



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I818946 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 10 月 21 日

(21)申請案號：108101192

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 01 月 11 日

(51)Int. Cl. : A61K51/04 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

G01N33/68 (2006.01)

(30)優先權：2018/01/12 日本

2018-003564

(71)申請人：大陸商上海富吉醫療科技有限公司(中國大陸) SHANGHAI CHARTWELL MEDICAL SCIENCE&TECHNOLOGY CO.,LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：季斌 JI, BIN (CN)；樋口真人 HIGUCHI, MAKOTO (JP)；須原哲也 SUHARA, TETSUYA (JP)；陳忠正 CHEN,CHUN-JEN (TW)；藤本央介 FUJIMOTO, OSUKE (JP)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

EP 1956013A1

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：13 項 圖式數：2 共 26 頁

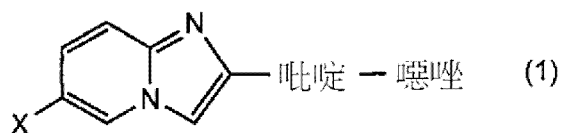
(54)名稱

放射性核種標識化合物及含有其之成像劑

(57)摘要

本發明提供一種同時具有 tau 蛋白親和性及澱粉樣蛋白親和性之放射性核種標識化合物；含有放射性核種標識化合物之用於 tau 蛋白及/或澱粉樣蛋白之圖像化的成像劑；含有放射性核種標識化合物之用於因 tau 蛋白及/或澱粉樣蛋白之凝聚而引起的疾病之圖像診斷的放射性醫藥。

一種下述通式(1)所示之放射性核種標識化合物或其鹽。



(式中，X 表示放射性碘原子、 ^{18}F 或 $^{11}\text{CH}_3$ ，

吡啶與噁唑係以碳原子鍵結，

吡啶係以碳原子與咪唑并吡啶鍵結)。



I818946

【發明摘要】

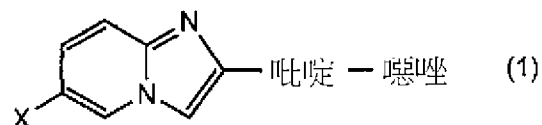
【中文發明名稱】

放射性核種標識化合物及含有其之成像劑

【中文】

本發明提供一種同時具有tau蛋白親和性及澱粉樣蛋白親和性之放射性核種標識化合物；含有放射性核種標識化合物之用於tau蛋白及/或澱粉樣蛋白之圖像化的成像劑；含有放射性核種標識化合物之用於因tau蛋白及/或澱粉樣蛋白之凝聚而引起的疾病之圖像診斷的放射性醫藥。

一種下述通式(1)所示之放射性核種標識化合物或其鹽。



(式中，X表示放射性碘原子、 ^{18}F 或 $^{11}\text{CH}_3$ ，

吡啶與咪唑係以碳原子鍵結，

吡啶係以碳原子與咪唑并吡啶鍵結)。

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

放射性核種標識化合物及含有其之成像劑

【技術領域】

【0001】

本發明係關於一種放射性核種標識化合物及含有其之成像劑。

【先前技術】

【0002】

於老齡化日趨嚴重之日本，認知障礙症患者數呈逐步增多之態勢，成為嚴重的社會問題。根據日本厚勞省研究班於2013年發表之統計，65歲以上之15%患有認知障礙症，推定認知障礙症患者有462萬人，作為其後備軍之輕度認知障礙(Mild Cognitive Impairment，MCI)患者有400萬人。就該統計中之認知障礙症患者之明細而言，報告有按照如下順序阿爾茨海默型認知障礙症(Alzheimer's Disease，AD)高達67.6%、血管性認知障礙症高達19.5%、Lewy小體型認知障礙症(Dementia with Lewy bodie，DLB)高達4.3%(非專利文獻1)。另外，於其他統計中，報告有額顳葉變性(Frontotemporal Lobar Degeneration，FTLD)患者占初老期認知障礙症患者中之約20%，AD次多(非專利文獻2、3)。此種認知障礙症患者數量之推移於日本以外之國家亦同樣。

【0003】

如上所述認知障礙症被分為各種各樣之病型，於AD患者、部分DLB患者、以及部分FTLD患者等中，稱為澱粉樣蛋白或tau蛋白之蛋白質自發病之數十年前就開始於腦內凝聚並蓄積，導致認知功能下降或神經細胞死

亡(非專利文獻4、5、6)。於AD患者之腦內蓄積有澱粉樣蛋白，並且同時蓄積有tau蛋白(非專利文獻5)。DLB患者之40%以上於腦內蓄積有澱粉樣蛋白或tau蛋白(非專利文獻7、8)。另一方面，FTLD患者之約半數於腦內僅蓄積有tau蛋白，無澱粉樣蛋白之蓄積(大腦皮質基底節變性病(Corticobasal Degeneration, CBD)、進行性核上性麻痺(Progressive Supranuclear Palsy, PSP)、皮克氏病(Pick's disease, PiD)、嗜銀顆粒性認知障礙症(Argiophilic grain dementia, AGD)等；FTLD-tau)(非專利文獻2、3、6)。另外，報告有神經原纖維變化(NFT)型老年期認知障礙症(Senile dementia of the NFT type, SD-NFT)係tau蛋白以海馬區域為中心蓄積，但無澱粉樣蛋白蓄積之認知障礙症，占認知障礙症高齡者解剖檢查例之1.7~5.6%(非專利文獻9)。

【0004】

過去，開發大量將澱粉樣蛋白或tau蛋白圖像化之放射性藥劑，但該等放射性藥劑僅與澱粉樣蛋白或tau蛋白中之任一個之親和性較高(專利文獻1~4)，因此，無法將蓄積於腦內之澱粉樣蛋白及tau蛋白兩者同時圖像化。另一方面，與澱粉樣蛋白及tau蛋白兩者具有高親和性之放射性藥劑能夠將蓄積於腦內之澱粉樣蛋白及tau蛋白兩者同時圖像化。因此，此種放射性藥物可於發病前之早期廣泛地同時檢出以AD或FTLD-tau為代表之於腦內蓄積有澱粉樣蛋白、tau蛋白或其兩者之多種多樣的認知障礙相關疾病，有助於早期診斷、早期治療(非專利文獻10、11)。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0005】

[專利文獻1]國際公開第2005/016888號說明書

[專利文獻2]國際公開第2008/078424號說明書

[專利文獻3]國際公開第2007/063946號說明書

[專利文獻4]國際公開第2014/097474號說明書

[非專利文獻]

【0006】

[非專利文獻1]朝田隆，厚生勞動科學研究費補助金 認知障礙症對策綜合研究事業都市部中之認知障礙症患病率與對認知障礙症之生活功能障礙的對策 平成23～24年度綜合研究報告書

[非專利文獻2] Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002; 58: 1615-21.

[非專利文獻3] Hodges JR, Davies RR, Xuereb JH, Casey B, Broe M, Bak TH, Kril JJ, Halliday GM. Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. *Ann Neurol*. 2004; 56: 399-406.

[非專利文獻4] Lee VM, Goedert M, Trojanowski JQ. Neurodegenerative tauopathies. *Annu Rev Neurosci*. 2001; 24: 1121-59.

[非專利文獻5]德田隆彦，阿爾茨海默病之病態發現假說:其Paradigm Shift，京府醫大志，2016；125：797-804.

[非專利文獻6]吉村教秋，關於額顳葉變性(Frontotemporal Lobar Degeneration)-特別是關於MND與伴隨運動系統外封入體之額顳葉變性認知障礙症，弘前醫療福祉大學，2009；1：1-22.

[非專利文獻7] Shimada H, Shinotoh H, Hirano S, Miyoshi M, Sato K, Tanaka N, Ota T, Fukushi K, Irie T, Ito H, Higuchi M, Kuwabara S,

Suhara T. β -Amyloid in Lewy body disease is related to Alzheimer's disease-like atrophy. *Mov Disord*. 2013; 28: 169-75.

[非專利文獻8] Gomperts SN, Locascio JJ, Makaretz SJ, Schultz A, Caso C, Vasdev N, Sperling R, Growdon JH, Dickerson BC, Johnson K. Tau PET imaging in the Lewy body diseases. *JAMA Neurol*. 2016; 73: 1334-41.

[非專利文獻9] 山田正仁，神經原纖維變化型老年期認知障礙症，認知神經科學，2015；17：32-9.

[非專利文獻10] Villemagne VL, Fodero-Tavoletti MT, Masters CL, Rowe CC. Tau imaging: early progress and future directions. *Lancet Neurol*. 2015; 14: 114-24.

[非專利文獻11] Rowe CC and Villemagne VL Brain amyloid imaging. *J Nucl Med*. 2011; 52: 1733-40.

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

【0007】

本發明之課題在於提供一種同時具有tau蛋白親和性及澱粉樣蛋白親和性之放射性核種標識化合物。

又，本發明之課題在於提供一種含有放射性核種標識化合物之用於tau蛋白及/或澱粉樣蛋白之圖像化的成像劑。

又，本發明之課題在於提供一種含有放射性核種標識化合物之用於因tau蛋白及/或澱粉樣蛋白之凝聚而引起之疾病的圖像診斷之放射性醫藥。

[解決問題之技術手段]

【0008】

因此，本發明之發明者對同時具有tau蛋白親和性及澱粉樣蛋白親和性之化合物進行了研究，結果發現，公開具有澱粉樣蛋白親和性之化合物之國際公開第2007/63946號中記載之化合物中，下述通式(1)所示之化合物亦具備tau蛋白親和性，作為用於tau蛋白及/或澱粉樣蛋白之圖像化之成像劑、以及用於因tau蛋白及/或澱粉樣蛋白之凝聚而引起的疾病之圖像診斷的放射性醫藥較為有用，從而完成了本發明。

【0009】

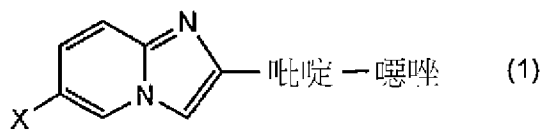
即，本發明提供以下之[1]～[21]。

【0010】

[1]一種放射性核種標識化合物或其鹽，其係下述通式(1)所示。

【0011】

[化1]



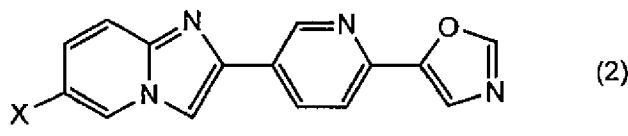
【0012】

(式中，X表示放射性碘原子、¹⁸F或¹¹CH₃，
吡啶與噁唑係以碳原子鍵結，
吡啶係以碳原子與咪唑并吡啶鍵結)。

[2]如[1]之放射性核種標識化合物或其鹽，其由下述通式(2)表示。

【0013】

[化2]



【0014】

(式中，X表示放射性碘原子、¹⁸F或¹¹CH₃)。

[3]如[1]或[2]之放射性核種標識化合物或其鹽，其中X為¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I或¹³¹I。

[4]一種成像劑，其含有如[1]至[3]中任一項之放射性核種標識化合物或其鹽，上述成像劑用於tau蛋白及/或澱粉樣蛋白之圖像化。

[5]一種成像劑，其含有如[1]至[3]中任一項之放射性核種標識化合物或其鹽，上述成像劑用於tau蛋白之圖像化。

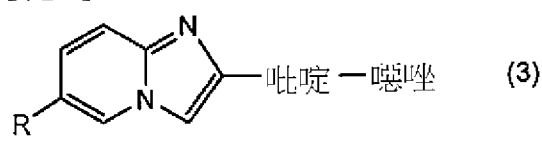
[6]一種放射性醫藥，其含有如[1]至[3]中任一項之放射性核種標識化合物或其鹽，上述放射性醫藥用於因tau蛋白及/或澱粉樣蛋白之凝聚而引起之疾病的圖像診斷。

[7]一種放射性醫藥，其含有如[1]至[3]中任一項之放射性核種標識化合物或其鹽，上述放射性醫藥用於因tau蛋白之凝聚而引起之疾病的圖像診斷。

[8]一種化合物或其鹽，其係下述通式(3)所示。

【0015】

[化3]



【0016】

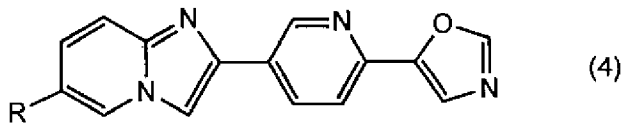
(式中，R表示三烷基錫烷基，
吡啶與噁唑係以碳原子鍵結，

吡啶係以碳原子與咪唑并吡啶鍵結)。

[9]如[8]之化合物或其鹽，其由下述通式(4)表示。

【0017】

[化4]



【0018】

(式中，R表示三烷基錫烷基。)

[10]一種如[1]至[3]中任一項之放射性核種標識化合物或其鹽之用途，其係用於製造tau蛋白及/或澱粉樣蛋白之圖像化所使用之成像劑。

[11]一種如[1]至[3]中任一項之放射性核種標識化合物或其鹽之用途，其係用於製造tau蛋白之圖像化所使用之成像劑。

[12]一種如[1]至[3]中任一項之放射性核種標識化合物或其鹽之用途，其係用於製造因tau蛋白及/或澱粉樣蛋白之凝聚而引起的疾病之圖像診斷所使用之放射性醫藥。

[13]一種如[1]至[3]中任一項之放射性核種標識化合物或其鹽之用途，其係用於製造因tau蛋白之凝聚而引起之疾病的圖像診斷所使用之放射性醫藥。

[14]如[1]至[3]中任一項之放射性核種標識化合物或其鹽，其用於tau蛋白及/或澱粉樣蛋白之圖像化。

[15]如[1]至[3]中任一項之放射性核種標識化合物或其鹽，其用於tau蛋白之圖像化。

[16]如[1]至[3]中任一項之放射性核種標識化合物或其鹽，其用於因tau蛋白及/或澱粉樣蛋白之凝聚而引起之疾病的圖像診斷。

[17]如[1]至[3]中任一項之放射性核種標識化合物或其鹽，其用於因tau蛋白之凝聚而引起之疾病的圖像診斷。

[18]一種tau蛋白及/或澱粉樣蛋白之圖像化方法，其特徵在於，投予如[1]至[3]中任一項所述之放射性核種標識化合物或其鹽。

[19]一種tau蛋白之圖像化方法，其特徵在於投予，如[1]至[3]中任一項之放射性核種標識化合物或其鹽。

[20]一種因tau蛋白及/或澱粉樣蛋白之凝聚而引起之疾病的圖像診斷方法，其特徵在於，投予如[1]至[3]中任一項之放射性核種標識化合物或其鹽。

[21]一種因tau蛋白之凝聚而引起之疾病的圖像診斷方法，其特徵在於，投予如[1]至[3]中任一項之放射性核種標識化合物或其鹽。

[發明之效果]

【0019】

通式(1)所示之放射性核種標識化合物或其鹽(本發明化合物(1))具有對於tau蛋白及澱粉樣蛋白之親和性。因此，本發明化合物(1)作為用於tau蛋白及/或澱粉樣蛋白之圖像化的成像劑較為有用。另外，本發明化合物(1)作為用於因tau蛋白及/或澱粉樣蛋白之凝聚而引起之疾病的圖像診斷之放射性醫藥較為有用。

【圖式簡單說明】

【0020】

圖1表示使用進行性核上性麻痺(PSP)患者解剖檢查腦組織切片之 ^{125}I -DRK092N與 ^{11}C -PiB之體外結合試驗以及顯示該患者腦內之磷酸化tau蛋白與澱粉樣蛋白之蓄積的免疫染色圖像。

圖2表示使用健康人(HC)、阿爾茨海默型認知障礙症(AD)患者及澱粉樣前體蛋白強制表現(APP-Tg)小鼠之解剖檢查腦組織切片之 ^{125}I -DRK092N與 ^{11}C -PiB之體外結合試驗結果。

【實施方式】

【0021】

以下，詳細地說明本發明。

【0022】

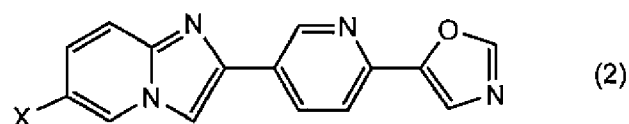
通式(1)中，X表示放射性碘原子、 ^{18}F 或 $^{11}\text{CH}_3$ 。即，本發明化合物(1)係X為放射性核種之放射性核種標識化合物。放射性碘原子表示碘之放射性同位素，較佳為 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 或 ^{131}I ，更佳為 ^{123}I 。

【0023】

通式(1)中，吡啶與噁唑係以碳原子鍵結，吡啶係以碳原子與咪唑并吡啶鍵結。吡啶上之咪唑并吡啶與噁唑可為鄰位、間位或對位之任一種，較佳為對位。吡啶與咪唑并吡啶之鍵結可為吡啶之2、3、5或6位之任一種，較佳為5位。另外，吡啶與噁唑之鍵結可為吡啶之2、3、5或6位之任一種，可為噁唑之2、4或5位之任一種，較佳為吡啶之2位與噁唑之5位。因此，特別較佳為以下之通式(2)之結構。

【0024】

[化5]



【0025】

(式中，X表示放射性碘原子、 ^{18}F 或 $^{11}\text{CH}_3$ 。)

【0026】

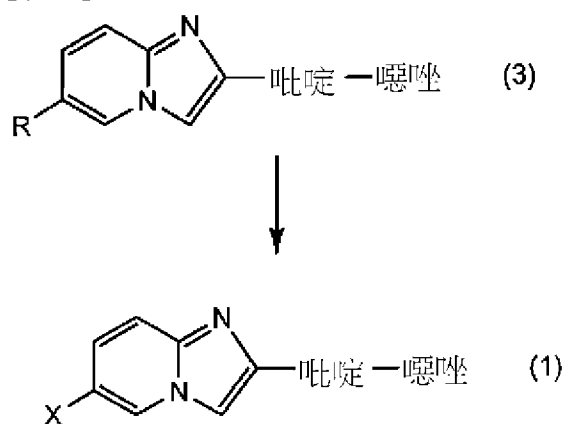
本發明化合物(1)可形成鹽，作為此種鹽，可列舉通常已知之胺基酸等鹼性基上之鹽。作為鹼性基上之鹽，例如可列舉：與鹽酸、氫溴酸、硝酸及硫酸等無機酸之鹽；與甲酸、乙酸、檸檬酸、草酸、富馬酸、馬來酸、琥珀酸、蘋果酸、酒石酸、天冬胺酸、三氯乙酸及三氟乙酸等有機羧酸之鹽；以及與甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、均三甲苯磺酸及萘磺酸等磺酸之鹽。

【0027】

本發明之放射性核種標識化合物(1)可按照國際公開第2007/063946號中記載之方法來合成。通式(1)所示之放射性核種標識化合物可藉由將通式(3)所示之化合物用作標識前體進行放射性核種標識反應而獲得。

【0028】

[化6]



【0029】

(式中，R表示三烷基錫烷基，X、吡啶及噁唑同上。)

【0030】

通式(3)中，作為R所示之三烷基錫烷基，可列舉三(C₁₋₄烷基)錫烷基，更佳為三丁基錫烷基或三甲基錫烷基，特別較佳為三丁基錫烷基。此處，作為C₁₋₄烷基，可列舉甲基、乙基、正丙基、正丁基。

【0031】

放射性核種標識反應例如可藉由於對甲苯磺醯氯胺鈉等氧化劑之存在下使放射性碘化鈉與通式(3)所示之化合物反應來進行。

【0032】

本發明之成像劑或放射性醫藥可製成含有緩衝劑以使通式(1)之放射性核種標識化合物成為適當pH的製劑，亦可製成溶解於水、生理食鹽液中之製劑。亦可於製劑中適當調配用以抑制因放射線而引起之放射性核種標識化合物之分解的穩定劑。

【0033】

本發明之放射性核種標識化合物對於tau蛋白及澱粉樣蛋白具有親和性，因此，作為將腦內之tau蛋白及/或澱粉樣蛋白圖像化之化合物較為有用。即，本發明之放射性核種標識化合物作為tau蛋白及/或澱粉樣蛋白之成像劑較為有用。因此，若使用本發明之放射性核種標識化合物，則能夠進行tau蛋白及/或澱粉樣蛋白之凝聚於腦中蓄積之疾病的圖像診斷。作為tau蛋白及/或澱粉樣蛋白之凝聚於腦中蓄積之疾病，例如可列舉包括AD、MCI、DLB、CBD、PSP、PiD、AGD之FTLD-tau或SD-NFT，作為tau蛋白之凝聚於腦中蓄積之疾病，例如可列舉包括CBD、PSP、PiD、AGD之FTLD-tau或SD-NFT。

實施例

【0034】

其次，列舉實施例，進一步詳細地說明本發明，但本發明並不限定於該等實施例。

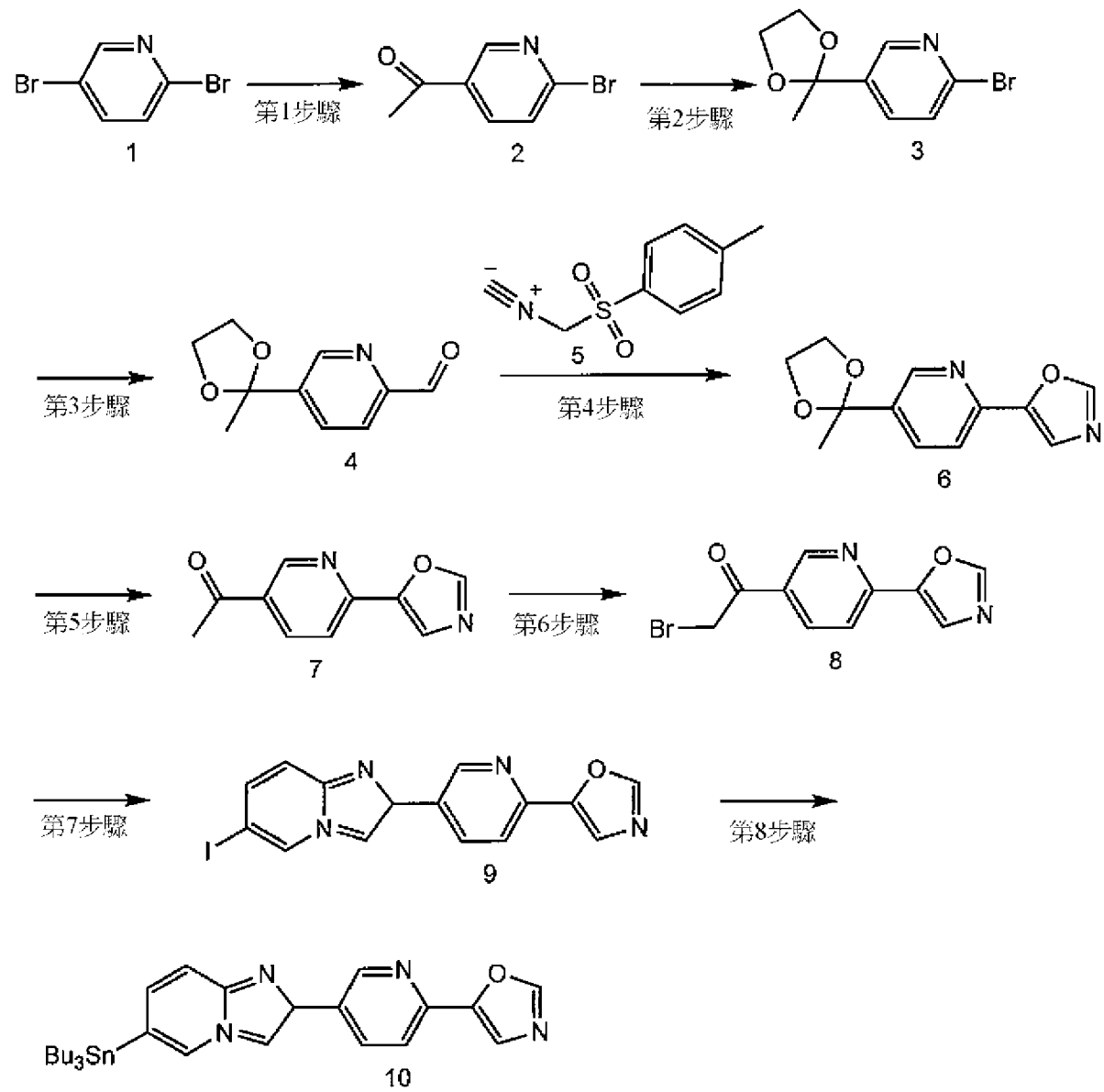
【0035】

實施例1：DRK092N標識前體(化合物10)之合成

化合物10按照下述所示之反應流程合成。

【0036】

[化7]



【0037】

實施例1-1：化合物2之合成

於氬氣氛圍下，將50.9 g之化合物1之二乙基醚溶液848 mL冷卻，於-62℃以下耗時30分鐘滴加1.64 mol/L之n-BuLi己烷溶液131 mL。於該溫

度下攪拌30分鐘後，耗時10分鐘滴加21.5 g之脫水N,N-二甲基乙醯胺。加入氯化銨水溶液，於室溫攪拌2天。利用乙酸乙酯進行萃取，利用無水硫酸鎂對有機層進行乾燥後，於減壓下濃縮。不進行更多之精製，化合物2直接用於以下之反應。

【0038】

實施例1-2：化合物3之合成

於化合物2之甲苯溶液830 mL中加入40.0 g之1,2-乙二醇與12.3 g之對甲苯磺酸一水合物，除去生成之水並回流20小時。冷卻後，加入碳酸鈉水溶液，加入少量之乙酸乙酯進行萃取。對獲得之有機層進行水洗，利用無水硫酸鎂進行乾燥後，於減壓下濃縮。

利用矽膠柱色譜法(流動相：庚烷/乙酸乙酯 = 9/1 ~ 7/3)對濃縮殘渣進行精製，從而獲得24.3 g之化合物3(產率46%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.48 (1H, s), 7.63 (1H, dd, $J = 8.2, 4.1$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 8.2, 4.1$ Hz), 4.08-4.05 (2H, m), 3.81-3.75 (2H, m), 1.67 (3H, s).

【0039】

實施例1-3：化合物4之合成

於氬氣氛圍下，將24.2 g之化合物3之二乙基醚溶液519 mL冷卻，於 -68°C 以下耗時30分鐘滴加1.64 mol/L之n-BuLi己烷溶液60.5 mL。於該溫度下攪拌30分鐘後，耗時15分鐘滴加脫水DMF 18.8 g。加入碳酸氫鈉水溶液，攪拌至達到室溫。利用乙酸乙酯進行萃取，利用無水硫酸鎂對有機層進行乾燥後，於減壓下濃縮。利用矽膠柱色譜法(流動相：庚烷/乙酸乙酯 = 90/10 ~ 85/15)對濃縮殘渣進行精製，藉此獲得8.71 g之化合物4(產率

45%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.09 (1H, s), 8.91-8.90 (1H, m), 7.99-7.94 (2H, m), 4.11-4.09 (2H, m), 3.82-3.78 (2H, m), 1.69 (3H, s).

【0040】

實施例1-4：化合物6之合成

於氬氣氛圍下，於8.50 g之化合物4之二乙基醚溶液315 mL中加入21.6 g之化合物5與15.2 g之碳酸鉀，攪拌2.5小時。將反應混合物於減壓下濃縮後，加入水，利用乙酸乙酯進行萃取。利用無水硫酸鎂對有機層進行乾燥後，於減壓下濃縮。利用矽膠柱色譜法(第一次，流動相：僅乙酸乙酯，第二次，流動相：甲苯～乙酸乙酯)對濃縮殘渣進行精製，藉此獲得9.35 g之化合物6(產率91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.76 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.98 (1H, s), 7.86 (1H, dd, $J=8.2, 2.3\text{Hz}$), 7.71 (2H, s), 7.65 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 4.10-4.08 (2H, m) 3.81-3.80 (2H, m) 1.69 (3H, s).

【0041】

實施例1-5：化合物7之合成

於9.25 g之化合物6之THF溶液50 mL中加入1 mol/L鹽酸50 mL，於50℃攪拌1小時。冷卻後，加入飽和碳酸氫鈉水溶液，利用乙酸乙酯萃取。利用無水硫酸鎂對有機層進行乾燥後，於減壓下濃縮。利用矽膠柱色譜法(流動相：乙酸乙酯)對濃縮殘渣進行精製，藉此獲得3.20 g之化合物7(產率42%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.17 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.32 (1H, dd, $J=8.2, 2.3\text{Hz}$), 8.04 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.78 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 2.66 (3H, s).

【0042】**實施例1-6：化合物8之合成**

於3.10 g之化合物7之二氯甲烷溶液65 mL中加入9.50 g之三乙胺，繼而，於0℃加入5.04 g之溴三甲基矽烷。於0℃攪拌30分鐘後，於室溫攪拌18小時。追加2.20 g之溴三甲基矽烷，攪拌30分鐘，進而追加2.04 g之三甲基矽烷，攪拌30分鐘。於反應溶液中加入水，利用氯仿萃取後，利用無水硫酸鎂對有機層進行乾燥後，於減壓下濃縮。於濃縮殘渣中加入45 mL之THF，於冰冷下加入2.93 g之N-溴琥珀醯亞胺，於室溫攪拌1小時。將反應溶液於減壓下濃縮，利用矽膠色譜法(流動相：庚烷/乙酸乙酯=2/1~4/3)對濃縮殘渣進行精製，藉此獲得1.92 g之化合物8(產率43%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.22-9.21 (1H, m), 8.36 (1H, dd, $J = 8.2$, 2.3Hz), 8.05 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.80 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 4.43 (2H, s).

【0043】**實施例1-7：化合物9之合成**

於1.88 g之化合物8之乙腈溶液15 mL中加入1.55 g之2-胺基-5-碘吡啶，回流2小時。冷卻後進行過濾，利用乙腈清洗固體。利用混合溶液(水15 mL、甲醇15 mL、飽和碳酸氫鈉水溶液7.5 mL)將粗精製物懸浮攪拌，並進行過濾。利用水與甲醇、乙酸乙酯清洗粗精製物，獲得1.89 g之化合物9(產率69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.22-9.21 (1H, m), 8.96-8.97 (1H, m), 8.57 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.43 (1H, dd, $J = 8.2$, 1.8Hz), 7.86 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.49 (2H, s).

【0044】

實施例1-8：化合物10之合成

於氬氣氛圍下，於0.33 g之化合物9之1,4-二噁烷溶液16.5 mL中加入三乙胺1.65 mL及0.99 g之雙(三丁基錫)、49.1 mg之四(三苯基膦)鈀(0)，於100 °C攪拌16小時。將反應溶液於減壓下濃縮，利用矽膠色譜法(流動相：庚烷/乙酸乙酯=4/1~3/2)對濃縮殘渣進行精製，藉此獲得0.14 g之化合物10(產率30%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.15 (1H, m), 8.40 (1H, dd, $J = 8.2, 2.3\text{Hz}$), 8.02 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.76 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.73 (1H, s), 7.62 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.22 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 1.63-1.49 (6H, m), 1.41-1.31 (6H, m), 1.22-1.05 (6H, m), 0.91 (9H, t, $J = 7.3\text{Hz}$)。

【0045】

(實施例2) ^{125}I 標識化合物9($^{125}\text{I-DRK092N}$)之合成

將化合物10用作標識前體，製備 ^{125}I 標識化合物9。

於1.0 mg/mL之化合物10之甲醇溶液60 μL 、0.3 M磷酸緩衝液(pH5.5)210 μL 、 ^{125}I 碘化鈉溶液(333MBq)25 μL 之混合溶液中添加0.1 mg/mL之對甲苯磺醯氯胺鈉(Sodium p-toluenesulfonchioramide)水溶液60 μL 。於室溫放置2分鐘後，添加2.0 mg/mL之焦亞硫酸鈉水溶液300 μL ，使反應結束。使用逆相柱(SHISEIDO CAPCELLPAK C18 UG120，6.0 $\times$ 150 mm)、以50%甲醇水溶液之流動相對反應混合物進行分離精製。將獲得之HPLC分取液通入固相萃取柱(Sep-Pak LightC18)，利用乙醇萃取保持之標識化合物。適量地添加乙醇及50 mmol/L抗壞血酸水溶液使最終獲得37 MBq/mL之5.0 mmol/L抗壞血酸/90%乙醇水溶液之組成，製備目標物之溶液。使用TLC(展開溶劑：95%甲醇水溶液，逆相矽膠板：

Whatman，KC18F)分析放射化學性純度，結果為96%。

【0046】

(實施例3)正常小鼠體內分佈試驗

利用生理食鹽水將實施例2中獲得之¹²⁵I-DRK092N稀釋，對1組4~5隻之8週齡FVB小鼠(雄25~30 g)自尾靜脈每1隻投予200 μL(108.4 kBq)，於2、10、30、60分鐘後斷頭、採血，其後取出器官，稱量濕重量，利用γ計數器(PerkinElmer Wallac Wizard 3” 1480)測定放射活性。將結果示於表1。表1中表示血液、各器官之放射活性(每單位重量投予量之百分比(每g組織之注射劑量的百分比，% of injection dose/g tissue，1 mL血液視為1 g)、僅甲狀腺投予量之百分比(注射劑量之百分比，% of injection dose))之Mean±SD。

【0047】

[表1]

正常小鼠 ¹²⁵ I-DRK092N之體內分佈				
器官	%ID/g組織(Mean±SD)			
	2 min	10 min	30 min	60 min
血液	3.24±1.23	2.52±1.55	1.67±0.71	1.53±0.94
腦	6.73±3.28	1.17±0.45	0.29±0.09	0.15±0.03
心臟	4.56±1.55	1.51±0.45	0.79±0.17	0.62±0.14
肺	9.34±3.02	4.12±1.04	2.41±0.54	2.01±0.32
肝臟	13.2±3.85	18.1±3.34	10.4±4.04	5.66±0.69
脾臟	6.62±2.73	2.54±0.33	1.50±0.23	1.24±0.43
腎臟	29.2±13.8	14.3±8.20	7.16±3.95	5.05±3.38
胰腺	3.79±1.32	2.31±0.49	1.18±0.27	0.87±0.23
%ID(Mean±SD)				
器官	2 min	10 min	30 min	60 min
甲狀腺	0.23±0.05	0.11±0.01	0.18±0.02	0.22±0.04

【0048】

¹²⁵I-DRK092N顯示較高之腦轉移性，可確認其後來自腦之迅速之排出。

【0049】

(實施例4)使用進行性核上性麻痺(PSP)患者解剖檢查腦組織切片之體外結合試驗

4-1：體外放射自顯影(In vitro autoradiography)

由實施了未固定凍結之PSP患者死後腦製作20 μm 厚之腦切片。利用PBS將實施例2中獲得之 ^{125}I -DRK092N稀釋成0.5 nM，製成培養液。將腦切片浸漬於培養液中，靜置1小時。其後，利用PBS清洗2分鐘×2次。於顯影板(富士膠片股份有限公司製造之MS2025E)中密接2小時，利用生物顯影分析儀(富士膠片股份有限公司製造之BAS5000)進行圖像之讀取以及定量分析。另外，使用 ^{11}C -PiB(澱粉樣蛋白顯影藥劑之金標準，培養液濃度1 nM)，進行同樣之實驗。

【0050】**4-2：免疫染色**

澱粉樣蛋白及磷酸化tau蛋白之染色利用抗A β (6E10，Signet Laboratories公司)抗體及抗磷酸化tau蛋白(AT8，Thermo Scientific公司)抗體來進行。將體外放射自顯影中使用之腦切片於4%多聚甲醛液(PFA)中固定一夜，利用PBS清洗殘留4%PFA。澱粉樣蛋白染色用切片進行甲酸(2分鐘)處理，磷酸化tau蛋白染色用切片進行高壓釜(檸檬酸緩衝劑(0.01 M 檸檬酸鈉：0.01 M 檸檬酸=5：1)，121℃，5分鐘)處理，之後，用流水清洗5分鐘，於全部腦切片上滴加TSA封閉緩衝劑(Perkin Elmer公司TSA Fluorescein System，NEL70000)，靜置1小時後，滴加含有一次抗體(6E10，1：1000；AT8，1：1000)之封閉緩衝劑，靜置一夜。棄去一次抗體，利用PBS重複5分鐘之清洗3次。滴加含有二次抗體(具有Alexa-488

螢光色素)之TSA封閉溶液，進而靜置1小時。其後，利用TSA增敏試劑盒(Perkin Elmer公司之TSA Fluorescein System，NEL70000)使螢光信號擴大，利用VECTASHILD封片劑(H-1000，Vector Laboratories Inc.)封閉，進行顯微鏡觀察。

【0051】

4-3：結果

將結果示於圖1。圖1-a、1-b分別為使用 ^{125}I -DRK092N及 ^{11}C -PiB之PSP患者腦的放射自顯影圖。圖1-c、1-d分別為同一PSP患者腦之磷酸化tau蛋白(AT8)與澱粉樣蛋白(6E10)之染色圖像。皮質部中之 ^{125}I -DRK092N結合明顯比白質部(WM)豐富，與磷酸化tau蛋白之分佈充分一致。於該PSP患者腦切片中，未看到澱粉樣蛋白蓄積， ^{11}C -PiB結合亦與該結果一致，表明圖1-a所示之 ^{125}I -DRK092N特異性結合全部源自tau蛋白凝聚體。

【0052】

(實施例5)使用AD患者解剖檢查腦組織切片之體外結合試驗

由經未固定凍結之非AD之人(HC，健康對照組，healthy control)、AD患者以及具有澱粉樣蛋白蓄積之澱粉樣前體蛋白(APP)強制表現小鼠(APP-Tg，Tg2576，24個月齡)之死後腦以20 μm 厚製作切片，按照與實施例4同樣之方式進行 ^{125}I -DRK092N及 ^{11}C -PiB之體外放射自顯影。

將結果示於圖2。上段為同一HC之腦中之 ^{125}I -DRK092N(左、中)與 ^{11}C -PiB(右)之放射自顯影，中段為同一AD患者腦中之 ^{125}I -DRK092N(左、中)與 ^{11}C -PiB(右)之放射自顯影，下段為APP-Tg腦中之 ^{125}I -DRK092N之放射自顯影。就人腦(HC及AD)而言，通常情況下於AD

患者之腦中於AD病理豐富之皮質(白實線)設定感興趣區，就APP-Tg小鼠而言，於澱粉樣蛋白之蓄積豐富之皮質(白實線)及無澱粉樣蛋白蓄積之丘腦(黑實線)設定感興趣區，求出該等區域中之每單位面積之放射活性(解析軟體：Multi Gauge V2.2)。其結果，AD患者與HC之皮質中之每單位面積的放射活性之比高達約2.1，表明可藉經放射標識之DRK092N檢測AD病理。另一方面，於APP-Tg中，顳葉皮質與丘腦之每單位面積之放射活性之比高達約2.1。由此可知DRK092N亦與澱粉樣蛋白特異性地結合。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種放射性核種標識化合物或其鹽，其係由下述通式(1)所示，

[化1]



(式中，X表示放射性碘原子、 ^{18}F 或 $^{11}\text{CH}_3$ ，

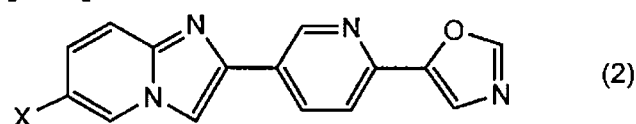
吡啶與嘔唑係以碳原子鍵結，

吡啶係以碳原子與咪唑并吡啶鍵結)。

【第2項】

如請求項1之放射性核種標識化合物或其鹽，其係由下述通式(2)表示，

[化2]



(式中，X表示放射性碘原子、 ^{18}F 或 $^{11}\text{CH}_3$)。

【第3項】

如請求項1之放射性核種標識化合物或其鹽，其中X為 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 或 ^{131}I 。

【第4項】

一種成像劑，其含有如請求項1至3中任一項之放射性核種標識化合物或其鹽，上述成像劑用於tau蛋白及/或澱粉樣蛋白之圖像化。

【第5項】

如請求項4之成像劑，其中上述成像劑用於tau蛋白之圖像化。

【第6項】

一種放射性醫藥，其含有如請求項1至3中任一項之放射性核種標識化合物或其鹽，上述放射性醫藥用於因tau蛋白及/或澱粉樣蛋白之凝聚而引起之疾病的圖像診斷。

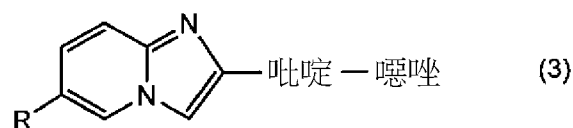
【第7項】

如請求項6之放射性醫藥，其中上述放射性醫藥用於因tau蛋白之凝聚而引起之疾病的圖像診斷。

【第8項】

一種化合物或其鹽，其係由下述通式(3)所示，

[化3]



(式中，R表示三烷基錫烷基，

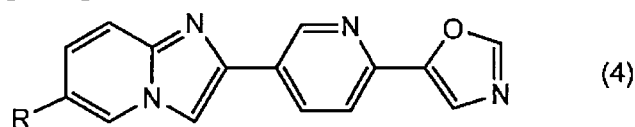
吡啶與噁唑係以碳原子鍵結，

吡啶係以碳原子與咪唑并吡啶鍵結)。

【第9項】

如請求項8之化合物或其鹽，其係由下述通式(4)表示，

[化4]



(式中，R表示三烷基錫烷基)。

【第10項】

一種如請求項1至3中任一項之放射性核種標識化合物或其鹽之用途，其用於製造tau蛋白及/或澱粉樣蛋白的圖像化所使用之成像劑。

【第11項】

如請求項10之用途，其用於製造tau蛋白之圖像化所使用之成像劑。

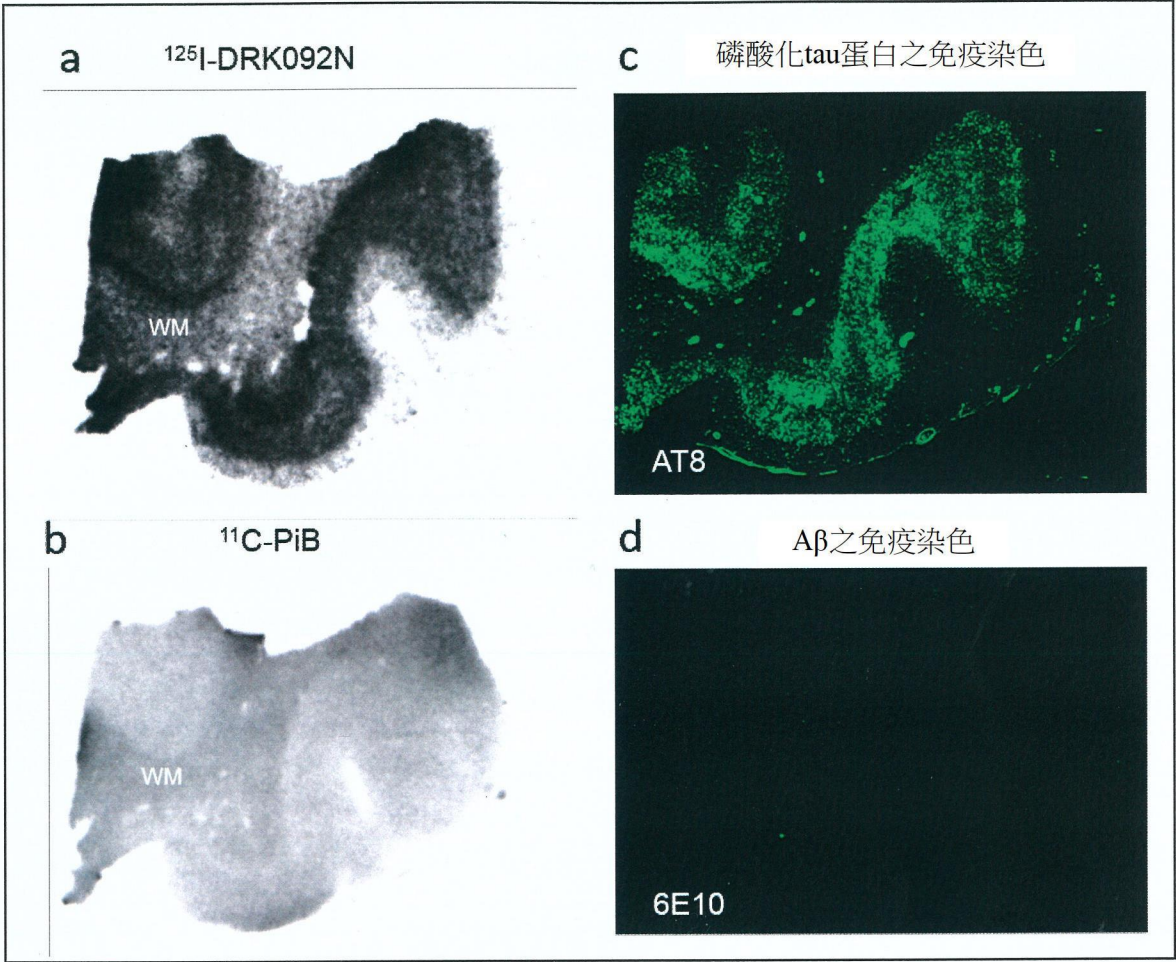
【第12項】

一種如請求項1至3中任一項之放射性核種標識化合物或其鹽之用途，其用於製造因tau蛋白及/或澱粉樣蛋白之凝聚而引起之疾病的圖像診斷所使用之放射性醫藥。

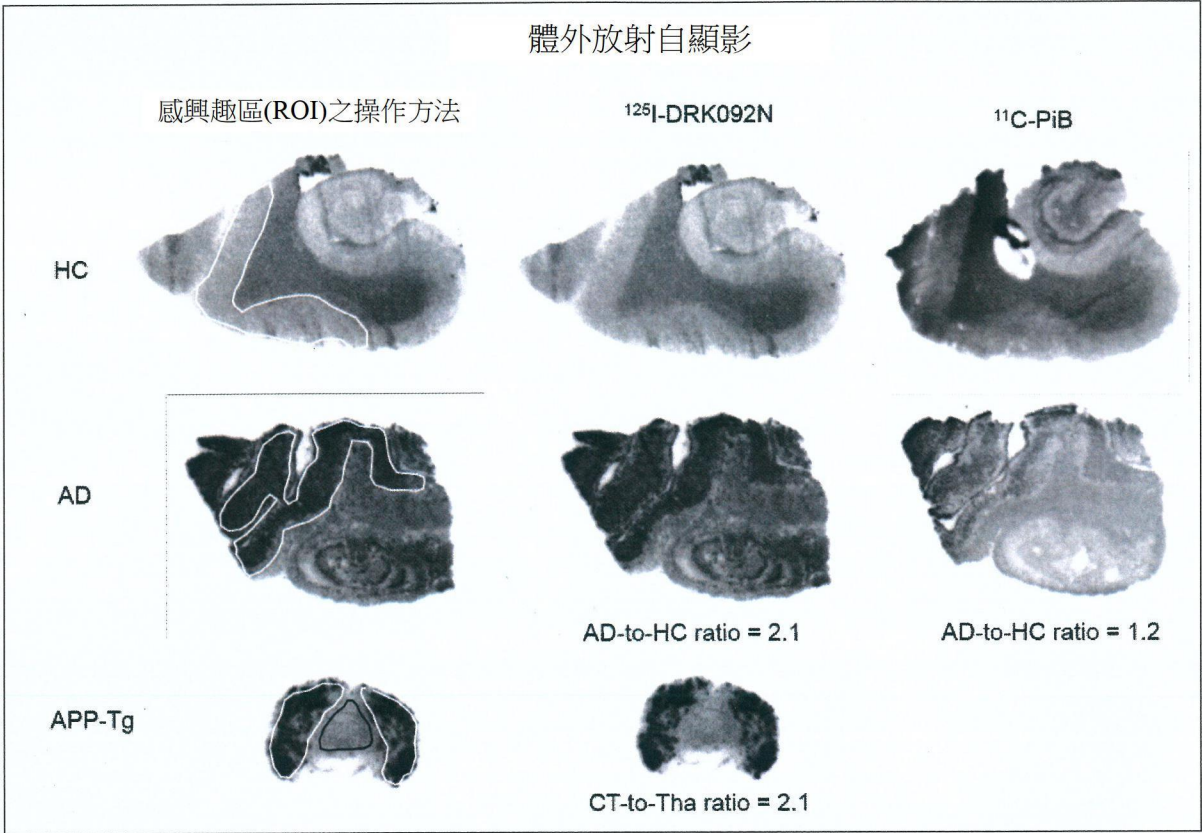
【第13項】

如請求項12之用途，其用於製造因tau蛋白之凝聚而引起之疾病的圖像診斷所使用的放射性醫藥。

【發明圖式】



【圖1】



【圖2】