

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2019年2月7日(07.02.2019)



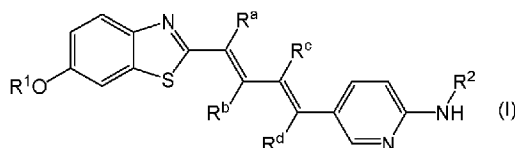
(10) 国際公開番号

WO 2019/026797 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 417/06 (2006.01) G01T 1/161 (2006.01)
A61K 49/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2018/028279
- (22) 国際出願日: 2018年7月27日(27.07.2018)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2017-147991 2017年7月31日(31.07.2017) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人静岡大学(NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION SHIZUOKA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒4228529 静岡県静岡市駿河区大谷836 Shizuoka (JP).
- (72) 発明者: 鳴海 哲夫(NARUMI Tetsuo); 〒4328561 静岡県浜松市中区城北3丁目5-1 国立大学法人静岡大学内 Shizuoka (JP). 今井 智之(IMAI Tomoyuki); 〒4328561 静岡県浜松市中区城北3丁目5-1 国立大学法人静岡大学内 Shizuoka (JP). 間瀬 暢之(MASE Nobuyuki); 〒4328561 静岡県浜松市中区城北3丁目5-1 国立大学法人静岡大学内 Shizuoka (JP). 佐藤 浩平(SATO Kohei); 〒4328561 静岡県浜松市中区城北3丁目5-1 国立大学法人静岡大学内 Shizuoka (JP).
- (74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外(HASEGAWA Yoshiki et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号丸の内 M Y P L A Z A (明治安田生命ビル) 9階 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(54) Title: COMPOUND SUITABLE FOR DETECTING AGGREGATED PROTEIN

(54) 発明の名称: 凝集タンパク質の検出に適した化合物



(57) Abstract: A compound represented by formula (I) has a high selective capability to bind to aggregated proteins. (In the formula, R^1 represents a C_{1-6} alkyl group, a C_{1-6} alkyl group substituted by a halogen atom, or $-^{11}CH_3$; R^2 represents $-CH_3$ or $-^{11}CH_3$, but R^1 and R^2 do not simultaneously represent $-^{11}CH_3$; one of R^a , R^b , R^c , and R^d is a halogen atom, and the remaining three are hydrogen atoms.)

(57) 要約: 式 (I) で表される化合物は、凝集タンパク質に対する選択的結合能が高い。(式中、 R^1 は C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基又は $-^{11}CH_3$ を表し、 R^2 は $-CH_3$ 又は $-^{11}CH_3$ を表すが、 R^1 及び R^2 は同時に $-^{11}CH_3$ を表さず、 R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d のうちいずれか一つがハロゲン原子であり、残りの三つは水素原子である。)

[続葉有]

規則4.17に規定する申立て：

- 一 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て（規則4.17(v)）

添付公開書類：

- 一 国際調査報告（条約第21条(3)）
- 一 明細書の別個の部分として表した配列リスト（規則5.2(a)）

明 細 書

発明の名称：凝集タンパク質の検出に適した化合物

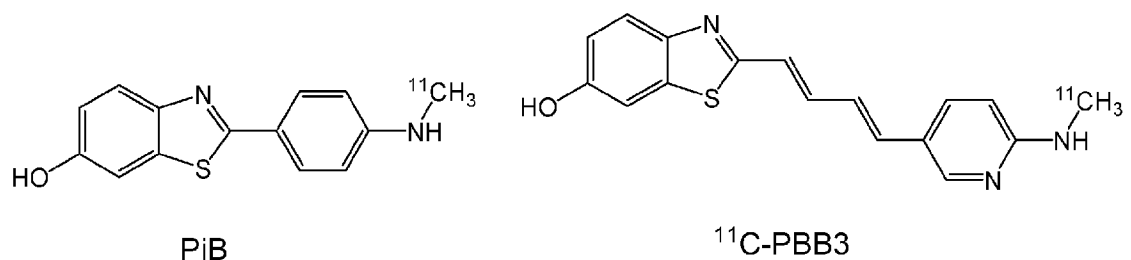
技術分野

[0001] 本発明は、凝集タンパク質の検出に適した化合物に関する。

背景技術

[0002] アルツハイマー病では、アミロイドベータ ($A\beta$) の凝集及びタウタンパク質の凝集が認められる。これらの凝集タンパク質に結合するPETプローブをアルツハイマー病の診断に利用する試みがなされている。例えば、非特許文献1には $A\beta$ に選択的に結合する2-(4'-[^{11}C]methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole (PiB) が開示され、特許文献1及び非特許文献2には、タウタンパク質に選択的に結合する2-((1E, 3E)-4-(6-(^{11}C -methylamino)pyridin-3-yl)buta-1,3-dienyl)benzo[d]thiazol-6-ol (^{11}C -PBB3) が開示されている。

[0003] [化1]



先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：国際公開第2014／097474号

非特許文献

[0005] 非特許文献1：Klunk et al, "Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B", Ann Neurol., 2004, 55:306-319.

非特許文献2：Murayama et al., "Imaging of Tau Pathology in a Tauopathy Mouse Model and in Alzheimer Patients Compared to Normal Controls",

Neuron, 2013, 79: 1094-1108.

非特許文献3: Hashimoto et al., "Radiosynthesis, Photoisomerization, Biodistribution, and Metabolite Analysis of ^{11}C -PBB3 as a Clinically Useful PET Probe for Imaging of Tau Pathology", J Nucl Med, 2014, 55: 1-7.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 凝集タンパク質はその種類に応じて蓄積する部位が異なることが知られている。したがって、凝集タンパク質を検出しアルツハイマー病の診断に利用する化合物は、凝集タンパク質への高い選択的結合能が求められる。したがって、本発明は、凝集タンパク質に対する選択的結合能が高い化合物を提供することを目的とする。

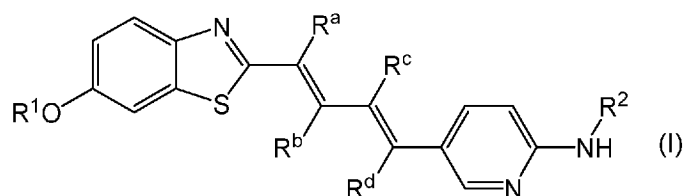
また、 ^{11}C -PBB3は光に対して著しく不安定であるという問題点が指摘されている（非特許文献3）。光異性化により生じる ^{11}C -PBB3異性体はタウタンパク質への選択的結合能が低下するため、タウタンパク質の検出が困難となる。したがって、本発明は、光に対して安定かつ凝集タンパク質への選択的結合能が高い化合物を提供することをさらなる目的とする。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、凝集タンパク質に対する選択的結合能が高いPBB3誘導体を見出し、本発明を完成するに至った。

[0008] すなわち、本発明は、下記式（I）で表される化合物を提供する。

[0009] [化2]



（式中、 R^1 は C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基又は $^{-11}\text{C}\text{H}_3$ を表し、 R^2 は $-\text{CH}_3$ 又は $^{-11}\text{C}\text{H}_3$ を表すが、 R^1 及び R^2

は同時に $-^{11}\text{C H}_3$ を表さず、

R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d のうちいずれか一つはハロゲン原子であり、残りの三つは水素原子である。)

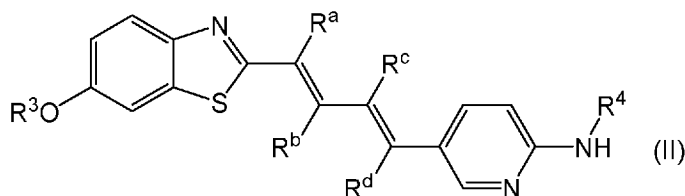
[0010] 上記化合物は、凝集タンパク質と結合すると蛍光強度が増大するため、その蛍光を検出することで凝集タンパク質の検出が可能となる。したがって、上記化合物はタウタンパク質検出試薬、 $\text{A}\beta$ 検出試薬及びアルツハイマー診断薬として利用可能である。

[0011] また、 R^1 又は R^2 のいずれかが $-^{11}\text{C H}_3$ である上記化合物は、PETプローブとしても、 $\text{A}\beta$ 及びタウタンパク質のイメージングが可能である。

[0012] 上記化合物において、 R^a 、 R^b 及び R^d が水素原子であり、かつ、 R^c がハロゲン原子であってもよく、 R^c がフッ素原子又は塩素原子であってもよい。

[0013] また、本発明は、下記式(II)で表される化合物を提供する。

[0014] [化3]



(式中、 R^3 は水素原子を表し、 R^4 は $-\text{C H}_3$ を表すか、又は、 R^3 は C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基を表し、 R^4 は水素原子を表し、

R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d のうちいずれか一つはハロゲン原子であり、残りの三つは水素原子である。)

[0015] 式(II)で表される化合物は、式(I)で表される化合物の前駆体であり、メチル化剤、特に $[^{11}\text{C}]$ メチル化剤と式(II)で表される化合物を反応させることで、式(I)で表される化合物を合成することが可能である。

[0016] 上記化合物において、 R^a 、 R^b 及び R^d が水素原子であり、かつ、 R^c がハロゲン原子であってもよく、 R^c がフッ素原子又は塩素原子であってもよい。

発明の効果

[0017] 本発明に係る化合物は、所定の凝集タンパク質に対する選択的結合能が高い。

発明を実施するための形態

[0018] 以下に、本明細書において使用する用語などを説明し、本発明を詳細に説明する。

[0019] 本明細書において、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を意味し、好ましくはフッ素原子、塩素原子である。

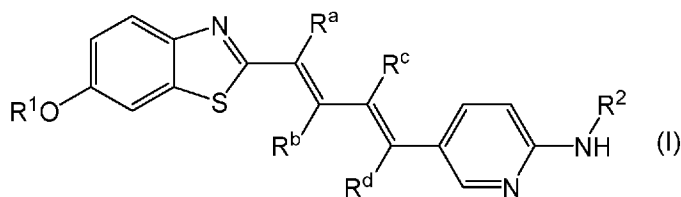
[0020] 本明細書において、「 C_{1-6} アルキル基」とは、炭素数が1～6個の直鎖又は分枝状のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 sec -ブチル基、 $tert$ -ブチル基、 n -ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、 n -ヘキシル基などが挙げられる。 C_{1-6} アルキル基は、より好ましくは、メチル基、エチル基、 n -プロピル基などの、炭素数が1～3個のアルキル基である C_{1-3} アルキル基であり、最も好ましくはメチル基である。

[0021] 本明細書において、「ハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基」とは、 C_{1-6} アルキル基における1個又は複数個の水素原子がハロゲン原子で置換された基を意味し、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、1-フルオロエチル、2-フルオロエチル、2-クロロエチル、1, 2-ジフルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1-フルオロプロピル、2-フルオロプロピル、3-フルオロプロピル、3-クロロプロピルなどが挙げられる。ハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基は、より好ましくは、ハロゲン原子で置換された C_{1-3} アルキル基である。

[0022] 本発明の化合物は、式(1)で表される。以下、化合物(1)と表す場合もある。

[0023]

[化4]



(式中、 R^1 は C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基又は $-^{11}CH_3$ を表し、 R^2 は $-CH_3$ 又は $-^{11}CH_3$ を表すが、 R^1 及び R^2 は同時に $-^{11}CH_3$ を表さず、

R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d のうちいずれか一つはハロゲン原子であり、残りの三つは水素原子である。)

[0024] 化合物(I)はA β 又はタウタンパク質への選択的結合能が高い。 R^a 、 R^b 、 R^c 又は R^d におけるハロゲン原子が塩素原子である化合物(I)はタウタンパク質への選択的結合能が高く、 R^a 、 R^b 、 R^c 又は R^d におけるハロゲン原子がフッ素原子である化合物(I)はA β への選択的結合能が高い。

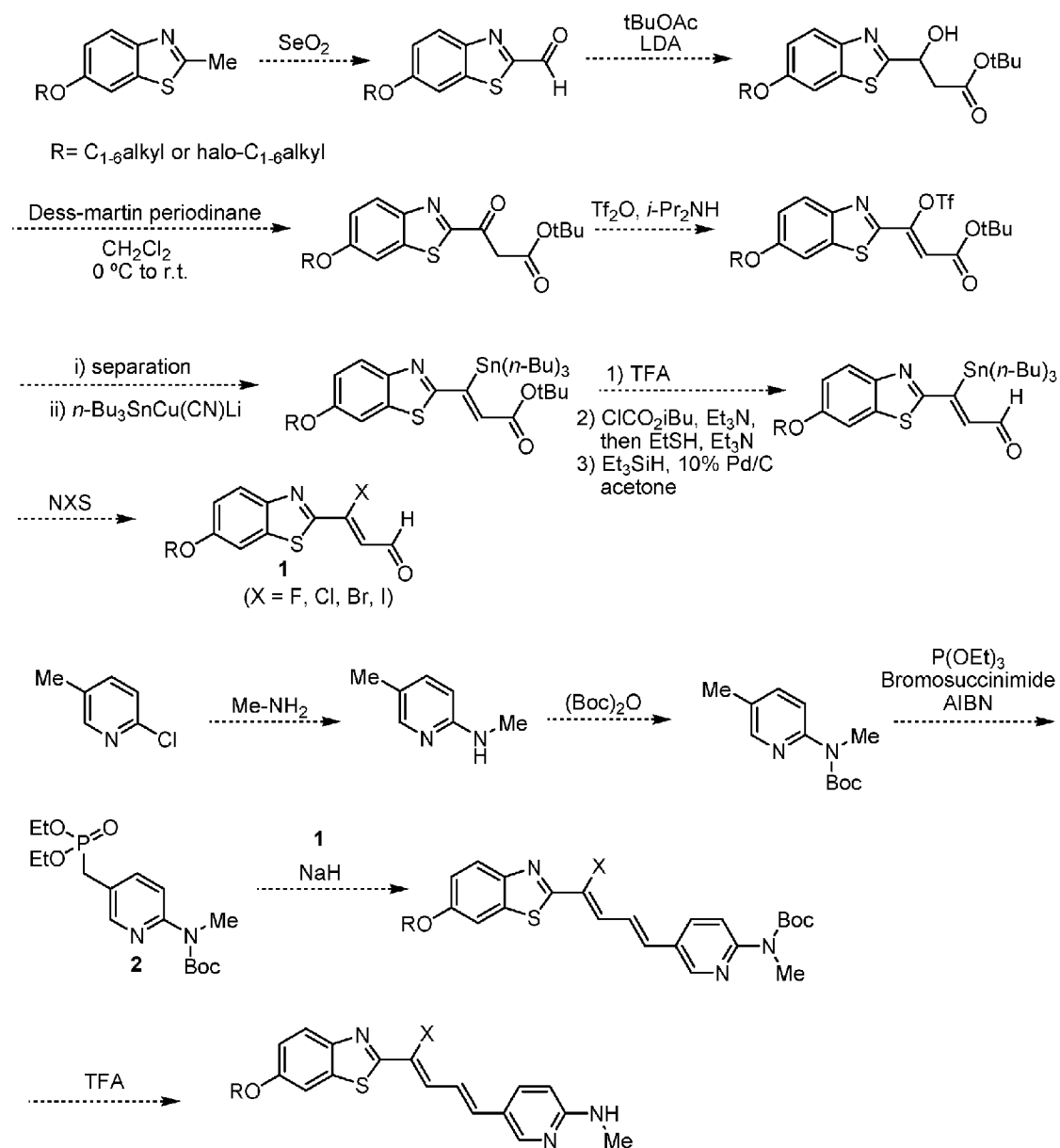
[0025] また、化合物(I)はPBB3と比べて、光安定性が向上している。特定の理論に拘泥するものではないが、PBB3は非局在化 π 電子系の高い平面性により分子内電荷移動が起こりやすいために光安定性が低いのに対し、化合物(I)は共役ジエンにハロゲン原子が導入されることで π 電子系の平面性が崩れ分子内電荷移動が起こりにくくなり光安定性が高いと、本発明者らは考えている。

[0026] 化合物(I)は凝集タンパク質と結合することで蛍光強度が増大する特性がある。その特性を利用して、凝集タンパク質の検出が可能となる。また、 R^1 又は R^2 のいずれかが $-^{11}CH_3$ である化合物(I)は、PETプローブとして凝集タンパク質のイメージングが可能となる。

[0027] R^1 及び R^2 が $-^{11}CH_3$ でなく、 R^a がハロゲン原子である化合物(I)は、以下の反応スキームに従った合成可能である。

[0028]

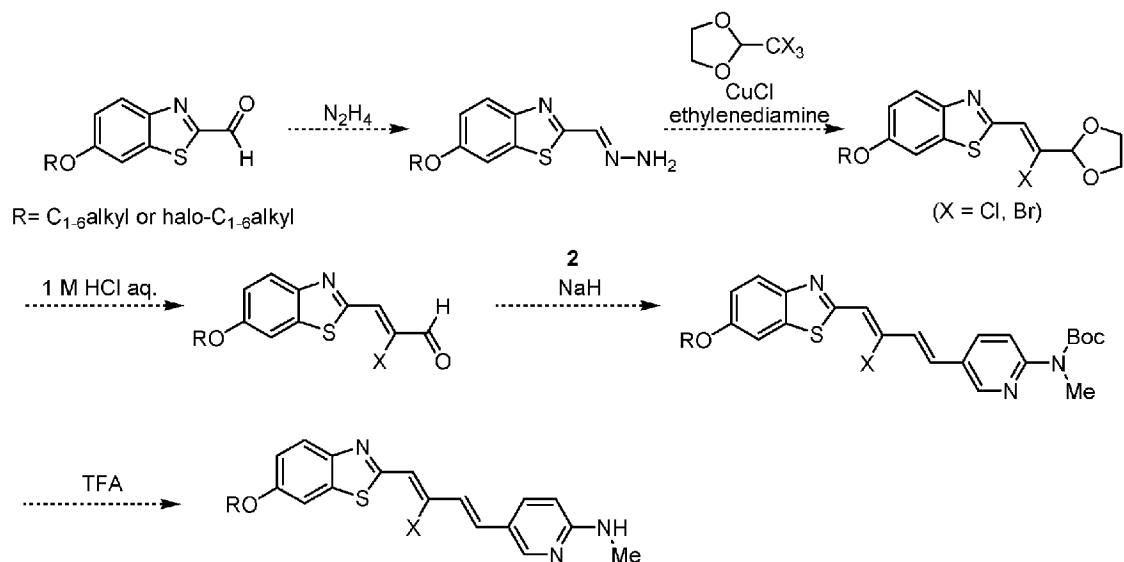
[化5]



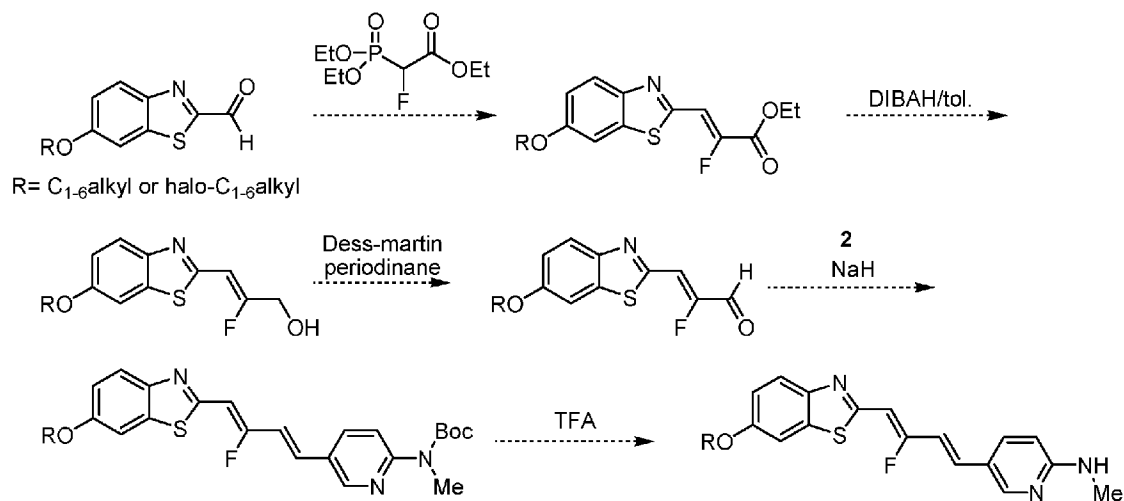
[0029] R^1 及び R^2 が $-\text{CH}_3$ でなく、 R^b がハロゲン原子である化合物 (1) は、以下の反応スキームに従った合成可能である。

[0030]

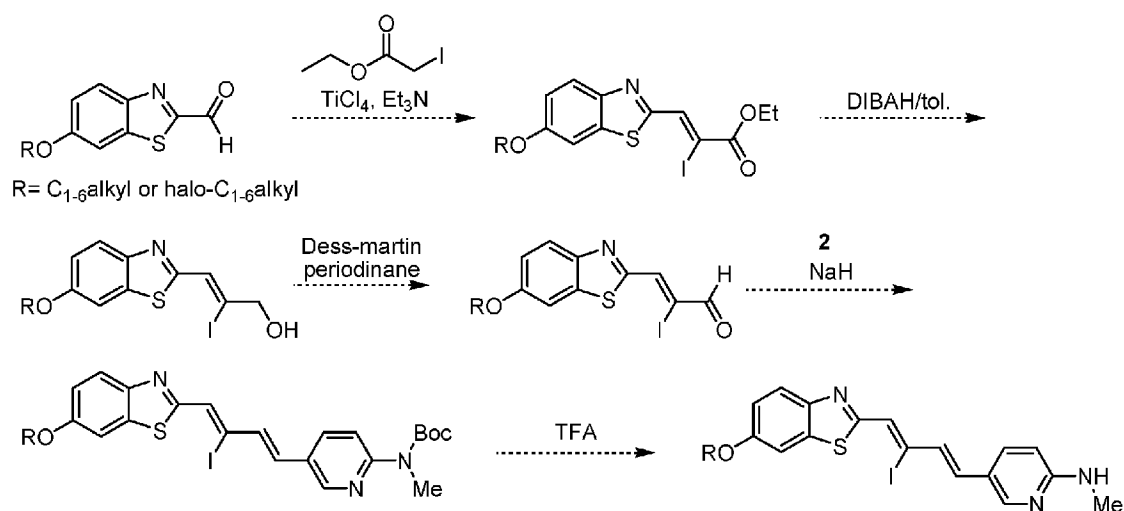
[化6]



[化7]

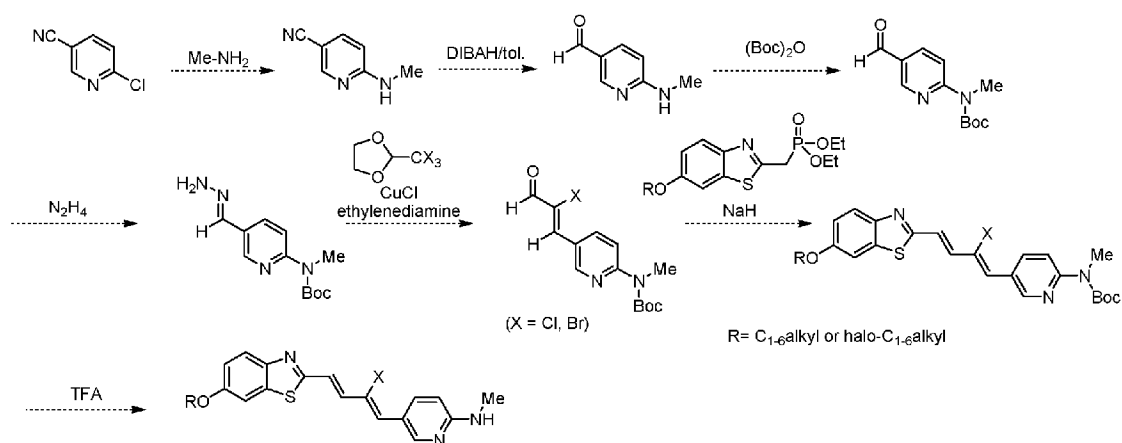


[化8]

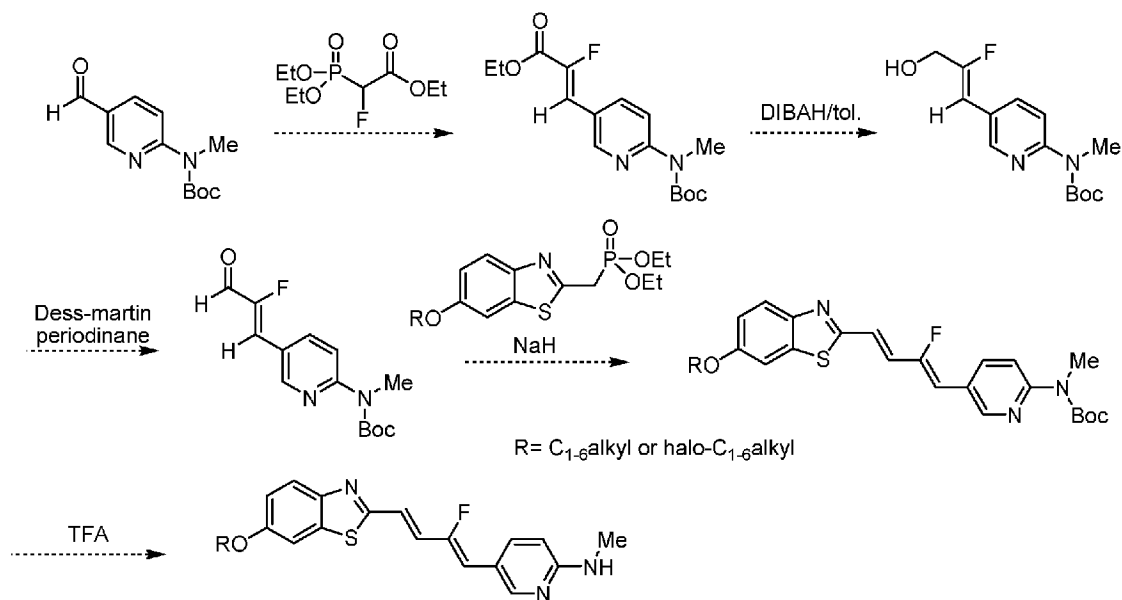


[0031] R^1 及び R^2 が $-^{11}CH_3$ でなく、 R^o がハロゲン原子である化合物(1)は、以下の反応スキームに従った合成可能である。

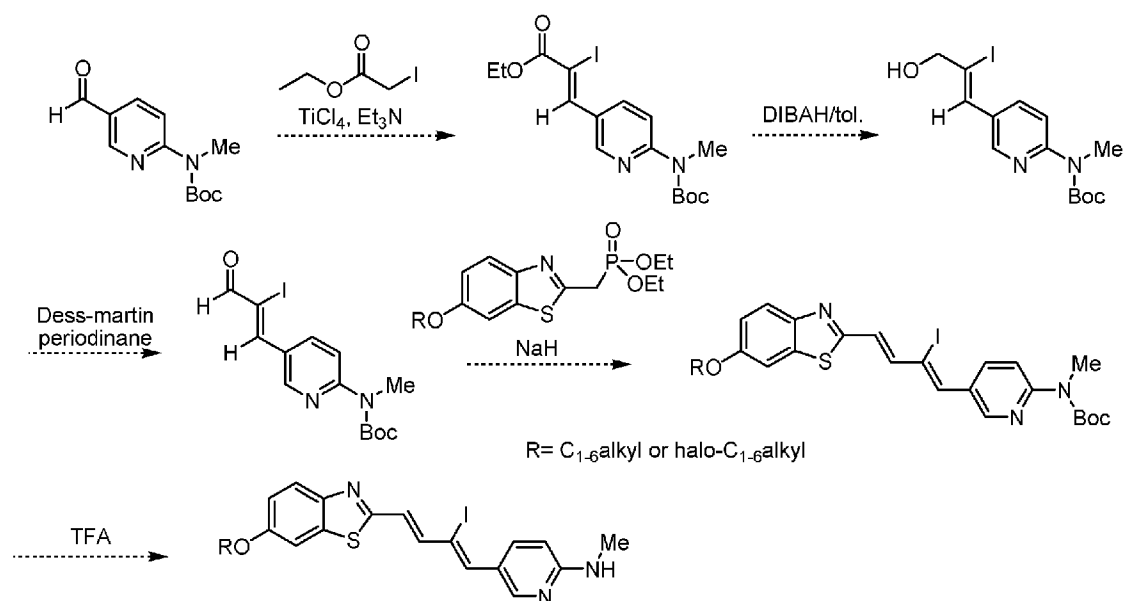
[0032] [化9]



[化10]

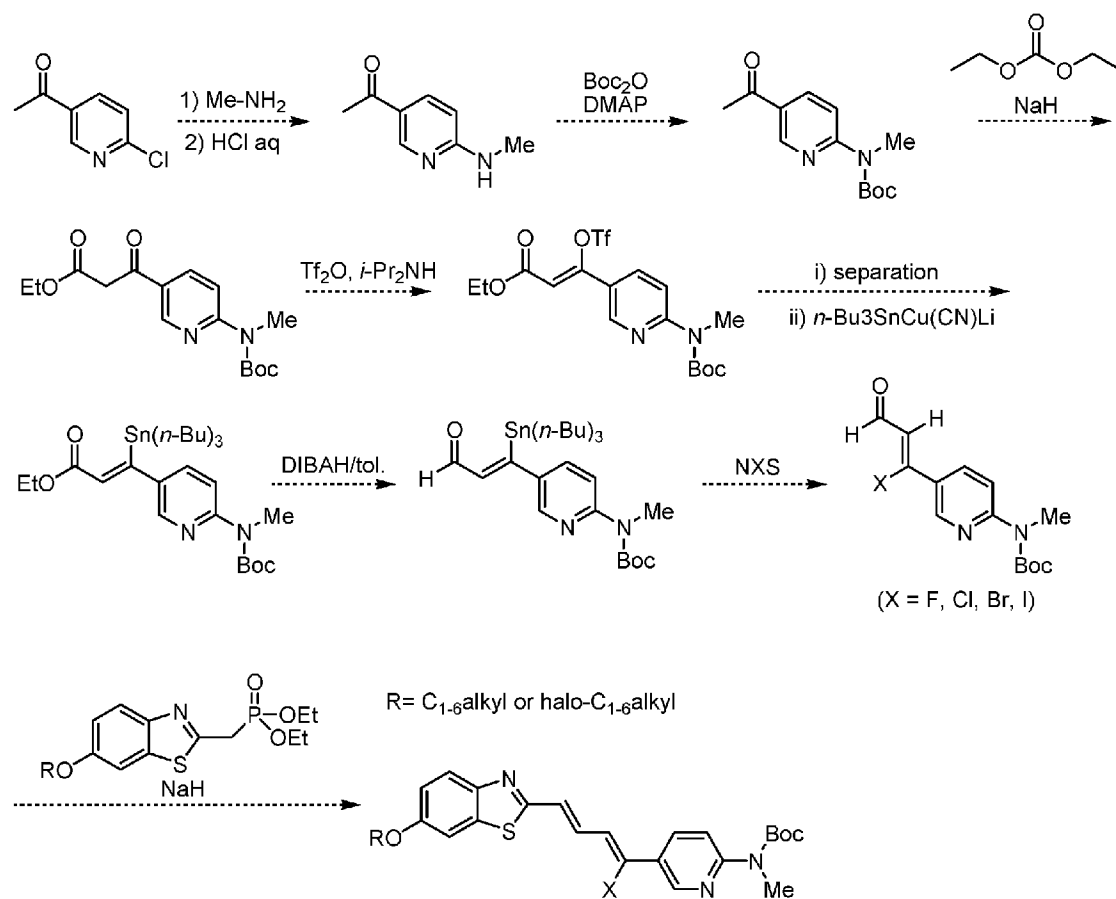


[化11]



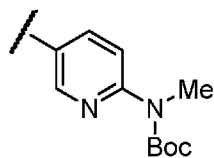
[0033] R^1 及び R^2 が $-\text{CH}_3$ でなく、 R^d がハロゲン原子である化合物 (I) は、以下の反応スキームに従った合成可能である。

[0034] [化12]



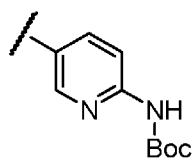
[0035] R^2 が $-^{11}\text{C}\text{H}_3$ である化合物(Ⅰ)を合成するため、まず、上記反応スキームにおいて、

[化13]



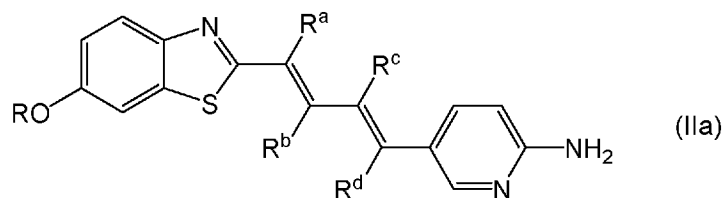
に代えて、

[化14]



とすることで、以下の化合物(Ⅱa)を得ることができる。

[0036] [化15]

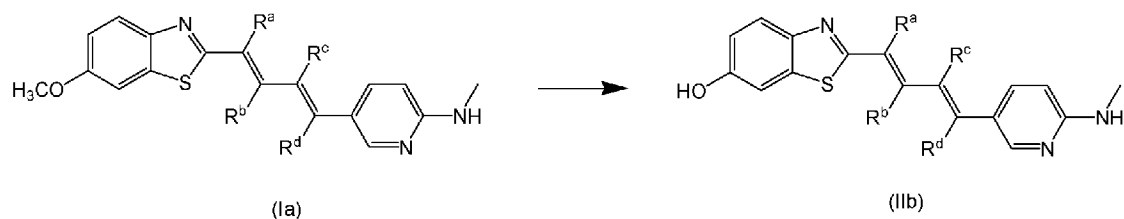


$R = \text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ or $\text{halo-C}_{1-6}\text{alkyl}$

[0037] 化合物(Ⅱa)に $[^{11}\text{C}]$ ヨウ化メチル又は $[^{11}\text{C}]$ トリフルオロメタンスルホン酸メチルなどの $[^{11}\text{C}]$ メチル化剤を反応させることで、 R^2 が $-^{11}\text{C}\text{H}_3$ である化合物(Ⅰ)が得られる。

[0038] R^1 が $-^{11}\text{C}\text{H}_3$ である化合物(Ⅰ)は、以下の反応スキームに従って合成可能である。

[0039] [化16]



[0040] 化合物(Ⅰa)は、 R^1 及び R^2 が $-\text{C}\text{H}_3$ である化合物(Ⅰ)である。これ

を三臭化ホウ素などのルイス酸により脱メチル化することで化合物 (11b) が得られる。化合物 (11b) に [^{11}C] ヨウ化メチル又は [^{11}C] トリフルオロメタンスルホン酸メチルなどの [^{11}C] メチル化剤を反応させることで、 R^1 が $-\text{CH}_3$ である化合物 (1) が得られる。

[0041] 化合物 (11a) 及び化合物 (11b) は、 ^{11}C 標識する前の化合物 (1) の前駆体として有用である。

[0042] 化合物 (1) を生体に投与すると、凝集タンパク質 ($\text{A}\beta$ 又はタウタンパク質) に選択的に結合し、蛍光強度が増大する。したがって、化合物 (1) は、凝集タンパク質の標識化合物として使用できる。特に、 R^1 又は R^2 のいずれかが $-\text{CH}_3$ である化合物 (1) は、ポジトロンを放出することが可能になる。化合物 (1) から放出されたポジトロンは、すぐに電子と結合して γ 線を放出する。この γ 線を PET 法に用いられる装置で測定することによって、化合物 (1) の体内分布を定量的に画像化することができる。したがって、化合物 (1) を用いることで、被験者の生体内の凝集タンパク質が存在する部位を検出できる。

[0043] 化合物 (1) は、凝集タンパク質検出試薬として有用である。凝集タンパク質検出試薬は化合物 (1) を含み、生体に投与されると、化合物 (1) から放出される蛍光又は γ 線を計測することによって、凝集タンパク質が存在する部位を効率良く検出できる。特に、ハロゲン原子が塩素原子である化合物 (1) はタウタンパク質への選択的結合能が高いため、タウタンパク質検出試薬として有用であり、ハロゲン原子がフッ素原子である化合物 (1) は $\text{A}\beta$ への選択的結合能が高いため、 $\text{A}\beta$ 検出試薬として有用である。

[0044] 化合物 (1) は、アルツハイマー病診断薬としても有用である。上記診断薬によれば、生体中の $\text{A}\beta$ 又はタウタンパク質が存在する部位を効率良く検出することによって、アルツハイマー病の診断が可能になる。アルツハイマー病が軽度の場合は海馬付近に、中度の場合は大脳辺縁系全体に、重度の場合は大脳皮質の広領域にタウタンパク質が蓄積されることが知られており、化合物 (1) の検出部位に基づいて診断を行うことが可能である。また、ア

ルツハイマー病が中度又は重度の場合は大脳皮質に $A\beta$ が蓄積されることが知られており、化合物（１）の検出部位に基づいて診断を行うことが可能である。

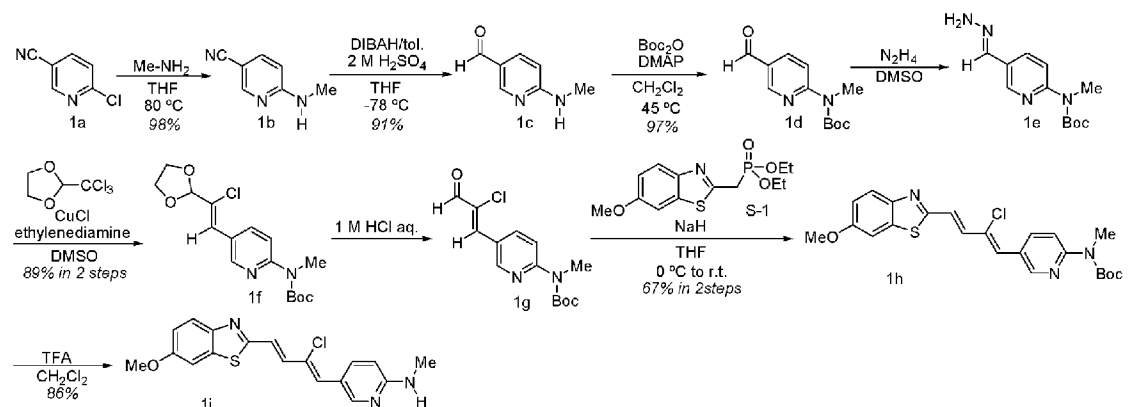
[0045] 凝集タンパク質検出試薬及びアルツハイマー病診断薬は、化合物（１）に加え薬学的に許容できる添加物を含有してもよい。凝集タンパク質検出試薬及びアルツハイマー病診断薬は、例えば、化合物（１）を緩衝液又は生理食塩水などに溶解することによって製造することができる。この場合、上記検出試薬及び診断薬は、溶液として提供され、上記緩衝成分の他、界面活性剤、防腐剤、安定化剤、溶解補助剤等のその他の成分を含有してもよい。投与方法は、通常、静脈内投与である。

[0046] 凝集タンパク質検出試薬及びアルツハイマー病診断薬の対象としては、例えば、ヒト、サル、マウス及びラットが挙げられるがこれらに限定されるものではない。また、化合物（１）を用いてPET測定を行うに際し、その測定方法は特に制限されず、公知の方法に準じて実施することができる。

実施例

[0047] 実施例１：２－（（１Ｅ，３Ｚ）－３－クロロ－４－（６－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル）ブター－１，３－ジエニル）－６－メトキシベンゾ[d]チアゾールの合成

[0048] [化17]



[0049] 公知の方法（例えば、WO 2008 000729 A1）に記載の方法に準じて、化合物 1 a から化合物 1 b を得た。

[0050] 公知の方法（例えば、WO 2008000729A1）に記載の方法に準じて化合物 1 b から化合物 1 c を得た。

[0051] 化合物 1 c（636 mg, 5.04 mmol）のジクロロメタン溶液（50.4 mL）に二炭酸ジ-tert-ブチル（1.32 g, 6.05 mmol）、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン（62.0 mg, 0.504 mmol）を添加し、混合液を 45℃で 1 時間攪拌した。反応混合液に水を添加して希釈し、ジクロロメタンで抽出した。その後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させたのちに硫酸マグネシウムを濾過した。濾液を減圧濃縮して、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）にて精製して、化合物 1 d を得た（1.16 g, 収率 97%）。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.57 (9H, s), 3.50 (3H, s), 7.99–8.15 (2H, m), 8.70–8.90 (1H, m), 10.0 (1H, s): LRMS (ESI), m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ [M+H] $^+$ 237, found 237.

[0052] 窒素雰囲気下、化合物 1 d（1.18 g, 5.00 mmol）のジメチルスルホキシド溶液（5.00 mL）にヒドラジン（200 μL , 5.00 mmol）を滴下し、室温で 10 分間攪拌した。次いで、反応混合液に塩化銅（I）（5.00 mg, 0.05 mmol）、エチレンジアミン（1.67 mL, 25.0 mmol）を添加して 5 分間攪拌したのちに、2-トリクロメチル-1,3-ジオキソラン（4.79 g, 25.0 mmol）を含むジメチルスルホキシド溶液（700 μL ）を滴下し、室温で 3 時間攪拌した。反応混合液に水を添加して希釈し、ジクロロメタン溶液で抽出した。その後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させたのちに硫酸マグネシウムを濾過した。濾液を減圧濃縮して、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）にて精製して、化合物 1 f を得た（1.52 g, 収率 89%）。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.54 (9H, s), 3.42 (3H, s), 3.98–4.25 (4H, m), 5.54 (1H, s), 6.85 (1H, s), 7.77 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 8.10 (1H, d

d, J = 9.0, 3.0 Hz), 8.57 (1H, d, J = 3.0 Hz): LRMS (ESI), m/z calcd for $C_{16}H_{21}ClN_2O_4$ [M+H]⁺ 341, found 341.

[0053] 窒素雰囲気下、化合物 1 f (167 mg, 0.490 mmol) のジメチルスルホキシド溶液 (490 μ L) に 1 M 塩酸を滴下し、65℃で5時間撹拌した。その後、反応混合液に 2 M 硫酸水溶液を添加して室温で1時間撹拌した。反応液に水を添加して希釈し、酢酸エチルで抽出した。その後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、硫酸マグネシウムを濾過した。濾液を減圧濃縮して濃縮残渣 (化合物 1 g を含む) を精製することなく、次の工程に用いた。

[0054] 窒素雰囲気下、ホスホン酸エステル S-1 (520 mg, 1.65 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5.90 mL) に水素化ナトリウム (92.4 mg, 2.31 mmol) を 0℃で添加した後に、室温で30分撹拌した。続いて、化合物 1 g (488 mg, 1.65 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (1.00 mL) を滴下し、4時間撹拌した。反応混合液を飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止させた後に、水を添加して希釈し、酢酸エチルで抽出した。その後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させたのちに硫酸マグネシウムを濾過した。濾液を減圧濃縮して、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 7 : 1) にて精製して、化合物 1 h を得た (506 mg, 収率 67%)。

なお S-1 は、公知の方法 (例えば、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2015, 25, 4587.) に記載の方法に準じて 2-メチルー6-メトキシベンゾチアゾールから得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.25 (9H, s), 3.44 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.02-7.16 (1H, m), 7.26-7.43 (2H, m), 7.63-8.02 (4H, m), 8.11-8.27 (1H, m), 8.60-8.75 (1H, m): LRMS (ESI), m/z calcd for $C_{23}H_{24}ClN_3O_3S$ [M+H]⁺ 458, found 458.

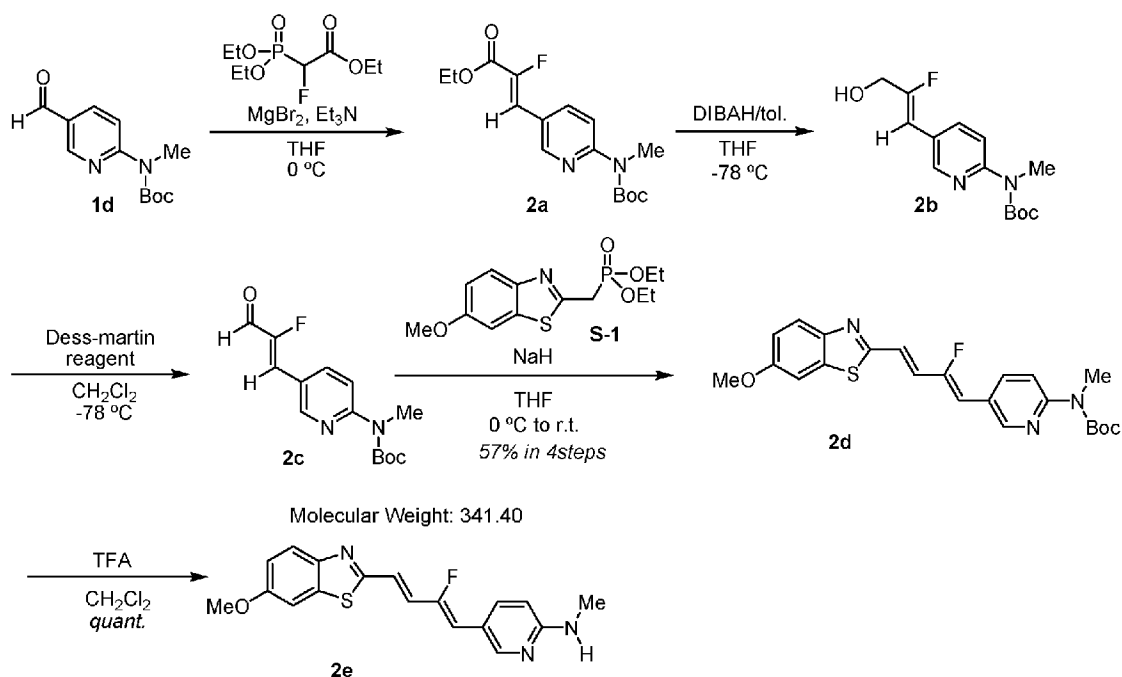
[0055] 化合物 1 h (103 mg, 0.225 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.09 mL) にトリフルオロ酢酸 (1.09 mL) を滴下して室温で3時間撹拌した。反応混合液を減圧濃縮して、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝５：１）にて精製して、化合物 1 i を得た（78.5 mg, 収率 86%）。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.02 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.51–6.99 (3H, m), 7.02–7.23 (2H, m), 7.30 (1H, s), 7.72–8.02 (3H, m): LRMS (ESI), m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 358, found 358.

[0056] 実施例 2：2-((1E, 3Z)-3-フルオロ-4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブター-1, 3-ジエニル)-6-メトキシベンゾ[d]チアゾールの合成

[0057] [化18]



[0058] 窒素雰囲気下、二臭化マグネシウム（928 mg, 5.04 mmol）のテトラヒドロフラン懸濁液（6.70 mL）を氷冷した後に、ホスホン酸エステル S-2（1.02 g, 4.23 mmol）とトリエチルアミン（661 μL , 4.74 mmol）を添加し45分間攪拌した。続いて、反応混合液に化合物 1 d（709 mg, 3.00 mmol）のテトラヒドロフラン溶液（8.30 mL）を滴下し、0 °Cで3時間攪拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した後に、有機層を飽和食塩水で洗浄して硫化マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾

過させた後に濾液を減圧濃縮し、濃縮残渣（化合物 2 a を含む）を精製することなく次の工程に用いた。

なお S-2 は、公知の方法（例えば、e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, 2012, 1.）に記載の方法に準じてエチルブロモフルオロアセテートから得た。

[0059] 窒素雰囲気下、化合物 2 a（977 mg, 3.02 mmol）のテトラヒドロフラン溶液（12.5 mL）に水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.00 M トルエン溶液（12.0 mL, 12.0 mmol）を滴下し、 -78°C で 21 時間攪拌した。反応混合溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した後に、有機層を飽和食塩水で洗浄して硫化マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾過させた後に濾液を減圧濃縮し、濃縮残渣（化合物 2 b を含む）を精製することなく次の工程に用いた。

[0060] 窒素雰囲気下、化合物 2 b（290 mg, 1.03 mmol）のジクロロメタン溶液（5.00 mL）を氷冷した後に、デス・マーチン試薬（445 mg, 1.05 mmol）を添加し 2 時間攪拌した。反応混合溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した後に、有機層を飽和食塩水で洗浄して硫化マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾過させた後に濾液を減圧濃縮し、濃縮残渣（化合物 2 c を含む）を精製することなく次の工程に用いた。

[0061] 窒素雰囲気下、ホスホン酸エステル S-1（350 mg, 1.11 mmol）のテトラヒドロフラン溶液（3.7 mL）を氷冷した後に、水素化ナトリウム（60.8 mg, 1.57 mmol）を添加し、室温まで昇温して 30 分攪拌した。反応混合液に化合物 2 c（288 mg, 1.03 mmol）のテトラヒドロフラン溶液（1.00 mL）を添加して室温で 6 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した後に、有機層を飽和食塩水で洗浄して硫化マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾過させた後に濾液を減圧濃縮した。濃縮残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝５：１）にて精製して、化合物 2 d を得た（２５９ｍｇ，４工程収率５７％）。

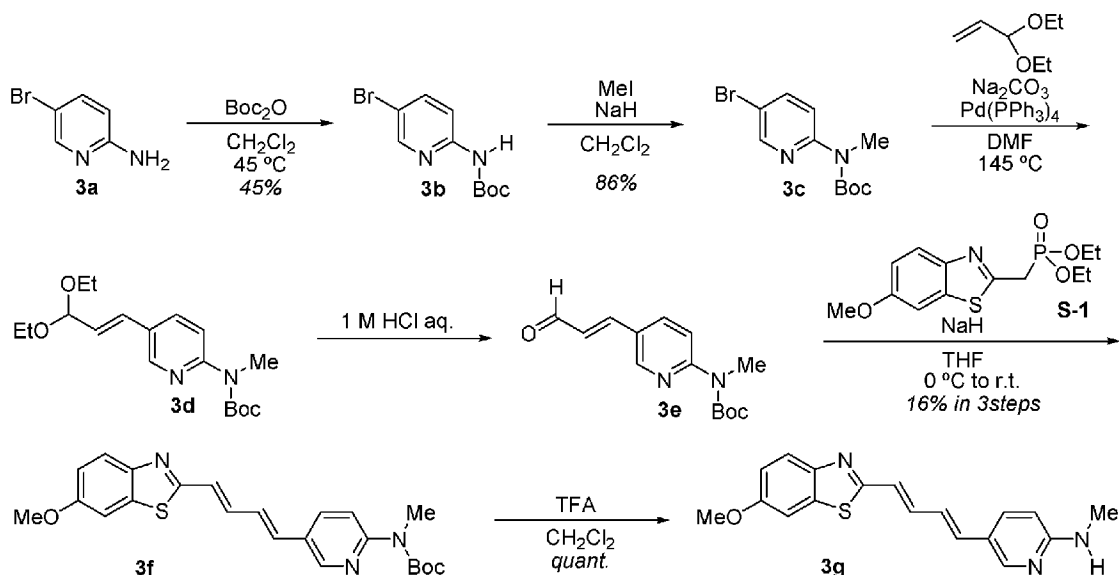
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.53 (9H, s), 3.43 (3H, s), 3.88 (3H, s), 5.92 (1H, d, $J = 39.0$ Hz), 7.01–7.23 (2H, m), 7.28–7.38 (1H, m), 7.47–8.04 (4H, m), 8.48 (1H, s): LRMS (ESI), m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 442, found 442.

[0062] 化合物 2 d（２８４ｍｇ，０．６４４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（３．２０ｍＬ）にトリフルオロ酢酸（３．２０ｍＬ）を滴下して室温で３時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮して、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝５：１）にて精製して、化合物 2 e を定量的に得た（２１９ｍｇ）。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.84–3.04 (3H, m), 3.88 (3H, s), 6.25–6.61 (2H, m), 6.98–7.13 (2H, m), 7.16–7.24 (1H, m), 7.27–7.35 (1H, m), 7.41–7.50 (1H, m), 7.83–7.92 (1H, m), 8.05–8.14 (1H, m): LRMS (ESI), m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 342, found 342.

[0063] 比較例 2：２－（（１Ｅ，３Ｅ）－４－（６－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル）ブター１，３－ジエニル）－６－メトキシベンゾ[d]チアゾールの合成

[0064] [化19]



[0065] 公知の方法（例えば、European Journal of Organic Chemistry, 2015, 19, 4214.）に記載の方法に準じて、化合物 3 a から化合物 3 b を得た。

[0066] 公知の方法（例えば、Journal of Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals, 2003, 11, 1055.）に記載の方法に準じて、化合物 3 b から化合物 3 c を得た。

[0067] 窒素雰囲気下、化合物 3 c（4.60 g, 16.0 mmol）の N, N-ジメチルホルムアミド溶液（128 mL）にアクロレインジエチルアセタール（7.30 mL, 48.1 mmol）、炭酸ナトリウム（6.78 g, 64.0 mmol）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（740 mg, 0.64 mmol）を添加して 125℃まで昇温し、3時間撹拌した。反応液を室温まで冷ましたのちに、酢酸エチルを用いてセライト濾過を行い、炭酸ナトリウムおよびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを濾過した。

次いで、濾液を氷冷した後に 1 M 塩酸（253 mL）を滴下して室温で 2 時間撹拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加して中和し、反応混合液に水を添加して希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させたのちに硫酸ナトリウムを濾過した。濾液を減圧濃縮し、濃縮残渣（化合物 3 e を含む）を精製することなく次の工程に用いた。

[0068] 窒素雰囲気下、ホスホン酸エステル S-1（2.59 g, 8.20 mmol）のテトラヒドロフラン溶液（29.3 mL）を氷冷した後に、水素化ナトリウム（459 mg, 11.5 mmol）を添加し、室温まで昇温して 30 分撹拌した。反応混合液に化合物 3 e（2.15 g, 8.20 mmol）のテトラヒドロフラン溶液（5.00 mL）を添加して室温で 14 時間撹拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した後に、有機層を飽和食塩水で洗浄して硫化マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾過させた後に濾液を減圧濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）にて精

製して、化合物 3 f を得た (556 mg, 3 工程収率 16%)。

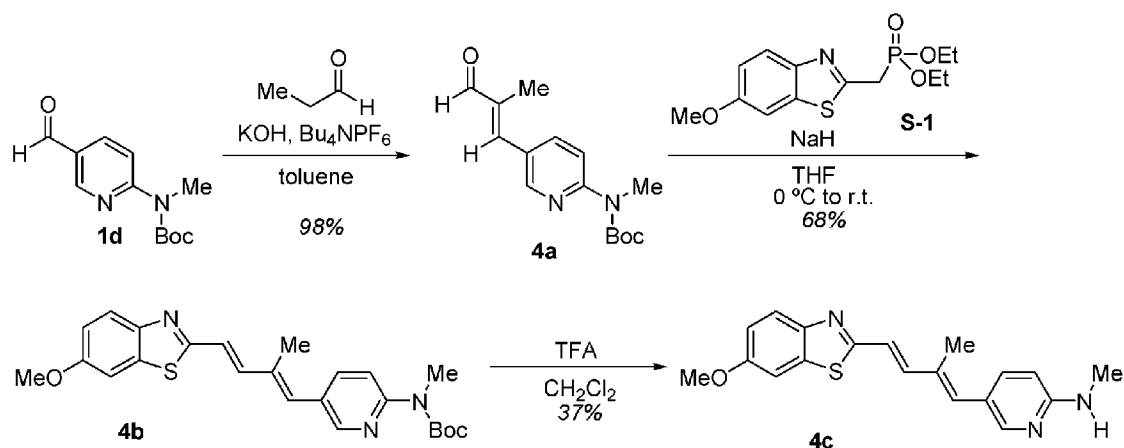
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.53 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.65–7.22 (4H, m), 7.55–8.15 (4H, m), 8.39 (1H, s) : LRMS (ESI), m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424, found 424.

[0069] 化合物 3 f (931 mg, 2.20 mmol) のジクロロメタン溶液 (11.0 mL) にトリフルオロ酢酸 (11.0 mL) を滴下して室温で 3 時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮して、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製して、化合物 3 g を定量的に得た (712 mg)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.94 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.82–7.20 (4H, m), 7.23–7.41 (1H, m), 7.58–7.74 (3H, m), 7.80–7.91 (1H, m), 7.98–8.15 (1H, m) : LRMS (ESI), m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 324, found 324.

[0070] 比較例 2 : 2 - ((1E, 3E) - 3 - メチル - 4 - (6 - (メチルアミノ)ピリジン - 3 - イル) ブター - 1, 3 - ジエニル) - 6 - メトキシベンゾ [d] チアゾールの合成

[0071] [化20]



[0072] 窒素雰囲気下、テトラブチルアンモニウムヘキサフルオロホスファイト (58.1 mg, 0.150 mmol) と水酸化カリウム (5.60 mg, 0.100 mmol) のトルエン懸濁液 (10 mL) に化合物 1 d (236.5 mg, 1.01 mmol) とプロピオンアルデヒド (89.0 μL , 1.20 mmol) を添加した後、室温で 24 時間攪拌した。反応混合液に水を

添加して希釈し、酢酸エチル溶液で抽出した。その後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させたのちに硫酸マグネシウムを濾過した。濾液を減圧濃縮して、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）にて精製して、化合物4 aを得た（273 mg，収率98％）。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.56 (9H, s), 2.10 (3H, s), 3.46 (3H, s), 7.20 (1H, s), 7.82 (1H, dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.55 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 9.60 (1H, s): LRMS (ESI), m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 277, found 277.

[0073] 窒素雰囲気下、ホスホン酸エステルS-1（178 mg，0.562 mmol）のテトラヒドロフラン溶液（2.00 mL）を氷冷した後に、水素化ナトリウム（31.5 mg，0.787 mmol）を添加した後に、室温で30分撹拌した。続いて、化合物4 a（155 mg，0.562 mmol）のテトラヒドロフラン溶液（1.00 mL）を滴下し、1時間撹拌した。反応混合液を飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止させた後に、水を添加して希釈し、酢酸エチルで抽出した。その後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させたのちに硫酸マグネシウムを濾過した。濾液を減圧濃縮して、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）にて精製して、化合物4 bを得た（167 mg，収率68％）。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.55 (9H, s), 2.16 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.72 (1H, s), 6.88–7.03 (1H, m), 7.04–7.17 (1H, m), 7.26–7.39 (2H, m), 7.59–7.70 (1H, m), 7.71–7.81 (1H, m), 7.82–7.92 (1H, m), 8.40 (1H, s): LRMS (ESI), m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438, found 438.

[0074] 化合物4 b（1.01 g，2.30 mmol）のジクロロメタン溶液（11.5 mL）にトリフルオロ酢酸（11.5 mL）を滴下して室温で3時間撹拌した。反応混合液を減圧濃縮して、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）にて精製して、化合物4cを得た（287mg）。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.14 (3H, s), 2.10–3.04 (3H, m), 3.88 (3H, s), 6.83–6.45 (1H, m), 6.64 (1H, s), 6.81–6.92 (1H, m), 7.01–7.10 (1H, m), 7.22 (1H, s), 7.28–7.33 (1H, m), 7.48–7.59 (1H, m), 7.79–7.89 (1H, m), 8.17 (1H, s): LRMS (ESI), m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338, found 338.

[0075] 試験例1：凝集タンパク質への結合能の評価

実施例1～2及び比較例1～2で合成した化合物の凝集タンパク質への結合能を以下の方法により測定した。

(1) モデルペプチドに対する結合能評価

タウタンパク質の6残基モデルペプチド： $\text{Ac}-\text{Val}-\text{Gln}-\text{Ile}-\text{Val}-\text{Tyr}-\text{Lys}-\text{NH}_2$ (AcPHF6；配列番号1) 又は $\text{A}\beta$ の7残基モデルペプチド： $\text{Ac}-\text{Lys}-\text{Leu}-\text{Val}-\text{Phe}-\text{Phe}-\text{Ala}-\text{Glu}-\text{NH}_2$ (Ac-KLVFFAE-NH₂；配列番号2) の最終濃度を480 μM 、評価化合物（化合物1i、化合物2e、化合物3g又は化合物4c）の最終濃度を470 μM となるように0.5%のジメチルスルホキシドを含む3-morpholinopropane-1-sulfonic acid (MOPS) 緩衝液を調製した。この緩衝液を37℃に維持し、蛍光上方・吸光測定プレートリーダー（製品名；infinite M200、テカンジャパン株式会社）にセットし348nmの励起光を照射し、627nmの蛍光強度を測定した。

なお、AcPHF6は、公知の方法（例えば、Biochemistry 2011, 50, 10876.）に記載の方法に準じて、Ac-KLVFFAE-NH₂は公知の方法（例えば、Molecular BioSystems 2011, 7, 486.）に記載の方法に準じて固相合成で合成した。

[0076] (2) 全長タンパク質に対する結合能評価

2N3R型タウタンパク質（配列番号3）又は $\text{A}\beta$ 42（配列番号4）の

最終濃度を $1.1 \mu\text{M}$ 又は $4.2 \mu\text{M}$ 、評価化合物（化合物 1 i 又は化合物 3 g）の最終濃度を $15.2 \mu\text{M}$ となるように 0.5% のジメチルスルホキシドを含む 4-（2-hydroxyethyl）-1-piperazine ethanesulfonic acid（HEPES）緩衝液を調製した。この緩衝液を 37°C に維持し、蛍光上方・吸光測定プレートリーダーにセットし 348 nm の励起光を照射し、 548 nm の蛍光強度を測定した。

[0077] モデルペプチド又は全長タンパク質を添加していない緩衝液の蛍光強度を 1 として、モデルペプチド又は全長タンパク質を添加した時の蛍光強度の増大を調べた結果を以下の表にまとめた。

[0078] [表1]

試験化合物		ペプチド		全長	
		タウ	A β	タウ	A β
実施例 1	（Cl 体）	4.6	1.2	5.1	1.2
実施例 2	（F 体）	2.8	8.5	—	—
比較例 1	（H 体）	3.6	1.5	2.2	1.2
比較例 2	（Me 体）	1.7	1.4	—	—

[0079] 表 1 から明らかなように、実施例 1 の化合物はタウタンパク質への選択的結合能が高く、実施例 2 の化合物は A β への選択的結合能が高い。

[0080] 試験例 2：光安定性の評価

実施例 1～2 及び比較例 1～2 で合成した化合物の光安定性を以下の方法により測定した。

評価化合物（化合物 1 h、化合物 2 d、化合物 3 f 又は化合物 4 b）をジメチルスルホキシドに溶解して、 $100 \mu\text{M}$ のジメチルスルホキシド溶液を調製し、ジメチルスルホキシド溶液 $100 \mu\text{L}$ を水とアセトニトリルの混合溶液（ $v/v = 1:1$ ） $900 \mu\text{L}$ でさらに希釈した。希釈液を石英試験管に入れ、光反応実験装置（製品名：RMR-600 Photochemical Reactor、Rayonet 社製）にセットし、 350 nm の

光（光源：RMR-2537A、Rayonet製）を照射した。

[0081] 照射後の評価化合物の残存率を下記の条件で逆相HPLC装置（いずれも日本分光株式会社製）：LC-Net11/ADC（JASCO）、Intelligent Sampler（AS-2055Plus）、Column Oven（CO-965）、マルチチャンネル検出器（MD-2010Plus）、Intelligent HPLC PUMP（PU-980）、Ternary Gradient Unit（LG-1580-02）、3-Line Degasser（DG-1580-53）を用いて測定した。

（条件）

カラム：YMC-Triart C18

溶出条件：20%アセトニトリル-80%水（0.1%トリフルオロ酢酸含有）

検出波長：365nm

流速：1.0mL/min

[0082] 横軸に照射時間、縦軸に基質の残存率（%）をプロットし、基質が50%消費されるまでに要する時間（ t_{50} ）を求め、基質の光安定性を速度論的に算出した。測定結果を表2にまとめた。

[0083] [表2]

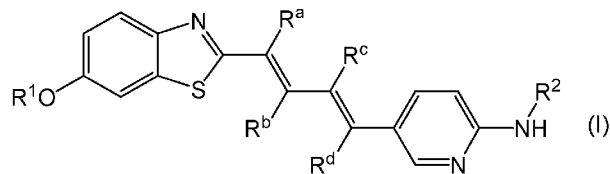
試験化合物		t_{50} （秒）
実施例1	（Cl体）	1200
実施例2	（F体）	348
比較例1	（H体）	180
比較例2	（Me体）	420

[0084] 表2から明らかなように、実施例1及び2の化合物は比較例1の化合物と比較して光安定性が高かった。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I) で表される化合物。

[化1]



(式中、 R^1 は C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基又は $-^{11}CH_3$ を表し、 R^2 は $-CH_3$ 又は $-^{11}CH_3$ を表すが、 R^1 及び R^2 は同時に $-^{11}CH_3$ を表さず、

R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d のうちいずれか一つはハロゲン原子であり、残りの三つは水素原子である。)

[請求項2] R^a 、 R^b 及び R^d が水素原子であり、 R^c がハロゲン原子である、請求項1記載の化合物。

[請求項3] R^1 及び R^2 が $-CH_3$ である、請求項1又は2記載の化合物。

[請求項4] R^1 又は R^2 のいずれかが $-^{11}CH_3$ である、請求項1又は2記載の化合物。

[請求項5] R^c が塩素原子である、請求項1～4のいずれか一項記載の化合物。

[請求項6] R^c がフッ素原子である、請求項1～4のいずれか一項記載の化合物。

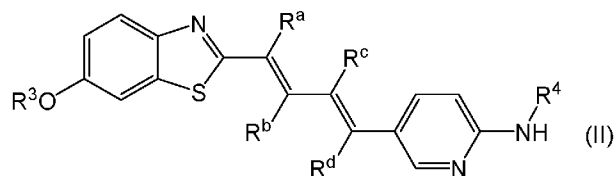
[請求項7] 請求項5記載の化合物を含有する、タウタンパク質検出試薬。

[請求項8] 請求項6記載の化合物を含有する、アミロイドベータ検出試薬。

[請求項9] 請求項1～6のいずれか一項記載の化合物を含有する、アルツハイマー病診断薬。

[請求項10] 式 (II) で表される化合物。

[化2]



(式中、 R^3 は水素原子を表し、 R^4 は $-CH_3$ を表すか、又は、 R^3 は C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基を表し、 R^4 は水素原子を表し、 R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d のうちいずれか一つはハロゲン原子であり、残りの三つは水素原子である。)

[請求項11] R^a 、 R^b 及び R^d が水素原子であり、 R^c がハロゲン原子である、請求項9記載の化合物。

[請求項12] R^c がフッ素原子又は塩素原子である、請求項10記載の化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/028279

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. C07D417/06 (2006.01) i, A61K49/00 (2006.01) i, G01T1/161 (2006.01) n

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl. C07D417/06, A61K49/00, G01T1/161

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

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2018
Registered utility model specifications of Japan	1996-2018
Published registered utility model applications of Japan	1994-2018

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2014/097474 A1 (NATIONAL INSTITUTE OF RADIOLOGICAL SCIENCES) 26 June 2014, claims, synthesis example 43 & US 2015/0239878 A1, synthetic embodiment 43 & EP 2767532 A1 & TW 201441214 A & CN 104736524 A & CA 2894994 A1 & KR 10-2015-0095610 A & CN 107412788 A	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 October 2018 (18.10.2018)

Date of mailing of the international search report

30 October 2018 (30.10.2018)

Name and mailing address of the ISA/

Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/028279

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MARUYAMA, Masahiro et al., "Imaging of Tau Pathology in a Tauopathy Mouse Model and in Alzheimer Patients Compared to Normal Controls", <i>Neuron</i> , 2013, vol. 79, no. 6, pp. 1094-1108, ISSN: 0896-6273, DOI: 10.1016/j.neuron.2013.07.037, in particular, summary, fig. 1	1-12
A	HASHIMOTO, Hiroki et al., "Radiosynthesis, photoisomerization, biodistribution, and metabolite analysis of ¹¹ C-PBB3 as a clinically useful PET probe for imaging of tau pathology", <i>Journal of Nuclear Medicine</i> , 2014, vol. 55, no. 9, pp. 1532-1538, ISSN: 0161-5505, DOI: 10.2967/jnumed.114.139550, in particular, abstract, fig. 1-2	1-12
A	JP 39-19653 B1 (TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.) 11 September 1964, claims, examples 3-4 (Family: none)	1-12
X A	今井智之ほか, タウイメージングを指向したクロロアルケン骨格含有 PBB3 誘導体の合成と光安定性の評価, 日本薬学会第 137 会年要旨集 2, 05 March 2017, p. 106, 26U-am11, online version < http://nenkai.pharm.or.jp/137/pc/ipdfview.asp?i=3003 > [online publication date 01 February 2017], entire text, non-official translation (IMAI, Tomoyuki et al., "Synthesis of chloroalkane skeleton-containing PBB3 derivatives aiming at tau imaging, and evaluation of light stability", Abstracts 2 of the 137th annual conference of the Pharmaceutical Society of Japan)	1-5, 7-12 6
P, X P, A	今井智之ほか, 高い光安定性を有する新規タウタンパク質イメージング剤の創製研究, 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会 2017 講演要旨集, 26 November 2017, p. 151, F-18, entire text, non-official translation (IMAI, Tomoyuki et al., "Research on formation of novel tau protein-imaging agent having high light-stability", Lecture abstracts of the 2017 collaborative academic conference of Tokai blocks of Japanese Society of Hospital Pharmacists and Tokai branches of Japanese Society of Hospital Pharmacists)	1-5, 7-12 6

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. C07D417/06(2006.01)i, A61K49/00(2006.01)i, G01T1/161(2006.01)n

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. C07D417/06, A61K49/00, G01T1/161

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2018年
日本国実用新案登録公報	1996-2018年
日本国登録実用新案公報	1994-2018年

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2014/097474 A1（独立行政法人放射線医学総合研究所） 2014.06.26, 請求の範囲, 合成実施例 43 & US 2015/0239878 A1, Synthetic Embodiment 43 & EP 2767532 A1 & TW 201441214 A & CN 104736524 A & CA 2894994 A1 & KR 10-2015-0095610 A & CN 107412788 A	1-12

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

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

の日の後に公表された文献

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

国際調査を完了した日

18.10.2018

国際調査報告の発送日

30.10.2018

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（ISA/J P）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

吉海 周

4 P

6287

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	MARUYAMA, Masahiro et al., Imaging of Tau Pathology in a Tauopathy Mouse Model and in Alzheimer Patients Compared to Normal Controls, Neuron, 2013, Vol.79, No.6, pp.1094-1108, ISSN: 0896-6273, DOI: 10.1016/j.neuron.2013.07.037, 特に SUMMARY, Figure 1	1-12
A	HASHIMOTO, Hiroki et al., Radiosynthesis, photoisomerization, biodistribution, and metabolite analysis of 11C-PBB3 as a clinically useful PET probe for imaging of tau pathology, Journal of Nuclear Medicine, 2014, Vol.55, No.9, pp.1532-1538, ISSN: 0161-5505, DOI: 10.2967/jnumed.114.139550, 特に Abstract, Figures 1-2	1-12
A	JP 39-19653 B1 (富山化学工業株式会社) 1964.09.11, 特許請求の範囲, 実施例 3-4 (ファミリーなし)	1-12
X A	今井智之ほか, タウイメージングを指向したクロロアルケン骨格含有 P B B 3 誘導体の合成と光安定性の評価, 日本薬学会第 137 会 年会要旨集 2, 2017.03.05, p.106, 26U-am11, オンライン版 < http://nenkai.pharm.or.jp/137/pc/ipdfview.asp?i=3003 >[オンライン掲載日 2017.02.01], 全文	1-5, 7-12 6
P, X P, A	今井智之ほか, 高い光安定性を有する新規タウタンパク質イメージング剤の創製研究, 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会 2017 講演要旨集, 2017.11.26, p.151, F-18, 全文	1-5, 7-12 6