）的合成）

氬氣氛下，將化合物（8）(928mg, 3.00mmol)的四氫呋喃

溶液(30mL)冰浴後，添加氫化鈉(60%油, 144mg, 3.60mmol)。將反應液昇溫至室溫並攪拌 30 分鐘後，添加化合物(14)(784mg, 4.50mmol)。將反應液昇溫至 40℃且原料消失後，在反應液中加入水，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水以及飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉酐乾燥後，在減壓下將溶劑餾去。以管柱層析(展開劑：氯仿→氯仿/甲醇=50/1)將殘渣精製。在精製物中加入甲醇懸浮洗淨，並濾取沈澱物。藉由將過濾物在減壓下乾燥而獲得標題化合物(15) 583mg。

**【0239】**

(步驟 5：PBQ3.1 的合成)

氫氣氛下，將化合物(15)(329mg, 1.00mmol)的二氯甲烷溶液(5.0mL)冷卻至-40℃後，滴下三溴化硼(1.0M 二氯甲烷溶液, 5.00mL, 5.00mmol)。將反應液昇溫至 5℃，並攪拌過夜。將 1N 氫氧化鈉水溶液以及碳酸氫鈉在冰浴下加入到反應液中進行中和後，用乙酸乙酯萃取有機層。將有機層用水以及飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉酐乾燥後，在減壓下將溶劑餾去。以管柱層析(展開劑：氯仿/甲醇=99/1→17/1)將殘渣精製。在精製物中加入甲醇懸浮洗淨，並濾取沈澱物。藉由將過濾物在減壓下乾燥而獲得 PBQ3.1 147mg。

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

1H), 6.67(d, J=8.70Hz, 1H), 3.07 (s, 6H)

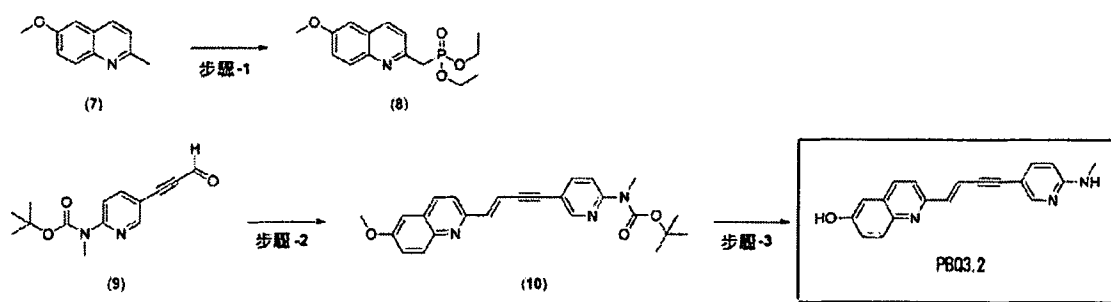
【0240】

(合成實施例 29)

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

依照下列合成流程圖合成 PBQ3.2。

合成流程圖



【0241】

(步驟 1：化合物 (8) 的合成)

氬氣氛下，將 6-甲氧基-2-甲基喹啉(7)(43.0g, 248mmol) 的四氫呋喃溶液(600mL)冷卻至  $-70^{\circ}\text{C}$  後，滴下三級丁基鋰(1.61M 己烷溶液, 200mL, 322mmol)。將反應液攪拌 1 小時，並滴下氯磷酸二乙酯(59.9g, 347mmol)。將反應液攪拌 1 小時，加入水並攪拌過夜後，用乙酸乙酯萃取反應液。用飽和食鹽水將有機層洗淨，用硫酸鈉酐乾燥後，在減壓下將溶劑餾去。藉由以管柱層析(展開劑：乙酸乙酯 $\rightarrow$ 乙酸乙酯/甲醇=19/1)將殘渣精製而獲得標題化合物(8) 27.2g。

【0242】

(步驟 2：化合物 (10) 的合成)

氬氣氛下，將化合物(8)(928mg, 3.00mmol)的四氫呋喃

溶液(30mL)冰浴後，添加氫化鈉(60%油, 144mg, 3.60mmol)。將反應液昇溫至室溫並攪拌 30 分鐘後，添加化合物(9) (937mg, 3.60mmol)。將反應液昇溫至 40℃，原料消失後，在反應液中加入水並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水以及飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉酐乾燥後，在減壓下將溶劑餾去。藉由以管柱層析（展開劑：庚烷/乙酸乙酯=7/1→3/1）將殘渣精製而獲得標題化合物（10）580mg。

**【0243】**

（步驟 3：PBQ3.2 的合成）

氬氣氛下，將化合物（10）(575mg, 1.38mmol)的二氯甲烷溶液(7.0mL)冷卻至-40℃後，滴下三溴化硼(1.0M 二氯甲烷溶液, 11.1mL, 11.1mmol)。將反應液昇溫至 5℃並攪拌過夜。將 1N 氫氧化鈉水溶液以及碳酸氫鈉水溶液在冰浴下加入到反應液中進行中和後，濾取沈澱物。以管柱層析（展開劑：氯仿/甲醇 = 99/1 → 19/1）將過濾物精製。在精製物中加入甲醇懸浮洗淨，並濾取沈澱物。藉由將過濾物在減壓下乾燥而獲得 PBQ3.2 110mg。

PBQ3.2 :  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 10.09 (s, 1H), 8.18(d,  $J=2.29\text{Hz}$ , 1H), 8.11(d,  $J=8.70\text{Hz}$ , 1H), 7.82(d,  $J=9.16\text{Hz}$ , 1H), 7.66(d,  $J=8.70\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (dd,  $J=8.70\text{Hz}$ , 2.29Hz, 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)

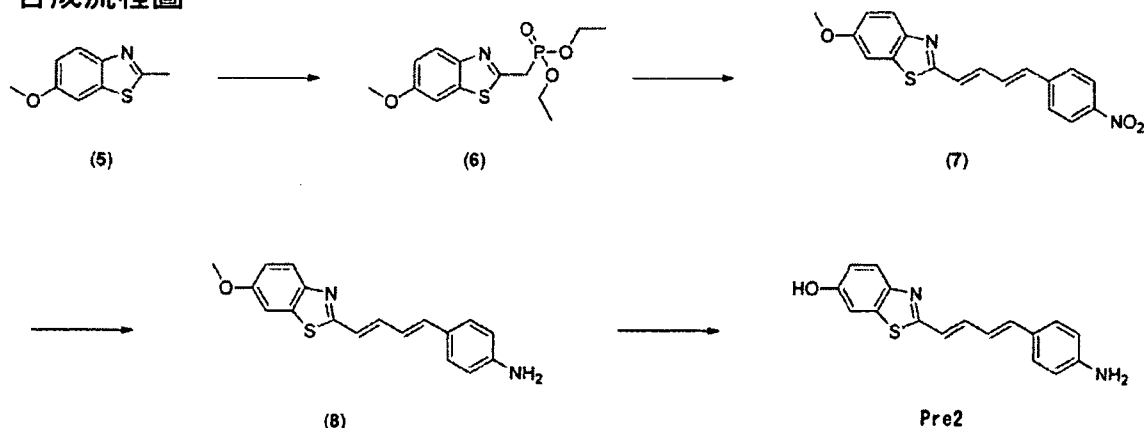
## 【0244】

(合成實施例 30)

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

依照下列合成流程圖合成 pre2。

## 合成流程圖



## 【0245】

(步驟 1：化合物 (6) 的合成)

氬氣氛下，將二異丙基胺(5.06g, 50.0mmol)的四氫呋喃溶液(75mL)冷卻至  $-50^{\circ}\text{C}$  後，滴下正丁基鋰(1.6M 己烷溶液, 31.2mL, 50.0mmol)。將反應液冷卻至  $-65^{\circ}\text{C}$ ，滴下 6-甲氧基-2-甲基苯并噻唑 (5)(4.48g, 25.0mmol) 的四氫呋喃(25mL)溶液。在反應液中滴下氯磷酸二乙酯(4.31g, 25.0mmol)。原料消失後，將反應液加到 100mL 的 1M 氯化氬溶液中並用氯仿萃取有機層。將有機層用硫酸鈉酐乾燥，在減壓下將溶劑餾去。藉由以管柱層析(展開劑：氯仿)將殘渣精製而獲得標題化合物 (6) 6.30g。

## 【0246】

(步驟 2：化合物 (7) 的合成)

氫氣氛下，將化合物 (6) (380mg, 1.21mmol) 的四氫呋喃溶液 (10mL) 冰浴後，添加氫化鈉 (60% 油, 48mg, 1.20mmol)。將反應液昇溫至室溫並攪拌 30 分鐘後，添加 4-硝基肉桂醛 (180mg, 1.02mmol)。原料消失後，將反應液加到水中攪拌，並濾取沈澱物。在過濾物中加入甲苯並在減壓下將溶劑餾去，且用氯仿懸浮洗淨。藉由濾取沈澱物並在減壓下乾燥而獲得標題化合物 (7) 275mg。

● **【0247】**

(步驟 3：化合物 (8) 的合成)

在化合物 (7) (271mg, 0.80mmol) 的乙醇溶液 (5.1mL) 中，加入乙酸 (5.1mL)、鐵 (212mg, 3.80mmol) 以及 12N 鹽酸 (1.1mL) 攪拌過夜。在冰浴下將反應液滴下到氫氧化鈉水溶液中，加入氯仿後過濾反應液。用氯仿萃取濾液，將有機層用硫酸鈉酞乾燥後，在減壓下將溶劑餾去。藉由以管柱層析 (展開劑：氯仿) 將殘渣精製而獲得標題化合物 (8) 165mg。

● **【0248】**

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

氫氣氛下，將化合物 (8) (160mg, 0.52mmol) 的二氯甲烷溶液 (2.6mL) 冷卻至  $-78^{\circ}\text{C}$  後，滴下三溴化硼 (1.0M 二氯甲烷溶液, 2.60mL, 2.60mmol)。將反應液昇溫至室溫，攪拌過夜。將 1N 氫氧化鈉水溶液在冰浴下加入到反應液中成為鹼性後過濾。將 1N 鹽酸以及碳酸氫鈉加入到濾液中進行中和，並濾取

沈澱物。在過濾物中加入氯仿懸浮洗淨，並濾取沈澱物。在過濾物中加入甲醇懸浮洗淨，並濾取沈澱物。藉由將過濾物在減壓下乾燥而獲得標題化合物 120mg。

pre2 :  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 9.80 (s, 1H), 7.69(d,  $J=8.70\text{Hz}$ , 1H), 7.31(d,  $J=2.29\text{Hz}$ , 1H), 7.25 (d,  $J=8.70\text{Hz}$ , 2H), 7.20 (dd,  $J=16.03\text{Hz}$ , 9.16Hz, 1H), 6.92 (dd,  $J=8.70\text{Hz}$ , 2.29Hz, 1H), 6.81-6.91 (m, 2H), 6.81 (d,  $J=16.03\text{Hz}$ , 1H), 6.56 (d,  $J=8.70\text{Hz}$ , 2H), 5.52 (s, 2H)

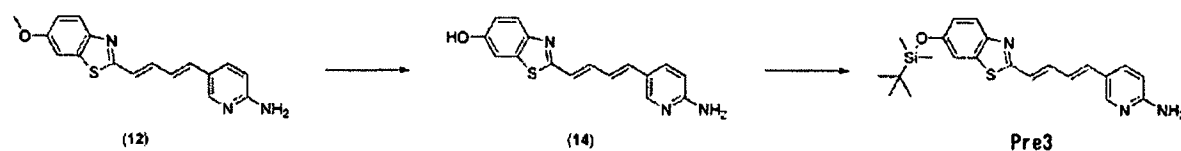
### 【0249】

(合成實施例 31)

(5-((1E,3E)-4-(6-(三級丁基二甲基矽氧基)苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)吡啶-2-胺 (pre3) 的合成)

依照下列合成流程圖合成 pre3。

#### 合成流程圖



### 【0250】

(步驟 1：化合物 (14) 的合成)

氬氣氛下，將化合物 (12) (184mg, 0.57mmol) 的二氯甲烷溶液 (2.9mL) 冷卻至  $-78^\circ\text{C}$  後，滴下三溴化硼 (1.0M 二氯甲烷溶液, 2.85mL, 2.85mmol)。將反應液昇溫至室溫，攪拌過夜。將 1N 氫氧化鈉水溶液以及碳酸氫鈉在冰浴下加入到反應液中進行中和，在減壓下將溶劑餾去。用水將殘渣懸浮洗淨。



藉由濾取沈澱物並在減壓下乾燥而獲得標題化合物 (14)  
154mg。

**【0251】**

(步驟 2 : 5-((1E,3E)-4-(6-(三級丁基二甲基矽氧基)苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)吡啶-2-胺 (pre3)的合成)

氫氣氛下，在化合物 (14) (90.0mg, 0.305mmol)的二甲亞砜溶液(2.58mL)中，添加咪唑(72.6mg, 1.066mmol)以及三級丁基二甲基氯矽烷(73.5mg, 0.489mmol)並攪拌過夜。在反應液中加入水，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉酐乾燥後，在減壓下將溶劑餾去。藉由以管柱層析(展開劑：氯仿→氯仿/甲醇=100/7)將殘渣精製而獲得標題化合物 52mg。

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

**【0252】**

(合成實施例 32)

(2-((1E,3E)-4-(4-(二甲基胺基)苯基)丁-1,3-二烯基)-3-乙基-6-羥基苯并[d]噻唑-3-鎗 (pre6)的合成)

用與上述合成實施例 5 以及 PBB5 的合成方法類似的方法來合成。

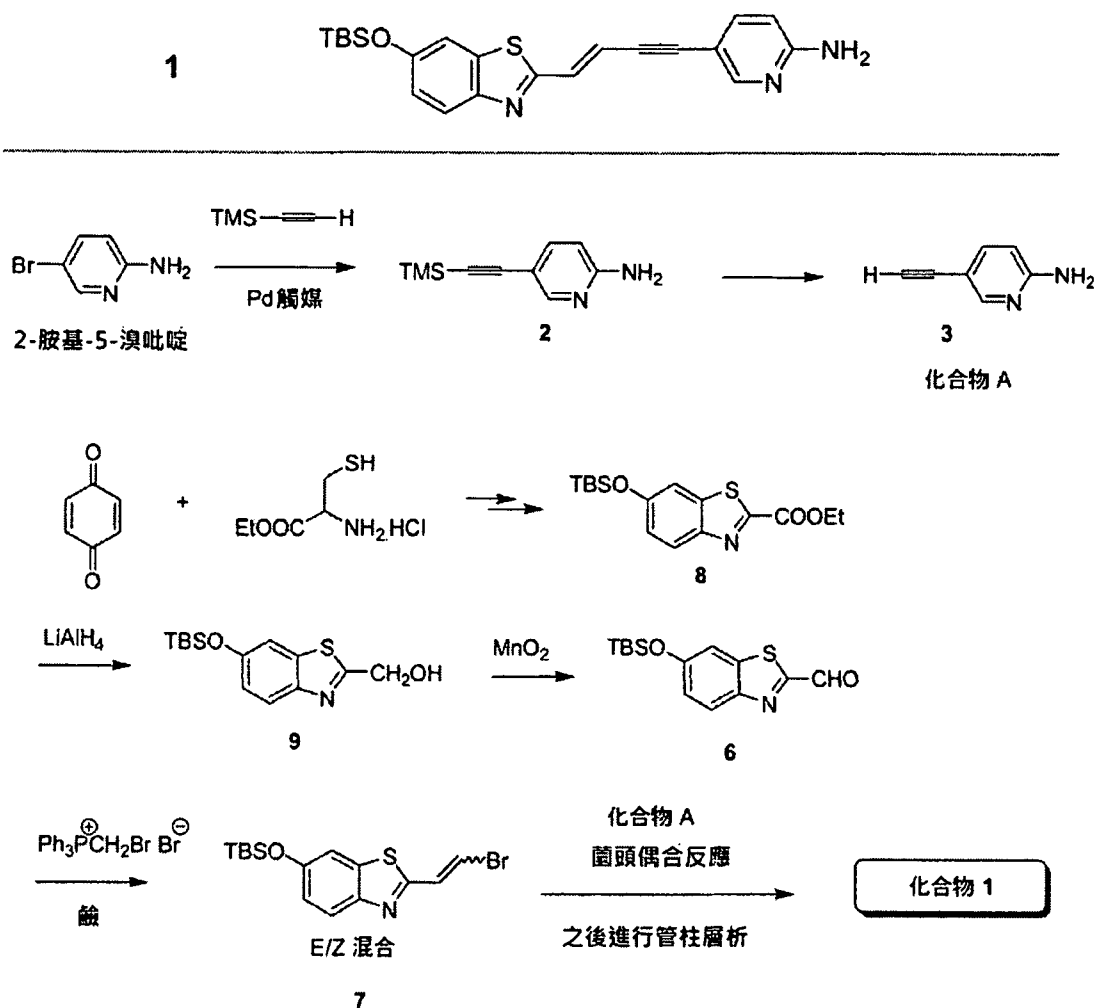
## 【0253】

(合成實施例 33)

( (E)-5-(4-(6-(三級丁基二甲基矽氧基)苯并[d]噻唑-2-基)丁-3-烯-1-炔基)吡啶-2-胺 (pre11) 的合成 )

依照下列合成流程圖合成 pre11。

## 合成流程圖



## 【0254】

(步驟 1：6-(三級丁基二甲基矽氧基)苯并噻唑-2-羧酸乙酯 (8)的合成)

在 6-羥基苯并噻唑-2-羧酸乙酯 (1.27g, 5.69mmol) 以及咪唑 (0.5g, 7.34mmol) 的 DMF (10mL) 溶液中加入三級丁

基二甲基矽烷 (0.94g, 6.2mmol) 的 DMF (3mL) 溶液，於室溫攪拌 16 小時後加入水，並用乙酸乙酯萃取。將萃取液水洗後用硫酸鈉酐乾燥，將溶劑減壓餾去。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析精製，獲得作為褐色液體的 6-(三級丁基二甲基矽氧基)苯并噻唑-2-羧酸乙酯 (0.97g, 2.9mmol)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8.09(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.35(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.09(dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2.4Hz), 4.54(q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 1.48(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.01(s, 9H), 0.25(s, 6H)

### 【0255】

(步驟 2: [6-(三級丁基二甲基矽氧基)苯并噻唑-2-基]甲醇 (9) 的合成)

將氫化鋁鋰 (87mg, 2.3mmol) 的 THF (20mL) 溶液冷卻於  $-15^\circ\text{C}$ ，滴下 6-(三級丁基二甲基矽氧基)苯并噻唑-2-羧酸乙酯 (0.77g, 2.3mmol) 的 THF (10mL) 溶液。於同溫度攪拌約 1 小時後加入氫化鋁鋰 (72.5mg, 1.91mmol)，並且攪拌 30 分鐘。加入水 (0.16mL) 並短暫攪拌後加入 5M 氫氧化鈉水溶液 (0.16mL) 接著加入水 (0.48mL)，攪拌後使用矽藻土將不溶物濾去。將濾液在減壓下濃縮，以矽膠管柱層析將殘渣精製，獲得作為褐色液體的 [6-(三級丁基二甲基矽氧基)苯并噻唑-2-基]甲醇 (0.22g, 0.74mmol)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.84(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.33(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.01(dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2.4Hz), 5.05(br s, 2H), 2.78(br s, 1H), 1.03(s, 9H), 0.25(s, 6H)

### 【0256】

(步驟 3: 6-(三級丁基二甲基矽氧基)苯并噻唑-2-羧醛 (6)的合成)

在[6-(三級丁基二甲基矽氧基)苯并噻唑-2-基]甲醇(0.22g, 0.74mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液中加入二氧化錳粉末(1.2g)於40°C攪拌2.5小時,於室溫攪拌16小時。使用矽藻土濾去不溶物,將濾液在減壓下濃縮。以矽膠管柱層析將獲得之殘渣精製,獲得作為褐色液體的6-(三級丁基二甲基矽氧基)苯并噻唑-2-羧醛(71.0mg, 0.242mmol)。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta$  ppm:10.11(s, 1H), 8.09(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.37(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.13(dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2.4Hz), 1.01(s, 9H), 0.27(s, 6H)

【0257】

(步驟 4: 2-[(E)-2-溴乙烯基]-6-(三級丁基二甲基矽氧基)苯并噻唑 (7)的合成)

將溴化(溴甲基)三苯基鏷(48.2mg, 0.11mmol)懸浮於THF(含有作為安定劑的BHT, 3mL),冷卻於-78°C加入正丁基鋰(1.6M 己烷溶液, 0.15mL),並攪拌1小時。其次加入6-(三級丁基二甲基矽氧基)苯并噻唑-2-羧醛(20.2mg, 0.0688mmol)的THF(2mL)溶液,於-78°C攪拌約30分鐘,於0°C攪拌約1.5小時。在反應液中加入飽和氯化銨水溶液(3mL)攪拌10分鐘,加入水、乙酸乙酯並分液。將有機層用飽和食鹽水洗淨後用硫酸鈉酐乾燥,在減壓下濃縮後以矽膠管柱層析精製而獲得作為黃色液體的2-[(E)-2-溴乙烯基]-6-(三級丁基二甲基矽氧基)苯并噻唑與BHT的混合物

(7.0mg)。若由  $^1\text{H-NMR}$  的信號強度比算出 BHT 與標題化合物的含量，則推測標題化合物含有約 5.5mg (0.015mmol)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.84(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.35(d,  $J=14.0\text{Hz}$ , 1H), 7.29(d,  $J=14.0\text{Hz}$ , 1H), 7.25(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.00(dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2.4Hz), 1.00(s, 9H), 0.26(s, 6H)

### 【0258】

(步驟 5: (E)-5-(4-(6-(三級丁基二甲基矽氧基)苯并噻唑-2-基)-3-丁烯-1-炔基)吡啶-2-胺 (1)的合成)

將 2-[(E)-2-溴乙烯基]-6-(三級丁基二甲基矽氧基)苯并噻唑與 BHT 的混合物 (18.1mg, 含有 2-[(E)-2-溴乙烯基]-6-(三級丁基二甲基矽氧基)苯并噻唑 13.5mg)、2-胺基-5-乙炔基吡啶 (8.7mg, 0.074mmol)、碘化亞銅 (0.7mg) 以及二氫雙(三苯膦)鈹 (2mg) 加入到 THF (1mL) 與三乙胺 (1mL) 的混合液中，於 70°C 攪拌 4 小時。加入乙酸乙酯後將不溶物濾去，將濾液在減壓下濃縮後以矽膠管柱層析精製而獲得作為黃褐色非晶形固體的標題化合物與其 (Z)-異構體之混合物 (9.4mg)。E/Z = 約 85/15 ( $^1\text{H-NMR}$ )。

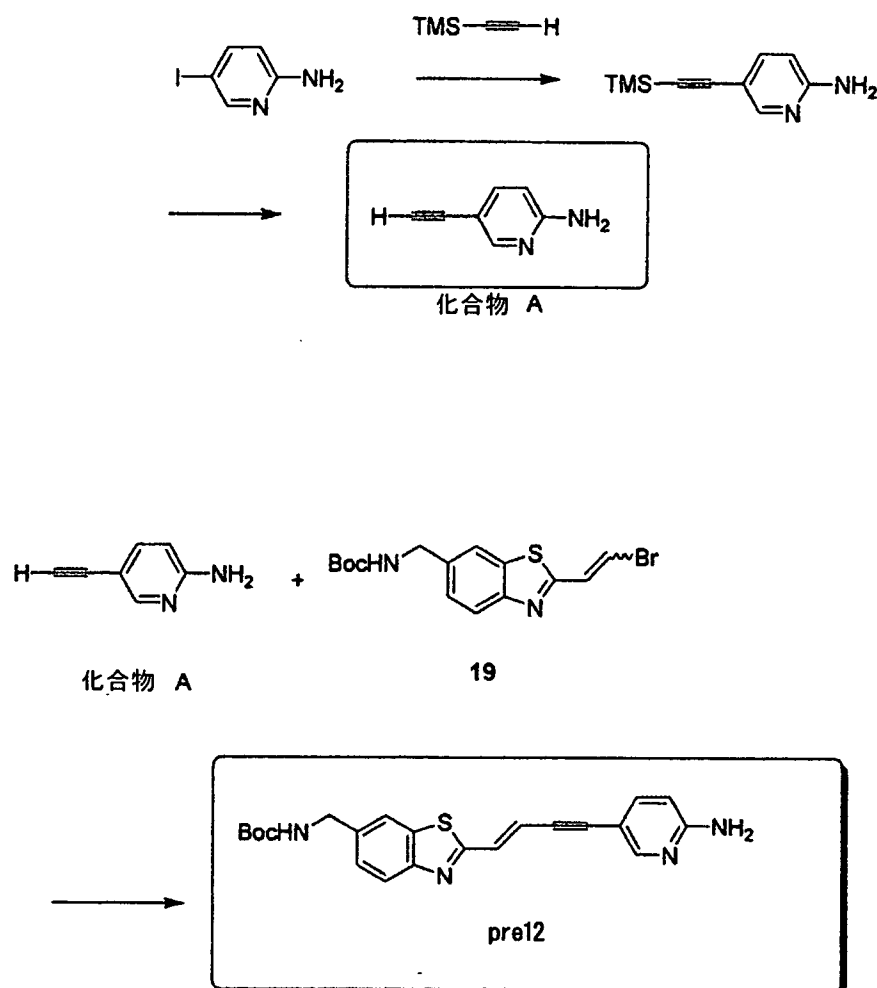
pre11:  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8.24(br d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.84(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.53(dd,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2.0Hz), 7.26(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.16(d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 6.98(dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2.4Hz), 6.73(d,  $J=16.0\text{Hz}$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

### 【0259】

(合成實施例 34)

(E)-三級丁基 (2-(4-(6-氨基吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-基)胺甲酸甲酯 (pre12) 的合成)

依照下列合成流程圖合成 pre12。



【0260】 由 2-氨基-5-碘吡啶，如上述流程圖所示地合成 2-氨基-5-乙炔基吡啶（化合物 A）。

【0261】 由 2-氨基-5-乙炔基吡啶（化合物 A）（0.14g, 1.2mmol）與 2-((E)-2-溴乙烯基)-6-((三級丁氧基羰基胺基)甲基)苯并噻唑（0.22g, 0.60mmol），以與上述合成實施例 33 之步驟 5 同樣的程序獲得標題化合物(181.7mg, 0.447mmol)。

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

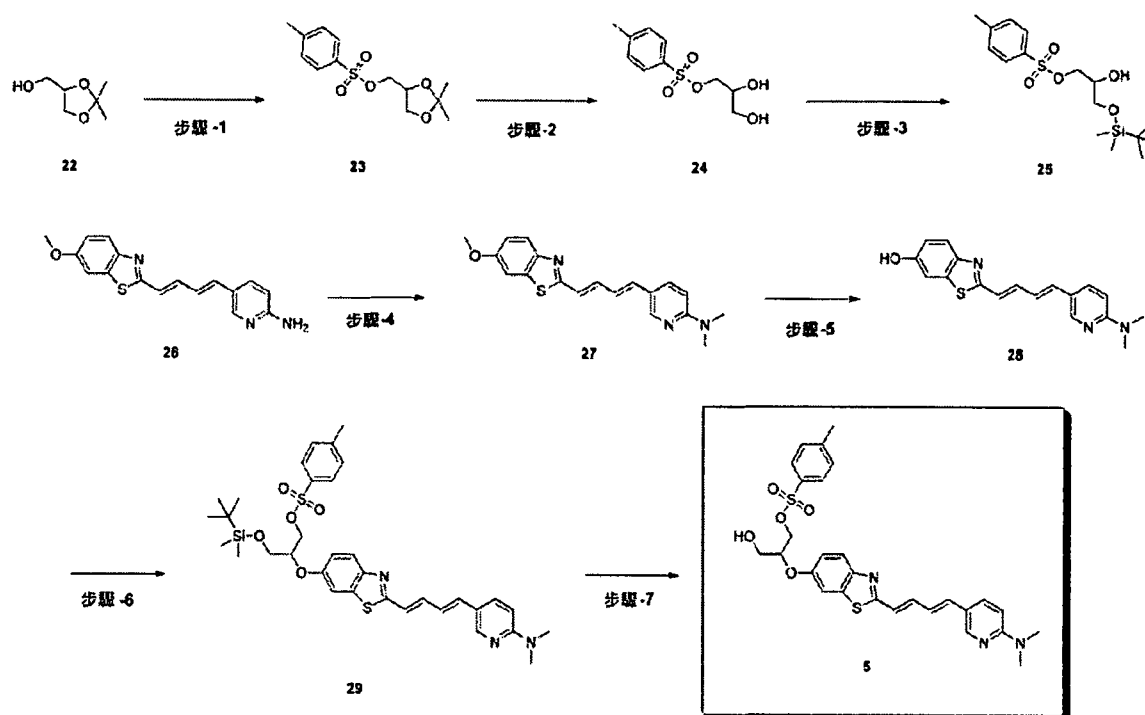
2.4Hz, 1H), 7.39(br d, J=8.4Hz, 1H), 7.17(d, J=16.0Hz, 1H), 6.83(d, J=16.0Hz, 1H), 6.47(dd, J=8.8Hz, 0.8Hz, 1H), 4.9(br, 1H), 4.66(s, 2H), 4.44(br d, J=6.4Hz, 2H), 1.47(s, 9H)

## 【0262】

(合成實施例 35-1)

(2-(2-((1*E*,3*E*)-4-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)苯并[*d*]噻唑-6-基氧基)-2-羥基甲基-乙基-4-甲基苯磺酸酯的合成)

## 合成流程圖



## 【0263】

(步驟 1：化合物 (23) 的合成)

氬氣氛下，在 2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-甲醇 (22) (1322mg, 10.0mmol) 的二氯甲烷溶液 (10mL) 中加入吡啶 (7910mg, 100.0mmol) 並冰浴後，加入對甲苯磺醯基氯 (2860mg,

15.0mmol)以及 N,N-二甲基胺基吡啶(12mg, 0.10mmol)攪拌。原料消失後，在反應液中加入水，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽酸水溶液、碳酸氫鈉水溶液以及飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉酐乾燥後，藉由在減壓下將溶劑餾去而獲得標題化合物 (23) 2560mg。

**【0264】**

(步驟 2：化合物 (24) 的合成)

在化合物 (23) (1432mg, 5.00mmol)的甲醇溶液(7.5mL)中加入 4N 鹽酸/二噁烷(2.5mL)攪拌。原料消失後，將反應液在減壓下餾去，藉由以管柱層析(展開劑：庚烷/乙酸乙酯=1/4→乙酸乙酯)將殘渣精製而獲得標題化合物 (24) 1027mg。

**【0265】**

(步驟 3：化合物 (25) 的合成)

氬氣氛下，在化合物 (24) (985mg, 4.00mmol)的四氫呋喃溶液(4.0mL)中加入咪唑(272mg, 4.00mmol)冰浴。在反應液中滴下三級丁基二甲基氯矽烷(603mg, 4.00mmol)的四氫呋喃溶液(4.0mL)。原料消失後，在反應液中加入水並用乙酸乙酯萃取有機層萃取。將有機層用水以及飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉酐乾燥後，在減壓下將溶劑餾去。藉由以管柱層析(展開劑：庚烷/乙酸乙酯=7/1→4/1)將殘渣精製而獲得標題化合物 (25) 1182mg。

**【0266】**

(步驟 4：化合物 (27) 的合成)

氬氣氛下，將化合物 (26) (以前次的試製報告書合成)



(696mg, 2.25mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺溶液(11mL)冰浴後，添加氫化鈉(60%油, 360mg, 9.00mmol)。將反應液昇溫至室溫攪拌 30 分鐘。將反應液冰浴，並添加碘甲烷(1277mg, 9.00mmol)後，將反應液昇溫至室溫。原料消失後，將反應液加入到水中攪拌並濾取沈澱物。藉由以管柱層析(展開劑：氯仿→氯仿/甲醇=99/1)將過濾物精製而獲得標題化合物(27) 554mg。

**【0267】**

(步驟 5：化合物(28)的合成)

氫氣氛下，將化合物(27)(550mg, 1.63mmol)的二氯甲烷溶液(13mL)冷卻至-70℃後，滴下三溴化硼(1.0M 二氯甲烷溶液, 16.3mL, 16.30mmol)。將反應液昇溫至 9℃，並攪拌過夜。將反應液冰浴，並加入氫氧化鈉水溶液進行中和後，在減壓下將有機層餾去。藉由濾取沈澱物並用水洗淨後，在減壓下乾燥而獲得標題化合物(28) 484mg。

**【0268】**

(步驟 6：化合物(29)的合成)

氫氣氛下，在化合物(28)(323mg, 1.00mmol)的四氫呋喃溶液(10.0mL)中加入化合物(25)(721mg, 2.00mmol)以及三苯膦(525mg, 2.00mmol)並冰浴。在反應液中滴下偶氮二羧酸二異丙酯(404mg, 2.00mmol)。將反應液於室溫昇溫，攪拌過夜後，在減壓下將反應液餾去。藉由以管柱層析(展開劑：庚烷/乙酸乙酯=3/1→1/2)將殘渣精製而獲得標題化合物(29) 270mg。

## 【0269】

(步驟 7：化合物 (5) 的合成)

在化合物 (29) (200mg, 0.30mmol) 的四氫呋喃溶液 (4.5mL) 中加入 4N 鹽酸/二噁烷 (1.5mL) 並攪拌。原料消失後，將反應液冰浴，用碳酸氫鈉水溶液進行中和後，用乙酸乙酯萃取反應液。將有機層用水以及飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉酐乾燥後，在減壓下將溶劑餾去。藉由以管柱層析 (展開劑：庚烷/乙酸乙酯 = 1/1 → 1/4) 將殘渣精製而獲得標題化合物 (5) 134mg。

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

## 【0270】

(合成實施例 35-2)

3-(2-((1E,3E)-4-(6-(甲基胺基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)-2-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基 4-甲基苯磺酸酯 (pre21) 的合成

能夠藉由與上述合成實施例 35-1 同樣的方法來合成 pre21。

## 【0271】

(合成實施例 36)

(E)-3-(2-(4-(6-(甲基胺基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)-2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基 4-甲基苯磺酸酯 (pre22) 的合成

能夠藉由與上述合成實施例 22~25 類似的方法來合成。

**【0272】**

(合成實施例 37)

三級丁基 5-((1E,3E)-4-(6-(乙氧基甲氧基)苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)-6-硝基吡啶-2-基(甲基)胺甲酸酯 (pre23) 的合成

能夠藉由與上述合成實施例 22~25 類似的方法來合成。

**【0273】**

(合成實施例 38)

(E)-三級丁基 5-(4-(6-(乙氧基甲氧基)苯并[d]噻唑-2-基)丁-3-烯-1-炔基)-6-硝基吡啶-2-基(甲基)胺甲酸酯 (pre24) 的合成

能夠藉由與上述合成實施例 22~25 類似的方法來合成。

**【0274】**

(合成實施例 39)

三級丁基 5-((1E,3E)-4-(5-(乙氧基甲氧基)苯并呋喃-2-基)丁-1,3-二烯基)-6-硝基吡啶-2-基(甲基)胺甲酸酯 (pre25) 的合成

能夠藉由與上述合成實施例 22~25 類似的方法來合成。

**【0275】**

(合成實施例 40)

(E)-三級丁基 5-(4-(5-(乙氧基甲氧基)苯并呋喃-2-基)丁-3-烯-1-炔基)-6-硝基吡啶-2-基(甲基)胺甲酸酯 (pre26) 的合成

能夠藉由與上述合成實施例 22~25 類似的方法來合成。

【0276】

(放射性同位素標識化合物的合成)

(合成實施例 41)

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

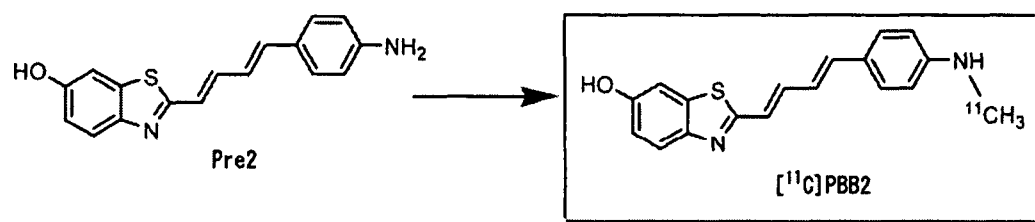
藉由與下述合成實施例 42 以及 43 所示之同樣的方法來合成 [<sup>11</sup>C]PBB1。

【0277】

(合成實施例 42)

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

合成流程圖



【0278】 將三氟甲磺酸 [<sup>11</sup>C] 甲酯於室溫加入到含有 2-((1E,3E)-4-(4-胺基苯基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-醇 (pre2) (0.5~0.8mg) 的丙酮(500mL)溶液中。氮氣氛下，於 80

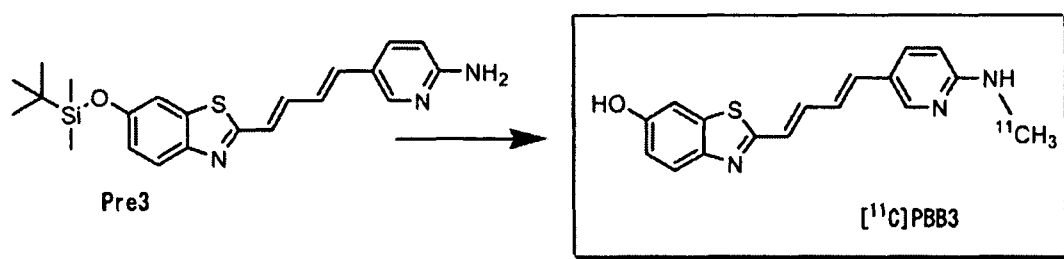
℃ 除去丙酮並加入 70%乙腈水溶液(800 $\mu$ L)。將混合液移至 HPLC 精製用容器 ( HPLC: CAPCELL PAK C18 管柱, 10mm $\times$ 250mm, SHISEIDO; 移動相, 乙腈 / 水 / 三乙胺 =700/300/1, 6mL/分鐘 )。將相當於 [ $^{11}$ C]PBB2 的部份 (fraction), 回收至乙醇(300 $\mu$ L)中含有 25%抗壞血酸(100 $\mu$ L)以及 Tween80(75 $\mu$ L)的燒瓶中, 在減壓下將溶劑餾去。作為注射溶液, 將殘渣溶解於生理食鹽水(3mL, pH7.4)而獲得 [ $^{11}$ C]PBB2(640-1340 GBq)。

### 【0279】

(合成實施例 43)

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

#### 合成流程圖



【0280】 將碘 [ $^{11}$ C]甲烷於室溫加到含有 5-((1E,3E)-4-(6-(三級丁基二甲基矽氧基)苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)吡啶-2-胺(pre3)(1.5~2 mg)以及氫氧化鉀(10mg)的 DMSO(300 $\mu$ L)溶液中。將反應混合液加熱到 125℃ 並維持 5 分鐘。將反應容器冷卻後, 加入四正丁基氟化銨水合物(5mg)的水溶液(600 $\mu$ L), 除去保護基。之後, 加入 HPLC 溶劑(500 $\mu$ L)。將混合液移至 HPLC 精製用容器中 ( HPLC:CAPCELL PAK C18 管

柱，10mm×250mm，乙腈/50mM 甲酸銨=4/6，6mL/分鐘）。將相當於 $[^{11}\text{C}]$ PBB3 的部份，回收至乙醇(300 $\mu\text{L}$ )中含有 25%抗壞血酸(100 $\mu\text{L}$ )以及 Tween80(75 $\mu\text{L}$ )的燒瓶中，在減壓下將溶劑餾去。作為注射溶液，將殘渣溶解於生理食鹽水(3mL, pH7.4)而獲得 $[^{11}\text{C}]$ PBB3(970-1990 GBq)。

### 【0281】

(合成實施例 44)

(2-((1E,3E)-4-(4-([ $^{11}\text{C}$ ]甲基胺基)苯基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-5,6-二醇 ( $[^{11}\text{C}]$ PBB4) 的合成)

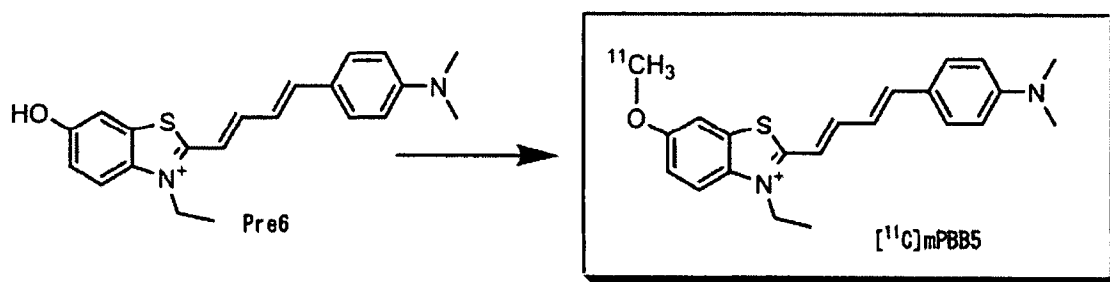
藉由與上述合成實施例 42 以及 43 所示之同樣的方法來合成 $[^{11}\text{C}]$ PBB4。

### 【0282】

(合成實施例 45)

(2-((1E,3E)-4-(4-(二甲基胺基)苯基)丁-1,3-二烯基)-3-乙基-6-[ $^{11}\text{C}$ ]甲氧基苯并[d]噻唑-3-鎊( $[^{11}\text{C}]$ mPBB5)的合成)

### 合成流程圖



【0283】 將碘 $[^{11}\text{C}]$ 甲烷於 $-15^{\circ}\text{C}$ 加到含有 2-((1E,3E)-4-(4-(二甲基胺基)苯基)丁-1,3-二烯基)-3-乙基-6-羥基苯并[d]噻唑-3-鎊(pre6)(0.8~0.9mg)以及氫化鈉(0.3mg)的 DMF(300 $\mu\text{L}$ )溶液中。將反應混合液加熱到 $80^{\circ}\text{C}$ 並維持 5 分鐘。加入 60%甲醇

水溶液(800 $\mu$ L)，移至 HPLC 精製用容器中 (HPLC:CAPCELL PAK C18 管柱, 10mm $\times$ 250mm, 移動層, 甲醇/水/三氟乙酸 =600/400/0.1, 4mL/分鐘)。將相當於 [ $^{11}$ C]mPBB5 的部份, 回收至乙醇 (300 $\mu$ L) 中含有 25% 抗壞血酸 (100 $\mu$ L) 以及 Tween80(75 $\mu$ L) 的燒瓶中, 在減壓下將溶劑餾去。作為注射溶液, 將殘渣溶解於生理食鹽水 (3mL, pH7.4) 而獲得 [ $^{11}$ C]mPBB5(300-560 GBq)。

**【0284】**

(合成實施例 46)

((E)-2-(4-(4-(N-[ $^{11}$ C]甲基-N-甲基胺基)苯基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇 ([ $^{11}$ C]PBB2.1) 的合成)

藉由與上述合成實施例 42 以及 43 所示之同樣的方法, 由 Pre7 合成 [ $^{11}$ C]PBB2.1。

**【0285】**

(合成實施例 47)

((E)-2-(4-(4-([ $^{11}$ C]甲基胺基)苯基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇 ([ $^{11}$ C]PBB2.2) 的合成)

藉由與上述合成實施例 42 以及 43 所示之同樣的方法, 由 Pre8 合成 [ $^{11}$ C]PBB2.2。

**【0286】**

(合成實施例 48)

((E)-2-(4-(6-(N-[ $^{11}$ C]甲基-N-甲基胺基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇 ([ $^{11}$ C]PBB3.1) 的合成)

藉由與上述合成實施例 42 以及 43 所示之同樣的方法來

合成 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB3.1。

**【0287】**

(合成實施例 49)

( (E)-2-(4-(6-([ $^{11}\text{C}$ ]甲基胺基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇 ([ $^{11}\text{C}$ ]PBB3.2) 的合成)

藉由與上述合成實施例 42 以及 43 所示之同樣的方法，由 Pre11 合成 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB3.2。

**【0288】**

(合成實施例 50)

( (E)-5-(4-(6-(胺甲基)苯并[d]噻唑-2-基)丁-3-烯-1-炔基)-N-[ $^{11}\text{C}$ ]甲基吡啶-2-胺 ([ $^{11}\text{C}$ ]PBB3.2N) 的合成)

藉由與上述合成實施例 42 以及 43 所示之同樣的方法，由 Pre12 合成 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB3.2N。

**【0289】**

(合成實施例 51)

( 2-((1E,3E)-4-(4-胺基苯基)丁-1,3-二烯基)-6-[ $^{11}\text{C}$ ]甲氧基苯并[d]噻唑-5-醇 ([ $^{11}\text{C}$ ]Core1-4) 的合成)

藉由與上述合成實施例 45 所示之同樣的方法來合成 [ $^{11}\text{C}$ ]Core1-4。

**【0290】**

(合成實施例 52)

( N-(4-((1E,3E)-4-(5-甲氧基-6-[ $^{11}\text{C}$ ]甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)苯基)乙醯胺 ([ $^{11}\text{C}$ ]Core1-5) 的合成)

藉由與上述合成實施例 45 所示之同樣的方法來合成



[<sup>11</sup>C]Core1-5。

**【0291】**

(合成實施例 53)

(3-(4-((1E,3E)-4-(5-甲氧基-6-[<sup>11</sup>C]甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)苯基胺基)丙-1-醇 ([<sup>11</sup>C]Core1-11) 的合成)

藉由與上述合成實施例 45 所示之同樣的方法來合成 [<sup>11</sup>C]Core1-11。

**【0292】**

(合成實施例 54)

(4-((1E,3E)-4-(5-甲氧基-6-[<sup>11</sup>C]甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)-N-異丙基苯胺 ([<sup>11</sup>C]Core1-15) 的合成)

藉由與上述合成實施例 45 所示之同樣的方法來合成 [<sup>11</sup>C]Core1-15。

**【0293】**

(合成實施例 55)

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

藉由與上述合成實施例 45 所示之同樣的方法來合成 [<sup>11</sup>C]Core1-20。

**【0294】**

(合成實施例 56)

(N-(5-((1E,3E)-4-(5-甲氧基-6-[<sup>11</sup>C]甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1,3-二烯基)吡啶-2-基)乙醯胺 ([<sup>11</sup>C]Core2-9) 的合成)

藉由與上述合成實施例 45 所示之同樣的方法來合成  $[^{11}\text{C}]\text{Core2-9}$ 。

**【0295】**

(合成實施例 57)

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

藉由與上述合成實施例 45 所示之同樣的方法來合成  $[^{11}\text{C}]\text{Core2-10}$ 。

**【0296】**

(合成實施例 58)

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

藉由與上述合成實施例 45 所示之同樣的方法來合成  $[^{11}\text{C}]\text{Core2-14}$ 。

**【0297】**

(合成實施例 59-1)

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

能夠由 F0-PBB3 類似物的合成中間產物 (參照表 2) 來合成  $[^{18}\text{F}]\text{F0-PBB3}$  類似物。

**【0298】**

(合成實施例 59-2)

(1-[<sup>18</sup>F]氟-3-(2-((1E,3E)-4-(6-(甲基胺基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)丙-2-醇 ([<sup>18</sup>F]F0-PBB3) 的合成)

能夠由 Pre21 合成 [<sup>18</sup>F]F0-PBB3。

**【0299】**

(合成實施例 60)

((E)-1-[<sup>18</sup>F]氟-3-(2-(4-(6-(甲基胺基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)丙-2-醇 ([<sup>18</sup>F]F0-PBB3.2) 的合成)

能夠由 Pre22 合成 [<sup>18</sup>F]F0-PBB3.2。

**【0300】**

(合成實施例 61)

(2-((1E,3E)-4-(2-[<sup>18</sup>F]氟-6-(甲基胺基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)苯并[d]噻唑-6-醇 ([<sup>18</sup>F]F1-PBB3) 的合成)

能夠由 Pre23 合成 [<sup>18</sup>F]F0-PBB3.2。

**【0301】**

(合成實施例 62)

((E)-2-(4-(2-[<sup>18</sup>F]氟-6-(甲基胺基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并[d]噻唑-6-醇 ([<sup>18</sup>F]F1-PBB3.2) 的合成)

能夠由 Pre24 合成 [<sup>18</sup>F]F1-PBB3.2。

**【0302】**

(合成實施例 63)

(2-((1E,3E)-4-(2-[<sup>18</sup>F]氟-6-(甲基胺基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)苯并呋喃-5-醇 ([<sup>18</sup>F]F1-PBBf3) 的合成)

能夠由 Pre25 合成 [ $^{18}\text{F}$ ]F1-PBBf3。

**【0303】**

(合成實施例 64)

((E)-2-(4-(2-[ $^{18}\text{F}$ ]氟-6-(甲基胺基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)苯并呋喃-5-醇 ([ $^{18}\text{F}$ ]F1-PBBf3.2) 的合成)

能夠由 Pre26 合成 [ $^{18}\text{F}$ ]F1-PBBf3.2。

**【0304】**

(合成實施例 65)

(2-((1E,3E)-4-(6-(N-[ $^{11}\text{C}$ ]甲基-N-甲基胺基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)喹啉-6-醇 ([ $^{11}\text{C}$ ]PBQ3.0) 的合成)

藉由與上述合成實施例 42 以及 43 所示之同樣的方法來合成 [ $^{11}\text{C}$ ]PBQ3.0。

**【0305】**

(合成實施例 66)

(2-((1E,3E)-4-(6-([ $^{11}\text{C}$ ]甲基胺基)吡啶-3-基)丁-1,3-二烯基)喹啉-6-醇 ([ $^{11}\text{C}$ ]PBQ3) 的合成)

藉由與上述合成實施例 42 以及 43 所示之同樣的方法來合成 [ $^{11}\text{C}$ ]PBQ3。

**【0306】**

(合成實施例 67)

((E)-2-(4-(6-(N-[ $^{11}\text{C}$ ]甲基-N-甲基胺基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)喹啉-6-醇 ([ $^{11}\text{C}$ ]PBQ3.1) 的合成)

藉由與上述合成實施例 42 以及 43 所示之同樣的方法來合成 [ $^{11}\text{C}$ ]PBQ3.1。

**【0307】**

(合成實施例 68)

( (E)-2-(4-(6-([<sup>11</sup>C]甲基胺基)吡啶-3-基)丁-1-烯-3-炔基)喹啉-6-醇 ([<sup>11</sup>C]PBQ3.2) 的合成)

藉由與上述合成實施例 42 以及 43 所示之同樣的方法來合成 [<sup>11</sup>C]PBQ3.2。

**【0308】**

(生物學的實施例)

(化合物以及試劑)

由 Doujindo 公司購入 BSB 以及 FSB。由 ABX 公司購入 PIB 以及 FDDNP。由 Sigma-Aldrich 公司購入二甲基胺基-苯乙烯基-苯并噻啉以及硫代黃素-T。由 Waldeck 公司購入硫代黃素-S。BF-227、BF-158、THK523 以及 BF-189 (N-甲基-4-[6-(喹啉-2-基)己-1,3,5-三烯基]苯胺)則是接受由東北大學的提供。由 Sigma-Aldrich 公司購入包含有 PBB5、BTA-1、BF-170 以及薑黃素的其他 β 摺疊鍵結化合物。商業性購入包含有花青(cyanine)、吡啶、吡啶陽離子、苯并噻啉、嘔啉、噻啉以及多酚的潛在性類澱粉蛋白配位體。由 Sigma-Aldrich 公司購入二甲亞砜 (DMSO)。商業性購入其他化學試劑。

**【0309】**

(動物模型)

藉由小鼠普里昂蛋白質啓動子(PrP)所驅動，且具有 FTDP-17 P301S 變異之人類 T34 (具有 1 個 N-末端插入的 4 重複 Tau 同型異構物) 的異型合子 Tg 小鼠 (亦稱為 PS19 小

鼠)是接受由賓夕法尼亞大學的提供。將 PS19 小鼠與 C57BL/6 背景品系回交。PS19 小鼠請參照 Yoshiyama, Y. et al. Synapse loss and microglial activation precede tangles in a P301S tauopathy mouse model. *Neuron* 53, 337-351 (2007)。將全部的小鼠依照「National Research Council's Guide for the Care and Use of Laboratory Animals」以及本案發明人等的施設指南來進行管理以及處理。本動物實驗操作程序為經由放射線醫學綜合研究所之動物實驗委員會 (Animal Ethics Committees) 所認證。

**【0310】**

(解剖腦組織)

由對阿茲海默症 (AD) 患者、尼曼匹克症患者、進行性核上眼神經麻痺症患者、大腦皮質基底核退化症患者、以及具有泛素陽性 Tau 陰性包涵體之額顳葉退化症患者進行剖檢而獲得死後人腦。將組織在 10%中性緩衝甲醛中固定，埋入石蠟塊裡。又，從小鼠採取腦，在含有 4%多聚甲醛的磷酸緩衝液中固定。將該組織樣品用含有 30%蔗糖的磷酸緩衝液來凍結保護，在冷凍切片機(HM560; Carl Zeiss)內切片。

**【0311】**

(生物學的實施例 1)

(試管內螢光定量的結合分析法)

藉由將合成胜肽 (Peptide Institute) 於 37°C 培養 72 小時而獲得 A $\beta$  40 纖維。將重組 T40 蛋白質，藉由與 0.1mg/ml 肝素一起於 37°C 培養 72 小時而纖維化。將合成 A $\beta$  胜肽

(Peptide Institute) 在磷酸緩衝生理食鹽水(PBS; pH7.4)中，以最終濃度成爲  $100 \mu\text{M}$  的方式溶解，並於  $37^\circ\text{C}$  培養 72 小時。將獲得之溶液稀釋到  $50 \mu\text{M}$ ，加入等量的化合物 ( $0 \sim 0.5\text{mM}$ ，含有 1% DMSO 的 PBS)。於  $37^\circ\text{C}$  加以反應 1 小時後，將樣品用微量盤分光計(Safire; Tecan)評價。將人類 T40 表現於大腸菌 DE3 株並精製，以 30mM Tris-HCl 緩衝液(pH 7.5)進行透析。將以逆相 HPLC 而分離的重組 Tau 蛋白質 (1mg/ml)，在含有肝素(0.1 mg/ml)的 30mM Tris-HCl 緩衝液中，於  $37^\circ\text{C}$  自行聚合 72 小時。之後，將 Tau 纖維 ( $1 \mu\text{M}$ ) 與等量的本案發明化合物加以反應，與對  $A\beta 40$  之結合分析同樣地評價。使用 Prism 軟體(GraphPad)來進行關於螢光定量數據的結合飽和曲線以及參數估測法。

## 【0312】

(結果)

PBB1 以及 PBB5 對於 Tau 病變的高親和性，藉由使用試管內所構築的  $A\beta$  以及 Tau 纖維絲的螢光分析而明朗化。

[表 3]

表：對於合成 $A\beta$ 胜肽以及重組Tau蛋白質集合體之螢光以及結合特性

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

表中， $\lambda_{ex}$  以及  $\lambda_{em}$  為在結合於 A $\beta$  40 以及 T40 (由 441 個胺基酸殘基所構成最長的 Tau 同型異構物) 聚合物的化合物之螢光顯微鏡測定中，各自的最佳激發以及檢測波長。EC<sub>50</sub> (平均 $\pm$ SE) 為飽和點中表示最大螢光強度減半之化合物的有效濃度。A $\beta$  40 原纖維之 EC<sub>50</sub> 對 T40 原纖維之 EC<sub>50</sub> 的比，表示於表中最右側的欄位。

### 【0313】

(生物學的實施例 2)

(試管內以及活體外螢光顯微鏡測定、以及活體外多光子成像)

將來自患者腦的 6 $\mu$ m 石蠟切片以及小鼠腦的 20 $\mu$ m 冷凍切片，於室溫 1 小時，以溶解於 50%乙醇的 10<sup>-3</sup>%化合物( PIB、BF-158、FDDNP、BF-227、PBB1、PBB2、PBB3、PBB4、PBB5、薑黃素、FSB、硫代黃素-S、或是 BF-189) 染色。使用非雷射(BZ-9000; Keyence Japan)以及共焦雷射(FV-1000; Olympus)顯微鏡，取得來自此等化合物的螢光信號之成像圖像。在共焦成像中，將激發/發光波長(nm)針對各化合物，如下來進行最佳化：405/420-520 (PBB3、FSB、PIB、BF-227、BF-158、FDDNP、硫代黃素-S)、488/520-580(PBB2、PBB4)、515/530-630(PBB1、薑黃素)、以及 635/645-720(PBB5、BF-189、DM-POTEB)。接著，為了抗原活性化，將試驗樣品以及鄰接的切片以高壓釜處理，以 AT8 (Endogen)以及抗 A $\beta$ N3(pE) (焦麩胺醯化 A $\beta$  3-x) 多株抗體進行免疫染色，並用該顯微鏡來解析。為了活體外成像，將 10~12 月齡的 PS19



以及非 Tg WT 小鼠，用 1.5% (v/v) 異氟烷 (isoflurane) 麻醉，將 1mg/kg PBB1~4、0.1mg/kg PBB5 或是 10mg/kg FSB 投予尾靜脈。在投予 60 分鐘後將該小鼠斷頭。將腦以及脊髓組織進行取樣，在冷凍切片機 (HM560) 內切成 10 $\mu$ m 厚度的薄片。將該切片使用顯微鏡成像化，用 FSB 或是 AT8 標識，再用顯微鏡獲得圖像。

【0314】 如以下的方式來進行活體外多光子成像。將溶解於含有 20% DMSO 的 100 $\mu$ l 生理食鹽水中的 1mg/kg PBB2 以及 PBB4，對 PS19 小鼠進行靜脈內注射，投予 60 分鐘後摘出腦以及脊髓。之後，將脊髓樣品，使用多光子雷射感光成像系統，藉由來自脈衝雷射 (Mai Tai; Spectra-Physics) 以 800nm 激發而產生的 2 光子螢光來進行試驗。檢測波長設定在 540~590nm。

【0315】

(結果)

第 1 圖以及第 2 圖中，表示包含老人斑以及 Tau 病變的 AD 腦，以及具有 Tau 凝集所致之特徵但缺乏老人斑的非 AD Tau 病變腦切片之螢光圖像。在 AD 腦中，PBB1~5 強烈標識了 NFT、神經纖維串連 (neuropil threads)、以及老人斑周圍的神經突起 (plaque neurite) (第 1 圖)，且亦強烈標識了尼曼匹克症中的匹克體 (Pick bodies) 和進行性核上眼神經麻痺症 (PSP) 以及大腦皮質基底核退化症 (CBD) 中的神經以及膠質原纖維病變等之非 AD Tau 病變的 Tau 聚集體 (第 2 圖)。另一方面，PBB1~5 以外的化合物，該等標識並不夠充分 (第 1

圖以及第 2 圖)。另外，習知的類澱粉蛋白色素硫代黃素-S 以及 FSB，已知不易通過血腦障壁 (Zhuang, Z.P.等之文獻. Radioiodinated styrylbenzenes and thioflavins as probes for amyloid aggregates. J. Med. Chem. 44, 1905-1914 (2001).)。

【0316】 第 3A 圖中，表示經使用 PBB1~5 之 PS19 小鼠中的 NFT 狀 Tau 包涵體之試管內以及活體外標識的結果。與非 AD Tau 病變腦之 Tau 病變的螢光標識結果相同，PS19 小鼠之腦幹以及脊髓中的 NFT 狀包涵體，雖然經由 PBB1~5 明確地辨識，但至今在 PET 成像所使用的其他化合物並無法辨識 (第 3A 圖之 a)。在活體外的標識中，FSB 雖然可見對於 PS19 小鼠之 Tau 蓄積物的結合 (第 3A 圖之 b)，但為此必須要高量的投予量。與此等的觀察結果一致，活體外樣品之 2 光子雷射掃描螢光顯微鏡檢查的結果，顯示 PS19 小鼠之脊髓區塊受到 PBB2 以及 PBB4 標識 (第 3A 圖之 b 最底下)。於上述所示的此等結果，表示 PBB 化合物可充分通過血腦障壁以及細胞膜。

針對其他化合物，亦進行與上述說明對 PBB1~5 所進行的實驗同樣的試管內實驗，得到同樣的結果。該結果顯示於第 3B 圖。

【0317】

(生物學的實施例 3)

(小鼠活體中的 Tau 蓄積之非侵入性近紅外線螢光成像)

【0318】

(活體內以及活體外脈衝雷射掃描成像)

使用小動物用螢光成像裝置 (small animal-dedicated optical imager (eXplore Optix; ART)) 來進行用異氟烷麻醉的 12 月齡非 Tg WT 以及 Tau Tg 小鼠之非侵入性掃描。藉由 635-nm 脈衝雷射二極體(雷射輸出為 25~125 mW, 依各實驗調節; 雷射重複比例為 80 MHz; 脈衝寬度為 ~100 ps)來產生螢光, 用 650-nm 長波通濾光片以及高速回應光電倍增管來檢測。在每次各個實驗, 藉由底座的精密垂直移動以及側面照相機來將頭部上面與檢測器之間的距離保持一定。將溶解於含有 20% DMSO 的 100  $\mu$ l 中的 0.1mg/kg PBB5, 對小鼠進行靜脈內注射, 以 1.0 mm 的步長以及每掃描位置 0.1~0.3 秒的 TPSF 積分時間 (每次各別掃描進行最佳化) 掃描小鼠頭部。動態成像是經過 240 分鐘來實施, 以在基線 (投予前)、以及注射後 5、10、15、30、45、60、90、120、180、240、300、以及 360 分鐘的多次掃描而構成。螢光強度為依雷射輸出以及積分時間, 在各次掃描間進行標準化。對各掃描位置, 獲得 TPSF 曲線, 估算適合於指數曲線的時間常數。又, 對相當於前頭葉、腦幹、以及頸髓的頭部進行基於感興趣區的分析 (ROI-based analysis)。將此等動物的腦, 在活體內分析法後摘出, 用 4% 多聚甲醛固定, 將 20  $\mu$ m 厚的冷凍切片用 FSB 以及 AT8 來染色。

### 【0319】

(結果)

第 4a 圖表示活體內雷射近紅外線螢光圖像。將基準的自發螢光信號 (中央圖表), 重疊在已剃毛的非 Tg WT 小鼠頭

部的可視光(左圖表)圖像上。在額葉皮質 (FC)、腦幹 (BS)、以及頸髓 (SC)的位置設定橢圓形感興趣區(ROI)(右圖表)。第 4b 圖表示 12 月齡的 WT 小鼠(上段)以及 PS19 小鼠(下段)中,在 PBB5 (0.1 mg/kg)的靜脈內投予前、30 分鐘後、以及 240 分鐘後的螢光強度地圖。強度地圖是以 PBB5 注射 30 後的 FC ROI 值來標準化。近紅外線螢光在 PBB5 的投予後馬上顯著地增加,於 30 分鐘時,在 PS19 小鼠的腦幹以及脊髓 ROI 中的螢光強度超過在 WT 小鼠中的強度。又,即使於 240 分鐘以上,在 PS19 小鼠的腦幹以及脊髓中,仍觀察到 PBB5 的信號。

**【0320】** 第 4c~e 圖表示 WT 小鼠(白: n=7)以及 PS19 小鼠(黑: n=7)之相對於 FC 的 BS(c)以及 SC(d) ROI 的螢光強度比值。此比值,在 PS19 小鼠比起 WT 小鼠有意義地大得多(第 4c 以及 d 圖: 2-way, repeated-measures ANOVA (時間,  $F(11, 132) = 17.6, p < 0.001$ ; 區域,  $F(1, 12) = 29.9, p < 0.001$ ; 基因型,  $F(1, 12) = 23.6, p < 0.001$ ; 第 4e 圖: \*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.01$ ; Bonferroni's post hoc analysis)。第 4f 圖表示對於 Tau Tg 小鼠的 20- $\mu$ m 組織切片每單位面積之 FSB 陽性 NFT 狀病變數量,在 240 分鐘之 SC 以及 BS 對 FC 比值的散布圖。對於在 240 分鐘之 PS19 小鼠的 SC 對 FC 比值,與藉由腦的 FSB 染色而評價的 NFT 狀 Tau 病變有著有意義的相互關係(第 4f 圖)。這成為該比值作為 Tau 蓄積的活體內指標能夠使用於光學性測定的根據。

**【0321】** 第 4g 圖表示 11 月齡的 WT 小鼠(上段)以及 PS19

小鼠（下段）中，PPB5 的靜脈內注射 120 分鐘後之螢光強度（左）以及螢光生命期（右）地圖。Tau Tg 小鼠的 BS 以及 SC ROI 與 WT 小鼠比較之下，顯示螢光生命期的延長（箭頭）。在 WT 以及 Tg 小鼠的 FC ROI 中，螢光強度雖然顯著地增加，但此螢光生命期並無太大的變化。第 4h 圖表示 11 月齡 WT 小鼠以及 Tg 小鼠的注射 120 分鐘後之 SC 以及 FC 亮點的 TPSF 曲線。與 WT 數據比較之下，在 Tg SC 中觀察到螢光衰減的明顯延遲。

● **【0322】** 第 4i 圖表示 WT 小鼠（白； $n = 7$ ）以及 Tg 小鼠（黑； $n = 7$ ）之注射 120 分鐘後在 FC、BS、以及 SC ROI 中的平均螢光生命期（\*： $p < 0.05$ ；2-way repeated-measures ANOVA with Bonferroni's post hoc analysis）。第 4j 圖表示相對於在 Tg 小鼠之  $20 \mu m$  厚的組織切片中每單位面積之 FSB 陽性 NFT 狀病變的數量，注射 120 分鐘後之 BS 以及 SC ROI 中的螢光生命期時間之散布圖。PS19 小鼠的腦幹以及脊髓中的平均螢光生命期，與非 Tg WT 小鼠的比較之下是有意義地增加，且在 BS 以及 SC ROI 中，與 NFT 病變的數量有著有意義的相互關係。因為認為 TPSF 曲線是由具有未結合以及非特异性結合的短螢光生命期化合物、以及具有依賴原纖維的成長而延長之螢光生命期的 Tau 病變結合化合物之信號所構成，以合乎此曲線之指數函數而獲得的時間常數，作為對於 Tau 聚集體蓄積量之妥適的指標為有用。

● **【0323】**

（生物學的實施例 4）

(活體內 2 光子雷射掃描螢光顯微鏡檢查)

將 12 月齡的 WT 以及 PS19 小鼠用 1.5% (v/v) 異氟烷麻醉，將胸椎進行椎弓切除。將蓋玻片置於脊髓組織上，用 Narishige STS-A 脊髓夾以及 MA-6N 頭部固定連接器固定脊柱。將 12 mg/kg 的磺基若丹明 101 (MP Biomedicals) 投予腹腔內，在 15 分鐘後將 1mg/kg PBB3 投予靜脈內，進行活體 2 光子螢光成像。對 PBB3 以及磺基若丹明 101 的檢測波長，個別設定在 500~550nm 以及 573~648nm。

#### 【0324】

(結果)

於第 5 圖中表示即時 2 光子雷射掃描圖像。自 PBB3 注射 3 秒以內，PBB3 的信號出現於預先用磺基若丹明 101 所標識的血管內，在接下來的 5 分鐘，該信號由血管擴散到脊髓組織 (第 5a~f 圖)。之後，擴散的 PBB3，未結合者由脊髓組織排出，但在同時顯示出對 Tau 包涵體明確的結合 (第 5g 以及 h 圖之楔形記號)。另一方面，於 WT 小鼠中並未觀察到來自如此結合化合物的信號。此結果表示 PBB3 通過血腦障壁，並迅速地標識腦內的 Tau 沉積物。

#### 【0325】

(生物學的實施例 5)

(利用放射性標識化合物之 PS19 小鼠中 Tau 病變的自動放射線攝影法以及 PET 成像)

(試管內自動放射線攝影法)

將 12~15 月齡的非 Tg WT 以及 PS19 小鼠斷頭，將腦冷

凍並於冷凍切片機(HM560)內切成厚度 20 $\mu$ m 的切片。將該切片載置於載玻片(Matsunami Glass)上，到分析前保存於 -80°C。同樣地，由 AD 患者的腦取得大腦皮質切片。將組織切片，在含有 20%乙醇以及 [ $^{11}$ C]PBB2、或是 10%乙醇以及 [ $^{11}$ C]PBB3(37 MBq/L,  $\sim$ 1nM)的 250 mM Tris-HCl 緩衝液(pH 7.4)中，於室溫培養 60 分鐘。於 10 $\mu$ M 之非放射性配位體的存在下檢測非特異性結合。將樣品與 [ $^{11}$ C]PBB2 或是 [ $^{11}$ C]PBB3 進行反應，分別用含有 20%或是 10%乙醇的冰浴 Tris-HCl 緩衝液洗淨 2 次 2 分鐘，並浸入冰水 10 秒。之後，將切片在溫風下乾燥，置於影像板(Fuji Film)。將影像板用 BAS500 系統(Fuji Film)掃描，獲得自動放射線攝影圖(第 6A 圖之 a)。

#### 【0326】

(活體外自動放射線攝影法)

藉由 1~1.5%(v/v)異氟烷混合氣的麻醉下(流量 2ml/分)，於 12~15 月齡的非 Tg WT 以及 PS19 小鼠的尾靜脈，注射 [ $^{11}$ C]PBB2 或是 [ $^{11}$ C]PBB3 ( $\sim$ 37 MBq)。在注射 45 分鐘後，將小鼠斷頭立刻摘出腦，並用粉末乾冰冷凍。將冷凍的腦組織，藉由低溫管切成厚度 20 $\mu$ m 的切片。之後，獲得自動放射線攝影圖(第 6A 圖之 b)。又，將自動放射線攝影法後的 PS19 小鼠腦切片用 FBS 染色。

#### 【0327】

(小鼠之活體內 PET(正子放射斷層攝影法)成像)

使用 microPET Focus 220 動物掃描器(Siemens Medical

Solutions)來進行 PET 掃描，該動物掃描器提供以 0.851 mm 厚度（中心距離）95 枚的切片，19.0cm 前後側視野（FOV），以及 7.6cm 剖面內 FOV。在掃描前，將 9~15 月齡的 PS19 以及非 Tg WT 小鼠用 1.5% (v/v) 異氟烷麻醉。在 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB2( $28.3\pm 10.3$  MBq)、[ $^{11}\text{C}$ ]PBB3( $29.7\pm 9.3$  MBq)、或是 [ $^{11}\text{C}$ ]mPBB5( $32.8\pm 5.9$  MBq)的靜脈內注射後，立刻以 90 分鐘、3D 列表模式(list-mode)、能量窗 350-750 keV 來進行發射掃描。放射性化合物之注射以及掃描，為避免該化合物的光消旋化而在昏暗下進行。將全部的列表模式數據依照 3D 正弦圖分類，之後，藉由 Fourier-rebinning 變換為 2D 正弦圖(視框：10×1、6×5、和 5×10 分鐘)。根據最大事後機率估計法的重建（maximum a posteriori reconstruction）藉此獲得在放射性化合物注射後 30~60 分鐘以及 60~90 分鐘的加總平均成像。又，使用 0.5-mm 翰林濾波器(hanning filter)，藉由濾波反投影法重建動態成像。參照 MRI 模板，在包含腦幹以及紋狀體的多數解剖學結構上，使用 PMOD 成像分析軟體(PMOD Technologies)設定感興趣體積（volume of interest (VOI)）。對進行[ $^{11}\text{C}$ ]PBB3-PET 掃描的 12 月齡 PS19 Tg 小鼠子群，於 [ $^{11}\text{C}$ ]Ac5216 ( $34.6\pm 8.8$  MBq)之靜脈內注射後經過 90 分鐘，進行 TSPO 之動態 PET 成像。[ $^{11}\text{C}$ ]Ac5216-PET 掃描，在 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB3-PET 掃描的 1 週以內進行。（第 6A 圖之 c）

【0328】

（結果）

第 6A 圖之 a 表示 PS19 以及非 Tg WT 小鼠的小腦腦幹部



以及 AD 額葉皮質之試管內自動放射線攝影圖。藉由 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB2 以及 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB3，小鼠腦幹以及 AD 灰質中的纖維凝集體病變受到強烈放射標識。又，[ $^{11}\text{C}$ ]PBB3 的結合，由於非放射性 PPB3 的添加(10 $\mu\text{M}$ )而受到阻礙。第 6A 圖之 b 表示 PS19 以及非 Tg WT 小鼠的活體外自動放射線攝影圖、以及 PS19 腦切片之 FBS 染色成像圖。箭頭表示含有大量 Tau 包涵體的腦幹。藉由 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB2 以及 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB3，PS19 小鼠的腦幹以及脊髓所含有的 Tau 包涵體受到放射標識。[ $^{11}\text{C}$ ]PBB3 更選擇性地放射標識該 Tau 包涵體。

【0329】 第 6A 圖之 c 表示將 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB3 之靜脈內投予 60~90 分鐘後的動態掃描數據取平均而得的矢狀面以及冠狀面 PET 圖像、以及 MRI 圖像。箭頭以及星號分別表示腦幹以及紋狀體，楔形記號表示 PS19 小鼠之內側腦幹內的強烈放射標識。第 6B 圖之 a 以及 b 表示將 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB2 投予 60~90 分鐘後的動態掃描數據取平均而得的矢狀剖 PET 圖像。成功將 PS19 小鼠之 Tau 病變在活體內進行可視化。

【0330】 第 6A 圖之 d 表示在 PET 掃描後由 PS19 小鼠摘出的腦切片之 FSB 染色圖像（矢狀面（左圖）以及冠狀面（中央圖）之圖像、以及纖維性 Tau 包涵體之高倍率像（右圖））。PET 信號與 PS19 小鼠之 NFT 狀 Tau 包涵體的位置顯示為一致。

【0331】 第 6A 圖之 e 表示 PS19 小鼠以及 WT 小鼠的紋狀體（ST）以及腦幹（BS）中，時間-放射能曲線（左圖）、和放射能之 BS 對 ST 比（右圖）（各別 n=5）。靜脈內注射後，

[ $^{11}\text{C}$ ]PBB3 迅速地通過血腦障壁，未結合以及非特異性結合的 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB3 半衰期約 10 分鐘，且立即從腦排出。又，12 月齡的 PS19 小鼠腦幹中的 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB3 信號，經過攝影時間（90 分鐘）仍維持著，這是與同月齡的非 Tg WT 小鼠之結果顯著地不同（第 6A 圖之 e，左圖）。將缺乏 Tau 病變的紋狀體（ST）作為參照區域，相對於該參照區域之標的腦幹（BS）的比約在 70 分鐘達到最大值（第 6A 圖之 e，右圖）。另一方面，在 WT 小鼠中，經過 60 分鐘仍持續減少。45~90 分鐘之平均比，與 12 月齡的 WT 小鼠比較之下，在同月齡的 PS19 小鼠增加了 40%。

**【0332】** 第 6B 圖之 c 以及 d，表示於第 6B 圖之 a 以及 b 所示之小鼠活體外自動放射線攝影法圖像。圖中的箭頭，表示 PS19 小鼠中的放射性標識的增大。第 6B 圖之 e 以及 f，表示使用與獲得自動放射線攝影法圖像之樣品同樣的樣品，其 FSB 染色圖像。第 6B 圖之 g 表示 WT 小鼠之許多腦組織中的時間-放射能曲線。第 6B 圖之 h 表示經過 PS19 小鼠（圖中 1）以及 WT 小鼠（圖中 2）（n=5）的攝影時間，腦幹對紋狀體的放射能比。

**【0333】** 第 7 圖表示注射 [ $^{11}\text{C}$ ]mPBB5 之 WT 小鼠（左圖）以及 PS19 Tg 小鼠（右圖）腦內中的冠狀面 PET 圖像。該圖像是藉由將注射 30~90 分鐘後的動態數據取平均而得，並重疊於 MRI 樣板上。該 PET 圖像顯示出與 WT 小鼠比較之下，在 PS 小鼠腦幹中保持著多量的 [ $^{11}\text{C}$ ]mPBB5。

**【0334】**

(生物學的實施例 6)

(包含人類海馬體之 AD 腦的試管內自動放射線攝影法)

用以比較 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB3 以及 [ $^{11}\text{C}$ ]PIB 之對人類腦內 Tau 病變豐富的區域之結合，使用包含海馬體之 AD 腦切片而獲得試管內自動放射線攝影圖。

**【0335】**

(人類活體內 PET 成像)

用以本研究而採用認知機能正常的受試者 2 人 (72 歲以及 75 歲；平均 73.5 歲)，以及 AD 患者 3 人 (64 歲、75 歲以及 77 歲；平均 72 歲)。全部的受試者為男性，全部的 AD 患者是根據國立神經疾病、溝通障礙以及腦中風/阿茲海默症相關疾病協會 (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) (NINCDS-ADRDA) 之基準來診斷。將臨床失智評量表 (Clinical Dementia Rating scale) 在正常的受試者的雙方設為 0、在 AD 患者中設在 1~2 的範圍。將他們的認知機能藉由簡易智能狀態測驗 (Mini-Mental State Examination (MMSE)) 來評價。根據 MRI 並沒有腦有異常的受試者。另一方面，AD 患者中，可見新皮質以及海馬的萎縮。本臨床研究，是經由放射線醫學綜合研究所之倫理以及放射線安全委員會所認可。知情同意，是得自該受試者或是其家族。PET 分析法是用前後側 FOV155 mm、63 枚之連續性 2.46 mm 厚切片、以及剖面內分辨率 5.6 mm 而具有前後側解像度 5.4 mm 的 Siemens ECAT EXACT HR+掃描器 (CTI PET

Systems)進行。爲了測定組織衰減，進行 10 分鐘的穿透掃描，在 $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$  ( $350\pm 50 \text{ MBq}$ )的靜脈內注射後經過 70 分鐘，以 3D 模式收集動態發射掃描數據。由該動態掃描獲得多數的影像視框(  $3\times 20$  以及  $3\times 40$  秒、和  $1\times 1$ 、 $2\times 3$ 、 $5\times 6$  以及  $3\times 10$  分鐘)。同樣地，對相同的個人，在 $[^{11}\text{C}]\text{PIB-PET}$  結束約 2.5 小時後開始使用 $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$  之第二 PET 時段。將 $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$  ( $370\pm 50\text{MBq}$ ) 花費 60 秒注射到靜脈內，以 70 分鐘獲得發射數據( 視框： $3\times 20$  以及  $3\times 40$  秒、和  $1\times 1$ 、 $2\times 3$ 、 $5\times 6$  以及  $3\times 10$  分鐘)。 $[^{11}\text{C}]\text{PBB-PET}$  掃描期間，在注射後 10、20、30、40、50、60、70、80、90、100 以及 110 秒、和 2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、12、15、20、25、30、40、50、60 以及 70 分鐘取得動脈血液樣品，測定血漿中的放射活性量。用 3、10、20、30 以及 60 分鐘的樣品，藉由 HPLC 來測定相當於未被代謝之血漿中 $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$  的放射活性 ( Waters mBondapak C18 管柱， $7.8\text{mm}\times 300\text{mm}$ ；乙腈/甲酸銨移動相，勾配溶離 =  $40/60$  ( 0 分鐘 )、 $52/48$  ( 6 分鐘 )、 $80/20$  ( 7 分鐘 )、 $80/20$  ( 8 分鐘 )、 $40/60$  ( 9 分鐘 ) 以及  $40/60$  ( 15 分鐘 )；流速  $6\text{ml}/\text{分鐘}$ )。放射性化合物之注射以及持續掃描、和血漿分析法，以避免該化合物的光外消旋化的方式在昏暗下進行。

**【0336】** 將各個 MRI 數據，使用 PMOD 套裝軟體(PMOD Technologies)與 PET 圖像同時記錄。將 VOI 設定於同時記錄的 MR 圖像中，移到 PET 圖像上。定義小腦皮質、海馬旁回以及包含海馬的顳葉內側、額葉皮質的基部側、頂葉皮質的楔前葉、和半卵中心中的 VOI。各 VOI 包含 3 個鄰接切片，

將數據結合，針對全 VOI 獲得平均放射活性濃度。由以注射用量 / 體重而標準化的時間積分局部放射能濃度 (time-integrated regional radioactivity concentration) 來計算標準攝取值 (standardized uptake value (SUV))。積分區間是對 30~70 分鐘之數據來進行。由於小腦可作為參照腦領域來利用，針對各標的 VOI，將小腦的 SUV 比 (SUVR) 作為老人斑或是 Tau 沉積的指標來測定。

### 【0337】

(結果)

第 8a 圖表示用了 10 nM 之 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB3 (左)以及 [ $^{11}\text{C}$ ]PIB (中央)的 AD 患者腦切片之自動放射線攝影法。該切片包含海馬 (Hi)、海馬傍回 (PH)、梭狀回 (FF) 以及白質 (星號)。 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB3 以及 [ $^{11}\text{C}$ ]PIB 的全結合 (Total)，分別由於非放射性 PBB5(100 $\mu\text{M}$ )以及硫代黃素-S(10 $\mu\text{M}$ )的添加，在除了以 [ $^{11}\text{C}$ ]PIB 標識化的白質之外顯著地被取代 (NS)。於海馬 CA1 區域以及海馬腳，雖然顯示強烈 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB3 信號，但未顯示 [ $^{11}\text{C}$ ]PIB 信號。又，於側副溝側面之皮質區域 (黑圓點) 中的 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB3 結合，與 [ $^{11}\text{C}$ ]PIB 之結合比較之下較多。該切片中的類澱粉蛋白原纖維之 FSB 染色，顯示在 CA1 以及海馬支腳 (Sub) NFT 是病變的活體，而在梭狀回 (FF) 多為老人斑 (右圖)。這教示了 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB3 與 AD 腦內 NFT 的強烈反應性。

【0338】 第 8b 圖表示對相同的 AD (上段) 以及正常控制組 (NC; 下段) 受試者進行 MRI(左)，和使用 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB3(中央) 以及 [ $^{11}\text{C}$ ]PIB(右)的 PET 成像。冠狀剖面圖像包含海馬體 (楔

形記號)。與 NC 比較之下，在 AD 患者的海馬體中，雖然 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB3 信號有增加，但在 [ $^{11}\text{C}$ ]PIB 信號幾乎沒有變化。由此表示， [ $^{11}\text{C}$ ]PBB3 與 [ $^{11}\text{C}$ ]PIB 並不相同，並且會與 AD 患者海馬的 NFT 強烈結合。

**【0339】**

(略稱)

AD：阿茲海默症

AIBN：偶氮二異丁腈

AT8：抗磷酸化 Tau 抗體 (anti-phospho-tau antibody)

BF-158：2-[(4-甲基胺基)苯基]喹啉

BF-170：2-(4-胺基苯基)喹啉

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

BF-227：2-(2-[2-二甲基胺基噻唑-5-基]乙烯基)-6-(2-[氟]乙氧基)苯并噁唑

BSB：(E,E)-1-溴-2,5-雙(3-羥基羰基-4-羥基)苯乙烯基苯

BTA-1：2-(4-甲基胺基苯基)苯并噻唑

DM-POTEB：2-[8-(4-二甲基胺基苯基)辛-1,3,5,7-四烯基]-3-乙基苯并噻唑-3-鎊

FDDNP：2-(1-{6-[(2-氟乙基)(甲基)胺基]-2-萘基}亞乙基)丙二腈

FSB：(E,E)-1-氟-2,5-雙(3-羥基羰基-4-羥基)苯乙烯基苯

FTDP-17：因第 17 對染色體異常導致的額顳葉型失智症伴隨巴金森症

MRI：核磁共振造影法

NFT：神經原纖維纏結 ( neurofibrillary tangle )

NBS：N-溴琥珀醯亞胺

PET：正子放射斷層攝影法

PIB：匹茲堡化合物 B

T40：由 441 個胺基酸殘基所構成最長的 Tau 同型異構物

TBDMSCl：三級丁基二甲基氯矽烷

Tg：基因轉殖

THK523：2-(4-胺基苯基)-6-(2-氟乙氧基)喹啉

TSPO：轉位因子蛋白

WT：野生型

[產業上之可利用性]

**【0340】** 本發明之化合物能夠用於闡明阿茲海默症、額顳葉退化症、失智症、以及其他神經退化性 Tau 病變等疾病患者之腦內所蓄積的 Tau 蛋白質之生成機制。又，藉由使用本發明之化合物，能夠進行前述疾病的診斷、發病預測、以及前述疾病之治療用候補化合物的篩選。並且，藉由使用本發明之化合物，能夠制定前述疾病的治療戰略。

**【生物材料寄存】**

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

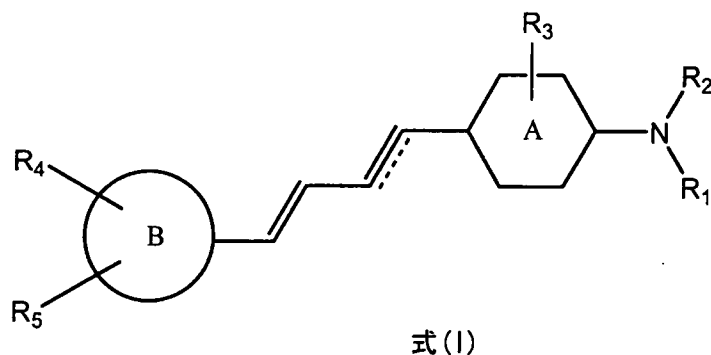
無

**【序列表】** (請換頁單獨記載)

無

## 申請專利範圍

1. 一種化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽、或是其溶劑化合物，係以下列式(I)所表示：



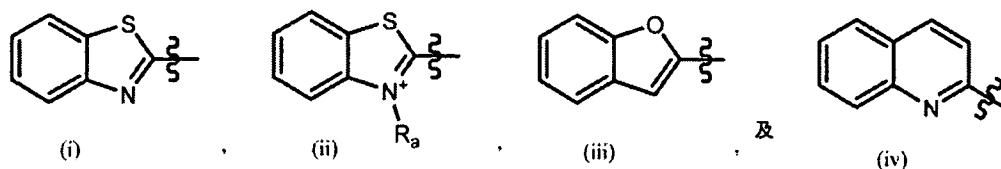
(式中，

$R_1$  以及  $R_2$  為各自獨立選自由氫、烷基、烯基、醯基以及羥烷基所成群組；

$R_3$  為氫或是鹵素；

環 A 為吡啶環；

環 B 為選自由下列式(i)、(ii)、(iii)以及(iv)所成群組：



；

式(ii)中， $R_a$  為烷基；

$R_4$  以及  $R_5$  為各自獨立選自由氫、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵羥烷氧基以及胺烷基所成群組；並且

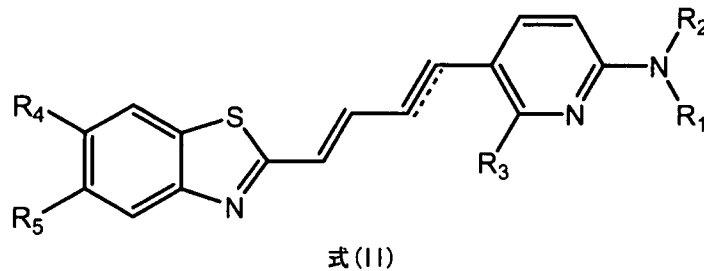


表示雙鍵或是三鍵)。



2. 如請求項 1 所述之化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽、或是其溶劑合物，其中，環 B 為式(i)或是(ii)。

3. 如請求項 2 所述之化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽、或是其溶劑合物，其中，環 B 為式(i)，且以下列式 (II) 表示：



(式中， $R_1 \sim R_5$  以及



為如請求項 1 所定義者)。

4. 如請求項 3 所述之化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽、或是其溶劑合物，其中，



表示雙鍵。

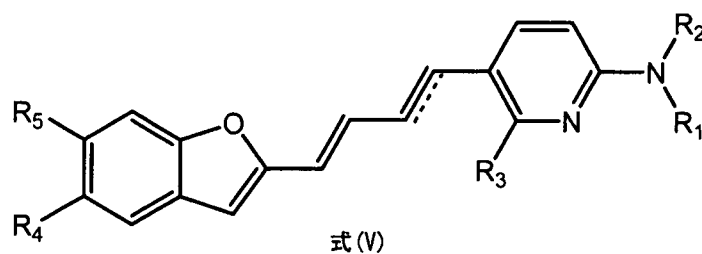
5. 如請求項 3 所述之化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽、或是其溶劑合物，其中，



表示三鍵。

6. 如請求項 1 所述之化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽、或是其溶劑合物，其中，環 B 為式(iii)。

7. 如請求項 6 所述之化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽、或是其溶劑合物，其以下列式 (V) 表示：



(式中， $R_1 \sim R_5$  以及



為如請求項 1 所定義者)。

8. 如請求項 7 所述之化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽、或是其溶劑合物，其中，



表示雙鍵。

9. 如請求項 7 所述之化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽、或是其溶劑合物，其中，

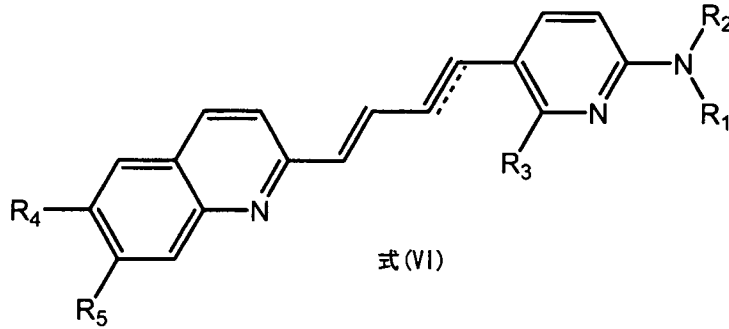


表示三鍵。

10. 如請求項 1 所述之化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽、

或是其溶劑合物，其中，環 B 為式(iv)。

11. 如請求項 10 所述之化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽、或是其溶劑合物，以下列式 (VI) 表示：



(式中， $R_1 \sim R_5$  以及



為如請求項 1 所定義者)。

12. 如請求項 11 所述之化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽、或是其溶劑合物，其中，



表示雙鍵。

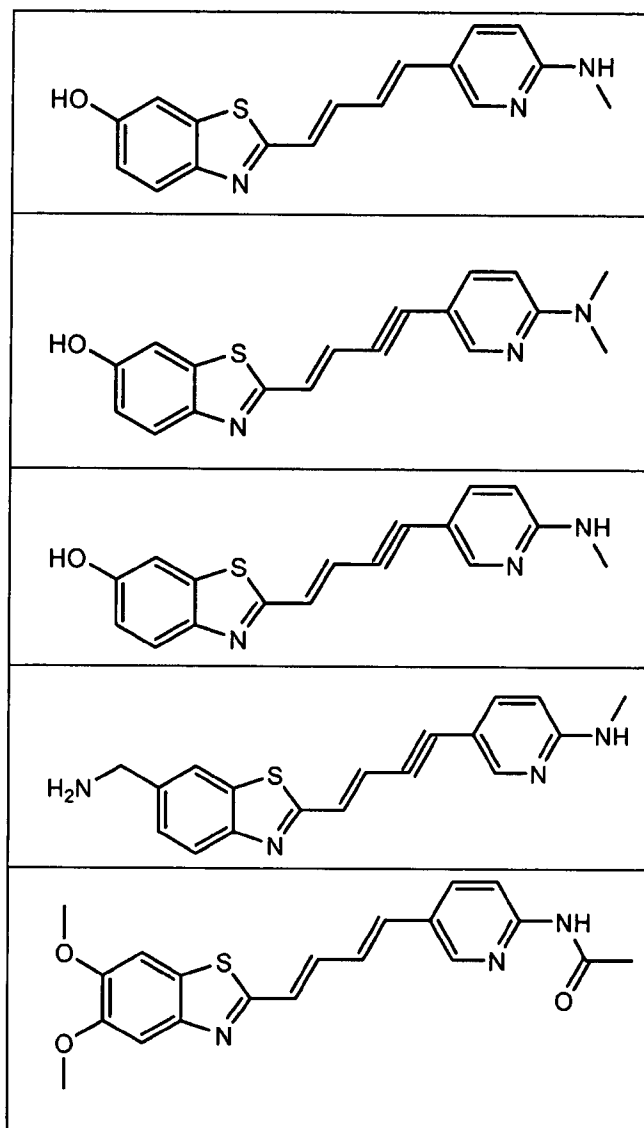
13. 如請求項 11 所述之化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽、或是其溶劑合物，其中，

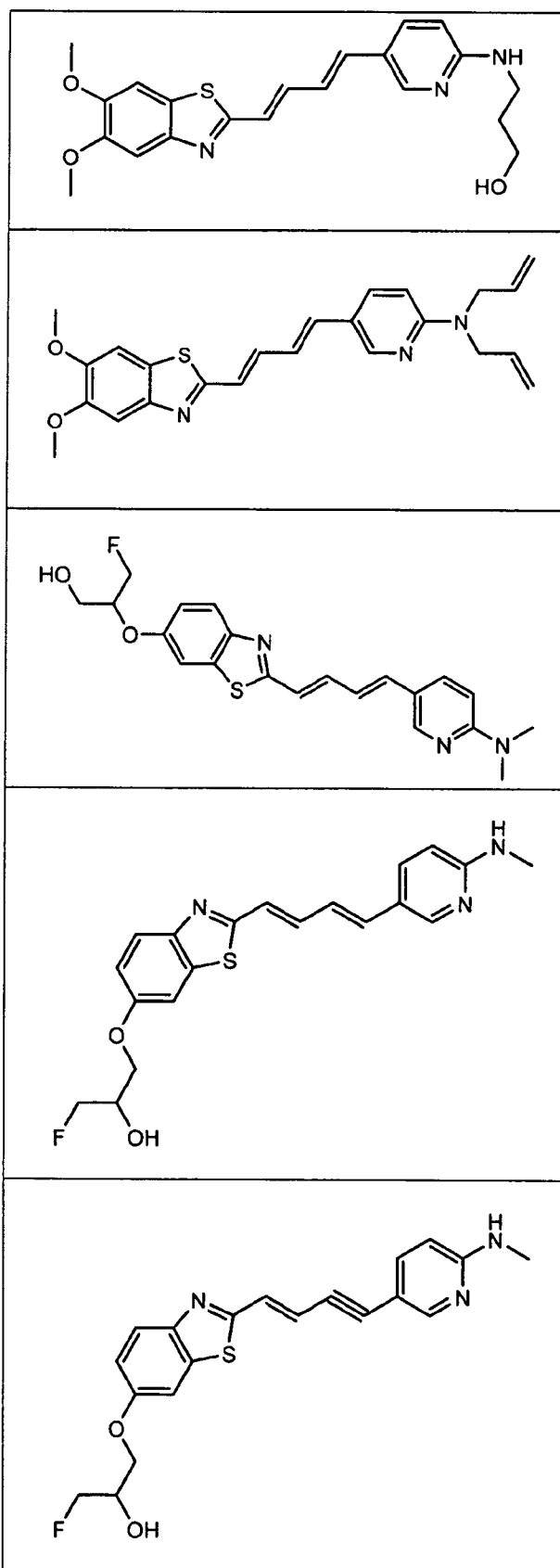


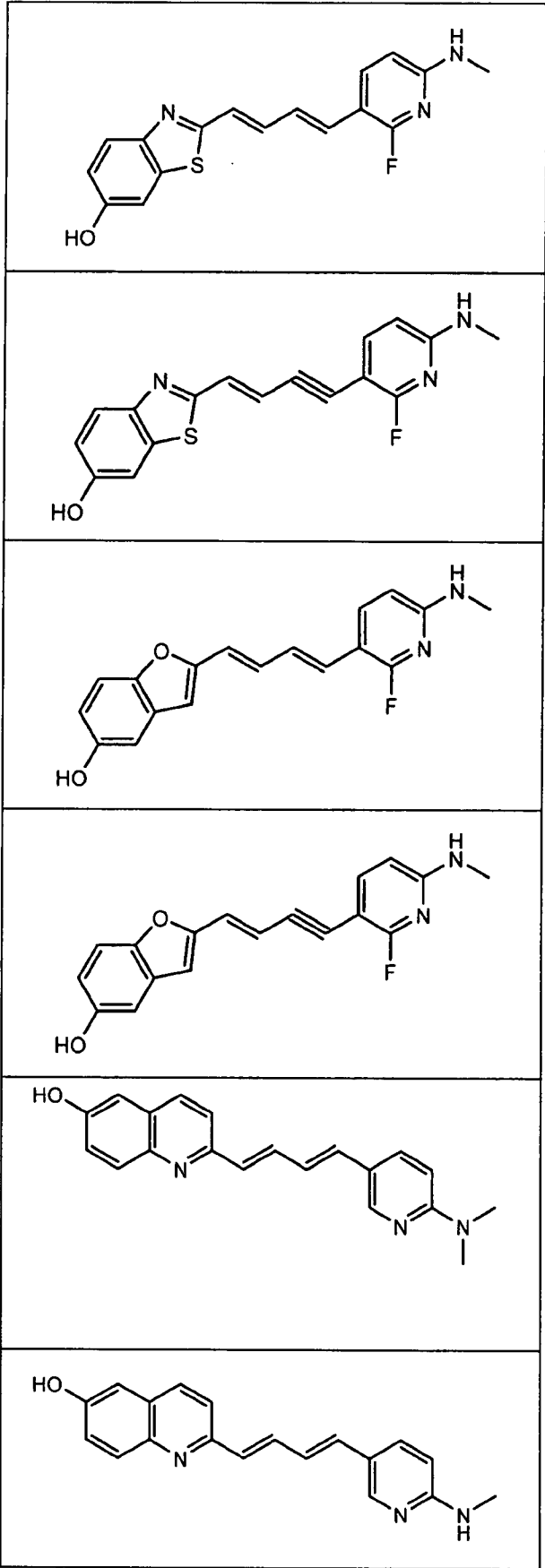
表示三鍵。

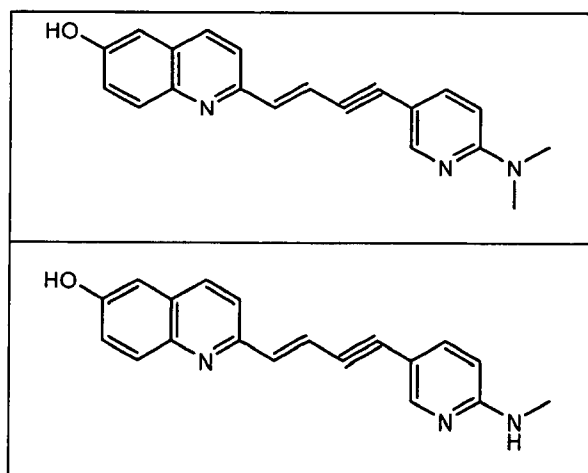
14. 如請求項 1 所述之化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽、

或是其溶劑合物，係選自下列的群組：







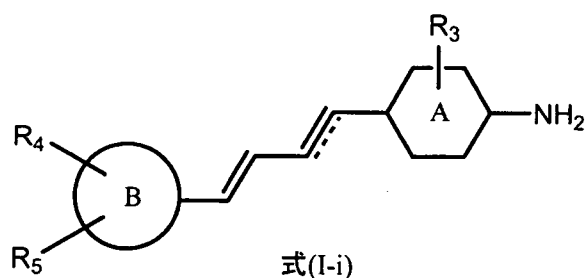


15. 如請求項 1~14 中任一項所述之化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽、或是其溶劑合物，其中，1 個或是 1 個以上之原子為該原子的放射性同位素。

16. 一種組成物，其含有如請求項 1~15 中任一項所述之化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽、或是其溶劑合物。

17. 一種 Tau 成像用組成物，其含有如請求項 1~15 中任一項所述之化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽、或是其溶劑合物。

18. 一種中間產物，其用於合成如請求項 1 所述之式(I)化合物，係以下述表示：

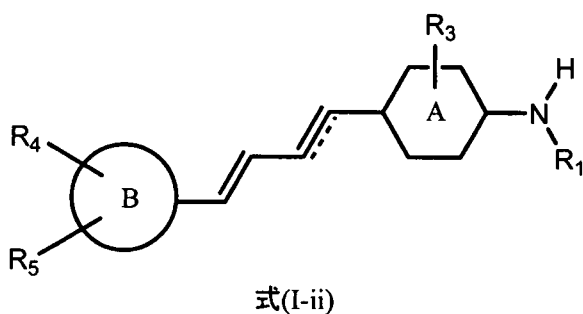


(式中，A、B、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 以及



為如請求項 1 所定義者)。

19. 一種中間產物，其用於合成如請求項 1 所述之式(I)化合物，係以下述表示：

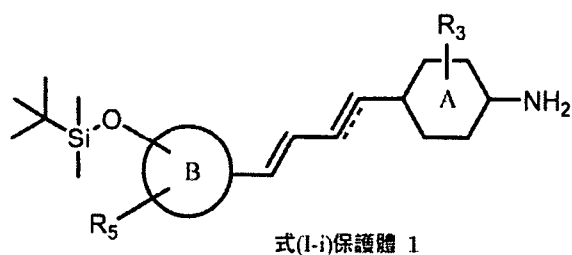


(式中，A、B、R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 以及



為如請求項 1 所定義者)。

20. 一種中間產物，其用於合成如請求項 1 所述之式(I)化合物，係以下述表示：



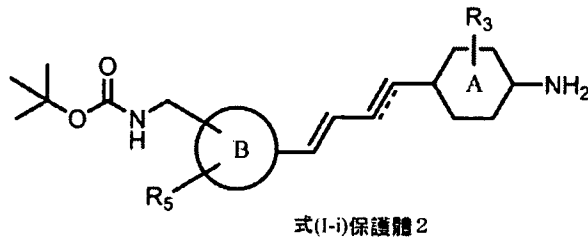


(式中，A、B、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub> 以及



為如請求項 1 所定義者)。

21. 一種中間產物，其用於合成如請求項 1 所述之式(I)化合物，係以下述式表示：

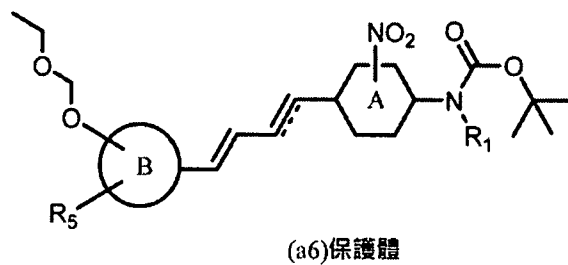


(式中，A、B、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub> 以及



為如請求項 1 所定義者)。

22. 一種中間產物，其用於合成如請求項 1 所述之式(I)化合物，係以下述式表示：



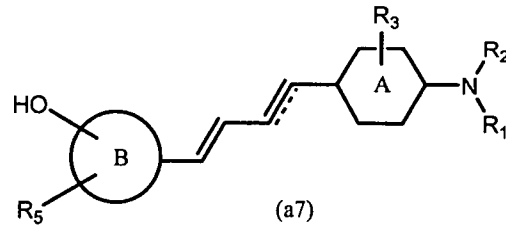
(式中，A、B、R<sub>1</sub>、R<sub>5</sub> 以及



為如請求項 1 所定義者)。

23. 一種中間產物，其用於合成如請求項 1 所述之以式(I)表

示之化合物，係以下述式表示：

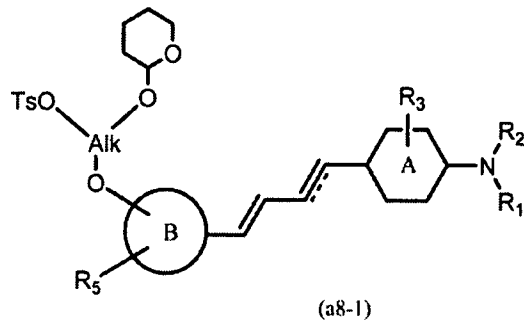


(式中，A、B、R<sub>1</sub>~R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub> 以及

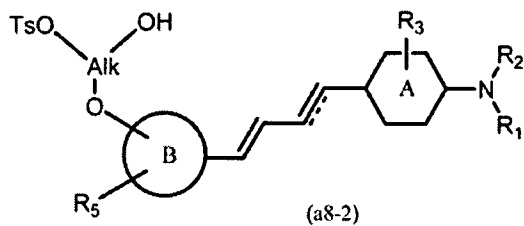
≡

為如請求項 1 所定義者)。

24. 一種中間產物，其用於合成如請求項 1 所述之以式(I)表示之化合物，係以下述式表示：



;或是



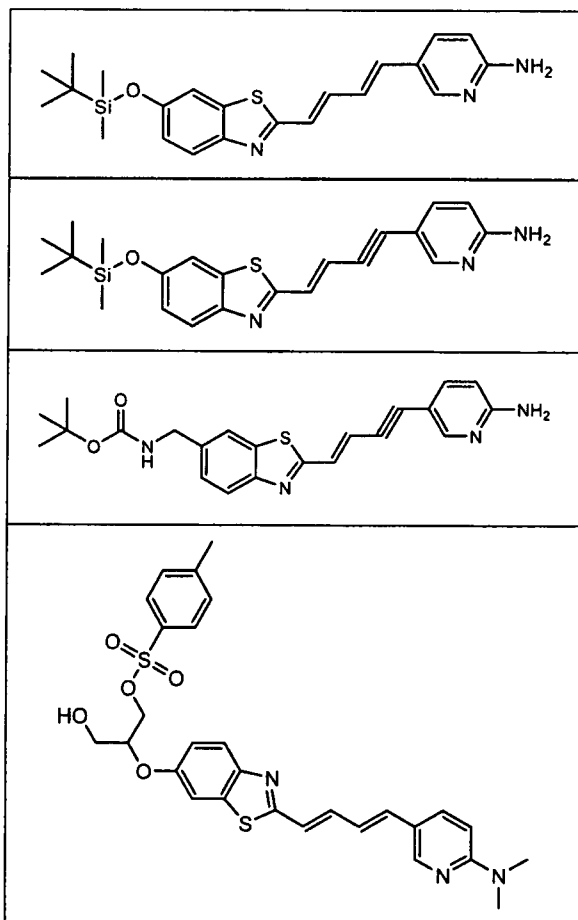
(式中，A、B、R<sub>1</sub>~R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub> 以及

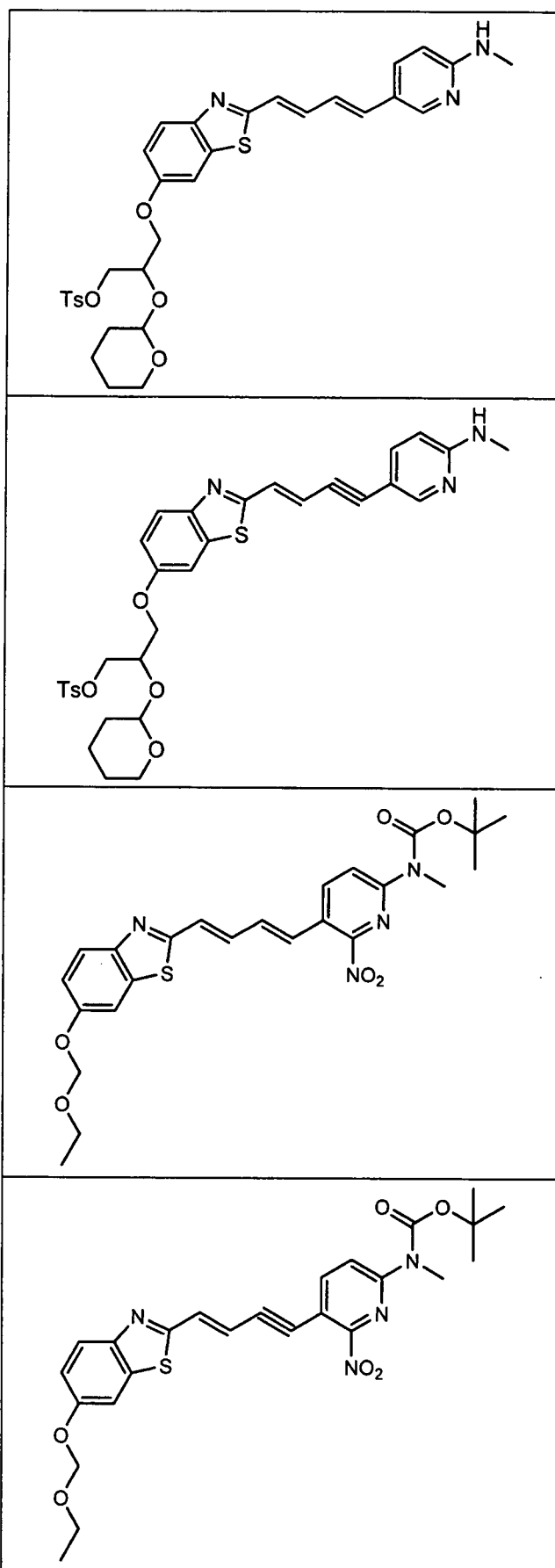
≡

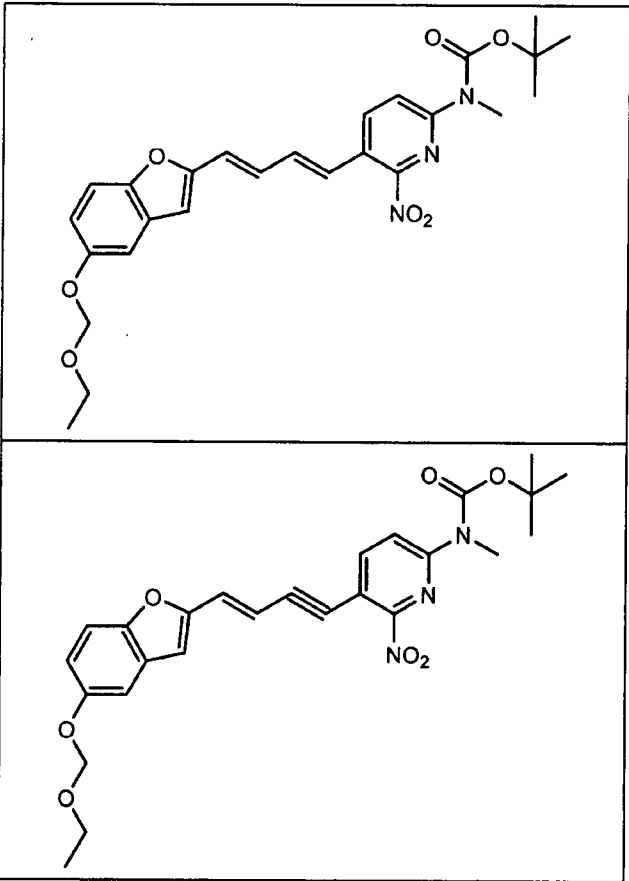
為如請求項 1 所定義者，Alk 為烷基)。

25. 一種中間產物，其用於合成如請求項 1 所述之化合物，係選自下列的群組：

201441214

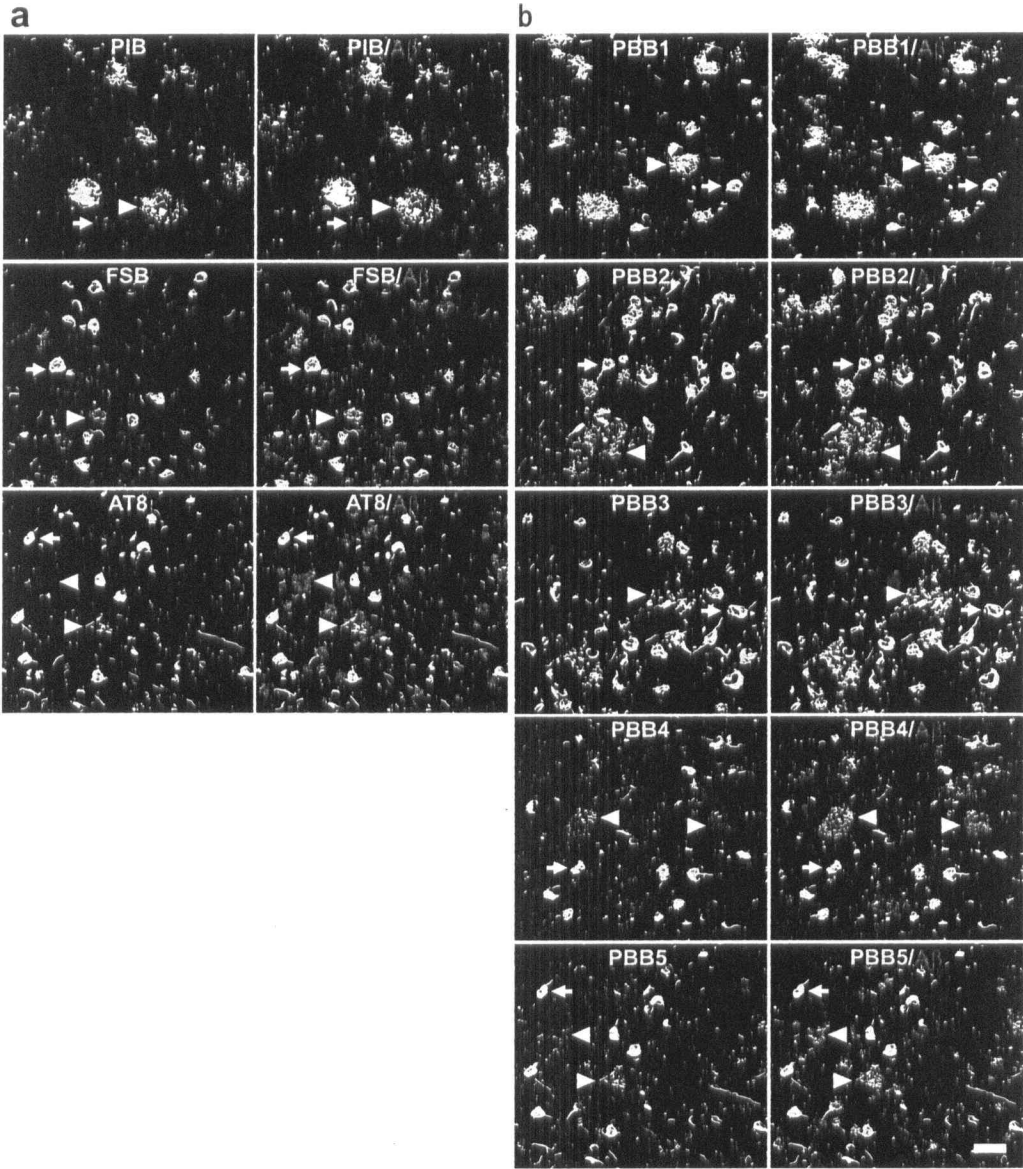




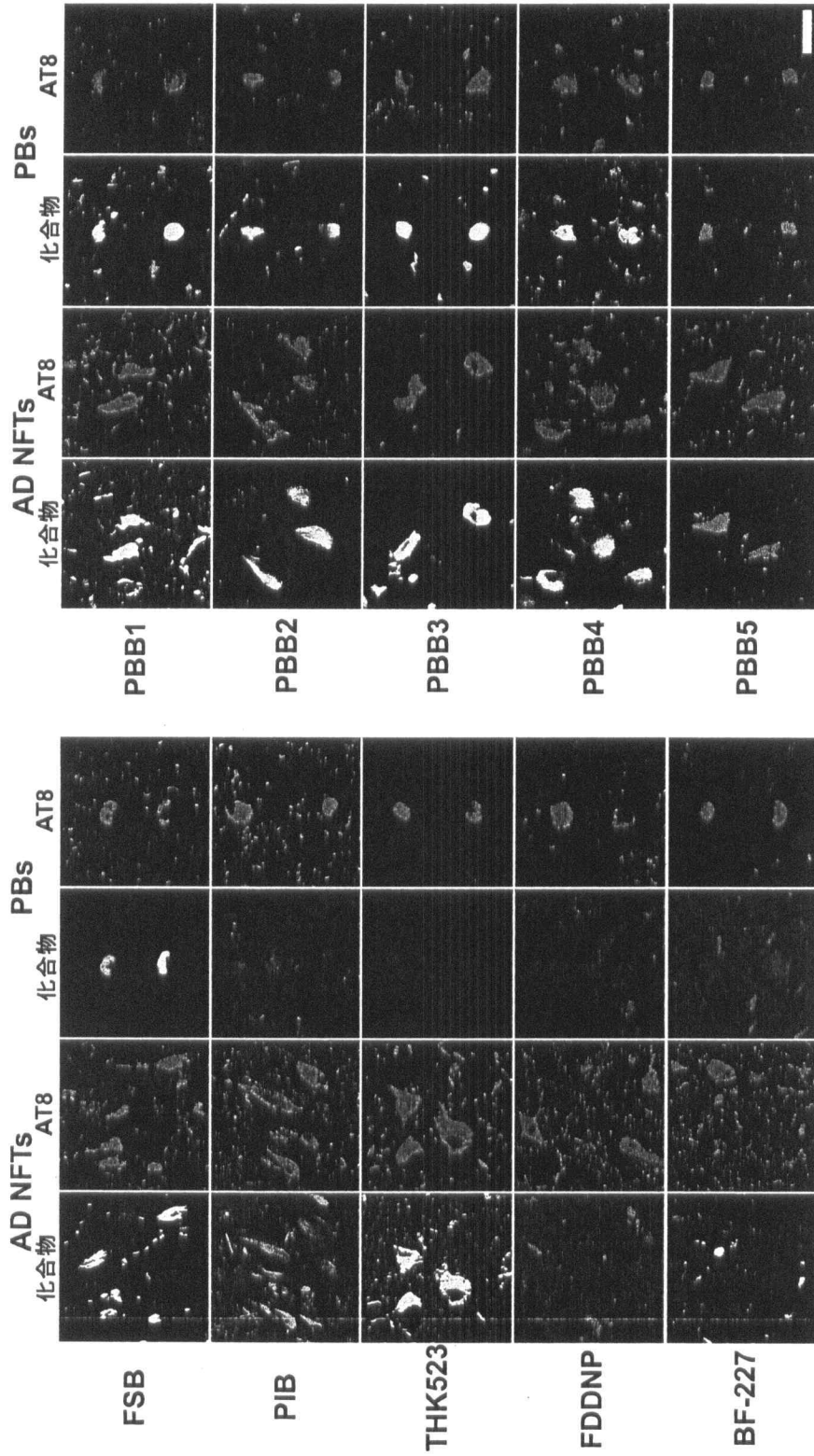


圖式

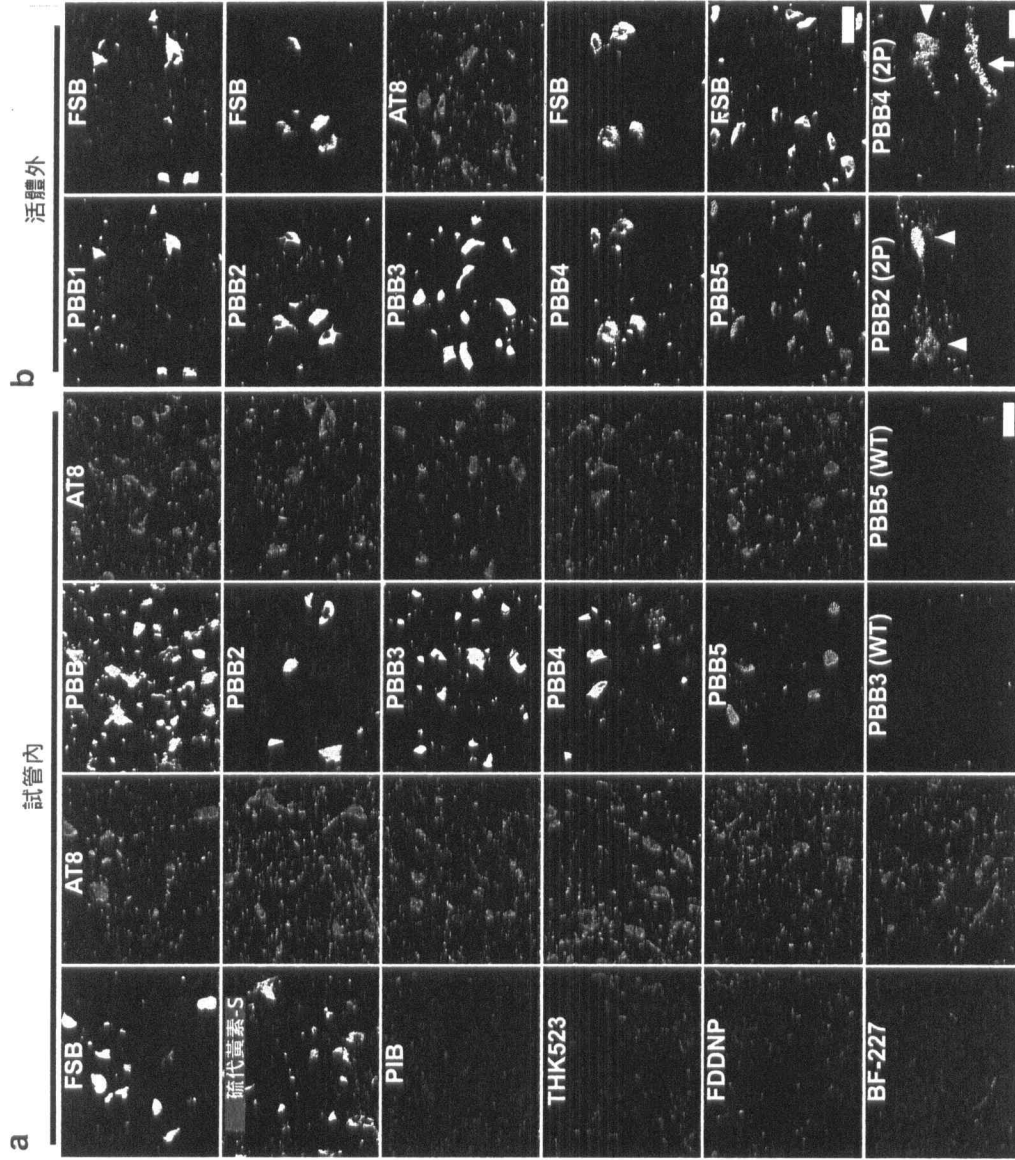
第1圖



第2圖

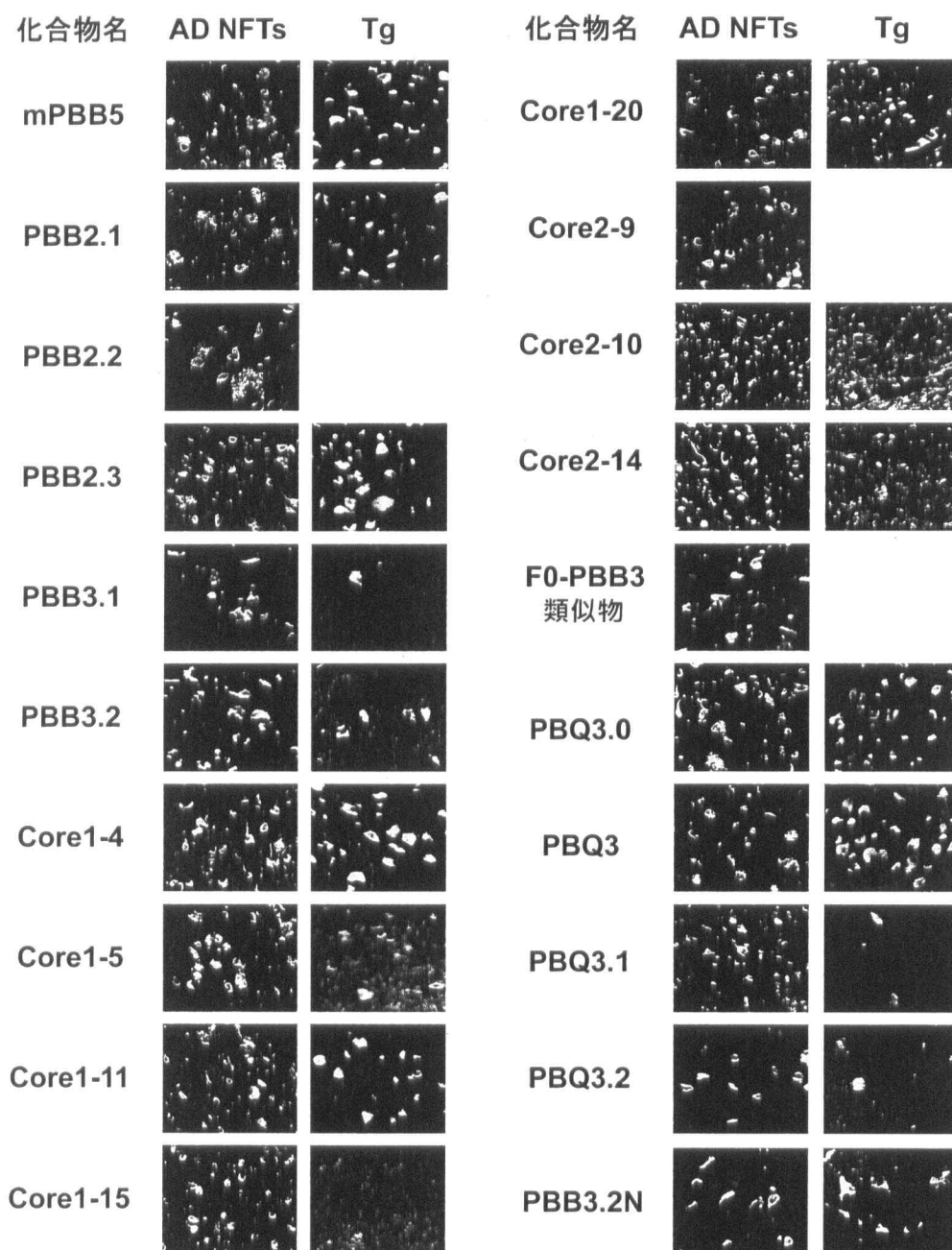


第3A圖

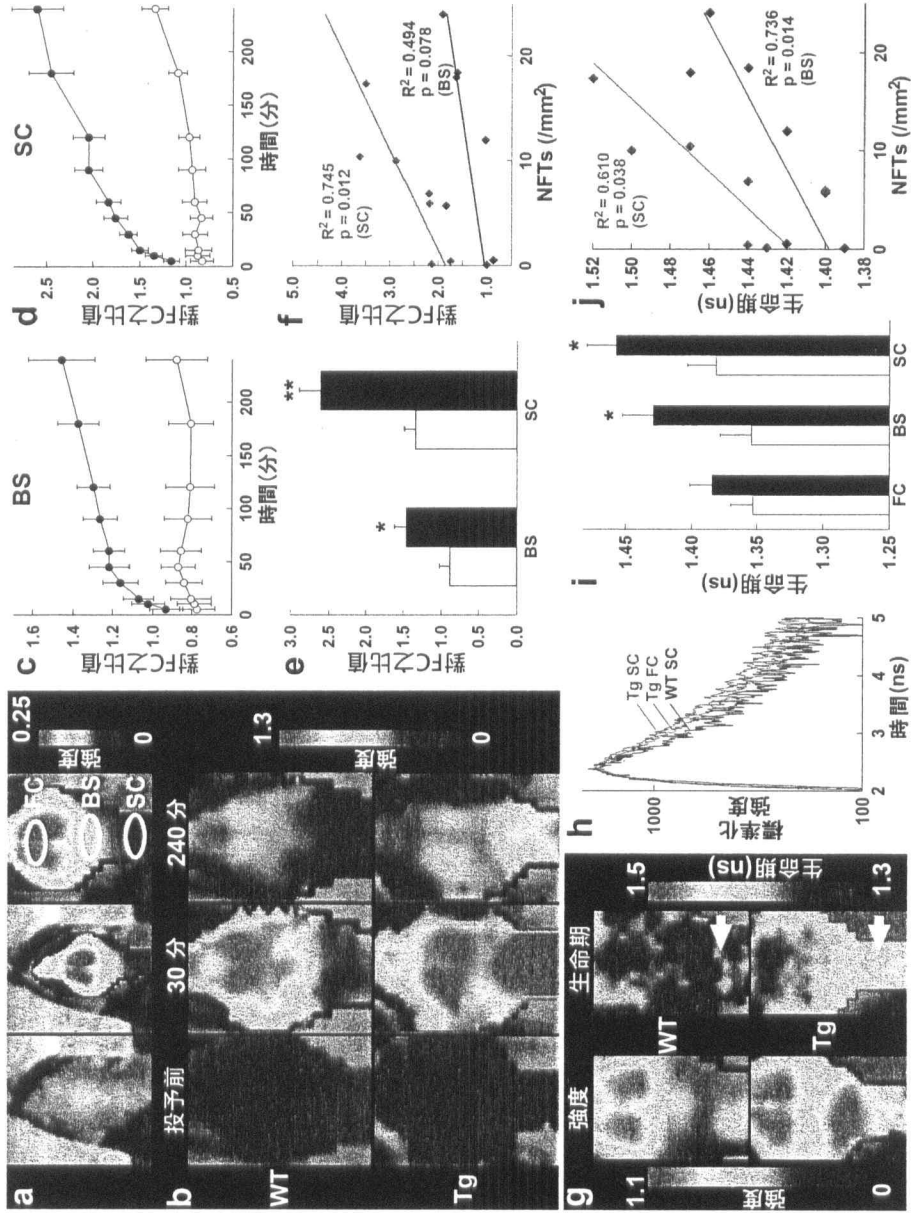




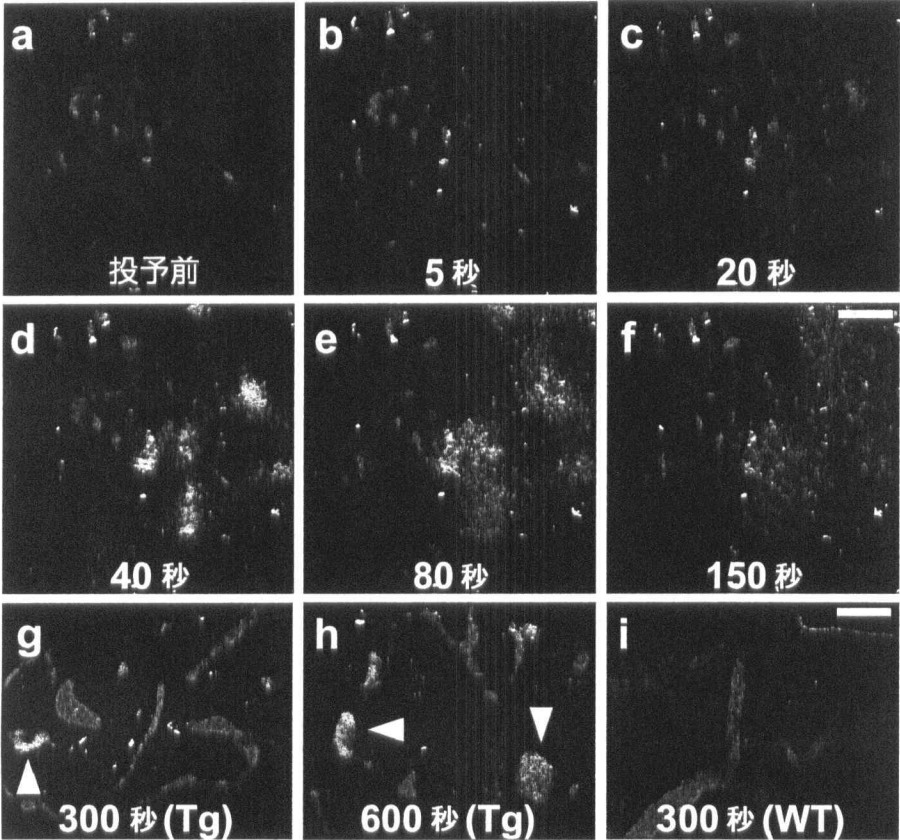
第3B圖



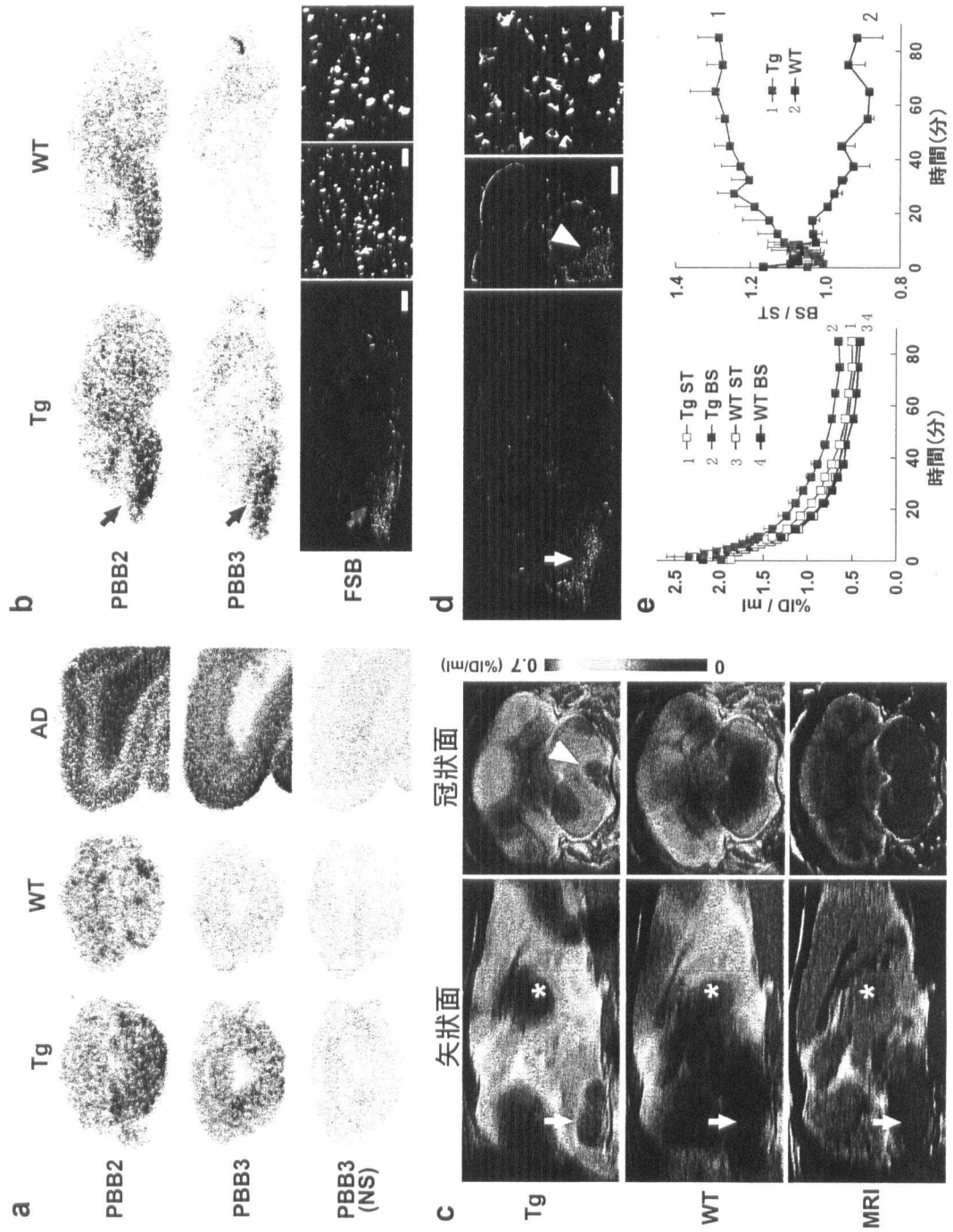
第4圖



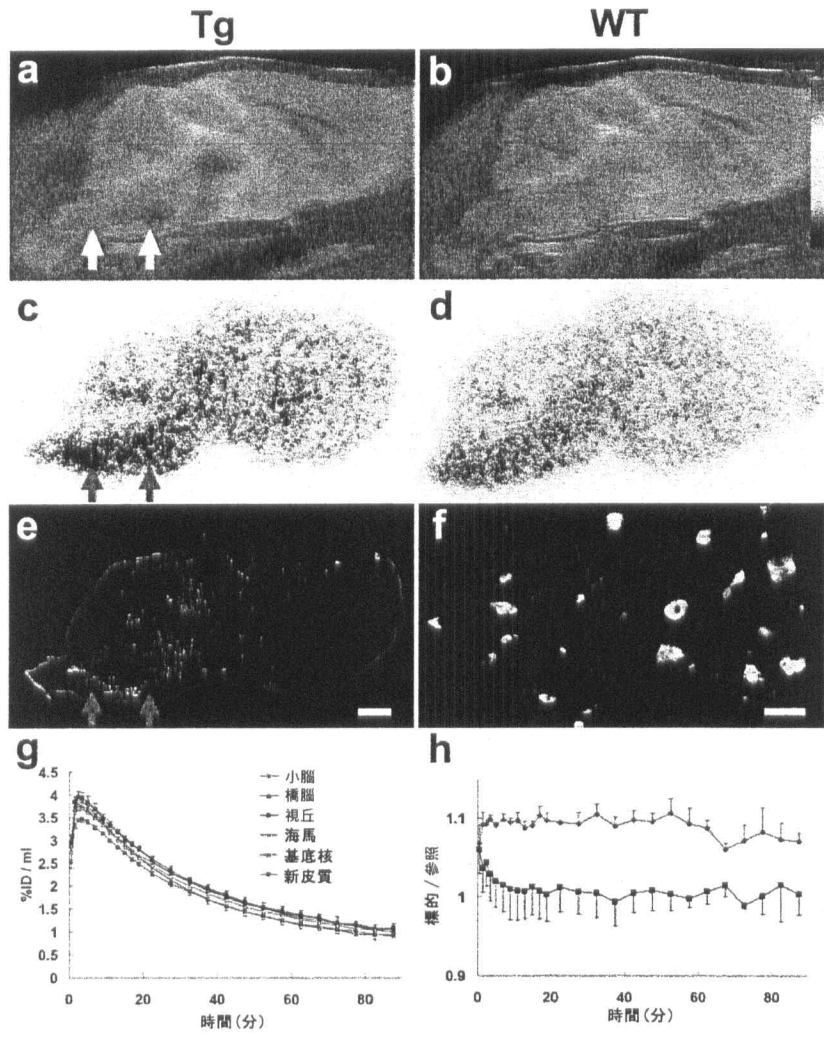
第5圖



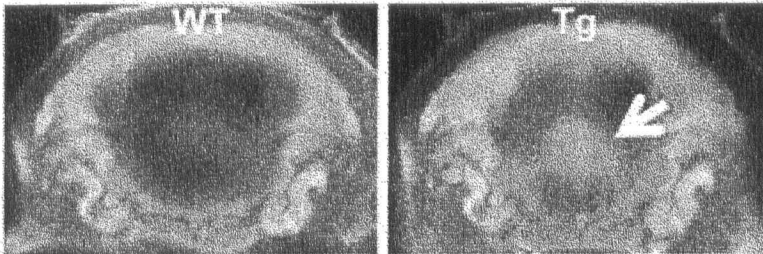
第6A圖



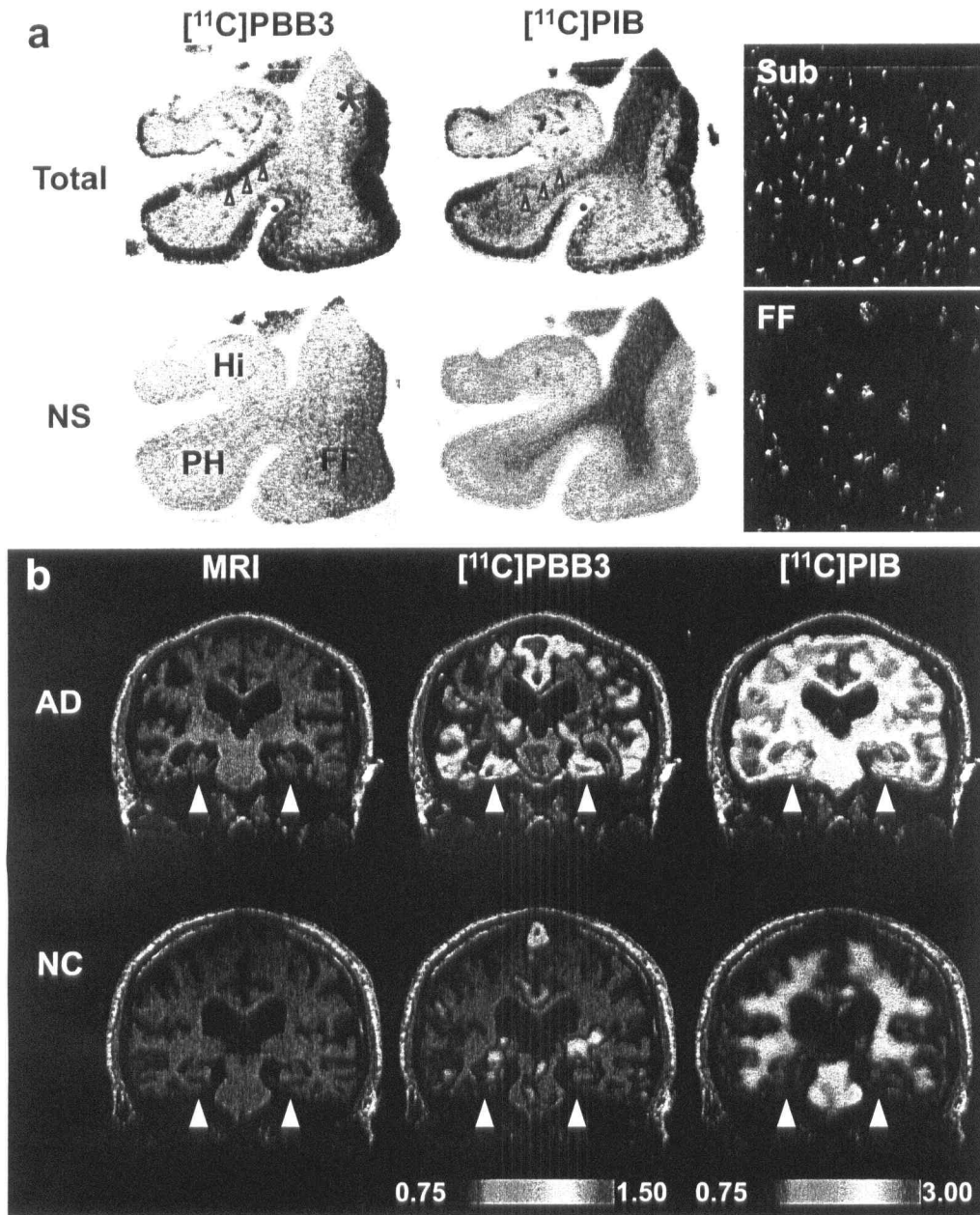
第6B圖



第7圖



第8圖



201441214

3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、異丁基、三級丁基、戊基、異戊基、新戊基、以及己基等。烷基亦可進一步以適當的取代基來取代。

【0013】 本案說明書中，將 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 個等碳原子，亦各自表示為  $C_{1-15}$ 、 $C_{1-10}$ 、 $C_{1-8}$ 、 $C_{1-6}$ 、 $C_{1-5}$ 、 $C_{1-4}$ 、 $C_{1-3}$ 、 $C_{1-2}$ 、 $C_{2-8}$ 、 $C_{2-6}$ 、 $C_{2-4}$ 、 $C_{3-8}$ 、 $C_{3-6}$ 、 $C_{4-8}$ 、以及  $C_{4-6}$  等。

【0014】 所謂用語「環烷基」，意指形成碳環的脂肪族飽和烴失去 1 個氫原子而產生 1 價的基。環烷基，例如具有 3~10 個碳原子，典型而言，具有 3~8 個、3~6 個、3~5 個、3~4 個、4~5 個、4~6 個、或是 4~8 個碳原子。若舉出環烷基的例子，並沒有限定，有環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷、環庚烷、以及環辛烷等。環烷基亦可進一步以適當的取代基來取代。

【0015】 所謂用語「烯基」，意指具有至少 1 個雙鍵的脂肪族不飽和烴基。烯基，例如具有 2~15 個碳原子，典型而言，具有 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、或是 4~8 個碳原子。烯基亦可為直鏈或是支鏈狀。若舉出烯基的例子，並沒有限定，具體而言有乙烯基（ $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ）、烯丙基



201441214

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

=====  
=====

為前述式(I)之化合物中所定義者，惟 R<sub>1</sub> 並非氫。

**【0078】** 本發明之化合物的製造方法包含步驟 2，其係使化合物(c4)與路易士酸加以反應，而獲得式(I-ii)之化合物(式(I)中，R<sub>1</sub> ≠ H 以及 R<sub>2</sub> = H 之化合物)。並且能夠包含步驟 3，其係藉由還原後，與 R<sub>2</sub>X 加以反應，而獲得式(I-iii)之化合物(式(I)中，R<sub>1</sub> 以及 R<sub>2</sub> ≠ H 之化合物)。又，本發明之化合物的製造方法，亦可包含步驟 1，其係在步驟 2 之前，進一步使化合物(a4)與化合物(b4)加以偶合，而獲得化合物(c4)。

**【0079】** 上述步驟 1 之反應，能夠在維蒂希反應的條件下進行。該反應能夠在氫或是氮等之惰性氣體氣氛下進行。該反應，較佳為使用氫化鈉、甲醇鈉、或是乙醇鈉等之鹼。該反應，較佳為在四氫呋喃(THF)或是 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)等之惰性溶劑中進行。該反應之溫度並沒有限制，可設定在 0 °C (冰浴下) ~ 室溫的範圍內。

**【0080】** 上述步驟 2 之反應是在 Boc (三級丁氧基羰基) 之去保護條件下進行。路易士酸較佳為 BBr<sub>3</sub>。該反應能夠在氫或是氮等之惰性氣體氣氛下進行。該反應能夠在二氯甲烷或是氯仿等之惰性溶劑中進行。該反應之溫度能夠設定在室溫。

**【0081】** 上述步驟 1 以及/或是步驟 2 之反應前，若有必要，可將各化合物以適當的保護基保護後進行。R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>~R<sub>5</sub> 的任何 1 個以上具有羥基或是胺基時，將該羥基或是胺基以適當的保護基保護為佳。若舉出羥基或是胺基之保護基的例子，

201441214

基等之烷氧基；三氟甲磺酸基（ $-\text{OSO}_2\text{-CF}_3$ ）；羧酸基（ $-\text{OCO-R}$ ）；或是疊氮基（ $-\text{N}_3$ ）。

【0083】 為起始物質亦即式(I-ii)之化合物，能夠依照上述流程圖 3 或是 4 來合成。參照上述流程圖 5，本發明之化合物的製造方法能夠包含步驟 1，其係藉由使式(I-ii)之化合物與  $\text{R}_2\text{X}$  加以反應，而獲得式(I-iii)之化合物（式(I)中， $\text{R}_1$  以及  $\text{R}_2 \neq \text{H}$  之化合物）。 $\text{R}_1$  與  $\text{R}_2$  為相同基時，於上述流程圖 3 或是 4 中，亦能夠由式(I-i)之化合物直接合成式(I-iii)之化合物。

【0084】 流程圖 5 的步驟 1 之反應與上述流程圖 3 的步驟 1 之反應相同，為胺基的烷基化、烯基化、醯基化或是羧烷基化。流程圖 5 的步驟 1，能夠以與上述流程圖 3 的步驟 1 相同條件下進行。

【0085】 於上述步驟 1 之反應前，若有必要，可將各化合物以適當的保護基保護後進行。 $\text{R}_1 \sim \text{R}_5$  的任何 1 個以上具有羥基或是胺基時，將該羥基或是胺基以適當的保護基保護為佳。若舉出羥基或是胺基之保護基的例子，有甲基以及乙基等之烷基、苄基、三級丁基二甲基矽烷基（ $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{t-C}_4\text{H}_9)$ ）、三級丁氧基羰基（Boc： $-\text{COO}-(\text{t-C}_4\text{H}_9)$ ）、甲氧基甲基（ $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ）以及乙氧基甲基（ $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ）等。去保護，對於所屬技術領域中具有通常知識者能夠以公知的方法來進行。

【0086】 例如， $\text{R}_4$  以及  $\text{R}_5$  的任何一方或是雙方為 OH 時，如流程圖 5 的步驟 2 所示，亦可製造式(I-ii)保護體。如流程圖 5 所示之步驟 2，是僅  $\text{R}_4$  為 OH 時的步驟。該保護體，能夠藉

201441214

由使式(I-ii)之化合物與三級丁基二甲基氫矽烷加以反應而獲得。該反應亦可使用咪唑等之鹼。該反應在氮或是氬等之惰性氣體氣氛下進行為佳。又，該反應通常在二甲亞砜等之惰性溶劑下進行。該反應之溫度以室溫為佳。R<sub>4</sub>並非 OH 而 R<sub>5</sub>為 OH 時，或是 R<sub>4</sub>以及 R<sub>5</sub>為 OH 時，亦同樣地能夠合成保護體，此若為所屬技術領域中具有通常知識者應該能夠輕易理解。

【0087】 製造了式(I-ii)保護體後，藉由與 R<sub>2</sub>X 加以反應，能夠製造式(I-iii)保護體（步驟 3）。該反應以與上述步驟 1 同樣之反應條件即可。之後，藉由將式(I-ii)保護體去保護，能夠獲得 R<sub>4</sub>以及 R<sub>5</sub>的任何一方或是雙方為 OH 亦即式(I-iii)之化合物。該去保護，能夠使用鹽酸等之酸或是氟化物離子來進行。

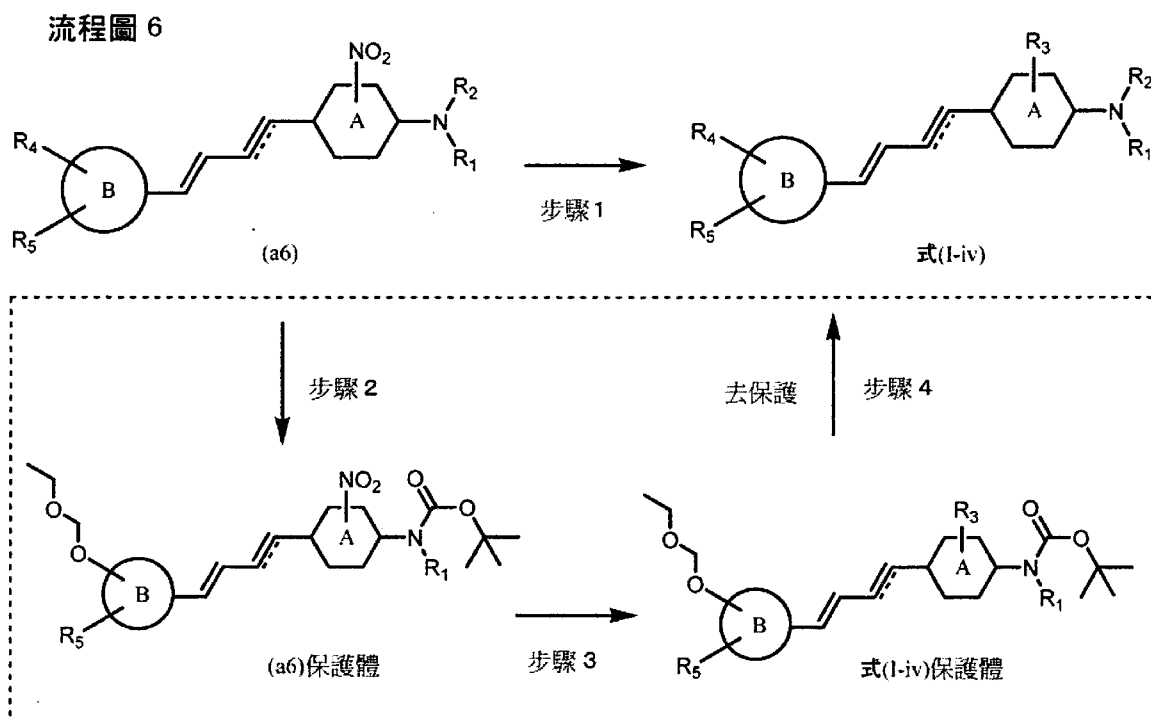
【0088】 上述步驟 1 中，R<sub>2</sub>X 為 <sup>11</sup>CH<sub>3</sub>-X 等之 [<sup>11</sup>C]烷基-X 時，能夠導入 -<sup>11</sup>CH<sub>3</sub> 等之 [<sup>11</sup>C]烷基的放射性同位素。

【0089】

（合成例 6）

R<sub>3</sub> 為鹵素的本發明之式(I)之化合物可依照下列流程圖 6 來製造。

201441214



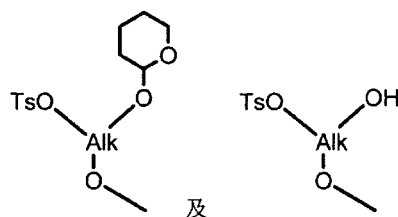
上述式中，A、B、R<sub>1</sub>~R<sub>5</sub> 以及

≡

為前述式(I)之化合物中所定義者，惟 R<sub>3</sub> 為鹵素，特別是為 F。  
根據流程圖 6 的方法，能夠導入 <sup>18</sup>F 的放射性同位素。

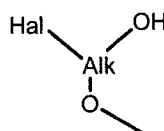
**【0090】** 於上述步驟 1 之反應前，若有必要，可將各化合物以適當的保護基保護後進行。R<sub>1</sub>~R<sub>5</sub> 的任何 1 個以上具有羥基或是胺基時，將該羥基或是胺基以適當的保護基保護為佳。若舉出羥基或是胺基之保護基的例子，有甲基以及乙基等之烷基、苄基、三級丁基二甲基矽烷基（-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)）、三級丁氧基羰基（Boc：-COO-(t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)）、甲氧基甲基（-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>）以及乙氧基甲基（-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>）等。去保護，對於所屬技術領域中具有通常知識者能夠以公知的方法來進行。

**【0091】** 例如，如步驟 2 所示，R<sub>1</sub> 以及 R<sub>2</sub> 的任何一方、或是雙方為氫時，較佳為在步驟 1 之反應前，以三級丁氧基羰基



各別意指 -O-烷基（烷氧基）的碳原子之任一位置上鍵結了 TsO-與 -O-2-四氫吡喃基之基，以及 -O-烷基（烷氧基）的碳原子之任一位置上鍵結了 TsO-與 OH 之基。例如意指 -O-CH<sub>2</sub>CH(-O-2-四氫吡喃基)(-CH<sub>2</sub>-OTs) 或 -O-CH<sub>2</sub>CH(-OH)(-CH<sub>2</sub>-OTs)、以及 -O-CH(-O-2-四氫吡喃基)(-CH<sub>2</sub>-OTs)或 -O-CH(-CH<sub>2</sub>-OH)(-CH<sub>2</sub>-OTs)等。

【0099】 同樣地，上述式中，



意指 -O-烷基（烷氧基）的碳原子之任一位置上，鍵結了 Hal 以及 OH 之基，亦即意指鹵羥烷氧基。

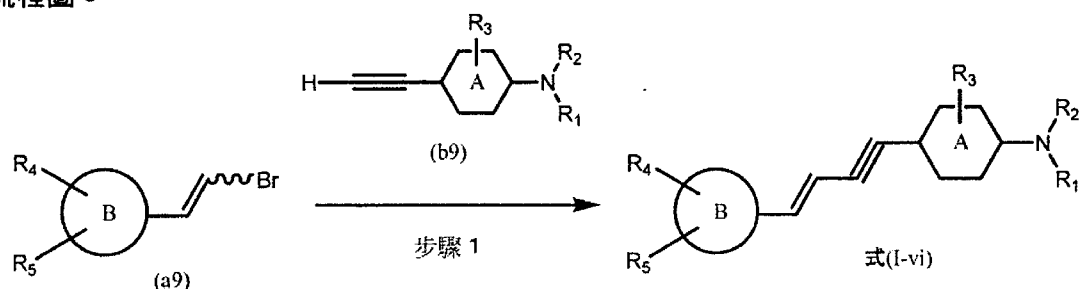
【0100】

（合成例 9）



為三鍵，本發明之式(I)之化合物亦可依照下列流程圖 9 來製造。

流程圖 9



上述式中，A、B 以及  $R_1 \sim R_5$  為前述式(I)之化合物中所定義者。

【0101】 參照上述流程圖 9，本發明之化合物的製造方法能夠包含步驟 1，其係藉由使化合物(a9)與化合物(b9)加以偶合，而獲得式(I-vi)之化合物（式(I)中，



為三鍵之化合物)。

【0102】 上述步驟 1 之反應是在菌頭偶合反應(Sonogashira coupling reaction)之條件下進行。該反應能夠使用碘化亞銅等之銅觸媒、二氫雙(三苯膦)鈀等之鈀觸媒以及三乙胺等之鹼來進行。該反應之溫度為  $25 \sim 120^\circ\text{C}$ ，較佳為  $50 \sim 100^\circ\text{C}$ ，最佳為  $70^\circ\text{C}$ 。

【0103】 於上述步驟 1 之反應前，若有必要，可將各化合物以適當的保護基保護後進行。 $R_1 \sim R_5$  的任何 1 個以上具有羥基或是胺基時，將該羥基或是胺基以適當的保護基保護為佳。若舉出羥基或是胺基之保護基的例子，有甲基以及乙基等之烷基、苄基、三級丁基二甲基矽烷基（ $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{t-C}_4\text{H}_9)$ ）、三級丁氧基羰基（Boc： $-\text{COO}-(\text{t-C}_4\text{H}_9)$ ）、甲氧基甲基（ $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ）以及乙氧基甲基（ $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ）等。去保護，對於所屬技術領域中具有通常知識者能夠以公知的方法來進行。

#### 【0104】

（4.中間產物）

本發明提供用以合成本發明之式(I)之化合物的中間產

得 7(1.5 g, 66%)。

**【0162】**

(步驟 7：6-甲氧基-2-甲基苯并[d]噻唑-5-醇(8)的合成)

在 7(0.92g, 3.22mmol)以及二甲基苯胺(2.49g, 20.9mmol)的二氯甲烷(35mL)溶液中，於 -5 °C 加入  $\text{AlCl}_3$ (2.36g, 17.7mmol)。將反應物於 -5 °C 攪拌 10 分鐘，之後，加入冰水淬冷並用二氯甲烷萃取。將合併起來的有機相濃縮。藉由管柱層析將粗生成物精製，獲得 8(0.52g, 82%)。

**【0163】**

(步驟 8：5-(三級丁基二甲基矽氧基)-6-甲氧基-2-甲基苯并[d]噻唑(9)的合成)

在 8(0.52g, 2.66mmol)的 DMF (5mL)溶液中，於 0 °C 加入咪唑(0.583g, 8.6mmol)。將反應液於 0 °C 攪拌 10 分鐘，之後加入 TBDMSCl(0.95g, 6.3mmol)。將反應混合物於室溫攪拌 2.5 小時。藉由加入水使反應終止，並用二氯甲烷萃取。將合併起來的有機相濃縮。藉由管柱層析將粗生成物精製，獲得 9(0.55g, 66%)。

**【0164】**

(步驟 9：2-(溴甲基)-5-(三級丁基二甲基矽氧基)-6-甲氧基苯并[d]噻唑(10)的合成)

在 9(1g, 3.23mmol)的  $\text{CCl}_4$ (10mL)溶液中，於室溫加入 NBS(0.690g, 3.88mmol)以及觸媒量的 AIBN。將 Philips \*IR 250 W\* 燈以維持回流的方式，放置於離反應燒瓶一定的距離。將反應混合物回流 2 小時，之後用二氯甲烷稀釋並以水

201441214

此之中加入 B(0.27g, 1.3mmol)並攪拌 30 分鐘，將反應以水淬冷，並用檸檬酸酸化。之後，將反應混合物用 EtOAc 萃取，將合併起來的有機相濃縮，並藉由管柱精製，獲得 4(0.512g, 85%)。

**【0208】**

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

於密封管內，將 4(0.2g, 0.49mmol)、3-氨基丙醇(0.3g, 4.96mmol)、三乙胺(0.25g, 2.48mmol)的 DMF(5mL)混合液於 120°C 攪拌 16 小時。將反應混合物以水稀釋，並用 EtOAc 萃取。將合併起來的有機相濃縮，並以製備型 HPLC 來精製，獲得 Core2-10(0.04g, 20%)。

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

**【0209】**

(合成實施例 19)

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

依照下列合成流程圖合成 Core2-14。



201441214

使用小動物用螢光成像裝置 (small animal-dedicated optical imager (eXplore Optix; ART)) 來進行用異氟烷麻醉的 12 月齡非 Tg WT 以及 Tau Tg 小鼠之非侵入性掃描。藉由 635-nm 脈衝雷射二極體(雷射輸出為 25~125 mW, 依各實驗調節; 雷射重複比例為 80 MHz; 脈衝寬度為 ~100 ps)來產生螢光, 用 650-nm 長波通濾光片以及高速回應光電倍增管來檢測。在每次各個實驗, 藉由底座的精密垂直移動以及側面照相機來將頭部上面與檢測器之間的距離保持一定。將溶解於含有 20% DMSO 的 100  $\mu$ l 生理食鹽水中的 0.1mg/kg PBB5, 對小鼠進行靜脈內注射, 以 1.0 mm 的步長以及每掃描位置 0.1~0.3 秒的 TPSF 積分時間(每次各別掃描進行最佳化)掃描小鼠頭部。動態成像是經過 240 分鐘來實施, 以在基線(投予前)、以及注射後 5、10、15、30、45、60、90、120、180、240、300、以及 360 分鐘的多次掃描而構成。螢光強度為依雷射輸出以及積分時間, 在各次掃描間進行標準化。對各掃描位置, 獲得 TPSF 曲線, 估算適合於指數曲線的時間常數。又, 對相當於前頭葉、腦幹、以及頸髓的頭部進行基於感興趣區的分析(ROI-based analysis)。將此等動物的腦, 在活體內分析法後摘出, 用 4%多聚甲醛固定, 將 20  $\mu$ m 厚的冷凍切片用 FSB 以及 AT8 來染色。

**【0319】**

(結果)

第 4a 圖表示活體內雷射近紅外線螢光圖像。將基準的自發螢光信號(中央圖表), 重疊在已剃毛的非 Tg WT 小鼠頭

201441214

部的可視光(左圖表)圖像上。在額葉皮質 (FC)、腦幹 (BS)、以及頸髓 (SC)的位置設定橢圓形感興趣區(ROI)(右圖表)。第 4b 圖表示 12 月齡的 WT 小鼠(上段)以及 PS19 小鼠(下段)中,在 PBB5 (0.1 mg/kg)的靜脈內投予前、30 分鐘後、以及 240 分鐘後的螢光強度地圖。強度地圖是以 PBB5 注射 30 分鐘後的 FC ROI 值來標準化。近紅外線螢光在 PBB5 的投予後馬上顯著地增加,於 30 分鐘時,在 PS19 小鼠的腦幹以及脊髓 ROI 中的螢光強度超過在 WT 小鼠中的強度。又,即使於 240 分鐘以上,在 PS19 小鼠的腦幹以及脊髓中,仍觀察到 PBB5 的信號。

**【0320】** 第 4c~e 圖表示 WT 小鼠(白:n=7)以及 PS19 小鼠(黑:n=7)之相對於 FC 的 BS(c)以及 SC(d) ROI 的螢光強度比值。此比值,在 PS19 小鼠比起 WT 小鼠有意義地大得多(第 4c 以及 d 圖:2-way, repeated-measures ANOVA (時間,  $F(11, 132) = 17.6, p < 0.001$ ; 區域,  $F(1, 12) = 29.9, p < 0.001$ ; 基因型,  $F(1, 12) = 23.6, p < 0.001$ ; 第 4e 圖:\*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.01$ ; Bonferroni's post hoc analysis)。第 4f 圖表示對於 Tau Tg 小鼠的 20- $\mu$ m 組織切片每單位面積之 FSB 陽性 NFT 狀病變數量,在 240 分鐘之 SC 以及 BS 對 FC 比值的散布圖。對於在 240 分鐘之 PS19 小鼠的 SC 對 FC 比值,與藉由腦的 FSB 染色而評價的 NFT 狀 Tau 病變有著有意義的相互關係(第 4f 圖)。這成爲該比值作爲 Tau 蓄積的活體內指標能夠使用於光學性測定的根據。

**【0321】** 第 4g 圖表示 11 月齡的 WT 小鼠(上段)以及 PS19

201441214

凍並於冷凍切片機(HM560)內切成厚度 20 $\mu$ m 的切片。將該切片載置於載玻片(Matsunami Glass)上，到分析前保存於 -80°C。同樣地，由 AD 患者的腦取得大腦皮質切片。將組織切片，在含有 20%乙醇以及 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB2、或是 10%乙醇以及 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB3(37 MBq/L,  $\sim$ 1nM)的 250 mM Tris-HCl 緩衝液(pH 7.4)中，於室溫培養 60 分鐘。於 10 $\mu$ M 之非放射性配位體的存在下檢測非特異性結合。將樣品與 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB2 或是 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB3 進行反應，分別用含有 20%或是 10%乙醇的冰浴 Tris-HCl 緩衝液洗淨 2 次 2 分鐘，並浸入冰水 10 秒。之後，將切片在溫風下乾燥，置於影像板(Fuji Film)。將影像板用 BAS500 系統(Fuji Film)掃描，獲得自動放射線攝影圖(第 6A 圖之 a)。

**【0326】**

(活體外自動放射線攝影法)

藉由 1~1.5%(v/v)異氟烷混合氣的麻醉下(流量 2ml/分)，於 12~15 月齡的非 Tg WT 以及 PS19 小鼠的尾靜脈，注射 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB2 或是 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB3 ( $\sim$ 37 MBq)。在注射 45 分鐘後，將小鼠斷頭立刻摘出腦，並用粉末乾冰冷凍。將冷凍的腦組織，藉由低溫切片機切成厚度 20 $\mu$ m 的切片。之後，獲得自動放射線攝影圖(第 6A 圖之 b)。又，將自動放射線攝影法後的 PS19 小鼠腦切片用 FBS 染色。

**【0327】**

(小鼠之活體內 PET(正子放射斷層攝影法)成像)

使用 microPET Focus 220 動物掃描器(Siemens Medical

201441214

以及 AD 額葉皮質之試管內自動放射線攝影圖。藉由 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB2 以及 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB3，小鼠腦幹以及 AD 灰質中的纖維凝集體病變受到強烈放射標識。又，[ $^{11}\text{C}$ ]PBB3 的結合，由於非放射性 PPB3 的添加(10 $\mu\text{M}$ )而受到阻礙。第 6A 圖之 b 表示 PS19 以及非 Tg WT 小鼠的活體外自動放射線攝影圖、以及 PS19 腦切片之 FBS 染色成像圖。箭頭表示含有大量 Tau 包涵體的腦幹。藉由 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB2 以及 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB3，PS19 小鼠的腦幹以及脊髓所含有的 Tau 包涵體受到放射標識。[ $^{11}\text{C}$ ]PBB3 更選擇性地放射標識該 Tau 包涵體。

【0329】 第 6A 圖之 c 表示將 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB3 之靜脈內投予 60~90 分鐘後的動態掃描數據取平均而得的矢狀面以及冠狀面 PET 圖像、以及 MRI 圖像。箭頭以及星號分別表示腦幹以及紋狀體，楔形記號表示 PS19 小鼠之內側腦幹內的強烈放射標識。第 6B 圖之 a 以及 b 表示將 [ $^{11}\text{C}$ ]PBB2 投予 60~90 分鐘後的動態掃描數據取平均而得的矢狀剖面 PET 圖像。成功將 PS19 小鼠之 Tau 病變在活體內進行可視化。

【0330】 第 6A 圖之 d 表示在 PET 掃描後由 PS19 小鼠摘出的腦切片之 FSB 染色圖像（矢狀面（左圖）以及冠狀面（中央圖）之圖像、以及纖維性 Tau 包涵體之高倍率像（右圖））。PET 信號與 PS19 小鼠之 NFT 狀 Tau 包涵體的位置顯示為一致。

【0331】 第 6A 圖之 e 表示 PS19 小鼠以及 WT 小鼠的紋狀體（ST）以及腦幹（BS）中，時間-放射能曲線（左圖）、和放射能之 BS 對 ST 比（右圖）（各別 n=5）。靜脈內注射後，