

(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
2018年9月13日(13.09.2018)



(10) 国際公開番号

WO 2018/164184 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 263/54 (2006.01) A61K 51/04 (2006.01)
A61B 5/055 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
A61K 49/10 (2006.01)

[JP/JP]; 〒5202192 滋賀県大津市瀬田月輪町 Shiga (JP). 大塚製薬株式会社 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒1018535 東京都千代田区神田司町2丁目9番地 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2018/008773

(22) 国際出願日: 2018年3月7日(07.03.2018)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

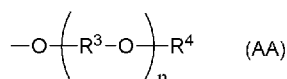
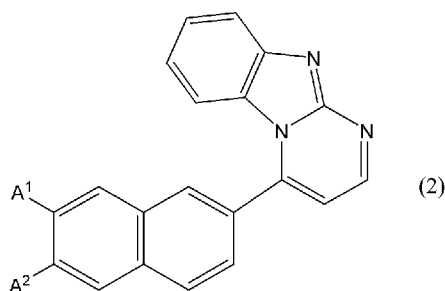
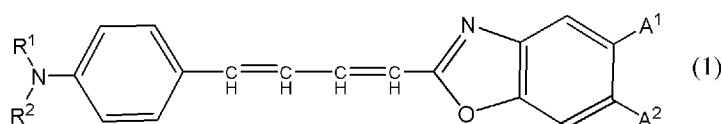
(30) 優先権データ:
特願 2017-046350 2017年3月10日(10.03.2017) JP

(71) 出願人: 国立大学法人滋賀医科大学
(NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION
SHIGA UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCE)

(72) 発明者: 遠山 育夫 (TOOYAMA, Ikuo);
〒5202192 滋賀県大津市瀬田月輪町 国立大学法人滋賀医科大学内 Shiga (JP). 柳沢 大治郎 (YANAGISAWA, Daijiro); 〒5202192 滋賀県大津市瀬田月輪町 国立大学法人滋賀医科大学内 Shiga (JP). 田口 弘康 (TAGUCHI, Hiroyasu); 〒5202192 滋賀県大津市瀬田月輪町 国立大学法人滋賀医科大学内 Shiga (JP). 曾我部 孝行 (SOGABE, Takayuki); 〒5400021 大阪府大阪市中央区大手通3-2-27 大塚製薬株式会

(54) Title: DIAGNOSTIC IMAGING AGENT AND EXTRACORPOREAL DIAGNOSTIC AGENT FOR INTRACTABLE NEUROLOGICAL DISEASES

(54) 発明の名称: 神経難病の画像診断薬及び体外診断薬



(57) Abstract: Disclosed is a compound selected from among aniline derivatives represented by formula (1) and naphthalene derivatives represented by formula (2), or a salt thereof. (In the formulae, each of R¹ and R² independently represents a hydrogen atom or an alkyl group; and one of A¹ and A² represents a hydrogen atom, while the other represents a fluorine atom-substituted or unsubstituted alkoxy group or a group represented by formula (AA). In formula (AA), R³ represents a fluorine atom-substituted or unsubstituted ethylene group; R⁴ represents a fluorine atom-substituted or unsubstituted ethyl group; and n represents an integer of 1-10. In cases where n

社内 Osaka (JP). 白井 伸明(SHIRAI, Nobuaki);
〒5203004 滋賀県栗東市上砥山 2 3 2 滋賀
県工業技術総合センター内 Shiga (JP). 平
尾 浩一(HIRAO, Koichi); 〒5260024 滋賀県長
浜市三ツ矢元町 2 7 - 3 9 滋賀県東北部
工業技術センター内 Shiga (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人三枝国際特許事務所(SAEGUSA & PARTNERS); 〒5410045 大阪府大阪府中央区道修町 1 - 7 - 1 北浜 T N K ビル Osaka (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, 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).

添付公開書類:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

represents an integer of 2 or more, the R^3 moieties may be the same as or different from each other.)

(57) 要約: 開示されているのは、式(1)で表されるアニリン誘導体及び式(2)で表されるナフタレン誘導体から選択される化合物又はその塩である。(式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に水素原子又はアルキルを示す。 A^1 及び A^2 のいずれか一方は水素原子を示し、他方はフッ素原子置換又は未置換のアルコキシ又は(AA)を示す。ここで、 R^3 はフッ素原子置換又は未置換のエチレン基を示し、 R^4 はフッ素原子置換又は未置換のエチルを示し、nは1~10の整数を示す。nが2以上の整数を示す場合、 R^3 は同一であっても、異なってもよい。)

明 細 書

発明の名称：神経難病の画像診断薬及び体外診断薬

技術分野

[0001] 本発明は、タウオパチーの画像診断薬及び体外診断薬、特に、アルツハイマー病の診断に有用な新規化合物及びその塩に関する。

背景技術

[0002] アルツハイマー病は、初老期から老年期に起こる進行性の認知症を特徴とする疾患であり、現在、国内の患者数は460万人以上と言われている。さらに今後、人口の高齢化に伴いその数は確実に増加すると予想される。アルツハイマー病の研究の進歩により、根本的治療薬開発が精力的に進められている。これらの新規薬剤を用いてアルツハイマー病治療を行うためには、アルツハイマー病を早期に且つ正確に診断する非侵襲的方法が不可欠である。

[0003] アルツハイマー病の臨床症状は、記憶障害、高次脳機能障害(失語、失行、失認、構成失行)等である。その症状は他の認知症疾患でも共通して見られることが多く、臨床症状だけでアルツハイマー病と確定診断することは極めて困難である。

[0004] 一方、アルツハイマー病の特徴的な病理組織所見としては、老人斑及び神経原線維変化がある。前者の主構成成分は β シート構造をとったアミロイド β 蛋白であり、後者のそれは過剰リン酸化されたタウ蛋白である。アルツハイマー病においては臨床症状が発症するかなり前から、脳内では凝集したアミロイド β 蛋白の蓄積等の上記病理的組織変化が始まっていることが知られている。

[0005] このような観点から、近年、脳内アミロイド β 蛋白に選択的に結合するポジトロン断層撮影法(PET)及びシングルフォトン断層撮影法(SPECT)用の放射性造影剤の研究が進められている。しかしながら、それらは、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 等の放射性核種を用いるため放射線障害による副作用が懸念されるとともに、近くにサイクロトロン施設を併設する必要がある、試薬の価格も極めて高

価であることが問題になっている。そのため、放射性核種を用いない診断方法が望まれている。

[0006] 放射性核種を用いない診断方法の一つとして核磁気共鳴イメージング法(MRI)がある。これまで、フッ素核磁気共鳴画像法(フッ素MR画像法)を用いて老人斑の画像化に成功したことが、本発明者ら及び理化学研究所のグループから報告されている(特許文献1～5、非特許文献1)。

[0007] タウ蛋白の異常な沈着が見られる疾患はタウオパチー(tauopathy)と称される。過剰リン酸化されたタウ蛋白の蓄積は、アミロイド β 蛋白の蓄積よりは遅れて生じてくると考えられているが、神経原線維変化はアミロイド β 蛋白の蓄積と比べて疾患の重症度と密接に関連していると考えられている。

[0008] そこで、タウ蛋白に結合するPET及びSPECT用の放射性造影剤の研究が進められており、そのような造影剤としては、例えば、特許文献6～9で報告されている。放射性核種には前述するような問題が存在しているが、今までMRIを用いて神経原線維変化の画像化に成功したことの報告はなされていない。

先行技術文献

特許文献

- [0009] 特許文献1：国際公開第2005/042461号
特許文献2：国際公開第2007/111179号
特許文献3：日本国特開2009-67762号公報
特許文献4：国際公開第2010/098502号
特許文献5：国際公開第2014/109296号
特許文献6：国際公開第2004/054978号
特許文献7：国際公開第2005/016888号
特許文献8：国際公開第2012/057312号
特許文献9：国際公開第2014/097474号

非特許文献

- [0010] 非特許文献1：Higuchi M, Iwata N, Matsuba Y, Sato K, Sasamoto K, Saido T: ^{19}F and ^1H MRI detection of amyloid β plaques in vivo, Nature Neu

roscience, 8(4), 527-533, 2005.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

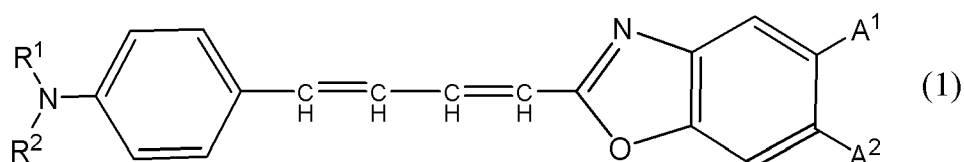
[0011] 本発明の目的は、タウオパチーのMRI診断用造影剤として好適な、タウ蛋白に対する高い結合特異性と高い検出感度とを併せ持つ物質を提供することにある。

課題を解決するための手段

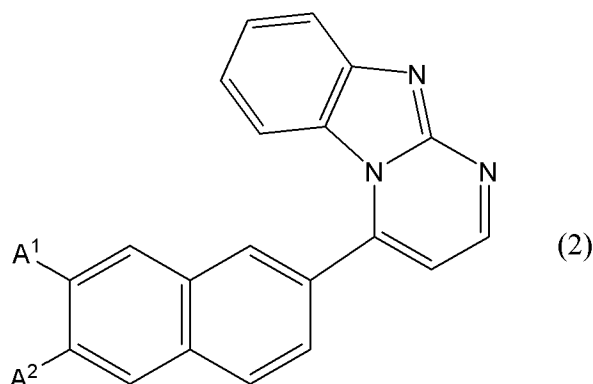
[0012] 本発明者は、上記目的を達成すべく鋭意研究を重ねた結果、一定の化学構造の化合物がタウ蛋白に対する高い結合特異性を持ち、該化合物を造影剤とすることでMRIにより神経原線維変化を画像化できることを見出した。

[0013] すなわち、本発明は、式（１）で表されるアニリン誘導体及び式（２）で表されるナフタレン誘導体から選択される化合物又はその塩に関する。

[0014] [化1]



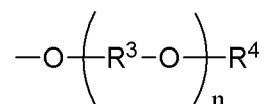
[0015] [化2]



[0016] （式中、R¹及びR²はそれぞれ独立に水素原子又はアルキルを示す。

A¹及びA²のいずれか一方は水素原子を示し、他方はフッ素原子置換又は未置換のアルコキシ又は

[0017] [化3]



[0018] を示す。ここで、R³はフッ素原子置換又は未置換のエチレンを示し、R⁴はフッ素原子置換又は未置換のエチルを示し、nは1～10の整数を示す。nが2以上の整数を示す場合、R³は同一であっても、異なってもよい。）

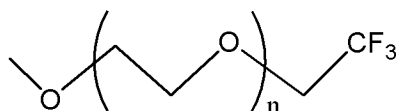
[0019] また、本発明は、式（１）のアニリン誘導体及び式（２）で表されるナフタレン誘導体から選択される化合物又はその塩を有効成分とするタウオパチーのMRI用画像診断薬、PET用画像診断薬、及び体外診断薬に関する。

[0020] R¹及びR²のアルキル基としては、直鎖又は分枝鎖状のC₁～₆アルキルであればよく、その具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチルなどが挙げられ、直鎖又は分枝鎖状のC₁～₃アルキルが好ましい。

[0021] A¹及びA²のアルコキシ基としては、直鎖又は分枝鎖状のC₁～₁₀アルコキシであればよく、その具体例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられ、直鎖又は分枝鎖状のC₁～₆アルコキシが好ましい。

[0022] A¹及びA²は、好ましくは、いずれか一方が水素原子であり、他方が

[0023] [化4]



[0024] である。

[0025] nは1～10の整数であり、好ましくは5～8の整数であり、より好ましくは5又は6であり、更に好ましくは検出精度の点から6である。

[0026] 式（１）のアニリン誘導体の二重結合における幾何異性体としては、シス体及びトランス体のいずれも包含される。

[0027] 式（１）のアニリン誘導体及び式（２）のナフタレン誘導体は、標識化さ

れたものであることが好ましい。標識としては、蛍光物質、放射性核種などが挙げられ、好ましくは、放射性核種である。放射性核種としては、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 、 ^{62}Cu 、 ^{68}Ga 、 ^{76}Br 等の陽電子放出核種を用いることによりPET用画像診断薬として使用できる。この中でも特に ^{18}F が好ましい。放射性核種での式（１）のアニリン誘導体及び式（２）のナフタレン誘導体の標識位置は、化合物中のいずれの位置にすることもできる。また、化合物中の水素を陽電子放出核種で置換することもできる。

[0028] 一般的には、上記核種はサイクロトロン又はジェネレーターと呼ばれる装置により産生される。当業者であれば、産生核種に応じた産生方法及び装置が適宜選択可能である。これらの放射線核種で標識された化合物の製造方法は当該分野においてよく知られている。代表的な方法としては、化学合成法、同位体交換法及び生合成法がある。

[0029] 式（１）のアニリン誘導体及び式（２）のナフタレン誘導体の塩としては、医薬上許容される塩であればよく、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの鉱酸塩；酒石酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、グリコール酸塩、琥珀酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩などの有機酸塩などが挙げられる。また、これらの塩の中で結晶水を持つものもある。

発明の効果

[0030] 本発明化合物は、タウ蛋白に対する高い親和性と高い血液－脳関門透過性とを有し、タウオパチーの画像診断薬の有効成分、例えば、MRI造影剤及びPET造影剤の有効成分として有用である。また、タウオパチー診断用の体外診断薬の有効成分としても有用である。したがって、本発明化合物を用いれば、アルツハイマー病のようなタウオパチーの早期診断が可能となる。

図面の簡単な説明

[0031] [図1]試験例１におけるアルツハイマー病患者の死後脳切片の蛍光像である。

スケールバー：100 μm

[図2]試験例２におけるタウ遺伝子改変マウスの脳切片の蛍光及び染色像であ

る。A、C、D、E：蛍光像、B：リン酸化タウ抗体染色像、A、B：化合物1、C：化合物2、D：化合物3、E：化合物4

[図3]試験例3における化合物2をタウ遺伝子改変マウス及び野生型マウスに投与した場合の頭部¹H MRI画像(A, C)及びフッ素MRI画像(B, D)である。

[図4]試験例4における化合物3をタウ遺伝子改変マウス及び野生型マウスに投与した場合の頭部¹H MRI画像(A, C)及びフッ素MRI画像(B, D)である。

[図5]試験例5における化合物2又は化合物3をタウ遺伝子改変マウスに投与した場合の脳切片(A, C：海馬、B, D：大脳皮質)の蛍光像である。A, B：化合物2、C, D：化合物3

[図6]試験例6におけるアルツハイマー病患者の死後脳切片の蛍光像である。
スケールバー：50 μ m

[図7]試験例7における化合物6をタウ遺伝子改変マウスに投与した場合の頭部¹H MRI画像(A)及びフッ素MRI画像(B)である。

[図8]試験例8における化合物6をタウ遺伝子改変マウスに投与した場合の脳切片の蛍光像及び染色像である。A：蛍光像、B：リン酸化タウ抗体染色像
スケールバー：100 μ m

発明を実施するための形態

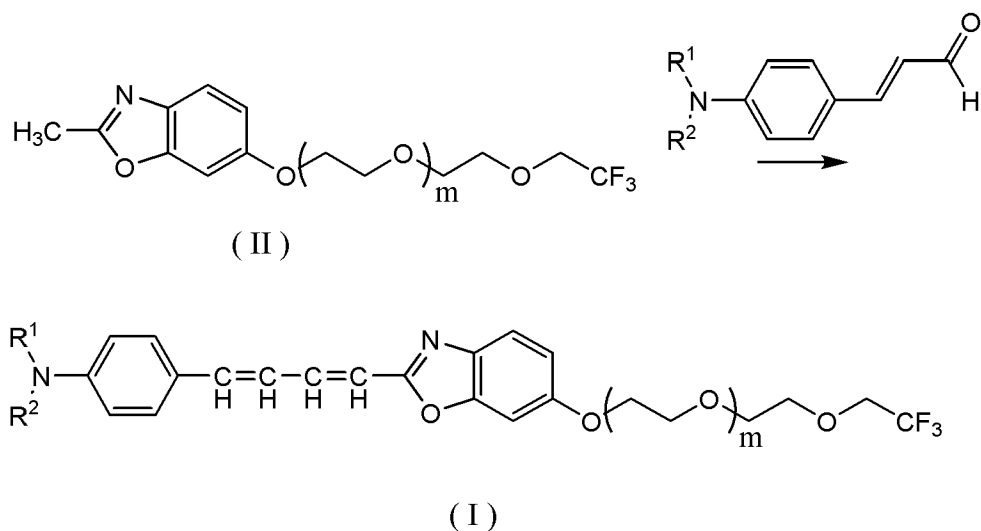
[0032] 式(1)の化合物又はその塩の中で、式(1)の化合物又はその塩の製造方法を以下に示す。

[0033] 式(1)の化合物又はその塩は、下記の方法により製造することができる。

[0034] 式(1)の化合物は、式(11)の化合物とシンナムアルデヒド誘導体とを反応させることにより製造することができる。

[0035]

[化5]



[0036] (式中、R¹、R²及びnは前述の通りである。)

[0037] 本反応の溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、石油エーテル、リグロイン、石油ベンジンなどの脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどの酸アミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；スルホランなどのスルホン類；ヘキサメチルホスホリルアミドなどのリン酸アミド類；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール類及びこれらの混合溶媒を挙げることができる。

[0038] 本反応を促進させるためには塩基を添加することが望ましく、その塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属の水酸化物；水酸化カルシウム、水酸化バリウムなどのアルカリ土類金属の水酸化物；リチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどの金属アルコキシド；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カルシウムなどの金属水素化物などを挙げることができる。塩基は化合物（I I）に対して1～5倍モル、

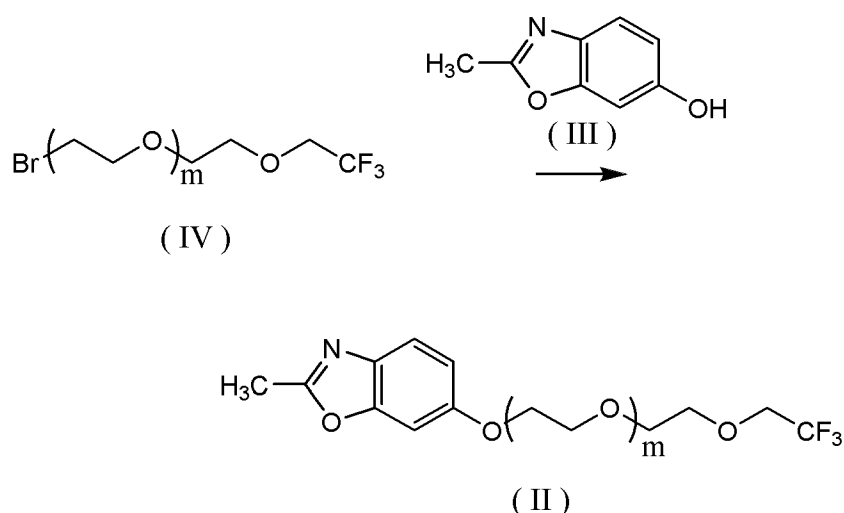
望ましくは1~2倍モル使用することができる。

[0039] 本反応は、通常0〜50℃、望ましくは0〜20℃で行うことができ、その反応時間は通常0.5〜6時間程度である。

[0040] シンナムアルデヒド誘導体は、式(11)の化合物に対して1~5倍モル、望ましくは2~3倍モル使用することができる。

[0041] 式(ⅠⅠ)の化合物は、式(ⅠⅤ)の化合物と式(ⅠⅠⅠ)の化合物とを反応させることにより製造することができる。

[0042] [化,6]



「0043」(式中、 m は前述の通りである)

[0044] 本反応の溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、石油エーテル、リグロイン、石油ベンジンなどの脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどの酸アミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；スルホランなどのスルホン類及びこれらの混合溶媒を挙げることができる。

[0045] 本反応を促進するには、塩基を添加することが望ましく、その塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの金属の炭酸塩；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属の水酸化物；水酸化

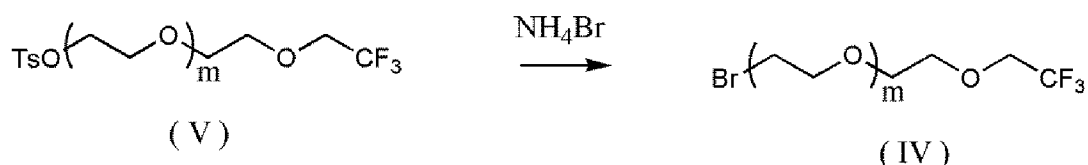
カルシウム、水酸化バリウムなどのアルカリ土類金属の水酸化物；水素化ナトリウム、水素化カルシウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどの金属アルコキシド；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カルシウムなどの金属水素化物などを挙げることができる。塩基は式（ⅠⅠⅠ）の化合物に対して、1～5倍モル、望ましくは1～3倍モル使用することができる。

[0046] 本反応は、通常0～150℃、望ましくは20～100℃で行うことができ、その反応時間は5～50時間程度である。

[0047] 式（ⅠⅠⅠ）の化合物は、式（ⅠⅤ）の化合物に対して1～5倍モル、望ましくは2～3倍モル使用することができる。

[0048] 式（ⅠⅤ）の化合物は、式（Ⅴ）の化合物を臭素化することにより製造することができる。

[0049] [化7]



[0050] (式中、mは前述の通りである。)

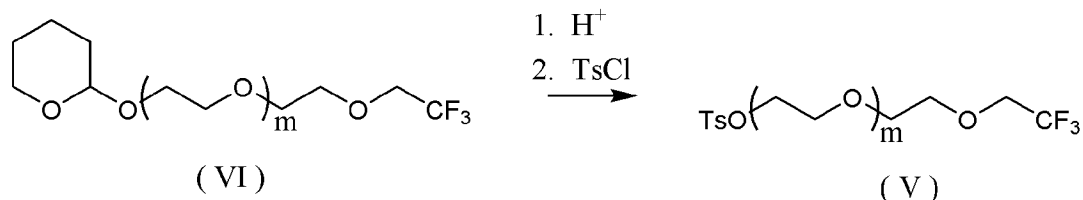
[0051] 本反応の溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの飽和炭化水素類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、石油エーテル、リグロイン、石油ベンジンなどの脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどの酸アミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；ヘキサメチルホスホリルアミドなどのリン酸アミド類；スルホランなどのスルホン類及びこれらの混合溶媒を挙げることができる。

[0052] 本反応は、通常50～150℃で行うのが望ましく、臭化アンモニウムは式（Ⅴ）の化合物に対して2～5倍モル、望ましくは2～3倍モル使用することができる。

る。

[0053] 式(V)の化合物は、式(VI)の化合物をp-トルエンスルホニル化することにより製造することができる。

[0054] [化8]



[0055] (式中、mは前述の通りである。)

[0056] 本反応は、酸加水分解による保護基の脱離反応と生成したアルコールのトシル化反応の2段階の反応を含んでいる。

[0057] まず、酸加水分解であるが、溶媒としては水のほか、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール類；含水テトラヒドロフラン、含水ジオキサンのエーテル類；含水ジメチルホルムアミド、含水ジメチルアセトアミドなどの酸アミド類；含水アセトニトリル、含水プロピオニトリルなどのニトリル類；含水ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類及びこれらの混合溶媒を挙げることができる。

[0058] 本反応を促進するために酸を添加することが望ましく、酸としては、塩酸、硫酸、硝酸、過塩素酸などの鉱酸を挙げることができる。用いる酸は式(VI)の化合物に対して0.01~1倍モル程度で十分である。

[0059] 本反応は、通常0~100℃、望ましくは0~50℃で行うことができ、その反応時間は通常0.5~50時間程度である。

[0060] 次に、アルコールのトシル化であるが、この反応は加水分解して得られたアルコールと塩化p-トルエンスルホニルとを反応させることにより行う。

[0061] 本反応の溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、石油エーテル、リグロイン、石油ベンジンなどの脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；

アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどの酸アミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類及びこれらの混合溶媒を挙げることができる。

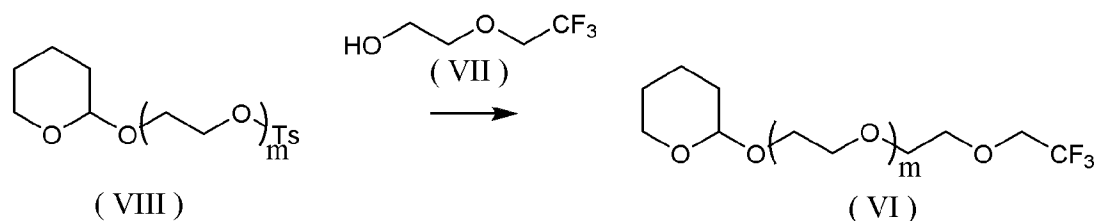
[0062] 本反応を促進するために塩基を添加することが望ましく、その塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルアニリン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属の炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属の炭酸水素塩などを挙げることができる。塩基は塩化p-トルエンスルホニルに対して1～5倍モル、望ましくは1～2倍モル使用することができる。

[0063] 本反応は、通常0~100℃、望ましくは0~50℃で行うことができ、反応時間は1~50時間程度である。

[0064] 塩化p-トルエンスルホニルは、式(VI)の化合物に対して1~5倍モル、望ましくは2~3倍モル使用することができる。

[0065] 式(VI)の化合物は、式(VIII)の化合物と式(VII)の化合物とを反応させることにより製造することができる。なお、式(VIII)の化合物は、公知の方法で製造できる。

[0066] [化,9]



[0067] (式中、mは前述の通りである。)

[0068] 本反応の溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、石油エーテル、リグロイン、石油ベンジンなどの脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジブロピルエーテル

、ジブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどの酸アミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；スルホランなどのスルホン類；ヘキサメチルホスホリルアミドなどのリン酸アミド類及びこれらの混合溶媒を挙げることができる。

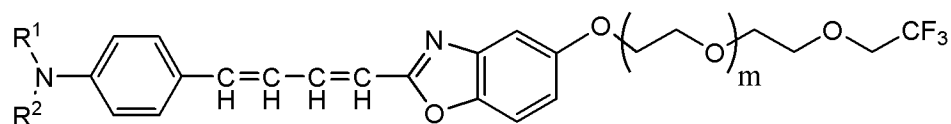
[0069] 本反応を促進するために塩基を添加することが望ましく、その塩基としては、リチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カルシウムなどの金属水素化物；カリウムtert-ブトキシドなどの金属アルコキシドなどを挙げることができる。塩基は式（V I I）の化合物に対して1～5倍モル、望ましくは1～3倍モル使用することができる。

[0070] 本反応は、通常0～150℃、望ましくは0～100℃で行うことができ、反応時間は1～50時間である。

[0071] 式（V I I）の化合物は、式（V I I I）の化合物に対して1～10倍モル、望ましくは1～3倍モル使用することができる。

[0072] 式（I X）の化合物又はその塩は、上記の方法において、6-ヒドロキシ-2-メチルベンゾオキサゾールに代えて5-ヒドロキシ-2-メチルベンゾオキサゾールを使用することにより製造することができる。

[0073] [化10]



(IX)

[0074] (式中、 R^1 、 R^2 及びmは前述の通りである。)

[0075] 式（1）の化合物又はその塩の中で、 A^1 又は A^2 がアルコキシである化合物又はその塩は、上記の方法において、式（I V）の化合物に代えてハロゲン化アルキルを使用することにより製造することができる。

[0076] 式（2）の化合物又はその塩は、上記の方法を適宜参考にして、後述する

実施例に記載の方法に則して又は適宜変更して製造することができる。

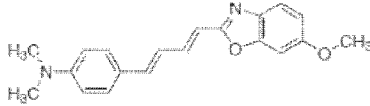
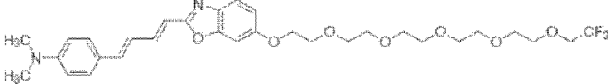
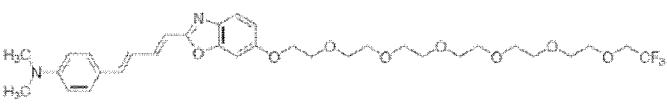
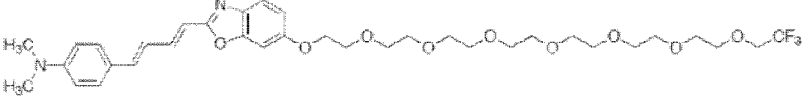
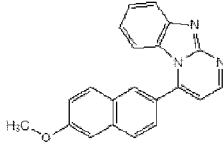
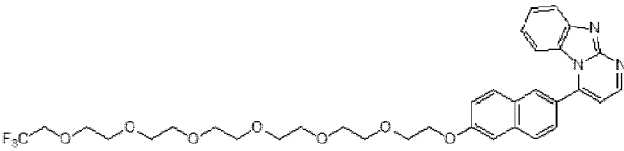
[0077] 上記した製法及びそれに付随した方法で得られる式（１）及び式（２）の化合物は、公知の手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、蒸留、分留、転溶、溶媒抽出、結晶化、再結晶、クロマトグラフィーなどにより単離、精製することができる。

[0078] 式（１）及び式（２）の化合物がフリー体で得られる場合、通常の方法で塩を形成させることができる。

[0079] 式（１）及び式（２）の化合物のいくつかの例を第１表に示す。

[0080] 第１表

[0081] [表1]

化合物名	構造
化合物 1	
化合物 2	
化合物 3	
化合物 4	
化合物 5	
化合物 6	

[0082] 式（１）及び式（２）の化合物の化合物又はその塩は、タウオパチーのMRI用画像診断薬、PET用画像診断薬、及び体外診断薬として使用することができる。

[0083] 本発明の望ましい実施形態は、次のものである。

＜1＞式（1）若しくは式（2）の化合物又はその塩を有効成分とするタウオパチーのMRI用画像診断薬。

＜2＞式（1）若しくは式（2）の化合物又はその塩を有効成分とするタウオパチーのPET用画像診断薬。

＜3＞式（1）若しくは式（2）の化合物又はその塩を有効成分とするタウオパチー診断用の体外診断薬。

＜4＞前記タウオパチーがアルツハイマー病、進行性核上性麻痺、大脳皮質変性症、前頭側頭型認知症又はピック病である、＜1＞～＜3＞のいずれか一項に記載の画像診断薬又は体外診断薬。

＜5＞＜1＞又は＜2＞に記載の画像診断薬を投与する工程を含む、タウオパチーの診断方法。

＜6＞＜3＞に記載の体外診断薬を用いて試料中のタウ蛋白を検出する工程を含む、タウオパチーの診断方法。

[0084] 生体に投与する化合物としては水溶解度が高いことが望ましく、式（1）及び式（2）の化合物の内、塩を持つ化合物がより望ましい。

[0085] 式（1）若しくは式（2）の化合物又はその塩を画像診断薬として使用する場合、本発明化合物により脳内の神経原線維変化を特異的に検出することができる。特に、¹⁹F-MRIを用いて非侵襲的にタウ蛋白を検出する場合、その検出感度は、フッ素原子の数に依存しており、F原子の数は多い方が望ましい。そのため、MRI用画像診断薬として使用される式（1）若しくは式（2）の化合物又はその塩は、1個以上、好ましくは1～3個のフッ素原子により置換されていることが望ましい。また、PET用画像診断薬として使用される式（1）若しくは式（2）の化合物又はその塩は、通常、陽電子放出核種により標識されている。

[0086] 式（1）若しくは式（2）の化合物又はその塩を画像診断薬として使用する場合、その投与は、局所的であってもよく、全身的であってもよい。投与方法には特に制限はなく、経口的又は非経口的に投与される。非経口的投与

経路としては、皮下、腹腔内、静脈、動脈又は脊髄液への注射、点滴等が挙げられる。

[0087] 式(1)若しくは式(2)の化合物又はその塩を含む画像診断薬は、ヒトへの投与に適した医薬上許容される形態であって、生理学的に許容し得る添加剤を含む。かかる組成物は、適宜、医薬として許容し得る希釈剤、緩衝剤、可溶化剤(例えば、シクロデキストリン、ポリエチレングリコール、プルロニック(商標)、Tween(商標)、クレモフォール(商標)又はリン脂質のような界面活性剤)、無痛化剤等を添加することができ、更に必要に応じて、医薬として許容し得る溶剤、安定化剤又は酸化防止剤(例えば、アスコルビン酸等)のような成分を含み得る。本発明化合物の投与量は、用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度により適宜選択される。

[0088] 式(1)若しくは式(2)の化合物又はその塩を体外診断薬として使用する場合、本発明化合物により試料中のタウ蛋白を特異的に検出することができる。試料中に含まれるタウ蛋白に結合した本発明化合物の蛍光などを測定することにより試料中のタウ蛋白を測定することができる。体外診断薬の試料としては、血液、脳脊髄液のほか、涙、唾液、鼻汁、尿などの体液が挙げられる。体外診断薬は、当該体外診断薬の機能を阻害しない程度で他の添加剤を含み得る。本発明化合物の使用量は、タウ蛋白の存在についての判別が可能になる程度にまで結合量が十分となる量であればよく、試料の種類、濃度等の条件により適宜選択される。

[0089] タウオパチーとしては、アルツハイマー病の他、進行性核上性麻痺(PSP)、大脳皮質変性症、前頭側頭型認知症、ピック病等が挙げられる。

実施例

[0090] 次に本発明に係わる合成例及び試験例を記載するが、本発明はこれらに限定されるわけではない。

[0091] [合成例1] 1-(6-メトキシベンゾオキサゾール-2-イル)-4-(4'-ジメチルアミノフェニル)ブタ-1,3-ジエン(化合物1)の合成

(1) 6-ヒドロキシ-2-メチルベンゾオキサゾール1.49 g(10 mmol)をアセ

トン(40 mL)に溶かした溶液にヨウ化メチル1.24 mL(20 mmol)を加え、さらに炭酸カリウム4.14 g(30 mmol)を加えた混合物を室温で6時間激しく攪拌した。反応終了後、反応液中の不溶固形物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮乾固した。得られた残渣を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液：酢酸エチル：ヘキサン＝1:3)により精製し、6-メトキシ-2-メチルベンゾオキサゾール1.585 g(97%)を無色結晶(mp54°C)として得た。

$^1\text{H Nmr}$ (CDCl_3) δ 2.60 (3H, s), δ 3.85 (3H, s) δ 6.90 (1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, 8.6Hz), δ 7.01 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), δ 7.51 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$)

[0092] (2) 前記工程(1)で得られた6-メトキシ-2-メチルベンゾオキサゾール163 mg(1 mmol)と4-ジメチルアミノシンナムアルデヒド201 mg(1 mmol)とをDMF (1.5 mL)に溶かした溶液を氷冷し、攪拌しながらカリウム t -ブトキシド168 mg(1.5 mmol)を少量ずつ加えた。加え終わってから、反応液を室温で1.5時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル溶液を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液：ジクロロメタン)により精製し、さらに酢酸エチルより再結晶して、(E,E)-1-(6-メトキシベンゾオキサゾール-2-イル)-4-(4'-ジメチルアミノフェニル)ブタ-1,3-ジエン157 mg(45.5%)を濃赤褐色結晶(mp160-161°C)として得た。

$^1\text{H Nmr}$ (CDCl_3) δ 3.01 (6H, s), δ 3.87 (3H, s), δ 6.47 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), δ 6.69 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), δ 6.8-6.85 (2H), δ 6.90 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.03 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), δ 7.39 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), δ 7.4-7.5 (1H), δ 7.53 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$)

[0093] [合成例2] 1-[6-(3',6',9',12',15'-ペンタオキサ-17',17',17'-トリフルオロヘプタデカニルオキシ)ベンゾオキサゾール-2-イル]-4-(4'-ジメチルアミノフェニル)ブタ-1,3-ジエン(化合物2)の合成

(1) 窒素気流中、60%水素化ナトリウム0.49 g(12.2 mmol)をフラスコに

量り取り、氷冷しながら、2-(2',2',2'-トリフルオロエトキシ)エタノール1.92 g(13.3 mmol)のTHF (12 mL)溶液を滴下し、滴下終了後、反応液を1時間室温で攪拌した。反応液を再度氷冷し、1-(2H-テトラヒドロピラン-2'-イルオキシ)-11-(4'-p-トルエンスルホニルオキシ)-3,6,9-トリオキサウンデカン4.43 g(10.2 mmol)のTHF (8 mL)溶液を滴下し、滴下終了後、反応液を室温で20時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、少量の水及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:メタノール:ジクロロメタン=1:200)により精製し、1-(2H-テトラヒドロピラン-2'-イルオキシ)-17,17,17-トリフルオロ-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデカン4.07 g(98%)を油状物として得た。

[0094] (2) 前記工程(1)で得られた1-(2H-テトラヒドロピラン-2'-イルオキシ)-17,17,17-トリフルオロ-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデカン4.07 g(10 mmol)をエタノール(40 mL)に溶かした溶液に1M-塩酸(0.1 mL)を加えて、室温に13時間放置した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、析出する沈殿を濾別した。濾液を減圧下に濃縮乾固し、得られた残渣をジクロロメタンで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去して得られた残渣(3.21 g)をジクロロメタン(25 mL)に溶かし、塩化p-トルエンスルホニル2.5 g(13 mmol)を加えた後、氷冷しながらトリエチルアミン2.1 mL(15 mmol)を少量ずつ加えた。反応液を室温で22時間攪拌した後、ジクロロメタンで薄め、少量の水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:メタノール:ジクロロメタン=1:100)により精製し、1-(4'-p-トルエンスルホニルオキシ)-17,17,17-トリフルオロ-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデカン4.02 g(85%)を無色油状物として得た。

[0095] (3) 前記工程(2)で得られた1-(4'-p-トルエンスルホニルオキシ)-17,17,17-トリフルオロ-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデカン4.02 g(8.5 mmol)

l)をDMF (15 mL)に溶かした溶液に臭化アンモニウム1.67 g(17 mmol)を加えた混合物を、激しく攪拌しながら80-85°Cに6時間加熱した。減圧下に溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルで抽出した。抽出液を少量の水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:メタノール:ジクロロメタン=1:200)により精製し、1-ブロモ-17, 17, 17-トリフルオロ-3, 6, 9, 12, 15-ペンタオキサヘプタデカン3.04 g(94%)を無色油状物として得た。

^{19}F Nmr (CDCl_3) δ -75.56 (t, J=9Hz), ^1H Nmr (CDCl_3) δ 3.47 (2H, t, J=6Hz), δ 3.6-3.9 (18H), δ 3.91 (2H, q, J=9Hz)

[0096] (4) 前記工程(3)で得られた1-ブロモ-17, 17, 17-トリフルオロ-3, 6, 9, 12, 15-ペンタオキサヘプタデカン0.80 g(2.1 mmol)と6-ヒドロキシ-2-メチルベンゾオキサゾール(III) 0.44 g(2.9 mmol)とをアセトン(8 mL)に溶かした溶液に、炭酸カリウム1.2 g(8.7 mmol)とヨウ化カリウム33 mg(0.2 mmol)とを加えた混合物を、激しく攪拌しながら10時間還流した。減圧下に反応液を濃縮乾固し、得られた残渣を酢酸エチルで抽出した。抽出液を少量の水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:酢酸エチル:ヘキサン=2:1)により精製し、2-メチル-6-(3', 6', 9', 12', 15'-ペンタオキサ-17', 17', 17'-トリフルオロヘプタデカニルオキシ)ベンゾオキサゾール0.90 g(95%)を油状物として得た。

^{19}F Nmr (CDCl_3) δ -75.56 (t, J=9Hz), ^1H Nmr (CDCl_3) δ 2.60 (3H, s), δ 3.6-3.8 (16H), δ 3.88 (2H, m), δ 3.90 (2H, q, J=9Hz), 4.15 (2H, m), δ 6.92 (1H, dd, J=2.1Hz, 8.6Hz), δ 7.03 (1H, d, J=2.1Hz), δ 7.50 (1H, d, J=8.6Hz)

[0097] (5) 前記工程(4)で得られた2-メチル-6-(3', 6', 9', 12', 15'-ペンタオキサ-17', 17', 17'-トリフルオロヘプタデカニルオキシ)ベンゾオキサゾール0.27 g(0.6 mmol)と4-ジメチルアミノシンナムアルデヒド0.21 g(1.2 mmol)と

をDMF (2.5 mL)に溶かした溶液に、氷冷しながらカリウムt-ブトキシド0.20 g(1.8 mmol)を少量ずつ加えた。加え終わってから、反応液を室温で4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、少量の水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液：酢酸エチル：ヘキサン=2:1)により精製し、1-[6-(3',6',9',12',15'-ペンタオキサ-17',17',17'-トリフルオロヘプタデカニルオキシ)ベンゾオキサゾール-2-イル]-4-(4'-ジメチルアミノフェニル)ブタ-1,3-ジエン0.22 g(60%)を濃赤色油状物(幾何異性体の混合物)として得た。

^{19}F Nmr (CDCl_3) δ -75.55 (t, J=9Hz), ^1H Nmr (CDCl_3) δ 3.01, 3.02, 3.03 (それぞれsinglet, 合わせて6H), δ 3.6-3.8 (16H), δ 3.8-4.0 (4H), 4.25 (2H, m), δ 6.4-7.1 (7H), δ 7.3-7.6 (4H)

[0098] [合成例3] 1-[6-(3',6',9',12',15',18'-ヘキサオキサ-20',20',20'-トリフルオロイコサニルオキシ)ベンゾオキサゾール-2-イル]-4-(4'-ジメチルアミノフェニル)ブタ-1,3-ジエン(化合物3)の合成

(1) 窒素気流中、60%水素化ナトリウム0.40 g(10 mmol)をフラスコに量り取り、氷冷しながら、2-(2',2',2'-トリフルオロエトキシ)エタノール1.44 g(10 mmol)のTHF (12 mL)溶液を滴下し、滴下終了後、反応液を1時間室温で攪拌した。反応液を再び氷冷し、1-(2H-テトラヒドロピラン-2'-イルオキシ)-14-(4'-p-トルエンシルホニルオキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデカン4.29 g(9 mmol)のTHF (8 mL)溶液を滴下し、滴下終了後、反応液を室温で15時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮乾固し、残渣を酢酸エチルで抽出した。抽出液を少量の水、ついで少量の飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下にロータリーエバポレーターを用いて溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液：メタノール：ジクロロメタン=1:50)により精製し、1-(2H-テトラヒドロピラン-2'-イルオキシ)-20,20,20-トリフルオロ-3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサイコサン3.64 g(90%)を無色油状物として得た。

[0099] (2) 前記工程(1)で得られた1-(2H-テトラヒドロピラン-2'-イルオキシ)-20,20,20-トリフルオロ-3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサICOSAN 3.64 g (8.12 mmol)をエタノール(25 mL)に溶かした溶液に1M-塩酸(0.1 mL)を加えて、24時間室温に放置した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、析出する沈殿を濾別した。濾液をロータリーエバポレーターを用いて減圧下に濃縮乾固し、得られた残渣をジクロロメタンで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮乾固して得られた残渣(2.76 g)をジクロロメタン(20 mL)に溶かし、塩化p-トルエンスルホン1.9 g(9.9 mmol)を加えた後、氷冷しながらトリエチルアミン1.5 mL(10.8 mmol)を少量ずつ加えた。反応液を室温で24時間攪拌した後、ジクロロメタンで希釈し、少量の水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:メタノール:ジクロロメタン=1:100)により精製し、1-(4'-p-トルエンスルホンオキシ)-20,20,20-トリフルオロ-3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサICOSAN 3.78 g(90%)を無色油状物として得た。

[0100] (3) 前記工程(2)で得られた1-(4'-p-トルエンスルホンオキシ)-20,20,20-トリフルオロ-3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサICOSAN 1.73 g(3.34 mmol)をDMF(7 mL)に溶かした溶液に臭化アンモニウム0.66 g(6.73 mmol)を加えた混合物を激しく攪拌しながら80-85°Cに6時間加熱した。減圧下に溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルで抽出した。抽出液を少量の水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:メタノール:ジクロロメタン=1:100)により精製し、1-ブromo-20,20,20-トリフルオロ-3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサICOSAN 1.23 g(86%)を無色油状物として得た。

^{19}F Nmr (CDCl_3) δ -75.56 (t, J=9Hz), ^1H Nmr (CDCl_3) δ 3.48 (2H, t, J=6Hz), δ 3.6-3.9 (22H), δ 3.91 (2H, q, J=9Hz)

[0101] (4) 前記工程(3)で得られた1-ブromo-20,20,20-トリフルオロ-3,6,9,

12, 15, 18-ヘキサオキサICOSAN 635 mg (1.49 mmol) と 6-ヒドロキシ-2-メチルベンゾオキサゾール(III) 333 mg (2.23 mmol) とをアセトン (4 mL) に溶かした溶液に、炭酸カリウム 923 mg (6.7 mmol) とヨウ化カリウム 25 mg (0.15 mmol) とを加えて得られた混合物を、激しく攪拌しながら 10 時間還流した。反応液を減圧下に濃縮乾固して得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、抽出液を少量の水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液：酢酸エチル：ヘキサン=1:1)により精製し、2-メチル-6-(3', 6', 9', 12', 15', 18'-ヘキサオキサ-20', 20', 20'-トリフルオロイコサニルオキシ)ベンゾオキサゾール 624 mg (85%) を油状物として得た。

^{19}F Nmr (CDCl_3) δ -75.56 (t, $J=9\text{Hz}$), ^1H Nmr (CDCl_3) δ 2.60 (3H, s), δ 3.6-3.8 (20H), δ 3.88 (2H, m), δ 3.91 (2H, q, $J=9\text{Hz}$), δ 4.16 (2H, m), δ 6.91 (1H, dd, $J=2.1\text{Hz}$, 8.6Hz), δ 7.03 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), δ 7.50 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$)

[0102] (5) 前記工程(4)で得られた2-メチル-6-(3', 6', 9', 12', 15', 18'-ヘキサオキサ-20', 20', 20'-トリフルオロイコサニルオキシ)ベンゾオキサゾール 333 mg (0.673 mmol) と 4-ジメチルアミノシンナムアルデヒド 236 mg (1.35 mmol) とを DMF (2.7 mL) に溶かした溶液に、氷冷しながらカリウムt-ブトキシド 224 mg (2 mmol) を少量ずつ加えた。加え終わってから、室温で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、少量の水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液：酢酸エチル：ヘキサン=2:1)により精製し、1-[6-(3', 6', 9', 12', 15', 18'-ヘキサオキサ-20', 20', 20'-トリフルオロイコサニルオキシ)ベンゾオキサゾール-2-イル]-4-(4'-ジメチルアミノフェニル)ブタ-1, 3-ジオン 267 mg (61%) を濃赤色油状物(幾何異性体の混合物)として得た。

^{19}F Nmr (CDCl_3) δ -75.56 (t, $J=9\text{Hz}$), ^1H Nmr (CDCl_3) δ 3.01, 3.02, 3.03 (それぞれsinglet, 合わせて6H), δ 3.6-3.8 (20H), δ 3.8-4.0 (4H), δ 4.1-4.2

(2H), δ 6.4–7.1 (7H), δ 7.3–7.6 (4H)

[0103] [合成例4] 1-[6-(3',6',9',12',15',18',21'-ヘプタオキサ-23',23',23'-トリフルオロトリコサニルオキシ)ベンゾオキサゾール-2-イル]-4-(4'-ジメチルアミノフェニル)ブタ-1,3-ジエン(化合物4)の合成

(1) 窒素気流中、60%水素化ナトリウム 0.42 g(10.5 mmol)をフラスコに量り取り、氷冷しながら、2-(2',2',2'-トリフルオロエトキシ)エタノール1.58 g(11 mmol)のTHF (12 mL)溶液を滴下し、滴下終了後、反応液を1時間室温で攪拌した。反応液を再び氷冷し、1-(2H-テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-17-(4'-p-トルエンシルホニルオキシ)-3,6,9,12,15-ペントオキサヘプタデカン4.68 g(9 mmol)のTHF (8 mL)溶液を滴下し、滴下終了後、反応液を室温で13時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮乾固し、得られた残渣を酢酸エチルで抽出した。抽出液を少量の水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:メタノール:ジクロロメタン=1:100)により精製し、1-(2H-テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-23,23,23-トリフルオロ-3,6,9,12,15,18,21-ヘプタオキサトリコサン4.22 g(77%)を無色油状物として得た。

[0104] (2) 前記工程(1)で得られた1-(2H-テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-23,23,23-トリフルオロ-3,6,9,12,15,18,21-ヘプタオキサトリコサン4.22 g(8.6 mmol)をエタノール(40 mL)に溶かした溶液に1M-塩酸(0.1 mL)を加えて、22時間室温に放置した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、析出する沈殿を濾別した。濾液を減圧下に濃縮乾固して得られた残渣をジクロロメタンで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得られた残渣(3.50 g)をジクロロメタン(20 mL)に溶かし、塩化p-トルエンシルホニル2.1 g(11 mmol)を加えた後、氷冷しながらトリエチルアミン1.8 mL(13 mmol)を少量ずつ加えた。反応液を室温で24時間攪拌した後、ジクロロメタンで薄め、少量の水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得られた残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:メタノール:ジクロロメタン=1:100)により精製し、1-(4'-p-トルエンスルホニルオキシ)-23, 23, 23-トリフルオロ-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21-ヘプタオキサトリコサン4.28 g(89%)を無色油状物として得た。

- [0105] (3) 前記工程(2)で得られた1-(4'-p-トルエンスルホニルオキシ)-23, 23, 23-トリフルオロ-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21-ヘプタオキサトリコサン4.28 g(7.6 mmol)をDMF(16 mL)に溶かした溶液に、臭化アンモニウム1.5 g(15.3 mmol)を加えた混合物を激しく攪拌しながら80-85℃に6時間加熱した。減圧下に溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルで抽出した。抽出液を少量の水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:メタノール:ジクロロメタン=1:100)により精製し、1-ブロモ-23, 23, 23-トリフルオロ-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21-ヘプタオキサトリコサン3.04 g(85%)を無色油状物として得た。

^{19}F Nmr (CDCl_3) δ -75.56 (t, J=9Hz), ^1H Nmr (CDCl_3) δ 3.48 (2H, t, J=6Hz), δ 3.6-3.9 (22H), δ 3.80 (4H, m), δ 3.91 (2H, q, J=9Hz)

- [0106] (4) 前記工程(3)で得られた1-ブロモ-23, 23, 23-トリフルオロ-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21-ヘプタオキサトリコサン431 mg(0.91 mmol)と6-ヒドロキシ-2-メチルベンゾオキサゾール164 mg(1.1 mmol)とをアセトン(4 mL)に溶かした溶液に、炭酸カリウム304 mg(2.2 mmol)とヨウ化カリウム17 mg(0.1 mmol)とを加えて得られた混合物を、激しく攪拌しながら10時間還流した。反応液を減圧下に濃縮乾固して得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、抽出液を少量の水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:酢酸エチル)により精製し、2-メチル-6-(3', 6', 9', 12', 15', 18', 21'-ヘプタオキサ-23', 23', 23'-トリフルオロトリコサニルオキシ)ベンゾオキサゾール435 mg(88%)を油状物として得た。

^{19}F Nmr (CDCl_3) δ -75.56 (t, J=9Hz), ^1H Nmr (CDCl_3) δ 2.60 (3H, s), δ 3.6-

3.8 (24H), δ 3.88 (2H, m), δ 3.91 (2H, q, $J=9\text{Hz}$), δ 4.16 (2H, m), δ 6.92 (1H, dd, $J=2.3\text{Hz}$, 8.6Hz), δ 7.03 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), δ 7.50 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$)

[0107] (5) 前記工程(4)で得られた2-メチル-6-(3',6',9',12',15',18',21'-ヘプタオキサ-23',23',23'-トリフルオロトリコサニルオキシ)ベンゾオキサゾール423 mg(0.78 mmol)と4-ジメチルアミノシンナムアルデヒド320 mg(1.6 mmol)とをDMF (5 mL)に溶かした溶液に、氷冷しながらカリウムt-ブトキシド260 mg(2.3 mmol)を少量ずつ加えた。加え終わってから、反応液を室温で4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、少量の水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液：酢酸エチル)により精製し、1-[6-(3',6',9',12',15',18',21'-ヘプタオキサ-23',23',23'-トリフルオロトリコサニルオキシ)ベンゾオキサゾール-2-イル]-4-(4'-ジメチルアミノフェニル)ブタ-1,3-ジオン264 mg(47%)を濃赤色油状物(幾何異性体の混合物)として得た。

^{19}F Nmr (CDCl_3) δ -75.55 (t, $J=9\text{Hz}$), ^1H Nmr (CDCl_3) δ 3.01, 3.02, 3.03 (それぞれsinglet, 合わせて6H), δ 3.6-3.8 (24H), δ 3.8-4.0 (4H), δ 4.18 (2H, m), δ 6.4-7.1 (7H), δ 7.3-7.6 (4H)

[0108] [合成例5] 4-(6-メトキシナフト-2-イル)ピリミド[1,2-a]ベンゾイミダゾール(化合物5)の合成

(1) 2-アセチル-6-メトキシナフトレン1.0 g(5.0 mmol)をジメチルホルムアミドジエチルアセタール(5.0 mL)中で135°Cに5時間加熱した。冷却して得られる結晶を濾過し、ヘキサンで洗ったのちデシケータで乾燥すると3-ジメチルアミノ-1-(6-メトキシナフト-2-イル)プロプ-2-エン-1-オン1.21 g(95%)が得られた(mp143-144°C)。

^1H Nmr (CDCl_3) δ 2.97 (3H, br.s), δ 3.14 (3H, br.s), δ 3.93 (3H, s), δ 5.86 (1H, d, $J=12.4\text{Hz}$), δ 7.1-7.2 (2H), δ 7.74 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), δ 7.82 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), δ 7.85 (1H, d, $J=12.4\text{Hz}$), δ 7.99 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$

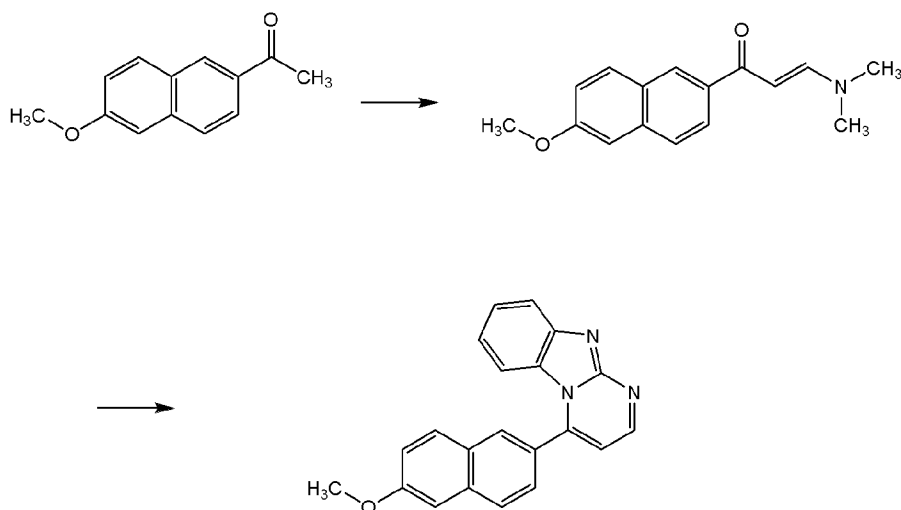
, 8.8Hz), δ 8.33 (1H, d, $J=2.0$ Hz)

[0109] (2) 3-ジメチルアミノ-1-(6-メトキシナフト-2-イル)プロプ-2-エン-1-オン 370 mg (1.45 mmol) と 2-アミノベンゾイミダゾール 193 mg (1.45 mmol) とをジエチレングリコールジメチルエーテル (1.5 mL) 中、160°C に 6 時間加熱した。析出した沈殿を濾取し、メタノールから再結晶すると 4-(6-メトキシナフト-2-イル)ピリミド[1,2-a]ベンゾイミダゾール 117 mg (25%) が得られた ($mp > 200^\circ\text{C}$)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 4.00 (3H, s), δ 6.79 (1H, d, $J=8.8$ Hz), δ 6.84 (1H, d, $J=4.4$ Hz), δ 6.99 (1H, t, $J=7.2$ Hz), δ 7.25–7.35 (2H), δ 7.46 (1H, t, $J=7.2$ Hz), δ 7.58 (1H, dd, $J=2.0$ Hz, 8.4Hz), δ 7.85 (1H, d, $J=9.2$ Hz), δ 7.97 (1H, d, $J=8.8$ Hz), δ 8.00 (1H, d, $J=9.2$ Hz), δ 8.04 (1H, d, $J=2.0$ Hz), δ 8.82 (1H, d, $J=4.4$ Hz)

[0110] 4-(6-メトキシナフト-2-イル)ピリミド[1,2-a]ベンゾイミダゾールの合成ルートを以下に示す。

[0111] [化11]



[0112] [合成例 6] 4-[6-(3',6',9',12',15',18'-ヘキサオキサ-20',20',20'-トリフルオロエイコサニルオキシ)ナフト-2-イル]ピリミド[1,2-a]ベンゾイミダゾール (化合物 6) の合成

(1) 2-アセチル-6-ヒドロキシナフタレン 542 mg (2.91 mmol) と 1-ブromo-3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサ-20,20,20-トリフルオロイコサン 957 mg (2.24

mmol)とをアセトン(20 mL)に溶かした溶液に、炭酸カリウム800 mg(5.80 mmol)とヨウ化カリウム50 mg(0.3 mmol)とを加えて得られた混合物を、激しく攪拌しながら12時間還流した。反応液を減圧下に濃縮乾固して得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、抽出液を少量の水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液：酢酸エチル)により精製し、2-アセチル-6-(3',6',9',12',15',18'-ヘキサオキサ-20',20',20'-トリフルオロエイコサニルオキシ)ナフタレン1.10 g(92%)を無色油状物として得た。

^{19}F Nmr (CDCl_3) δ -75.54 (t, J=9Hz), ^1H Nmr (CDCl_3) δ 2.69 (3H, s), δ 3.6-3.8 (20H), δ 3.89 (2H, q, J=9Hz), δ 3.93 (2H, t, J=4.8Hz), δ 4.27 (2H, t, J=4.8Hz), δ 7.15 (1H, d, J=2.8Hz), δ 7.23 (1H, dd, J=2.8Hz, 9.2Hz), δ 7.74 (1H, d, J=8.4Hz), δ 7.84 (1H, d, J=8.4Hz), δ 7.99 (1H, dd, J=1.6Hz, 8.8Hz), δ 8.38 (1H, d, J=1.6Hz)

[0113] (2) 2-アセチル-6-(3',6',9',12',15',18'-ヘキサオキサ-20',20',20'-トリフルオロエイコサニルオキシ)ナフタレン506 mg(0.95 mmol)をジメチルホルムアミドジエチルアセタール(1.1 mL)中で135°Cに5時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を少量の水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液：酢酸エチル)により精製し、3-ジメチルアミノ-1-[6-(3',6',9',12',15',18'-ヘキサオキサ-20',20',20'-トリフルオロエイコサニルオキシ)ナフト-2-イル]プロペ-2-エン-1-オン480 mg(85%)を淡黄色油状物として得た。

^{19}F Nmr (CDCl_3) δ -75.54 (t, J=9Hz), ^1H Nmr (CDCl_3) δ 3.00 (3H, br.s), δ 3.13 (3H, br.s), δ 3.6-3.8 (20H), δ 3.88 (2H, q, J=9Hz), δ 3.92 (2H, t, J=4.8Hz), δ 4.25 (2H, t, J=4.8Hz), δ 5.85 (1H, d, J=12Hz), δ 7.14 (1H, d, J=2.0Hz), δ 7.18 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.8Hz), δ 7.72 (1H, d, J=8.8Hz), δ 7.82 (1H, d, J=8.8Hz), δ 7.85 (1H, d, J=12Hz), δ 7.97 (1H, dd, J=1.6Hz, 8.8Hz), δ 8.32 (1H, d, J=1.6Hz)

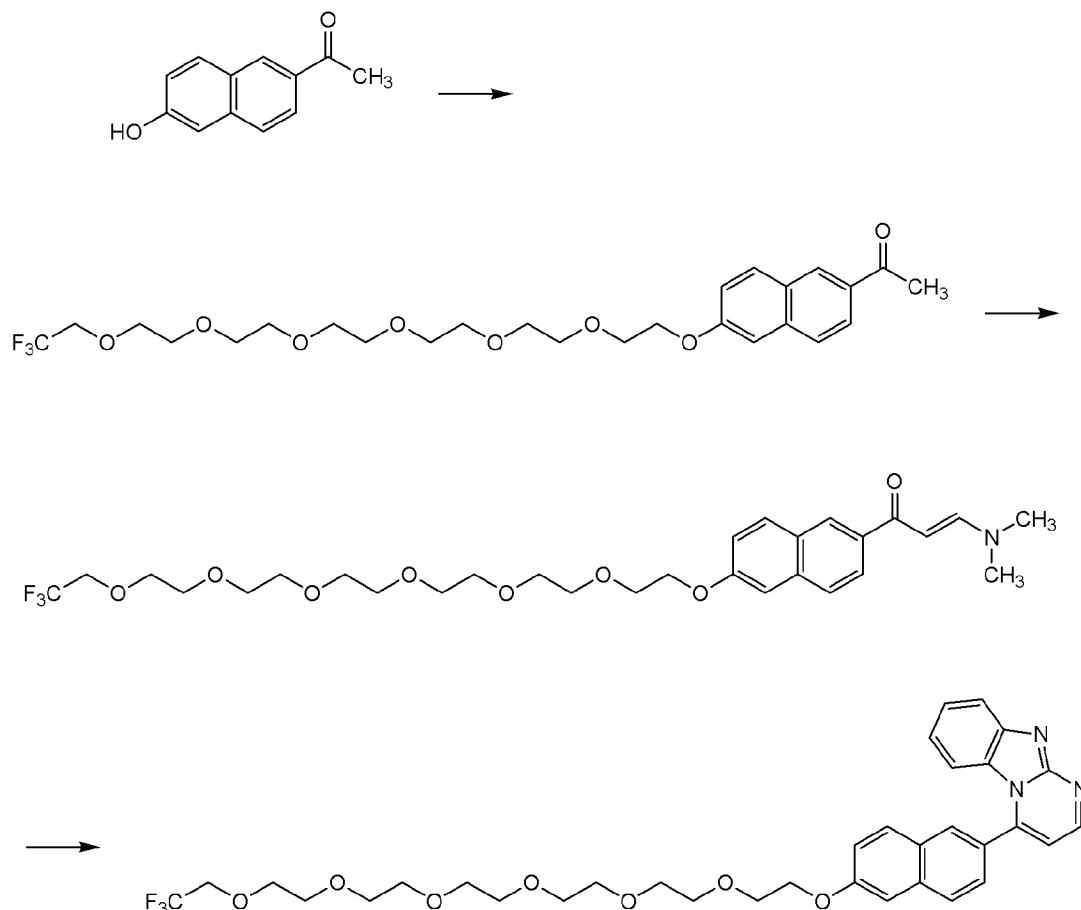
[0114] (3) 3-ジメチルアミノ-1-[6-(3',6',9',12',15',18'-ヘキサオキサ-20',20',20'-トリフルオロエイコサニルオキシ)ナフト-2-イル]プロプ-2-エン-1-オン 390 mg (0.73 mmol) とベンゾイミダゾール 116 mg (0.88 mmol) とをジエチレングリコールジメチルエーテル (1.1 mL) 中、150℃に9時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を少量の水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得られた残渣をエタノールに溶かし、2M-塩酸を加えてpH2に調整した後、濃縮乾固した。残渣を水に溶かしジエチルエーテルで洗浄した後、炭酸水素カリウムを加えて中和して酢酸エチルで抽出した。抽出液を少量の水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去すると4-[6-(3',6',9',12',15',18'-ヘキサオキサ-20',20',20'-トリフルオロエイコサニル)ナフト-2-イル]ピリミド[1,2-a]ベンゾイミダゾール 40 mg (31%) が黄色油状物として得られた。

^{19}F Nmr (CDCl_3) δ -75.53 (t, $J=9\text{Hz}$), ^1H Nmr (CDCl_3) δ 3.6-3.8 (20H), δ 3.89 (2H, q, $J=9\text{Hz}$), δ 3.97 (2H, t, $J=4.8\text{Hz}$), δ 4.32 (2H, t, $J=4.8\text{Hz}$), δ 6.78 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), δ 6.82 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), δ 6.98 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), δ 7.29 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), δ 7.33 (1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, 9.2Hz), δ 7.45 (1H, t, $J=8.4\text{Hz}$), δ 7.56 (1H, dd, $J=1.6\text{Hz}$, 8.4Hz), δ 7.84 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), δ 7.95 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), δ 7.99 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), δ 8.03 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), δ 8.82 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$)

[0115] 4-[6-(3',6',9',12',15',18'-ヘキサオキサ-20',20',20'-トリフルオロエイコサニル)ナフト-2-イル]ピリミド[1,2-a]ベンゾイミダゾールの合成ルートを以下に示す。

[0116]

[化12]



[0117] [試験例1] 化合物のヒト神経原線維変化への結合能の検証

化合物1をDMSOに溶解して10 mMの溶液を調製した後、30 μ Lを量りとり、5%エタノールを加えて3 mLの試験溶液とした(薬液濃度: 100 μ M)。アルツハイマー病患者の死後脳組織固定標本(4 μ m厚)を脱パラフィンした後、0.25%過マンガン酸カリウム溶液に20分間、10 mMリン酸緩衝生理食塩水(PBS)に2分間を2回、0.1%ピロ亜硫酸カリウム溶液に5秒間、0.15%シュウ酸に5秒間それぞれ浸漬した。PBSで2分間3回洗浄した後、試験溶液に10分間浸漬した。蒸留水に2秒間浸漬した後、風乾し、カバーガラスを被せて、蛍光顕微鏡(BX61、オリンパス(株))にて神経原線維変化への化合物の結合を観察した。陰性対照には試験溶液の代わりに1%DMSO含有50%エタノールを用いて同処理を行った。

[0118] 図1に化合物1の蛍光観察像を示す。化合物1の蛍光が神経原線維変化に認められたことから(矢頭)、化合物1は神経原線維変化に結合することが示さ

れた。なお、陰性対照では、神経原線維変化特異的な蛍光は認められなかった。

[0119] [試験例2] 化合物のタウ病変(リン酸化タウ凝集体)への結合能の検証

化合物1-4をDMSOに溶解して10 mMの溶液を調製した後、3 μ Lを量りとり、50%エタノールを加えて3 mLの試験溶液とした(薬液濃度:100 μ M)。タウ遺伝子改変マウス(rTg4510マウス)の脳切片に試験溶液を90分間浸漬した。次いで、80%エタノールに1分間、蒸留水に3分間浸漬した後、風乾し、カバーガラスを被せて、蛍光顕微鏡(Bz-8000、(株)キーエンス)にて化合物の蛍光を観察した。陰性対照には試験溶液の代わりに1%DMSO含有50%エタノールを用いて同処理を行った。

[0120] 一部は、試験溶液に浸漬した後、0.3% Triton X-100含有0.1 Mリン酸緩衝生理食塩水(PBST)で10分3回洗浄し、2%牛血清アルブミン含有PBSTに30分浸漬した。その後、抗リン酸化タウ抗体(AT8, Thermo Fisher Scientific)を0.2%牛血清アルブミン含有PBSTで1000倍に希釈して、切片と一晚反応させた。PBSTで10分3回洗浄した後、Alexa555標識ロバ抗マウスIgG抗体(Thermo Fisher Scientific; 500倍希釈)と4時間反応した。PBSTで10分3回洗浄した後、カバーガラスを被せて、蛍光顕微鏡(Bz-8000、(株)キーエンス)にてタウ病変(リン酸化タウ凝集体)への化合物の結合を観察した。

[0121] 図2に化合物1-4の蛍光観察結果を示す。AとBは同一視野における蛍光観察像で、AはGFP-Bフィルターを用いて観察された化合物1の蛍光(矢頭)を、BはTexasRedフィルターを用いて観察されたAT8陽性のリン酸化タウ(矢頭)を示している。化合物1の蛍光がAT8陽性のリン酸化タウに一致して認められることから、化合物1がrTg4510マウスにおけるタウ病変(リン酸化タウ凝集体)に結合することが示された。同様に、化合物2-4においてもrTg4510マウスにおけるタウ病変において蛍光が観察された(矢頭)ことから、これらの化合物もタウ病変に結合することが示唆された。

[0122] [試験例3] フッ素磁気共鳴画像法(MRI)によるタウ病変の検出

化合物2を20%クレモフォール含有生理食塩水に溶解して10 mg/mLに調製し

たものを投与液とした。この投与液をペントバルビタールナトリウム(50 mg/kg, i. p.)による麻酔下のタウ遺伝子改変マウス(rTg4510マウス)と野生型マウスに、尾静脈から投与した(投与量200 mg/kg、投与速度0.2 mL/kg/min)。投与終了後、7テスラMRI装置(Agilent Technologies)を用いてマウス頭部のMRIを測定した。フッ素MRIの画像はケミカルシフトイメージング法(CSI法)によって取得した。

[0123] 図3に測定結果を示す。AとBは野生型マウス(Wild-type)の頭部¹H MRI画像(A)とフッ素MRI画像(B)を示し、CとDはrTg4510マウスの頭部¹H MRI画像(C)とフッ素MRI画像(D)を示す。BとDの白線は脳の輪郭を示す。フッ素MRI画像を比較すると、前脳領域において、rTg4510マウスでは野生型マウスよりも強いMR信号が検出された。一方、rTg4510マウスと野生型マウスともに嗅球と小脳の周辺に強い信号が観察された。

[0124] [試験例4] フッ素磁気共鳴画像法(MRI)によるタウ病変の検出

化合物3を20%クレモフォル含有生理食塩水に溶解して10 mg/mLに調製したものを投与液とした。この投与液をペントバルビタールナトリウム(50 mg/kg, i. p.)による麻酔下のタウ遺伝子改変マウス(rTg4510マウス)と野生型マウスに、尾静脈から投与した(投与量200 mg/kg、投与速度0.2 mL/kg/min)。投与終了後、7テスラMRI装置(Agilent Technologies)を用いてマウス頭部のMRIを測定した。フッ素MRIの画像はケミカルシフトイメージング法(CSI法)によって取得した。

[0125] 図4に測定結果を示す。AとBは野生型マウス(Wild-type)の頭部¹H MRI画像(A)とフッ素MRI画像(B)を示し、CとDはrTg4510マウスの頭部¹H MRI画像(C)とフッ素MRI画像(D)を示す。BとDの白線は脳の輪郭を示す。フッ素MRI画像を比較すると、主に前脳領域において、rTg4510マウスでは野生型マウスに比べて頭部に強いMR信号が検出された。

[0126] [試験例5] 化合物が血液脳関門を通過して脳内タウ病変に結合することの検証

試験例3と4でMRI測定したマウスから脳を摘出し、4%パラホルムアルデヒ

ド含有0.1 Mリン酸緩衝液で24時間固定した後、15%ショ糖含有0.1 Mリン酸緩衝液に最低2日間浸漬した。その後、クリオスタットで20 μ m厚の切片を作製した。この切片をスライドガラスにのせ、風乾し、カバーガラスを被せて、蛍光顕微鏡(Bz-8000、(株)キーエンス)にて化合物の蛍光を観察した。

[0127] 図5に化合物2(A, B)又は化合物3(C, D)を投与したrTg4510マウスの海馬(A, C)及び大脳皮質(B, D)における蛍光観察結果を示す。海馬及び大脳皮質に形成された病変に化合物の蛍光(矢頭)が観察されたことから、投与化合物は血液脳関門を通過して脳に達し、タウ病変に結合することが示された。

[0128] [試験例6] 化合物のヒト神経原線維変化への結合能の検証

化合物5-6をDMSOに溶解して5 mMの溶液を調製した後、60 μ Lを量りとり、50%エタノールを加えて3 mLの試験溶液とした(薬液濃度:100 μ M)。アルツハイマー病患者の死後脳組織固定標本(4 μ m厚)を脱パラフィンした後、0.25%過マンガン酸カリウム溶液に20分間、10 mMリン酸緩衝生理食塩水(PBS)に2分間を2回、0.1%ピロ亜硫酸カリウム溶液に5秒間、0.15%シュウ酸に5秒間それぞれ浸漬した。PBSで2分間3回洗浄した後、試験溶液に10分間浸漬した。蒸留水に2秒間浸漬した後、風乾し、カバーガラスを被せて、蛍光顕微鏡(BX61、オリンパス(株))にて神経原線維変化への化合物の結合を観察した。陰性対照には試験溶液の代わりに1%DMSO含有50%エタノールを用いて同処理を行った。

[0129] 図6に化合物5(A)と化合物6(B)の蛍光観察像を示す。化合物の蛍光が神経原線維変化に認められたことから(矢頭)、これらの化合物は神経原線維変化に結合することが示された。なお、陰性対照では神経原線維変化特異的な蛍光は認められなかった。

[0130] [試験例7] フッ素磁気共鳴画像法(MRI)によるタウ病変の検出

化合物6を20%クレモフォル含有生理食塩水に溶解して10 mg/mLに調製したものを投与液とした。この投与液をペントバルビタールナトリウム(50 mg/kg, i. p.)による麻酔下のタウ遺伝子改変マウス(rTg4510マウス)に、尾静脈から投与した(投与量100 mg/kg、投与速度0.2 mL/kg/min)。投与終了後、7テスラMRI装置(Agilent Technologies)を用いてマウス頭部のMRIを測定した。

フッ素MRIの画像はケミカルシフトイメージング法(CSI法)によって取得した。
。

[0131] 図7に測定結果を示す。AとBは頭部矢状断の¹H MRI画像(A)とフッ素MRI画像(B)を示す。化合物6のフッ素MR信号が脳で検出された。

[0132] [試験例8] 化合物が血液脳関門を通過して脳内タウ病変に結合することの検証

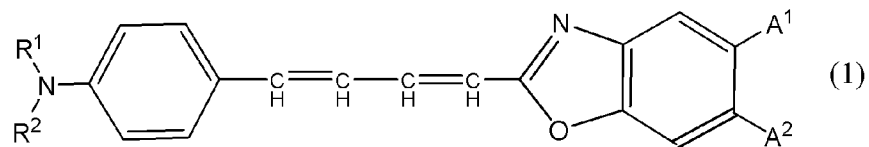
試験例7でMRI測定したマウスから脳を摘出し、4%パラホルムアルデヒド含有0.1 Mリン酸緩衝液で24時間固定した後、15%ショ糖含有0.1 Mリン酸緩衝液に最低2日間浸漬した。その後、クリオスタットで20 μm厚の切片を作製した。この切片をスライドグラスにのせ、風乾し、カバーガラスを被せて、蛍光顕微鏡(BX61、オリンパス(株))にて化合物の蛍光を観察した。また、タウ病変の形成部位を特定するために抗リン酸化タウ抗体による免疫組織化学的解析を実施した。

[0133] 図8に化合物6を投与したrTg4510マウスの海馬における蛍光観察結果を示す。AとBは同一視野における蛍光観察像で、Aは化合物6の蛍光を、Bはリン酸化タウ抗体による蛍光を示す。化合物6の蛍光は海馬に認められた。リン酸化タウ抗体による蛍光も同様に海馬に認められたことから、投与化合物は血液脳関門を通過して脳に達し、タウ病変に結合したことが示唆された。

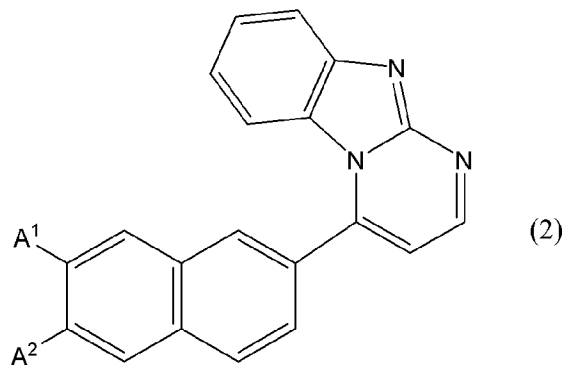
請求の範囲

〔請求項1〕 式（1）で表されるアニリン誘導体及び式（2）で表されるナフタレン誘導体から選択される化合物又はその塩。

〔化1〕

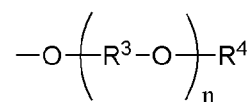


〔化2〕



（式中、R¹及びR²はそれぞれ独立に水素原子又はアルキルを示す。
A¹及びA²のいずれか一方は水素原子を示し、他方はフッ素原子置換又は未置換のアルコキシ又は

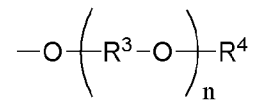
〔化3〕



を示す。ここで、R³はフッ素原子置換又は未置換のエチレン基を示し、R⁴はフッ素原子置換又は未置換のエチルを示し、nは1～10の整数を示す。nが2以上の整数を示す場合、R³は同一であっても、異なってもよい。）

〔請求項2〕 A¹及びA²のいずれか一方が水素原子を示し、他方が

[化4]



を示し、nが5～8の整数を示す、請求項1に記載の化合物又はその塩。
。

[請求項3] 標識化された請求項1に記載の化合物又はその塩。

[請求項4] 前記標識が放射性核種である、請求項3に記載の化合物又はその塩。
。

[請求項5] 請求項1若しくは2に記載の化合物又はその塩を有効成分とするタウオパチーのMRI用画像診断薬。

[請求項6] 請求項1、3若しくは4に記載の化合物又はその塩を有効成分とするタウオパチーのポジトロン断層撮影法(PET)用画像診断薬。

[請求項7] 前記タウオパチーがアルツハイマー病、進行性核上性麻痺、大脳皮質変性症、前頭側頭型認知症又はピック病である、請求項5又は6に記載の画像診断薬。

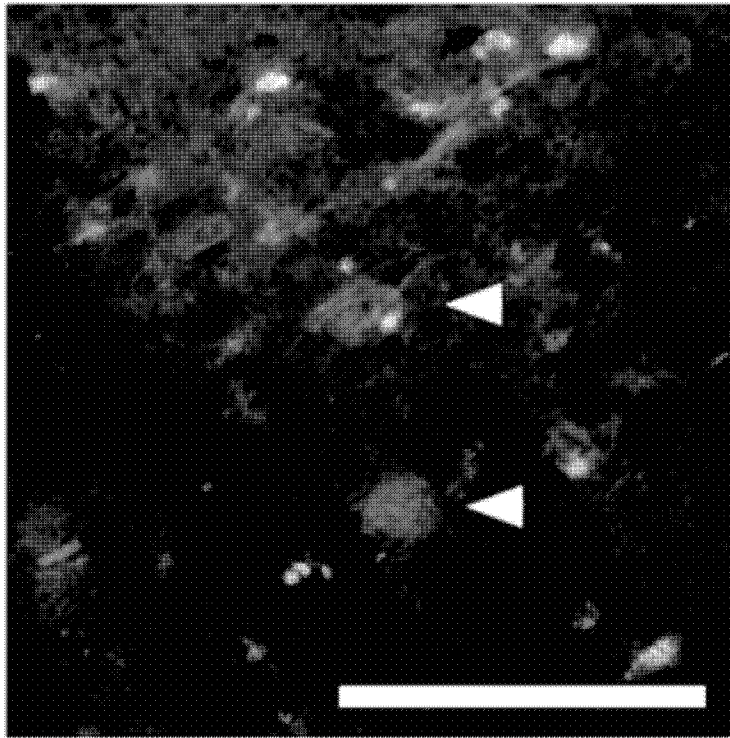
[請求項8] 請求項5～7のいずれか一項に記載の画像診断薬を投与する工程を含む、タウオパチーの診断方法。

[請求項9] 請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物又はその塩を有効成分とするタウオパチー診断用の体外診断薬。

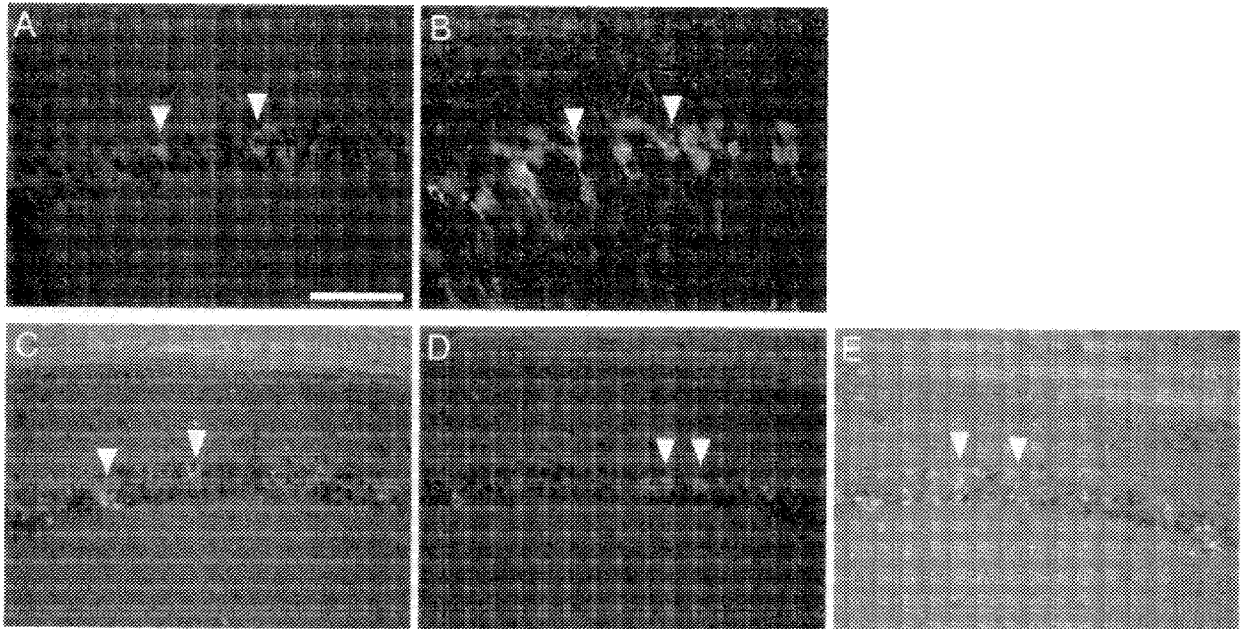
[請求項10] 前記タウオパチーがアルツハイマー病、進行性核上性麻痺、大脳皮質変性症、前頭側頭型認知症又はピック病である、請求項9に記載の体外診断薬。

[請求項11] 請求項9又は10に記載の体外診断薬を用いて試料中のタウ蛋白を検出する工程を含む、タウオパチーの診断方法。

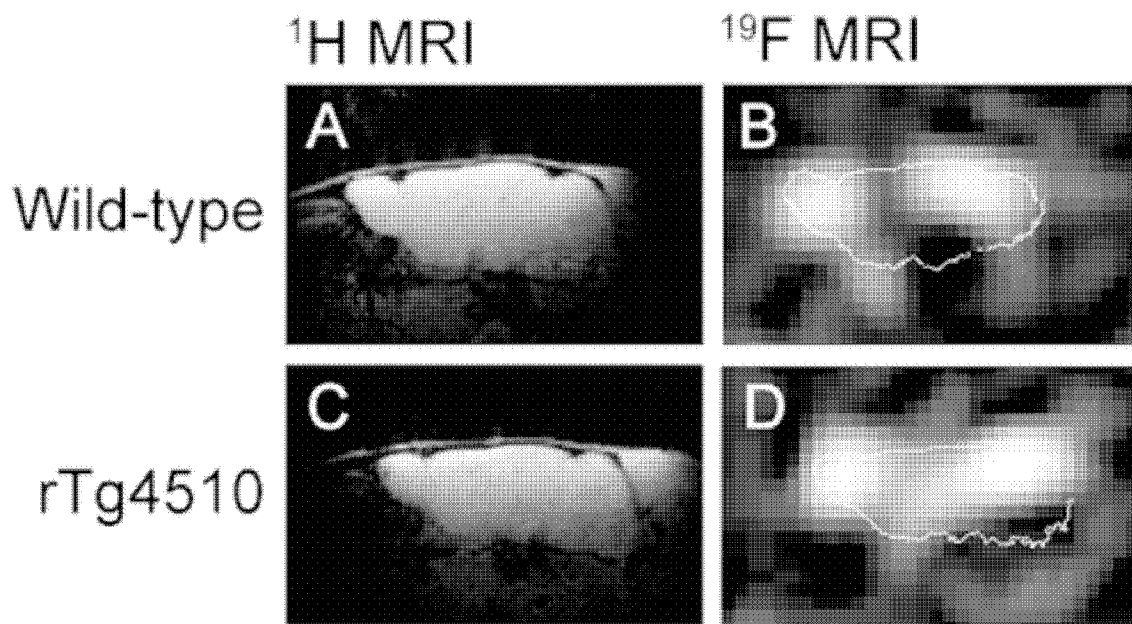
[図1]



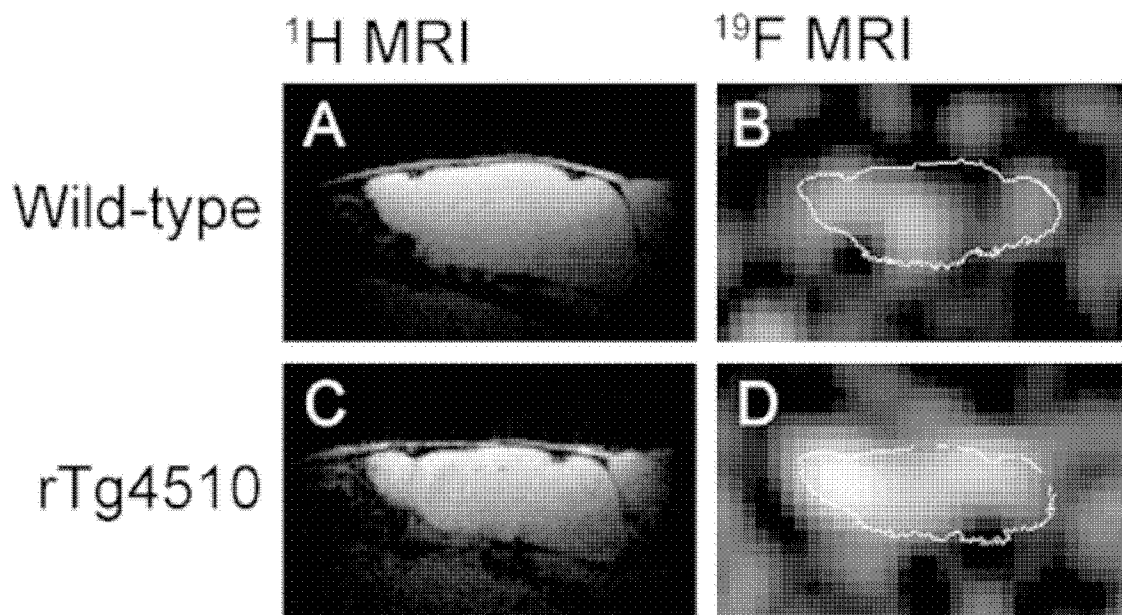
[図2]



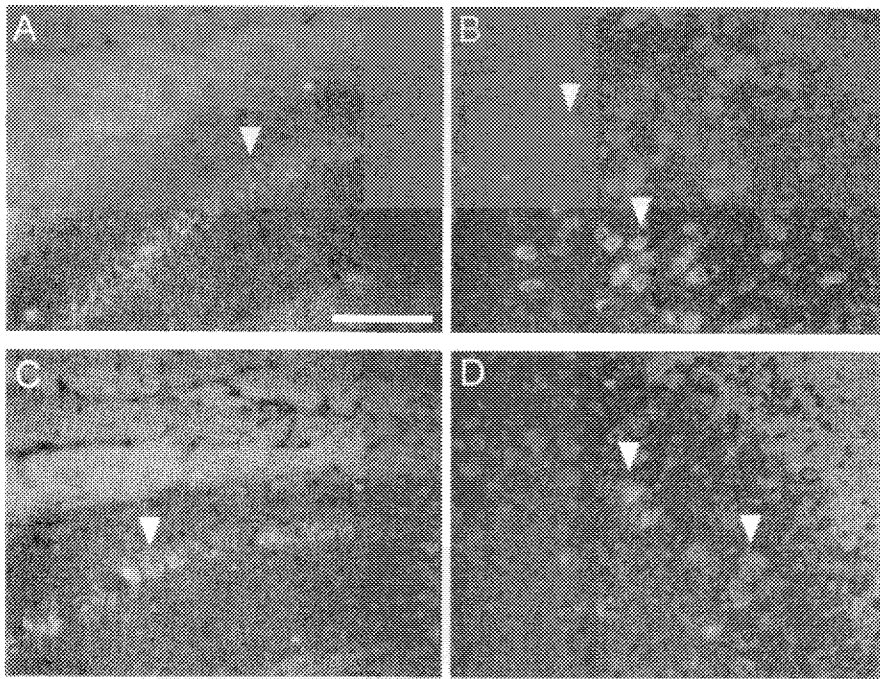
[図3]



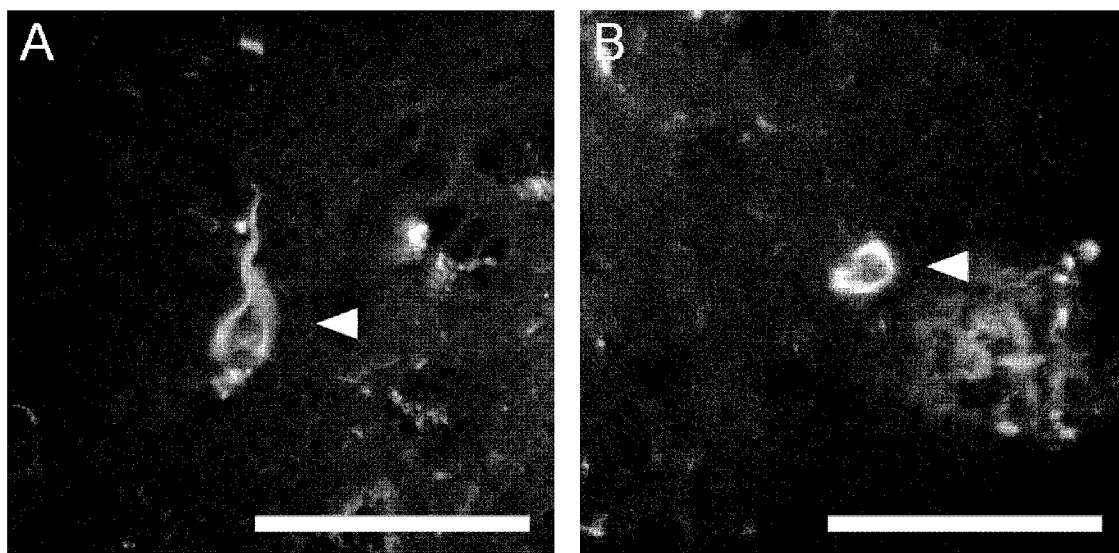
[図4]



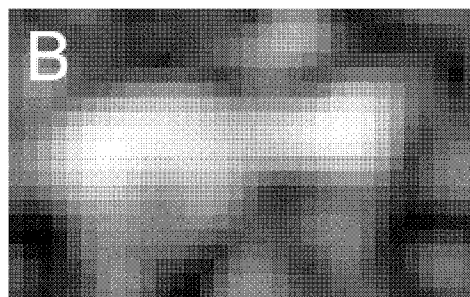
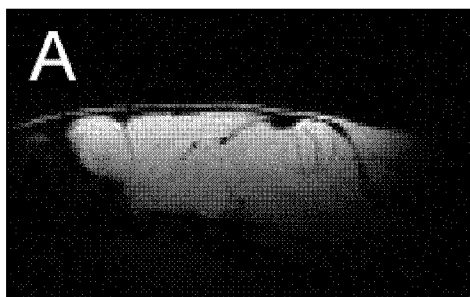
[図5]



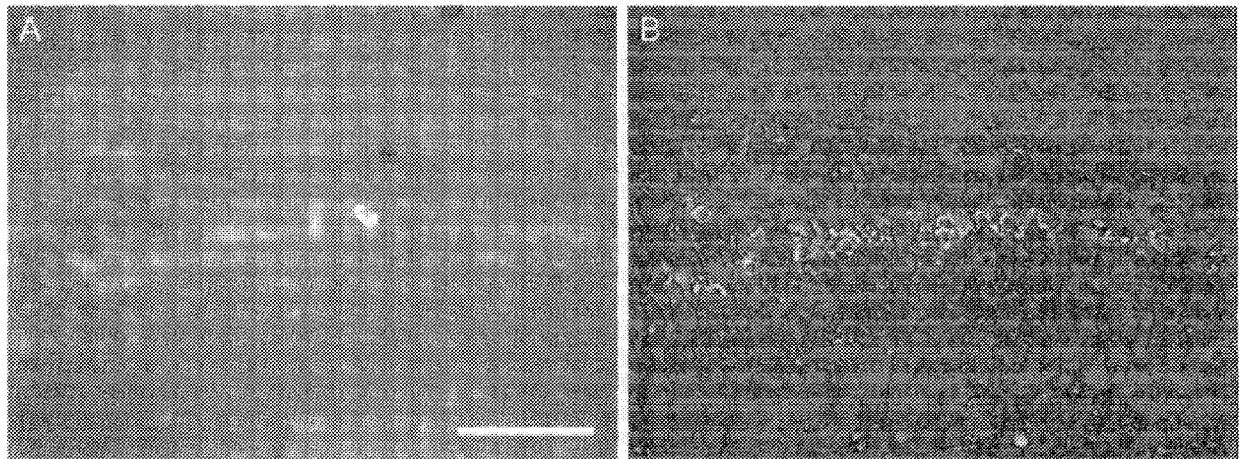
[図6]



[図7]

 ^1H MRI ^{19}F MRI

[図8]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/008773

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. C07D263/54 (2006.01) i, A61B5/055 (2006.01) i, A61K49/10 (2006.01) i, A61K51/04 (2006.01) i, C07D487/04 (2006.01) i

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. C07D263/54, A61B5/055, A61K49/10, A61K51/04, C07D487/04

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2005/016888 A1 (BF CO., LTD) 24 February 2005, claims, paragraphs [0001], [0017], [0021], compound BF-185 (table 1-1), paragraphs [0047]-[0048], [0058]-[0059], [0072], examples, compounds BF-226, 227 (tables 1-3) & US 2006/0018825 A1, claims, paragraphs [0001], [0031], [0071], compound BF-185, paragraphs [0119]-[0120], [0130]-[0131], [0155], examples, compounds BF-226, 227 & WO 2005/016384 A1 & EP 1655287 A1 & CA 2500358 A & NO 20061169 A & AU 2004265174 A & MX PA06001742 A & KR 10-2006-0037441 A & CN 1867552 A & IL 173549 D & AU 2003304416 A & RU 2006107563 A & CR 8230 A	1, 3-4, 6-11 1-5, 7-11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search
29 May 2018 (29.05.2018)

Date of mailing of the international search report
05 June 2018 (05.06.2018)

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/JP2018/008773

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2014/109296 A1 (SHIGA UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCE) 17 July 2014, claims, paragraphs [0001], [0013]-[0014], [0035]-[0037], compounds 1, 3, 7 (table 1), examples, paragraphs [0150]-[0151] & US 2015/0352232 A1, claims, paragraphs [0001], [0022]-[0023], [0035]-[0039], examples, table 1, compounds 1, 3, 7, paragraphs [0177]-[0178] & EP 2944626 A1	1-5, 7-11
A	JP 2012-521988 A (SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS USA, INC.) 20 September 2012 & JP 2013-522365 A & US 2010/0239496 A1 & US 2011/0182812 A1 & US 2013/0302248 A1 & WO 2010/111303 A2 & WO 2011/119565 A1 & EP 2411057 A2 & EP 2550255 A1 & CA 2756137 A & KR 10-2011-0136877 A & CN 102438660 A & CN 103739605 A & CA 2794004 A & CN 102985411 A	1-11
A	WO 2015/051188 A1 (WASHINGTON UNIVERSITY) 09 April 2015 & US 2016/0213792 A1	1-11
A	WO 2017/029820 A1 (KYOTO UNIVERSITY) 23 February 2017 & US 2017/0362226 A1 & CA 2973864 A & AU 2016308145 A & CN 107108616 A & TW 201707726 A	1-11
A	WO 2007/111179 A (ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD.) 04 October 2007 (Family: none)	1-11
A	JP 2009-067762 A (SHIGA UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCE) 02 April 2009 (Family: none)	1-11
A	WO 2014/097474 A1 (NATIONAL INSTITUTE OF RADIOLOGICAL SCIENCES) 26 June 2014 & JP 5422782 B1 & US 2015/0239878 A1 & EP 2767532 A1 & TW 201441214 A & CN 104736524 A & CA 2894994 A & AU 2012397435 A & KR 10-2015-0095610 A & HK 1208672 A & AU 2017204357 A & CN 107412788 A	1-11

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D263/54(2006.01)i, A61B5/055(2006.01)i, A61K49/10(2006.01)i, A61K51/04(2006.01)i, C07D487/04(2006.01)i

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. C07D263/54, A61B5/055, A61K49/10, A61K51/04, C07D487/04

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)

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
X Y	WO 2005/016888 A1 (株式会社ビーエフ研究所) 2005.02.24, 特許請求の範囲、[0001]、[0017]、[0021]、表 1-1 の化合物 BF-185、[0047]-[0048]、[0058]-[0059]、[0072]、実施例、表 1-3 の化合物 BF-226、227 & US 2006/0018825 A1, claims, [0001], [0031], [0071], compound BF-185, [0119]-[0120], [0130]-[0131], [0155], Examples, compound BF-226, 227 & WO 2005/016384 A1 & EP 1655287 A1 & CA 2500358 A & NO 20061169 A & AU 2004265174 A & MX PA06001742 A & KR 10-2006-0037441 A & CN 1867552 A & IL 173549 D & AU 2003304416 A & RU 2006107563 A & CR 8230 A	1, 3-4, 6-11 1-5, 7-11

☑ 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

29.05.2018

国際調査報告の発送日

05.06.2018

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)

伊佐地 公美

4 P

5809

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
Y	WO 2014/109296 A1 (国立大学法人滋賀医科大学) 2014. 07. 17, 特許請求の範囲、[0001]、[0013]-[0014]、[0035]-[0037]、第1表の化合物 1、3、7、実施例、[0150]-[0151] & US 2015/0352232 A1, claims, [0001], [0022]-[0023], [0035]-[0039], examples, TABLE 1, compound 1, 3, 7, [0177]-[0178] & EP 2944626 A1	1-5, 7-11
A	JP 2012-521988 A (シーメンス メディカル ソリューションズ ユーエスエー インコーポレイテッド) 2012. 09. 20, & JP 2013-522365 A & US 2010/0239496 A1 & US 2011/0182812 A1 & US 2013/0302248 A1 & WO 2010/111303 A2 & WO 2011/119565 A1 & EP 2411057 A2 & EP 2550255 A1 & CA 2756137 A & KR 10-2011-0136877 A & CN 102438660 A & CN 103739605 A & CA 2794004 A & CN 102985411 A	1-11
A	WO 2015/051188 A1 (WASHINGTON UNIVERSITY) 2015. 04. 09, & US 2016/0213792 A1	1-11
A	WO 2017/029820 A1 (国立大学法人京都大学) 2017. 02. 23, & US 2017/0362226 A1 & CA 2973864 A & AU 2016308145 A & CN 107108616 A & TW 201707726 A	1-11
A	WO 2007/111179 A1 (石原産業株式会社) 2007. 10. 04, (ファミリーなし)	1-11
A	JP 2009-067762 A (国立大学法人滋賀医科大学) 2009. 04. 02, (ファミリーなし)	1-11
A	WO 2014/097474 A1 (独立行政法人放射線医学総合研究所) 2014. 06. 26, & JP 5422782 B1 & US 2015/0239878 A1 & EP 2767532 A1 & TW 201441214 A & CN 104736524 A & CA 2894994 A & AU 2012397435 A & KR 10-2015-0095610 A & HK 1208672 A & AU 2017204357 A & CN 107412788 A	1-11