

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：97141472

※ 申請日期：97/10/28

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

新規澱粉樣蛋白親和性化合物的使用及製造方法(二)

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

日本藥學物理公司

(NIHON MEDI-PHYSICS CO., LTD.)

代表人：(中文/英文) 三上 信可

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國東京都江東區新砂3丁目4番10號

國 籍：(中文/英文) 日本(JP)

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 谷藤 樹之 (Shigeyuki TANIFUJI)

2. 中村 大作 (Daisaku NAKAMURA)

3. 高崎 新也 (Shinya TAKASAKI)

國 籍：(中文/英文)

1. 2. 3. 均為日本

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 日本 2007/10/30 2007-282362

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

【0001】

本發明係有關於新型澱粉樣蛋白親和性化合物的使用及製造方法，特別是，以全身性澱粉樣變性病（amyloidosis）為首的澱粉樣蛋白（amyloid）蓄積疾病的診斷方面，對於病灶部位澱粉樣蛋白的檢測，極為有用，係有關於生體組織中的澱粉樣蛋白檢測試藥。

【先前技術】

【0002】

被稱為澱粉樣蛋白的纖維狀蛋白質，因為沉積於體內各個不同器官或組織而導致發病的疾病，總稱為澱粉樣變性病（amyloidosis）。澱粉樣變性病共通之處，是被稱為澱粉樣蛋白的一種含豐富乙型-片（ β -sheet）結構的纖維狀蛋白質沉積於全身各臟器或局部，使該臟器或組織產生機能異常的情形。所謂澱粉樣蛋白，係澱粉樣蛋白 β 或變異甲狀腺運送蛋白（transthyretin）、 β 2微球蛋白（Beta 2 microglobulin）等各種澱粉樣蛋白的前驅物蛋白在生體內凝集而形成的蛋白質凝集體的總稱。澱粉樣蛋白，無論是由哪一種澱粉樣蛋白前驅物蛋白所形成，都具有豐富乙型-片（ β -sheet）結構的特徵。因此，與乙型-片有結合性的剛果紅（congo red）或硫黃素 T（francetin T）

等的化合物，就都具有澱粉樣蛋白親和性的特徵。

【0003】

澱粉樣變性病 (amyloidosis)，因為澱粉樣蛋白的沉積型態，可以分類為全身性澱粉樣變性病 (systemic amyloidosis) 和局部性澱粉樣變性病 (local amyloidosis)。

全身性澱粉樣變性病，係在全身各個部份因為澱粉樣蛋白沉積而引起的疾病。全身性澱粉樣變性病，例如：在肝臟做出的澱粉樣蛋白，沉積全身的器官而發生障礙的家族性澱粉樣變性病；心臟及手關節等大關節處，澱粉樣蛋白沉積的老年性甲狀腺運送蛋白澱粉樣變性病；長期透析病患的骨、關節等處發病的透析澱粉樣變性病；慢性關節風濕症 (rheumatism) 等的慢性發炎性疾病續發急性期蛋白—血清澱粉狀蛋白 A (serum amyloid A; SAA) 所致的澱粉樣蛋白沉積而發病的反應性 AA 澱粉樣變性病 (續發性澱粉樣變性病)；由免疫球蛋白起源的澱粉樣蛋白沉積全身臟器而發病的免疫細胞性澱粉樣變性病等。

局部性澱粉樣變性病，係一部份臟器中，澱粉樣蛋白沉積而引起的疾病。局部性澱粉樣變性病，例如：澱粉樣蛋白沉積在腦部的阿茲海默氏症 (Alzheimer disease)、腦血管澱粉樣變性病、庫賈氏病 (Creutzfeldt-Jakob disease) 等的腦澱粉樣變性病以外，第二型糖尿病伴隨胰臟或胰島瘤 (insulinoma) 處澱粉樣蛋

白沉積、心房處澱粉樣蛋白沉積的內分泌澱粉樣變性病，皮膚處澱粉樣蛋白沉積的皮膚澱粉樣變性病，皮膚或肺部發生結節狀的澱粉樣蛋白沉積的局部性澱粉樣變性病等。

【0004】

澱粉樣變性病的診斷，如果是全身性澱粉樣變性病的情形時，首先，從可以做活組織切片 (biopsy) 的部位如皮膚、腎臟、胃腸等採取組織，用剛果紅染色或硫黃素 T 染色來進行，剛果紅是一種對澱粉樣蛋白的乙型片親和性很高的螢光性化合物，藉由這種定向排列性 (orientation) 在偏光顯微鏡下呈現雙折射 (Birefringence)，所以可以將組織內沉積的澱粉樣蛋白選擇性地染色。同樣地，硫黃素 T 也是具有澱粉樣蛋白親和性的螢光性化合物，和剛果紅一樣地被使用著。藉由這樣的組織染色，得到陽性結果後，再配合使用抗體的免疫染色等，可以進行確定診斷。但是，用剛果紅或硫黃素 T 染色，即使在偏光顯微鏡下觀察，也有很難判定陽性的時候。

【0005】

另一方面，近年來，正子射出斷層攝影 (Positron Emission Tomography; PET)、單光子射出電腦斷層攝影 (Single Photon Emission Computed Tomography; SPECT)、磁核共振攝影 (Magnetic

Resonance Imaging) 等的影像診斷設備顯著地普及的同時，全身性澱粉樣變性病用影像診斷的方法也一直被研究著。

但是，剛果紅或硫黃素 T，標示作為影像診斷探索劑 (probe) 來使用時，對澱粉樣蛋白的結合特異性 (specificity) 很差，無法得到良好的檢測敏感度，是其缺點。

再者，由於剛果紅具有致癌性，不能應用在人體的診斷用途上。

因此對全身性澱粉樣變性病的親和性和檢測度高、也可以應用在生體內 (in vivo) 檢測的螢光試藥，即剛果紅衍生物—雙(3-羥基羰基-4-羥基)苯乙烯基苯

(bis-(3-hydroxycarbonyl-4-hydroxy) styrylbenzene; BSB) 或其衍生物，就被討論過《非專利文獻十四、專利文獻七》。BSB，因為對於來自腦澱粉樣變性病和全身性澱粉樣變性病的澱粉樣蛋白有很高的親和性、其結構上又不具聯苯胺 (benzidine) 的結構，減少致癌性的問題，有人報告以放射性標示可以作為影像診斷探索劑使用。

【0006】

另一方面，腦澱粉樣變性病的代表例是阿茲海默氏症 (Alzheimer disease, 以下稱為 AD)，因為不可能從生體切片取樣，將具有很高的澱粉樣蛋白親和性化合物作為標記物 (marker)

使用，從生體內 (in vivo) 檢測 AD 的嘗試已經在進行中。

像這樣的腦內澱粉樣蛋白影像診斷用探索劑，其大多數是對澱粉樣蛋白親和性很高、且腦部滲移性很高、疏水性

(hydrophobic) 低分子化合物，用各種放射性核種如碳 11 (^{11}C)、氟 18 (^{18}F)、和碘 123 (^{123}I) 等標示後的化合物。具體實例，有：以 6-碘-2-[4' -(N,N-二甲基氨基) 苯基] 苯並噻唑 (6-iodo-2-[4' -(N,N-dimethylamino) phenyl] benzothiazole；以下稱為「TZDM」)、或 6-羥基-2-[4' -(N-甲基氨基) 苯基] 苯並噻唑

(6-hydroxy-2-[4' -(N-methylamino) phenyl] benzothiazole；以下稱為「6-OH-BTA-1」) 等為首之種種的硫黃素 (Thioflavine) 衍生物《專利文獻一、非專利文獻三》；以 (E)-4-甲基氨基-4' -羥基芪

((E)-4-methylamino-4' -hydroxystilbene；以下稱為「SB-13」)、或 (E)-4-二甲基氨基-4' 碘芪

((E)-4-dimethylamino-4' -iodine-stilbene；以下稱為「m-I-SB」) 等為首之種種芪化合物《專利文獻二、非專利文獻四、非專利文獻五》；以 6-碘-2-[4' -(N,N-二甲基氨基) 苯基] 苯並噁唑 (6-iodo-2-[4' -(N,N-dimethyl amino) phenyl] benoxazole；以下稱為「IBOX」)、6-[2-(氟) 乙氧基]-2-[2-(2-二甲基氨基噻唑-5-基) 乙烯基] 苯並噁唑

(6-[2-(fluoro)ethoxy]-2-[2-(2-dimethylamino thiazol

-5-yl) ethenyl]benzoxazole) 為首之苯並噁唑衍生物《非專利文獻六、非專利文獻七》；以 2-(1-{6-[(2-氟乙基)(甲基)氨基]-2-萘基}亞乙基)丙二腈 (2-(1-{6- [(2-fluoro ethyl) (methyl)amino]-2-naphthyl}ethylidene) malononitrile；以下稱為「FDDNP」) 為首的 DDNP 衍生物《專利文獻四、非專利文獻八》；及，以 6-碘-2-[4' -(N,N-二甲基氨基)苯基]咪唑並[1,2-a]吡啶 (6-iodine-2-[4' -(N,N- dimethylamino) phenyl] imidazo[1,2-a]pyridine；以下稱為「IMPY」) 為首的咪唑並吡啶 (imidazopyridine) 衍生物《專利文獻三、非專利文獻九》等用 ^{11}C 或放射性鹵素標示的化合物，都一直有人提出報告。還有，關於這些影像診斷用探索劑 (probe) 的一部份，實施頭部影像 (head imaging) 研究，在阿茲海默氏症病人方面，所謂健康正常例子，也有報告明確顯示放射能異常地集積於腦部《非專利文獻十、非專利文獻十一、非專利文獻十二、非專利文獻十三》。

還有，國際公報第 2007/002540 號說明小冊中，揭露以澱粉樣蛋白親和性為基礎，用乙二醇 (ethyleneglycol) 或聚乙二醇 (polyethyleneglycol) 為介質，結合放射性同位素標示部位的一系列化合物《專利文獻五》。

再者，國際公報第 2007/063946 號說明小冊中，揭露有抑制腦內代謝為目的，結合 5 個原子的芳香族雜環基所做成的一系列化合物《專利文獻六》。

【0007】

【專利文獻一】特表 2004-506723 號公報。

【專利文獻二】特表 2005-504055 號公報。

【專利文獻三】特表 2005-512945 號公報。

【專利文獻四】特表 2002-523383 號公報。

【專利文獻五】國際公報第 2007/002540 號說明小冊。

【專利文獻六】國際公報第 2007/063946 號說明小冊。

【專利文獻七】國際公報第 2005/016888 號說明小冊。

【非專利文獻一】J. A. Hardy & G. A. Higgins,

“Alzheimer’ s Disease: The Amyloid Cascade Hypothesis.” ,
Science, 1992, 256, 頁 184-185。

【非專利文獻二】G. McKhann 等人, “Clinical diagnosis
of Alzheimer’ s disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work
Group under the auspices of Department of Health and Human
Services Task Force on Alzheimer’ s Disease.” , Neurology,
1984, 34, 頁 939-944。

【非專利文獻三】Z. -P. Zhuang 等人, “Radioiodinated
Styrylbenzenes and Thioflavins as Probes for Amyloid
Aggregates.” , J. Med. Chem., 2001, 44, 頁 1905-1914。

【非專利文獻四】Masahiro Ono 等人, “ ^{11}C -labeled stilbene derivatives as $\text{A}\beta$ -aggregate-specific PET imaging agents for Alzheimer' s disease.” , Nuclear Medicine and Biology, 2003, 30, 頁 565-571。

【非專利文獻五】H. F. Kung 等人, “Novel Stilbenes as Probes for amyloid plaques.” , J. American Chemical Society, 2001, 123, 頁 12740-12741。

【非專利文獻六】Zhi-Ping Zhuang 等人, “IBOX (2-(4' -dimethylaminophenyl) -6- iodobensoxazole): a ligand for imaging amyloid plaques in the brain.” , Nuclear Medicine and Biology, 2001, 28, 頁 887-894。

【非專利文獻七】Furumoto Y 等人, “[^{11}C]BF-227: A New ^{11}C -Labeled 2-Ethenylbenzoxazole Derivative for Amyloid- β Plaques Imaging.” , European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2005, 32, Sup.1, 頁 759。

【非專利文獻八】Eric D. Agdeppa 等人, “2-Dialkylamino-6-Acylmalononitrile Substituted Naphthalenes (DDNP Analogs): Novel Diagnostic and Therapeutic Tools in Alzheimer' s Disease.” , Molecular Imaging and Biology, 2003, 5, 頁 404-417。

【非專利文獻九】Zhi-Ping Zhuang 等人,

“Structure-Activity Relationship of Imidazo[1,2-a]pyridines as Ligands for Detecting β -Amyloid Plaques in the Brain.”, J. Med. Chem, 2003, 46, 頁 237-243。

【非專利文獻十】W. E. Klunk 等人, “Imaging brain amyloid in Alzheimer’s disease with Pittsburgh Compound-B.”, Ann. Neurol., 2004, 55, 頁 306-319。

【非專利文獻十一】Nicolaas P. L. G. Verhoeff 等人, “In-Vivo Imaging of Alzheimer Disease β -Amyloid With [11C]SB-13 PET.”, American Journal of Geriatric Psychiatry, 2004, 12, 頁 584-595。

【非專利文獻十二】Hiroyuki Arai 等人, “[11C]-BF-227 AND PET to Visualize Amyloid in Alzheimer’s Disease Patients”, Alzheimer’s & Dementia: The Journal of the Alzheimer’s Association, 2006, 2, Sup.1, S312。

【非專利文獻十三】Christopher M. Clark 等人, “Imaging Amyloid with I123 IMPY SPECT”, Alzheimer’s & Dementia: The Journal of the Alzheimer’s Association, 2006, 2, Sup.1, S342。

【非專利文獻十四】D. M. Skovronsky et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 2000, 97, 7609。

【發明內容】

【發明所欲解決之問題】

【0008】

如同前述，以澱粉樣蛋白作為對象的影像診斷探索劑，雖然已經揭露各種化合物，但是以臨床應用為導向的研究仍在進行著。

TZDM、IBOX 及 m-I-SB 的碘用 [^{125}I] 標示後的化合物，應用在正常老鼠的實驗結果，給藥後 2 分鐘的時點，任何一者都可發現向腦部滲移。但是這些化合物從正常組織的廓清力 (clearance) 並不充分，隨著投與後的時間經過，顯示有慢慢地向腦內集積的傾向 (特表 2005-512945 號公報、Zhi-Ping Zhuang 等人, Nuclear Medicine and Biology, 2001, 28, 頁 887-894、H. F. Kung 等人, J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, 頁 12740-12741)。從正常組織的廓清力不充分的話，則無法得到澱粉樣蛋白集積部份完整的對照影像，此為其問題。SB-13 用 [^{11}C] 標示後的化合物，用於大老鼠的實驗，得到的結果顯示具有從正常組織的廓清力，但是該廓清力的速度也說不上很快 (Masahiro Ono 等人, Nuclear Medicine and Biology, 2003, 30, 頁 565 - 571)。

【0009】

另一方面，IMPY 為首的具有咪唑並吡啶 (imidazopyridine) 骨架結構的化合物，投與後具有向腦內滲移、集積在澱粉樣蛋白

處的性質之同時，和前述化合物不同，具有較快的正常組織廓清力，性質較優，此點在 $[^{125}\text{I}]$ 標示化合物所做實驗之結果中已經明確顯示了。但是，IMPY 在基因逆向變異測試 (Reverse Mutation Test) 係呈現陽性的化合物，此化合物作為影像診斷探索劑使用的時候，就必須充分地注意其投與量和投與形態（國際公開第 03／106439 號說明小冊）。

關於 FDDNP，也有報告指出在基因逆向變異測試 (reverse mutation test) 中呈現陽性（國際公開第 03／106439 號說明小冊）。

【0 0 1 0】

以澱粉樣蛋白為標靶的影像診斷探索劑，具有澱粉樣蛋白親和性、從正常組織的廓清力非常快速的 IMPY 之優點能繼續維持，而致突變性的毒性能被抑制，這樣的化合物是合於理想、可以使用，但目前時點，具備此種性能的化合物尚未有人提出。

又，IMPY 方面，經過吾人研究的結果，確認在澱粉樣蛋白未沉積的白質可以看到非特異性集積。為了作為 AD 診斷劑來使用，必須要使用在澱粉樣蛋白沉積部位以外能抑制非特異性集積的化合物，像這樣的化合物目前尚未有人提出。

【0 0 1 1】

雖然已揭示各種以澱粉樣蛋白為標的之探索劑的化合物，但是確認具有臨床應用性能的化合物則尚未存在，本發明有鑒於以上事項，藉由提供具有澱粉樣蛋白親和性的新規化合物，希望在生體外（in vitro）和生體內（in vivo）都能高敏感度地檢測出澱粉樣蛋白，作為目的。

【解決問題的方法】

【0012】

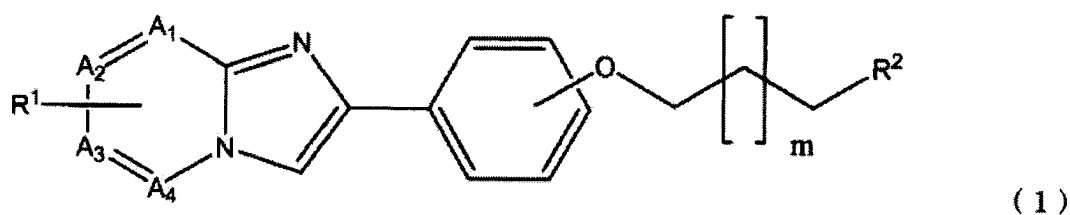
本發明團隊發現：具有咪唑並吡啶（imidazopyridine）－苯基（phenyl）骨架結構或其類似骨架結構的化合物，將氧鍵合在其苯基的碳而成的特定新規化合物，具備了對澱粉樣蛋白的親和性，並且，致突變性等的毒性很低，以及，藉由將該化合物群類作為探索劑使用，則無論在生體外和生體內都能高敏感度地檢測澱粉樣蛋白，因而完成本發明。

【0013】

也就是說，依據本發明的一個面向，係提供含有下列化學式（1）：

【0014】

【化 5】



【0015】

所表示的化合物或其鹽類所做成的檢測沉積生體組織的澱粉樣蛋白的檢測試藥。

【0016】

所謂生體組織，係已知的澱粉樣變性病 (amyloidosis) 的各種沉積了澱粉樣蛋白的組織。像這樣的生體組織的代表性例子有腦、心臟、肺臟、胰臟、骨骼、關節等，最具代表性的生體組織是腦。以腦為對象的情形時，代表性的澱粉樣變性病就是阿茲海默症 (Alzheimer' s disease ; AD)、路易氏體失智症 (Dementia with Lewy bodies ; DLB)。

【0017】

化學式 (1) 中， R^1 和 R^2 係鹵素取代基， R^1 和 R^2 至少有一者是放射性鹵素取代基。鹵素，可以使用各種核種，氟、溴、碘都可以理想地使用；放射性鹵素，可以使用各種元素，從氟 18 (^{18}F)、

溴 75 (^{75}Br)、溴 76 (^{76}Br)、碘 123 (^{123}I)、碘 124 (^{124}I)、碘 125 (^{125}I) 及碘 131 (^{131}I) 所形成群類選出的鹵素就合於理想，從氟 18 (^{18}F)、碘 123 (^{123}I)、或碘 125 (^{125}I) 選出的鹵素更合於理想。

【0018】

A_1 、 A_2 、 A_3 、和 A_4 各自獨立，係碳或氮，但至少有一者是碳。 A_1 、 A_2 、 A_3 、和 A_4 之中，有三個以上是碳則較為理想；全部都是碳，則更為理想。再者，化學式 (1) 中， R^1 係結合在 A_1 、 A_2 、 A_3 、或 A_4 的任一者的碳。

又， m 係 0~2 的整數。又， R^3 的結合位置，是 A_3 的碳、亦即 6 位置的碳是較為理想的。

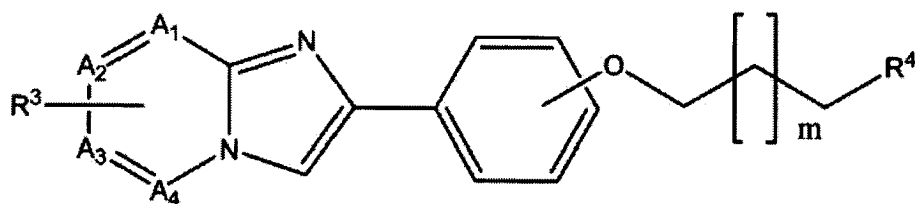
【0019】

前述化學式 (1) 之化合物係新規化合物，依據本發明之另一個面向，係提供包含以下二者作業為特徵之放射性鹵素標示有機化合物的製造方法。

調製含有下列化學式 (2) 所表示的化合物或其鹽類、與放射性鹵素離子的反應溶液的調製作業，

【0020】

【化 6】



(2)

【0021】

[化學式中， A_1 、 A_2 、 A_3 、和 A_4 、係個別獨立的碳或氮；

R^3 係選自非放射性鹵素取代基、硝基(nitro)取代基、烷基鏈碳數1~4的三烷基銨(trialkyl ammonium)取代基、烷基鏈碳數1~4的三烷基甲錫烷基(trialkyl stannyl)取代基、及三苯基甲錫烷基(triphenyl stannyl)取代基所成群類之化學基；

R^4 係非放射性鹵素取代基、甲烷磺酸(methane sulfonic acid)取代基、三氟甲烷磺酸(trifluoromethane sulfonic acid)取代基、及芳香族磺酸取代基所成群類之化學基；

m 係0~2的整數。

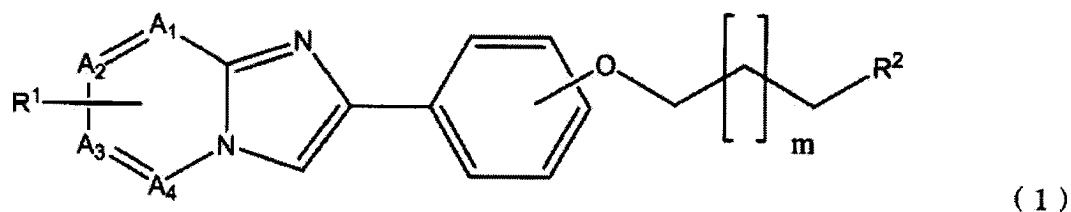
但， A_1 、 A_2 、 A_3 、和 A_4 、之中，至少有一者係碳； R^3 係結合在 A_1 、 A_2 、 A_3 、或 A_4 的碳。]

及

藉由將反應條件給予前述反應溶液，合成下列化學式(1)所表示的化合物或其鹽類的合成作業，

【0022】

【化 7】



【0023】

[化學式中， A_1 、 A_2 、 A_3 、和 A_4 係個別獨立的碳或氮；

R^1 係鹵素取代基；

R^2 係鹵素取代基；

m 係 0~2 的整數。

但， R^1 和 R^2 至少有一者是放射性鹵素取代基；並且， A_1 、 A_2 、 A_3 、和 A_4 之中，至少有一者係碳； R^1 係結合在 A_1 、 A_2 、 A_3 、或 A_4 的碳。]

【0024】

化學式 (2) 中， R^3 係選自非放射性鹵素取代基、硝基 (nitro) 取代基、烷基鏈碳數 1~4 的三烷基銨 (trialkyl ammonium) 取代基、烷基鏈碳數 1~4 的三烷基甲錫烷基 (trialkyl stannyl) 取代基、及三苯基甲錫烷基 (triphenyl stannyl) 取代基所成群類之化學基；三烷基甲錫烷基可以使用各種取代基，較理想的是使用三甲基甲錫烷基和三乙基甲錫烷基。

【0025】

R^4 係選自非放射性鹵素取代基、甲烷磺酸 (methane sulfonic acid) 取代基、三氟甲烷磺酸 (trifluoromethane sulfonic acid) 取代基、及芳香族磺酸取代基所成群類之化學基。芳香族磺酸取代基可以使用甲苯磺酸 (toluene sulfonic acid)、硝基苯磺酸 (nitrobenzene sulfonic acid)、苯磺酸 (benzene sulfonic acid)。

【0026】

R^3 和 R^4 的非放射性鹵素取代基，可以使用各種鹵素，但較理想的是使用可以作為成為應用氟的親核取代反應 (nucleophilic substitution) 標的之鹵素、或可以成為與放射性碘元素間之同位素交換反應標的之鹵素，更理想的是使用氯、碘或溴。 R^3 和 R^4 之中至少有一者係非放射性鹵素取代基則較為理想。

【0027】

A_1 、 A_2 、 A_3 、和 A_4 係個別獨立的碳或氮，但至少有一者必須是碳， A_1 、 A_2 、 A_3 、和 A_4 之中有三者以上是碳則較為理想，全部都是碳則更為理想。還有，在化學式 (2) 中， R^3 係結合在 A_1 、 A_2 、 A_3 、或 A_4 的碳。

又， m 係 $0 \sim 2$ 的整數。

【0028】

再者，依據本發明，係在咪唑並吡啶—苯基骨架結構的苯基的碳上，以氧為介質，提供末端結合了被取代烷基的化合物，但氧的結合位置，以苯基的 4' 位置的碳較為理想，也就是，6 位置的碳較為理想。

【0029】

調製含有前述化學式 (2) 所表之前驅物化合物或其鹽類與放射性鹵素離子的反應溶液之調製作業，例如將該前驅物化合物或其鹽類溶解於惰性有機溶劑中，再將依照已知方法做成的放射性鹵素離子溶液加入，就完成了。

惰性有機溶劑，可以使用不會與該前驅物化合物或其鹽類及放射性鹵素離子發生反應的各種溶劑，例如，若使用的放射性鹵素是放射性碘的情形，可以適當使用的是甲醇；若使用的放射性鹵素是放射性氟的情形，可以適當使用的是乙腈(acetonitrile)。

合成前述化學式 (1) 所表的化合物或其鹽類的合成作業中，給予反應溶液的反應條件，係只要能使化學式 (2) 的化合物的 R^3 或 R^4 ，以反應溶液中添加的放射性鹵素離子來取代的反應能夠進行，這樣的條件即可，並沒有特別的限制，按照放射性鹵素離子

的種類，可以使用一般已知的反應條件。

【0030】

本發明之放射性鹵素標示有機化合物的製造方法中，作為放射性鹵素離子，例如，氟 18 (^{18}F)、溴 75 (^{75}Br)、溴 76 (^{76}Br)、碘 123 (^{123}I)、碘 124 (^{124}I)、碘 125 (^{125}I) 或碘 131 (^{131}I) 都可以使用。

在 R^1 所表示的放射性鹵素取代基係碘 123 (^{123}I)、碘 124 (^{124}I)、碘 125 (^{125}I) 或碘 131 (^{131}I) 的化學式 (1) 的化合物的情形：製造該化合物時，作為放射性鹵素離子，可以個別使用碘 123 離子 ($^{123}\text{I ion}$)、碘 124 離子 ($^{124}\text{I ion}$)、碘 125 離子 ($^{125}\text{I ion}$) 或碘 131 離子 ($^{131}\text{I ion}$)。作為化學式 (2) 的化合物， R^3 係非放射性碘元素、烷基碳數 1~4 的三烷基甲錫烷基 (trialkyl stannyl) 取代基或三苯基甲錫烷基 (triphenyl stannyl) 取代基的化合物可以理想地使用 (此際， R^2 和 R^4 係非放射性鹵素取代基)。

在 R^1 所表示的放射性鹵素取代基係氟 18 (^{18}F) 的化學式 (1) 的化合物的情形：製造該化合物時，作為放射性鹵素離子，可以使用氟 18 離子 ($^{18}\text{F ion}$)。作為化學式 (2) 的化合物， R^3 係硝基取代基、或烷基碳數 1~4 的三烷基銨 (trialkyl ammonium) 取代基的化合物可以理想地使用 (此際， R^2 和 R^4 係非放射性鹵素取代基)。

在 R^1 所表示的放射性鹵素取代基係溴 75 (^{75}Br) 或溴 76 (^{76}Br) 的化學式 (1) 的化合物的情形：製造該化合物時，作為放射性鹵素離子，可以使用溴 76 離子 ($^{75}\text{Br ion}$) 或溴 76 離子 ($^{76}\text{Br ion}$)。作為化學式 (2) 的化合物， R^3 係非放射性溴的化合物就可以理想地使用（此際， R^2 和 R^4 係非放射性鹵素取代基）。

在 R^2 所表示的放射性鹵素取代基係氟 18 (^{18}F) 的化學式 (1) 的化合物的情形：製造該化合物時，作為放射性鹵素離子，可以使用氟 18 離子 ($^{18}\text{F ion}$)。作為化學式 (2) 的化合物，使用 R^4 係甲烷磺酸 (methane sulfonic acid) 取代基、三氟甲烷磺酸 (trifluoromethane sulfonic acid) 取代基、或芳香族磺酸取代基的化合物是較為理想的。（此際， R^1 和 R^3 係非放射性鹵素取代基）。

在 R^2 所表示的放射性鹵素取代基係碘 123 (^{123}I)、碘 124 (^{124}I)、碘 125 (^{125}I) 或碘 131 (^{131}I) 的化學式 (1) 的化合物的情形：製造該化合物時，作為放射性鹵素離子，可以個別使用碘 123 離子 ($^{123}\text{I ion}$)、碘 124 離子 ($^{124}\text{I ion}$)、碘 125 離子 ($^{125}\text{I ion}$) 或碘 131 離子 ($^{131}\text{I ion}$)。作為化學式 (2) 的化合物， R^4 係非放射性碘元素的化合物可以理想地使用（此際， R^1 和 R^3 係非放射性鹵素取代基）。

在 R^2 所表示的放射性鹵素取代基係溴 75 (^{75}Br) 或溴 76 (^{76}Br) 的化學式 (1) 的化合物的情形：製造該化合物時，作為放射性鹵

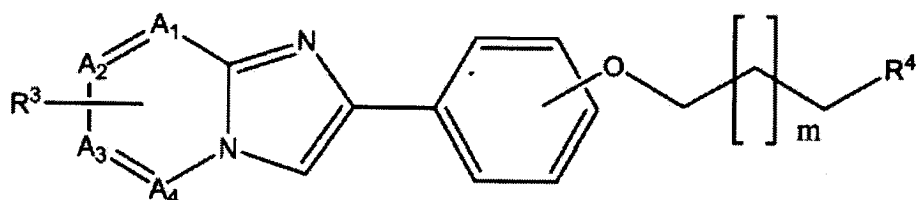
素離子，可以使用溴 76 離子 ($^{75}\text{Br ion}$) 或溴 76 離子 ($^{76}\text{Br ion}$)。作為化學式 (2) 的化合物， R^4 係非放射性溴的化合物就可以理想地使用 (此際， R^1 和 R^3 係非放射性鹵素取代基)。

【0031】

又，依據本發明再另一個面向，係提供下列化學式 (2) 所表示的放射性鹵素標示有機化合物合成之前驅物化合物或其鹽類。

【0032】

【化 8】



(2)

【0033】

〔化學式中， A_1 、 A_2 、 A_3 、和 A_4 係個別獨立的碳或氮； R^3 係選自非放射性鹵素取代基、硝基 (nitro) 取代基、烷基鏈碳數 1~4 的三烷基銨 (trialkyl ammonium) 取代基、烷基鏈碳數 1~4 的三烷基甲錫烷基 (trialkyl stannyl) 取代基、及三苯基甲錫烷基 (triphenyl stannyl) 取代基所成群類之化學基；

R^4 係非放射性鹵素取代基、甲烷磺酸 (methane sulfonic acid) 取代基、三氟甲烷磺酸 (trifluoromethane sulfonic acid) 取代基、及芳香族磺酸取代基所成群類之化學基；

m 係 0~2 的整數。

但， A_1 、 A_2 、 A_3 、和 A_4 之中，至少有一者係碳； R^3 係結合在 A_1 、 A_2 、 A_3 、或 A_4 的碳。]

【0034】

化學式 (2) 中， A_1 、 A_2 、 A_3 、和 A_4 ，以及 R^1 和 R^3 的理想態樣，係與前述相關製造方法所記載的內容相同。

【發明之成果】

【0035】

藉由本發明，可以獲得：具變粉樣蛋白親和性、且致突變性等毒性受抑制，而可以應用在關聯廣範圍變粉樣變性病的變粉樣蛋白於生體外和生體內均可以檢測的變粉樣蛋白檢測試藥，以及其製造方法和取得製造用中間物。

【實施方式】

【實施本發明之最佳狀態】

【0036】

※放射性鹵素標示有機化合物調製用之前驅物化合物的合成方法

以下，以 6-三丁基甲錫烷基-2-[4' -(3'' -氟丙氧基)苯基]咪唑並[1,2-a]吡啶 (6-tributyl stannyl-2-[4' -(3'' -fluoropropoxy)phenyl] imidazo [1,2-a] pyridine) 為例，說明關連本發明一個面向的放射性鹵素標示有機化合物調製用之前驅物化合物的合成方法。

【0037】

首先，使 4' -羥基乙醯苯 (4' -hydroxy acetophenone) 與溴化銅 (CuBr₂) 發生反應，合成 2-溴-4' -羥基乙醯苯 (2-bromo-4' -hydroxy acetophenone) [圖一之一、作業一]。此時的反應，可以依照已知的方法、例如文獻《King L. Carroll & Ostrum G. Kenneth, Journal of Organic Chemistry, 1964, 29(12), 頁. 3459-3461》所記載的方法來進行。

【0038】

其次，將前述已合成之 2-溴-4' -羥基乙醯苯，與 2-氨基-5-溴吡啶 (2-amino -5-bromopyridine) 發生反應，合成 6-溴-2-(4' -羥基苯基)-咪唑並[1,2-a]吡啶 (6-bromo

-2-(4' -hydroxyphenyl) imidazo[1,2-a]pyridine)[圖一之一、作業二]。此作業可以依據以下之要領來進行。

【0039】

首先，將 2-溴-4' -羥基乙醯苯和 2-氨基-5-溴吡啶溶解在乙腈 (acetonitrile) 等惰性溶劑中溶解，在回流溫度下，使其反應 2~6 小時，生成 6-溴-2-(4' -羥基苯基)咪唑並[1,2-a]吡啶的溴化氫鹽，形成白色沉澱。此際所用的溶劑，乙腈之外，甲醇 (methanol) 或丙酮 (acetone)，在相同反應中常用的溶劑，都可以使用。又，反應溫度如果是可以進行回流的溫度的話，就可以了，例如，乙腈作為溶劑的情形時，90℃就可以了。並且，所用溶劑的量，如果對於反應屬充分的量即可，但是過量的話，由於無法得到反應物的沉澱，必須要謹慎。例如，使用相當於 10 毫莫耳 (mmol) 的 2-溴-4' -羥基乙醯苯來反應的時候，大約使用 40~50 毫升的溶劑就可以了。

【0040】

接下來，將反應液過濾，分離沉澱物後，將此白色沉澱物懸浮於甲醇／水的混合液 (1:1) 中，該懸浮液中再加入相對於沉澱物超過甚多量的飽和碳酸氫鈉水溶液，則 6-溴-2-(4' -羥基苯基)咪唑並[1,2-a]吡啶游離出來，生成沉澱。藉由過濾取得此新

生成的沉澱物，就可以得到本作業目標產物 6-溴-2-(4'-羥基苯基)咪唑並[1,2-a]吡啶〔圖一之一、作業二〕。甲醇／水混合液的量，只要能使反應進行的充足量，並無特別限定的必要，但是過多的話，因為會妨礙生成物的析出，必須要注意。舉例來說，若是使用相當於 10 毫莫耳的 2-溴-4'-羥基乙醯苯的情形時，大約使用 40~100 毫升程度的甲醇／水混合液，就可以了。又，碳酸氫鈉的量，相對於反應基本物的前述沉澱物，只要是超過甚多即可，並無特別限制，例如，若係於前述條件下使其反應的情形，添加大約 25 毫升程度的飽和碳酸氫鈉水溶液到反應液中，就可以了。

【0041】

接著，將合成出來的 6-溴-2-(4'-羥基苯基)咪唑並[1,2-a]吡啶充分乾燥後，溶解於 N,N-二甲基甲醯胺

(N,N-dimethylformamide) 中，加入碳酸鉀及 3-溴-1-氟丙烷，室溫下攪拌一整夜，得到 6-溴-2-[4'-(3"-氟丙氧基)苯基]咪唑並[1,2-a]吡啶 (6-bromo-2-[4'-(3"-fluoropropoxy)phenyl]imidazo[1,2-a]pyridine)〔圖一之一、作業三〕。碳酸鉀的量，只要能中和反應時從 3-溴-1-氟丙烷產生的溴氫酸的量即可，一般係使用相對於副原料的 3-溴-1-氟丙烷莫耳數比 2 倍的量即可。又，3-溴-1-氟丙烷的量，

相對於反應基本物，若是過多的量則可以，具體來說，相對於反應基本物的 6-溴-2-(4'-羥基苯基)咪唑並[1,2-a]吡啶，莫耳數比例，若是 1.5 倍程度的話就可以了。

【0042】

所得到的 6-溴-2-[4'-(3"-氟丙氧基)苯基]咪唑並[1,2-a]吡啶，溶解於二噁烷 (dioxane)，加入三乙胺 (triethylamine) 後，再加入雙[三丁基錫] (bis[tributyl tin]) 及催化劑量的四個(三苯基膦)化鈀 (tetrakis (triphenyl phosphine)palladium(0))。將此反應液加熱至約 90°C 使其反應 24 小時以後，餾去溶劑，進行色層分析法精製，可以得到目標產物 6-三丁基甲錫烷基-2-[4'-(3"-氟丙氧基)苯基]咪唑並[1,2-a]吡啶 (6-tributyl stannyl-2-[4'-(3"-fluoropropoxy) phenyl]-imidazo [1,2-a] pyridine) [圖一之一、作業四]。此際，雙[三丁基錫]的量，相對於反應基本物是過剩量的話，就可以了。具體來說，相對於反應基本物的 6-溴-2-[4'-(3"-氟丙氧基)苯基]咪唑並[1,2-a]吡啶的莫耳數比，若是 1.5 倍程度就可以了。

【0043】

得到 6 位置的取代基是三丁基甲錫烷基取代基以外的三烷基

甲錫烷基取代基碳之化合物的情形時，於作業四，可以使用雙[三丁基錫]的替代物，按照目的使用各種雙[三烷基錫]即可。舉例來說，若要合成 6 位置取代基是三甲基甲錫烷基取代基的情形時，在作業四，使用雙[三甲基錫]進行前述相同的反應就可以了。

【0044】

6 位置碳以外是碳的化合物，其咪唑並吡啶環上功能基的結合位置，在作業二所使用之 2-氨基-5-溴吡啶的替代物，可以使用各種結合在吡啶環不同部位的溴的化合物。舉例來說，若功能基的結合位置係咪唑並吡啶環的 8 位置碳的情形時，在作業二，2-氨基-5-溴吡啶的替代物，可以使用 2-氨基-3-溴吡啶的話。

【0045】

又，以放射性鹵素的標示部位結合在咪唑並吡啶環的 2 位置碳上作為烷氧基苯基取代基的前驅物化合物，在作業三，使用 3-溴-1-丙醇(3-bromo-1-propanol)作為 3-溴-1-氯丙烷的替代物，所生成之化合物，使其與對-甲苯磺醯氯(p-toluene sulfonyl chloride)反應，就可以得到。舉例來說，6-溴-2-[4'-(3"-對-甲苯磺醯氧基丙氧基)苯基]咪唑並[1,2-a]吡啶(6-bromo-2-[4'-(3"-para-toluene sulfonyloxypropoxy)phenyl]imidazo[1,2-a]pyridine)的情形時，可以依照

以下所述之要領加以合成。

【0046】

首先，將前述已合成之 6-溴-2-(4'-羥基苯基)咪唑並[1,2-a]吡啶溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (N,N-dimethylformamide) 中，加入碳酸鉀及 3-溴-1-丙醇，室溫下攪拌一整夜，得到 6-溴-2-[4'-(3"-羥基丙氧基)苯基]咪唑並[1,2-a]吡啶 (6-bromo-2-[4'-(3"-hydroxypropoxy)phenyl]imidazo[1,2-a]pyridine)。將該化合物溶解於吡啶，在冰浴下加入對-甲苯氯磺醯後，在室溫時使其反應，可以得到目標產物之 6-溴-2-[4'-(3"-對-甲苯磺醯氧基丙氧基)苯基]咪唑並[1,2-a]吡啶 (6-bromo-2-[4'-(3"-para-toluene sulfonyloxypropoxy)phenyl]imidazo[1,2-a]pyridine)。此際，對-甲苯氯磺醯的量，相對於反應基本物，若是過多的量則可以，具體來說，相對於反應基本物的 6-溴-2-[4'-(3"-羥基丙氧基)苯基]咪唑並[1,2-a]吡啶的莫耳數比，若是 2 倍程度的話就可以了。

【0047】

並且，咪唑並吡啶環的 2 位置苯基結合的烷氧基 (alkoxy) 取代基，4' 位置以外結合的化合物，例如 3' 位置結合氟丙氧基，合成 6-三丁基甲錫烷基-2-[3'-(3"-氟丙氧基)苯基]咪唑並

[1,2-a]吡啶之時，於作業一，4'-羥基乙醯苯的替代物，使用 3'-羥基乙醯苯作為原料，進行與前述相同的反應就可以了。

【0048】

※放射性鹵素標示有機化合物的合成方法

其次，以 2-[4'-(3"-氟丙氧基)苯基]-6-[^{123}I]碘咪唑並 [1,2-a]吡啶 (2-[4'-(3"-fluoro propoxy)phenyl]-6-[^{123}I]iodo imidazo [1,2a]pyridine) 為例，說明本發明相關另一面向之放射性鹵素標示有機化合物的製造方法。

【0049】

在 2-[4'-(3"-氟丙氧基)苯基]-6-[^{123}I]碘咪唑並 [1,2-a]吡啶製造時，首先，要得到提供標示的 [^{123}I]碘化鈉溶液，[^{123}I]放射性碘，可以用一般已知的方法，例如以氙氣 (xenon) 為標靶，進行質子照射而得到的方法，再將此 [^{123}I]放射性碘用一般已知的方法做成 [^{123}I]碘化鈉溶液，用於標示。

【0050】

其次，將標示前驅物之 6-三丁基甲錫烷基-2-[4'-(3"-氟丙氧基)苯基]咪唑並 [1,2-a]吡啶溶解於惰性有機溶劑中，加入前述 [^{123}I]碘結晶 (iodobulk) 溶於水所成之溶液、酸及氧化劑，使

其反應，得到目的產物之 2-[4' -(3'' - 氟丙氧基) 苯基]-6-[^{123}I] 碘咪唑並[1,2-a]吡啶 (2-[4' -(3'' -fluoropropoxy)phenyl]-6-[^{123}I]iodo- imidazo [1,2-a] pyridine)。作為溶解前驅物之惰性有機溶劑，可以使用與標示前驅物和 [^{123}I] 碘結晶之間沒有反應活性的各種溶劑就可以了，較合於理想的是使用甲醇。

【0051】

酸，可以使用各種物質，較理想的是使用鹽酸。

氧化劑，只要能使反應液中的碘發生氧化之物質就可以了，並沒有特別的限制，較理想的是使用過氧化氫或過醋酸

(peracetic acid)。氧化劑的量，只要能使反應液中的碘發生氧化的充分的量，就可以了。

【0052】

碘以外之放射性鹵素標示物，用按照合成目的之放射性鹵素將按照合成目的之標示前驅物加以標示，就可以合成。舉例來說，合成 2-[4' -(3'' - [^{18}F] 氟丙氧基) 苯基]-6-溴咪唑並[1,2-a]吡啶 (2-[4' -(3'' - [^{18}F] fluoro propoxy)phenyl]-6-bromo imidazo [1,2-a] pyridine) 的情形時，將作為標示前驅物之 6-溴-2-[4' -(3'' -對-甲苯磺醯氧基丙氧基) 苯基] 咪唑並[1,2-a]吡啶，在相間移動催化劑和碳酸鉀的存在下，與 [^{18}F] 氟化物發生反

應，就可以了。

【0053】

※本發明相關之檢測試藥的使用方法及調製方法

澱粉樣蛋白由於前驅蛋白的種類而具有許多相異的構造，但具有乙型片 (β sheet) 構造卻是其共同點。以澱粉樣蛋白為對象之染色試藥，以硫黃素 T 或剛果紅為首，一直將此乙型片作為確認標靶，無論澱粉樣蛋白的種類為何者，已知都有相同的染色能力。

本發明相關之化學式 (1) 的化合物，對於將澱粉樣蛋白 β 蛋白質 (以下，稱為「A β 」) 做為前驅物的澱粉樣蛋白具有親合性，但是，對於已知能與廣範圍澱粉樣蛋白結合的硫黃素 T，則具有阻礙澱粉樣蛋白的結合作用。

因此，本發明相關之化學式 (1) 的化合物，就研究出與硫黃素 T 相同地具有對澱粉樣蛋白的蛋白質的乙型片親和性。此即，本發明相關之化學式 (1) 的化合物，對於多種澱粉樣蛋白，顯示具有相同的親和性。

也就是說，本發明之澱粉樣蛋白檢測試藥，與硫黃素 T 或剛果紅同樣，可以應用在全身性澱粉樣變性病及局部性澱粉樣變性病的診斷。在這方面，全身性澱粉樣變性病，列舉實例有免疫球蛋白性澱粉樣變性病、反應性 AA 澱粉樣變性病、家族性澱粉樣變

性病、透析澱粉樣變性病、老年性澱粉樣變性病等。局部性澱粉樣變性病，列舉實例有腦澱粉樣變性病、內分泌澱粉樣變性病、皮膚澱粉樣變性病、局限性結節性澱粉樣變性病等。

【0054】

本發明之澱粉樣蛋白檢測試藥，不僅可以應用在以活組織切片 (biopsy) 為對象的體外 (in vitro) 使用之試藥，也可以應用作為體內 (in vivo) 使用之試藥。

【0055】

本發明相關之澱粉樣蛋白檢測試藥，與其他一般所知的放射性診斷劑一樣，將前述化學式 (1) 所表的放射性鹵素標示化合物依照所需調整為適當酸鹼值 (pH) 的水或生理食鹽水、或者調配林格氏液等溶劑來調製。在這種情形下，本化合物之濃度，必須是調配後保有本化合物安定性的濃度以下。本化合物之投與量，只要是能充分使投與藥劑之分布情形影像化的濃度，並沒有特別的限制。舉例來說，若是碘-123 (^{123}I) 標示化合物及氟-18 (^{18}F) 標示化合物的情形時，體重 60 公斤的成人一人相當 50~600 百萬貝克 (MBq) 程度，可以靜脈給藥或局部給藥來使用。投與後之藥劑分布，可以用一般已知的方法加以影像化，例如碘-123 (^{123}I) 標示化合物的情形時，用單光子射出電腦斷層攝影 (Single Photon

Emission Computed Tomography ; SPECT) ; 氟-18 (^{18}F) 標示化合物的情形時，用正子射出斷層攝影 (Positron Emission Tomography ; PET) ，可以將其影像化。

【0056】

藉由將本發明之澱粉樣蛋白檢測試藥投與至生體內，可以將沉積在腦、心臟、肺、消化道、血管、肝臟、胰臟、腎臟、關節、骨骼等生體組織的澱粉樣蛋白影像化，對於沉積在活組織切片有困難的生體組織，如腦、心臟、肺、胰臟、骨骼和關節的澱粉樣蛋白影像化很有用處。

【實施例】

【0057】

以下所記載的實施例、比較例及參考例，將更進一步詳細說明本發明，但是本發明並未侷限於此處之內容。

※實施例 I

下述實施例中，提供實驗用的各化合物名稱，如表一之一的定義。

【0058】

表一之一

化合物名稱	常用名
化合物 I-1	6-溴-2-[4' -(3'' -氟丙氧基)苯基] 咪唑並[1,2-a]吡啶 (6-bromo-2-[4' -(3'' -fluoropropoxy)phenyl]imidazo[1,2-a]pyridine)
化合物 I-2	2-[4' -(3'' -氟丙氧基)苯基]-6-碘咪唑並[1,2-a]吡啶 (2-[4' -(3'' -fluoropropoxy)phenyl] -6-iodo imidazo[1,2-a]pyridine)
化合物 I-3	6-溴-2-[4' -(2'' -氟乙氧基)苯基] 咪唑並[1,2-a]吡啶 (6-bromo-2-[4' -(2'' -fluoroethoxy)phenyl]imidazo[1,2-a]pyridine)
化合物 I-4	2-[4' -(2'' -氟乙氧基)苯基]-6-碘咪唑並[1,2-a]吡啶 (2-[4' -(2'' -fluoroethoxy)phenyl] -6-iodo imidazo[1,2-a]pyridine)
化合物 I-5	2-[4' -(3'' -氟丙氧基)苯基]-6-碘咪唑並[1,2-a]嘧啶 (2-[4' -(3'' -fluoropropoxy)phenyl] -6-iodo imidazo[1,2-a]pyrimidine)
化合物 I-6	2-[4' -(3'' -氟丙氧基)苯基]-6-[¹²⁵ I]碘咪唑並[1,2-a]吡啶 (2-[4' -(3'' -fluoropropoxy)phenyl] -6-[¹²⁵ I]iodo imidazo[1,2-a]pyridine)
化合物 I-7	2-[4' -(3'' -氟丙氧基)苯基]-6-[¹²³ I]碘咪唑並[1,2-a]吡啶 (2-[4' -(3'' -fluoropropoxy)phenyl] -6-[¹²³ I]iodo imidazo[1,2-a]pyridine)
化合物 I-8	6-溴-2-[4' -(3'' -[¹⁸ F]氟丙氧基)苯基] 咪唑並[1,2-a]吡啶 (6-bromo-2-[4' -(3'' -[¹⁸ F]fluoropropoxy)phenyl]imidazo[1,2-a]pyridine)
化合物 I-9	2-[4' -(2'' -氟乙氧基)苯基]-6-[¹²³ I]碘咪唑並[1,2-a]吡啶 (2-[4' -(2'' -fluoroethoxy)phenyl] -6-[¹²³ I]iodo imidazo[1,2-a]pyridine)

【0059】

(實施例 I-1) 6-三丁基甲錫烷基-2-[4' -(3'' -氟丙氧基)苯基]
咪唑並[1,2-a]吡啶

(6-tributylstannyl-2-[4' -(3'' -fluoropropoxy)phenyl]imidazo[1,2-a]pyridine) 之合成

【0060】

溴化銅 (CuBr_2) 28.17 公克 (相當 126 毫莫耳) 中加入醋酸乙酯 (ethyl acetate) 50 毫升, 使其懸濁。將 8.18 公克 4'-羥基乙醯苯 (4'-hydroxyacetophenone) (相當 60.0 毫莫耳) 溶解於 50 毫升醋酸乙酯和 50 毫升氯仿 (chloroform) 的混合液中, 將該溶液再加入前述懸濁液中, 進行加熱回流。5 小時以後, 將反應液冷卻至室溫, 進行過濾, 將濾液減壓濃縮之。殘渣溶解於醋酸乙酯, 加入活性碳進行脫色後, 過濾溶液、將其濃縮。所得到的粗生成物, 用快速矽凝膠管柱色層分析法 (flash silicagel column chromatography) 《溶離液: 氯仿/甲醇=20/1》加以精製, 然後從醋酸乙酯-石油醚進行再結晶, 得到 2-溴-4'-羥基乙醯苯 (2-bromo-4'-hydroxyacetophenone) 7.25 公克 (相當 33.7 毫莫耳) [圖一之一、作業一]。

【0061】

將 2-溴-4'-羥基乙醯苯 2.15 公克 (相當 10.0 毫莫耳) 和 2-氨基-5-溴吡啶 (2-amino-5-bromopyridine) 1.74 公克 (相當 10.0 毫莫耳) 溶解於 50 毫升乙腈 (acetonitrile) 中, 在 105°C 油浴加熱回流 6 小時。反應結束後, 將反應液冷卻至室溫, 過濾分離沉澱物後, 用乙腈洗淨之, 減壓使其乾燥。將所得之粗結晶懸浮於 20 毫升水和 20 毫升甲醇之混合液中, 於該懸濁液中加入約 25 毫升飽和碳酸氫鈉溶液, 用超音波洗淨器振動 5 分鐘。從

所得到之混合物過濾分離沉澱物，用水仔細洗淨，減壓下使之乾燥，得到 6-溴-2-(4'-羥基苯基)咪唑並[1,2-a]吡啶 2.41 公克（相當 8.32 毫莫耳）〔圖一之一、作業二〕。

【0062】

將充分乾燥移除水分的 6-溴-2-(4'-羥基苯基)咪唑並[1,2-a]吡啶 290 毫克（相當 1.0 毫莫耳）溶解於 10 毫升 N,N-二甲基甲醯胺（N,N-dimethylformamide），再將碳酸鉀 413 毫克（相當 3.0 毫莫耳）加入該溶液中。然後加入 1-溴-3-氟丙烷（1-bromo-3-fluoropropane）138 微升（相當 1.5 毫莫耳），室溫下攪拌 20.5 小時。反應結束後，將反應液注入水中，用氯仿抽提三次，將三次之氯仿層合併。合併之氯仿層用飽和食鹽水洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥之，過濾濃縮。所得到的粗生成物用回收（recycle）分取高效能液相層析法（High performance liquid chromatography (HPLC)）《HPLC 裝置：日本分析工業公司製造之 LC-908；管柱：日本分析工業公司製造之 JAIGEL 2H，二個連結；移動相：氯仿》加以精製，得到 6-溴-2-[4'-(3"-氟丙氧基)苯基]咪唑並[1,2-a]吡啶（6-bromo-2-[4'-(3"-fluoropropoxy)phenyl]imidazo[1,2-a]pyridine）302 毫克（相當 0.866 毫莫耳）〔圖一之一、作業三〕。

【0063】

將 6-溴-2-[4' -(3'' -氟丙氧基)苯基] 咪唑並[1,2-a]吡啶 85 毫克 (相當 0.24 毫莫耳) 溶解於 10 毫升二噁烷 (dioxane), 加入三乙胺 2 毫升後, 再加入雙(三丁基錫)185 微升 (相當 0.36 毫莫耳) 和四個(三苯基膦)化鈦 (tetrakis (triphenyl phosphine)palladium(0)) 20 毫克《催化劑數量》。將反應混合物在 90°C 攪拌 24 小時後, 減壓將溶劑蒸餾除去, 把殘渣用製備型薄層色層分析法 (preparative TLC)《溶離液: 己烷 / 醋酸乙酯 = 6 / 4》加以精製。然後將所得到之粗生成物用回收分取高效能液相層析法《高效能液相層析裝置: 日本分析工業公司製造之 LC-908; 管柱: 日本分析工業公司製造之 JAIGEL 2H、二個管柱連結; 移動相: 氯仿》加以精製, 得到 6-三丁基甲錫烷基-2-[4' -(3'' -氟丙氧基)苯基] 咪唑並[1,2-a]吡啶 (6-tributylstannyl -2-[4' -(3'' -fluoropropoxy)phenyl] imidazo [1,2-a]pyridine) 42 毫克 (相當 74.2 微莫耳) [圖一之一、作業四]。

【0064】

所得到之 6-三丁基甲錫烷基-2-[4' -(3'' -氟丙氧基)苯基] 咪唑並[1,2-a]吡啶, 其核磁共振 (NMR) 測定結果 (內部標準物質: 四甲基硅烷 [tetramethylsilane]), 如下所示。

【0065】

使用的核磁共振裝置：JNM-ECP-500（日本電子公司製造）

^1H -NMR（溶劑：重氯仿、共振頻率：500MHz）： δ 8.01-7.93（m, 1H）、7.91-7.87（m, 2H）、7.75-7.74（m, 1H）、7.63-7.58（m, 1H）、7.20-7.11（m, 1H）、7.00-6.95（m, 2H）、4.67（dt, $J_{\text{HF}} = 47.0$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 2H）、4.15（t, $J = 6.0$ Hz, 2H）、2.20（dq, $J_{\text{HF}} = 26.1$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 2H）、1.64-1.47（m, 6H）、1.39-1.31（m, 6H）、1.19-1.04（m, 6H）、0.91（t, $J = 7.2$ Hz, 9H）。

【0066】

（實施例 I-2）2-[4'-(3"-氟丙氧基)苯基]-6-[^{125}I]咪唑並[1,2-a]吡啶（2-[4'-(3"-fluoro propoxy)phenyl]-6-[^{125}I]iodo imidazo[1,2-a]pyridine）之合成

【0067】

6-三丁基甲錫烷基-2-[4'-(3"-氟丙氧基)苯基]咪唑並[1,2-a]吡啶的甲醇溶液《濃度：1 毫克 / 毫升》53 微升（ μL ）中，加入 1 莫耳 / 升之鹽酸 100 微升、11.1MBq 的 [^{125}I]碘化鈉《容量為 20 微升》、10%(W/V)過氧化氫 10 微升。將該混合液在室溫中靜置 10 分鐘後，用附有以下條件的高效能液相層析法（High

performance liquid chromatography ; HPLC)，將 2-[4' -(3'' - 氟丙氧基) 苯基]-6-[¹²⁵I] 碘咪唑並[1, 2-a] 吡啶的析離部份 (fractionation) 分離取得。

【0068】

HPLC 之條件：

管柱：Phenomenex Luna C18 《商品名，Phenomenex 公司製造，規格：4.6×150 毫米》

移動相：含 0.1% 三氟醋酸的水／含 0.1% 三氟醋酸的乙腈＝80／20→0／100 (17 分鐘，直線斜率)

流速：1.0 毫升／分鐘

檢測器：紫外線可見光吸光光度計 (檢測波長：282nm) 及放射線檢測器 《型式：STEFFI 型，raytest 公司製造》

【0069】

於該析離部分加入水 10 毫升後，把該液體放入逆相管柱《商品名：Sep-Pak [商標登錄] Light C18 Cartridges，Waters 公司製造，充填劑之充填量：130 毫克》中作為沖提液，將 2-[4' -(3'' - 氟丙氧基) 苯基]-6-[¹²⁵I] 碘咪唑並[1, 2-a] 吡啶吸著捕集於該管柱。用 1 毫升水洗淨該管柱後，再用 1 毫升乙醇為沖提液，使 2-[4' -(3'' - 氟丙氧基) 苯基]-6-[¹²⁵I] 碘咪唑並[1, 2-a]

吡啶溶出，所得到的化合物之放射能量在剛合成後係 5.5MBq。又，依據以下條件，用薄層層析法（TLC）測定時，其放射化學純度係 96.0%。

【0070】

薄層層析法（TLC）分析條件：

TLC 層析板：RP-18F254（商品名，Meruku 公司製造）

展開相：甲醇 / 水 = 20 / 1

檢測器：Bio-Imaging Analyzer, BAS-2500（型式：BAS-2500，富士照相底片公司製造）

【0071】

（實施例 I-3）2-[4' -(3'' - 氟丙氧基) 苯基]-6-[¹²³I] 碘咪唑並 [1,2-a] 吡啶 (2-[4' -(3'' - fluoro propoxy) phenyl] -6-[¹²³I] iodo imidazo[1,2-a] pyridine) 之合成

【0072】

6-三丁基甲錫烷基-2-[4' -(3'' - 氟丙氧基) 苯基] 咪唑並 [1,2-a] 吡啶的甲醇溶液《濃度：1 毫克 / 毫升》70 微升 (μL) 中，加入 1 莫耳 / 升之鹽酸 100 微升、260~330MBq 的 [¹²³I] 碘化鈉 (容量為 30~60 微升)、1 莫耳 / 升之碘化鈉溶液 20 微升、10%(W

/V)過氧化氫 20 微升。將該混合液在 50°C 加熱 10 分鐘後，用與實施例 I-2 相同條件的高效能液相層析法 (High performance liquid chromatography; HPLC)，將 2-[4' -(3'' - 氟丙氧基)苯基]-6-[¹²³I]碘咪唑並[1, 2-a]吡啶的析離部份 (fractionation) 分離，取得 2-[4' -(3'' - 氟丙氧基)苯基]-6-[¹²³I]碘咪唑並[1, 2-a]吡啶。

【0073】

於該析離部分加入水 10 毫升後，把該液體放入逆相管柱《商品名：Sep-Pak [商標登錄] Light C18 Cartridges, Waters 公司製造，充填劑之充填量：130 毫克》中作為沖提液，使 2-[4' -(3'' - 氟丙氧基)苯基]-6-[¹²³I]碘咪唑並[1, 2-a]吡啶吸著捕集於該管柱。用 1 毫升水洗淨該管柱後，再用 1 毫升乙醇為沖提液，使 2-[4' -(3'' - 氟丙氧基)苯基]-6-[¹²³I]碘咪唑並[1, 2-a]吡啶溶出，所得到的化合物之放射能量在剛合成後係 112~153MBq。又，與實施例 I-2 相同條件，進行薄層層析法 (TLC) 測定時，其放射化學純度係 97.0%。

【0074】

(實施例 I-4) 6-溴-2-[4' -(3'' - 對-甲苯磺醯氧基丙氧基)苯基]咪唑並[1, 2-a]吡啶 (6-bromo-2-[4' -(3'' -para-toluene

sulfonyloxy propoxy) phenyl] imidazo[1,2-a] pyridine) 之合成

【0075】

溴化銅 (CuBr_2) 28.17 公克 (相當 126 毫莫耳) 中加入醋酸乙酯 (ethyl acetate) 50 毫升, 使其懸濁。將 8.18 公克 4'-羥基乙醯苯 (4'-hydroxyacetophenone) (相當 60.0 毫莫耳) 溶解於 50 毫升醋酸乙酯和 50 毫升氯仿 (chloroform) 的混合液中, 將該溶液再加入前述懸濁液中, 進行加熱回流。5 小時以後, 將反應液冷卻至室溫, 進行過濾, 將濾液減壓濃縮之。殘渣溶解於醋酸乙酯, 加入活性碳進行脫色後, 過濾溶液、將其濃縮。所得到的粗生成物, 用快速矽凝膠管柱色層分析法 (flash silicagel column chromatography) 《溶離液: 氯仿/甲醇=20/1》加以精製, 然後從醋酸乙酯—石油醚進行再結晶, 得到 2-溴-4'-羥基乙醯苯 (2-bromo-4'-hydroxyacetophenone) 7.25 公克 (相當 33.7 毫莫耳) [圖一之二、作業一]。

【0076】

將 2-溴-4'-羥基乙醯苯 2.15 公克 (相當 10.0 毫莫耳) 和 2-氨基-5-溴吡啶 (2-amino-5-bromopyridine) 1.74 公克 (相當 10.0 毫莫耳) 溶解於 50 毫升乙腈 (acetonitrile) 中, 在 105°C

油浴加熱回流 6 小時。反應結束後，將反應液冷卻至室溫，過濾分離沉澱物後，用乙腈洗淨之，減壓使其乾燥。將所得之粗結晶懸浮於 20 毫升水和 20 毫升甲醇之混合液中，於該懸濁液中加入約 25 毫升飽和碳酸氫鈉溶液，用超音波洗淨器振動 5 分鐘。從所得之混合物過濾分離沉澱物，用水仔細洗淨，減壓下使之乾燥，得到 6-溴-2-(4'-羥基苯基)咪唑並[1,2-a]吡啶 2.41 公克（相當 8.32 毫莫耳）〔圖一之二、作業二〕。

【0077】

將充分乾燥移除水分的 6-溴-2-(4'-羥基苯基)咪唑並[1,2-a]吡啶 1.45 公克（相當 5.0 毫莫耳）溶解於 50 毫升 N,N-二甲基甲醯胺（N,N-dimethylformamide），再將碳酸鉀 2.07 公克（相當 15.0 毫莫耳）加入該溶液中。然後加入 3-溴-1-丙醇（3-bromo-1-propanol）680 微升（相當 7.5 毫莫耳），室溫下攪拌 17 小時。反應結束後，將反應液注入水中，用氯仿抽提三次，將三次之氯仿層合併。合併之氯仿層用飽和食鹽水洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥之，過濾濃縮。所得到的粗生成物從甲醇再結晶，得到 6-溴-2-[4'-(3"-羥基丙氧基)苯基]咪唑並[1,2-a]吡啶（6-bromo-2-[4'-(3"-hydroxy propoxy)phenyl]imidazo[1,2-a]pyridine）1.28 公克（相當 3.67 毫莫耳）〔圖一之二、作業三〕。

【0078】

將 6-溴-2-[4' -(3'' -羥基丙氧基)苯基] 咪唑並[1,2-a]吡啶 177 毫克 (相當 0.5 毫莫耳) 溶解於 10 毫升吡啶 (pyridin) 中, 在冰浴下加入對-甲苯磺醯氯 (p-toluene sulfonyl chloride) 197 毫克, 於室溫下攪拌 16 小時後, 將反應液注入水中, 用氯仿抽提三次, 將三次之氯仿層合併。合併之氯仿層用飽和食鹽水洗淨後, 用無水硫酸鈉乾燥之, 過濾、濃縮。將所得之粗生成物用回收分取高效能液相層析法《高效能液相層析裝置: 日本分析工業公司製造之 LC-908; 管柱: 日本分析工業公司製造之 JAIGEL 2H、二個管柱連結; 移動相: 氯仿》加以精製, 得到 6-溴-2-[4' -(3'' -對-甲苯磺醯氧基丙氧基)苯基] 咪唑並[1,2-a]吡啶 (6-bromo-2-[4' -(3'' -para-toluenesulfonyloxypropoxy)phenyl]imidazo[1,2-a]pyridine) 87 毫克 (相當 0.17 毫莫耳) [圖一之二、作業四]。

【0079】

所得之 6-溴-2-[4' -(3'' -對-甲苯磺醯氧基丙氧基)苯基] 咪唑並[1,2-a]吡啶的核磁共振 (NMR) 測定結果《內部標準物質: 四甲基硅烷[tetramethylsilane]》, 如下所示。

【0080】

使用的核磁共振裝置：JNM-ECP-500（日本電子公司製造）

^1H -NMR（溶劑：重氯仿、共振頻率：500MHz）： δ 8.26-8.24（m, 1H），7.84-7.80（m, 2H），7.77-7.74（m, 2H），7.74（s, 1H），7.50（d, $J = 9.7$ Hz, 1H），7.26-7.23（m, 2H），7.21（dd, $J = 9.7, 2.0$ Hz, 1H），6.84-6.80（m, 2H），4.26（t, $J = 6.0$ Hz, 2H），3.98（t, $J = 6.0$ Hz, 2H），2.35（s, 3H），2.13（quint., $J = 6.0$ Hz, 2H）。

【0081】

^{13}C -NMR（溶劑：重氯仿、共振頻率：125MHz）： δ 158.67，146.53，144.79，144.08，132.77，129.80，127.87，127.81，127.28，126.20，125.43，117.87，114.63，107.40，106.76，66.97，63.08，28.85，21.60。

【0082】

（實施例 I-5）6-溴-2-[4'-(3"-[^{18}F]氟丙氧基)苯基]咪唑並[1,2-a]吡啶（6-bromo-2-[4'-(3"-[^{18}F]fluoro propoxy)phenyl]imidazo[1,2-a]pyridine）的合成

【0083】

含有 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物離子的 H_2^{18}O (放射能量 4210 MBq, 合成開始時之校正值), 通過 Sep-Pak Light QMA 《商品名, 日本 Waters 公司製造》進行沖提, 將 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物離子吸附捕集。接下來, 將該管柱以碳酸鉀水溶液 (66.7 毫莫耳 / 公升, 0.3 毫升)、及 20 毫克 (相當 53.2 微莫耳) 的 Cryptofix 222 《商品名, meruku 公司製造》的乙腈溶液 1.5 毫升流過沖提, 溶出 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物離子。

【0084】

這些在氮氣充氣環境下, 加熱至 100°C , 使水分蒸發後, 加入乙腈 (0.3 毫升 2 次) 使其共沸、乾燥固化。此處加入前述實施例 I-4 所合成之 6-溴-2-[4' -(3'' -對-甲苯磺醯氧基丙氧基) 苯基] 咪唑並[1,2-a]吡啶 5 毫克 (相當 10.0 微莫耳) 的二甲基甲醯胺 1.0 毫升之溶液, 在 130°C 加熱 10 分鐘。將反應液冷卻至 30°C 後, 在反應液中加入乙醚 (3.5 毫升、3 次), 每次加入後就流過 Sep-Pak Plus Silica 《商品名, 日本 Waters 公司製造》進行沖提, 將沖提後之乙醚溶液在氮氣環境下加溫至 60°C 、濃縮, 濃縮液中加入 甲醇 / 水 / 三乙胺 = 800 : 200 : 1 的混合液 2 毫升, 將其稀釋。

【0085】

所得到之溶液用高效能液相層析法《HPLC; 管柱: Capcell Pak

C18 MG〔15 毫米直徑×250 毫米，資生堂股份公司製造〕；溶離液：甲醇／水／三乙胺＝700／300／1〕進行精製。含有目標產物的溶離液的部份（fraction）中，加入水 100 毫升稀釋後，將該液體流過 Sep-Pak Plus C18《商品名，日本 Waters 公司製造》進行沖提，吸附捕集目標產物。接下來，用水 20 毫升流過管柱洗淨後，以乙醇 4 毫升流過作為沖提液使其溶出，得到 6-溴-2-[4'-(3"-[¹⁸F]氟丙氧基)苯基]咪唑並[1,2-a]吡啶（6-bromo-2-[4'-(3"-[¹⁸F]fluoropropoxy)phenyl]imidazo[1,2-a]pyridine）的乙醇溶液。所得到之放射能量為 769 MBq（合成開始後 107 分鐘），用以下條件進行薄層色層分析，其放射化學純度為 95.9%。

【0086】

薄層層析法（TLC）分析條件：

TLC 層析板：Silica Gel 60 F₂₅₄（商品名，Meruku 公司製造）

展開相：氯仿／甲醇／三乙胺＝500／10／0.5

檢測器：Rita Star（商品名，raytest 公司製造）

【0087】

（實施例 I-6）6-溴-2-[4'-(2"-對-甲苯磺醯氧基乙氧基)苯基]咪唑並[1,2-a]吡啶（6-bromo-2-[4'-(2"-para-toluene

sulfonyloxy ethoxy)phenyl]imidazo[1,2-a]pyridine) 之合成

【0088】

溴化銅 (CuBr_2) 28.17 公克 (相當 126 毫莫耳) 中加入醋酸乙酯 (ethyl acetate) 50 毫升, 成為懸濁液。將 8.18 公克 4'-羥基乙醯苯 (4'-hydroxyacetophenone) (相當 60.0 毫莫耳) 溶解於 50 毫升醋酸乙酯和 50 毫升氯仿 (chloroform) 的混合液中, 將該溶液再加入前述懸濁液中, 進行加熱回流。5 小時以後, 將反應液冷卻至室溫, 進行過濾, 將濾液減壓濃縮之。其殘渣溶解於醋酸乙酯, 加入活性碳進行脫色手續後, 過濾溶液、將其濃縮。所得到的粗生成物, 用快速矽凝膠管柱色層分析法 (flash silicagel column chromatography) 《溶離液: 氯仿/甲醇=20/1》加以精製, 然後從醋酸乙酯-石油醚進行再結晶, 得到 2-溴-4'-羥基乙醯苯 (2-bromo-4'-hydroxyacetophenone) 7.25 公克 (相當 33.7 毫莫耳) [圖一之三、作業一]。

【0089】

將 2-溴-4'-羥基乙醯苯 2.15 公克 (相當 10.0 毫莫耳) 和 2-氨基-5-溴吡啶 (2-amino-5-bromopyridine) 1.74 公克 (相當 10.0 毫莫耳) 溶解於 50 毫升乙腈 (acetonitrile) 中, 在 105°C 油浴加熱回流 6 小時。反應結束後, 將反應液冷卻至室溫, 過濾

分離沉澱物後，用乙腈洗淨之，減壓使其乾燥。將所得到之粗結晶懸浮於 20 毫升水和 20 毫升甲醇之混合液中，於該懸濁液中加入約 25 毫升飽合碳酸氫鈉溶液，用超音波洗淨器振動 5 分鐘。從所得到之混合物過濾分離沉澱物，用水好好洗淨，減壓下使之乾燥，得到 6-溴-2-(4'-羥基苯基)咪唑並[1,2-a]吡啶 2.41 公克（相當 8.32 毫莫耳）〔圖一之三、作業二〕。

【0090】

乙二醇 (ethylene glycol) 621 毫克（相當 10.0 毫莫耳）溶解於 100 毫升的二氯甲烷 (methylene chloride) 中，冰浴下，加入氧化銀 3.49 公克（相當 15.0 毫莫耳）、碘化鉀 350 毫克（相當 2.1 毫莫耳）及對-甲苯氯磺醯 (p-toluene sulfonyl chloride) 2.10 公克（相當 11.0 毫莫耳），在 0°C 攪拌 2 小時。從反應混合物將不溶部分過濾，接著將該不溶部分用醋酸乙酯洗淨。濾液和洗液合併後濃縮，所得到之粗生成物，用快速矽凝膠管柱色層分析法 (flash silicagel column chromatography) 《溶離液：己烷／醋酸乙酯 = 1／1》加以精製，得到 2-羥基乙基對-甲苯磺酸鹽 (2-hydroxyethyl para toluene sulfonate) 643 毫克（相當 2.97 毫莫耳）〔圖一之三、作業三〕。

【0091】

2-羥基乙基對-甲苯磺酸鹽 639 毫克 (相當 2.95 毫莫耳) 的四氫呋喃 (tetrahydrofuran) 10 毫升溶液中, 加入 6-溴-2-(4' -羥基苯基)咪唑並[1, 2-a]吡啶 388 毫克 (相當 1.34 毫莫耳) 及三苯膦 (triphenyl phosphine) 780 毫克 (相當 2.97 毫莫耳), 然後再加入 N,N-二甲基甲醯胺 6 毫升, 使內容物完全溶解。反應混合物中加入二異丙基偶氮二羧酸鹽 (diisopropyl azodicarboxylate) 0.58 毫升 (相當 2.95 毫莫耳), 在室溫下攪拌 17 小時後, 將反應液濃縮。所得到之粗生成物, 用快速矽凝膠管柱色層分析法 (flash silicagel column chromatography) 《溶離液: 己烷/醋酸乙酯=65/35》加以精製, 從含有目標產物的部份過濾分離氯仿不溶成份後, 接著用回收分取高效能液相層析法《高效能液相層析裝置: LC-908 [日本分析工業公司製造]; 管柱: JAIGEL 2H [日本分析工業公司製造]、二個管柱連結; 移動相: 氯仿》加以精製, 得到 6-溴-2-[4' -(2'' -對-甲苯磺醯氧基乙氧基)苯基]咪唑並[1, 2-a]吡啶 (6-bromo-2-[4' -(2'' -para-toluene sulfonyloxy ethoxy) phenyl]imidazo[1, 2-a]pyridine) 79.7 毫克 (相當 164 毫莫耳) [圖一之三、作業四]。

【0092】

所得到之 6-溴-2-[4' -(2'' -對-甲苯磺醯氧基乙氧基)苯基]

咪唑並[1,2-a]吡啶的核磁共振 (NMR) 測定結果，如下所示。

【0093】

使用的核磁共振裝置：JNM-ECP-500 (日本電子公司製造)

^1H -NMR (溶劑：重二甲基甲醯胺、共振頻率：500MHz)： δ
 8.73-8.71 (m, 1H), 8.19-8.17 (m, 1H), 7.81-7.77 (m, 2H),
 7.73-7.70 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H),
 7.20 (dd, $J = 9.5, 1.9$ Hz), 6.85-6.81 (m, 2H), 4.34-4.31
 (m, 2H), 4.19-4.15 (m, 2H)。

【0094】

^{13}C -NMR (溶劑：重二甲基甲醯胺、共振頻率：125MHz)： δ
 158.32, 145.91, 145.24, 143.84, 133.15, 130.18, 127.83,
 127.54, 127.19, 127.15, 126.90, 117.56, 114.86, 108.73,
 105.80, 69.28, 65.88, 20.69。

【0095】

(參考例 I-1) 6-溴-2-[4'-(3"-氟丙氧基)苯基]咪唑並[1,2-a]
 吡啶 (6-bromo-2-[4'-(3"-fluoropropoxy)phenyl]
 imidazo[1,2-a]pyridine) 《非放射性氟化物》的合成

【0096】

為了作為調查本發明相關化合物的澱粉樣蛋白的親和性、脂溶性及致突變性的試樣，進行 6-溴-2-[4'-(3"-氟丙氧基)苯基]咪唑並[1,2-a]吡啶 (6-bromo-2-[4'-(3"-fluoropropoxy)phenyl]imidazo[1,2-a]pyridine) 之非放射性氟化物的合成。

【0097】

溴化銅 (CuBr_2) 28.17 公克 (相當 126 毫莫耳) 中加入醋酸乙酯 (ethyl acetate) 50 毫升，成為懸濁液。將 8.18 公克 4'-羥基乙醯苯 (4'-hydroxyacetophenone) (相當 60.0 毫莫耳) 溶解於 50 毫升醋酸乙酯和 50 毫升氯仿 (chloroform) 的混合液中，將該溶液再加入前述懸濁液中，進行加熱回流。5 小時以後，將反應液冷卻至室溫，進行過濾，將濾液減壓濃縮之。其殘渣溶解於醋酸乙酯，加入活性碳進行脫色手續後，過濾溶液、將其濃縮。所得到的粗生成物，用快速矽凝膠管柱色層分析法 (flash silicagel column chromatography) 《溶離液：氯仿／甲醇＝20／1》加以精製，然後從醋酸乙酯－石油醚進行再結晶，得到 2-溴-4'-羥基乙醯苯 (2-bromo-4'-hydroxyacetophenone) 7.25 公克 (相當 33.7 毫莫耳) [圖一之四、作業一]。

【0098】

將 2-溴-4'-羥基乙醯苯 2.15 公克（相當 10.0 毫莫耳）和 2-氨基-5-溴吡啶（2-amino-5-bromopyridine）1.74 公克（相當 10.0 毫莫耳）溶解於 50 毫升乙腈（acetonitrile）中，在 105°C 油浴加熱回流 6 小時。反應結束後，將反應液冷卻至室溫，過濾分離沉澱物後，用乙腈洗淨之，減壓使其乾燥。將所得到之粗結晶懸浮於 20 毫升水和 20 毫升甲醇之混合液中，於該懸濁液中加入約 25 毫升飽合碳酸氫鈉溶液，用超音波洗淨器振動 5 分鐘。從所得到之混合物過濾分離沉澱物，用水好好洗淨，減壓下使之乾燥，得到 6-溴-2-(4'-羥基苯基)咪唑並[1,2-a]吡啶 2.41 公克（相當 8.32 毫莫耳）〔圖一之四、作業二〕。

【0099】

將充分乾燥移除水分的 6-溴-2-(4'-羥基苯基)咪唑並[1,2-a]吡啶 290 毫克（相當 1.0 毫莫耳）溶解於 10 毫升 N,N-二甲基甲醯胺（N,N-dimethylformamide），再將碳酸鉀 413 毫克（相當 3.0 毫莫耳）加入該溶液。然後加入 1-溴-3-氟丙烷（1-bromo-3-fluoropropane）138 微升（相當 1.5 毫莫耳），室溫下攪拌 20.5 小時。反應結束後，將反應液注入水中，用氯仿抽提三次，將三次之氯仿層合併。合併之氯仿層用飽和食鹽水洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥、過濾、加以濃縮。所得到的粗生成物用回收

分取高效能液相層析法《高效能液相層析裝置：LC-908〔日本分析工業公司製造〕；管柱：JAIGEL 2H〔日本分析工業公司製造〕、二個管柱連結；移動相：氯仿》加以精製，得到 6-溴-2-[4'-(3"-氟丙氧基)苯基]咪唑並[1,2-a]吡啶 (6-bromo-2-[4'-(3"-fluoropropoxy)phenyl]imidazo[1,2-a]pyridine) 302 毫克 (相當 0.866 微莫耳)〔圖一之四、作業三〕。

【0100】

所得到之 6-溴-2-[4'-(3"-氟丙氧基)苯基]咪唑並[1,2-a]吡啶的核磁共振 (NMR) 測定結果 (內部標準物質：四甲基硅烷[tetramethylsilane])，如下所示。

【0101】

使用的核磁共振裝置：JNM-ECP-500 (日本電子公司製造)

^1H -NMR (溶劑：重氯仿、共振頻率：500MHz)： δ 8.23 (dd, $J = 1.9, 0.2$ Hz, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 1H), 8.21 (dd, $J = 9.5, 1.9$ Hz, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 4.67 (dt, $^2J_{\text{HF}} = 47.1$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.15 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.19 (dq, $^3J_{\text{HF}} = 25.9$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 2H)。

【0102】

^{13}C -NMR (溶劑：重氯仿、共振頻率：125MHz)： δ 159.01，
146.61，144.07，127.81，127.38，126.15，125.41，117.87，
114.78，107.41，106.71，80.71 (d, $^1J_{CF} = 164.6$ Hz)，63.59
(d, $^3J_{CF} = 5.3$ Hz)，30.43 (d, $^2J_{CF} = 19.7$ Hz)。

【0103】

^{19}F -NMR (溶劑：重氯仿、共振頻率：470MHz)： δ -222.07 (dd,
 $^2J_{HF} = 47.1$ Hz, $^3J_{HF} = 25.9$ Hz)。

【0104】

(參考例 I-2)2-[4' -(3'' -氟丙氧基)苯基]-6-碘咪唑並[1,2-a]
吡啶 (2- [4' - (3'' -fluoropropoxy)phenyl]
-6-iodoimidazo[1,2-a]pyridine) 《非放射性氟化物》 的合成

【0105】

為了作為調查本發明相關化合物的澱粉樣蛋白的親和性、脂
溶性及致突變性的試樣，而進行 2-[4' -(3'' -氟丙氧基)苯基]-6-
碘咪唑並[1,2-a]吡啶 (2- [4' - (3'' -fluoropropoxy)phenyl]
-6-iodoimidazo[1,2-a]pyridine) 之非放射性氟化物的合成。

【0106】

溴化銅 (CuBr_2) 28.17 公克 (相當 126 毫莫耳) 中加入醋酸乙酯 (ethyl acetate) 50 毫升, 成為懸濁液。將 8.18 公克 4'-羥基乙醯苯 (4'-hydroxyacetophenone) (相當 60.0 毫莫耳) 溶解於 50 毫升醋酸乙酯和 50 毫升氯仿 (chloroform) 的混合液中, 將該溶液再加入前述懸濁液中, 進行加熱回流。5 小時以後, 將反應液冷卻至室溫, 進行過濾, 將濾液減壓濃縮之。其殘渣溶解於醋酸乙酯, 加入活性碳進行脫色手續後, 過濾溶液、將其濃縮。所得到的粗生成物, 用快速矽凝膠管柱色層分析法 (flash silicagel column chromatography) 《溶離液: 氯仿/甲醇=20/1》加以精製, 然後從醋酸乙酯—石油醚進行再結晶, 得到 2-溴-4'-羥基乙醯苯 (2-bromo-4'-hydroxyacetophenone) 7.25 公克 (相當 33.7 毫莫耳) [圖一之五、作業一]。

【0107】

將 2-溴-4'-羥基乙醯苯 441 毫克 (相當 2.0 毫莫耳) 和 2-氨基-5-碘吡啶 (2-amino-5-iodopyridine) 449 毫克 (相當 2.0 毫莫耳) 溶解於 15 毫升乙腈 (acetonitrile) 中, 在 110°C 油浴加熱回流 5 小時。反應結束後, 將反應液冷卻至室溫, 過濾分離沉澱物後, 用乙腈洗淨之, 減壓使其乾燥。將所得之粗結晶懸浮於 10 毫升水和 10 毫升甲醇之混合液中, 於該懸濁液中加入約 10 毫升飽合碳酸氫鈉溶液, 用超音波洗淨器振動 5 分鐘。從所得

到之混合物過濾分離沉澱物，用水仔細洗淨，減壓下使之乾燥，得到 2-(4'-羥基苯基)-6-碘咪唑並[1,2-a]吡啶 526 毫克（相當 1.56 毫莫耳）〔圖一之五、作業二〕。

【0108】

將充分乾燥移除水分的 2-(4'-羥基苯基)-6-碘咪唑並[1,2-a]吡啶 673 毫克（相當 2.0 毫莫耳）溶解於 25 毫升 N,N-二甲基甲醯胺（N,N-dimethylformamide），再將碳酸鉀 831 毫克（相當 6.0 毫莫耳）加入該溶液。然後加入 1-溴-3-氟丙烷（1-bromo-3-fluoropropane）275 微升（相當 3.0 毫莫耳），室溫下攪拌 24 小時。反應結束後，將反應液注入水中，用氯仿抽提三次，將三次之氯仿層合併。合併之氯仿層用水及飽和食鹽水洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥、過濾、加以濃縮。所得到的粗生成物用快速矽凝膠管柱色層分析法（flash silicagel column chromatography）《溶離液：氯仿》加以精製，然後用回收分取高效能液相層析法《高效能液相層析裝置（HPLC）：LC-908〔日本分析工業公司製造〕；管柱：JAIGEL 2H〔日本分析工業公司製造〕、二個管柱連結；移動相：氯仿》再加以精製，得到 2-[4'-(3"-氟丙氧基)苯基]-6-碘咪唑並[1,2-a]吡啶（2-[4'-(3"-fluoropropoxy) phenyl]-6-iodoimidazo[1,2-a]pyridine）349 毫克（相當 0.881 微莫耳）〔圖一

之五、作業三]。

【0109】

所得到之 2-[4' -(3'' -氟丙氧基)苯基]-6-碘咪唑並[1,2-a]吡啶的核磁共振 (NMR) 測定結果 (內部標準物質：四甲基硅烷 [tetramethylsilane])，如下所示。

【0110】

使用的核磁共振裝置：JNM-ECP-500 (日本電子公司製造)

^1H -NMR (溶劑：重氯仿、共振頻率：500MHz)： δ 8.37-8.35 (m, 1H)，7.88-7.84 (m, 2H)，7.72 (s, 1H)，7.42-7.39 (m, 1H)，7.32 (dd, $J = 9.4, 1.6$ Hz, 1H)，6.99-6.96 (m, 2H)，4.67 (dt, $^2J_{\text{HF}} = 47.0$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 2H)，4.15 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H)，2.20 (dq, $^3J_{\text{HF}} = 25.9$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 2H)。

【0111】

^{13}C -NMR (溶劑：重氯仿、共振頻率：125MHz)： δ 159.01，146.23，144.16，132.36，130.28，127.42，126.05，118.31，114.77，106.90，80.72 (d, $^1J_{\text{CF}} = 164.6$ Hz)，74.80，63.57 (d, $^3J_{\text{CF}} = 5.3$ Hz)，30.42 (d, $^2J_{\text{CF}} = 20.2$ Hz)。

【0 1 1 2】

^{19}F -NMR (溶劑：重氯仿、共振頻率：470MHz)： δ -222.09 (dd, $^2J_{\text{HF}} = 47.0 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HF}} = 25.9 \text{ Hz}$)。

【0 1 1 3】

(參考例 I-3) 6-溴-2-[4'-(2''-氟乙氧基)苯基]咪唑並[1,2-a]吡啶 (6-bromo-2-[4'-(2''-fluoroethoxy)phenyl]imidazo[1,2-a]pyridine) 《非放射性氟化物》的合成

【0 1 1 4】

為了作為調查本發明相關化合物的澱粉樣蛋白的親和性、脂溶性及致突變性的試樣，進行 6-溴-2-[4'-(2''-氟乙氧基)苯基]咪唑並[1,2-a]吡啶 (6-bromo-2-[4'-(2''-fluoroethoxy)phenyl]imidazo[1,2-a]pyridine) 之非放射性氟化物的合成。

【0 1 1 5】

溴化銅 (CuBr_2) 28.17 公克 (相當 126 毫莫耳) 中加入醋酸乙酯 (ethyl acetate) 50 毫升，成為懸濁液。將 8.18 公克 4'-羥基乙醯苯 (4'-hydroxyacetophenone) (相當 60.0 毫莫耳) 溶解於 50 毫升醋酸乙酯和 50 毫升氯仿 (chloroform) 的混合液中，

將該溶液再加入前述懸濁液中，進行加熱回流。5 小時以後，將反應液冷卻至室溫，進行過濾，將濾液減壓濃縮之。其殘渣溶解於醋酸乙酯，加入活性碳進行脫色手續後，過濾溶液、將其濃縮。所得到的粗生成物，用快速矽凝膠管柱色層分析法 (flash silicagel column chromatography) 《溶離液：氯仿／甲醇＝20／1》加以精製，然後從醋酸乙酯－石油醚進行再結晶，得到 2-溴-4'-羥基乙醯苯 (2-bromo-4'-hydroxyacetophenone) 7.25 公克 (相當 33.7 毫莫耳) [圖一之六、作業一]。

【0116】

將 2-溴-4'-羥基乙醯苯 2.15 公克 (相當 10.0 毫莫耳) 和 2-氨基-5-溴吡啶 (2-amino-5-bromopyridine) 1.74 公克 (相當 10.0 毫莫耳) 溶解於 50 毫升乙腈 (acetonitrile) 中，在 105°C 油浴加熱回流 6 小時。反應結束後，將反應液冷卻至室溫，過濾分離沉澱物後，用乙腈洗淨之，減壓使其乾燥。將所得之粗結晶懸浮於 20 毫升水和 20 毫升甲醇之混合液中，於該懸濁液中加入約 25 毫升飽和碳酸氫鈉溶液，用超音波洗淨器振動 5 分鐘。從所得之混合物過濾分離沉澱物，用水仔細洗淨，減壓下使之乾燥，得到 6-溴-2-(4'-羥基苯基)咪唑並[1,2-a]吡啶 2.41 公克 (相當 8.32 毫莫耳) [圖一之六、作業二]。

【0117】

將充分乾燥移除水分的 6-溴-2-(4'-羥基苯基)咪唑並 [1,2-a]吡啶 578 毫克 (相當 2.0 毫莫耳) 溶解於 20 毫升 N,N-二甲基甲醯胺 (N,N-dimethylformamide), 再將碳酸鉀 830 毫克 (相當 6.0 毫莫耳) 加入該溶液。然後加入 2-氟乙基對甲苯磺酸鹽 (2-fluoroethyl para-toluene sulfonate) 510 微升 (相當 3.0 毫莫耳), 室溫下攪拌 44.5 小時。反應結束後, 將反應液注入水中, 用氯仿抽提三次, 將三次之氯仿層合併。合併之氯仿層用水及飽和食鹽水洗淨後, 用無水硫酸鈉乾燥、過濾、加以濃縮。所得到的粗生成物用快速矽凝膠管柱色層分析法 (flash silicagel column chromatography) 《溶離液: 氯仿/甲醇=100/1》加以精製, 然後用回收分取高效能液相層析法《高效能液相層析裝置 (HPLC): LC-908 [日本分析工業公司製造]; 管柱: JAIGEL 2H [日本分析工業公司製造]、二個管柱連結; 移動相: 氯仿》再加以精製後, 然後用製備型薄層色層分析法 (preparative TLC) 《溶離液: 氯仿/甲醇=50:1》精製, 得到 6-溴-2-[4'-(2"-氟乙氧基)苯基]咪唑並 [1,2-a]吡啶 (6-bromo-2-[4'-(2"-fluoroethoxy) phenyl] imidazo[1,2-a]pyridine) 446 毫克 (相當 1.33 微莫耳) [圖一之六、作業三]。

【0118】

所得到之 6-溴-2-[4' -(2'' -氟乙氧基)苯基]咪唑並[1,2-a]吡啶的核磁共振 (NMR) 測定結果 (內部標準物質：四甲基硅烷 [tetramethylsilane])，如下所示。

【0119】

使用的核磁共振裝置：JNM-ECP-500 (日本電子公司製造)

^1H -NMR (溶劑：重氯仿、共振頻率：500MHz)： δ 8.23-8.21 (m, 1H)，7.87-7.84 (m, 1H)，7.72 (s, 1H)，7.51-7.47 (m, 1H)，7.20 (dd, $J = 9.5, 1.9$ Hz, 1H)，7.01-6.97 (m, 2H)，4.84-4.71 (m, 2H)，4.30-4.21 (m, 2H)。

【0120】

^{13}C -NMR (溶劑：重氯仿、共振頻率：125MHz)： δ 158.62，146.46，144.06，127.85，127.41，126.58，125.42，117.87，114.91，107.49，106.74，81.86 (d, $^1J_{CF} = 170.8$ Hz)，67.15 (d, $^2J_{CF} = 20.2$ Hz)。

【0121】

^{19}F -NMR (溶劑：重氯仿、共振頻率：470MHz)： δ -223.80 (dd, $^2J_{HF} = 47.4$ Hz, $^3J_{HF} = 27.6$ Hz)。

【0122】

(參考例 I-4) 2-[4' -(2'' -氟乙氧基)苯基]-6-碘咪唑並[1,2-a]吡啶 (2-[4' -(2'' -fluoroethoxy)phenyl]-6-iodoimidazo[1,2-a]pyridine) 《非放射性氟化物》的合成

【0123】

為了作為調查本發明相關化合物的澱粉樣蛋白的親和性、脂溶性及致突變性的試樣，而進行 2-[4' -(2'' -氟乙氧基)苯基]-6-碘咪唑並[1,2-a]吡啶 (2-[4' -(2'' -fluoroethoxy)phenyl]-6-iodoimidazo[1,2-a]pyridine) 之非放射性氟化物的合成。

【0124】

溴化銅 (CuBr₂) 28.17 公克 (相當 126 毫莫耳) 中加入醋酸乙酯 (ethyl acetate) 50 毫升，成為懸濁液。將 8.18 公克 4' -羥基乙醯苯 (4' -hydroxyacetophenone) (相當 60.0 毫莫耳) 溶解於 50 毫升醋酸乙酯和 50 毫升氯仿 (chloroform) 的混合液中，將該溶液再加入前述懸濁液中，進行加熱回流。5 小時以後，將反應液冷卻至室溫，進行過濾，將濾液減壓濃縮之。其殘渣溶解於醋酸乙酯，加入活性碳進行脫色手續後，過濾溶液、將其濃縮。所得到的粗生成物，用快速矽凝膠管柱色層分析法 (flash silicagel column chromatography) 《溶離液：氯仿／甲醇＝20

／1》加以精製，然後從醋酸乙酯－石油醚進行再結晶，得到 2-溴-4'-羥基乙醯苯 (2-bromo-4'-hydroxyacetophenone) 7.25 公克 (相當 33.7 毫莫耳) [圖一之七、作業一]。

【0125】

將 2-溴-4'-羥基乙醯苯 441 毫克 (相當 2.0 毫莫耳) 和 2-氨基-5-碘吡啶 (2-amino-5-iodopyridine) 449 毫克 (相當 2.0 毫莫耳) 溶解於 15 毫升乙腈 (acetonitrile) 中，在 110°C 油浴加熱回流 5 小時。反應結束後，將反應液冷卻至室溫，過濾分離沉澱物後，用乙腈洗淨之，減壓使其乾燥。將所得之粗結晶懸浮於 10 毫升水和 10 毫升甲醇之混合液中，於該懸濁液中加入約 10 毫升飽合碳酸氫鈉溶液，用超音波洗淨器振動 5 分鐘。從所得之混合物過濾分離沉澱物，用水仔細洗淨，減壓下使之乾燥，得到 2-(4'-羥基苯基)-6-碘咪唑並[1,2-a]吡啶 526 毫克 (相當 1.56 毫莫耳) [圖一之七、作業二]。

【0126】

將充分乾燥移除水分的 2-(4'-羥基苯基)-6-碘咪唑並[1,2-a]吡啶 368 毫克 (相當 1.1 毫莫耳) 溶解於 15 毫升 N,N-二甲基甲醯胺 (N,N-dimethylformamide)，再將碳酸鉀 453 毫克 (相當 3.3 毫莫耳) 加入該溶液。然後加入 2-氟乙基對甲苯磺酸鹽

(2-fluoroethyl para-toluene sulfonate) 280 微升 (相當 1.6 毫莫耳), 室溫下攪拌 22 小時。反應結束後, 將反應液注入水中, 用氯仿抽提三次, 將三次之氯仿層合併。合併之氯仿層用水及飽和食鹽水洗淨後, 用無水硫酸鈉乾燥、過濾、加以濃縮。所得到的粗生成物用快速矽凝膠管柱色層分析法 (flash silicagel column chromatography) 《溶離液: 己烷/醋酸乙酯=1/1》加以精製, 然後用回收分取高效能液相層析法《高效能液相層析裝置(HPLC): LC-908 [日本分析工業公司製造]; 管柱: JAIGEL 2H [日本分析工業公司製造]、二個管柱連結; 移動相: 氯仿》再加以精製, 得到 2-[4' -(2'' -氟乙氧基) 苯基]-6-碘咪唑並[1, 2-a]吡啶 (2- [4' -(2'' -fluoroethoxy) phenyl]-6-iodoimidazo[1, 2-a]pyridine) 222 毫克 (相當 0.580 毫莫耳) [圖一之七、作業三]。

【0127】

所得到之 2-[4' -(2'' -氟乙氧基) 苯基]-6-碘咪唑並[1, 2-a]吡啶的核磁共振 (NMR) 測定結果 (內部標準物質: 四甲基硅烷 [tetramethylsilane]), 如下所示。

【0128】

使用的核磁共振裝置: JNM-ECP-500 (日本電子公司製造)

^1H -NMR(溶劑：重氯仿、共振頻率：500MHz)： δ 8.35–8.33 (m, 1H), 7.88–7.84 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.01–6.97 (m, 2H), 4.84–4.71 (m, 2H), 4.30–4.22 (m, 2H)。

【0129】

^{13}C -NMR (溶劑：重氯仿、共振頻率：125MHz)： δ 158.62, 146.08, 144.16, 132.38, 130.30, 127.44, 126.52, 118.30, 114.91, 106.99, 81.86 (d, $^2J_{CF} = 170.8$ Hz), 74.82, 67.15 (d, $^3J_{CF} = 20.6$ Hz)。

【0130】

^{19}F -NMR(溶劑：重氯仿、共振頻率：470MHz)： δ -223.74 (dd, $^2J_{HF} = 47.4$ Hz, $^3J_{HF} = 27.7$ Hz)。

【0131】

(參考例 I-5)2-[4' -(3'' -氟丙氧基)苯基]-6-碘咪唑並[1,2-a]嘧啶 (2- [4' - (3'' -fluoropropoxy)phenyl] -6-iodoimidazo[1,2-a]pyrimidine) 《非放射性氟化物》的合成

【0132】

為了作為調查本發明相關化合物的澱粉樣蛋白的親和性、脂溶性及致突變性的試樣，而進行 2-[4' -(3'' -氟丙氧基)苯基]-6-碘咪唑並[1,2-a]嘧啶 (2- [4' - (3'' -fluoropropoxy)phenyl] -6-iodoimidazo[1,2-a]pyrimidine) 之非放射性氟化物的合成。

【0133】

溴化銅 (CuBr_2) 28.17 公克 (相當 126 毫莫耳) 中加入醋酸乙酯 (ethyl acetate) 50 毫升，成為懸濁液。將 8.18 公克 4' -羥基乙醯苯 (4' -hydroxyacetophenone) (相當 60.0 毫莫耳) 溶解於 50 毫升醋酸乙酯和 50 毫升氯仿 (chloroform) 的混合液中，將該溶液再加入前述懸濁液中，進行加熱回流。5 小時以後，將反應液冷卻至室溫，進行過濾，將濾液減壓濃縮之。其殘渣溶解於醋酸乙酯，加入活性碳進行脫色手續後，過濾溶液、將其濃縮。所得到的粗生成物，用快速矽凝膠管柱色層分析法 (flash silicagel column chromatography) 《溶離液：氯仿／甲醇＝20／1》加以精製，然後從醋酸乙酯－石油醚進行再結晶，得到 2-溴-4' -羥基乙醯苯 (2-bromo- 4' -hydroxyacetophenone) 7.25 公克 (相當 33.7 毫莫耳) [圖一之八、作業一]。

【0134】

將 2-溴-4' -羥基乙醯苯 646 毫克 (相當 3.0 毫莫耳) 和 2-

氨基-5-碘嘧啶 (2-amino-5-iodopyrimidine) 668 毫克 (相當 3.0 毫莫耳) 溶解於 20 毫升乙腈 (acetonitrile) 中，在 110°C 油浴加熱回流 8 小時。反應結束後，將反應液冷卻至室溫，過濾分離沉澱物後，用乙腈洗淨之，減壓使其乾燥。將所得到之粗結晶懸浮於 10 毫升水和 10 毫升甲醇之混合液中，於該懸濁液中加入約 15 毫升飽合碳酸氫鈉溶液，用超音波洗淨器振動 3 分鐘。從所得到之混合物過濾分離沉澱物，用水好好洗淨，減壓下使之乾燥，得到 2-(4'-羥基苯基)-6-碘咪唑並[1,2-a]嘧啶 737 毫克 (相當 2.19 毫莫耳) [圖一之八、作業二]。

【0135】

將充分乾燥移除水分的 2-(4'-羥基苯基)-6-碘咪唑並[1,2-a]嘧啶 339 毫克 (相當 1.0 毫莫耳) 溶解於 20 毫升 N,N-二甲基甲醯胺 (N,N-dimethylformamide)，再將碳酸鉀 414 毫克 (相當 3.0 毫莫耳) 加入該溶液。然後加入 1-溴-3-氟丙烷 (1-bromo-3-fluoropropane) 138 微升 (相當 1.5 毫莫耳)，室溫下攪拌 22 小時。反應結束後，將反應液注入水中，用氯仿抽提三次，將三次之氯仿層合併。合併之氯仿層用飽和食鹽水洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥、過濾、加以濃縮。所得到的粗生成物從 N,N-二甲基甲醯胺再結晶，得到 2-[4'-(3"-氟丙氧基)苯基]-6-碘咪唑並[1,2-a]嘧啶 (2-[4'-(3"-fluoropropoxy)

phenyl]-6-iodo imidazo[1,2-a]pyrimidine) 236 毫克 (相當 0.594 微莫耳) [圖一之八、作業三]。

【0136】

所得到之 2-[4'-(3"-氟丙氧基)苯基]-6-碘咪唑並[1,2-a]嘧啶的核磁共振 (NMR) 測定結果 (內部標準物質：二甲基亞砜 [dimethylsulfoxide])，如下所示。

【0137】

使用的核磁共振裝置：JNM-ECP-500 (日本電子公司製造)

^1H -NMR (溶劑：重二甲基亞砜、共振頻率：500MHz)： δ 9.27 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94-7.90 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 2H), 4.62 (dt, $^2J_{\text{HF}} = 47.2$ Hz, $J = 6.1$, 2H), 4.14 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.13 (dq, $^3J_{\text{HF}} = 25.5$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 2H)。

【0138】

^{13}C -NMR (溶劑：重二甲基亞砜、共振頻率：125MHz)： δ 159.16, 154.12, 146.54, 146.26, 139.00, 127.60, 126.06, 115.21, 106.52, 81.15 (d, $^1J_{\text{CF}} = 161.7$ Hz), 74.43, 64.07 (d, $^3J_{\text{CF}} = 5.8$ Hz), 30.13 (d, $^2J_{\text{CF}} = 19.7$ Hz)。

【0139】

^{19}F -NMR(溶劑:重二甲基亞砷、共振頻率:470MHz): δ -220.13
(tt, $^2J_{\text{HF}} = 47.2 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HF}} = 25.5 \text{ Hz}$)。

【0140】

(參考例 I-6) [^{125}I]-IMPY 的合成

【0141】

有關澱粉樣蛋白結合性的研究方面，為了當作比較例，依照以下方法，合成 [^{125}I]-IMPY。

【0142】

依照文獻《Zhi-Ping Zhuang 等人, J. Med. Chem, 2003, 46, 頁 237-243》記載的方法，合成 6-三丁基甲錫烷基-2-[4'-(N,N-二甲基氨基)苯基]咪唑並[1,2-a]吡啶
(6-tributylstannyl-2-[4'-(N,N-dimethylamino)phenyl]imidazo[1,2-a]pyridine)，溶解於甲醇中《濃度為 1 毫克 / 毫升》。於該溶液 53 微升中，加入 1 莫耳 / 升的鹽酸 75 微升、13.5 MBq 的 [^{125}I]碘化鈉 20 微升、10%(W/V) 過氧化氫 10 微升。將該混合液放在 50°C 靜置 10 分鐘後，依照與

實施例 I-2 相同條件的回收分取高效能液相層析法，將 $[^{125}\text{I}]$ -IMPY 的析離部份 (fractionation) 分離取出。

【0143】

於該析離部份加入水 10 毫升，所形成之溶液流過逆相管柱《商品名：Sep-Pak〔商標登錄〕 Light C18 Cartridges，Waters 公司製造，充填劑之充填量：130 毫克》作為沖提液，將 $[^{125}\text{I}]$ -IMPY 吸附捕集於該管柱。用 1 毫升水洗淨該管柱後，以 1 毫升乙醇作為沖提液，將 $[^{125}\text{I}]$ -IMPY 溶出。所得到之放射能量在剛合成時係 2.6 MBq；又，進行與實施例 I-2 相同條件的薄層色層分析法，其放射化學的純度係 98.0%。

【0144】

(參考例 I-7) $[^{123}\text{I}]$ -IMPY 的合成

【0145】

在 $\log P_{\text{octanol}}$ 及腦部集積性的相關研究方面，為了作為比較例，依照以下方法，合成 $[^{123}\text{I}]$ -IMPY。

【0146】

依照文獻《Zhi-Ping Zhuang 等人, J. Med. Chem, 2003, 46,

頁 237-243》記載的方法，合成 6-三丁基甲錫烷基-2-[4' -(N, N-二甲基氨基)苯基] 咪唑並[1, 2-a]吡啶

(6-tributylstannyl-2-[4' -(N, N-dimethylamino)phenyl]imidazo[1, 2-a]pyridine)，將其溶解於甲醇中《濃度為 1 毫克 / 毫升》。於該溶液 53 微升中，加入 1 莫耳 / 升的鹽酸 100 微升、190 ~ 240 MBq 的 [^{123}I] 碘化鈉 20 ~ 50 微升、1 毫莫耳 / 升的碘化鈉溶液 10 微升、10%(W/V) 過氧化氫 10 微升。將該混合液放在 50°C 靜置 10 分鐘後，依照與實施例 I-2 相同條件的高效能液相層析法，將 [^{123}I]-IMPY 的析離部份 (fractionation) 分離取出。

【0147】

於該析離部份加入水 10 毫升，所形成之溶液流過逆相管柱《商品名：Sep-Pak [商標登錄] Light C18 Cartridges, Waters 公司製造，充填劑之充填量：130 毫克》作為沖提液，將 [^{123}I]-IMPY 吸附捕集於該管柱。用 1 毫升水洗淨該管柱後，以 1 毫升乙醇作為沖提液，將 [^{123}I]-IMPY 溶出。所得到之放射能量在剛合成時係 47 ~ 56 MBq；又，進行與實施例 I-2 相同條件的薄層色層分析法，其放射化學的純度係 98.0%。

【0148】

(參考例 I-8) 2-(4' -羥基苯基)-6-[^{125}I] 碘咪唑並[1, 2-a] 吡啶

(2- (4' -hydroxy phenyl) -6-[¹²⁵I]iodo
imidazo[1,2-a]pyridine) 的合成

【0149】

以作成用來算出 $\log P_{HPLC}$ 的計算公式為目的，依照以下方法，
合成 2-(4' -羥基苯基)-6-[¹²⁵I]碘咪唑並[1,2-a] 吡啶。

【0150】

溴化銅 (CuBr₂) 28.17 公克 (相當 126 毫莫耳) 中加入醋酸
乙酯 (ethyl acetate) 50 毫升，成為懸濁液。將 8.18 公克 4' -
羥基乙醯苯 (4' -hydroxyacetophenone) (相當 60.0 毫莫耳) 溶
解於 50 毫升醋酸乙酯和 50 毫升氯仿 (chloroform) 的混合液中，
將該溶液再加入前述懸濁液中，進行加熱回流。5 小時以後，將反
應液冷卻至室溫，進行過濾，將濾液減壓濃縮之。其殘渣溶解於
醋酸乙酯，加入活性碳進行脫色手續後，過濾溶液、將其濃縮。
所得到的粗生成物，用快速矽凝膠管柱色層分析法 (flash
silicagel column chromatography) 《溶離液：氯仿／甲醇＝20
／1》加以精製，然後從醋酸乙酯－石油醚進行再結晶，得到 2-
溴-4' -羥基乙醯苯 (2-bromo- 4' -hydroxyacetophenone) 7.25
公克 (相當 33.7 毫莫耳) [圖一之九、作業一]。

【0151】

將 2-溴-4'-羥基乙醯苯 2.15 公克 (相當 10.0 毫莫耳) 和 2-氨基-5-溴吡啶 (2-amino-5-bromopyridine) 1.74 公克 (相當 10.0 毫莫耳) 溶解於 50 毫升乙腈 (acetonitrile) 中, 在 105°C 油浴加熱回流 6 小時。反應結束後, 將反應液冷卻至室溫, 過濾分離沉澱物後, 用乙腈洗淨之, 減壓使其乾燥。將所得到之粗結晶懸浮於 20 毫升水和 20 毫升甲醇之混合液中, 於該懸濁液中加入約 25 毫升飽合碳酸氫鈉溶液, 用超音波洗淨器振動 5 分鐘。從所得到之混合物過濾分離沉澱物, 用水仔細洗淨, 減壓下使之乾燥, 得到 6-溴-2-(4'-羥基苯基)咪唑並[1,2-a]吡啶 2.41 公克 (相當 8.32 毫莫耳) [圖一之九、作業二]。

【0152】

將 6-溴-2-(4'-羥基苯基)咪唑並[1,2-a]吡啶 138 毫克 (相當 0.476 毫莫耳) 溶解於 20 毫升二噁烷 (dioxane), 加入三乙胺 2 毫升後, 再加入雙(三丁基錫)360 微升 (相當 0.713 毫莫耳) 和催化劑數量之四個(三苯基膦)化鈦 (tetrakis (triphenyl phosphine)palladium(0)) 20 毫克。將反應混合物在 90°C 攪拌 22 小時後, 減壓將溶劑蒸餾除去, 把殘渣用製備型薄層色層分析法《溶離液: 己烷/醋酸乙酯=1/4》加以精製。然後將所得到之粗生成物用回收分取高效能液相層析法《高效能液相層析裝置:

日本分析工業公司製造之 LC-908；管柱：日本分析工業公司製造之 JAIGEL 2H、二個管柱連結；移動相：氯仿》加以精製，得到 6-三丁基甲錫烷基-2-(4'-羥基苯基)咪唑並[1,2-a]吡啶 (6-tributylstannyl-2-(4'-hydroxyphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine) 47 毫克 (相當 94.9 微莫耳)〔圖一之九、作業三〕。

【0153】

6-三丁基甲錫烷基-2-(4'-羥基苯基)咪唑並[1,2-a]吡啶的甲醇溶液中《濃度為 1 毫克 / 毫升》53 微升中，加入 1 莫耳 / 升的鹽酸 75 微升、136MBq 的 [^{125} I]碘化鈉 40 微升、10%(W/V)過氧化氫 10 微升。將該混合液放在 50°C 靜置 10 分鐘後，依照與實施例 I-2 相同條件的高效能液相層析法，將 2-(4'-羥基苯基)-6-[^{125} I]碘咪唑並[1,2-a]吡啶的析離部份 (fractionation) 分離取出〔圖一之九、作業四〕。

【0154】

於該析離部份加入水 10 毫升後，將該溶液流過逆相管柱《商品名：Sep-Pak〔商標登錄〕 Light C18 Cartridges, Waters 公司製造，充填劑之充填量：130 毫克》作為沖提液，把 2-(4'-羥基苯基)-6-[^{125} I]碘咪唑並[1,2-a]吡啶吸附捕集於該管柱。用 1 毫升水洗淨該管柱後，以 1 毫升乙醇作為沖提液，將 2-(4'-羥基

苯基)-6- ^{125}I]碘咪唑並[1,2-a]吡啶溶出。所得到之放射能量在剛合成時係 37.5MBq；又，實施與實施例 I-2 相同條件的薄層色層分析法，其放射化學的純度係 96.5%。

【0155】

(參考例 I-9) 2-(4'-**羥基苯基**)-6-碘咪唑並[1,2-a]吡啶 (2-(4'-hydroxyphenyl)-6-iodo imidazo[1,2-a]pyridine) 的合成

【0156】

溴化銅 (CuBr_2) 28.17 公克 (相當 126 毫莫耳) 中加入醋酸乙酯 (ethyl acetate) 50 毫升，成為懸濁液。將 8.18 公克 4'-**羥基乙醯苯** (4'-hydroxyacetophenone) (相當 60.0 毫莫耳) 溶解於 50 毫升醋酸乙酯和 50 毫升氯仿 (chloroform) 的混合液中，將該溶液再加入前述懸濁液中，進行加熱回流。5 小時以後，將反應液冷卻至室溫，進行過濾，將濾液減壓濃縮之。其殘渣溶解於醋酸乙酯，加入活性碳進行脫色手續後，過濾溶液、將其濃縮。所得到的粗生成物，用快速矽凝膠管柱色層分析法 (flash silicagel column chromatography) 《溶離液：氯仿／甲醇＝20／1》加以精製，然後從醋酸乙酯－石油醚進行再結晶，得到 2-**溴-4'-羥基乙醯苯** (2-bromo-4'-hydroxyacetophenone) 7.25

公克 (相當 33.7 毫莫耳) [圖一之十、作業一]。

【0157】

將 2-溴-4'-羥基乙醯苯 441 毫克 (相當 2.0 毫莫耳) 和 2-氨基-5-碘吡啶 (2-amino-5-iodopyridine) 449 毫克 (相當 2.0 毫莫耳) 溶解於 15 毫升乙腈 (acetonitrile) 中，在 110°C 油浴加熱回流 5 小時。反應結束後，將反應液冷卻至室溫，過濾分離沉澱物後，用乙腈洗淨之，減壓使其乾燥。將所得之粗結晶懸浮於 10 毫升水和 10 毫升甲醇之混合液中，於該懸濁液中加入約 10 毫升飽合碳酸氫鈉溶液，用超音波洗淨器振動 5 分鐘。從所得之混合物過濾分離沉澱物，用水仔細洗淨，減壓下使之乾燥，得到 2-(4'-羥基苯基)-6-碘咪唑並[1,2-a]吡啶 526 毫克 (相當 1.56 毫莫耳) [圖一之十、作業二]。

【0158】

所得之 2-(4'-羥基苯基)-6-碘咪唑並[1,2-a]吡啶的核磁共振 (NMR) 測定結果 (內部標準物質：二甲基亞砷 [dimethylsulfoxide])，如下所示。

【0159】

使用的核磁共振裝置：JNM-ECP-500 (日本電子公司製造)

^1H -NMR(溶劑:重二甲基亞砷、共振頻率:500MHz): δ 8.86-8.84 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 6.86-6.82 (m, 2H)。

【0160】

^{13}C -NMR(溶劑:重二甲基亞砷、共振頻率:125MHz): δ 158.08, 145.87, 143.87, 132.48, 131.72, 127.67, 124.99, 118.14, 116.14, 108.02, 75.85。

【0161】

(實施例 I-7 及比較例 I-1) 澱粉樣蛋白結合性之測定

【0162】

本發明化合物之澱粉樣蛋白結合性，藉由以下之生體外 (in vitro) 結合試驗加以評價。

【0163】

(1) $A\beta_{1-40}$ (胜肽研究所) 溶解於磷酸緩衝液《酸鹼值[pH] 7.4》中，在 37°C 振搖 72 小時，得到凝集的 1 毫克/毫升之 $A\beta$ (於以下之本實施例，係澱粉樣蛋白) 懸濁液 (以下在本實施例中，稱為「澱粉樣蛋白懸濁液」)。

【0164】

(2) 前述澱粉樣蛋白懸濁液，依照文獻《Naiki, H. 等人、Laboratory Investigation. 74、頁 374-383 (1996)》記載的方法，藉由使用硫黃素 T (thioflavin T, Fluka 公司製造) 之螢光光度測定法，進行定性實驗，用來確認在 (1) 得到之凝集化 A β 係澱粉樣蛋白《測定條件：激發波長 446 奈米[nm]、螢光波長 490 奈米》。

【0165】

(3) 前述實施例 I-2 的方法所合成之化合物 I-6，配製其乙醇溶液《放射濃度 37MBq / 毫升》，將該溶液用含 0.1% 牛血清白蛋白 (albumin) 的磷酸緩衝液《酸鹼值 7.4》稀釋，配製成 2-[4' -(3"-氟丙氧基) 苯基]-6-碘咪唑並[1,2-a]吡啶的總量相當 2 毫微莫耳 / 升 (nmol / L) 之溶液。

【0166】

(4) 96 洞孔的微量板 (microplate) 的各個小井 (well) 中，前述 (3) 所配製的溶液 50 微升《最後濃度為 400 微微莫耳[pM]》、澱粉樣蛋白懸濁液溶解於含 0.1% 牛血清白蛋白的磷酸緩衝液《酸鹼值 7.4》所成之溶液 (澱粉樣蛋白的濃度依照試樣溶液中的澱粉

樣蛋白濃度來調整) 50 微升加入以後，再加入同樣緩衝液 150 微升，配製後溶液中澱粉樣蛋白的最後濃度為 2.5、12.5、25、62.5、125、250、625、1000 毫微莫耳 / 公升 (nmol / L)。

【0167】

(5) 在 22°C、以固定速度 (400 轉 / 分鐘) 將該微量板振搖 3 小時以後，各小井的混合液，用玻璃纖維過濾器《Minipoa 公司製造，Mulutiscreen™-FC》過濾，將與澱粉樣蛋白結合的化合物 I-6 及游離的化合物 I-6 分離。

【0168】

(6) 過濾混合液所用的玻璃纖維過濾器，以含 0.1% 牛血清白蛋白的磷酸緩衝液《酸鹼值 7.4》洗淨 (0.5 毫升、5 次) 後，玻璃纖維過濾器之放射能量，用自動小井·伽碼系統 (autowell· γ system)《型式：ARC-301B，Aloka 公司製造》測定。

【0169】

(7) 從 (6) 之測定結果，判斷化合物 I-6 的澱粉樣蛋白的結合量與加入的澱粉樣蛋白量之間的關係。在非特異性

(nonspecificity) 結合方面，前述 (4) 中添加做成 100 毫微莫耳 (nM；最後的濃度) 的化合物 I-2 (非放射性同位素 [RI] 標示化

合物)，作為樣本，就可以求得（實施例 I-7）。

【0170】

（8）並且，於前述參考例 I-6 所合成的 $[^{125}\text{I}]$ -IMPY 方面，進行與前述（2）～（6）相同之操作，得到目標數據（比較例 I-1）。

【0171】

試樣溶液中的澱粉樣蛋白濃度，與前述（6）所測得的玻璃纖維過濾器上的放射能讀數（count）之關係，顯示在圖一之十一。玻璃纖維過濾器上的放射能依照澱粉樣蛋白濃度（添加量）成比例地增加（實施例 I-7）。依照本實驗的條件，澱粉樣蛋白及、與其結合的化合物，係保存在玻璃纖維上，因此玻璃纖維上的放射能讀數，係反映結合在澱粉樣蛋白上的化合物數量的值，將此放射能讀數相對於澱粉樣蛋白濃度作點記圖形的斜率，可以說是能代表化合物的澱粉樣蛋白結合性強度的指標的值。化合物 I-6 之玻璃纖維過濾器上的放射能讀數的值，因為隨著澱粉樣蛋白濃度增加而增加，顯示化合物 I-6 係具有在澱粉樣蛋白處結合的性質的化合物。又，該直線的斜率，係比 $[^{125}\text{I}]$ -IMPY 之相同點記作圖之斜率更大，顯示化合物 I-6 的澱粉樣蛋白結合性之強度，比起已知具有很強的澱粉樣蛋白親和性的 $[^{125}\text{I}]$ -IMPY 是更大的。

從以上結果，顯示化合物 I-6 係具有很高的澱粉樣蛋白結合

性。

【0172】

(實施例 I-8~I-12、比較例 I-2~I-6) 澱粉樣蛋白親和性之測定

本發明化合物之澱粉樣蛋白親和性，藉由以下之生體外 (in vitro) 結合試驗加以評價。

【0173】

(1) 將 $A\beta_{1-40}$ (胜肽研究所) 溶解於磷酸緩衝液《酸鹼值 7.4》中，在 37°C 振搖 62~72 小時，得到 1 毫克／毫升之凝集 $A\beta$ 懸濁液 (以下在本實施例中，稱為「澱粉樣蛋白懸濁液」)。

【0174】

(2) 前述澱粉樣蛋白懸濁液，依照文獻《Naiki, H. 等人、Laboratory Investigation. 74、頁 374-383(1996)》記載的方法，藉由使用硫黃素 T (thioflavin T, Fluka 公司製造) 之螢光光度測定法，進行定性實驗，用來確認在 (1) 得到之凝集化 $A\beta$ 係澱粉樣蛋白《測定條件：激發波長 446 奈米(nm)、螢光波長 490 奈米》。

【0175】

(3) 依照文獻《Wang, Y. 等人、J. Labeled Compounds Radiopharmaceut. 44, S239 (2001)》記載的方法，將 2-(4' -氨基苯基)苯並噻唑 (2-(4' -aminophenyl) benzothiazole) 作為標示前驅物，調製 [^{125}I]2-(3' -碘-4' -氨基苯基)苯並噻唑 ([^{125}I] 2-(3' -iodo-4' -aminophenyl) benzothiazole；以下稱為「[^{125}I] 3' -I-BTA-0」)，溶解於乙醇中。剛果紅 (Congo red)、硫黃素 T (thioflavin T)、及 6-甲基-2-[4' -(N,N-二甲基氨基)苯基] 苯並噻唑 (6-methyl-2-[4' -(N,N-dimethyl amino)phenyl] benzothiazole；以下稱為「6-Me-BTA-2」)，可以將市售試藥商品就其原樣秤量使用。

【0176】

(4) 分別依照文獻《Wang, Y. 等人、J. Labelled Compounds Radiopharmaceut. 44, S239 (2001)》及文獻《Zhuang, Z. P. 等人、J. Med. Chem. 46, 237 (2003)》記載的方法，合成 2-(3' -碘-4' -氨基苯基)苯並噻唑 (2-(3' -iodo-4' -aminophenyl) benzothiazole；以下稱為「3' -I-BTA-0」) 及 IMPY。

【0177】

(5) 將 [^{125}I]3' -I-BTA-0、各待評價化合物及澱粉樣蛋白的最後

濃度調製成如表一之二所記載之濃度，再溶解於含有 0.1%牛血清白蛋白 (albumin) 之磷酸緩衝液《酸鹼值 7.4》，調製成試樣，充填到有 96 洞孔的微量板 (microplate) 的各個小井 (well)《容量約 0.3 毫升》中。

【0178】

表一之二 試樣溶液中各化合物的最後濃度

實驗	評價化合物	評價化合物濃度	[¹²⁵ I]3' -I-BTA-0 濃度	澱粉樣蛋白
比較例 I-2	3' -I-BTA-0	各種濃度： 0, 0.001, 0.01, 0.1, 1, 10, 100, 1000 毫微莫耳/公升 (nmol/L)	400 微微莫耳/公升 (pmol/L)	1 微莫耳/公升 (μ mol/L)
比較例 I-3	剛果紅			
比較例 I-4	硫黃素 T			
比較例 I-5	6-Me-BTA-2			
比較例 I-6	IMPY			
實施例 I-8	化合物 I-1			
實施例 I-9	化合物 I-2			
實施例 I-10	化合物 I-3			
實施例 I-11	化合物 I-4			
實施例 I-12	化合物 I-5			

【0179】

(6) 在 22°C、以固定速度 (400 轉 / 分鐘)，將已充填試樣溶液的微量板振搖 3 小時以後，將各試樣溶液用玻璃纖維過濾器 (glass fiber filter)《商品名：Mlutiscreen™—FC, Milipor 公司製造》過濾，把與澱粉樣蛋白結合的 [¹²⁵I] 3' -I-BTA-0、及、未與澱粉樣蛋白結合的 [¹²⁵I] 3' -I-BTA-0 分離開來。

【0180】

(7) 各試樣溶液過濾所用的玻璃纖維過濾器，用含有 0.1% 牛血清白蛋白的磷酸緩衝液《酸鹼值 7.4》洗淨 (0.5 毫升、5 次)，玻璃纖維過濾器之放射能量，用自動小井·伽碼系統 (autowell· γ system) 《型式：ARC-301B，Aloka 公司製造》測定，作為各試樣溶液之放射能量，用來計算阻礙率（以下，各評價化合物濃度是 0 的試樣之放射能量當作 A；評價化合物濃度是 0.001 毫微莫耳 / 公升的試樣之放射能量當作 B）。

【0181】

(8) 另外，調製成 15 微莫耳 (μmol) / 公升的 6-Me-BTA-2 溶液、400 微微莫耳 (pmol) / 公升的 [^{125}I]3'-I-BTA-0 溶液、1 微莫耳 (μmol) / 公升的 $A\beta_{1-40}$ 溶液，進行與前述 (6) 及 (7) 相同的作業，測定放射能量。所求得的放射能量作為背景放射能量，用在計算阻礙率（以下，當作「BG」）。

【0182】

(9) 應用前述 (7) 及 (8) 所測定到之放射能量，藉由下列公式 (1-1) 求出阻礙率：

【0183】

【數 1-1】

$$\frac{B-BG}{A-BG} \times 100 \quad (\%) \quad (1-1)$$

【0184】

所得到的阻礙率轉換為正規分布的概率單位 (probit) 後之值，將該值相對於評價化合物濃度之對數劃出曲線作成圖形、藉由最小平方法做成近似直線。應用此直線，各評價化合物放射能量，在無添加試劑的值變成一半時，求出各評價化合物的濃度，作為各化合物的 50%阻礙濃度 (以下稱為「IC_{50%}值」)。將此值作為指標來使用，評判各評價化合物的澱粉樣蛋白 (凝集化 Aβ₁₋₄₀) 親和性。

【0185】

各評價化合物相關之 IC_{50%}值顯示於表一之三。化合物 I-1~I-5，任何一者均顯示不到 100 的 IC_{50%}值，具有比剛果紅和硫黃素 T 都還高的澱粉樣蛋白 (凝集化 Aβ₁₋₄₀) 親和性。從這個結果，顯示化合物 I-1~I-5 係具有良好澱粉樣蛋白 (凝集化 Aβ₁₋₄₀) 親和性的化合物。特別是，在化合物 I-1~I-4 的方面，具有比 3'-I-BTA-0 及 6-Me-BTA-2 都還高、而與 IMPY 相同的澱粉樣蛋白 (凝集化 Aβ₁₋₄₀) 親和性。

【0186】

表一之三 本發明化合物的 IC_{50%}值

實驗	評價化合物	IC _{50%} 值(nmol/L)
比較例 I-2	3' -I-BTA-0	10.1
比較例 I-3	剛果紅	>1000
比較例 I-4	硫黃素 T	>1000
比較例 I-5	6-Me-BTA-2	25.4
比較例 I-6	IMPY	0.8
實施例 I-8	化合物 I-1	1.4
實施例 I-9	化合物 I-2	0.9
實施例 I-10	化合物 I-3	1.8
實施例 I-11	化合物 I-4	0.9
實施例 I-12	化合物 I-5	55.4

【0187】

(實施例 I-13~I-14、比較例 I-7) 使用辛醇 (octanol) 抽出法的分配係數之測定

【0188】

使用一般所知的辛醇 (octanol) 抽出法測定得到之分配係數 (以下稱為「logP_{octanol}」), 作為化合物之腦血液障壁 (brain blood barrier, 以下稱為「BBB」) 透過性的指標。

【0189】

辛醇 (octanol) 2 毫升中, 加入含化合物 I-7 (實施例 I-13) 及化合物 I-8 (實施例 I-14) 的溶液 10 微升、以及 10 毫莫耳 / 公升磷酸緩衝液 (酸鹼值 7.4) 2 毫升, 攪拌 30 秒鐘。將混合液

用低速離心機（2000 轉 / 分，60 分鐘）離心分離後，辛醇層與水層分別取 1 毫升，在自動小井·伽碼系統（autowell· γ system；型式：ARC-301B，Aloka 公司製造）測計個別的放射能。利用所得之放射能，從數學式（1-2），算出 $\log P_{\text{octanol}}$ 值。

【0190】

【數 1-2】

$$\log P_{\text{octanol}} = \log_{10} \left(\frac{\text{辛醇層放射能讀數}}{\text{水層放射能讀數}} \right) \quad \dots \quad (1-2)$$

【0191】

將結果顯示於表一之四。 $\log P_{\text{octanol}}$ 值，無論化合物 I-7 及化合物 I-8，任一者均顯示為 1~3 之間的值。關於可以通過 BBB 的化合物，其 $\log P_{\text{octanol}}$ 值為 1~3 之間的值《Douglas D. Dischino 等人，J. Nucl. Med., (1983), 24, 頁 1030-1038》係已有公認。從以上結果，此二化合物，顯示與 IMPY 相同，具有 BBB 通過性。

【0192】

表一之四 本發明化合物之 $\log P_{\text{octanol}}$ 值

實驗	化合物	$\log P_{\text{octanol}}$ 值
比較例 I-7	[¹²³ I]-IMPY	2.1
實施例 I-13	化合物 I-7	2.1
實施例 I-14	化合物 I-8	2.0

【0193】

(實施例 I-15~I-19、比較例 I-8)使用高效能液相層析法(HPLC)的分配係數之測定

【0194】

藉由以下的方法，測定以高效能液相層析法(HPLC)得到的分配係數(以下稱為「 $\log P_{\text{HPLC}}$ 」)。此 $\log P_{\text{HPLC}}$ 作為化合物之腦血液障壁(BBB)透過性的指標，與一般所知的 $\log P_{\text{octanol}}$ ，在酸鹼值 7.2~7.4 範圍，具有相同的值《Franco Lombardo 等人, J. Med. Chem., (2000), 43, 頁 2922-2927》。

【0195】

首先，將表一之五所記載的各評價化合物，溶解於含 10%二甲基亞砜(dimethylsulfoxide)之甲醇中，作成 1 毫克/毫升的溶液，調製成試樣溶液。將該試樣溶液 1 微升依照以下條件進行高效能液相層析法(HPLC)，求出溶劑的溶出時間(t_0)及化合物的溶出時間(t_R)。

【0196】

表一之五 各實驗之評價化合物

實驗	評價化合物
比較例 I-8	IMPY
實施例 I-15	化合物 I-1
實施例 I-16	化合物 I-2
實施例 I-17	化合物 I-3
實施例 I-18	化合物 I-4
實施例 I-19	化合物 I-5

【0197】

高效能液相層析法 (HPLC) 之條件：

管柱：Prodigy ODS (3) (商品名，phenomenex 公司製造，尺寸：4.6×250 毫米)

移動相：50 毫莫耳 (mM) 三乙胺磷酸 (酸鹼值 7.2) / 乙腈 = 40 / 60 之混合液

流速：0.7 毫升 / 分鐘

檢測器：紫外線可見光吸光光度計 (檢測波長：282 奈米)

【0198】

應用所得到之 t_o 及 t_R ，從以下計算數學式 (1-3) 求出各評價化合物之保留因子 (retention factor；以下稱為「 K'_{HPLC} 」)。

【0199】

【數 1-3】

$$K'_{\text{HPLC}} = (t_R - t_0) / t_0 \quad \cdots (1-3)$$

【0200】

另外，前述參考例 I-8 所合成之 2-(4'-羥基苯基)-6-[¹²⁵I] 碘咪唑並[1,2-a]吡啶溶液（放射能濃度 37 MBq / 毫升）、及化合物 I-6 溶液（放射能濃度 37 MBq / 毫升），平均 10 微升個別地以均速加到預備好的辛醇 2 毫升中。然後個別的溶液中加入 10 毫莫耳 / 升的磷酸（酸鹼值 7.4）2 毫升。各溶液攪拌 30 秒後，以 2000 轉 / 分鐘的條件進行離心 60 分鐘。分取辛醇相和水相各 1 毫升，用自動小井·伽碼系統（autowell· γ system；型式：ARC-301B，Aloka 公司製造）測計個別的放射能。從所得之放射能量，應用前述公式（1-2）算出 $\log P_{\text{octanol}}$ 值。

【0201】

接下來，將在化合物 I-2 及參考例 I-9 所調製的 2-(4'-羥基苯基)-6-碘咪唑並[1,2-a]吡啶溶液，分別地進行與前述相同之 HPLC 分析，求出個別化合物相關之 K'_{HPLC} 。

【0202】

相對於化合物 I-2 及 2-(4' -羥基苯基)-6-碘咪唑並[1, 2-a]吡啶之 $\log_{10} K'_{\text{HPLC}}$ ，將化合物 I-6、及 2-(4' -羥基苯基)-6-[^{125}I]碘咪唑並[1, 2-a]吡啶之 $\log_{10} K'_{\text{HPLC}}$ 值點記作成圖形，估計直線的斜率與 y 軸之交會點。利用這個值，假定 $\log P_{\text{octanol}}$ 值和 $\log P_{\text{HPLC}}$ 值在酸鹼值 7.2~7.4 是相等的，求出下列公式 (1-4)。

【0203】

【數 1-4】

$$\log P_{\text{HPLC}} = 0.96 (\log_{10} K'_{\text{HPLC}}) + 1.59 \cdots (1-4)$$

【0204】

應用從各評價化合物所求得之 K'_{HPLC} ，依照前述計算公式 (1-4)，求出各評價化合物之 $\log P_{\text{HPLC}}$ 值。

【0205】

其結果顯示於表一之六。如同該表所示， $\log P_{\text{HPLC}}$ 值，無論是化合物 I-1~I-5 的任一個，均顯示 1~3 之間的值，如同前述，可以通過 BBB 的化合物，其 $\log P_{\text{octanol}}$ 值係 1~3 之間的值，已有人提出報告《Douglas D. Dischino 等人, J. Nucl. Med., (1983), 24, 頁 1030-1038》。並且，前述 $\log P_{\text{octanol}}$ 值和 $\log P_{\text{HPLC}}$ 值在酸鹼值 7.2

～7.4 有相等的值，已為人公認《Franco Lombardo 等人，
J. Med. Chem., (2000), 43, 頁 2922-2927》。從以上結果，顯示化
合物 I-1～I-5，係具有通過腦血液障壁（BBB）性質之物質。

【0206】

表一之六 本發明化合物之 $\log P_{HPLC}$ 值

實驗	化合物	$\log P_{HPLC}$ 值
比較例 I-8	IMPY	2.1
實施例 I-15	化合物 I-1	2.0
實施例 I-16	化合物 I-2	2.1
實施例 I-17	化合物 I-3	1.9
實施例 I-18	化合物 I-4	1.9
實施例 I-19	化合物 I-5	1.8

【0207】

（實施例 I-20～I-21、比較例 I-9）腦部滲移性及廓清力的測定
《之一》

【0208】

用化合物 I-7（實施例 I-20）及化合物 I-8（實施例 I-21），
測定雄性威斯達(Wistar)種類的大鼠（7 週大）相關之腦部放射能
集積的隨時間之變化。

【0209】

將化合物 I-7（實施例 I-20）溶解於含有 10 毫克 / 毫升抗壞

血酸 (ascorbic acid) 的生理食鹽水、化合物 I-8 (實施例 I-21) 溶解於含有 10 毫克 / 毫升抗壞血酸 (ascorbic acid) 的生理食鹽水、以及前述參考例 I-7 所調製之 [^{123}I]-IMPY (比較例 I-9) 溶解於含有 10 毫克 / 毫升抗壞血酸 (ascorbic acid) 的生理食鹽水《放射能濃度 20~30MBq / 毫升》，所成之溶液各取 0.05 毫升，分別從被硫苯妥 (thiopental，一種短效麻藥) 麻醉的前述大鼠 (7 週大) 的尾靜脈注射到體內。投與後 2 分鐘、5 分鐘、30 分鐘、60 分鐘之時點，分別從腹部大動脈抽血後，摘取腦部，用自動小井·伽碼系統 (autowell· γ system)《型式：ARC-301B，Aloka 公司製造》測計腦的放射能 (以下，在本實施例，以 A 表示)，然後，測定腦的質量。又，將稀釋 1000 倍之投與液，取 0.05 毫升，用同樣的方法測定其放射能量 (以下，在本實施例，以 B 表示)。應用這些測定結果，從下列數學式 (1-5)，算出在各解剖時間點上，腦的單位重量所相當的放射能分布率 (%ID / g)。

在各時間點，實施例 I-20、及比較例 I-9 同時使用 3 隻動物進行實驗；實施例 I-21 同時使用 2 隻動物進行實驗。

【0 2 1 0】

【數 1-5】

$$\%ID/g = \frac{A}{B \times 1000 \times \text{腦的質量}} \times 100 \quad \cdots (1-5)$$

【0211】

其結果顯示於表一之七。如表一之七所示，化合物 I-7 及化合物 I-8，在投與後 2 分鐘的時點，發現和 [^{123}I]-IMPY 有相同的集積，其後到達 60 分鐘時，則顯示有快速消失的傾向。從這個結果，化合物 I-7 及化合物 I-8，和 [^{123}I]-IMPY 一樣，顯示具有很高的腦部滲移性及快速從腦部的廓清力。

【0212】

表一之七 本發明化合物靜脈注射後之腦部放射能分布率（大鼠）

化合物		單位重量所相當的放射能分布率（%ID / g）			
		2 分鐘後	5 分鐘後	30 分鐘後	60 分鐘後
實施例 I-20	化合物 I-7	1.10	0.75	0.12	0.05
實施例 I-21	化合物 I-8	1.20	0.75	0.18	0.12
比較例 I-9	[^{123}I]-IMPY	1.02	0.99	0.20	0.08

【0213】

（實施例 I-22）腦部澱粉樣蛋白描現的確認

【0214】

為了判斷本發明相關之化合物能否描現腦部澱粉樣蛋白，進行以下實驗。

【0215】

(1) 將 $A\beta_{1-40}$ (胜肽研究所製造) 溶解於磷酸緩衝液 (酸鹼值 7.4)，在 37°C 振搖 72 小時，得到 1 毫克 / 毫升之凝集 $A\beta$ 懸濁液 (以下於本實施例，稱為「澱粉樣蛋白懸濁液」)。

【0216】

(2) 在雄性威斯達 (Wistar) 種類的大鼠 (7 週大) 的單側扁桃腺，注射前述澱粉樣蛋白懸濁液 25 微升 (相當 25 微克)；作為對照組，係另一側的扁桃腺，注射磷酸緩衝生理食鹽水 (酸鹼值 7.4) 25 微升。注射澱粉樣蛋白懸濁液和磷酸緩衝生理食鹽水 (酸鹼值 7.4) 1 日後，將大鼠做成體檢體。

【0217】

(3) 將化合物 I-7 溶解於含有 10 毫克 / 毫升抗壞血酸的生理食鹽水中，當作試樣溶液 (放射能濃度 32MBq / 毫升)。將此溶液從尾靜脈注射到前述大鼠體內 (投與量：0.5 毫升，投與之放射能：相當 16 MBq)。

【0218】

(4) 投與 60 分鐘後將腦部摘取出來，用切片機（型式：CM3050S，萊卡公司製造）製作成厚度 10 微米的腦切片。將該腦切片放在影像板（imaging plate）上使其曝光 20 小時以後，使用生物影像分析儀（Bioimaging analyzer，型式：BAS-2500，富士照相底片公司製造）進行圖像解析。

【0219】

(5) 使用生物影像分析儀進行前述圖像解析結束以後，用硫黃素 T 做病理染色、使用螢光顯微鏡（型式：TE2000-U 型，Nikon 公司製造；激發波長：400~440 毫微米、檢測波長：470 毫微米）做出影像，確認澱粉樣蛋白在該切片上沉積的情形（圖一之十二 b）。

【0220】

腦內注入澱粉樣蛋白的大鼠腦切片之自動射線攝影

（autoradiogram）及硫黃素 T 染色的影像顯示於圖一之十二。如該圖所示，在注入澱粉樣蛋白的一側之扁桃腺，看到明確的放射能集積。又，從放射能集積部位的硫黃素 T 染色的結果，確認在該當部位有澱粉樣蛋白存在。另一方面，在注射生理食鹽水之一側之扁桃腺，和其他部位比較，無法確認有意義的放射能集積。

從這個結果來看，化合物 I-7，具有在腦內澱粉樣蛋白集積的

性能，顯示有描現出腦內澱粉樣蛋白的能力。

【0221】

(實施例 I-23~I-26) 基因逆向變異測試 (reverse mutation test)

【0222】

為了調查化合物 I-1、化合物 I-2、化合物 I-4 及化合物 I-5 的致突變誘發性，使用老鼠傷寒桿菌 (*Salmonella typhimurium*) 的 TA98 及 TA100 菌株，進行基因逆向變異測試 (reverse mutation test；以下稱為「Ames 試驗」)。

【0223】

試驗係分為無添加 S 9 mix 及添加 S 9 mix 的情形來實施。陰性對照組，係使用二甲基亞砷；陽性對照組，無添加 S 9 mix 的情形時，係使用 2-(2-聯糠醯)-3-(5-硝基-2-聯糠醯)丙烯醯胺 (2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acryl amide)；添加 S 9 mix 的情形時，係使用 2-氨基蔥 (2-aminoanthracene)。

【0224】

試驗用板 (plate) 的各試樣的添加量，化合物 I-1 及化合物 I-5 方面，以 1250 微克 / 板做為最高用量，作成 7 種用量 (公比

為 4)。化合物 I-2 及化合物 I-4 方面，以 5000 微克 / 板做為最高用量，作成 7 種用量（公比為 3）。被驗物質和試驗菌株（TA98 或 TA100）、或者被驗物質和 S 9 mix 和試驗菌株混合後，在洋菜凍做的試驗用板的培養基上重複塗層，於 37°C 培養 48 小時。判斷的方法係藉由計算培養後的板上的基因逆向變異群落（colony）數來實行，基因逆向變異群落數顯示陰性對照組的 2 倍以上之值、且依存濃度而增加的情形，就是陽性。

【0225】

其結果顯示於表一之八。化合物 I-1、化合物 I-2、化合物 I-4 及化合物 I-5 處理群相關的基因逆向變異群落數，任一菌株無論有無添加 S 9 mix、及被驗物質添加量，均未達陰性對照物質處理群的 2 倍。從以上結果，化合物 I-1、化合物 I-2、化合物 I-4 及化合物 I-5 判定為 Ames 陰性，任何一者均可判斷並無致突變誘發性。

【0226】

表一之八 Ames 試驗結果

	化合物	致突變性			
		無添加 S9mix		添加 S9mix	
		TA98	TA100	TA98	TA100
實施例 I-23	化合物 I-1	陰性	陰性	陰性	陰性
實施例 I-24	化合物 I-2	陰性	陰性	陰性	陰性
實施例 I-25	化合物 I-4	陰性	陰性	陰性	陰性
實施例 I-26	化合物 I-5	陰性	陰性	陰性	陰性

【0227】

(實施例 I-27) 6-三丁基甲錫烷基-2-[4' -(2'' -氟乙氧基) 苯基] 咪唑並[1, 2-a]吡啶 的合成

【0228】

在參考例 I-3 所得到之 6-溴-2-[4' -(2'' -氟乙氧基) 苯基] 咪唑並[1, 2-a]吡啶 (6-bromo-2-[4' -(2'' -fluoroethoxy) phenyl] imidazo[1, 2-a]pyridine) 88 毫克 (相當 0.260 微莫耳) 溶解於 10.0 毫升二噁烷 (dioxane), 加入三乙胺 2.0 毫升後, 再加入雙(三丁基錫) 0.20 毫升 (相當 0.39 毫莫耳) 和四個(三苯基膦)化鈦 (tetrakis (triphenyl phosphine) palladium(0)) 20.1 毫克 (催化劑數量)。將反應混合物在 90°C 攪拌 9 小時後, 減壓下將溶劑蒸餾除去, 把殘渣用快速矽凝膠管柱色層分析法 (flash silicagel column chromatography) 《溶離液: 己烷 / 醋酸乙酯 = 4 / 1》加以精製, 得到 6-三丁基甲錫烷基-2-[4' -(2'' -氟乙氧基) 苯基] 咪唑並[1, 2-a]吡啶 (6-tributylstannyl -2- [4' -(2'' -fluoroethoxy) phenyl] imidazo[1, 2-a]pyridine) 71.6 毫克 (相當 0.131 微莫耳) [圖一之十三、作業一]。

【0229】

所得到之 6-三丁基甲錫烷基-2-[4' -(2'' -氟乙氧基) 苯基]

咪唑並[1,2-a]吡啶的核磁共振(NMR)測定結果(內部標準物質：
四甲基硅烷[tetramethylsilane])，如下所示。

【0230】

使用的核磁共振裝置：JNM-ECP-500 (日本電子公司製造)

^1H -NMR(溶劑：重氯仿、共振頻率：500MHz): δ 7.97 (s, 1H),
7.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H),
7.14 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H),
4.77 (dt, $J = 47.2, 4.1$ Hz, 2H), 3.99 (dt, $J = 28.0, 4.1$
Hz, 2H), 1.59-1.53 (m, 6H), 1.39-1.32 (m, 6H), 1.13-1.10
(m, 6H), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 9H)。

【0231】

^{13}C -NMR(溶劑：重氯仿、共振頻率：500MHz): δ 158.3, 145.6,
144.9, 131.2, 130.0, 127.4, 121.9, 116.9, 114.9, 106.4,
82.6, 81.3, 67.2, 29.0, 27.3, 13.6, 9.8。

【0232】

(實施例 I-28) 2-[4'-(2"-氟乙氧基)苯基]-6- ^{123}I 碘-咪唑
並[1,2-a]吡啶 (2-[4'-(2"-
-fluoroethoxy)phenyl]-6- ^{123}I iodo imidazo[1,2-a]pyridine)

的合成

【0 2 3 3】

6-三丁基甲錫烷基-2-[4' -(2'' -氟乙氧基)苯基] 咪唑並[1, 2-a]吡啶的甲醇溶液(濃度 1 毫克/毫升) 35 微升中, 加入 1 莫耳/升之鹽酸 100 微升、614MBq 的 [^{123}I] 碘化鈉(容量為 100 微升)、1 毫莫耳/升之碘化鈉溶液 10 微升、10%(W/V) 過氧化氫 20 微升。將該混合液在 50°C 加熱 10 分鐘後, 與實施例 I-2 相同條件的高效能液相層析法 (High performance liquid chromatography; HPLC), 將 2-[4' -(2'' -氟乙氧基)苯基]-6-[^{123}I] 碘咪唑並[1, 2-a]吡啶的析離部份 (fractionation) 分離取出, 得到 2-[4' -(2'' -氟乙氧基)苯基]-6-[^{123}I] 碘咪唑並[1, 2-a]吡啶。

【0 2 3 4】

於該析離部份加入水 10 毫升, 把該溶液流過逆相管柱《商品名: Sep-Pak [商標登錄] Light C18 Cartridges, Waters 公司製造, 充填劑之充填量: 145 毫克》作為沖提液, 將 2-[4' -(2'' -氟乙氧基)苯基]-6-[^{123}I] 碘咪唑並[1, 2-a]吡啶吸附捕集於該管柱。用 1 毫升水洗淨該管柱後, 以 1 毫升乙醇作為沖提液, 將 2-[4' -(2'' -氟乙氧基)苯基]-6-[^{123}I] 碘咪唑並[1, 2-a]吡啶溶出。所得

到之放射能量在剛合成時係 64MBq；又，用下列條件進行薄層色層分析，其放射化學的純度係 97.0%。

【0235】

薄層色層分析之分析條件：

薄層色層層析板：Silica Gel 60 F₂₅₄（商品名，Meruku 公司製造）

展開相：氯仿／甲醇／三乙胺＝100／1／2

檢測器：Rita Star（商品名，raytest 公司製造）

【0236】

（實施例 I-29、比較例 I-10）使用辛醇（octanol）抽出法的分配係數之測定

【0237】

實施例 I-28 所調製之化合物 I-9 的二乙基醚溶液（實施例 I-29）及 [¹²³I]-IMPY 的二乙基醚溶液（比較例 I-10），分別用含 10 毫克／毫升抗壞血酸（ascorbic acid）的生理食鹽水稀釋之，將放射能濃度調整至 20～30MBq／毫升。調製完成之試樣溶液各取 10 微升，分別加到 2 毫升辛醇（octanol）中，然後加入 10 毫莫耳／公升磷酸緩衝液（酸鹼值 7.4）2 毫升，攪拌 30 秒鐘。將混

合液用低速離心機（2000 轉 / 分，60 分鐘）離心分離後，辛醇層與水層分別取 1 毫升，在自動小井・伽碼系統（autowell・ γ system；型式：ARC-301B，Aloka 公司製造）測計個別的放射能。利用所得到之放射能，從公式（1-6），算出 $\log P_{\text{octanol}}$ 值。

【0238】

【數 1-6】

$$\log P_{\text{octanol}} = \log_{10} \left(\frac{\text{辛醇層放射能讀數}}{\text{水層放射能讀數}} \right) \quad \dots \quad (1-6)$$

【0239】

結果顯示於表一之九。化合物 I-9 的 $\log P_{\text{octanol}}$ 值，顯示為 1 ~ 3 之間的值。可以通過 BBB 的化合物，其 $\log P_{\text{octanol}}$ 值為 1 ~ 3 之間的值，已經是公認的《Douglas D. Dischino 等人, J. Nucl. Med., (1983), 24, 頁 1030-1038》。從以上結果，顯示化合物 I-9，與 IMPY 相同，係具有 BBB 通過性之化合物。

【0240】

表一之九 本發明化合物之 $\log P_{\text{octanol}}$ 值

實驗	化合物	$\log P_{\text{octanol}}$ 值
比較例 I-10	[^{123}I]-IMPY	2.1
實施例 I-29	化合物 I-9	2.1

【0241】

(實施例 I-30~I-21、比較例 I-11) 腦部滲移性及廓清力的測定
《之二》

【0242】

用化合物 I-9，測定雄性威斯達(Wistar)種類的大鼠(7週大)之腦部放射能集積情形的隨時間變化。

【0243】

在化合物 I-9 (實施例 I-30)、以及前述參考例所調製之 $[^{123}\text{I}]$ -IMPY (比較例 I-11)，分別溶解於含有 10 毫克 / 毫升抗壞血酸 (ascorbic acid) 的生理食鹽水 (放射能濃度 20~31MBq / 毫升)，調製成溶液，所成之溶液各取 0.05 毫升，分別從被硫苯妥 (thiopental，一種短效麻藥) 麻醉的威斯達大鼠 (7週大) 的尾靜脈注射到體內。投與後 2 分鐘、5 分鐘、30 分鐘、60 分鐘，從腹部大動脈抽血後，摘取腦部，測定腦的質量。然後，用單頻分析儀 (single channel analyzer；型號：SP-20，應用光研工業公司製造) 測計腦的放射能 (以下，在本實施例，以 A 表示)。又，用同樣的方法測定殘留全身之放射能量 (以下，在本實施例，以 B 表示)。應用這些測定結果，從下列數學式 (1-7)，算出在各解剖時間點上，腦的單位質量所相當的放射能分布率 (%ID / g)。

還有，在各時間點，係使用 3 隻動物進行本實驗。

【0 2 4 4】

【數 1-7】

$$\%ID/g = \frac{A}{B \times \text{腦的質量}} \times 100 \quad \dots (1-7)$$

【0 2 4 5】

其結果顯示於表一之十。如表一之十所示，化合物 I-9，和 $[^{123}\text{I}]$ -IMPY 相同，在投與後 2 分鐘的時點，確認有很高的放射能集積，其後到達 60 分鐘時，則顯示有快速消失的傾向。從這個結果，化合物 I-9，和 $[^{123}\text{I}]$ -IMPY 一樣，顯示具有很高的腦部滲移性及快速從腦部的廓清力。

【0 2 4 6】

表一之十 化合物 I-9 靜脈注射後之腦部放射能分布率（大鼠）

化合物		單位重量所相當的放射能分布率（%ID / g）			
		2 分鐘後	5 分鐘後	30 分鐘後	60 分鐘後
實施例 I-30	化合物 I-9	0.72	0.49	0.07	0.02
比較例 I-11	$[^{123}\text{I}]$ -IMPY	1.19	0.97	0.23	0.09

【0 2 4 7】

（實施例 I-31）腦部澱粉樣蛋白描現的確認

【0248】

(1) 將 $A\beta_{1-42}$ (和光純藥工業製造) 溶解於磷酸緩衝液 (酸鹼值 7.4), 在 37°C 振盪 72 小時, 得到 1 毫克 / 毫升之凝集 $A\beta$ 懸濁液 (以下於本實施例, 稱為「澱粉樣蛋白懸濁液」)。

【0249】

(2) 在雄性威斯達(Wistar)種類的大鼠 (7 週大) 的單側扁桃腺, 注射前述澱粉樣蛋白懸濁液 2.5 微升 (相當 25 微克); 另一側的扁桃腺, 注射磷酸緩衝生理食鹽水 (酸鹼值 7.4) 2.5 微升, 作為對照組。注射澱粉樣蛋白懸濁液和磷酸緩衝生理食鹽水 (酸鹼值 7.4) 1 日後, 將大鼠做成檢體。

【0250】

(3) 將化合物 I-9 溶解於含有 10 毫克 / 毫升抗壞血酸的生理食鹽水中, 當作試樣溶液《試樣溶液之放射能濃度 $21\text{MBq} / \text{毫升}$ 》、調製成實施例 I-31。將此溶液從被硫苯妥 (thiopental, 一種短效麻藥) 麻醉的前述大鼠的尾靜脈注射到大鼠體內 (投與量: 0.5 毫升, 投與後之放射能: 相當 11~15 MBq)。

【0251】

(4) 投與 60 分鐘後將腦部摘取出來，用切片機（型式：CM3050S，萊卡公司製造）製作成厚度 10 微米的腦切片。將該腦切片放在影像板（imaging plate）上使其曝光 20 小時以後，使用生物影像分析儀（Bioimaging analyzer，型式：BAS-2500，富士照相底片公司製造）進行圖像解析。

【0252】

(5) 使用生物影像分析儀進行前述圖像解析結束以後，用硫黃素 T 做病理染色、使用螢光顯微鏡（型式：TE2000-U 型，Nikon 公司製造）《激發波長：400~440 毫微米、檢測波長：470 毫微米》做出影像，確認澱粉樣蛋白在該切片上沉積的情形〔圖一之十四〕。

【0253】

腦內注入澱粉樣蛋白的大鼠腦切片之自動射線攝影（autoradiogram）及硫黃素 T 染色的影像顯示於圖一之十四。如該圖所示，投與化合物 I-9 的檢體方面，在注入澱粉樣蛋白的一側之扁桃腺，看到明確的放射能集積；另一方面，注射生理食鹽水的一側之扁桃腺，和其他部位比較，無法看到有意義的放射能集積。又，根據自動射線攝影來看，澱粉樣蛋白注入部位以外，幾乎看不到放射能集積。還有，從硫黃素 T 染色的結果，在放射能集積部位有澱粉樣蛋白存在，是可以確認的〔圖一之十四〕。從

以上結果來看，化合物 I-9，具有集積於腦內澱粉樣蛋白的性能，顯示有描現出腦內澱粉樣蛋白的能力。

【0254】

（實施例 I-32）染色體異常試驗

【0255】

為了探討化合物 I-4 有無染色體異常誘發性，採用中國倉鼠肺部纖維母細胞株（Chinese hamster fibroblast cell line isolated from the lung；CHL/IU 細胞），用短時間處理法之 S9 無添加及 S9 添加培養系列、及連續處理法之 24 小時系列，實施染色體異常試驗。被驗物質的添加量，在全部的培養系列中，做成 1.2、0.6、0.3、0.15 毫克 / 毫升之 4 種用量。

【0256】

帶有染色體異常的細胞之出現頻率，和陰性對照群比較，明顯地提高、並且、確認具有用量依存性的情形時；或者，單獨用量就明顯地提高、並且、確認有再現性（reproducibility）的情形時，判定為陽性，除此之外，判定為陰性。

【0257】

試驗的結果，用化合物 I-4 處理過的全部培養系列方面，具有構造異常或者數目的異常（倍數體）的細胞之出現頻率，和陰性對照群是相同的程度。另一方面，各培養系列的陽性對照群，具有構造異常的細胞之出現頻率，確認有顯著地增加。從以上之結果，可以判定該試驗條件下之化合物 I-4 之染色體異常誘發性係陰性。

【0258】

（實施例 I-33）微核試驗（Micronucleus test）

【0259】

為了探討化合物 I-4 的生體內（in vivo）致突變性（mutagenicity），採用 Cr1j:CD1(ICR)品種的雄性老鼠的骨髓細胞，調查具有微核的多染性紅血球（micronucleus polychromasia erythrolyte；以下稱為 MNPCE）的誘發性。

【0260】

試驗的用量設定為 0 毫克 / 公斤（陰性對照群）、250、500、1000 及 2000 毫克 / 公斤（被驗物質群）。單次經口投與後 24 小時及 48 小時之後，將老鼠殺死，製作骨髓抹片標本觀察。又。在陽性對照群，單次腹腔內投與 2 毫克 / 公斤的 MitomycinC (MMC)，

投與後 24 小時，將老鼠殺死，製作骨髓抹片標本觀察。

【0261】

各投與群中具有微核多染性紅血球 (MNPCE) 的出現頻率，確認有隨著用量而增加的情形；或者、與陰性對照群比較，其增加係具有統計學上的意義，就判定為陽性；除此以外，判定為陰性。有關各投與群的 MNPCE 出現頻率及多染性紅血球 (以下稱為 PCE) 與總紅血球 (以下稱為 RBC) 間的比率，陰性對照群和被驗物質群、以及和陽性對照群間、或者在各群間，從威爾考特森 (Wilcoxon) 順位和檢測，實施有意義差的檢測，做為統計學上的分析。並且，有意義的標準係各自的危險率分別為不及 5% 和不及 1%。

【0262】

試驗的結果，被驗物質群之有微核 MNPCE 的出現頻率、以及 PCE 相對於 RBC 的比率，與陰性對照群比較，無法發現有意義的統計學上差異。另一方面，陽性對照群之有微核 MNPCE 的出現頻率，和陰性對照群比較，則有意義地增加。從以上結果，在該試驗條件下，對於老鼠骨髓細胞，因為化合物 I-4 不被認為有微核誘發作用，所以本被驗物質的致突變性 (生體內) 判定為陰性。

【0263】

(實施例 II-1～實施例 II-2) 澱粉樣蛋白結合性之確認

為了調查本發明相關化合物之結合機轉 (mechanism)，使用以香樹脂醇 (amyrin) 做為前驅物的澱粉樣蛋白，實施與硫黃素 T 的結合阻礙實驗。在第二型糖尿病，香樹脂醇係蓄積胰臟的澱粉樣蛋白。

【0264】

※方法

(1) 將人的香樹脂醇《和光純藥工業製造》溶解於磷酸緩衝液 (酸鹼值 7.4)，在 37°C 振盪 72 小時，得到 1 毫克 / 毫升之凝集香樹脂醇懸濁液 (以下於本實施例，稱為「澱粉樣蛋白懸濁液」)。

【0265】

(2) 關於前述澱粉樣蛋白懸濁液，依照文獻《Naiki, H. 等人、Laboratory Investigation. 74、頁 374-383(1996)》記載的方法，藉由使用硫黃素 T (thioflavin T, Fluka 公司製造) 的螢光光度測定，進行定性實驗，確認在 (1) 得到之凝集化香樹脂醇係澱粉樣蛋白 (測定條件：激發波長 446 奈米 (nm)、螢光波長 490 奈米)。

【0266】

(3) 將澱粉樣蛋白懸濁液溶解於磷酸緩衝液 (酸鹼值 7.4) 中，把澱粉樣蛋白懸濁液中的香樹脂醇濃度做成 15 微莫耳 (μM)。又，將硫黃素 T 溶解於氫氧化鈉緩衝液 (酸鹼值 8.5)，把硫黃素 T 濃度做成 50 毫莫耳 (mM)。

【0267】

(4) 各評價化合物和澱粉樣蛋白的最後濃度調製成如表二之一記載之濃度，將其溶解於 50 毫莫耳磷酸緩衝液 (酸鹼值 7.4)，作成試樣溶液。在 (3) 調製完成的澱粉樣蛋白液和硫黃素 T 液各 50 微升、試樣溶液 50 微升，充填到有 96 洞孔的微量板 (microplate) 的各個小井 (well) (容量約 0.3 毫升) 中。

【0268】

表二之一 試樣溶液中相關各化合物的最後濃度

實驗	評價化合物	評價化合物濃度	硫黃素 T 濃度	澱粉樣蛋白
實施例 II-1	化合物 I-1	各濃度：0, 1.5, 15, 30	5 微莫耳 / 公升	2.6 微莫耳 / 公升
實施例 II-2	化合物 I-2	微莫耳 / 公升 ($\mu\text{mol/L}$)	($\mu\text{mol/L}$)	($\mu\text{mol/L}$)

【0269】

(5) 50 毫莫耳磷酸緩衝液 (酸鹼值 7.4) 100 微升和 50 毫莫耳甘氨酸—氫氧化鈉 (glycine—NaOH) 緩衝液混合後作為空白對照 (blank)，實施與 (4) 相同作業，應用在阻礙率的計算 (以下，作為 BG)。

【0270】

(6) 將已充填試樣溶液的微量板，在室溫靜置 30 小時後，用微量板讀數器 (microplate reader)《型式：SPECTRA MAX GEMINI XS；Molecular Devices 公司製造》測定各試樣溶液的螢光強度《測定條件：激發波長 446 奈米、螢光波長 490 奈米》，以下，各評價化合物濃度為 0 的試樣，其螢光強度為 A；評價化合物濃度為 1.5 微莫耳 / 公升以上的試樣，其螢光強度為 B。

【0271】

(7) 應用前述 (6) 所測得的螢光強度，從下列數學式 (2-1)：

【0272】

【數 2-1】

$$\text{阻礙率} = \frac{B - BG}{A - BG} \times 100 \quad (\%) \quad (2-1)$$

【0273】

求出阻礙率。

【0274】

各評價化合物的阻礙率顯示於表二之二。化合物 I-1 和化合物 I-2 共同地，任何一種濃度都阻礙硫黃素 T 的結合。由此結果，顯示化合物 I-1 和化合物 I-2 對硫黃素 T 的結合有競合性阻礙。硫黃素 T 能夠認得澱粉樣蛋白的乙型片構造而結合，這是一般公認的事實；因此，化合物 I-1 和化合物 I-2，與硫黃素 T 一樣具有對澱粉樣蛋白的結合機轉，也就是說，顯示其能夠認得澱粉樣蛋白的乙型片構造而結合。

【0275】

表二之二 本發明化合物對於硫黃素 T 的澱粉樣蛋白（香樹脂醇）結合的阻礙率

實驗	評價化合物	阻礙率(%)		
		評價化合物濃度 1.5 微莫耳 / 升	評價化合物濃度 15 微莫耳 / 升	評價化合物濃度 30 微莫耳 / 升
實施例 II-1	化合物 I-1	14.5	37.0	43.7
實施例 II-2	化合物 I-2	28.9	26.6	28.2

【0276】

（實施例 III）各臟器的放射能分布率之測定

【0277】

為了確認本發明相關之化合物具有能夠分布在目標臟器、以及良好排出體外的廓清力，使用化合物 I-9，測定 SD 類大鼠

(Sprague Dawley Rat；大白鼠)《8週大》的各臟器之放射能集積之經時間變化。

【0278】

6-三丁基甲錫烷基-2-[4' -(2'' -氟乙氧基)苯基]咪唑並[1,2-a]吡啶 (tributyl stannyl -2-[4' -(2'' -fluoroethoxy) phenyl] imidazo [1,2a]pyridine) 的乙腈溶液《濃度：1毫克/毫升》100微升中，加入加入1毫莫耳/升的硫酸100微升、1毫莫耳/毫升的碘化鈉10微升、981 MBq的 $[^{123}\text{I}]$ 碘化鈉60微升、30%(W/V)過氧化氫10微升。將該混合液在40℃靜置10分鐘後，用附有下列條件的高效能液相層析法 (High performance liquid chromatography；HPLC)，將 $[^{123}\text{I}]$ -2-[4' -(2'' -氟乙氧基)苯基]-6-碘咪唑並[1,2-a]吡啶 ($[^{123}\text{I}]$ -2-[4' -(2'' -fluoroethoxy) phenyl]-6-iodo imidazo[1,2-a] pyridine) 的析離部份 (fractionation) 分離取得。

【0279】

HPLC 之條件：

管柱：YMC—Pack Pro C8(商品名，YMC公司製造，規格：4.6×150毫米)

移動相：10毫莫耳甲酸緩衝液(酸鹼值3.0)／乙腈=80／20

→10/90 (0 分鐘→30 分鐘)

流速：1.0 毫升 / 分鐘

檢測器：紫外線可見光吸光光度計 (檢測波長：282nm) 及放射線檢測器 (型式：STEFFI 型，raytest 公司製造)

【0280】

於該析離部份加入水 10 毫升，放入 Sep-Pak C18 管柱《商品名：Sep-Pak〔商標登錄〕 Light C18 Cartridges，Waters 公司製造，充填劑之充填量：130 毫克》作為沖提液，將 $[^{123}\text{I}]$ -2-[4'-(2"-氟乙氧基)苯基]-6-碘咪唑並[1,2-a]吡啶吸附捕集於該管柱。用 1 毫升水洗淨該管柱後，以 1 毫升二乙基醚作為沖提液，使 $[^{123}\text{I}]$ -2-[4'-(2"-氟乙氧基)苯基]-6-碘咪唑並[1,2-a]吡啶《化合物 I-9》溶出。所得到之放射能量在剛合成時係 473 MBq。依照下列條件，進行薄層色層分析法 (TLC)，其放射化學的純度係 98%。

【0281】

薄層層析法 (TLC) 分析條件：

TLC 層析板：Silics Gel 60 F₂₅₄ (商品名，Meruku 公司製造)

展開相：醋酸乙酯／甲醇／二乙胺＝100／4／1

檢測器：Rita Star (商品名，raytest 公司製造)

【0282】

化合物 I-9 的二乙基醚溶液，用含有 10 毫克 / 毫升抗壞血酸的生理食鹽水稀釋，將放射能濃度調整至 8~12MBq / 毫升。調製完成的試樣溶液各 0.2 毫升，無麻醉下從前述大白鼠尾靜脈注射到其體內，投與後 5 分鐘、30 分鐘、60 分鐘、180 分鐘之時點，從腹部大動脈抽血後，摘取表三記載的各臟器。摘取的臟器質量和放射能，依照與實施例 I-30 相同的方法計測之。此外，摘取臟器後的各大白鼠的全身（以下，稱為「殘餘全身」）放射能也要計測之。應用這些測定結果，從下述數學式（3），算出各時間點的各臟器單位質量所相當的放射能分布率（%ID / g）。

又，本實驗，於各時間點，係使用 3 隻動物。

【0283】

【數 3】

$$\%ID/g = \frac{\text{目標臟器的放射能(CPM)}}{(\text{全部臟器的放射能總和} + \text{殘餘全身的放射能(CPM)}) \times (\text{目標臟器的質量(g)})} \times 100 \quad (3)$$

【0284】

結果顯示於表三。如表三所示，化合物 I-9，在投與後 5 分鐘

分布於各臟器後，其放射能之大部分係分布在小腸和大腸。此外，其放射能分布率係從小腸向大腸滲移。由此來看，化合物 I-9，投與後很快地從膽汁排泄，顯示具有良好的向體外的廓清力。

還有，澱粉樣蛋白蓄積現象，觀察看看腦、心臟、肺、胰臟、骨骼等，各組織同時地在投與後 5 分鐘明確看到放射能集積，確認化合物 I-9 已分佈全身。又，投與後 5 分鐘和投與後 180 分鐘做比較《(投與後 5 分鐘之%ID / g) / (投與後 180 分鐘之%ID / g)》，分別顯示：腦 94、心臟 18、肺 9、胰臟 9、骨骼 6 等的高數值。由此來看，在澱粉樣蛋白蓄積的組織中，顯示有快速的放射能分布以及快速的廓清力。

從以上所述，要做為生體組織中的澱粉樣蛋白檢測試藥，必須呈現投與後能夠早期地放射能分布、以及達成快速地體外廓清力的性質。

【0285】

表三

組織／ 臟器	投與後 5 分鐘		投與後 30 分鐘		投與後 60 分鐘		投與後 180 分鐘	
	平均值	標準誤差	平均值	標準誤差	平均值	標準誤差	平均值	標準誤差
血液	0.370	0.010	0.142	0.013	0.108	0.005	0.074	0.012
腦	0.701	0.039	0.067	0.010	0.026	0.004	0.007	0.001
心臟	0.551	0.036	0.111	0.007	0.059	0.004	0.030	0.006
肺	0.647	0.067	0.192	0.032	0.130	0.013	0.074	0.010
肝臟	2.399	0.130	0.337	0.019	0.178	0.022	0.067	0.008
脾臟	0.442	0.029	0.092	0.005	0.069	0.007	0.037	0.007
胰臟	0.650	0.027	0.236	0.022	0.115	0.012	0.073	0.053
胃	0.287	0.077	0.619	0.268	0.672	0.042	0.812	0.196
小腸	1.259	0.306	6.598	0.212	8.235	0.654	2.657	1.024

大腸	0.106	0.022	0.070	0.007	0.074	0.018	5.241	0.684
腎臟	1.114	0.112	0.560	0.073	0.302	0.034	0.108	0.026
腎上腺	3.914	0.521	0.457	0.090	0.260	0.014	0.017	0.030
骨骼	0.187	0.019	0.067	0.009	0.045	0.007	0.032	0.006
骨髓	0.815	0.211	0.075	0.066	0.000	0.000	0.000	0.000
肌肉	0.239	0.008	0.052	0.004	0.031	0.000	0.016	0.003

【產業應用的可能性】

【0286】

本發明相關的生體組織中的澱粉樣蛋白檢測試藥，在以全身性澱粉樣變性病為首的澱粉樣變性病中，可以應用作為澱粉樣蛋白的蛋白質之生體外 (in vitro) 及生體內 (in vivo) 的診斷劑。

【圖式簡單說明】

【0287】

【圖一之一】6-三丁基甲錫烷基-2-[4' -(3" -氟丙氧基)苯基]咪唑並[1,2-a]吡啶 (6-tributylstannyl-2-[4' -(3" -fluoropropoxy) phenyl]imidazo[1,2-a]pyridine) 的合成過程圖式。

【圖一之二】6-溴-2-[4' -(3" -對甲苯磺酰氧基丙氧基)苯基]咪唑並[1,2-a]吡啶 (6-bromo-2-[4' -(3" -paratoluene sulfonyloxy propoxy)phenyl]imidazo[1,2-a]pyridine) 的合成過程圖式。

【圖一之三】6-溴-2-[4' -(2'' -對甲苯磺醯氧基乙氧基)苯基]咪唑並[1,2-a]吡啶 (6-bromo-2-[4' -(2'' -paratoluene sulfonyloxy ethoxy)phenyl]imidazo[1,2-a]pyridine) 的合成過程圖式。

【圖一之四】6-溴-2-[4' -(3'' -氟丙氧基)苯基]咪唑並[1,2-a]吡啶 (6-bromo -2-[4' -(3'' -fluoro propoxy)phenyl]imidazo[1,2-a]pyridine) 的合成過程圖式。

【圖一之五】2-[4' -(3'' -氟丙氧基)苯基]-6-碘-咪唑並[1,2-a]吡啶 (2-[4' -(3'' -fluoro propoxy)phenyl]-6-iodo-imidazo[1,2-a]pyridine) 的合成過程圖式。

【圖一之六】6-溴-2-[4' -(2'' -氟乙氧基)苯基]咪唑並[1,2-a]吡啶 (6-bromo -2-[4' -(2'' -fluoro ethoxy) phenyl]imidazo[1,2-a]pyridine) 的合成過程圖式。

【圖一之七】2-[4' -(2'' -氟乙氧基)苯基]-6-碘-咪唑並[1,2-a]吡啶 (2-[4' -(2'' -fluoro

ethoxy)phenyl]-6-iodo-imidazo[1,2-a]pyridine) 的合成過程圖式。

【圖一之八】2-[4' -(3'' -氟丙氧基)苯基]-6-碘-咪唑並[1,2-a]嘧啶
(2-[4' -(3'' -fluoro
propoxy)phenyl]-6-iodo-imidazo[1,2-a]pyrimidine) 的合成過程圖式。

【圖一之九】 $[^{125}\text{I}]$ -2-(4' -羥基苯基)-6-碘-咪唑並[1,2-a]吡啶($[^{125}\text{I}]$ -2-
(4' -hydroxy phenyl)-6-iodo-imidazo[1,2-a]pyridine)
的合成過程圖式。

【圖一之十】2-(4' -羥基苯基)-6-碘-咪唑並[1,2-a]吡啶 (2- (4'
-hydroxy phenyl) -6-iodo-imidazo[1,2-a]pyridine) 的合成過程圖式。

【圖一之十一】試樣溶液中的澱粉樣蛋白濃度與放射能濃度的關係。

【圖一之十二】(a) 化合物 I-7 投與後之腦切片的自動射線攝影、及 (b)
硫黃素 T 染色試樣的螢光顯微鏡影像 (澱粉樣蛋白懸濁液
之投與部位放大圖示)

【圖一之十三】6-三丁基甲錫烷基-2-[4' -(2'' -氟乙氧基)苯基]咪唑並
[1,2-a]吡啶 (6-tributylstannyl-2-[4' -(2'' -fluoro
ethoxy)phenyl] imidazo[1,2-a]pyridine) 的合成過程圖
式。

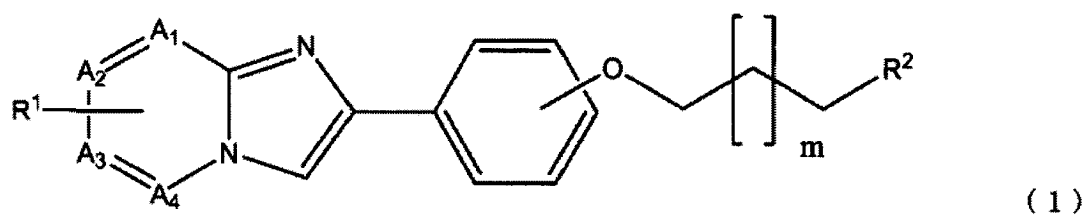
【圖一之十四】(a) 化合物 I-9 投與後之腦切片的自動射線攝影、及 (b)
硫黃素 T 染色試樣的螢光顯微鏡影像 (澱粉樣蛋白懸濁液
之投與部位放大圖示)

五、中文發明摘要：

【課題】提供具有澱粉樣蛋白親和性、且致突變性等毒性被抑制的化合物，應用在生體外及生體內，可以高敏感度地檢測澱粉樣蛋白之生體組織中澱粉樣蛋白檢測試藥。

【解決方法】含有下列化學式（1）所表示之化合物或其鹽類所做成之沉積生體組織澱粉樣蛋白的檢測試藥。

【化 9】



〔化學式中， A_1 、 A_2 、 A_3 、和 A_4 係個別獨立的碳或氮； R^1 係鹵素取代基；

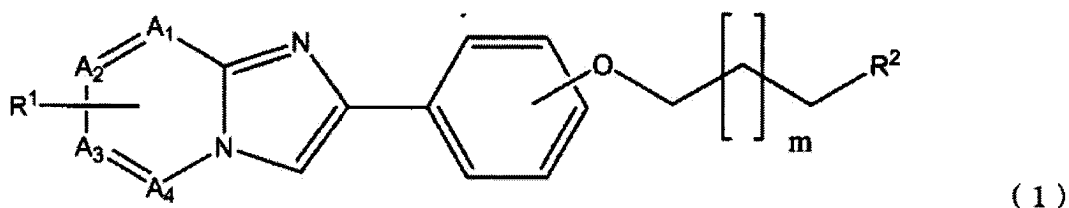
R^2 係鹵素取代基； m 係 0~2 的整數。但， R^1 和 R^2 至少有一者是放射性鹵素取代基；並且， A_1 、 A_2 、 A_3 、和 A_4 之中，至少有一者係碳； R^1 係結合在 A_1 、 A_2 、 A_3 、或 A_4 的碳。〕

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

- 1、一種檢測沈積生體組織澱粉樣蛋白的檢測試藥，其係含有下列化學式(1)所表示之化合物或其鹽類所做成的沈積生體組織澱粉樣蛋白檢測試藥：

【化 1】



[化學式中， A_1 、 A_2 、 A_3 、和 A_4 係個別獨立的碳或氮；

R^1 係鹵素取代基；

R^2 係鹵素取代基；

m 係 0~2 的整數；

但， R^1 和 R^2 至少有一者是放射性鹵素取代基；並且， A_1 、 A_2 、 A_3 、和 A_4 之中，至少有一者係碳； R^1 係結合在 A_1 、 A_2 、 A_3 、或 A_4 的碳]。

- 2、如申請專利範圍第 1 項所述之檢測試藥，其中 A_1 、 A_2 、 A_3 、和 A_4 之中，至少有三者是碳。

- 3、如申請專利範圍第 2 項所述之檢測試藥， A_1 、 A_2 、 A_3 、和 A_4 ，全部都是碳。

4、如申請專利範圍第1項～第3項之任一項所述之檢測試藥，
其中 R^1 係由氟18 (^{18}F)、溴75 (^{75}Br)、溴76 (^{76}Br)、碘123 (^{123}I)、碘124 (^{124}I)、碘125 (^{125}I) 及碘131 (^{131}I) 所形成群類選出。

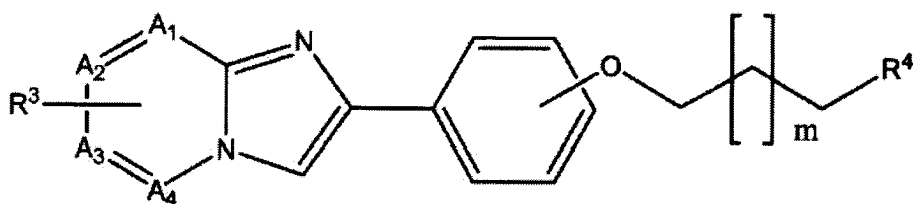
5、如申請專利範圍第1項～第4項之任一項所述之檢測試藥，
其中 R^2 係由氟18 (^{18}F)、溴75 (^{75}Br)、溴76 (^{76}Br)、碘123 (^{123}I)、碘124 (^{124}I)、碘125 (^{125}I) 及碘131 (^{131}I) 所形成群類選出。

6、如申請專利範圍第1項～第5項之任一項所述之檢測試藥，
其中生體組織係腦、心臟、肺、胰臟、骨骼或關節。

7、一種放射性鹵素標示有機化合物的製造方法，其係包含以下二者作業為其特徵的放射性鹵素標示有機化合物的製造方法：

調製作業：調製含有下列化學式(2)所表示的化合物或其鹽類、及放射性鹵素離子的反應溶液，

【化2】



(2)

[化學式中， A_1 、 A_2 、 A_3 、和 A_4 、係個別獨立的碳或氮；

R^3 係選自非放射性鹵素取代基、硝基 (nitro) 取代基、烷基鏈碳數 1~4 的三烷基銨 (trialkyl ammonium) 取代基、烷基鏈碳數 1~4 的三烷基甲錫烷基 (trialkyl stannyl) 取代基、及三苯基甲錫烷基 (triphenyl stannyl) 取代基所成群類之化學基；

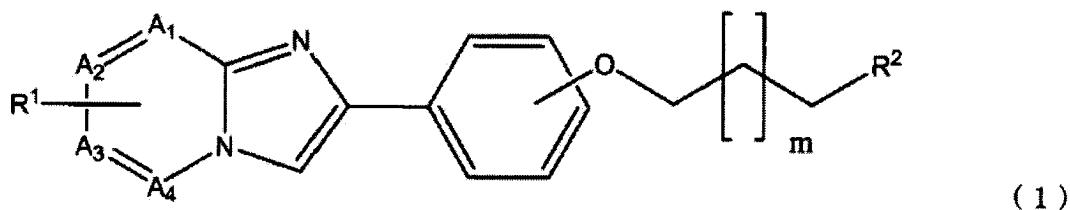
R^4 係非放射性鹵素取代基、甲烷磺酸 (methane sulfonic acid) 取代基、三氟甲烷磺酸 (trifluoromethane sulfonic acid) 取代基、及芳香族磺酸取代基所成群類之化學基；

m 係 0~2 的整數；

但， A_1 、 A_2 、 A_3 、和 A_4 、之中，至少有一者係碳； R^3 係結合在 A_1 、 A_2 、 A_3 、或 A_4 的碳；] 及

合成作業：藉由將反應條件給予前述反應溶液，合成下列化學式 (1) 所表示的化合物或其鹽類，

【化 3】



[化學式中， A_1 、 A_2 、 A_3 、和 A_4 係個別獨立的碳或氮；

R^1 係鹵素取代基；

R^2 係鹵素取代基；

m 係 0~2 的整數。

但， R^1 和 R^2 至少有一者是放射性鹵素取代基；並且， A_1 、 A_2 、 A_3 、和 A_4 之中，至少有一者係碳； R^1 係結合在 A_1 、 A_2 、 A_3 、或 A_4 的碳。]

8、如申請專利範圍第 7 項所述之放射性鹵素標示有機化合物的製造方法，其中 A_1 、 A_2 、 A_3 、和 A_4 之中，至少有三者是碳。

9、如申請專利範圍第 8 項所述之放射性鹵素標示有機化合物的製造方法，其中 A_1 、 A_2 、 A_3 、和 A_4 全部都是碳。

10、如申請專利範圍第 7 項~第 9 項之任一項所述之放射性鹵素標示有機化合物的製造方法，其中

R^3 係選自非放射性碘、烷基鏈碳數 1~4 的三烷基甲錫烷基

(trialkyl stannyl) 取代基、及三苯基甲錫烷基 (triphenyl

stannyl) 取代基所成群類之化學基；

R^2 和 R^4 係非放射性鹵素取代基；

放射性鹵素離子係選自碘 123 (^{123}I)、碘 124 (^{124}I)、碘 125 (^{125}I) 及碘 131 (^{131}I) 所形成群類的離子。

1 1、如申請專利範圍第 7 項～第 9 項之任一項所述之放射性鹵素標示有機化合物的製造方法，其中

R^3 係硝基取代基或烷基鏈碳數 1～4 的三烷基銨 (trialkyl ammonium) 取代基；

R^2 和 R^4 係非放射性鹵素取代基；

放射性鹵素離子係氟 18 (^{18}F) 離子、

R^1 係氟 18 (^{18}F)。

1 2、如申請專利範圍第 7 項～第 9 項之任一項所述之放射性鹵素標示有機化合物的製造方法，其中

R^3 係非放射性溴；

R^2 和 R^4 係非放射性鹵素取代基；

放射性鹵素離子係溴 75 (^{75}Br) 離子或溴 76 (^{76}Br) 離子、

R^1 係溴 75 (^{75}Br) 或溴 76 (^{76}Br)。

1 3、如申請專利範圍第 7 項～第 9 項之任一項所述之放射性鹵

素標示有機化合物的製造方法，其中

R^1 和 R^3 係非放射性鹵素取代基；

R^4 係選自甲烷磺酸 (methane sulfonic acid) 取代基、三氟甲烷磺酸 (trifluoromethane sulfonic acid) 取代基、及芳香族磺酸取代基所成群類之化學基；

放射性鹵素離子，係氟 18 (^{18}F) 離子；

R^2 係氟 18。

1 4、如申請專利範圍第 7 項～第 9 項之任一項所述之放射性鹵

素標示有機化合物的製造方法，其中

R^1 和 R^3 係非放射性鹵素取代基；

R^4 係非放射性碘；

放射性鹵素離子，係選自碘 123 (^{123}I) 離子、碘 124 (^{124}I) 離子、碘 125 (^{125}I) 離子及碘 131 (^{131}I) 離子所形成群類之離子；

R^2 係選自碘 123 (^{123}I)、碘 124 (^{124}I)、碘 125 (^{125}I) 及碘 131 (^{131}I) 所形成群類。

1 5、如申請專利範圍第 7 項～第 9 項之任一項所述之放射性鹵

素標示有機化合物的製造方法，其中

R^1 和 R^3 係非放射性鹵素取代基；

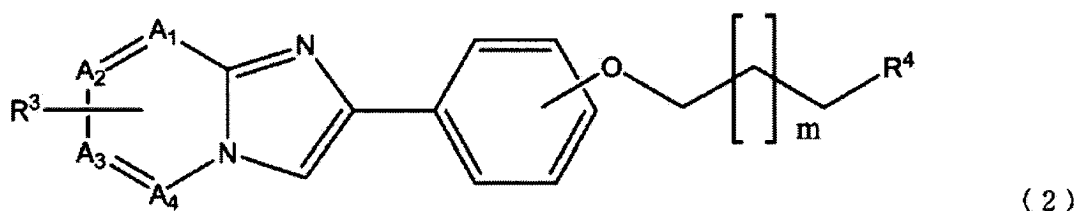
R^4 係非放射性溴；

放射性鹵素離子，係溴 75 (^{75}Br) 離子或溴 76 (^{76}Br) 離子；

R^2 係溴 75 (^{75}Br) 或溴 76 (^{76}Br)。

- 16、一種放射性鹵素標示有機化合物合成用的前驅物化合物或其鹽類，其係如下列化學式(2)所表示之放射性鹵素標示有機化合物合成用的前驅物化合物或其鹽類：

【化 4】



〔化學式中， A_1 、 A_2 、 A_3 、和 A_4 、係個別獨立的碳或氮；

R^3 係選自非放射性鹵素取代基、硝基(nitro)取代基、烷基鏈碳數1~4的三烷基銨(trialkyl ammonium)取代基、烷基鏈碳數1~4的三烷基甲錫烷基(trialkyl stannyl)取代基、及三苯基甲錫烷基(triphenyl stannyl)取代基所成群類之化學基；

R^4 係非放射性鹵素取代基、甲烷磺酸(methane sulfonic acid)取代基、三氟甲烷磺酸(trifluoromethane sulfonic acid)取代基、及芳香族磺酸取代基所成群類之化學基；

m 係0~2的整數；

但， A_1 、 A_2 、 A_3 、和 A_4 、之中，至少有一者係碳； R^3 係結合

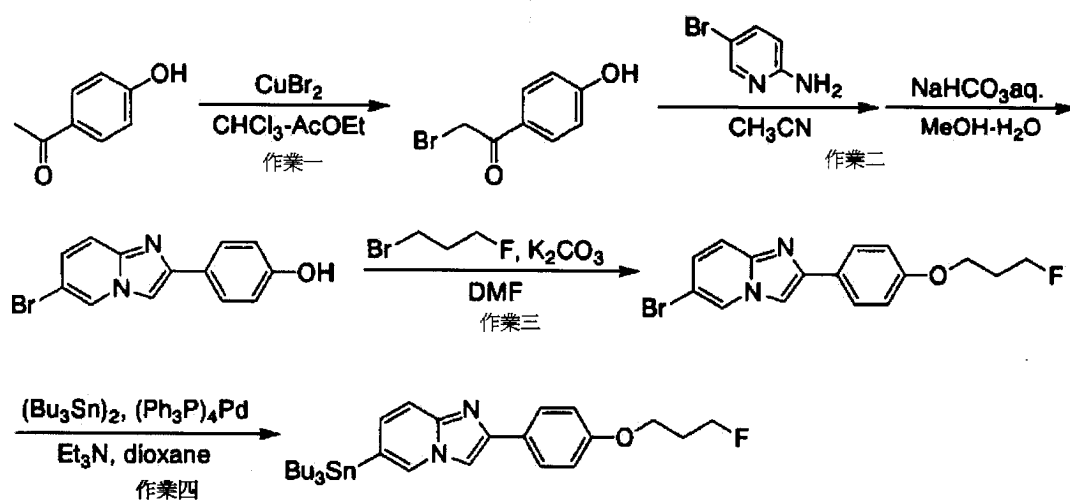
在 A₁ 、A₂ 、A₃、或 A₄ 的碳。]

1 7、如申請專利範圍第 1 6 項所述之放射性鹵素標示有機化合物合成用的前驅物化合物或其鹽類，其中 A₁ 、A₂ 、A₃、和 A₄ 至少有三個是碳。

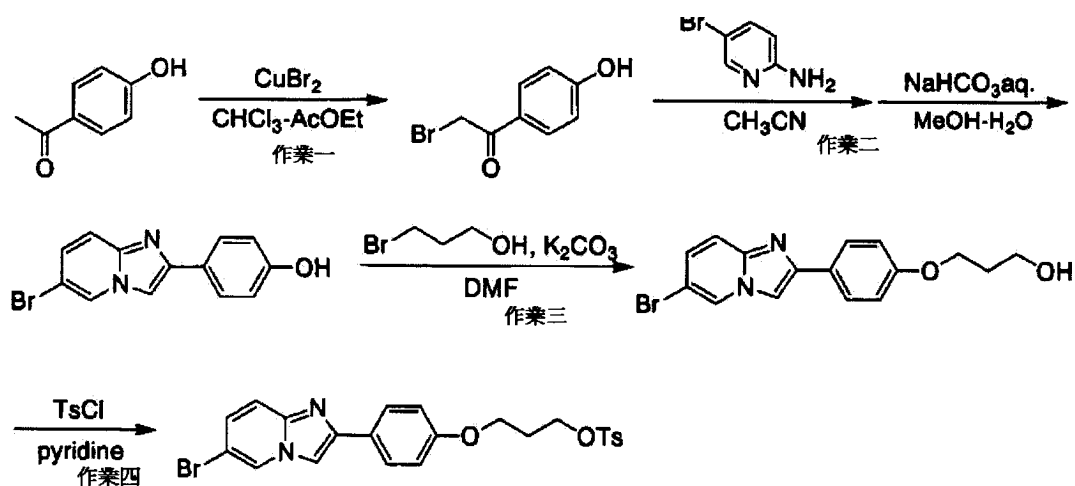
1 8、如申請專利範圍第 1 7 項所述之放射性鹵素標示有機化合物合成用的前驅物化合物或其鹽類，其中 A₁ 、A₂ 、A₃、和 A₄ 全部都是碳。

十一、圖式：

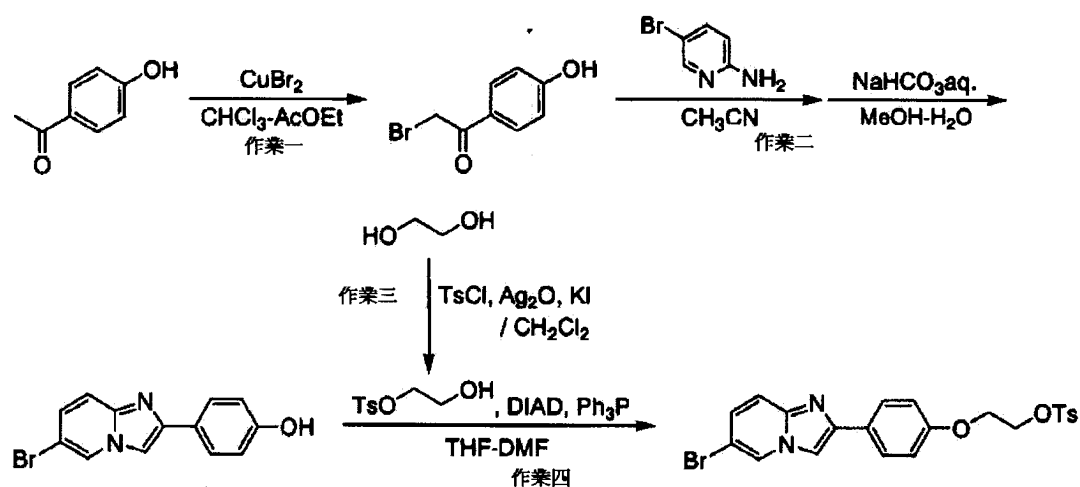
【圖一之一】



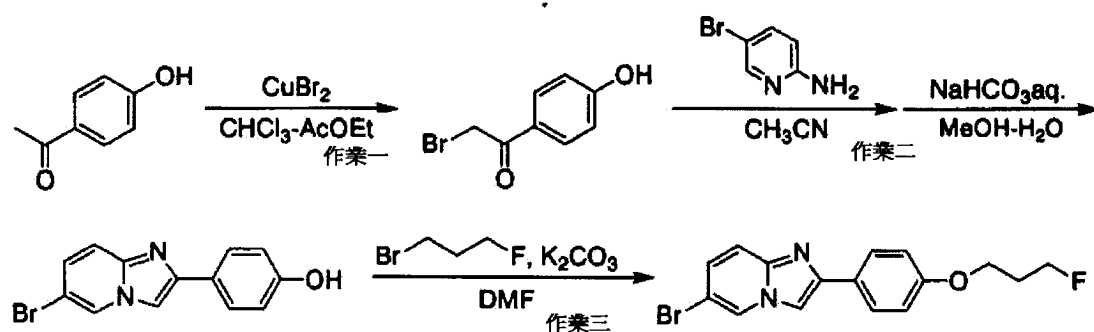
【圖一之二】



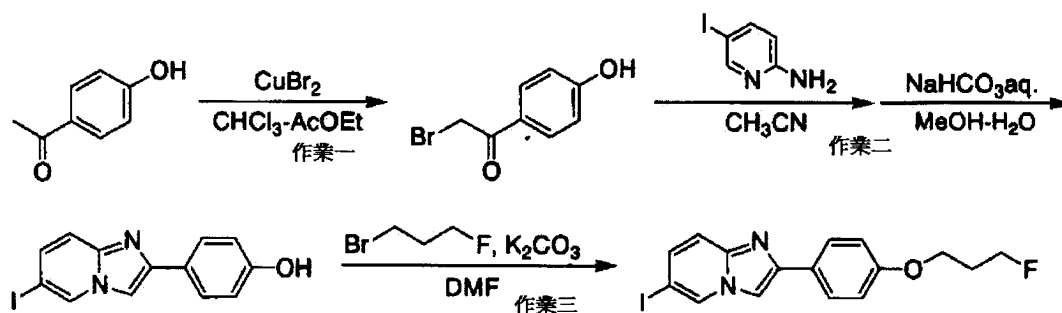
【圖一之三】



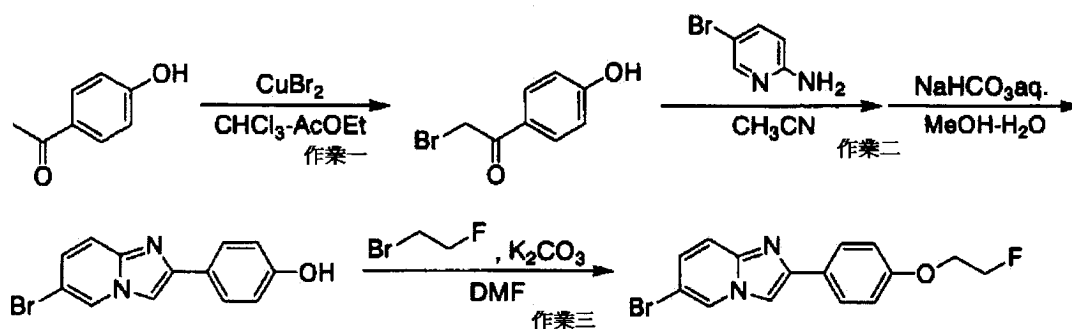
【圖一之四】



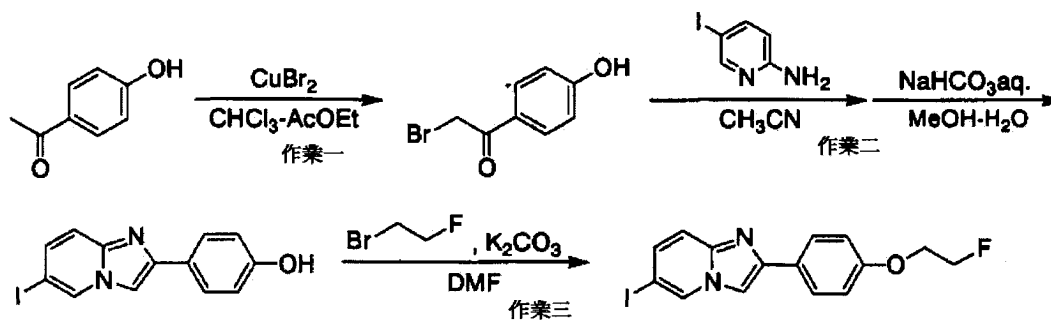
【圖一之五】



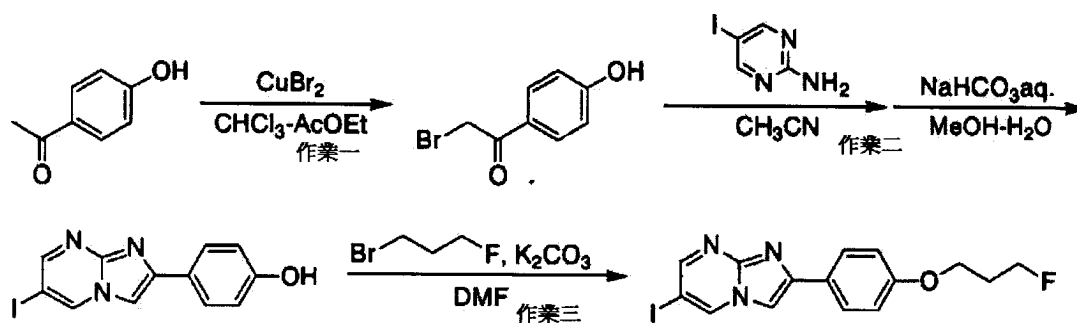
【圖一之六】



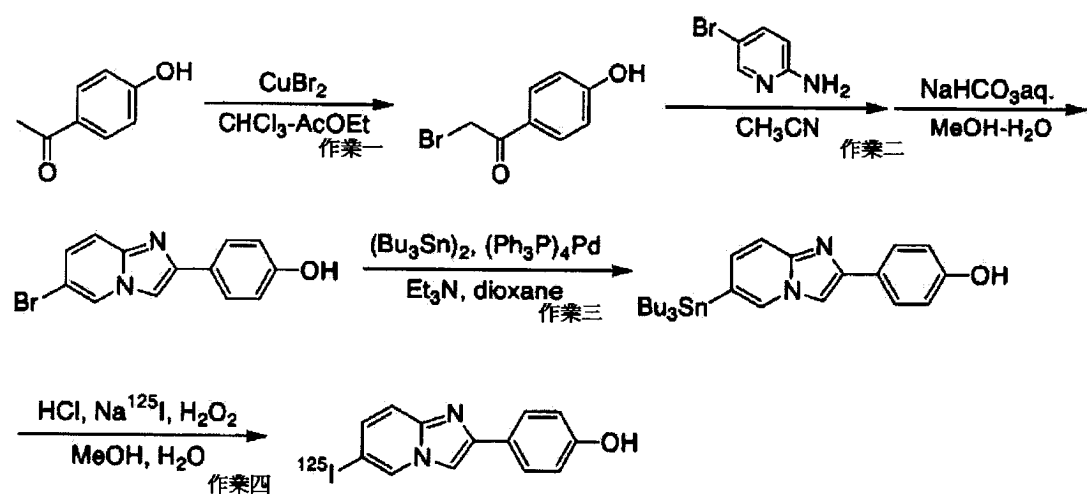
【圖一之七】



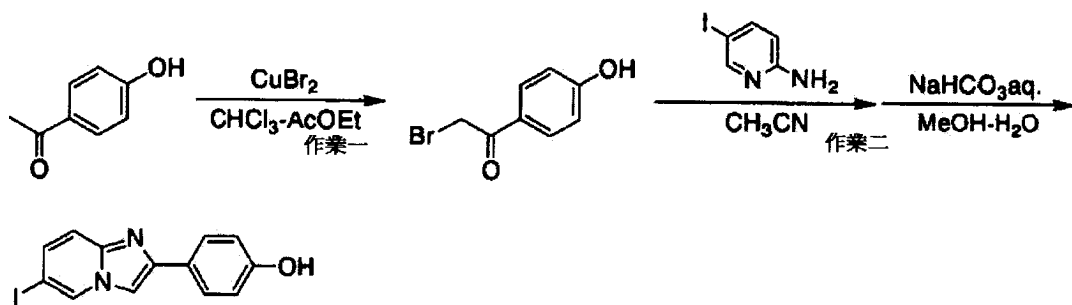
【圖一之八】



【圖一之九】



【圖一之十】



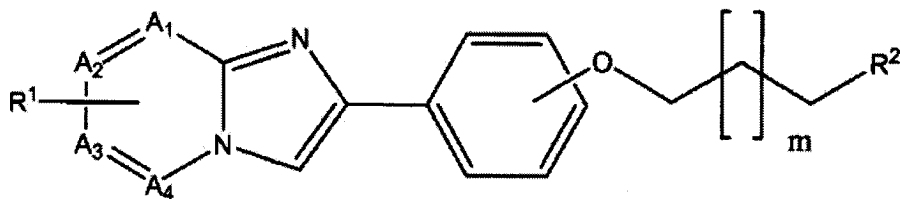
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(無)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

【化1】



(1)