



(10) 授权公告号 CN 111556868 B

(45) 授权公告日 2023.03.28

(21) 申请号 201980007415.2

(22) 申请日 2019.01.11

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 111556868 A

(43) 申请公布日 2020.08.18

(30) 优先权数据  
2018-003564 2018.01.12 JP(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2020.07.06(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/IB2019/000060 2019.01.11(87) PCT国际申请的公布数据  
W02019/138296 JA 2019.07.18(73) 专利权人 上海富吉医疗科技有限公司  
地址 200333 上海市普陀区中江路879弄1  
号4楼4025室(72) 发明人 季斌 樋口真人 须原哲也  
陈忠正 藤本央介

(74) 专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司 11322

专利代理师 龙淳 程采

(51) Int.Cl.  
C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 413/14 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
A61K 31/435 (2006.01)  
A61K 31/4353 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)(56) 对比文件  
WO 2007063946 A1, 2007.06.07  
US 2010021385 A1, 2010.01.28  
CN 105229009 A, 2016.01.06  
CN 103534253 A, 2014.01.22  
CN 103596950 A, 2014.02.19  
CN 1867552 A, 2006.11.22  
CN 104736524 A, 2015.06.24  
WO 2008078424 A1, 2008.07.03  
CN 101466711 A, 2009.06.24

审查员 徐赤

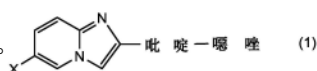
权利要求书2页 说明书10页 附图2页

## (54) 发明名称

放射性核素标记化合物和含有该化合物的  
显影剂

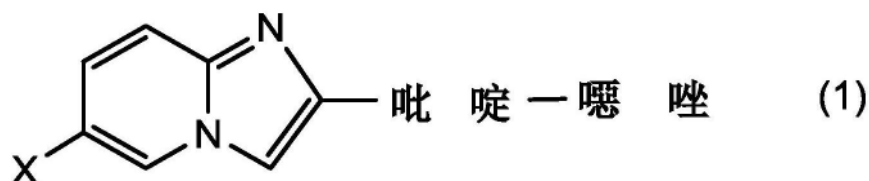
## (57) 摘要

本发明提供一种同时具有tau蛋白亲和性和淀粉样蛋白亲和性的放射性核素标记化合物;含有放射性核素标记化合物的用于tau蛋白和/或淀粉样蛋白的图像化的显影剂;含有放射性核素标记化合物的用于因tau蛋白和/或淀粉样蛋白的聚集而引起的疾病的图像诊断的放射性医药。一种下述通式(1)所示的放射性核素标记化合物或其盐。式中,X表示放射性碘原子、 $^{18}\text{F}$ 或 $^{11}\text{CH}_3$ ,吡啶和噻唑利用碳原子结合,吡啶利用碳原子与咪唑并吡啶结合。



(1)

1. 一种下述通式 (1) 所示的放射性核素标记化合物或其盐，



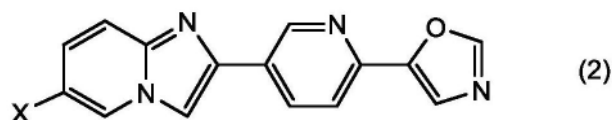
式中, X 表示放射性碘原子、 $^{18}\text{F}$  或  $^{11}\text{CH}_3$ ,

吡啶和噁唑利用碳原子结合,

吡啶利用碳原子与咪唑并吡啶结合。

2. 根据权利要求 1 所述的放射性核素标记化合物或其盐, 其特征在于,

其由下述通式 (2) 表示,



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

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的放射性核素标记化合物或其盐, 其特征在于,

X 为  $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$  或  $^{131}\text{I}$ 。

4. 一种显影剂, 其特征在于:

含有权利要求 1~3 中任一项所述的放射性核素标记化合物或其盐, 所述显影剂用于 tau 蛋白和淀粉样蛋白的图像化。

5. 一种显影剂, 其特征在于:

含有权利要求 1~3 中任一项所述的放射性核素标记化合物或其盐, 所述显影剂用于 tau 蛋白的图像化。

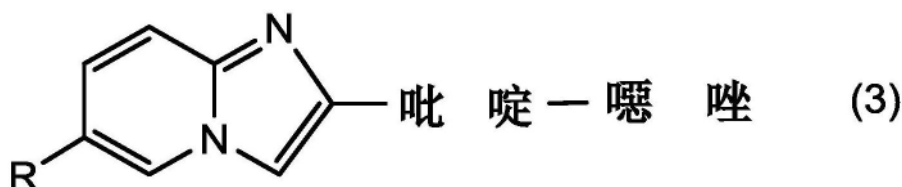
6. 一种放射性药物组合物, 其特征在于:

含有权利要求 1~3 中任一项所述的放射性核素标记化合物或其盐, 所述放射性药物组合物用于因 tau 蛋白和淀粉样蛋白的聚集而引起的疾病的图像诊断。

7. 一种放射性药物组合物, 其特征在于:

含有权利要求 1~3 中任一项所述的放射性核素标记化合物或其盐, 所述放射性药物组合物用于因 tau 蛋白的聚集而引起的疾病的图像诊断。

8. 一种下述通式 (3) 所示的化合物或其盐,



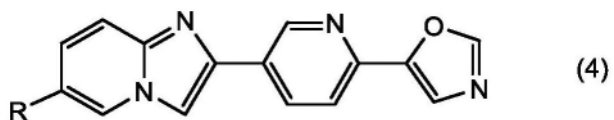
式中, R 表示三烷基锡烷基,

吡啶和噁唑利用碳原子结合,

吡啶利用碳原子与咪唑并吡啶结合。

9. 根据权利要求 8 所述的化合物或其盐, 其特征在于,

其由下述通式 (4) 表示,



式中,R表示三烷基锡烷基。

10. 权利要求1~3中任一项所述的放射性核素标记化合物或其盐在制造tau蛋白和淀粉样蛋白的图像化所使用的显影剂中的用途。

11. 权利要求1~3中任一项所述的放射性核素标记化合物或其盐在制造tau蛋白的图像化所使用的显影剂中的用途。

12. 权利要求1~3中任一项所述的放射性核素标记化合物或其盐在制造因tau蛋白和淀粉样蛋白的聚集而引起的疾病的图像诊断所使用的放射性药物组合物中的用途。

13. 权利要求1~3中任一项所述的放射性核素标记化合物或其盐在制造因tau蛋白的聚集而引起的疾病的图像诊断所使用的放射性药物组合物中的用途。

## 放射性核素标记化合物和含有该化合物的显影剂

### 技术领域

[0001] 本发明涉及放射性核素标记化合物和含有该化合物的显影剂。

### 背景技术

[0002] 在老龄化日趋严重的日本,认知障碍症患者数呈逐步增多的态势,成为严重的社会问题。根据日本厚生省研究班在2013年发表的统计,65岁以上的15%患有认知障碍症,推定认知障碍症患者有462万人,作为其后备军的轻度认知障碍(Mild Cognitive Impairment,MCI)患者有400万人。就该统计中的认知障碍症患者的明细而言,报道了按照如下顺序阿尔茨海默型认知障碍症(Alzheimer's Disease,AD)高达67.6%、血管性认知障碍症高达19.5%、Lewy小体型认知障碍症(Dementia with Lewy bodie,DLB)高达4.3%(非专利文献1)。另外,在其它统计中,报道了额颞叶变性(Frontotemporal Lobar Degeneration,FTLD)患者占初老期认知障碍症患者中的约20%,AD次多(非专利文献2、3)。这种认知障碍症患者数量的推移在日本以外的国家也同样。

[0003] 如上所述认知障碍症被分为各种各样的病型,在AD患者、部分DLB患者、以及部分FTLD患者等中,称为淀粉样蛋白或tau蛋白的蛋白质从发病的数十年前就开始在脑内聚集并蓄积,导致认知功能下降或神经细胞死亡(非专利文献4、5、6)。在AD患者的脑内蓄积有淀粉样蛋白,并且同时蓄积有tau蛋白(非专利文献5)。DLB患者的40%以上在脑内蓄积有淀粉样蛋白或tau蛋白(非专利文献7、8)。另一方面,FTLD患者的约半数在脑内仅蓄积有tau蛋白,没有淀粉样蛋白的蓄积(大脑皮质基底节变性病(Corticobasal Degeneration,CBD)、进行性核上性麻痹(Progressive Supranuclear Palsy,PSP)、匹克氏病(Pick's disease, PiD)、嗜银颗粒性认知障碍症(Argiophilic grain dementia,AGD)等;FTLD-tau)(非专利文献2、3、6)。另外,报道了神经原纤维变化(NFT)型老年期认知障碍症(Senile dementia of the NFT type,SD-NFT)是tau蛋白以海马区域为中心蓄积、但没有淀粉样蛋白蓄积的认知障碍症,占认知障碍症高龄者解剖检查例的1.7~5.6%(非专利文献9)。

[0004] 过去,开发了大量的将淀粉样蛋白或tau蛋白图像化的放射性药剂,但这些放射性药剂仅与淀粉样蛋白或tau蛋白中的任一个的亲合性高(专利文献1~4),因此,不能将蓄积于脑内的淀粉样蛋白和tau蛋白两者同时图像化。另一方面,与淀粉样蛋白和tau蛋白两者具有高亲合性的放射性药剂能够将蓄积于脑内的淀粉样蛋白和tau蛋白两者同时图像化。因此,这种放射性药物可以在发病前的早期广泛地同时检出以AD或FTLD-tau为代表的在脑内蓄积有淀粉样蛋白、tau蛋白或两者的多种多样的认知障碍相关疾病,有助于早期诊断、早期治疗(非专利文献10、11)。

[0005] 现有技术文献

[0006] 专利文献

[0007] 专利文献1:国际公开第2005/016888号说明书

[0008] 专利文献2:国际公开第2008/078424号说明书

[0009] 专利文献3:国际公开第2007/063946号说明书

- [0010] 专利文献4:国际公开第2014/097474号说明书
- [0011] 非专利文献
- [0012] 非专利文献1:朝田隆,厚生劳动科学研究费补助金认知障碍症对策综合研究事业都市部中的认知障碍症患病率与对认知障碍症的生活功能障碍的对策平成23~24年度综合研究报告书
- [0013] 非专利文献2:Ratnavalli E,Brayne C,Dawson K,Hodges JR.The prevalence of frontotemporal dementia.Neurology.2002;58:1615-21.
- [0014] 非专利文献3:Hodges JR,Davies RR,Xuereb JH,Casey B,Broe M,Bak TH,Kril JJ,Halliday GM.Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia.AnnNeurol.2004;56:399-406.
- [0015] 非专利文献4:Lee VM,Goedert M,Trojanowski JQ.Neurodegenerative tauopathies.Annu Rev Neurosci.2001;24:1121-59.
- [0016] 非专利文献5:德田隆彦,阿尔茨海默病的病态发现假说,其Paradigm Shift,京府医大志,2016;125:797-804.
- [0017] 非专利文献6:吉村教あき,关于额颞叶变性(Frontotemporal Lobar Degeneration)一特别是关于MND和伴随运动系统外封入体的额颞叶变性认知障碍症,弘前医疗福祉大学,2009;1:1-22.
- [0018] 非专利文献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. $\beta$ -Amyloid in Lewy body disease is related to Alzheimer's disease-like atrophy.Mov Disord.2013;28:169-75.
- [0019] 非专利文献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.
- [0020] 非专利文献9:山田正仁,神经原纤维变化型老年期认知障碍症,认知神经科学,2015;17:32-9.
- [0021] 非专利文献10:Villemagne VL,Fodero-Tavoletti MT,Masters CL,Rowe CC.Tau imaging:early progress and future directions.Lancet Neurol.2015;14:114-24.
- [0022] 非专利文献11:Rowe CC and Villemagne VL Brain amyloid imaging.J Nucl Med.2011;52:1733-40.

## 发明内容

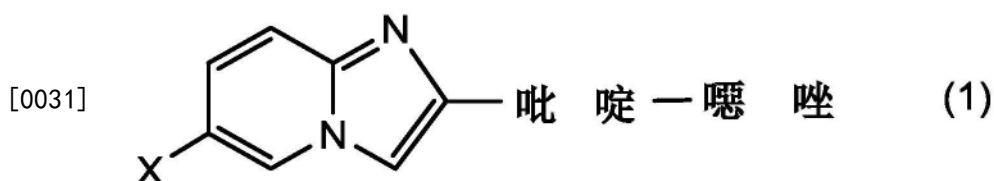
- [0023] 发明所要解决的技术问题
- [0024] 本发明的课题在于提供一种同时具有tau蛋白亲和性和淀粉样蛋白亲和性的放射性核素标记化合物。
- [0025] 本发明的课题还在于提供一种含有放射性核素标记化合物的用于tau蛋白和/或淀粉样蛋白的图像化的显影剂。
- [0026] 本发明的课题还在于提供一种含有放射性核素标记化合物的用于因tau蛋白和/或淀粉样蛋白的聚集而引起的疾病的图像诊断的放射性医药。

[0027] 用于解决问题的技术手段

[0028] 因此,本发明的发明人对同时具有tau蛋白亲和性和淀粉样蛋白亲和性的化合物进行了研究,结果发现,公开了具有淀粉样蛋白亲和性的化合物的国际公开第2007/63946号中记载的化合物中,下述通式(1)所示的化合物也具备tau蛋白亲和性,作为用于tau蛋白和/或淀粉样蛋白的图像化的显影剂、以及用于因tau蛋白和/或淀粉样蛋白的聚集而引起的疾病的图像诊断的放射性医药是有用的,从而完成了本发明。

[0029] 即,本发明提供以下的[1]~[21]。

[0030] [1]一种下述通式(1)所示的放射性核素标记化合物或其盐。

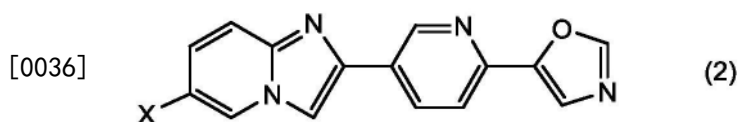


[0032] (式中,X表示放射性碘原子、 $^{18}\text{F}$ 或 $^{11}\text{CH}_3$ ,

[0033] 吡啶和咪唑利用碳原子结合,

[0034] 吡啶利用碳原子与咪唑并吡啶结合。)

[0035] [2]根据[1]所述的放射性核素标记化合物或其盐,其由下述通式(2)表示。



[0037] (式中,X表示放射性碘原子、 $^{18}\text{F}$ 或 $^{11}\text{CH}_3$ 。)

[0038] [3]根据[1]或[2]所述的放射性核素标记化合物或其盐,其中,X为 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 或 $^{131}\text{I}$ 。

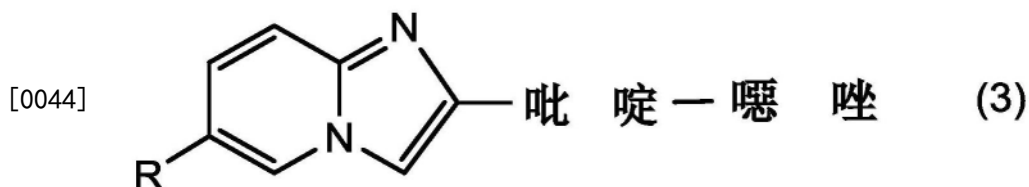
[0039] [4]一种显影剂,其含有[1]~[3]中任一项所述的放射性核素标记化合物或其盐,上述显影剂用于tau蛋白和/或淀粉样蛋白的图像化。

[0040] [5]一种显影剂,其含有[1]~[3]中任一项所述的放射性核素标记化合物或其盐,上述显影剂用于tau蛋白的图像化。

[0041] [6]一种放射性医药,其含有[1]~[3]中任一项所述的放射性核素标记化合物或其盐,上述放射性医药用于因tau蛋白和/或淀粉样蛋白的聚集而引起的疾病的图像诊断。

[0042] [7]一种放射性医药,其含有[1]~[3]中任一项所述的放射性核素标记化合物或其盐,上述放射性医药用于因tau蛋白的聚集而引起的疾病的图像诊断。

[0043] [8]一种下述通式(3)所示的化合物或其盐。

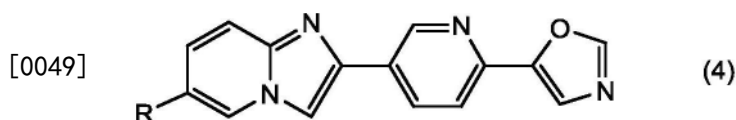


[0045] (式中,R表示三烷基锡烷基,

[0046] 吡啶和咪唑利用碳原子结合,

[0047] 吡啶利用碳原子与咪唑并吡啶结合。)

[0048] [9]根据[8]所述的化合物或其盐,其由下述通式(4)表示。



[0050] (式中,R表示三烷基锡烷基。)

[0051] [10][1]~[3]中任一项所述的放射性核素标记化合物或其盐用于制造tau蛋白和/或淀粉样蛋白的图像化所使用的显影剂的用途。

[0052] [11][1]~[3]中任一项所述的放射性核素标记化合物或其盐用于制造tau蛋白的图像化所使用的显影剂的用途。

[0053] [12][1]~[3]中任一项所述的放射性核素标记化合物或其盐用于制造因tau蛋白和/或淀粉样蛋白的聚集而引起的疾病的图像诊断所使用的放射性医药的用途。

[0054] [13][1]~[3]中任一项所述的放射性核素标记化合物或其盐用于制造因tau蛋白的聚集而引起的疾病的图像诊断所使用的放射性医药的用途。

[0055] [14]如[1]~[3]中任一项所述的放射性核素标记化合物或其盐,其用于tau蛋白和/或淀粉样蛋白的图像化。

[0056] [15]如[1]~[3]中任一项所述的放射性核素标记化合物或其盐,其用于tau蛋白的图像化。

[0057] [16]如[1]~[3]中任一项所述的放射性核素标记化合物或其盐,其用于因tau蛋白和/或淀粉样蛋白的聚集而引起的疾病的图像诊断。

[0058] [17]如[1]~[3]中任一项所述的放射性核素标记化合物或其盐,其用于因tau蛋白的聚集而引起的疾病的图像诊断。

[0059] [18]一种tau蛋白和/或淀粉样蛋白的图像化方法,给予[1]~[3]中任一项所述的放射性核素标记化合物或其盐。

[0060] [19]一种tau蛋白的图像化方法,给予[1]~[3]中任一项所述的放射性核素标记化合物或其盐。

[0061] [20]一种因tau蛋白和/或淀粉样蛋白的聚集而引起的疾病的图像诊断方法,给予[1]~[3]中任一项所述的放射性核素标记化合物或其盐。

[0062] [21]一种因tau蛋白的聚集而引起的疾病的图像诊断方法,给予[1]~[3]中任一项所述的放射性核素标记化合物或其盐。

[0063] 发明效果

[0064] 通式(1)所示的放射性核素标记化合物或其盐(本发明化合物(1))具有对于tau蛋白和淀粉样蛋白的亲合性。因此,本发明化合物(1)作为用于tau蛋白和/或淀粉样蛋白的图像化的显影剂是有用的。另外,本发明化合物(1)作为用于因tau蛋白和/或淀粉样蛋白的聚集而引起的疾病的图像诊断的放射性医药是有用的。

## 附图说明

[0065] 图1表示使用进行性核上性麻痹(PSP)患者解剖检查脑组织切片的、<sup>125</sup>I-DRK092N和<sup>11</sup>C-PiB的离体结合试验以及显示该患者脑内的磷酸化tau蛋白和淀粉样蛋白的蓄积的免疫染色图像。

[0066] 图2表示使用健康人(HC)、阿尔茨海默型认知障碍症(AD)患者和淀粉样前体蛋白

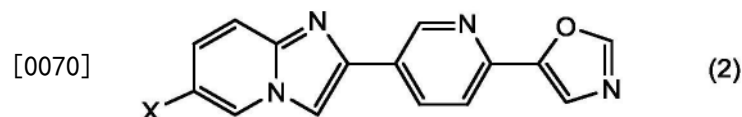
强制表达 (APP-Tg) 小鼠的解剖检查脑组织切片的、 $^{125}\text{I}$ -DRK092N 和  $^{11}\text{C}$ -PiB 的离体结合试验结果。

### 具体实施方式

[0067] 以下,详细地说明本发明。

[0068] 通式 (1) 中, X 表示放射性碘原子、 $^{18}\text{F}$  或  $^{11}\text{CH}_3$ 。即, 本发明化合物 (1) 是 X 为放射性核素的放射性核素标记化合物。放射性碘原子表示碘的放射性同位素, 优选为  $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$  或  $^{131}\text{I}$ , 更优选  $^{123}\text{I}$ 。

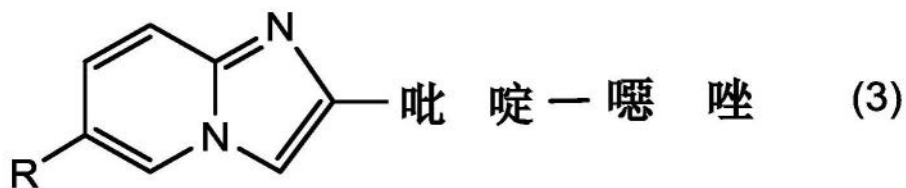
[0069] 通式 (1) 中, 吡啶和噁唑利用碳原子结合, 吡啶利用碳原子与咪唑并吡啶结合。吡啶上的咪唑并吡啶和噁唑可以为邻位、间位或对位的任一种, 优选对位。吡啶与咪唑并吡啶的结合可以为吡啶的 2、3、5 或 6 位的任一种, 优选 5 位。另外, 吡啶与噁唑的结合可以为吡啶的 2、3、5 或 6 位的任一种, 可以为噁唑的 2、4 或 5 位的任一种, 优选吡啶的 2 位与噁唑的 5 位。因此, 特别优选以下的通式 (2) 的结构。



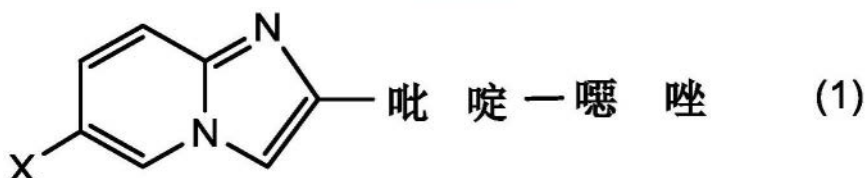
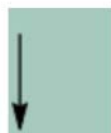
[0071] (式中, X 表示放射性碘原子、 $^{18}\text{F}$  或  $^{11}\text{CH}_3$ 。)

[0072] 本发明化合物 (1) 可以形成盐, 作为这样的盐, 可以列举通常已知的氨基酸等的碱性基团上的盐。作为碱性基团上的盐, 可以列举例如: 与盐酸、氢溴酸、硝酸和硫酸等无机酸的盐; 与甲酸、乙酸、柠檬酸、草酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、苹果酸、酒石酸、天冬氨酸、三氯乙酸和三氟乙酸等有机羧酸的盐; 以及与甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、均三甲苯磺酸和萘磺酸等磺酸的盐。

[0073] 本发明的放射性核素标记化合物 (1) 可以按照国际公开第 2007/063946 号中记载的方法来合成。通式 (1) 所示的放射性核素标记化合物可以通过将通式 (3) 所示的化合物用作标记前体进行放射性核素标记反应而得到。



[0074]



[0075] (式中, R 表示三烷基锡烷基, X、吡啶和噁唑同上。)

[0076] 通式 (3) 中, 作为 R 所示的三烷基锡烷基, 可以列举三 ( $\text{C}_{1-4}$  烷基) 锡烷基, 更优选三丁基锡烷基或三甲基锡烷基, 特别优选三丁基锡烷基。在此, 作为  $\text{C}_{1-4}$  烷基, 可以列举甲基、



乙基、正丙基、正丁基。

[0077] 放射性核素标记反应例如可以通过在对甲苯磺酰氯胺钠等氧化剂的存在下使放射性碘化钠与通式 (3) 所示的化合物反应来进行。

[0078] 本发明的显影剂或放射性医药可以制成含有缓冲剂以使通式 (1) 的放射性核素标记化合物达到适当的pH的制剂,也可以制成溶解于水、生理食盐液中的制剂。为了抑制因放射线而引起的放射性核素标记化合物的分解,可以在制剂中适当配合稳定化剂。

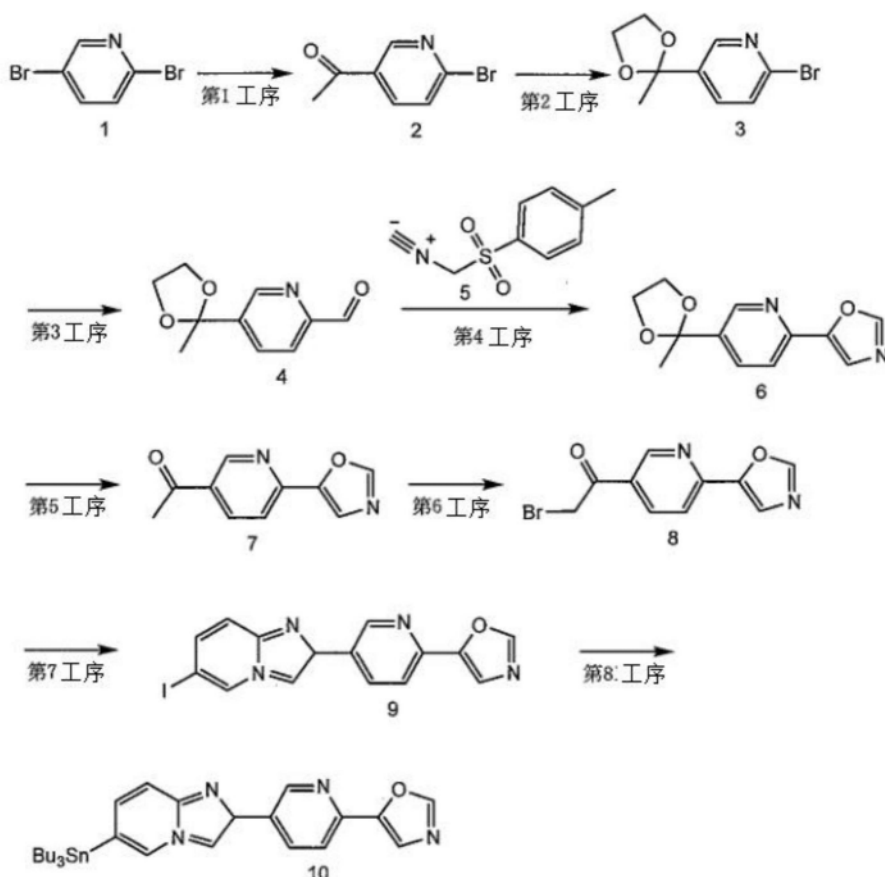
[0079] 本发明的放射性核素标记化合物对于tau蛋白和淀粉样蛋白具有亲和性,因此,作为将脑内的tau蛋白和/或淀粉样蛋白图像化的化合物是有用的。即,本发明的放射性核素标记化合物作为tau蛋白和/或淀粉样蛋白的显影剂是有用的。因此,如果使用本发明的放射性核素标记化合物,能够进行tau蛋白和/或淀粉样蛋白的聚集在脑中蓄积的疾病的图像诊断。作为tau蛋白和/或淀粉样蛋白的聚集在脑中蓄积的疾病,可以列举例如包括AD、MCI、DLB、CBD、PSP、PiD、AGD的FTLD-tau或SD-NFT,作为tau蛋白的聚集在脑中蓄积的疾病,例如可以列举包括CBD、PSP、PiD、AGD的FTLD-tau或SD-NFT。

[0080] 实施例

[0081] 下面,列举实施例,进一步详细地说明本发明,但本发明并不限于这些实施例。

[0082] 实施例1:DRK092N标记前体(化合物10)的合成

[0083] 化合物10按照下述所示的方案合成。



[0085] 实施例1-1:化合物2的合成

[0086] 在氩气氛下,将50.9g的化合物1的二乙基醚溶液848mL冷却,在-62℃以下耗时30分钟滴加1.64mol/L的n-BuLi己烷溶液131mL。在该温度下搅拌30分钟后,耗时10分钟滴加

21.5g的脱水N,N-二甲基乙酰胺。加入氯化铵水溶液,在室温搅拌2天。利用乙酸乙酯萃取,利用无水硫酸镁对有机层进行干燥后,在减压下浓缩。不进行更多的精制,化合物2直接用于以下的反应。

[0087] 实施例1-2:化合物3的合成

[0088] 在化合物2的甲苯溶液830mL中加入40.0g的1,2-乙二醇和12.3g的对甲苯磺酸一水合物,除去生成的水并回流20小时。冷却后,加入碳酸钠水溶液,加入少量的乙酸乙酯进行萃取。对得到的有机层进行水洗,利用无水硫酸镁进行干燥后,在减压下浓缩。

[0089] 利用硅胶柱色谱法(流动相:庚烷/乙酸乙酯=9/1~7/3)对浓缩残渣进行精制,从而得到24.3g的化合物3(收率46%)。

[0090]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.48 (1H, s), 7.63 (1H, dd,  $J=8.2, 4.1\text{Hz}$ ), 7.45 (1H, dd,  $J=8.2, 4.1\text{Hz}$ ), 4.08-4.05 (2H, m), 3.81-3.75 (2H, m), 1.67 (3H, s)。

[0091] 实施例1-3:化合物4的合成

[0092] 在氩气氛下,将24.2g的化合物3的二乙基醚溶液519mL冷却,在 $-68^\circ\text{C}$ 以下耗时30分钟滴加1.64mol/L的n-BuLi己烷溶液60.5mL。在该温度下搅拌30分钟后,耗时15分钟滴加脱水DMF18.8g。加入碳酸氢钠水溶液,搅拌至达到室温。利用乙酸乙酯萃取,利用无水硫酸镁对有机层进行干燥后,在减压下浓缩。利用硅胶柱色谱法(流动相:庚烷/乙酸乙酯=90/10~85/15)对浓缩残渣进行精制,得到8.71g的化合物4(收率45%)。

[0093]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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)。

[0094] 实施例1-4:化合物6的合成

[0095] 在氩气氛下,在8.50g的化合物4的二乙基醚溶液315mL中加入21.6g的化合物5和15.2g的碳酸钾,搅拌2.5小时。将反应混合物在减压下浓缩后,加入水,利用乙酸乙酯萃取。利用无水硫酸镁对有机层进行干燥后,在减压下浓缩。利用硅胶柱色谱法(第一次,流动相:仅乙酸乙酯,第二次,流动相:甲苯~乙酸乙酯)对浓缩残渣进行精制,得到9.35g的化合物6(收率91%)。

[0096]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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)。

[0097] 实施例1-5:化合物7的合成

[0098] 在9.25g的化合物6的THF溶液50mL中加入1mol/L盐酸50mL,在 $50^\circ\text{C}$ 搅拌1小时。冷却后,加入饱和碳酸氢钠水溶液,利用乙酸乙酯萃取。利用无水硫酸镁对有机层进行干燥后,在减压下浓缩。利用硅胶柱色谱法(流动相:乙酸乙酯)对浓缩残渣进行精制,得到3.20g的化合物7(收率42%)。

[0099]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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)。

[0100] 实施例1-6:化合物8的合成

[0101] 在3.10g的化合物7的二氯甲烷溶液65mL中加入9.50g的三乙胺,接着,在 $0^\circ\text{C}$ 加入5.04g的溴三甲基硅烷。在 $0^\circ\text{C}$ 搅拌30分钟后,在室温搅拌18小时。追加2.20g的溴三甲基硅烷,搅拌30分钟,再追加2.04g的三甲基硅烷,搅拌30分钟。在反应溶液中加入水,利用氯仿

萃取后,利用无水硫酸镁对有机层进行干燥后,在减压下浓缩。在浓缩残渣中加入45mL的THF,在冰冷下加入2.93g的N-溴琥珀酰亚胺,在室温搅拌1小时。将反应溶液在减压下浓缩,利用硅胶色谱法(流动相:庚烷/乙酸乙酯=2/1~4/3)对浓缩残渣进行精制,由此得到1.92g的化合物8(收率43%)。

[0102]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.22-9.21 (1H, m), 8.36 (1H, dd,  $J=8.2, 2.3\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.80 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 4.43 (2H, s)。

[0103] 实施例1-7: 化合物9的合成

[0104] 在1.88g的化合物8的乙腈溶液15mL中加入1.55g的2-氨基-5-碘吡啶,回流2小时。冷却后进行过滤,利用乙腈清洗固体。利用混合溶液(水15mL、甲醇15mL、饱和碳酸氢钠水溶液7.5mL)将粗精制物悬浮搅拌,并进行过滤。利用水和甲醇、乙酸乙酯清洗粗精制物,得到1.89g的化合物9(收率69%)。

[0105]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.22-9.21 (1H, m), 8.96-8.97 (1H, m), 8.57 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.43 (1H, dd,  $J=8.2, 1.8\text{Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 7.49 (2H, s)。

[0106] 实施例1-8: 化合物10的合成

[0107] 在氩气氛下,在0.33g的化合物9的1,4-二噁烷溶液16.5mL中加入三乙胺1.65mL和0.99g的双(三丁基锡)、49.1mg的四(三苯基膦)钯(0),在100℃搅拌16小时。将反应溶液在减压下浓缩,利用硅胶色谱法(流动相:庚烷/乙酸乙酯=4/1~3/2)对浓缩残渣进行精制,由此得到0.14g的化合物10(收率30%)。

[0108]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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,  $J=7.3\text{Hz}$ )。

[0109] (实施例2)  $^{125}\text{I}$ 标记化合物9 ( $^{125}\text{I}$ -DRK092N)的合成

[0110] 将化合物10用作标记前体,制备 $^{125}\text{I}$ 标记化合物9。

[0111] 在1.0mg/mL的化合物10的甲醇溶液60 $\mu\text{L}$ 、0.3M磷酸缓冲液(pH5.5)210 $\mu\text{L}$ 、 $^{125}\text{I}$ 碘化钠溶液(333MBq)25 $\mu\text{L}$ 的混合溶液中添加0.1mg/mL的对甲苯磺酰氯胺钠(Sodium p-toluenesulfonylchloramide)水溶液60 $\mu\text{L}$ 。在室温放置2分钟后,添加2.0mg/mL的焦亚硫酸钠水溶液300 $\mu\text{L}$ ,使反应结束。使用逆相柱(SHISEIDO CAPCELLPAK C18 UG120、6.0 $\times$ 150mm)、以50%甲醇水溶液的流动相对反应混合物进行分离精制。将得到的HPLC分取液通入固相萃取柱(Sep-Pak LightC18),利用乙醇萃取保持的标记化合物。适量地添加乙醇和50mmol/L抗坏血酸水溶液使得最终得到37MBq/mL的5.0mmol/L抗坏血酸/90%乙醇水溶液的组成,制备目的物的溶液。使用TLC(展开溶剂:95%甲醇水溶液、逆相硅胶板:Whatman、KC18F)分析放射化学的纯度,结果为96%。

[0112] (实施例3) 正常小鼠体内分布试验

[0113] 利用生理食盐水将实施例2中得到的 $^{125}\text{I}$ -DRK092N稀释,对1组4~5只的8周龄FVB小鼠(雄25~30g)从尾静脉每1只给药200 $\mu\text{L}$ (108.4kBq),在2、10、30、60分钟后断头、采血,其后取出器官,称量湿重量,利用 $\gamma$ 计数器(PerkinElmer Wallac Wizard 3"1480)测定放射活性。将结果示于表1。表1中示出血液、各器官的放射活性(每单位重量给药量的百分比(每g组织的注射剂量的百分比,% of injection dose/g tissue、1mL血液视为1g)、仅甲状腺给药量的百分比(注射剂量的百分比,% of injection dose))的Mean $\pm$ SD。

[0114] 【表1】

[0115] 正常小鼠  $^{125}\text{I}$ -DRK092N的体内分布

器官	% ID/g 组织 (Mean $\pm$ SD)			
	2 min	10 min	30 min	60 min
血液	3.24 $\pm$ 1.23	2.52 $\pm$ 1.55	1.67 $\pm$ 0.71	1.53 $\pm$ 0.94
脑	6.73 $\pm$ 3.28	1.17 $\pm$ 0.45	0.29 $\pm$ 0.09	0.15 $\pm$ 0.03
心脏	4.56 $\pm$ 1.55	1.51 $\pm$ 0.45	0.79 $\pm$ 0.17	0.62 $\pm$ 0.14
肺	9.34 $\pm$ 3.02	4.12 $\pm$ 1.04	2.41 $\pm$ 0.54	2.01 $\pm$ 0.32
肝脏	13.2 $\pm$ 3.85	18.1 $\pm$ 3.34	10.4 $\pm$ 4.04	5.66 $\pm$ 0.69
脾脏	6.62 $\pm$ 2.73	2.54 $\pm$ 0.33	1.50 $\pm$ 0.23	1.24 $\pm$ 0.43
肾脏	29.2 $\pm$ 13.8	14.3 $\pm$ 8.20	7.16 $\pm$ 3.95	5.05 $\pm$ 3.38
胰腺	3.79 $\pm$ 1.32	2.31 $\pm$ 0.49	1.18 $\pm$ 0.27	0.87 $\pm$ 0.23
器官	% ID (Mean $\pm$ SD)			
	2 min	10 min	30 min	60 min
甲状腺	0.23 $\pm$ 0.05	0.11 $\pm$ 0.01	0.18 $\pm$ 0.02	0.22 $\pm$ 0.04

[0117]  $^{125}\text{I}$ -DRK092N显示高的脑转移性,可以确认其后来自脑的迅速的排出。

[0118] (实施例4) 使用进行性核上性麻痹 (PSP) 患者解剖检查脑组织切片的离体结合试验

[0119] 4-1:体外放射自显影(In vitro autoradiography)

[0120] 由实施了未固定冻结的PSP患者死后脑制作20 $\mu\text{m}$ 厚的脑切片。利用PBS将实施例2中得到的 $^{125}\text{I}$ -DRK092N稀释成0.5nM,制成培养液。将脑切片浸渍在培养液中,静置1小时。之后,利用PBS清洗2分钟 $\times$ 2次。在显影板(富士胶片株式会社生产MS2025E)中密合2小时,利用生物显影分析仪(富士胶片株式会社生产BAS5000)进行图像的读取以及定量分析。另外,使用 $^{11}\text{C}$ -PiB(淀粉样蛋白显影药剂的金标准、培养液浓度1nM),进行同样的实验。

[0121] 4-2:免疫染色

[0122] 淀粉样蛋白和磷酸化tau蛋白的染色利用抗A $\beta$  (6E10、Signet Laboratories公司)抗体和抗磷酸化tau蛋白(AT8,Thermo Scientific公司)抗体来进行。将体外放射自显影中使用的脑切片在4%多聚甲醛液(PFA)中固定一夜,利用PBS清洗残留4%PFA。淀粉样蛋白染色用切片进行甲酸(2分钟)处理,磷酸化tau蛋白染色用切片进行高压釜(柠檬酸缓冲剂(0.01M柠檬酸钠:0.01M柠檬酸=5:1)、121 $^{\circ}\text{C}$ 、5分钟)处理,之后,用流水清洗5分钟,在全部脑切片上滴加TSA封闭缓冲剂(Perkin Elmer公司TSA Fluorescein System,NEL70000),静置1小时后,滴加含有一次抗体(6E10,1:1000;AT8,1:1000)的封闭缓冲剂,静置一夜。弃去一次抗体,利用PBS重复5分钟的清洗3次。滴加含有二次抗体(具有Alexa-488荧光色素)的

TSA封闭溶液,再静置1小时。其后,利用TSA增敏试剂盒(Perkin Elmer公司TSA Fluorescein System,NEL70000)使荧光信号扩大,利用VECTASHILD封片剂(H-1000,Vector Laboratories Inc.)封闭,进行显微镜观察。

[0123] 4-3:结果

[0124] 将结果示于图1。图1-a、1-b分别为使用了 $^{125}\text{I}$ -DRK092N和 $^{11}\text{C}$ -PiB的PSP患者脑的放射自显影图。图1-c、1-d分别为同一PSP患者脑的磷酸化tau蛋白(AT8)和淀粉样蛋白(6E10)的染色图像。皮质部中的 $^{125}\text{I}$ -DRK092N结合明显比白质部(WM)丰富,与磷酸化tau蛋白的分布充分一致。在该PSP患者脑切片中,没有看到淀粉样蛋白蓄积, $^{11}\text{C}$ -PiB结合也与该结果一致,表明图1-a所示的 $^{125}\text{I}$ -DRK092N特异性结合全部源自tau蛋白聚集体。

[0125] (实施例5)使用AD患者解剖检查脑组织切片的离体结合试验

[0126] 由实施了未固定冻结的非AD的人(HC,健康对照组,healthy control)、AD患者以及具有淀粉样蛋白蓄积的淀粉样前体蛋白(APP)强制表达小鼠(APP-Tg,Tg2576,24个月龄)的死后脑以20 $\mu\text{m}$ 厚制作切片,按照与实施例4同样的方式进行 $^{125}\text{I}$ -DRK092N和 $^{11}\text{C}$ -PiB的体外放射自显影。

[0127] 将结果示于图2。上段为同一HC的脑中的 $^{125}\text{I}$ -DRK092N(左、中)和 $^{11}\text{C}$ -PiB(右)的放射自显影,中段为同一AD患者脑中的 $^{125}\text{I}$ -DRK092N(左、中)和 $^{11}\text{C}$ -PiB(右)的放射自显影,下段为APP-Tg脑中的 $^{125}\text{I}$ -DRK092N的放射自显影。就人脑(HC和AD)而言,通常情况下在AD患者的脑中在AD病理丰富的皮质(白实线)设定感兴趣区,就APP-Tg小鼠而言,在淀粉样蛋白的蓄积丰富的皮质(白实线)和没有淀粉样蛋白蓄积的丘脑(黑实线)设定感兴趣区,求出这些区域中的每单位面积的放射活性(解析软件:Multi Gauge V2.2)。结果,AD患者与HC的皮质中的每单位面积的放射活性之比高达约2.1,表明可以利用进行了放射标记的DRK092N检测AD病理。另一方面,在APP-Tg中,颞叶皮质与丘脑的每单位面积的放射活性之比高达约2.1。由此可知DRK092N也与淀粉样蛋白特异性地结合。

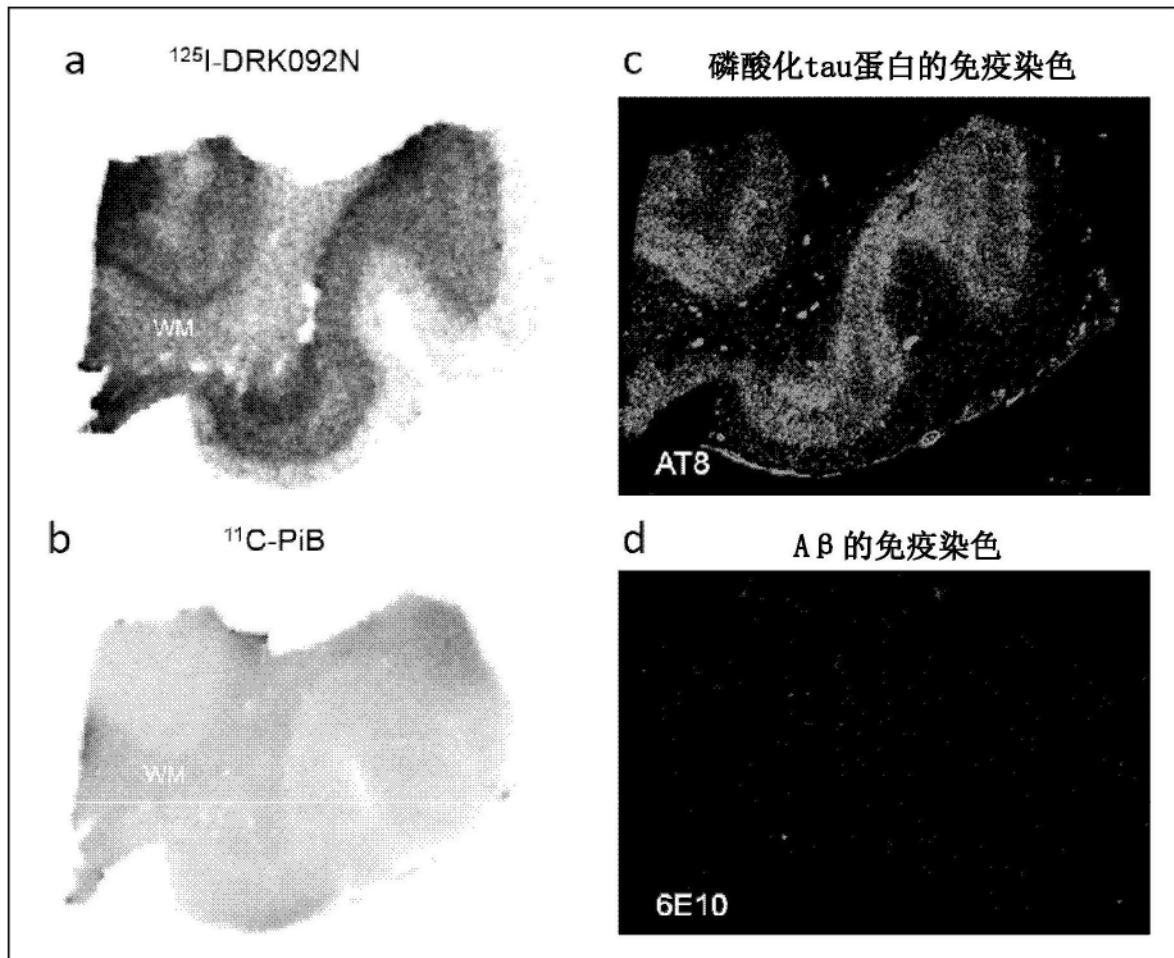


图1

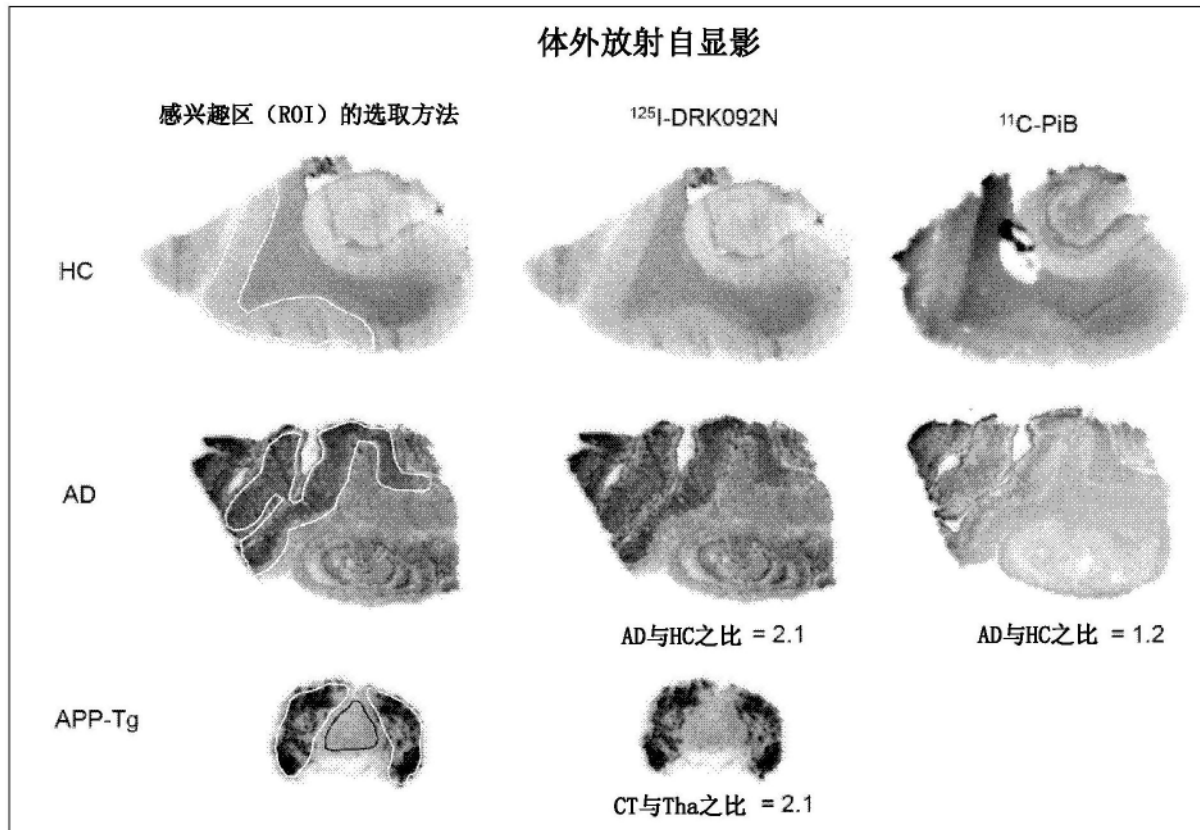


图2