

【19】中華民國

【12】專利公報 (B)

【11】證書號數：I627166

【45】公告日：中華民國 107 (2018) 年 06 月 21 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)

發明

全 19 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

【21】申請案號：102147556

【22】申請日：中華民國 102 (2013) 年 12 月 20 日

【11】公開編號：201441214

【43】公開日期：中華民國 103 (2014) 年 11 月 01 日

【30】優先權：2012/12/21

世界智慧財產權組織 PCT/JP2012/083286

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

【71】申請人：國立研究開發法人量子科學技術 研究開發機構 NATIONAL INSTITUTES FOR QUANTUM AND RADIOLOGICAL SCIENCE AND TECHNOLOGY

日本

【74】代理人：李世章；彭國洋

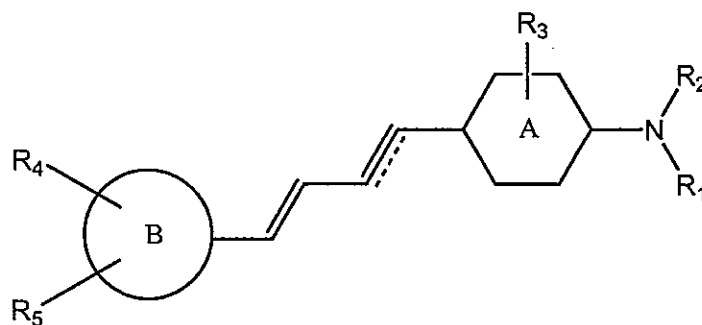
【56】參考文獻：

CN 1867552A

審查人員：江盈盈

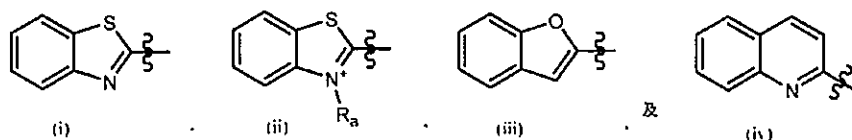
【57】申請專利範圍

1. 一種化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽，係以下列式(I)所表示：



式 (I)

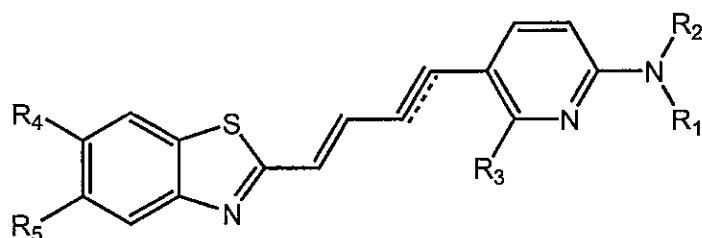
式中， R_1 以及 R_2 為各自獨立選自由氫、烷基、烯基、鹼基以及羥烷基所成群組； R_3 為氫或是鹵素；環 A 為吡啶環；環 B 為選自由下列式(i)、(ii)、(iii)以及(iv)所成群組：



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 \equiv 表示雙鍵或是三鍵。

(2)

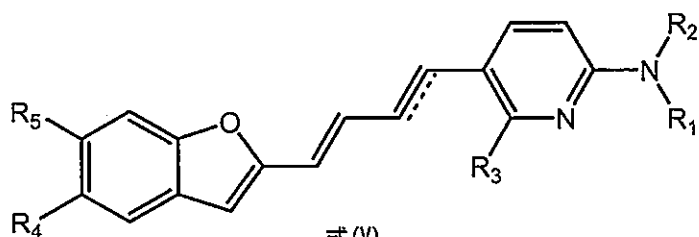
- 如請求項 1 所述之化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽，其中，環 B 為式(i)或是(ii)。
- 如請求項 2 所述之化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽，其中，環 B 為式(i)，且以下列式(II)表示：



式(II)

式中，R₁~R₅ 以及 \equiv 為如請求項 1 所定義者。

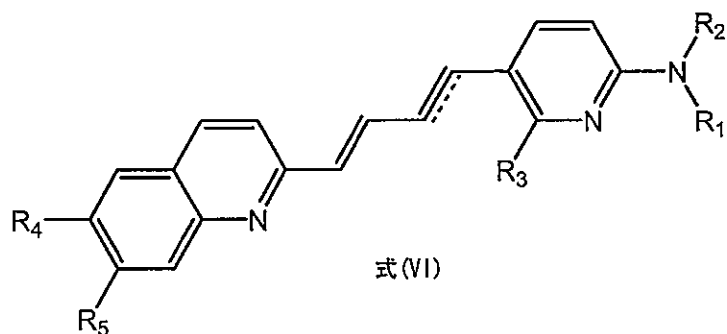
- 如請求項 3 所述之化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽，其中， \equiv 表示雙鍵。
- 如請求項 3 所述之化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽，其中， \equiv 表示三鍵。
- 如請求項 1 所述之化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽，其中，環 B 為式(iii)。
- 如請求項 6 所述之化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽，其以下列式(V)表示：



式(V)

式中，R₁~R₅ 以及 \equiv 為如請求項 1 所定義者。

- 如請求項 7 所述之化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽，其中， \equiv 表示雙鍵。
- 如請求項 7 所述之化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽，其中， \equiv 表示三鍵。
- 如請求項 1 所述之化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽，其中，環 B 為式(iv)。
- 如請求項 10 所述之化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽，以下列式(VI)表示：



式(VI)

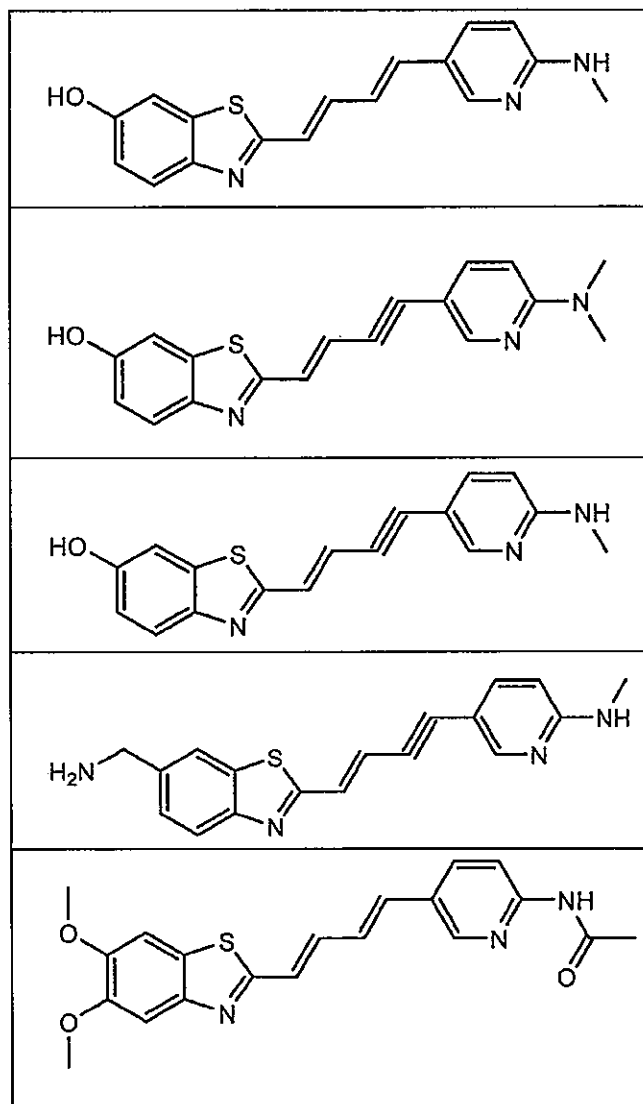
式中，R₁~R₅ 以及 \equiv 為如請求項 1 所定義者。

- 如請求項 11 所述之化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽，其中， \equiv 表示雙鍵。

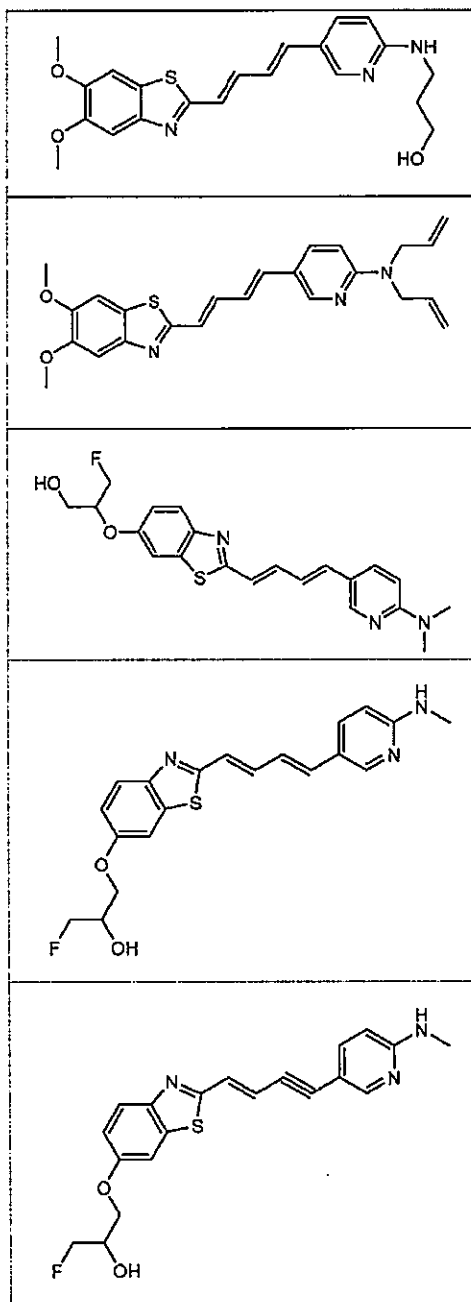
(3)

13. 如請求項 11 所述之化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽，其中， \equiv 表示三鍵。

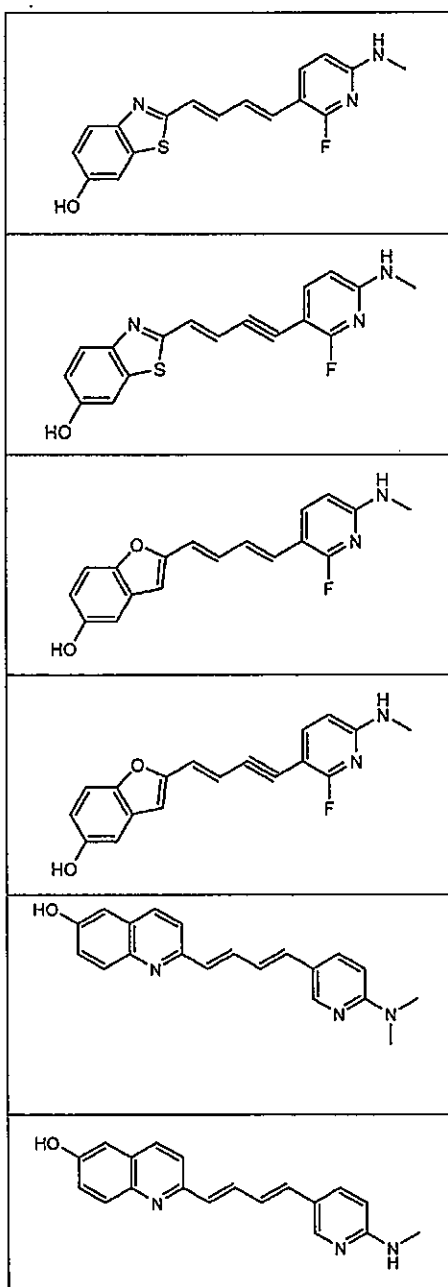
14. 如請求項 1 所述之化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽，係選自下列的群組：



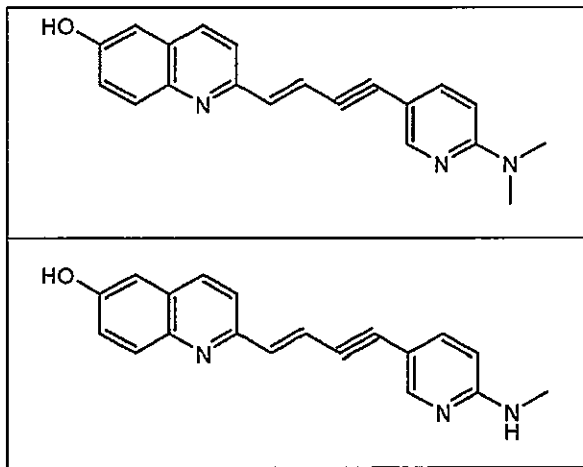
(4)



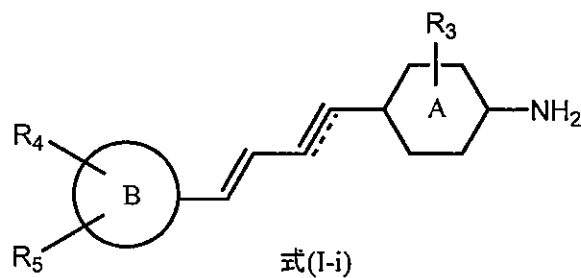
(5)



(6)

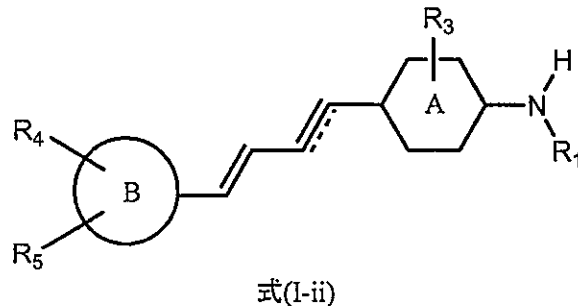


15. 一種化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽，其係如請求項 1~14 中任一項所述之化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽中，1 個或是 1 個以上之原子為該原子的放射性同位素，該放射性同位素為選自由 ¹⁵O、¹³N、¹¹C 以及 ¹⁸F 所成群組之放射性同位素。
16. 一種組成物，其含有如請求項 1~15 中任一項所述之化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽。
17. 一種 Tau 成像用組成物，其含有如請求項 1~15 中任一項所述之化合物、及其可容許作為醫藥品的鹽。
18. 一種中間產物，其用於合成如請求項 1 所述之式(I)化合物，係以下述表示：



式中，A、B、R₃、R₄、R₅ 以及 \equiv 為如請求項 1 所定義者。

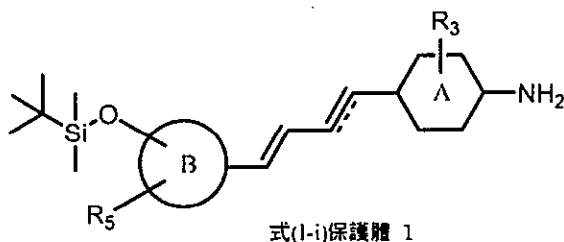
19. 一種中間產物，其用於合成如請求項 1 所述之式(I)化合物，係以下述表示：



式中，A、B、R₁、R₃、R₄、R₅ 以及 \equiv 為如請求項 1 所定義者。

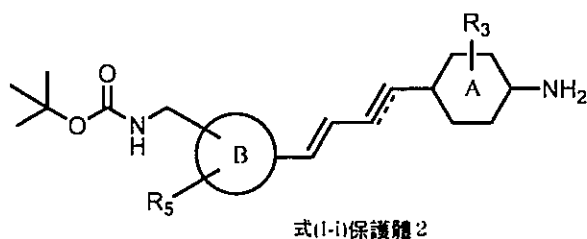
20. 一種中間產物，其用於合成如請求項 1 所述之式(I)化合物，係以下述表示：

(7)



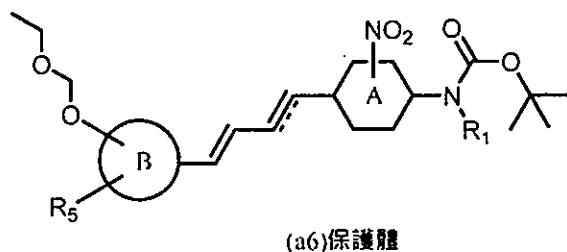
式中，A、B、R₃、R₅ 以及 \equiv 為如請求項 1 所定義者。

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：



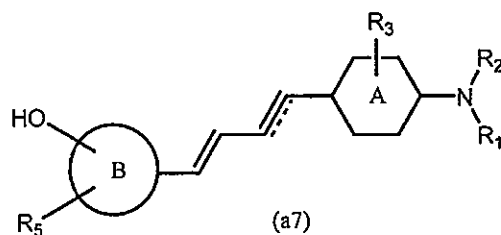
式中，A、B、R₃、R₅ 以及 \equiv 為如請求項 1 所定義者。

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、R₁、R₅ 以及 \equiv 為如請求項 1 所定義者。

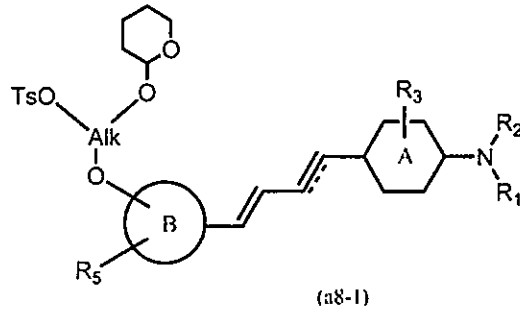
23. 一種中間產物，其用於合成如請求項 1 所述之以式(I)表示之化合物，係以下述式表示：



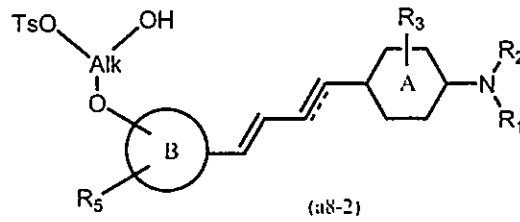
式中，A、B、R₁~R₃、R₅ 以及 \equiv 為如請求項 1 所定義者。

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：

(8)

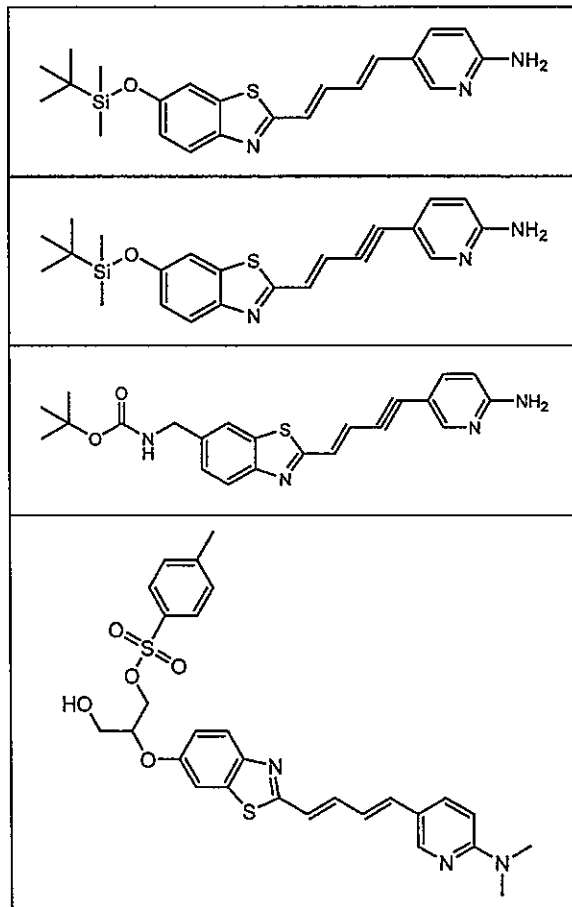


; 或是

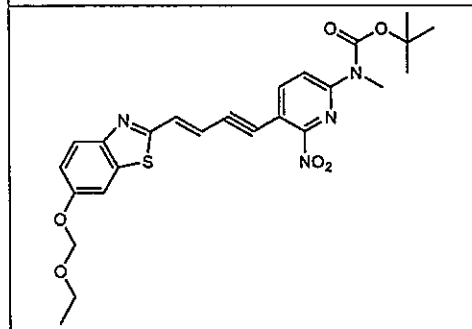
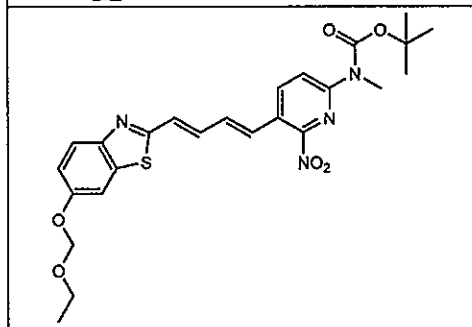
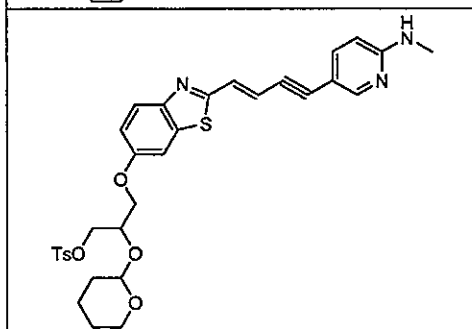
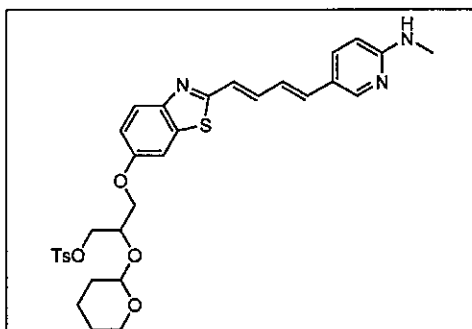


式中，A、B、 R_1 ~ R_3 、 R_5 以及 \equiv 為如請求項 1 所定義者，Alk 為烷基。

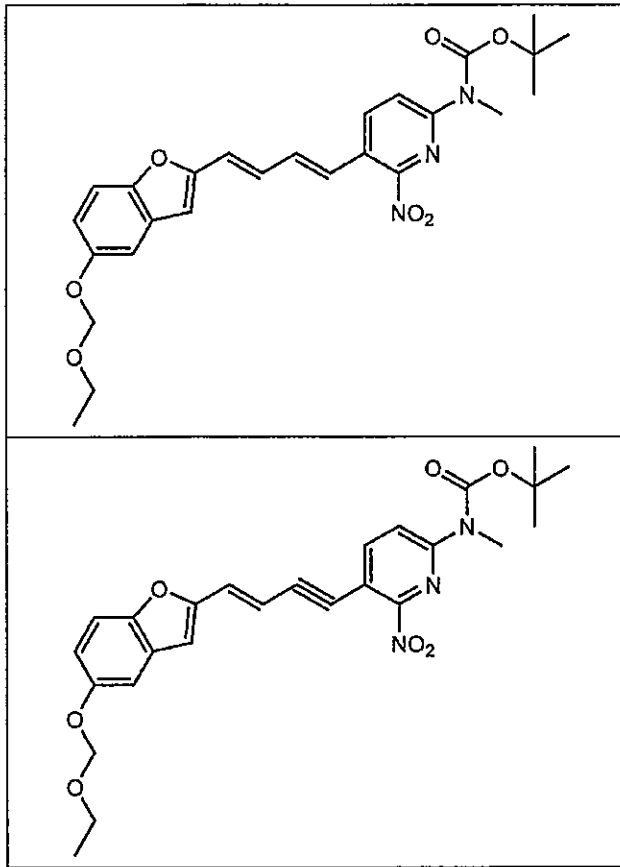
25. 一種中間產物，其用於合成如請求項 1 所述之化合物，係選自下列的群組：



(9)



(10)



圖式簡單說明

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 β N3(pE)抗體染色的圖像。第 1b 圖為以 PBB1~5 及抗 A β 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}C]PBB2 以及 [^{11}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。

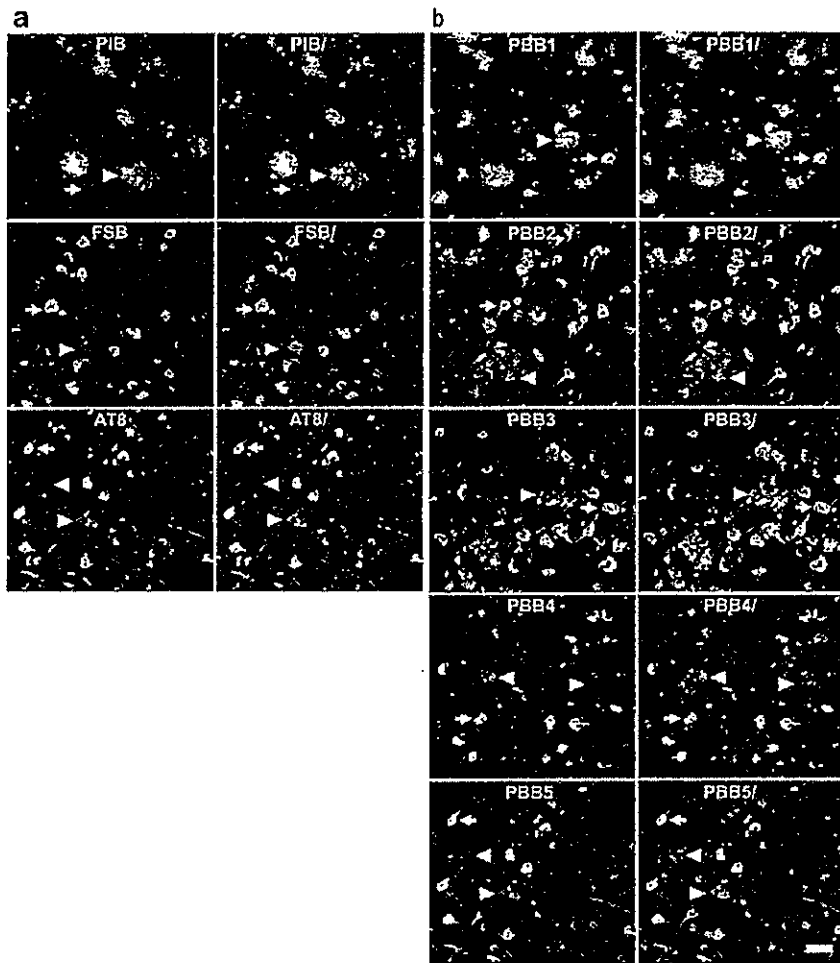
第 6B 圖表示經使用 [^{11}C]PBB2 的 PS19 小鼠以及非 Tg WT 小鼠的 PET 以及自動放射線攝影法檢測的結果。

第 7 圖表示經注射 [^{11}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。

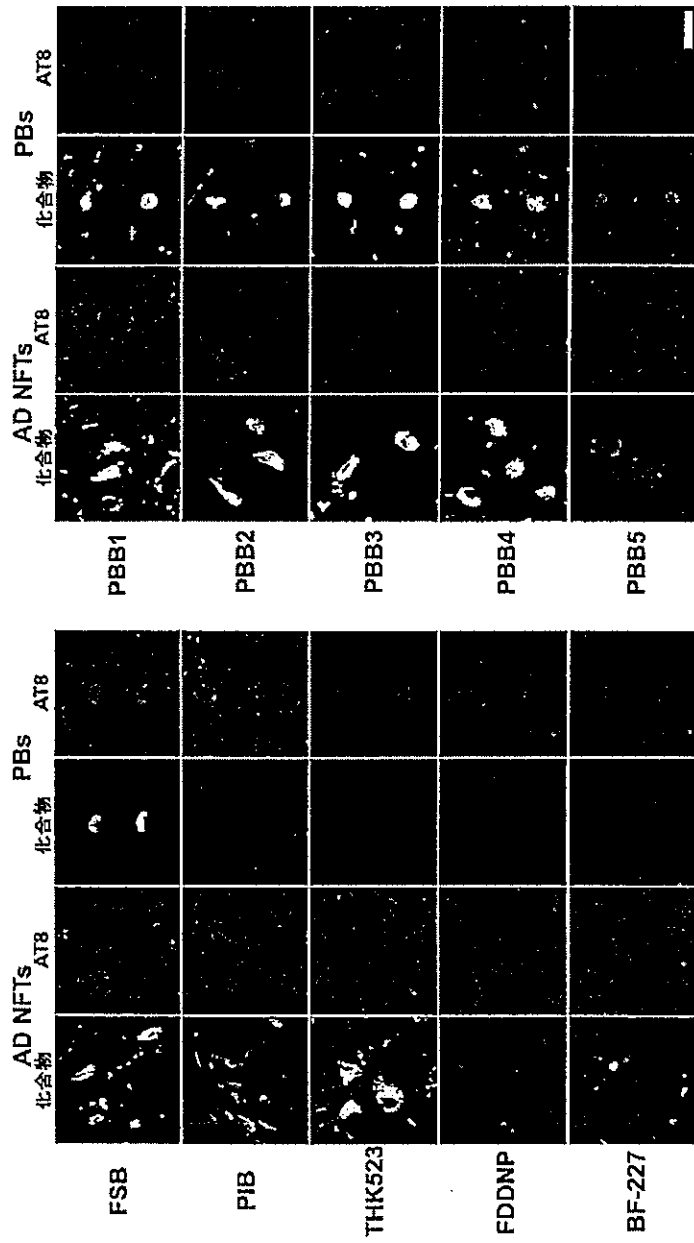
第 8 圖表示經使用 [^{11}C]PBB3 以及 [^{11}C]PIB 的 AD 患者之腦切片的自動放射線攝影法(第 8a 圖)以及 PET(第 8b 圖)圖像。

(11)

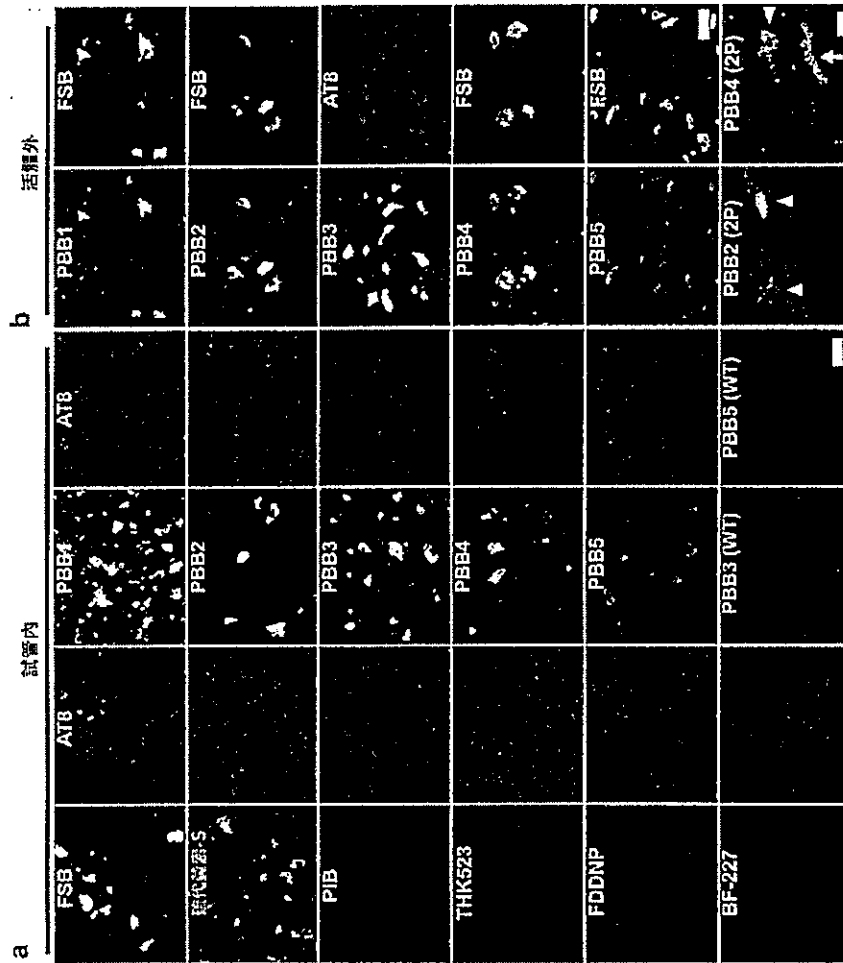
第1圖



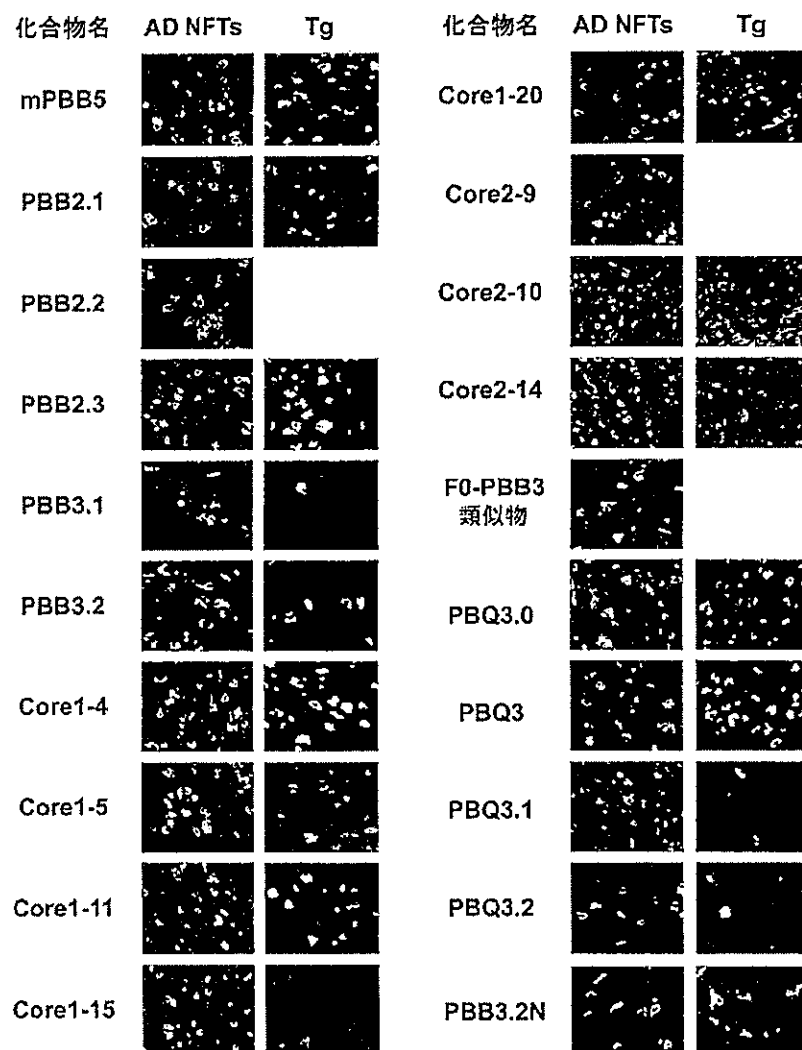
第2圖



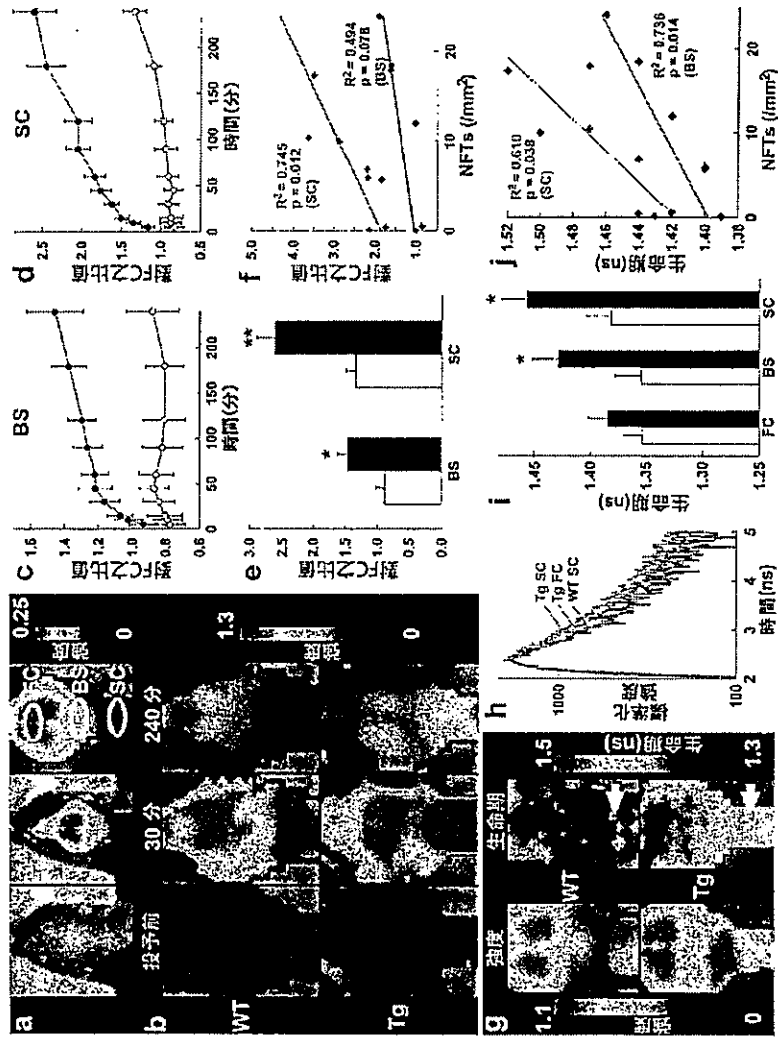
第3A圖



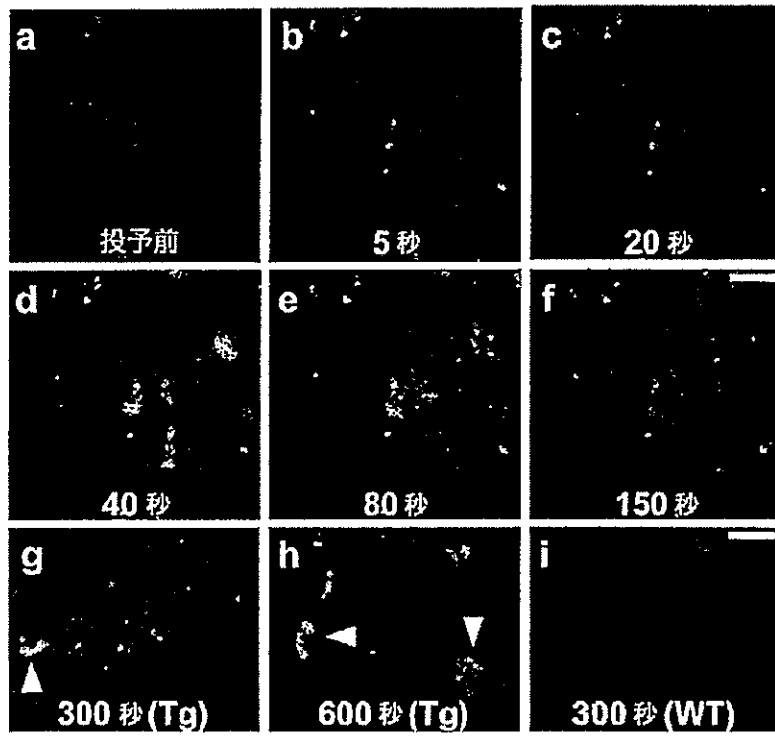
第3B圖



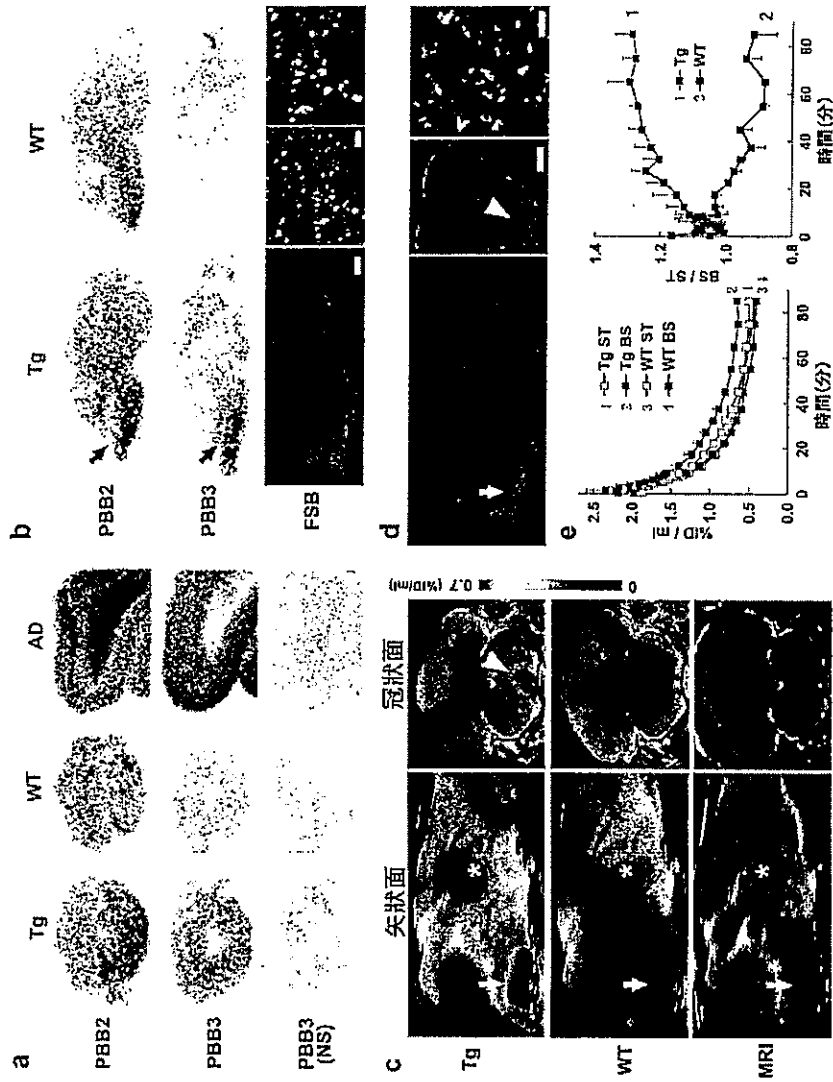
第4圖



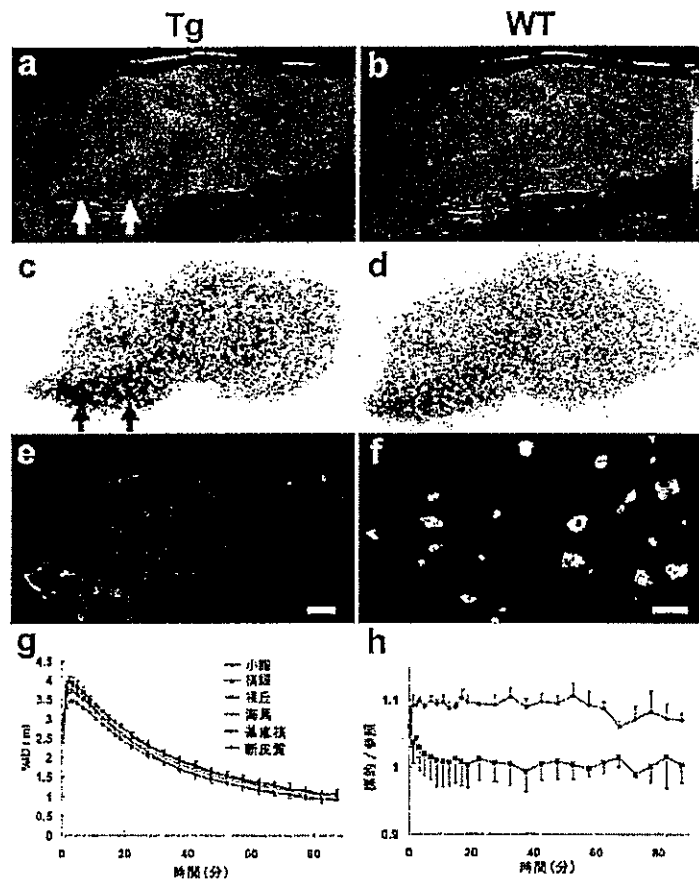
第5圖



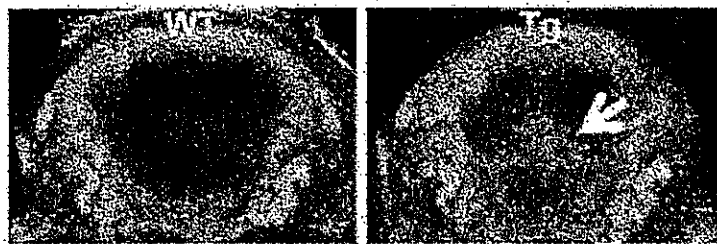
第6A圖



第6B圖



第7圖



第8圖

