

(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
2020年9月3日(03.09.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/174963 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/425 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01) C07D 405/06 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01) C07D 417/06 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61K 51/04 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

(71) 出願人: 国立研究開発法人
量子科学技術研究開発機構
(NATIONAL INSTITUTES FOR QUANTUM
AND RADIOLOGICAL SCIENCE AND TECH-
NOLOGY) [JP/JP]; 〒2638555 千葉県千葉市稲
毛区穴川四丁目9番1号 Chiba (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2020/002607

(22) 国際出願日: 2020年1月24日(24.01.2020)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

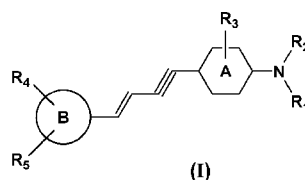
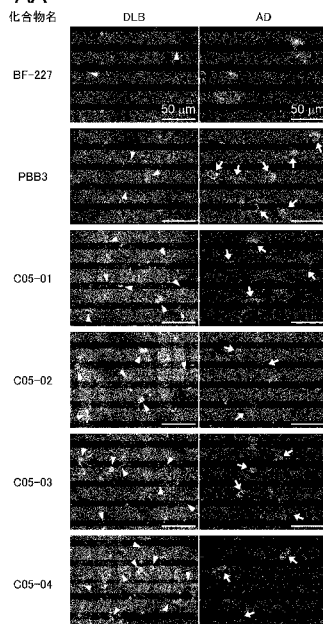
(30) 優先権データ:
特願 2019-034997 2019年2月27日(27.02.2019) JP

(72) 発明者: 樋口 真人 (HIGUCHI Makoto);
〒2638555 千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番
1号 国立研究開発法人量子科学技術研究開発
機構 放射線医学総合研究所内 Chiba (JP). 小
野 麻衣子 (ONO Maiko); 〒2638555 千葉県千葉
市稲毛区穴川四丁目9番1号 国立研究開発
法人量子科学技術研究開発機構 放射線医学
総合研究所内 Chiba (JP). 須原 哲也 (SUHARA
Tetsuya); 〒2638555 千葉県千葉市稲毛区穴川

(54) Title: α -SYNUCLEIN AGGREGATE BINDING AGENT AND IMAGING METHOD

(54) 発明の名称: α シヌクレイン凝集体結合剤及びイメージング方法

AA
化合物名



AA Compound name

(57) Abstract: Provided is an α -synuclein aggregate binding agent having high selectivity for binding to α -synuclein aggregates. An α -synuclein aggregate binding agent containing a compound represented by formula (I), a salt acceptable as a pharmaceutical thereof, or a solvate thereof: (in formula (I), R₁ and R₂ each independently are selected from the group consisting of a hydrogen, alkyl, alkenyl, acyl, and hydroxyalkyl; R₃ is a hydrogen or halogen; ring A is a benzene ring or a pyridine ring; ring B is formula (i) or formula (ii); R₄ and R₅ each

四丁目 9 番 1 号 国立研究開発法人量子科学
技術研究開発機構 放射線医学総合研究所内
Chiba (JP). 張明榮(CHO Meiei); 〒2638555 千
葉県千葉市稲毛区穴川四丁目 9 番 1 号 国立
研究開発法人量子科学技術研究開発機構 放
射線医学総合研究所内 Chiba (JP).

(74) 代理人: 新 山 雄 一 (NIYAMA Yuichi);
〒1000005 東京都千代田区丸の内 1 - 7 -
1 2 サピアタワー Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH,
KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,
QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, WS, 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))

independently are selected from the group consisting of a hydrogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, halohydroxyalkoxy, and aminoalkyl).

(57) 要約: α シヌクレイン凝集体への結合選択性が高い α シヌクレイン凝集体結合剤を提供する。
式 (1) で表される化合物、その医薬として許容し得る塩、又はその溶媒和物: (式 (1) 中、
 R_1 及び R_2 は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アシル、及びヒドロキシアルキ
ルからなる群から選択され; R_3 は、水素又はハロゲンであり; 環 A は、ベンゼン環又はピリジン
環であり; 環 B は、下記式 (i) 又は式 (ii) であり: R_4 及び R_5 は、それぞれ独立に、水素、
ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロヒドロキシアルコキシ、及びアミノアルキルか
らなる群から選択される。) を含有する、 α シヌクレイン凝集体結合剤。

明 細 書

発明の名称： α シヌクレイン凝集体結合剤及びイメージング方法 技術分野

[0001] 本発明は、 α シヌクレイン凝集体結合剤、 α シヌクレイン凝集体の光学イメージング用組成物、 α シヌクレイン凝集体の放射イメージング用組成物、 α シヌクレイン凝集体が関連する疾患の診断薬、又は前記疾患の治療又は予防のためのコンパニオン診断薬、脳内に蓄積する物質が関連する疾患の診断キット、光学イメージング方法、放射イメージング方法、脳内 α シヌクレイン凝集体が関連する疾患の治療又は予防薬のスクリーニング方法、脳内 α シヌクレイン凝集体の蓄積を定量又は判定する方法、脳内に蓄積する物質の分類及び蓄積を判定する方法、 α シヌクレイン凝集阻害剤、及び、新規化合物に関する。

背景技術

[0002] α シヌクレイン凝集体は、パーキンソン病、レビー小体型認知症（DLB）、多系統萎縮症（MSA）の中核病理を形成し、神経変性と密接な因果関係を有すると考えられている。こうした疾患の確定診断は、剖検脳の病理解析で α シヌクレイン凝集体の存在を指標として行われるため、生前に診断を確定することはできない。しかしながら、生体脳で α シヌクレイン凝集体を可視化できれば、早期からこれら疾患の診断に関する確定的な情報（確定診断）に近い情報を得ることが可能になる。また、疾患モデル動物の生体脳で α シヌクレイン凝集体を可視化できれば、経時的なイメージング等により、 α シヌクレイン凝集体を標的とする治療又は予防薬の候補物質の薬効評価にも役立ちうる。

[0003] 従来生体脳で α シヌクレインに結合することが示されているPET（ポジトロン断層撮影法）プローブとして、 $[^{11}\text{C}]$ BF-227がある。しかしながら $[^{11}\text{C}]$ BF-227は、 α シヌクレイン凝集体への結合親和性が十分ではなく、これらの疾患のうち、MSA患者の一部で α シヌクレイン病変

が検出できるにとどまっている。また、 $[^{11}\text{C}]$ BF-227は、非特異的な脳内集積という問題や、アミロイド β 凝集体へ結合するため α シヌクレイン凝集体への結合選択性が低いという問題がある。

[0004] ところで、発明者らは、脳内に蓄積したタウタンパク質をイメージング（画像化）するための新規化合物を開発した（特許文献1参照）。特許文献1に記載の化合物は、脳内に蓄積したタウタンパク質をイメージングできるため、特許文献1の技術は、タウタンパク質の蓄積により生じる疾患、例えばアルツハイマー病（AD）の治療や予防等に役立つ。しかし、特許文献1には α シヌクレイン凝集体への結合について記載されていない。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第2014/097474号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明者らは、特許文献1記載の化合物のうち、（2-（（1E，3E）-4-（6-（メチルアミノ）ピリジン-3-イル）ブター-1，3-ジエニル）ベンゾ[d]チアゾール-6-オール（PBB3）が、 α シヌクレイン凝集体にもある程度の親和性で結合しうることを見出した。

[0007] しかしながら、PBB3は、タウ凝集体への結合選択性と比べて、 α シヌクレイン凝集体への結合選択性が低いため、 α シヌクレイン凝集体プローブとしては適合性が低い。そのため、 α シヌクレイン凝集体への結合選択性が高い α シヌクレイン凝集体結合剤が望まれる。

[0008] また、 α シヌクレイン凝集体を検出して診断等するだけでなく、 α シヌクレインの凝集自体を阻害（抑制）することができれば、 α シヌクレイン凝集体に由来する疾患を予防又は治療することができる。このため、 α シヌクレインの凝集を阻害できる α シヌクレイン凝集阻害剤が望まれる。

[0009] 本発明は、上記の状況に鑑みてなされたものであり、 α シヌクレイン凝集

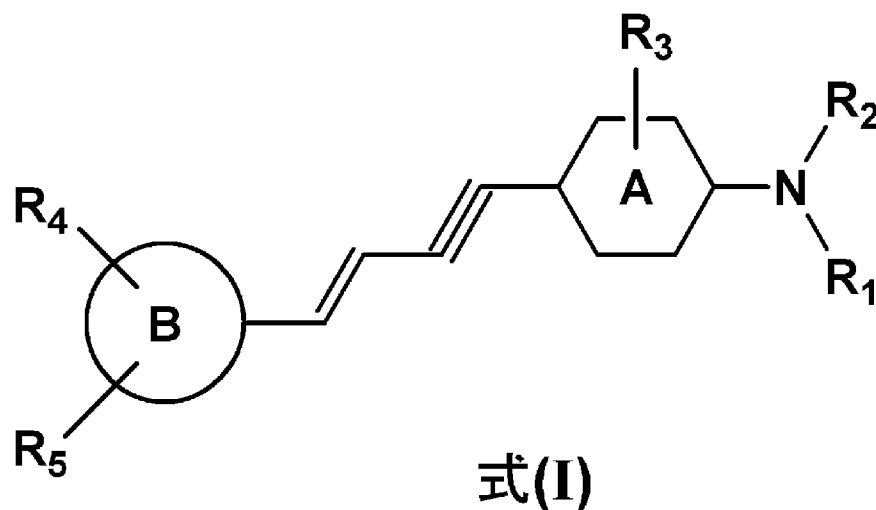
体への結合選択性が高い α シヌクレイン凝集体結合剤、この α シヌクレイン凝集体結合剤を用いたイメージング方法、 α シヌクレイン凝集体結合剤に用いることができる新規化合物、及び α シヌクレイン凝集阻害剤を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、特許文献1に記載された化合物のうち、ブテニル構造とベンゾチアゾール構造又はベンゾフラン構造とを有する下記式(1)で表される化合物が α シヌクレイン凝集体への結合選択性が高いことを見出し、さらに検討を重ねて、本発明を完成するに至った。より具体的には、本発明は以下のものを提供する。

[0011] [1] 下記式(1)で表される化合物、その医薬として許容し得る塩、又はその溶媒和物：

[化1]



(式(1)中、

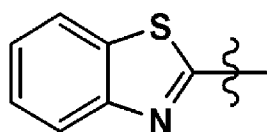
R_1 及び R_2 は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アシル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択され；

R_3 は、水素又はハロゲンであり；

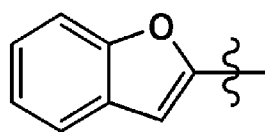
環Aは、ベンゼン環又はピリジン環であり；

環Bは、下記式 (i) 又は式 (ii) であり：

[化2]



(i)



(ii)

;

R₄及びR₅は、それぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロヒドロキシアルコキシ、及びアミノアルキルからなる群から選択される。)

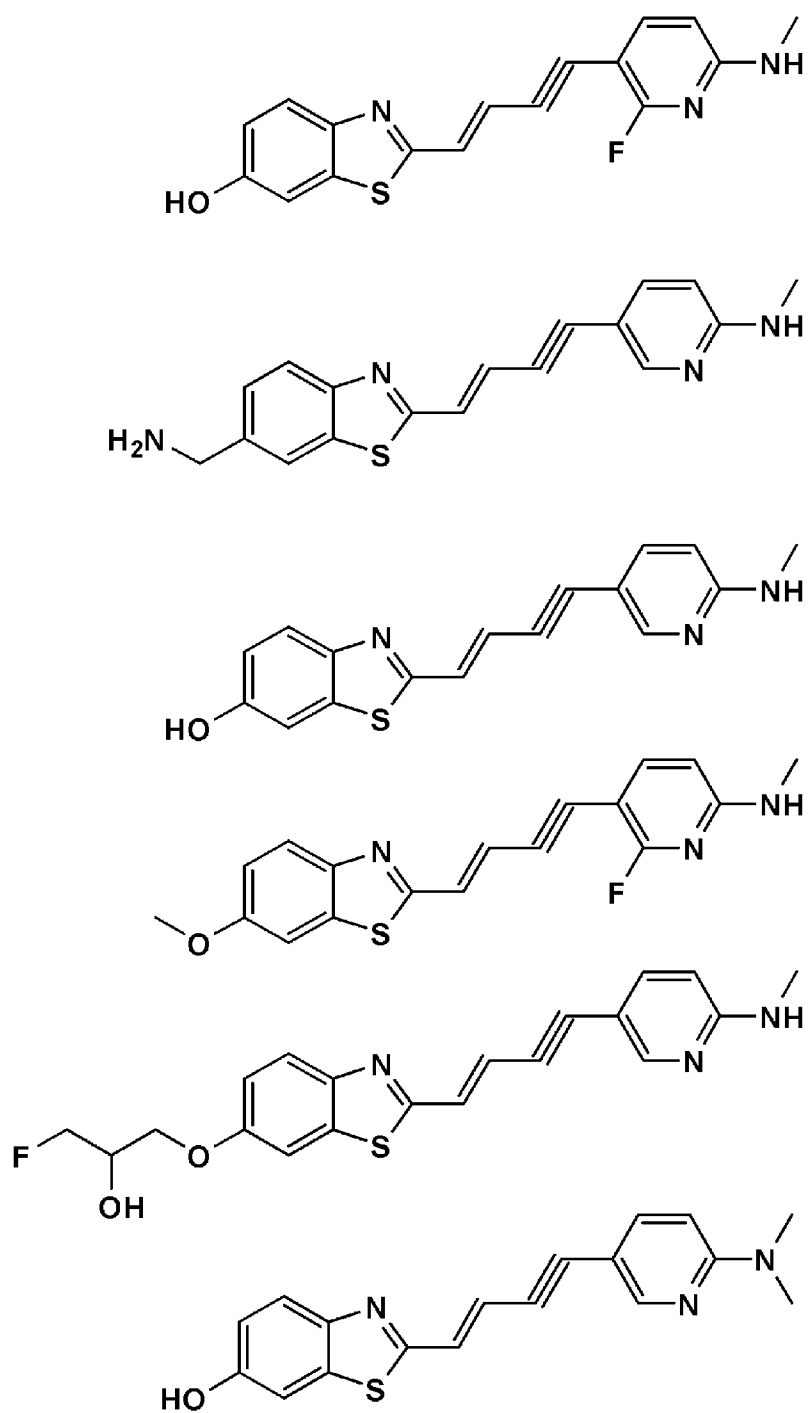
を含有する、 α シヌクレイン凝集体結合剤。

[0012] [2] 環Aが、ピリジン環である、[1]記載の結合剤。

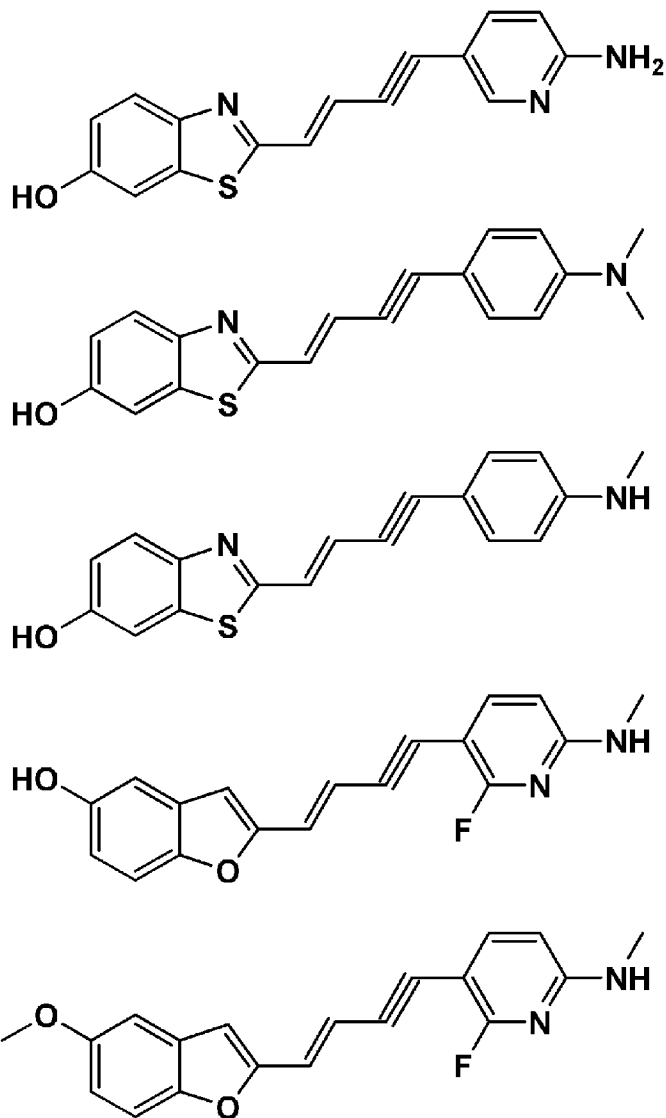
[0013] [3] 環Bが、式(i)である、[1]又は[2]記載の結合剤。

[0014] [4] 前記式(1)で表される化合物が下記の群から選択される、[1]記載の結合剤：

[化3]



[化4]



[0015] [5] 前記式(1)で表される化合物が1個又はそれ以上の原子が該原子の放射性同位体である、[1]～[4]のいずれか記載の結合剤。

[0016] [6] [1]～[4]のいずれか記載の結合剤を含む、 α シヌクレイン凝集体の光学イメージング用組成物。

[0017] [7] [5] 記載の結合剤を含む、 α シヌクレイン凝集体の放射イメージング用組成物。

[0018] [8] [1]～[5]のいずれか記載の結合剤を含む、 α シヌクレイン凝集体が関連する疾患の診断薬、又は前記疾患の治療又は予防のためのコン

パニオン診断薬。

[0019] [9] [1] ~ [5] のいずれか記載の結合剤と、2-((1E, 3E)-4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブター-1, 3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール、2-((1E, 3E)-4-(6-((11)C-メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブター-1, 3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール、1-フルオロ-3-(2-((1E, 3E)-4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブター-1, 3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)プロパン-2-オール及び1-(18)F-フルオロ-3-(2-((1E, 3E)-4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブター-1, 3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)プロパン-2-オールから選択される少なくとも一種と、を含む、脳内に蓄積する物質が関連する疾患の診断キット。

[0020] [10] [1] ~ [4] のいずれか記載の結合剤を投与された被験体の生体脳に脳外から第1の波長の光を照射した後に、前記脳から発せられる、第1の波長とは異なる第2の波長の光を検出する工程を含む、脳内 α シヌクレイン凝集体の光学イメージング方法。

[0021] [11] [5] 記載の結合剤を投与された被験体の生体脳から発せられる放射線を検出する工程を含む、脳内 α シヌクレイン凝集体の放射イメージング方法。

[0022] [12] 脳内 α シヌクレイン凝集体が関連する疾患の治療又は予防薬のスクリーニング方法であって、

前記被験体への候補物質の投与前後における、[10]又は[11]記載のイメージング方法によって検出される光又は放射線の量及び／又は分布の差異に基づいて、前記候補物質を選抜する工程を有する方法。

[0023] [13] [5] 記載の結合剤を投与された被験体の生体脳から発せられる放射線を検出する工程を含み、前記検出した放射線の量及び／又は分布に基づいて、脳内 α シヌクレイン凝集体の蓄積を定量又は判定する方法。

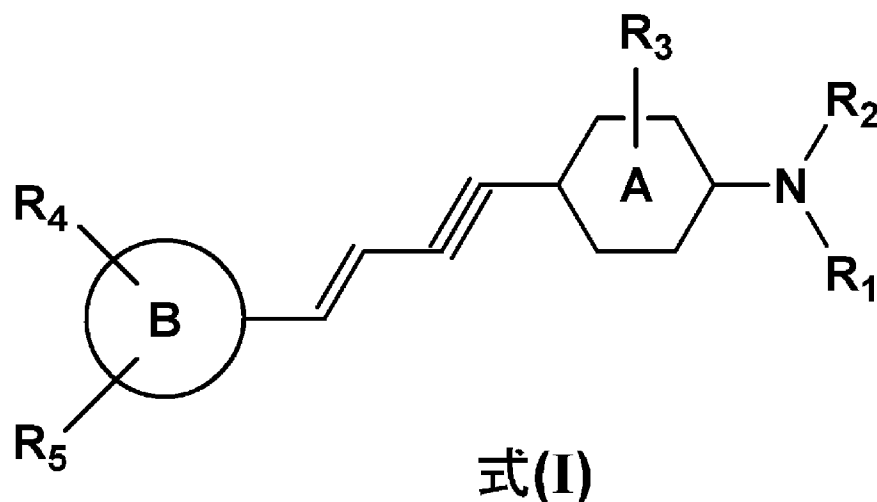
[0024] [14] [5] 記載の結合剤を投与された被験体の生体脳から発せられる放射線を検出する第1の工程と、

2-((1E, 3E)-4-(6-((11)C-メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブター-1, 3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール及び1-(18)F-フルオロ-3-(2-((1E, 3E)-4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブター-1, 3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)プロパン-2-オールから選択される少なくとも一方を、第1の工程と異なる時期に投与された前記被験体の脳から発せられる放射線を検出する第2の工程と、を含み、

前記第1の工程において検出した放射線の量及び／又は分布データと、前記第2の工程において検出した放射線の量及び／又は分布データと、に基づいて、脳内に蓄積する物質の分類及び蓄積を判定する方法。

[0025] [15] 下記式(1)で表される化合物、その医薬として許容し得る塩、又はその溶媒和物：

[化5]



(式(1)中、

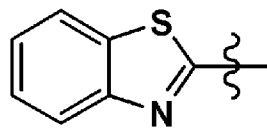
R_1 及び R_2 は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アシル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択され；

R₃は、水素又はハロゲンであり；

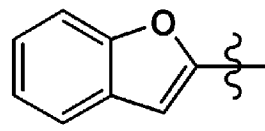
環Aは、ベンゼン環又はピリジン環であり；

環Bは、下記式（i）又は式（ii）であり：

[化6]



(i)



(ii)

；

R₄及びR₅は、それぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロヒドロキシアルコキシ、及びアミノアルキルからなる群から選択される。）

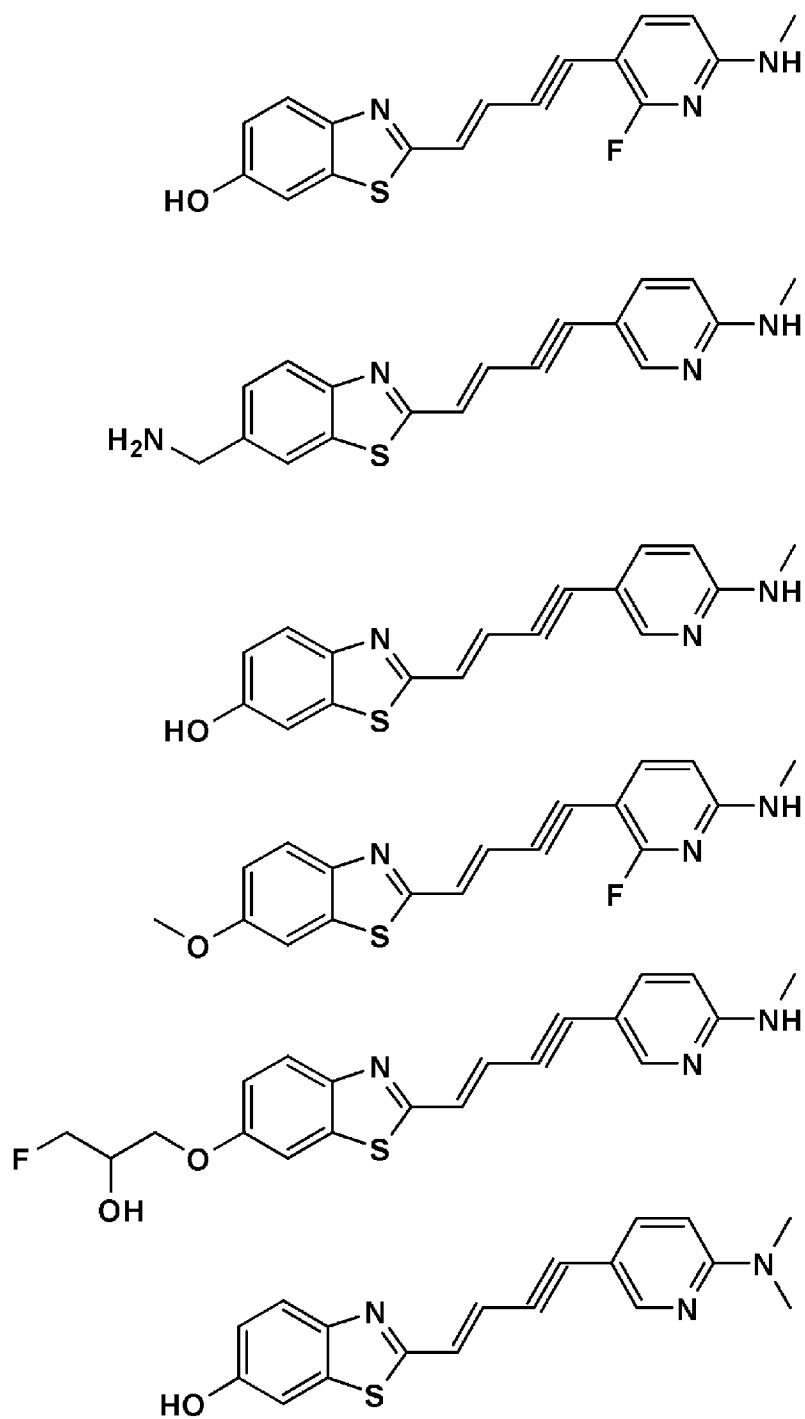
を含有する、 α シヌクレイン凝集阻害剤。

[0026] [16] 環Aが、ピリジン環である、[15]記載の α シヌクレイン凝集阻害剤。

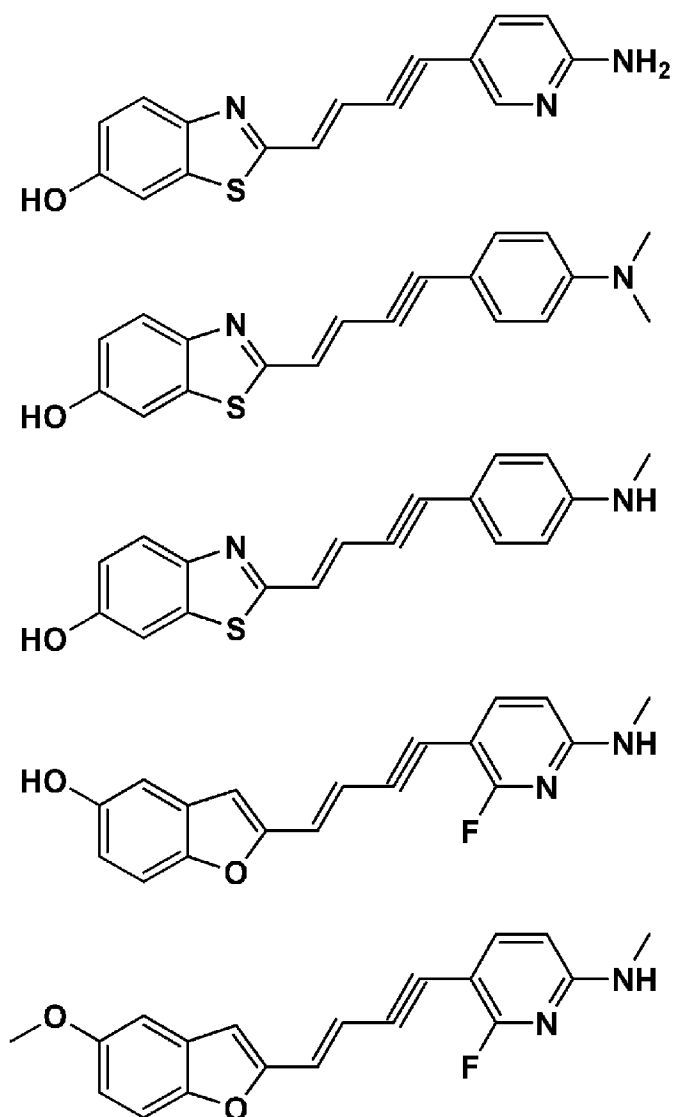
[0027] [17] 環Bが、式（i）である、[15]又は[16]記載の α シヌクレイン凝集阻害剤。

[0028] [18] 前記式（I）で表される化合物が下記の群から選択される、[15]記載の α シヌクレイン凝集阻害剤：

[化7]

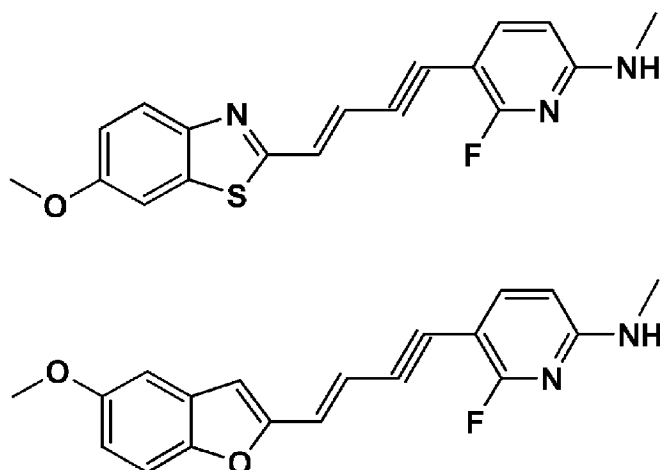


[化8]



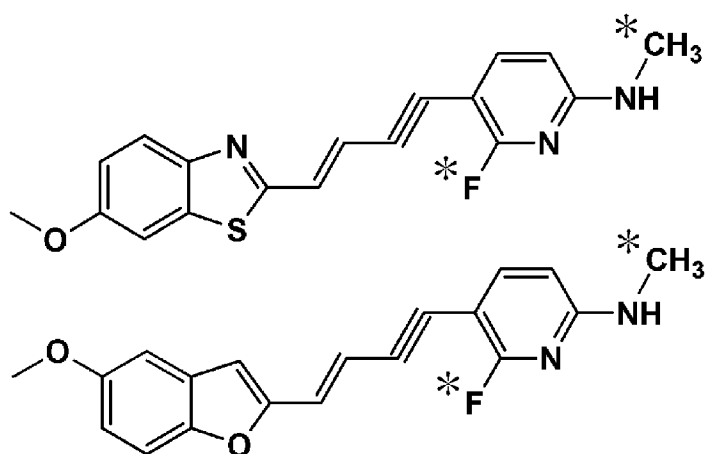
[0029] [19] 下記式で表される化合物、その医薬として許容し得る塩、又はその溶媒和物。

[化9]



[0030] [20] 下記式で表される化合物、その医薬として許容し得る塩、又はその溶媒和物。

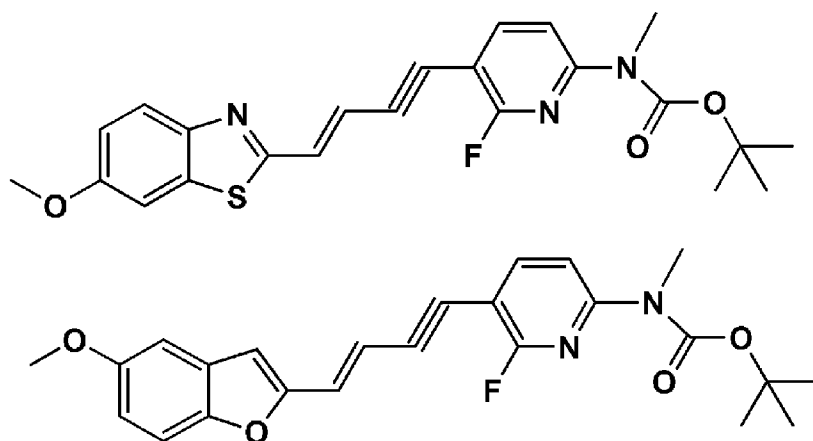
[化10]



(式中、*印の原子の少なくとも一方はその原子の放射性同位体である。)

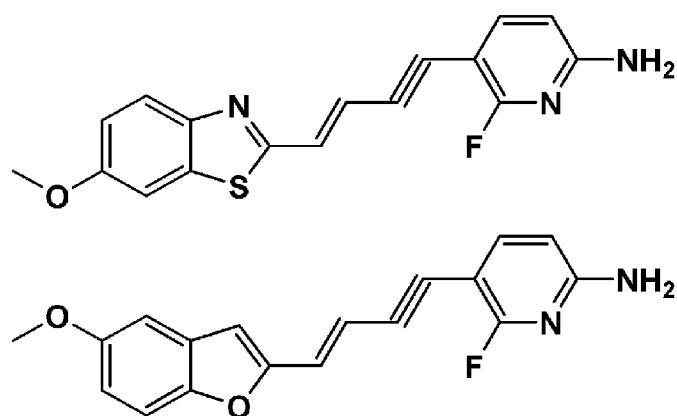
[0031] [21] 下記式で表される、[19]で表される化合物を合成するための中間体。

[化11]

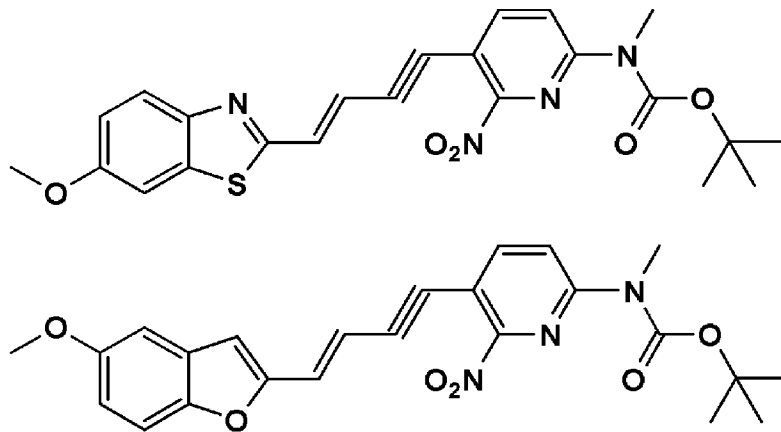


[0032] [2 2] 下記式で表される、[2 0] で表される化合物を合成するための中間体。

[化12]



[化13]



発明の効果

[0033] 本発明によれば、 α シヌクレイン凝集体への結合選択性が高い α シヌクレイン凝集体結合剤を提供することができる。

そして、この α シヌクレイン凝集体結合剤を用いた、イメージング方法を提供することができる。

また、 α シヌクレイン凝集体結合剤やその他の用途に用いることができる新規化合物を提供することができる。

また、 α シヌクレインの凝集を阻害することができる。

図面の簡単な説明

[0034] [図1A] D L B 患者脳及び A D 患者脳の蛍光顕微鏡測定結果を示す図である。

[図1B] D L B 患者脳及び A D 患者脳の蛍光顕微鏡測定結果を示す図である。

[図2] 病変領域および病変非形成領域の蛍光輝度の定量結果を示す図である。

[図3] α シヌクレイン線維接種マウスの蛍光顕微鏡測定結果を示す図である。

[図4] α シヌクレイン線維溶液注入 6 週間以降のモデルマウスの二光子レーザーキャニング蛍光顕微鏡検査結果を示す図である。

[図5] P E T イメージング結果を示す図である。

[図6] P E T イメージング結果を示す図である。

[図7] α シヌクレイン線維接種マウスの蛍光顕微鏡検査結果を示す図である。

[図8]PETイメージング結果を示す図である。

[図9]PETイメージング結果を示す図である。

[図10]PETイメージング結果を示す図である。

[図11]PETイメージング結果を示す図である。

[図12]PETイメージング結果を示す図である。

[図13] α シヌクレイン凝集阻害効果を示す図である。

[図14] α シヌクレイン凝集阻害効果を示す図である。

発明を実施するための形態

[0035] <定義>

用語「アルキル」とは、脂肪族飽和炭化水素の水素原子1個が失われて生じる1価の基を意味する。アルキルは、例えば、1～15個の炭素原子、典型的には、1～10個、1～8個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、又は2～6個の炭素原子を有する。アルキルは、直鎖、分枝状、又は環状であってもよい。アルキルの例を挙げると、限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-メチルー1-プロピル、2-メチルー2-プロピル、2-メチルー1-ブチル、3-メチルー1-ブチル、2-メチルー3-ブチル、2, 2-ジメチルー1-プロピル、2-メチルー1-ペンチル、3-メチルー1-ペンチル、4-メチルー1-ペンチル、2-メチルー2-ペンチル、3-メチルー2-ペンチル、4-メチルー2-ペンチル、2, 2-ジメチルー1-ブチル、3, 3-ジメチルー1-ブチル、2-エチルー1-ブチル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルなどがある。アルキルは、さらに適当な置換基によって置換されてもよい。

[0036] 本明細書において、1～15個、1～10個、1～8個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、2～8個、2～6個、2～4個、3～8個、3～6個、4～8個、4～6個等の炭素原子を、それぞれ、 C_{1-15} 、 C_{1-10} 、 C_{1-8} 、 C_{1-6} 、 C_{1-5} 、 C_{1-4} 、 C_{1-3} 、 C_{1-2} 、 C_{2-8} 、 C_{2-6} 、 C_{2-4} 、 C_{3-8} 、 C_{3-6} 、 C_{4-8} 、及び C_{4-6} 等とも示す。

[0037] 用語「シクロアルキル」とは、炭素環を形成する脂肪族飽和炭化水素の水素原子1個が失われて生じる1価の基を意味する。シクロアルキルは、例えば、3～10個の炭素原子、典型的には、3～8個、3～6個、3～5個、3～4個、4～5個、4～6個、又は4～8個の炭素原子を有する。シクロアルキルの例を挙げると、限定されないが、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、及びシクロオクタンなどがある。シクロアルキルは、さらに適当な置換基によって置換されてもよい。

[0038] 用語「アルケニル」とは、少なくとも1つの二重結合を持つ脂肪族不飽和炭化水素基を意味する。アルケニルは、例えば、2～15個の炭素原子、典型的には、2～10個、2～8個、2～6個、2～5個、2～4個、2～3個、3～6個、3～8個、4～6個、4～7個、又は4～8個の炭素原子を有する。アルケニルは、直鎖若しくは分枝状であってもよい。アルケニルの例を挙げると、限定されないが、具体的には、ビニル ($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、アリル ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、1,3-ブタジエニル ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$)、及びヘプター-1,6-ジエン-4-イル ($-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2$) などがある。アルケニルは、さらに適当な置換基によって置換されてもよい。

[0039] 用語「アルキニル」とは、少なくとも1つの三重結合を持つ脂肪族不飽和炭化水素基を意味する。アルキニルは、例えば、2～15個の炭素原子、典型的には、2～10個、2～8個、2～6個、2～5個、2～4個、2～3個、3～6個、4～6個、4～7個、又は4～8個の炭素原子を有する。アルキニルは、直鎖若しくは分枝状であってもよい。アルキニルの例を挙げると、限定されないが、エチニル ($-\text{C}\equiv\text{CH}$)、 $-\text{C}\equiv\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 、及び $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ などがある。アルキニルは、さらに適当な置換基に

よって置換されてもよい。

[0040] 用語「アシル」とは、 $-CO-R$ で表される基を意味する。ここで、Rは、例えば、アルキル、アルケニル、又はアルキニルなどである。アシルの例を挙げると、限定されないが、アセチル ($-COCH_3$)、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、ペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、オクチルカルボニル、2-エチルヘキシルカルボニル、ドデシルカルボニル、フェニルカルボニル、ベンジルカルボニル、ナフチルカルボニル、及びピリジルカルボニルなどがある。アシルは、さらに適当な置換基によって置換されてもよい。

[0041] 用語「ヒドロキシ」又は「ヒドロキシル」は、 $-OH$ を意味する。

[0042] 用語「ヒドロキシアルキル」は、ヒドロキシ基 ($-OH$) で置換されたアルキル基を意味する。ヒドロキシアルキルの例を挙げると、限定されないが、ヒドロキシメチル ($-CH_2OH$)、2-ヒドロキシエチル ($-CH_2CH_2OH$)、1-ヒドロキシエチル ($-CH(OH)CH_3$)、3-ヒドロキシプロピル ($-CH_2CH_2CH_2OH$)、2-ヒドロキシプロピル ($-CH_2CH(OH)CH_3$)、及び1-ヒドロキシプロピル ($-CH(OH)CH_2CH_3$) などがある。ヒドロキシアルキルは、さらに適当な置換基によって置換されてもよい。

[0043] 用語「ハロゲン」又は「ハロ」は、フルオロ ($-F$)、クロロ ($-Cl$)、ブロモ ($-Br$)、及びヨード ($-I$) を意味する。

[0044] 用語「アルコキシ」は、酸素原子を介して他の基に結合しているアルキル（すなわち、 $-O$ -アルキル）を意味する。アルコキシの例を挙げると、限定されないが、メトキシ ($-O$ -メチル)、エトキシ ($-O$ -エチル)、プロポキシ ($-O$ -プロピル)、 $-O$ -イソプロピル、 $-O$ -2-メチル-1-プロピル、 $-O$ -2-メチル-2-プロピル、 $-O$ -2-メチル-1-ブチル、 $-O$ -3-メチル-1-ブチル、 $-O$ -2-メチル-3-ブチル、 $-O$ -2, 2-ジメチル-1-プロピル、 $-O$ -2-メチル-1-ペンチル、3- O -メチル-1-ペンチル、 $-O$ -4-メチル-1-ペンチル、 $-O$ -

2-メチル-2-ペンチル、-O-3-メチル-2-ペンチル、-O-4-メチル-2-ペンチル、-O-2, 2-ジメチル-1-ブチル、-O-3, 3-ジメチル-1-ブチル、-O-2-エチル-1-ブチル、-O-ブチル、-O-イソブチル、-O-t-ブチル、-O-ペンチル、-O-イソペンチル、-O-ネオペンチル、及び-O-ヘキシルがある。アルコキシは、さらに適当な置換基によって置換されてもよい。

[0045] 用語「ハロアルキル」とは、少なくとも1つのハロゲンで置換されたアルキルを意味する。ハロアルキルには、フルオロアルキル、クロロアルキル、ブロモアルキル、及びヨードアルキルがある。ハロアルキルの例を挙げると、限定されないが、フルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、ヨードメチル、フルオロエチル、クロロエチル、ブロモエチル、ヨードエチル、フルオロプロピル、クロロプロピル、ブロモプロピル、ヨードプロピル、フルオロブチル、クロロブチル、ブロモブチル、ヨードブチル、フルオロペンチル、クロロペンチル、ブロモペンチル、ヨードペンチル、フルオロヘキシル、クロロヘキシル、ブロモヘキシル、ヨードヘキシル、フルオロヘプチル、クロロヘプチル、ブロモヘプチル、ヨードヘプチル、フルオロオクチル、クロロオクチル、ブロモオクチル、及びヨードオクチルなどがある。ハロアルキルは、さらに適当な置換基によって置換されてもよい。

[0046] 用語「ハロアルコキシ」とは、少なくとも1つのハロゲンで置換されたアルコキシ（すなわち、-O-ハロアルキル）を意味する。ハロアルコキシには、フルオロアルコキシ、クロロアルコキシ、ブロモアルコキシ、及びヨードアルコキシがある。

[0047] 用語「ハロヒドロキシアアルコキシ」とは、ヒドロキシ基で置換されたハロアルコキシを意味する。ハロヒドロキシアアルコキシには、フルオロヒドロキシアアルコキシ、クロロヒドロキシアアルコキシ、ブロモヒドロキシアアルコキシ、及びヨードヒドロキシアアルコキシがある。ハロヒドロキシアアルコキシの例を挙げると、-O-CH(F)(OH)、-O-CH₂CH(F)(OH)、-O-CH(OH)-CH₂(F)、-O-CH₂-CH(F)(OH)、-

$\text{O}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2(\text{F})$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2(\text{F})$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_2-\text{F})(\text{CH}_2\text{OH})$ 及び $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{F})(\text{OH})$ などがある。

[0048] 用語「ニトロ」とは、 $-\text{NO}_2$ を意味する。

[0049] 用語「アミノ」とは、 $-\text{NH}_2$ を意味する。

[0050] 用語「アミノアルキル」とは、アミノ基で置換されたアルキル基を意味する。アミノアルキルの例を挙げると、限定されないが、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノイソプロピル、アミノブチル、アミノペンチル、アミノヘキシル、及びアミノオクチルなどがある。

[0051] 用語「置換基」とは、ある化学構造式において、導入される1以上の原子又は原子団を意味する。置換基の例を挙げると、例えば、 C_{1-8} アルキル（メチル、エチル、*n*-プロピル、*iso*-プロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*iso*-ブチル、*tert*-ブチル、又は*n*-ヘキシル若しくはその異性体など）、 C_{2-8} アルケニル（ビニル、アリル、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、及び $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ など）、 C_{2-8} アルキニル（エチニル、 $-\text{C}\equiv\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 、及び $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ など）、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル（シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルなど）、アミノ、ニトロ、アシル（アセチルなど）（ $-\text{COCH}_3$ ）、カルボキシル（ $-\text{COOH}$ ）、エステル（ $-\text{COOR}^x$ 、ここで R^x は C_{1-6} アルキルなどである）、アミド（ $-\text{CONR}^y\text{R}^z$ 、ここで R^y 及び R^z は独立にH又は C_{1-6} アルキルなどである）、チオール（ $-\text{SH}$ ）、スルホン酸（ $-\text{SO}_3\text{H}$ ）、ニトリル（ $-\text{CN}$ ）、芳香族環（アリール、フェニル、ベンゾイル、又はナフタレニルなど）、複素環（ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリル、フラニル、チオフェニル、ピペリジニル、オキサニル、又はピリジニルなど）などがある。

[0052] 用語「医薬として許容し得る塩」とは、哺乳動物、特にヒトに対して有害でない塩を指す。医薬として許容し得る塩は、無機酸若しくは無機塩基、又は有機酸若しくは有機塩基を含む、無毒性の酸又は塩基を用いて形成することができる。医薬として許容し得る塩の例を挙げると、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛などから形成される金属塩、又はリジン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）及びプロカインなどから形成される有機塩などがある。また、医薬として許容し得る塩は、酸付加塩及び塩基付加塩を包含する。

[0053] 用語「医薬として許容し得る担体」とは、生理食塩水溶液、液体若しくは固体の充填剤、希釈剤、溶媒、又は封入材料などの医薬として許容し得る材料、組成物、又はビヒクルを意味する。医薬として許容し得る担体の例を挙げると、水、食塩水、生理食塩水又はリン酸緩衝食塩水（PBS）、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、等張性デキストロース注射液、無菌水注射液、デキストロース、及び乳酸リンゲル注射液などがある。

[0054] 用語「有効量」とは、目的の効果を達成することができる、化合物又は組成物の量をいう。例えば、一部の実施態様において、有効量は、 α シヌクレイン凝集体等の脳内に蓄積する物質の光学イメージングや放射イメージングが可能な、化合物又は組成物の量をいう。

[0055] 用語「溶媒和物」とは、化合物に対する1つ又は複数の溶媒分子の会合により形成される含溶媒化合物を意味する。溶媒和物は、例えば、一溶媒和物、二溶媒和物、三溶媒和物、及び四溶媒和物を含む。また、溶媒和物は、水和物を含む。

[0056] 用語「水和物」とは、非共有結合性分子間力によって拘束された化学量論的又は非化学量論的量的の水をさらに含む化合物又はその塩を意味する。水和物は、例えば、一水和物、二水和物、三水和物、及び四水和物などを含む。

[0057] 用語「治療」とは、疾患又は状態の進行、重症度及び／又は持続期間を低

減すること又は寛解することを意味する。

[0058] 用語「予防」とは、所定の疾患又は状態を獲得する又は進行させる危険の低減、或いは、所定の疾患又は条件の1つ又は複数の症状の再発、開始、又は進行の低減又は抑制を意味する。

[0059] < α シヌクレイン凝集体結合剤>

本発明の α シヌクレイン凝集体結合剤（以下、結合剤とも記載する）は、下記式（1）で表される化合物、その医薬として許容し得る塩、又はその溶媒和物を含有する。

特許文献1に記載された化合物のうち、ブタジエン結合ではなくブテニール結合を有

し且つベンゾチアゾール構造又はベンゾフラン構造を有する化合物である、下記式（1）で表される化合物は、タウタンパク質やアミロイド β の凝集体よりも α シヌクレイン凝集体への結合選択性が高いことが確認された。また、同様に、下記式（1）で表される化合物の医薬として許容し得る塩や、下記式（1）で表される化合物の溶媒和物も、タウタンパク質やアミロイド β の凝集体よりも α シヌクレイン凝集体への結合選択性が高い。

また、下記式（1）で表される化合物は、蛍光を発する。また、下記式（1）で表される化合物のうち、1個又はそれ以上の原子を該原子の放射性同位体とすることができる。

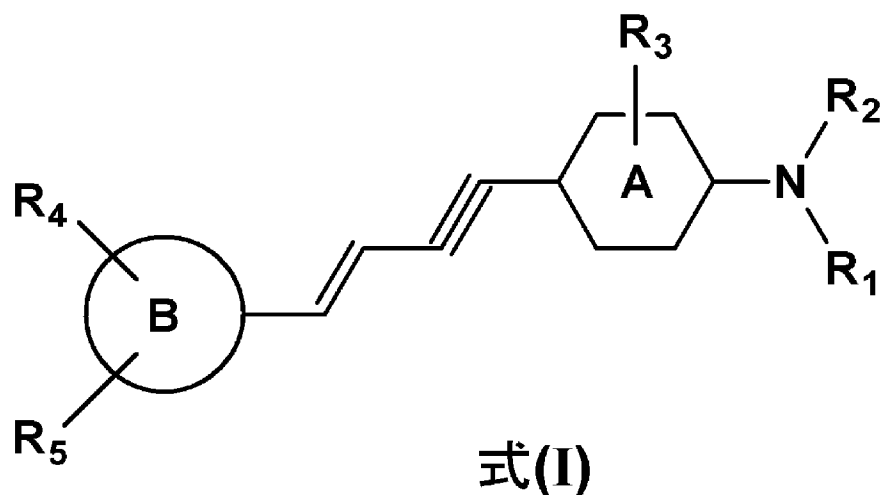
したがって、本発明の結合剤は、脳内に蓄積した α シヌクレイン凝集体の光学イメージングや放射イメージングのための分子プローブとして用いることができる。

また、下記式（1）で表される化合物、その医薬として許容し得る塩、及びその溶媒和物は、上述のとおり α シヌクレイン凝集体への結合選択性が高いため、詳しくは後述するが、 α シヌクレインの凝集を阻害することができる。

なお、 α シヌクレインは、正常な脳でもニューロンのシナプス等に局在するタンパク質であり、 α シヌクレインが凝集したものが α シヌクレイン凝集

体である。

[0060] [化14]



(式 (I) 中、

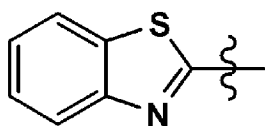
R_1 及び R_2 は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アシル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択され；

R_3 は、水素又はハロゲンであり；

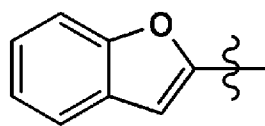
環 A は、ベンゼン環又はピリジン環であり；

環 B は、下記式 (i) 又は式 (ii) であり：

[化15]



(i)



(ii)

：

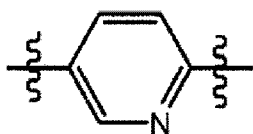
R_4 及び R_5 は、それぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロヒドロキシアルコキシ、及びアミノアルキルからなる群から選択される。)

[0061] 一実施態様において、環 B は、式 (i) である。また他の実施態様において、環 B は、式 (ii) である。

[0062] 環Bが、式(i)である場合、 R_4 及び R_5 は、式(i)のベンゾチアゾール環の置換可能な位置に存在することができる。好ましくは、 R_4 及び R_5 は、それぞれ、式(i)のベンゾチアゾール環の6位及び5位に存在する。環Bが、式(ii)である場合、 R_4 及び R_5 は、式(ii)のベンゾフラン環の置換可能な位置に存在することができる。好ましくは、 R_4 及び R_5 は、それぞれ、式(ii)のベンゾフラン環の5位及び6位に存在する。

[0063] 一実施態様において、環Aは、ピリジン環である。他の実施態様において、環Aは、ベンゼン環である。好ましくは、環Aは、式(1)の構造式の向きにおいて、下記構造式で表されるピリジン環である。

[化16]



[0064] 一実施態様において、 R_1 及び R_2 は、いずれも水素である。

一実施態様において、 R_1 及び R_2 は、それぞれ独立に、水素又はアルキル、特に C_{1-8} アルキル、好ましくはメチルである。他の実施態様において、 R_1 は、水素であり、 R_2 は、アルキル、特に C_{1-6} アルキル、好ましくはメチルである。さらに他の実施態様において、 R_1 及び R_2 は、いずれもアルキルであり、いずれも C_{1-6} アルキルであることが好ましく、いずれもメチルであることがより好ましい。

[0065] 一実施態様において、 R_1 及び R_2 は、それぞれ独立に、水素又はアルケニル、特に、 C_{2-8} アルケニル、好ましくは、アリル($-CH_2CH=CH_2$)又はヘプター1,6-ジエン-4-イル($-CH_2-(CH_2CH=CH_2)_2$)である。他の実施態様において、 R_1 は、水素であり、 R_2 は、アルケニル、特に、 C_{2-8} アルケニル、好ましくは、アリル($-CH_2CH=CH_2$)又はヘプター1,6-ジエン-4-イル($-CH_2-(CH_2CH=CH_2)_2$)である。さらに他の実施態様において、 R_1 及び R_2 は、いずれもアルケニルであり、いずれも C_{2-8} アルケニルであることが好ましく、いずれもアリル($-C$

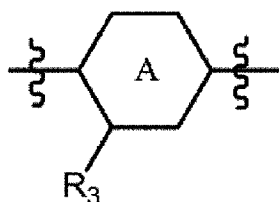
$\text{H}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) 又はヘプター-1, 6-ジエン-4-イル ($-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2$) であることがより好ましい。

[0066] 一実施態様において、 R_1 及び R_2 は、それぞれ独立に、水素又はアシル、特に、 C_{1-8} アシル、好ましくは、アセチル ($-\text{COCH}_3$) である。他の実施態様において、 R_1 は、水素であり、 R_2 は、アシル、特に、 C_{1-8} アシル、好ましくは、アセチル ($-\text{COCH}_3$) である。さらに他の実施態様において、 R_1 及び R_2 は、いずれもアシルであり、いずれも C_{1-8} アシルであることが好ましく、いずれもアセチル ($-\text{COCH}_3$) であることがより好ましい。

[0067] 一実施態様において、 R_1 及び R_2 は、それぞれ独立に、水素又はヒドロキシアルキル、特に、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル、好ましくは、ヒドロキシプロピル、より好ましくは 3-ヒドロキシプロピル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) である。他の実施態様において、 R_1 は、水素であり、 R_2 は、ヒドロキシアルキル、特に、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル、好ましくは、ヒドロキシプロピル、より好ましくは 3-ヒドロキシプロピル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) である。さらに他の実施態様において、 R_1 及び R_2 は、いずれもヒドロキシアルキルであり、いずれもヒドロキシ C_{1-8} アルキルであることが好ましく、いずれもヒドロキシプロピルであることがより好ましく、いずれも 3-ヒドロキシプロピル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) であることがさらに好ましい。

[0068] 一実施態様において、 R_3 は、水素である。他の実施態様において、 R_3 は、ハロゲン、すなわち、 F 、 Cl 、 Br 又は I である。好ましくは、 R_3 は、 F である。好ましくは、 R_3 は、 ^{18}F である。 R_3 は、式 (1) の構造式の向きにおいて、下記に示す位置に存在することが好ましい。

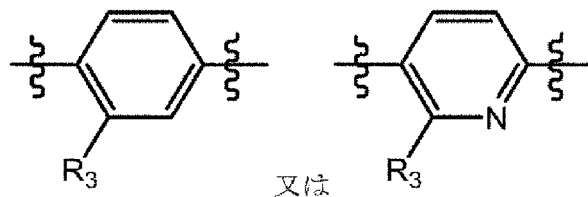
[化17]



[0069] 好ましくは、環 A と R_3 との関係は、式 (1) の構造式の向きにおいて、以

下である。

[化18]



[0070] 一実施態様において、 R_4 及び R_5 は、いずれも水素である。

一実施態様において、 R_4 及び R_5 は、それぞれ独立に、水素又はヒドロキシである。他の実施態様において、 R_4 は、ヒドロキシであり、 R_5 は、水素である。また他の実施態様において、 R_4 は、水素であり、 R_5 は、ヒドロキシである。さらに他の実施態様において、 R_4 及び R_5 は、いずれもヒドロキシである。

[0071] 一実施態様において、 R_4 及び R_5 は、それぞれ独立に、水素又はアルコキシ、特にメトキシである。他の実施態様において、 R_4 は、アルコキシ、特にメトキシであり、 R_5 は水素である。また他の実施態様において、 R_4 は、水素であり、 R_5 は、アルコキシ、特にメトキシである。さらに他の実施態様において、 R_4 及び R_5 は、いずれもアルコキシであり、いずれもメトキシであることが好ましい。

[0072] 一実施態様において、 R_4 及び R_5 は、それぞれ独立に、水素又はハロアルコキシ、特にフルオロアルコキシ、クロロアルコキシ、ブromoアルコキシ、又はヨードアルコキシである。他の実施態様において、 R_4 は、ハロアルコキシ、特に、フルオロアルコキシ、クロロアルコキシ、ブromoアルコキシ、又はヨードアルコキシであり、 R_5 は水素である。また他の実施態様において、 R_4 は、水素であり、 R_5 はハロアルコキシ、特に、フルオロアルコキシ、クロロアルコキシ、ブromoアルコキシ、又はヨードアルコキシである。さらに他の実施態様において、 R_4 及び R_5 は、いずれもハロアルコキシであり、特にいずれもフルオロアルコキシ、クロロアルコキシ、ブromoアルコキシ、又はヨードアルコキシである。一実施態様において、フルオロアルコキシは、

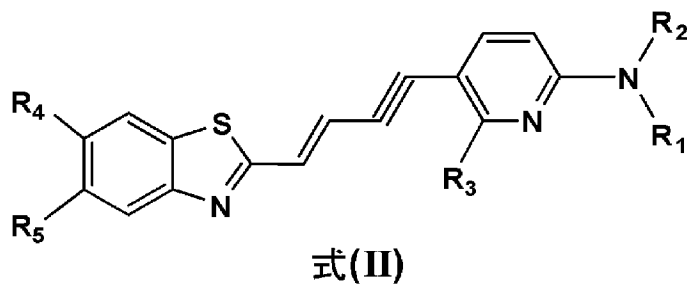
放射性同位体を含む。

[0073] 一実施態様において、 R_4 及び R_5 は、それぞれ独立に、水素又はハロヒドロキシアルコキシ、特にフルオロヒドロキシアルコキシ、好ましくは、フルオロヒドロキシ C_{1-3} アルコキシ、より好ましくは、 $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2(F)$ 若しくは $-O-CH(CH_2-F)(CH_2OH)$ である。他の実施態様において、 R_4 は、ハロヒドロキシアルコキシ、特にフルオロヒドロキシアルコキシ、好ましくは、フルオロヒドロキシ C_{1-3} アルコキシ、より好ましくは、 $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2(F)$ 、又は $-O-CH(CH_2-F)(CH_2OH)$ であり、 R_5 は水素である。また他の実施態様において、 R_4 は、水素であり、 R_5 はハロヒドロキシアルコキシ、特にフルオロヒドロキシアルコキシ、好ましくは、フルオロヒドロキシ C_{1-3} アルコキシ、より好ましくは、 $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2(F)$ 、又は $-O-CH(CH_2-F)(CH_2OH)$ である。さらに他の実施態様において、 R_4 及び R_5 は、いずれもハロヒドロキシアルコキシであり、いずれもフルオロヒドロキシアルコキシであることが好ましく、いずれもフルオロヒドロキシ C_{1-3} アルコキシであることがより好ましく、いずれも $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2(F)$ 、又は $-O-CH(CH_2-F)(CH_2OH)$ であることがさらに好ましい。一実施態様において、フルオロヒドロキシアルコキシは、放射性同位体を含む。好ましくは、当該フルオロヒドロキシアルコキシは、 $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2(^{18}F)$ 、又は $-O-CH(CH_2-^{18}F)(CH_2OH)$ である。

[0074] 一実施態様において、 R_4 及び R_5 は、それぞれ独立に、水素又はアミノアルキル、特にアミノメチル若しくはアミノエチルである。他の実施態様において、 R_4 は、アミノアルキル、特にアミノメチル又はアミノエチルであり、 R_5 は、水素である。また他の実施態様において、 R_4 は、水素であり、 R_5 は、アミノアルキル、特にアミノメチル又はアミノエチルである。さらに他の実施態様において、 R_4 及び R_5 は、いずれもアミノアルキルであり、いずれもアミノメチル又はアミノエチルであることが好ましい。

[0075] 一実施態様において、式(Ⅰ)で表される化合物は、下記式(II)により表される化合物である。

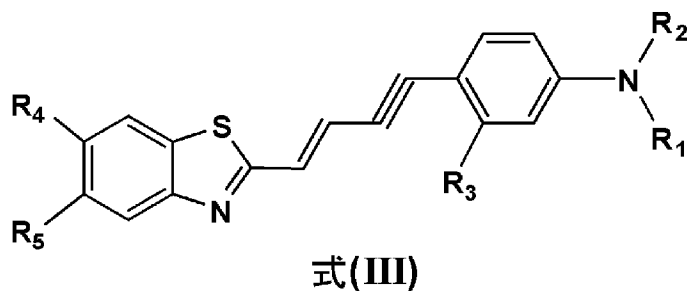
[化19]



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 はそれぞれ式(Ⅰ)における R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 と同様である。)

[0076] 一実施態様において、式(Ⅰ)で表される化合物は、下記式(III)により表される化合物である。

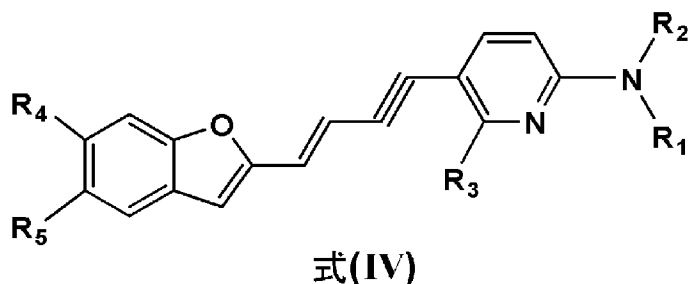
[化20]



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 はそれぞれ式(Ⅰ)における R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 と同様である。)

[0077] 一実施態様において、式(Ⅰ)で表される化合物は、下記式(IV)により表される化合物である。

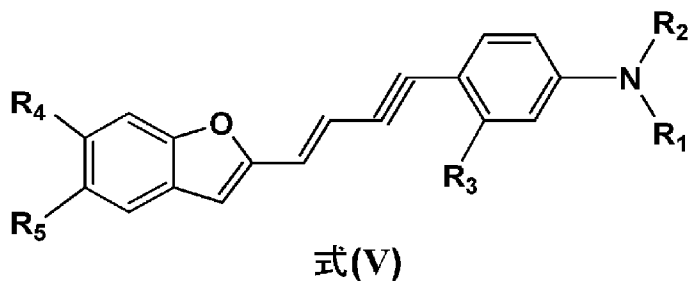
[化21]



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 はそれぞれ式(Ⅰ)における R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 と同様である。)

[0078] 一実施態様において、式(Ⅰ)で表される化合物は、下記式(V)により表される化合物である。

[化22]



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 はそれぞれ式(Ⅰ)における R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 と同様である。)

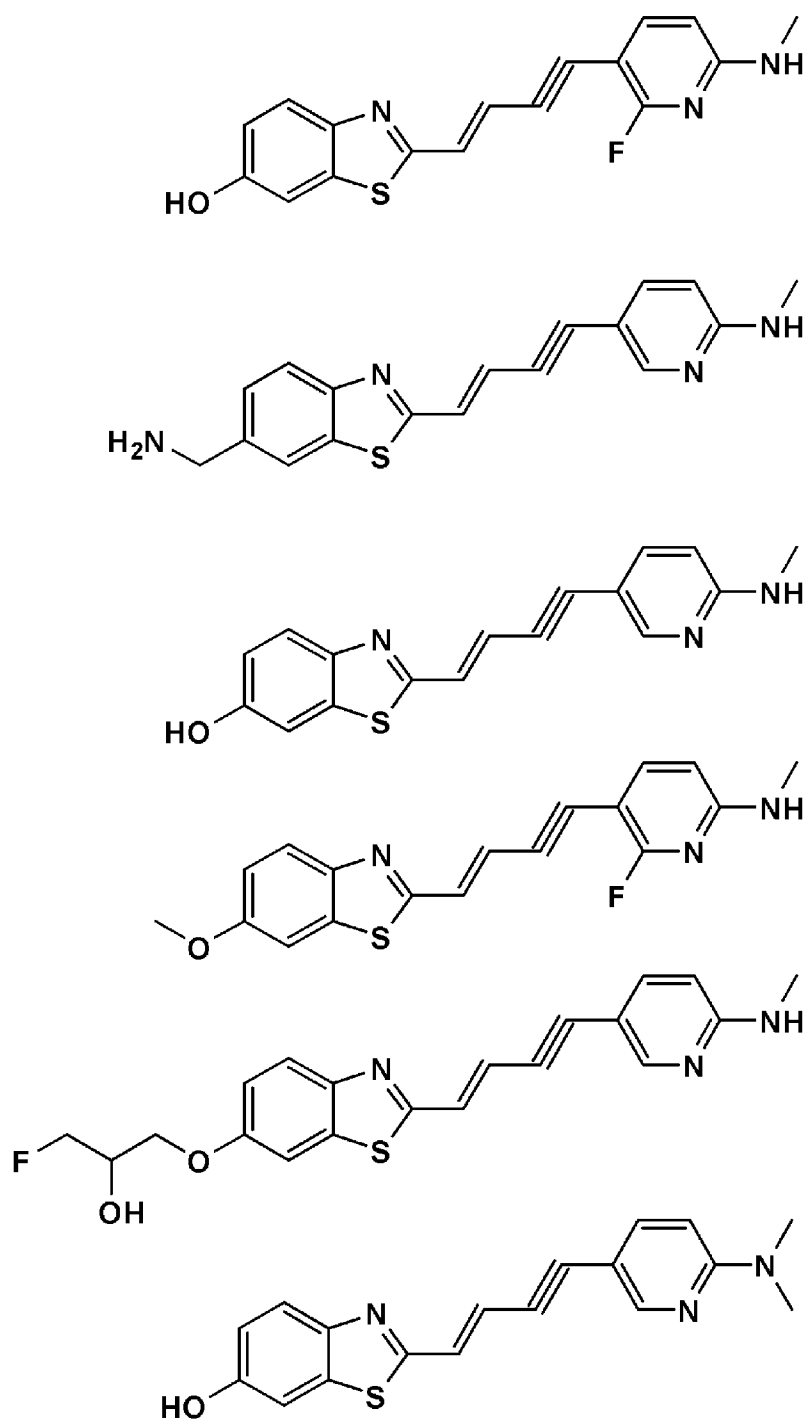
[0079] 一実施態様において、式(Ⅰ)～(V)の化合物中、1個又はそれ以上の原子が該原子の放射性同位体である。放射性同位体は、 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 、及び ^{18}F などからなる群から選択されるが、特に限定されない。好ましくは、放射性同位体は、 ^{11}C 又は ^{19}F である。このうち、 ^{11}C の半減期が約20分であり、 ^{18}F の半減期が約110分であることを考慮すれば、 ^{18}F で標識した化合物の方が商業的利用価値が高いものと考えられる。したがって、最も好ましくは、放射性同位体は、 ^{18}F である。

[0080] 好ましくは、 R_1 ～ R_5 のいずれか1つ以上が、放射性同位体を含む基である

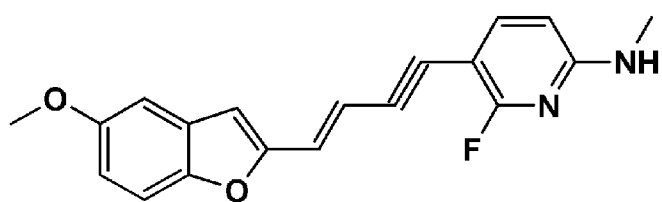
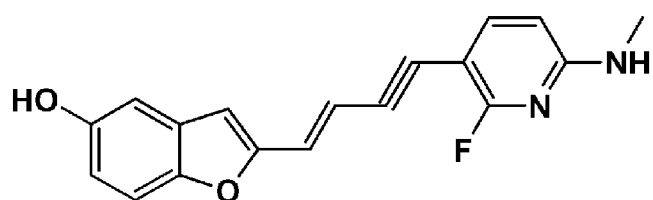
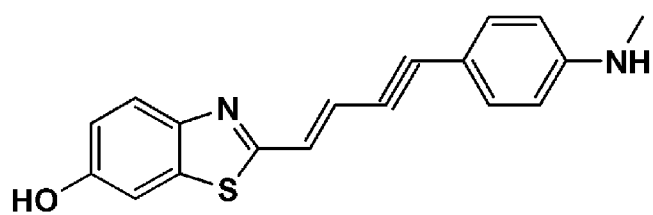
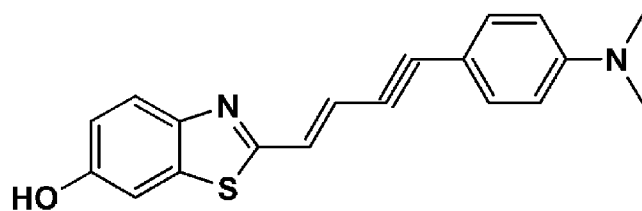
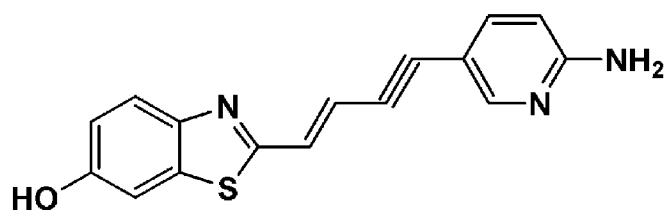
。さらに好ましくは、 R_1 及び／又は R_2 が、放射性同位体を含む基、例えば、 ^{11}C を含む基（ $^{11}\text{C H}_3$ を含めた $[^{11}\text{C}]$ アルキルなど）である。より好ましくは、 R_3 が、放射性同位体を含む基、例えば、 $-^{18}\text{F}$ である。より好ましくは、 R_4 及び／又は R_5 が放射性同位体を含む基、例えば、 ^{11}C を含む基（ $-\text{O}^{11}\text{C H}_3$ を含めた $[^{11}\text{C}]$ アルコキシなど）、又は ^{18}F を含む基（ $-\text{O}-\text{C H}_2-\text{C H}(\text{O H})-\text{C H}_2(^{18}\text{F})$ 及び $-\text{O}-\text{C H}(\text{C H}_2-^{18}\text{F})(\text{C H}_2\text{O H})$ を含めた $[^{18}\text{F}]$ フルオロヒドロキシアルコキシなど）である。ここで、 $[^{11}\text{C}]$ アルキルは、アルキルを構成する炭素原子のうちの1つ以上の炭素原子が、 ^{11}C であることを意味する。 $[^{11}\text{C}]$ アルコキシは、アルコキシを構成する炭素原子のうちの1つ以上の炭素原子が、 ^{11}C であることを意味する。 $[^{18}\text{F}]$ フルオロヒドロキシアルコキシは、ヒドロキシアルコキシに ^{18}F が結合した基を意味する。

[0081] 式（1）で表される化合物の具体的な例としては、例えば以下の化合物が挙げられる。

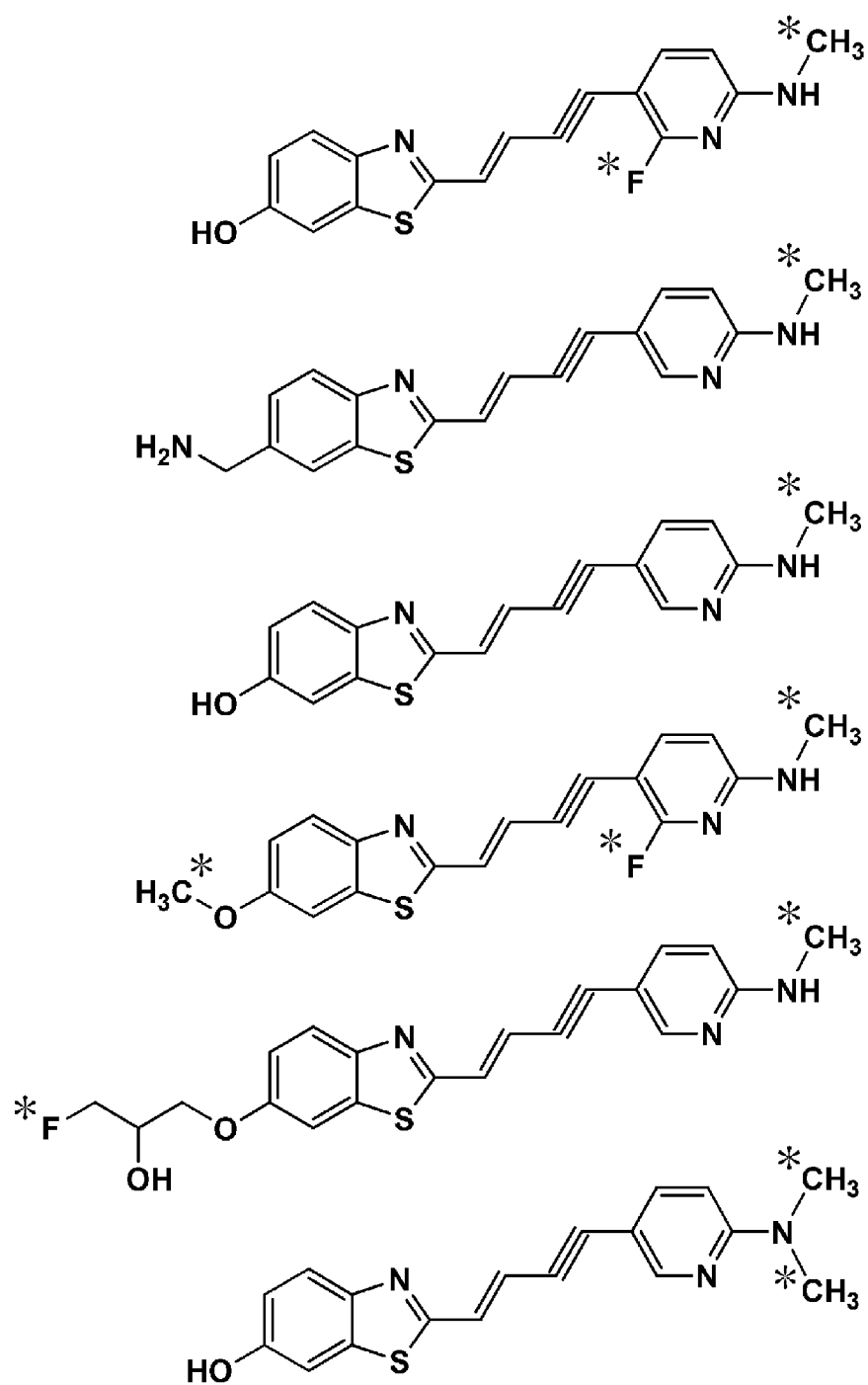
[化23]



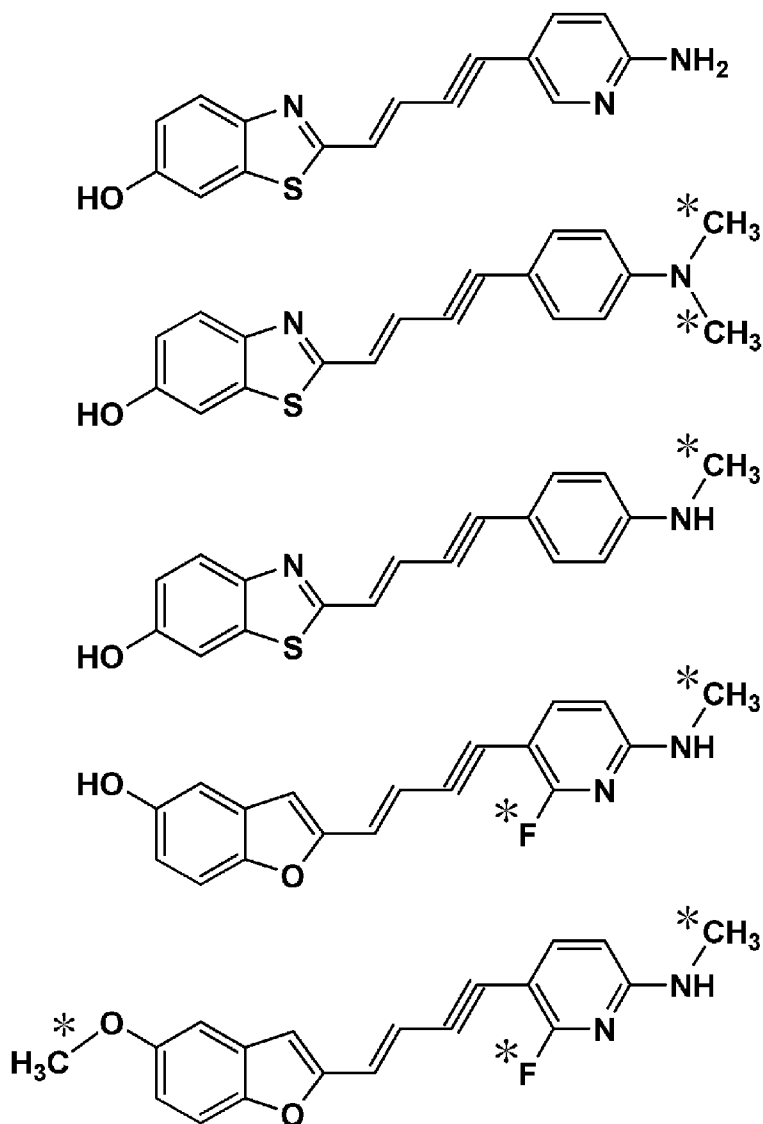
[化24]



[化25]



[化26]



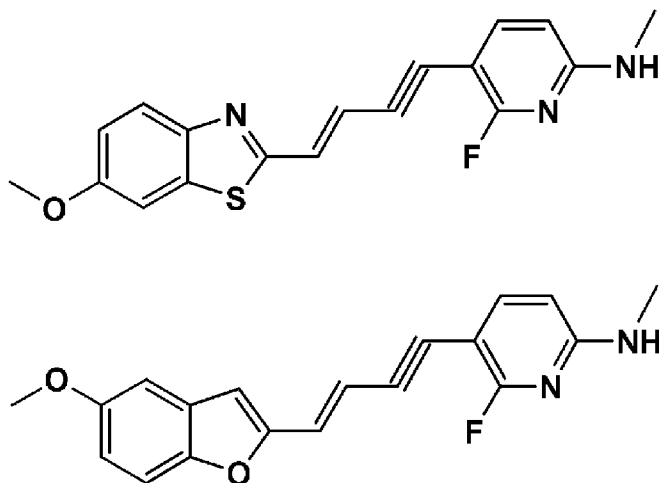
[0082] 一実施態様において、上記具体的化合物中、1個又はそれ以上の原子が該原子の放射性同位体である。好ましくは、ベンゼン環又はピリジン環に結合したアミノベンジル又はアミノピリジニルにおけるアミノ基の窒素原子に結合した炭素原子が、放射性同位体 ^{11}C である。好ましくは、上記具体的化合物中のFが、放射性同位体 ^{18}F である。好ましくは、ベンゾチアゾール環に結合したメトキシ基の炭素原子が、放射性同位体 ^{11}C である。さらに好ましくは、上記具体的化合物の構造式中に示す*印の原子（構造式中に*印が2つある場合は、そのうちのいずれか1つ又は2つ）が、その原子の放射性同

位体、例えば、 ^{11}C 又は ^{18}F である。本明細書中において、 $[\text{}^{11}\text{C}] \text{C}05 - 04$ 等の名称は、 $\text{C}05 - 04$ 等の構造式中の*印の原子上が ^{11}C であることを意味する。

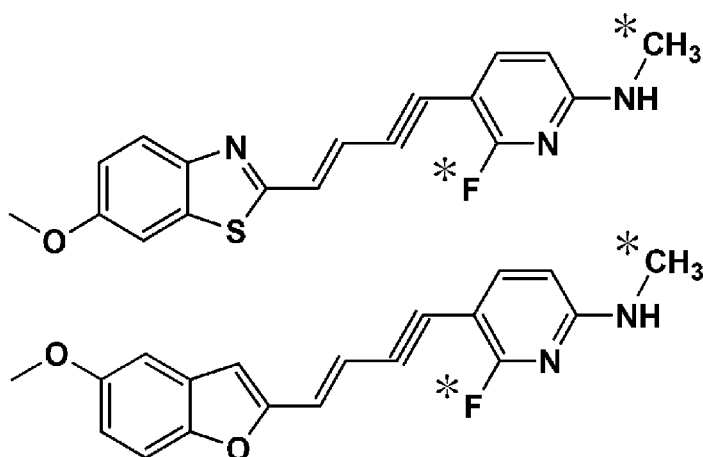
[0083] 式(1)で表される化合物の合成方法は特に限定されないが、例えば、特許文献1に記載の合成方法を参照して製造することができる。

[0084] なお、上記式(1)で表される化合物のうち、下記式で表される化合物、その医薬として許容し得る塩、又はその溶媒和物は、新規化合物である。下記式で表される化合物は、上記 α シヌクレイン凝集体結合剤として有用であるが、上記 α シヌクレイン凝集体結合剤以外の用途に用いることもできる。

[化27]



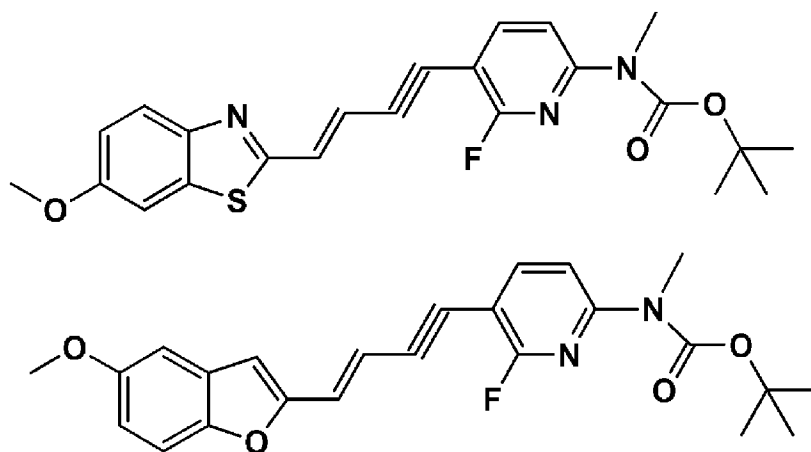
[化28]



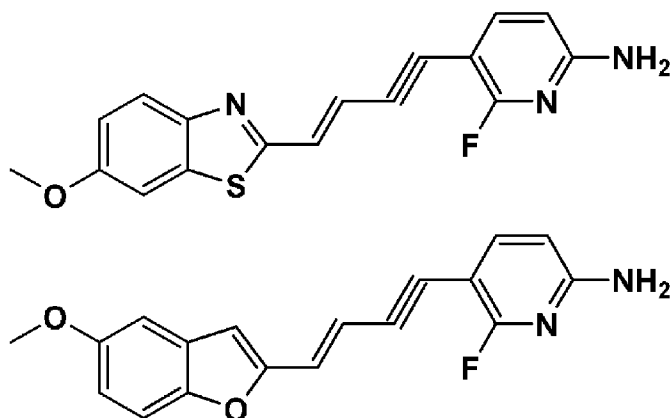
(式中、*印の原子の少なくとも一方はその原子の放射性同位体である。)

[0085] これら新規化合物は、例えば、それぞれ下記中間体から後述する実施例に示す合成方法により合成することができる。

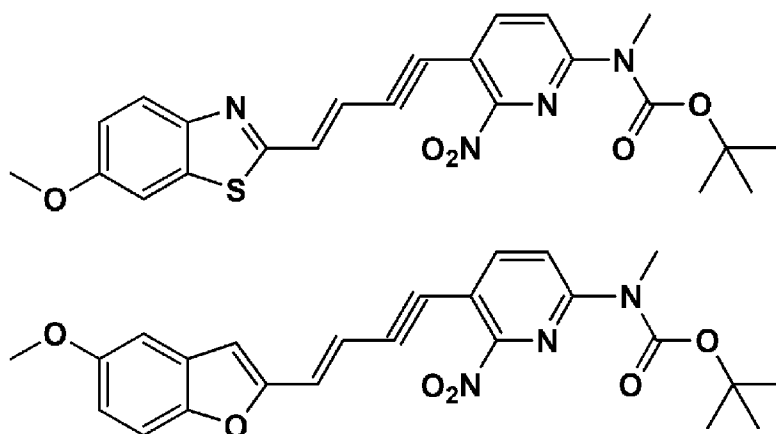
[化29]



[化30]



[化31]



[0086] α シヌクレイン凝集体結合剤は、医薬として許容し得る担体を含むことができる。該医薬として許容し得る担体の例を挙げると、水、食塩水、生理食塩水又はリン酸緩衝食塩水（PBS）、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、等張性デキストロース注射液、無菌水注射液、デキストロース、及び乳酸リンゲル注射液などがある。

[0087] α シヌクレイン凝集体結合剤が含む式（I）で表される化合物、その医薬として許容し得る塩、又はその溶媒和物や、医薬として許容し得る担体の含有量は、特に制限はなく、これらは、使用される化合物の種類；投与される哺乳動物の年齢、体重、健康状態、性別及び食事内容；投与の回数、及び投与経路；治療期間；同時に使用される他の薬剤など、様々な要因により決定される。医薬として許容し得る担体の含有量は、 α シヌクレイン凝集体結合剤の1～99重量%の量とすることができる。 α シヌクレイン凝集体結合剤は、式（I）で表される化合物を、例えば、対象の体重（kg）あたりの式（I）で表される化合物量が、 $5\text{ ng/kg} \sim 5\text{ mg/kg}$ 、好ましくは、下限は 5 ng/kg 以上、 0.01 mg/kg 以上、 0.05 mg/kg 以上や、 0.1 mg/kg 以上、上限は 5 mg/kg 以下、 3 mg/kg 以下、 1 mg/kg 以下や、 $20\text{ }\mu\text{g/kg}$ 以下の量で投与できるように調製される。

[0088] < α シヌクレイン凝集体の光学イメージング用組成物>

本発明の α シヌクレイン凝集体の光学イメージング用組成物（以下、光学イメージング用組成物とも記載する）は、上記本発明の結合剤を含む。当該光学イメージングは、インビトロ、エキソビボ、及びインビボイメージングを含む。

[0089] 光学イメージングとしては、例えば、蛍光顕微鏡測定法、多光子イメージング法、二光子イメージング法、近赤外蛍光イメージング法が挙げられる。

[0090] 光学イメージング用組成物は、医薬として許容し得る担体を含むことができる。該医薬として許容し得る担体の例を挙げると、水、食塩水、生理食塩水又はリン酸緩衝食塩水（PBS）、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、等張性デキストロース注射液、無菌水注射液、デキストロース、及び乳酸リンゲル注射液などがある。

[0091] 光学イメージング用組成物が含む式（I）で表される化合物、その医薬として許容し得る塩、又はその溶媒和物や、医薬として許容し得る担体の含有量は、特に制限はなく、これらは、使用される化合物の種類；投与される哺乳動物の年齢、体重、健康状態、性別及び食事内容；投与の回数、及び投与経路；治療期間；同時に使用される他の薬剤など、様々な要因により決定される。医薬として許容し得る担体の含有量は、光学イメージング用組成物の1～99重量%の量とすることができる。光学イメージング用組成物は、式（I）で表される化合物を、例えば、対象の体重（kg）あたりの式（I）で表される化合物量（mg）が $0.01\text{ mg/kg} \sim 5\text{ mg/kg}$ 、好ましくは $0.05\text{ mg/kg} \sim 3\text{ mg/kg}$ 、さらに好ましくは、 $0.1\text{ mg/kg} \sim 1\text{ mg/kg}$ の量で投与できるように調製される。

[0092] < α シヌクレイン凝集体の放射イメージング用組成物>

本発明の α シヌクレイン凝集体の放射イメージング用組成物（以下、放射イメージング用組成物とも記載する）は、上記本発明の結合剤を含む。当該放射イメージングは、インビトロ、エキソビボ、及びインビボイメージングを含む。

[0093] 放射イメージングとしては、例えば、ポジトロン断層撮影法（Positron Em

ission Tomography, P E T)、単一光子放射断層撮影法 (Single photon emission computed tomography, S P E C T)、オートラジオグラフィーが挙げられる。

[0094] 放射イメージング用組成物は、医薬として許容し得る担体を含むことができる。該医薬として許容し得る担体の例を挙げると、水、食塩水、生理食塩水又はリン酸緩衝食塩水 (P B S)、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、等張性デキストロース注射液、無菌水注射液、デキストロース、及び乳酸リンゲル注射液などがある。

[0095] 放射イメージング用組成物が含む式 (I) で表される化合物、その医薬として許容し得る塩、又はその溶媒和物や、医薬として許容し得る担体の含有量は、特に制限はなく、これらは、使用される化合物の種類；投与される哺乳動物の年齢、体重、健康状態、性別及び食事内容；投与の回数、及び投与経路；治療期間；同時に使用される他の薬剤など、様々な要因により決定される。医薬として許容し得る担体の含有量は、放射イメージング用組成物の 1 ~ 99 重量%の量とすることができる。放射イメージング用組成物は、式 (I) で表される化合物を、例えば、対象の体重 (k g) あたりの式 (I) で表される化合物量が $5 \text{ ng} / \text{kg} \sim 5 \text{ mg} / \text{kg}$ 、好ましくは $5 \text{ ng} \sim 20 \mu \text{g} / \text{kg}$ の量で投与できるように調製される。

[0096] < α シヌクレイン凝集体が関連する疾患の診断薬、又は前記疾患の治療又は予防のためのコンパニオン診断薬>

本発明の α シヌクレイン凝集体が関連する疾患の診断薬、又は前記疾患の治療又は予防のためのコンパニオン診断薬（以下、コンパニオン診断薬ともいう。）は、上記本発明の結合剤を含む。治療のためのコンパニオン診断薬とは、前記疾患であることが判明した場合に、治療が見込めるかどうかを判断するための診断薬である。また、予防のためのコンパニオン診断薬とは、前記疾患の前駆状態であることが判明した場合に、今後の発症を予測する、もしくは発症を抑制する予防が見込めるかどうかを判断するための診断薬である。

上記診断薬を用いて、対象から得られる脳内 α シヌクレイン凝集体の量及び／又は分布量に関するデータを、予め取得した上記疾患と α シヌクレイン凝集体の量及び／又は分布量との相関性に照会することで、対象の上記疾患に関する診断（具体的には、上記疾患の罹患有無、重篤性、発作可能性等）が可能である。

また、上記コンパニオン診断薬を用いて、対象から得られる脳内 α シヌクレイン凝集体の量及び／又は分布量に関するデータを、予め取得した上記疾患と脳内 α シヌクレイン凝集体の量及び／又は分布量との相関性に照会することで、対象の上記疾患状態が把握されるので、これに基づき、上記疾患の予防／治療計画（投与する予防／治療薬の種類や組合せ、用量、用法など）を策定することができる。

本発明の一実施形態は、 α シヌクレイン凝集体が関連する疾患の治療又は予防のための医薬であって、上記コンパニオン診断で得られる脳内 α シヌクレイン凝集体の量及び／又は分布に関するデータに基づく投与計画で投与される医薬にも関する。

[0097] <脳内に蓄積する物質が関連する疾患の診断キット>

本発明の脳内に蓄積する物質が関連する疾患の診断キット（以下、診断キットともいう）は、上記本発明の結合剤と、2-((1E, 3E)-4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブター-1, 3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール、2-((1E, 3E)-4-(6-(1,1-C-メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブター-1, 3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール、1-フルオロ-3-(2-((1E, 3E)-4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブター-1, 3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)プロパン-2-オール及び1-(1,8)-F-フルオロ-3-(2-((1E, 3E)-4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブター-1, 3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)プロパン-2-オールから選択される少なくとも一種と、を含む。

[0098] 脳内に蓄積する物質としては、 α シヌクレイン凝集体、タウタンパク質やアミロイド β の凝集体が挙げられる。

[0099] 脳内に蓄積する物質が関連する疾患としては、 α シヌクレイン凝集体が関連する疾患であるパーキンソン病、レビー小体型認知症（DLB）、多系統萎縮症（MSA）や、タウタンパク質やアミロイド β の凝集体が関連する疾患であるアルツハイマー病（AD）や前頭側頭葉変性症が挙げられる。

[0100] 本発明の結合剤はタウタンパク質やアミロイド β の凝集体よりも α シヌクレイン凝集体への結合選択性が高い一方、2-((1E, 3E)-4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブター-1, 3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール、2-((1E, 3E)-4-(6-(1-C-メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブター-1, 3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール、1-フルオロ-3-(2-((1E, 3E)-4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブター-1, 3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)プロパン-2-オール及び1-(18)F-フルオロ-3-(2-((1E, 3E)-4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブター-1, 3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)プロパン-2-オールは、 α シヌクレイン凝集体よりもタウタンパク質の凝集体への結合選択性が高いことが分かった。

[0101] 本発明の診断キットは、 α シヌクレイン凝集体への結合選択性が高い前者と、タウタンパク質の凝集体への結合選択性が高い後者の両方を含むため、前者の検出結果（検出される光や放射線の量及び／又は分布）と後者の検出結果とを比較することで、イメージングされた各領域に存在する物質がどの物質なのか、具体的には α シヌクレイン凝集体と、タウタンパク質凝集体とを分類することができ、さらに各々の存在量を定量することもできる。このため、 α シヌクレイン凝集体が関連する疾患、及び／又は、タウタンパク質凝集体が関連する疾患を高精度に診断することができる。例えば、 α シヌクレイン凝集体への結合性と、タウタンパク質凝集体への結合性との比を、本

発明の結合剤と、2-((1E, 3E)-4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブター-1, 3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール、2-((1E, 3E)-4-(6-((1,1)C-メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブター-1, 3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール等との各々について予め特定しておき、被験体での前者及び後者投与後の脳内各領域での光や放射線の量比を測定すれば、予め特定した比と測定した量比との関係から当該領域に α シヌクレイン凝集体、タウタンパク質凝集体のいずれが存在するのかを分類し、各量の定量が可能である。

[0102] また、本発明の診断キットを、アミロイド β のイメージング剤と組み合わせた診断キットとすることもできる。本発明の診断キットとアミロイド β のイメージング剤と組み合わせた診断キットは、イメージングされた各領域に存在する物質がどの物質なのか、具体的には α シヌクレイン凝集体と、タウタンパク質凝集体と、アミロイド β 凝集体とを分類することができ、さらに各々の存在量を定量することもできる。このため、 α シヌクレイン凝集体が関連する疾患、タウタンパク質凝集体が関連する疾患、及び／又はアミロイド β が関連する疾患を高精度に診断することができる。

[0103] 本発明の一実施形態は、脳内蓄積物質が関連する疾患の治療又は予防のための医薬であって、上記診断キットで得られる脳内蓄積物質体の量及び／又は分布に関するデータに基づく投与計画で投与される医薬にも関する。

[0104] <光学イメージング方法>

本発明の光学イメージング方法は、上記本発明の結合剤を投与された被験体の生体脳に脳外から第1の波長の光を照射した後に、該脳から発せられる、第1の波長とは異なる第2の波長の光を検出する工程を含む。

被験体に有効量の結合剤を投与すると、生体脳に移行した結合剤が、生体脳内に存在する α シヌクレイン凝集体に結合する。結合剤を励起させる第1の波長の光を、結合剤を投与された被験体の生体脳に脳外から照射し、脳内の結合剤から発せられる第2の波長の光（例えば蛍光）を検出することにより、 α シヌクレイン凝集体の光学イメージング（画像化）をすることができ

る。

[0105] 被験体としては、哺乳動物が挙げられる。哺乳動物は、例えば、ヒト、ラット、マウス、ウサギ、モルモット、ハムスター、サル、イヌ、フェレット、又はミニブタなどを含む。

[0106] 投与方法は、特に制限されないが、例えば、経口投与や、静脈内投与又は腹腔内投与等の非経口投与がある。好ましくは、静脈内投与又は腹腔内投与である。最も好ましくは、静脈内投与である。投与量は、 0.01 mg/kg ～ 5 mg/kg 、 0.05 mg/kg ～ 3 mg/kg 、又は 0.1 mg/kg ～ 1 mg/kg であることが好ましく、最も好ましくは、 0.1 mg/kg ～ 1 mg/kg である。

[0107] <放射イメージング方法>

本発明の放射イメージング方法は、1個又はそれ以上の原子が該原子の放射性同位体である式(1)で表される化合物、その医薬として許容し得る塩、又はその溶媒和物を含む上記結合剤を投与された被験体の生体脳から発せられる放射線を検出する工程を含む。

被験体に有効量の結合剤を投与すると、生体脳に移行した結合剤が、生体脳内に存在する α シヌクレイン凝集体に結合する。脳内の結合剤から発せられる放射線を検出することにより、 α シヌクレイン凝集体の放射イメージング(画像化)をすることができる。

[0108] 被験体としては、哺乳動物が挙げられる。哺乳動物は、例えば、ヒト、ラット、マウス、ウサギ、モルモット、ハムスター、サル、イヌ、フェレット、又はミニブタなどを含む。好ましくは、哺乳動物は、ヒトである。

[0109] 投与方法は、特に制限されないが、例えば、経口投与や、静脈内投与又は腹腔内投与等の非経口投与がある。好ましくは、静脈内投与又は腹腔内投与である。最も好ましくは、静脈内投与である。投与量は、 5 ng/kg ～ 5 mg/kg であることが好ましく、 5 ng ～ $20\text{ }\mu\text{g/kg}$ であることがより好ましい。投与放射エネルギーは、個体あたり 37 MBq ～ 7.4 GBq であることが好ましく、 370 GBq ～ $3,700\text{ GBq}$ であることがより好まし

い。

[0110] <脳内 α シヌクレイン凝集体が関連する疾患の治療又は予防薬のスクリーニング方法>

本発明の脳内 α シヌクレイン凝集体が関連する疾患の治療又は予防薬のスクリーニング方法（以下、スクリーニング方法ともいう）は、被験体への候補物質の投与前後における、上記<光学イメージング方法>又は上記<放射イメージング方法>のイメージング方法によって検出される光又は放射線の量及び／又は分布の差異に基づいて、候補物質を選抜する工程を有する。

[0111] 脳内 α シヌクレイン凝集体が関連する疾患は、上記<脳内に蓄積する物質が関連する疾患の診断キット>に記載されたものと同様である。

また、被験体や投与方法は、上記<光学イメージング方法>や<放射イメージング方法>に記載されたものと同様である。

[0112] 例えば、候補物質の投与後、結合剤の蛍光等の光や放射線の量（強度）が、候補物質を投与する前のものと比較して減少している場合、候補物質が、該疾患又は症状の治療用化合物として有用であり得る。

また、検出される被験体の光又は放射線の量及び／又は分布を、他の正常な哺乳動物のものと比較し、候補化合物の投与後に投与前よりも正常な哺乳動物のものに近づく場合、該候補化合物が、該疾患又は症状の治療用化合物として有用であり得る。

[0113] <脳内 α シヌクレイン凝集体の蓄積を定量又は判定する方法>

本発明の脳内 α シヌクレイン凝集体の蓄積を定量又は判定する方法は、式（１）で表される化合物、その医薬として許容し得る塩、又はその溶媒和物を含む上記結合剤を投与された被験体の生体脳に脳外から第１の波長の光を照射した後に、該脳から発せられる、第１の波長とは異なる第２の波長の光を検出する工程を含み、該検出した光の量及び／又は分布に基づいて、脳内 α シヌクレイン凝集体の蓄積を定量又は判定する。この方法は、光学イメージングにより、脳内 α シヌクレイン凝集体の蓄積を定量又は判定する方法である。

[0114] 被験体や投与方法は、上記＜光学イメージング方法＞に記載されたものと同様である。

[0115] 検出される被験体の光の量及び／又は分布と、他の正常な哺乳動物のものとの差を求めることで、脳内の α シヌクレイン凝集体の蓄積を定量することや、脳内の α シヌクレイン凝集体の蓄積の有無を判定することができる。

[0116] 他の実施態様において、本発明の脳内 α シヌクレイン凝集体の蓄積を定量又は判定する方法は、1個又はそれ以上の原子が該原子の放射性同位体である式(1)で表される化合物、その医薬として許容し得る塩、又はその溶媒和物を含む上記結合剤を投与された被験体の生体脳から発せられる放射線を検出する工程を含み、該検出した放射線の量及び／又は分布に基づいて、脳内 α シヌクレイン凝集体の蓄積を定量又は判定する。この方法は、放射イメージングにより、脳内 α シヌクレイン凝集体の蓄積を定量又は判定する方法である。

[0117] 被験体や投与方法は、上記＜放射イメージング方法＞に記載されたものと同様である。

[0118] 検出される被験体の光又は放射線の量及び／又は分布と、他の正常な哺乳動物のものとの差を求めることで、脳内の α シヌクレイン凝集体の蓄積を定量することや、脳内の α シヌクレイン凝集体の蓄積の有無を判定することができる。

[0119] <脳内に蓄積する物質の分類及び蓄積を判定する方法>

本発明の脳内に蓄積する物質の分類及び蓄積を判定する方法は、式(1)で表される化合物、その医薬として許容し得る塩、又はその溶媒和物を含む上記結合剤を投与された被験体の生体脳に脳外から第1の波長の光を照射した後に、該脳から発せられる、第1の波長とは異なる第2の波長の光を検出する第1の工程と、2-((1E, 3E)-4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブター-1, 3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール及び1-フルオロ-3-(2-((1E, 3E)-4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブター-1, 3-ジエニル)ベンゾ[d]

チアゾールー6-イルオキシ)プロパンー2-オールから選択される少なくとも一方を、第1の工程と異なる時期に投与された該被験体の生体脳に脳外から第3の波長の光を照射した後に、該脳から発せられる、第3の波長とは異なる第4の波長の光を検出する第2の工程と、を含み、第1の工程において検出した光の量及び／又は分布データと、第2の工程において検出した光の量及び／又は分布データと、に基づいて、脳内に蓄積する物質の分類及び蓄積を判定する。この方法は、光学イメージングにより、脳内に蓄積する物質の分類及び蓄積を判定する方法である。

[0120] 被験体や投与方法は、上記<光学イメージング方法>に記載されたものと同様である。

[0121] α シヌクレイン凝集体への結合選択性が高い結合剤が投与された被験体の脳から発せられる光を検出する第1の工程と、タウタンパク質凝集体への結合選択性が高い上記物質が投与された被験体の脳から発せられる光を検出する第2の工程との両方を含むため、第1の工程の検出結果（検出される光の量及び／又は分布）と第2の工程の検出結果とを比較することで、脳内に蓄積する物質が α シヌクレイン凝集体及び／又はタウタンパク質凝集体であるか否かの分類や蓄積を判定することができる。

[0122] 他の実施態様において、本発明の脳内に蓄積する物質の分類及び蓄積を判定する方法は、1個又はそれ以上の原子が該原子の放射性同位体である式(1)で表される化合物、その医薬として許容し得る塩、又はその溶媒和物を含む上記結合剤を投与された被験体の生体脳から発せられる放射線を検出する第1の工程と、2-((1E, 3E)-4-(6-((1,1)C-メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブター1, 3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾールー6-オール及び1-(1,8)F-フルオロ-3-(2-((1E, 3E)-4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブター1, 3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾールー6-イルオキシ)プロパンー2-オールから選択される少なくとも一方を、第1の工程と異なる時期に投与された該被験体の脳から発せられる放射線を検出する第2の工程と、を含み、第1

の工程において検出した放射線の量及び／又は分布データと、第2の工程において検出した放射線の量及び／又は分布データと、に基づいて、脳内に蓄積する物質の分類及び蓄積を判定する。この方法は、放射イメージングにより、脳内に蓄積する物質の分類及び蓄積を判定する方法である。

[0123] 被験体や投与方法は、上記＜放射イメージング方法＞に記載されたものと同様である。

[0124] α シヌクレイン凝集体への結合選択性が高い結合剤が投与された被験体の脳から発せられる放射線を検出する第1の工程と、タウタンパク質凝集体への結合選択性が高い上記物質が投与された被験体の脳から発せられる放射線を検出する第2の工程との両方を含むため、第1の工程の検出結果（検出される放射線の量及び／又は分布）と第2の工程の検出結果とを比較することで、脳内に蓄積する物質が α シヌクレイン凝集体及び／又はタウタンパク質凝集体であるか否かの分類や蓄積を判定することができる。

[0125] ＜ α シヌクレイン凝集阻害剤＞

本発明の α シヌクレイン凝集阻害剤（以下、凝集阻害剤とも記載する）は、上記式（1）で表される化合物、その医薬として許容し得る塩、又はその溶媒和物を含有する。本発明の α シヌクレイン凝集阻害剤が含有する式（1）で表される化合物、その医薬として許容し得る塩や、その溶媒和物は、上記＜ α シヌクレイン凝集体結合剤＞における式（1）で表される化合物、その医薬として許容し得る塩やその溶媒和物と同様である。

[0126] かかる本発明の α シヌクレイン凝集阻害剤は、後述する実施例に示すように、 α シヌクレイン凝集体の形成を抑制することができる。このため、本発明の α シヌクレイン凝集阻害剤を哺乳動物に投与すると、生体脳に移行した凝集阻害剤が生体脳内に存在する α シヌクレインの凝集を阻害し、哺乳動物の α シヌクレイン凝集体に由来する疾患、例えば、パーキンソン病、レビー小体型認知症（DLB）や、多系統萎縮症（MSA）等のうち α シヌクレイン凝集体に由来する各疾患を、予防又は治療することができる。

[0127] 上記式（1）で表される化合物、その医薬として許容し得る塩、及びその

溶媒和物は、上述のとおり、 α シヌクレイン凝集体への結合選択性が高い。

式(1)で表される化合物、その医薬として許容し得る塩、及びその溶媒和物は、 α シヌクレイン凝集体への結合選択性が高く、 α シヌクレインが凝集する際に α シヌクレイン凝集体に結合することにより、 α シヌクレインの凝集の進行を抑制・阻害することができると推測される。

[0128] 凝集阻害剤の投与対象である哺乳動物としては、例えば、ヒト、ラット、マウス、ウサギ、モルモット、ハムスター、サル、イヌ、フェレット、又はミニブタなどが挙げられる。

[0129] 凝集阻害剤の投与方法は、特に制限されないが、例えば、経口投与や、静脈内投与又は腹腔内投与等の非経口投与がある。 α シヌクレイン凝集体が存在する局所（脳）への直接投与でもよい。好ましくは、静脈内投与又は腹腔内投与である。最も好ましくは、静脈内投与である。投与量は、 $0.01 \text{ mg/kg} \sim 5 \text{ mg/kg}$ 、 $0.05 \text{ mg/kg} \sim 3 \text{ mg/kg}$ 、又は $0.1 \text{ mg/kg} \sim 1 \text{ mg/kg}$ であることが好ましく、最も好ましくは、 $0.1 \text{ mg/kg} \sim 1 \text{ mg/kg}$ である。

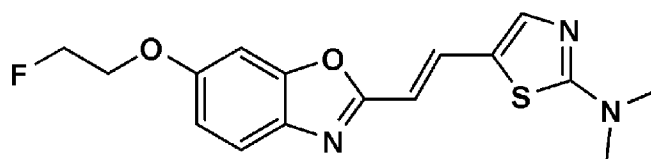
実施例

[0130] 以下、本発明を実施例によりさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

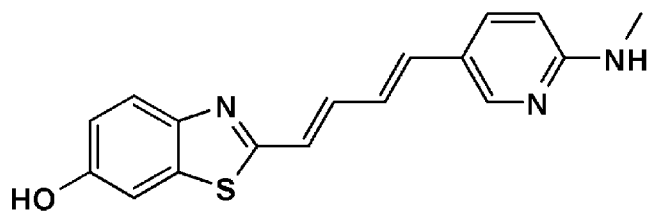
以下の化合物を用いた。

[化32]

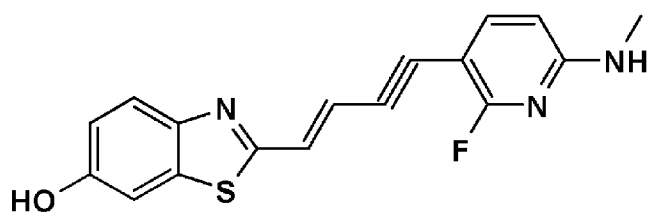
BF-227



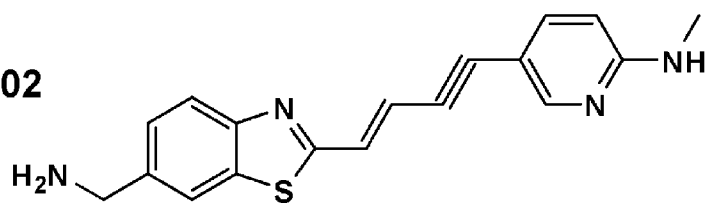
PBB3



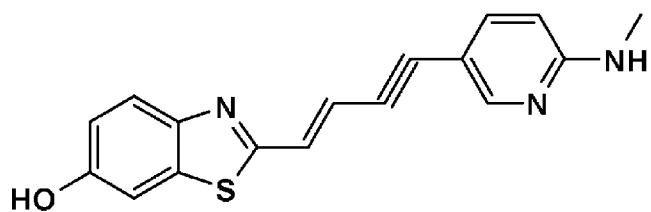
C05-01



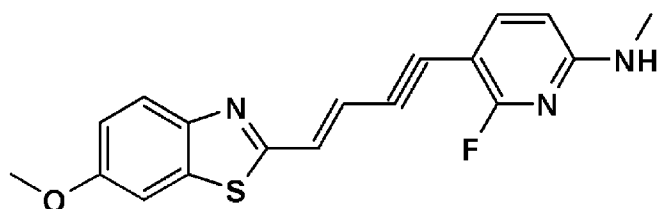
C05-02



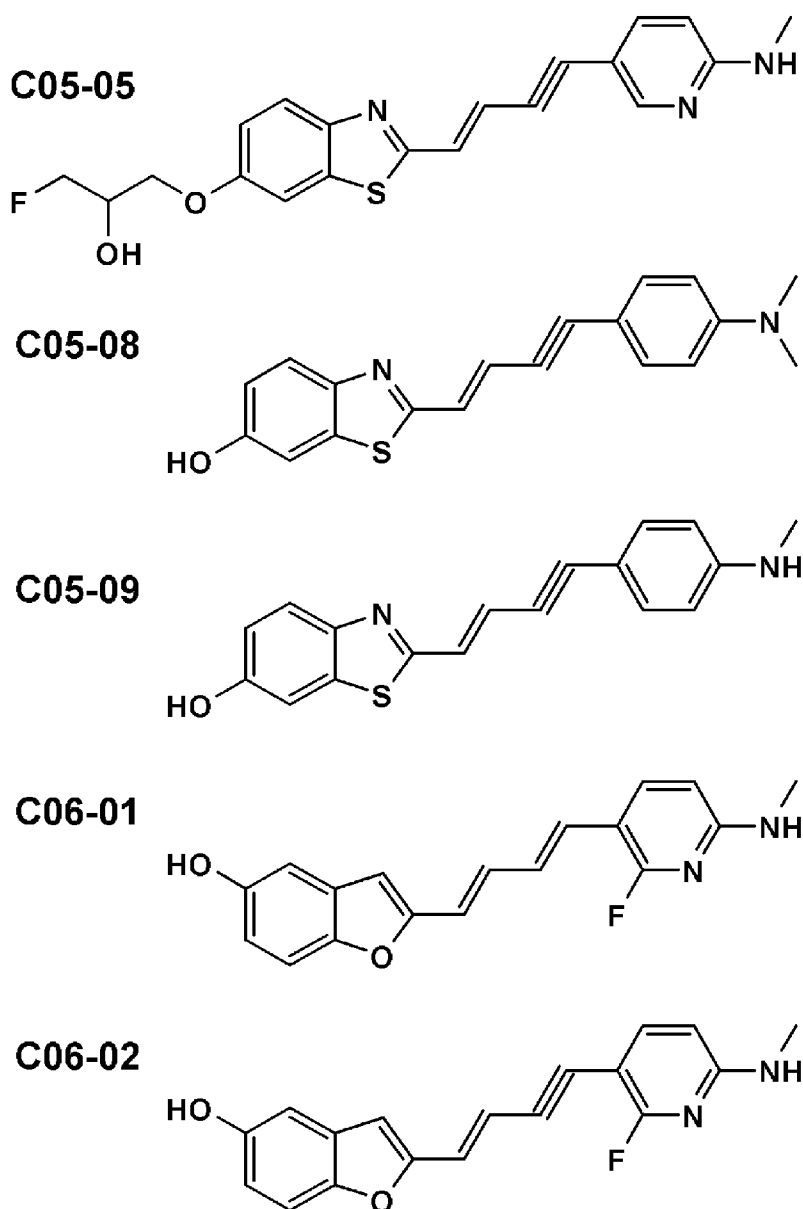
C05-03



C05-04



[化33]



[0131] (BF-227の準備)

BF-227 (2-((2-([2-ジメチルアミノチアゾール-5-イル]エテニル)-6-(2-[フルオロ]エトキシ)ベンゾオキサゾール)は、ナード研究所製のカatalog番号NP039-0である。

[0132] (PBB3の合成)

PBB3 ((2-((1E, 3E)-4-(6-(メチルアミノ)ピリジ

ン-3-イル) ブター-1, 3-ジエニル) ベンゾ [d] チアゾール-6-オール) は、特許文献1の合成実施例3に記載された方法により合成した。

[0133] (C05-01の合成)

C05-01 ((E)-2-(4-(2-フルオロ-6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブター-1-エン-3-イニル)ベンゾ [d] チアゾール-6-オール) は、特許文献1の合成実施例23に記載された方法により合成した。

[0134] (C05-02の合成)

C05-02 ((E)-5-(4-(6-(アミノメチル)ベンゾ [d] チアゾール-2-イル)ブター-3-エン-1-イニル)-N-メチルピリジン-2-アミン) は、特許文献1の合成実施例11に記載された方法により合成した。

[0135] (C05-03の合成)

C05-03 ((E)-2-(4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブター-1-エン-3-イニル)ベンゾ [d] チアゾール-6-オール) は、特許文献1の合成実施例10に記載された方法により合成した。

[0136] (C05-05の合成)

C05-05 ((E)-1-フルオロ-3-(2-(4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブター-1-エン-3-イニル)ベンゾ [d] チアゾール-6-イルオキシ)プロパン-2-オール)、特許文献1の合成実施例21に記載された方法により合成した。

[0137] (C05-08の合成)

C05-08 ((E)-2-(4-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)ブター-1-エン-3-イニル)ベンゾ [d] チアゾール-6-オール) は、特許文献1の合成実施例6に記載された方法により合成した。

[0138] (C05-09の合成)

C05-09 ((E)-2-(4-(4-(メチルアミノ)フェニル)ブター-1-エン-3-イニル)ベンゾ [d] チアゾール-6-オール) は、

特許文献 1 の合成実施例 7 に記載された方法により合成した。

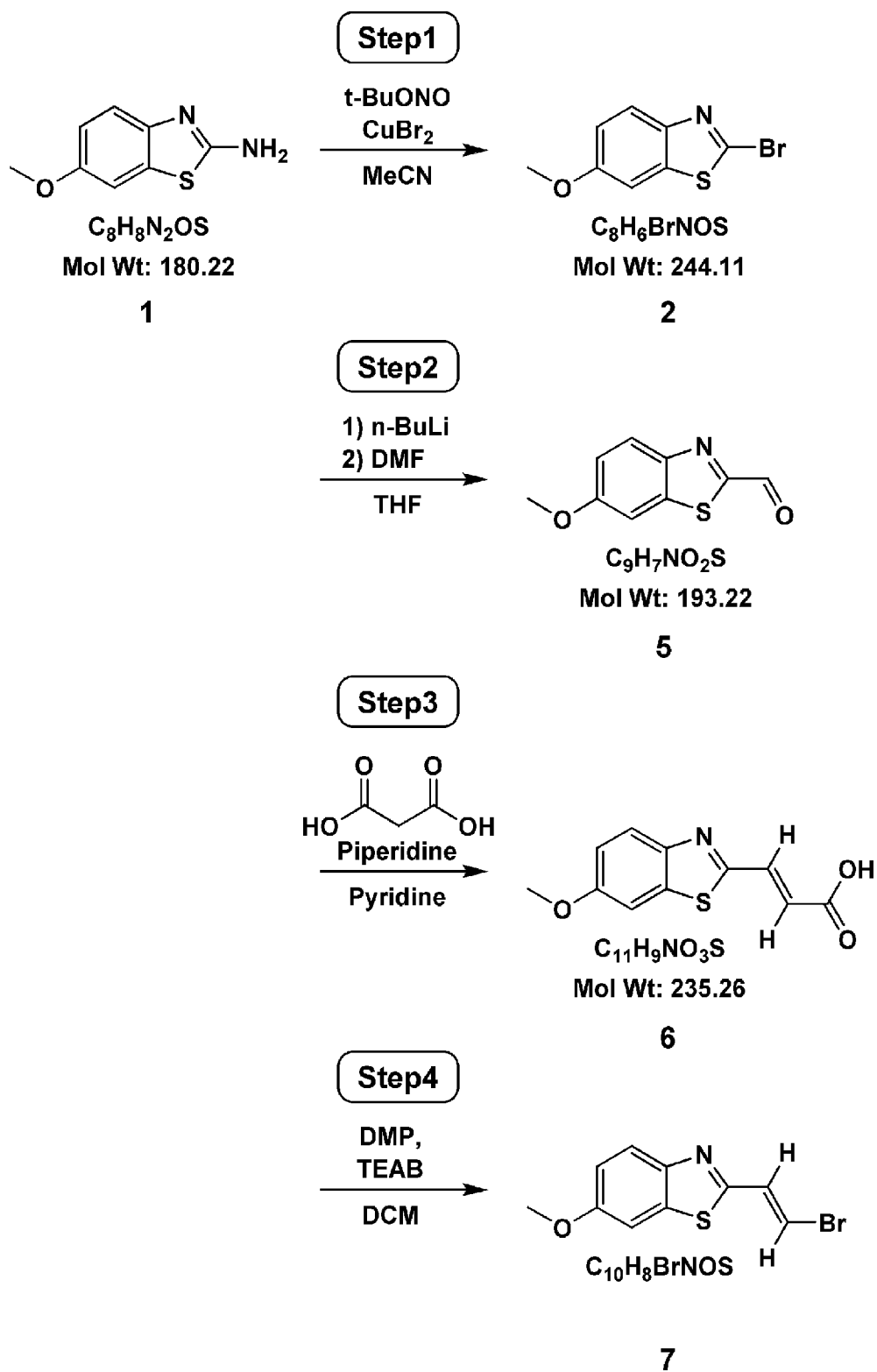
[0139] (C 0 6 - 0 1 の合成)

C 0 6 - 0 1 (2 - ((1 E, 3 E) - 4 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) ブター 1, 3 - ジエニル) ベンゾフラン - 5 - オールは、特許文献 1 の合成実施例 2 4 に記載された方法により合成した。

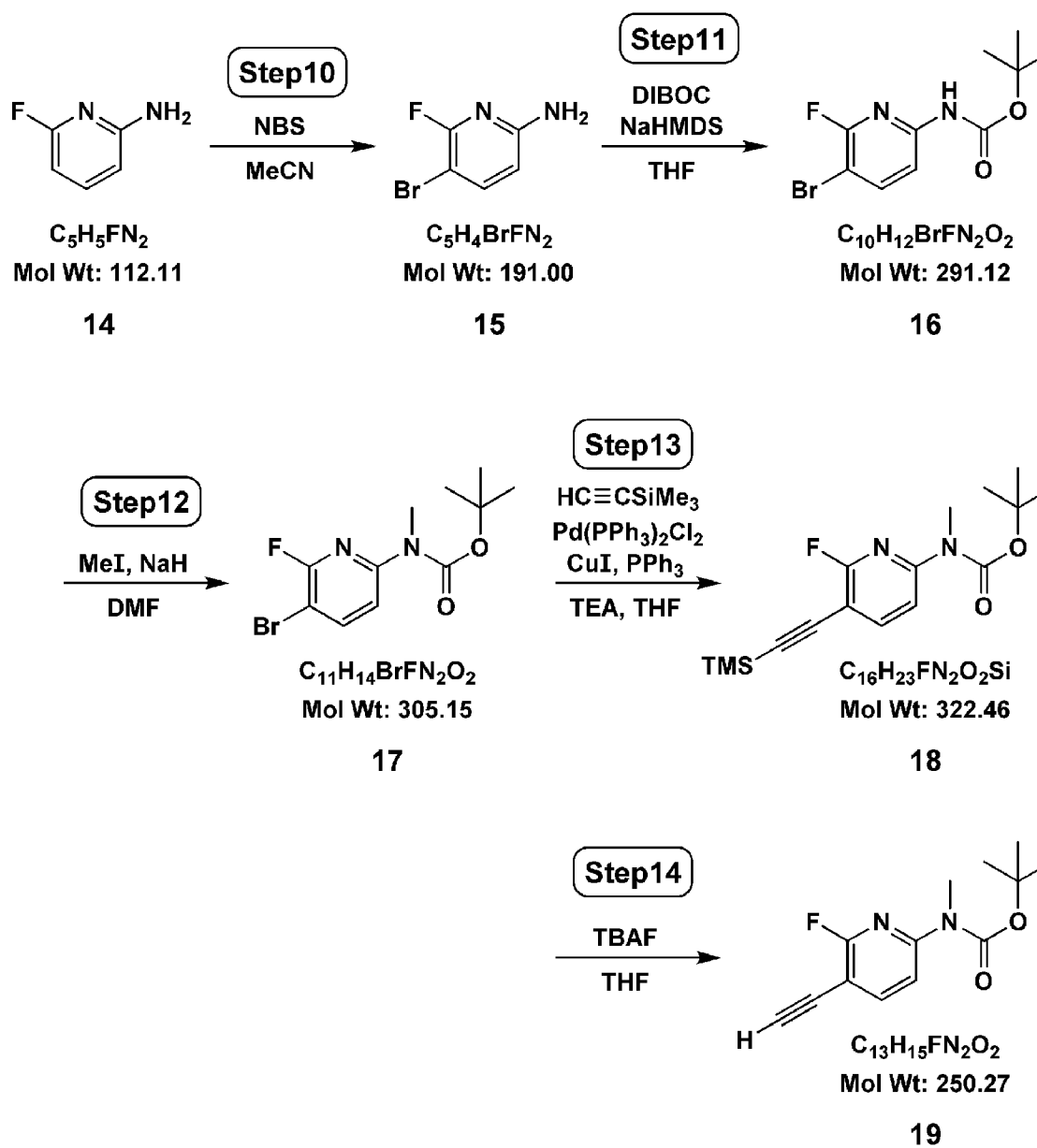
[0140] (C 0 5 - 0 4 の合成)

以下のスキームにより、C 0 5 - 0 4 (T M 2) を合成した。

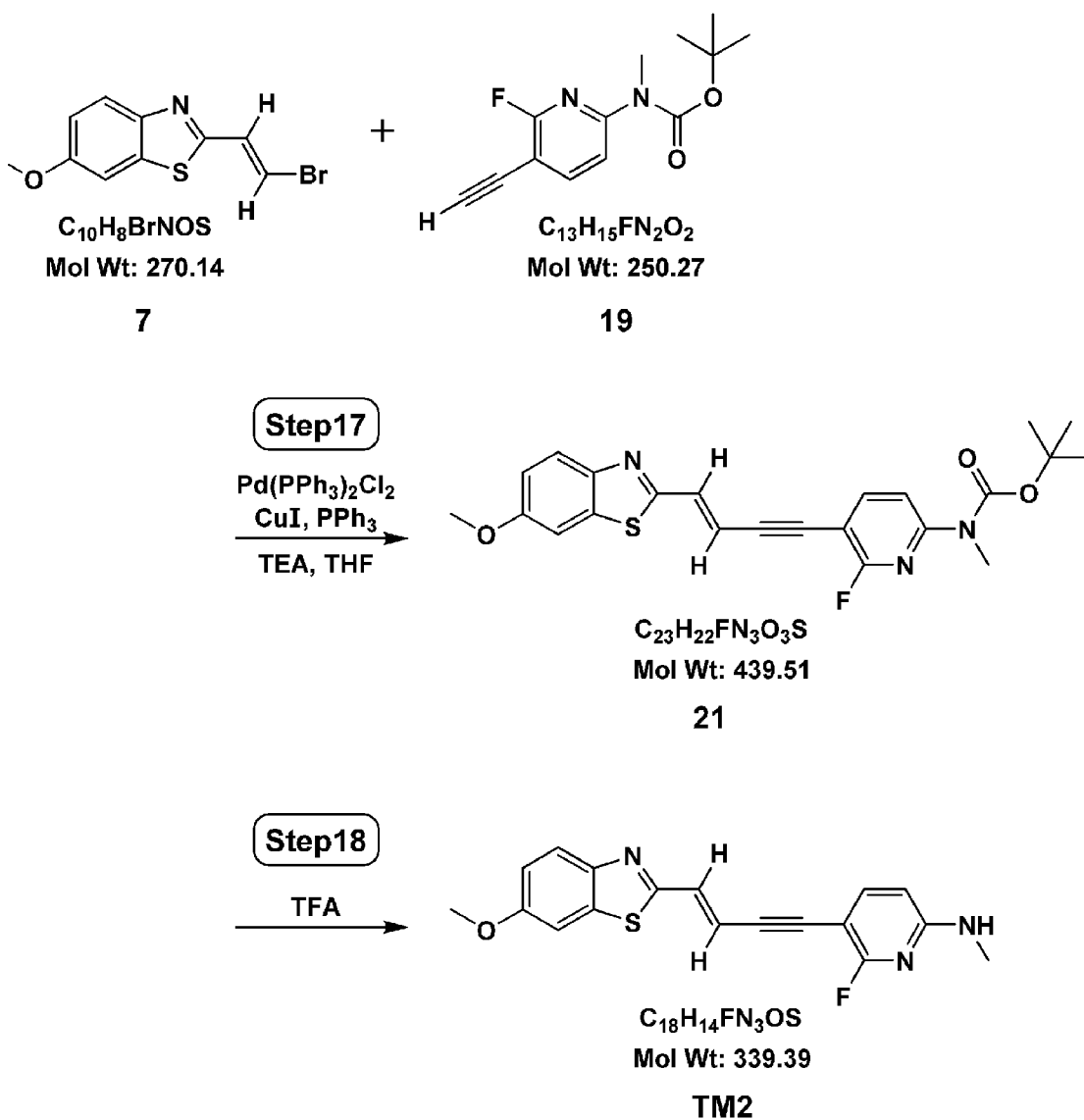
[化34]



[化35]



[化36]



[0141] (Step 1)

アセトニトリル (MeCN) 中で、化合物 1 (5.01 g、東京化成工業製) を、亜硝酸-tert-ブチル (t-BuONO) 及び CuBr₂ と反応させて、黄色油状物の化合物 2 (収量 5.94 g、収率 87.5%) を得た。なお、得られた化合物 2 は保管中に固化した。

[0142] (Step 2)

テトラヒドロフラン (THF) 中で、化合物 2 (5.93 g) を、n-ブチルリチウム (n-BuLi) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (DMF

）とこの順に反応させて、淡黄色固体の化合物 5（収量 3.78 g、収率 80.5%）を得た。

[0143] (Step 3)

ピリジン中で、化合物 5（3.78 g）を、マロン酸及びピペリジンと反応させて、黄土色固体の化合物 6（収量 3.71 g、収率 80.6%）を得た。

[0144] (Step 4)

ジクロロメタン（DCM）中で、化合物 6（4.00 g）を、Dess-Martin ペルヨージナン（DMP）及び臭化テトラエチルアンモニウム（TEAB）と反応させて、黄色固体の化合物 7（収量 1.85 g、収率 40.3%）を得た。

[0145] (Step 10)

アセトニトリル（MeCN）中で、化合物 14（5.00 g、Combi-Blocks 製）を、N-ブロモスクシンイミド（MBS）と反応させて、淡桃色固体の化合物 15（収量 6.80 g、79.8%）を得た。

[0146] (Step 11)

テトラヒドロフラン（THF）中で、化合物 15（6.80 g）を、二炭酸ジ-tert-ブチル（DIBOC）及びヘキサメチルジシラザンナトリウム（NaHMDS）と反応させて、黄色油状物の化合物 16（収量 2.42 g、収率 23.3%）を得た。

[0147] (Step 12)

N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）中で、化合物 16（2.75 g）を、ヨウ化メチル（MeI）及び水素化ナトリウム（NaH）と反応させて、無色油状物の化合物 17（収量 2.82 g、収率 97.8%）を得た。

[0148] (Step 13)

トリエチルアミン（TEA）とテトラヒドロフラン（THF）の混合液中で、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド（Pd(PPh₃)₂Cl₂）、ヨウ化銅（CuI）、トリフェニルホスフィン（PP

h₃) の存在下で、化合物 17 (2.81 g) を、トリメチルシリルアセチレンと反応させて、無色油状物の化合物 18 (収量 2.50 g、収率 84.2%) を得た。なお、得られた化合物 18 は保管中に固化した。

[0149] (Step 14)

テトラヒドロフラン (THF) 中で、化合物 18 (2.49 g) を、フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (TBAF) と反応させて、微褐色油状物の化合物 19 (収量 1.85 g、収率 95.7%) を得た。

[0150] (Step 17)

トリエチルアミン (TEA) とテトラヒドロフラン (THF) の混合液中で、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (Pd(PPh₃)₂Cl₂)、ヨウ化銅 (CuI)、トリフェニルホスフィン (PPh₃) の存在下で、化合物 7 (213.0 mg) と化合物 19 (261.8 mg) を反応させて、淡黄色固体の化合物 21 (収量 256.3 mg、収率 74.0%) を得た。

[0151] (Step 18)

化合物 21 (245.3 mg) を、トリフルオロ酢酸 (TFA) と反応させて、黄色固体の C05-O4 (TM2) (収量 174.2 mg、収率 92.0%) を得た。なお、トータル収率は 15% であった。得られた C05-O4 の ¹H NMR 及び ESI MS を以下に示す。

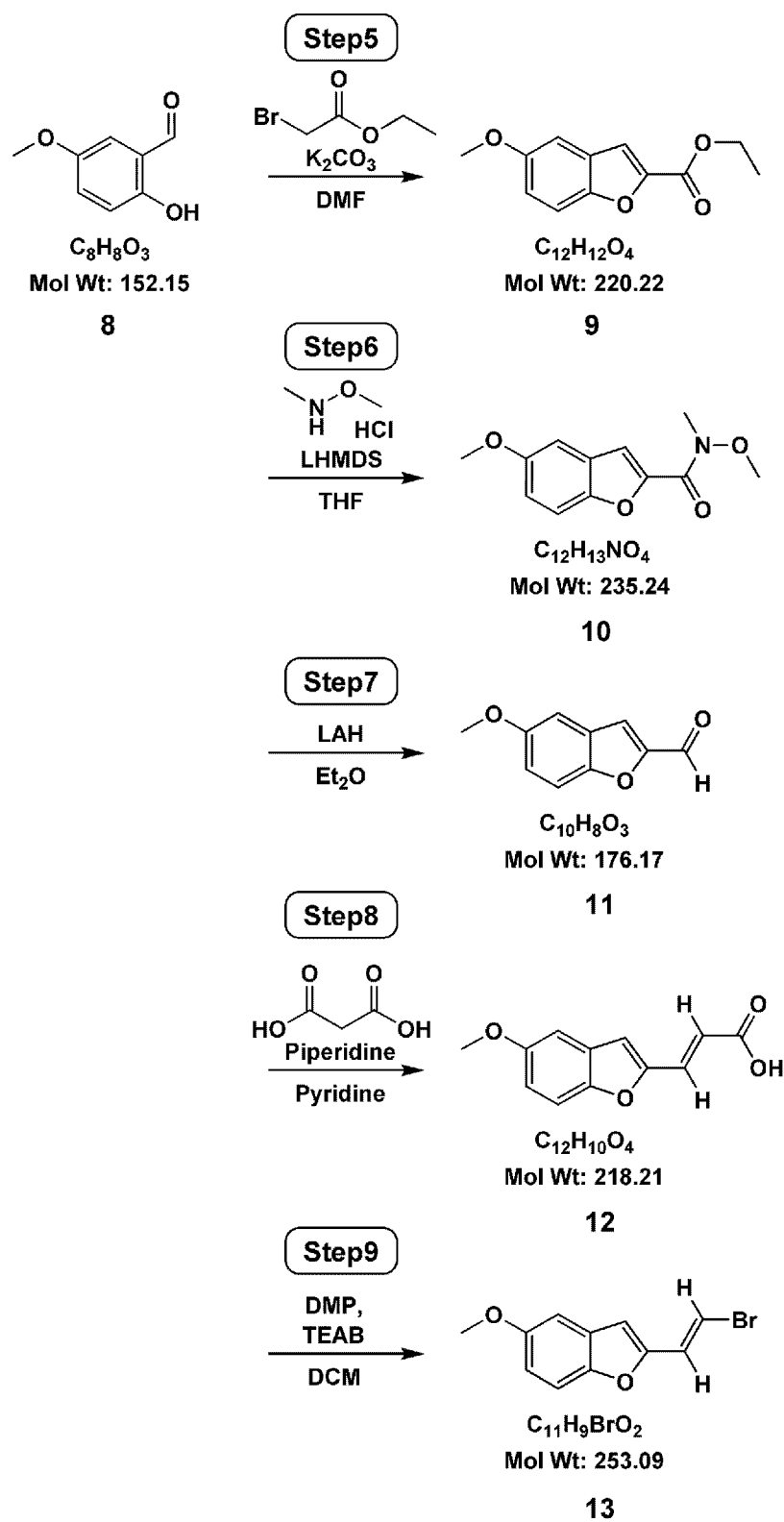
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2.79 (3H, brs), 3.84 (3H, s), 6.40 (1H, m), 6.93 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.12 (1H, m), 7.21 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.58-7.68 (3H, m), 7.87 (1H, m)

ESI MS : m/z found 340.09 (Calcd for C₁₈H₁₄FN₃OS [M+H]⁺ 340.09)

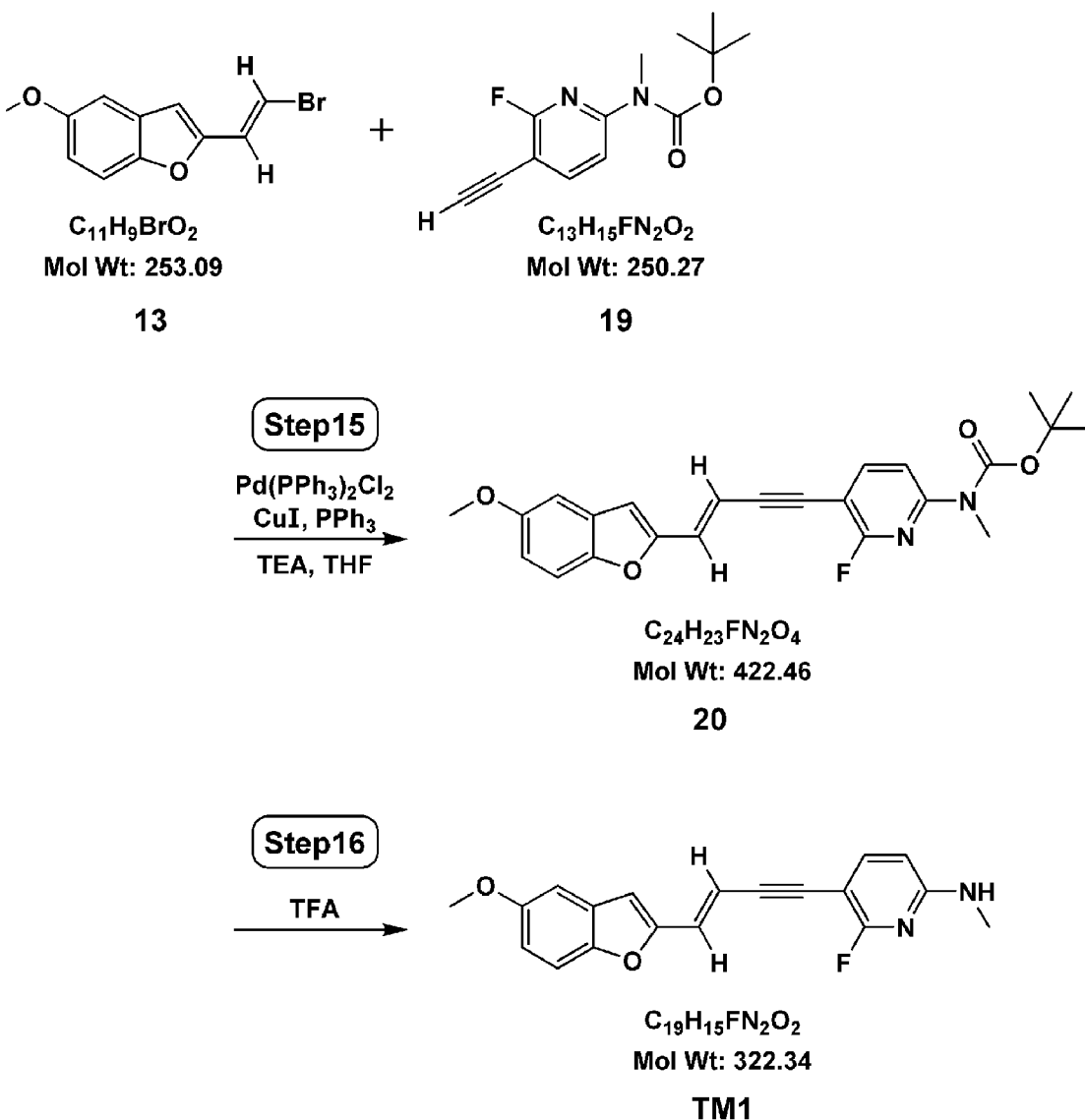
[0152] (C06-O3 の合成)

以下のスキームにより、C06-O3 (TM1) を合成した。

[化37]



[化38]



[0153] (Step 5)

N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) 中で、化合物 8 (24.95 g、東京化成工業製) を、ブromo酢酸エチル及び K_2CO_3 と反応させて、白色固体の化合物 9 (収量 26.07 g、収率 72.2%) を得た。

[0154] (Step 6)

テトラヒドロフラン (THF) 中で、化合物 9 (5.72 g) を、N-メトキシ-N-メチルアミン塩酸塩及びリチウムビス (トリメチルシリル) アミド (LHMDS) と反応させて、褐色油状物の化合物 10 (収量 5.68

g、収率93.0%)を得た。

[0155] (Step 7)

ジエチルエーテル (Et_2O) 中で、化合物10 (5.68 g) を、水素化リチウムアルミニウム (LAH) と反応させて、黄色固体の化合物11 (収量3.80 g、収率89.3%) を得た。

[0156] (Step 8)

ピリジン中で、化合物11 (3.69 g) を、マロン酸及びピペリジンと反応させて、淡黄色固体の化合物12 (収量4.41 g、収率96.5%) を得た。

[0157] (Step 9)

ジクロロメタン (DCM) 中で、化合物12 (4.40 g) を、Desse-Martinペルヨージナン (DMP) 及び臭化テトラエチルアンモニウム (TEAB) と反応させて、淡黄色固体の化合物13 (収量4.49 g、収率87.9%) を得た。

[0158] (Step 15)

トリエチルアミン (TEA) とテトラヒドロフラン (THF) の混合液中で、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$)、ヨウ化銅 (CuI)、トリフェニルホスフィンの存在下で、化合物13 (596.6 mg) と化合物19 (765.2 mg) を反応させて、淡黄色固体の化合物20 (収量375.5 mg、収率37.7%) を得た。

[0159] (Step 16)

化合物20 (375.5 mg) を、トリフルオロ酢酸 (TFA) と反応させて、黄色固体のC06-O3 (TM1) (収量149.5 mg、収率52.2%) を得た。なお、トータル収率は10%であった。得られたC06-O3の ^1H NMR及びESI MSを以下に示す。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.78 (3H, brs), 3.78 (3H, s), 6.38 (1H, m), 6.51 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.91 (1H, m), 6.95 (1H, s), 6.98 (1H,

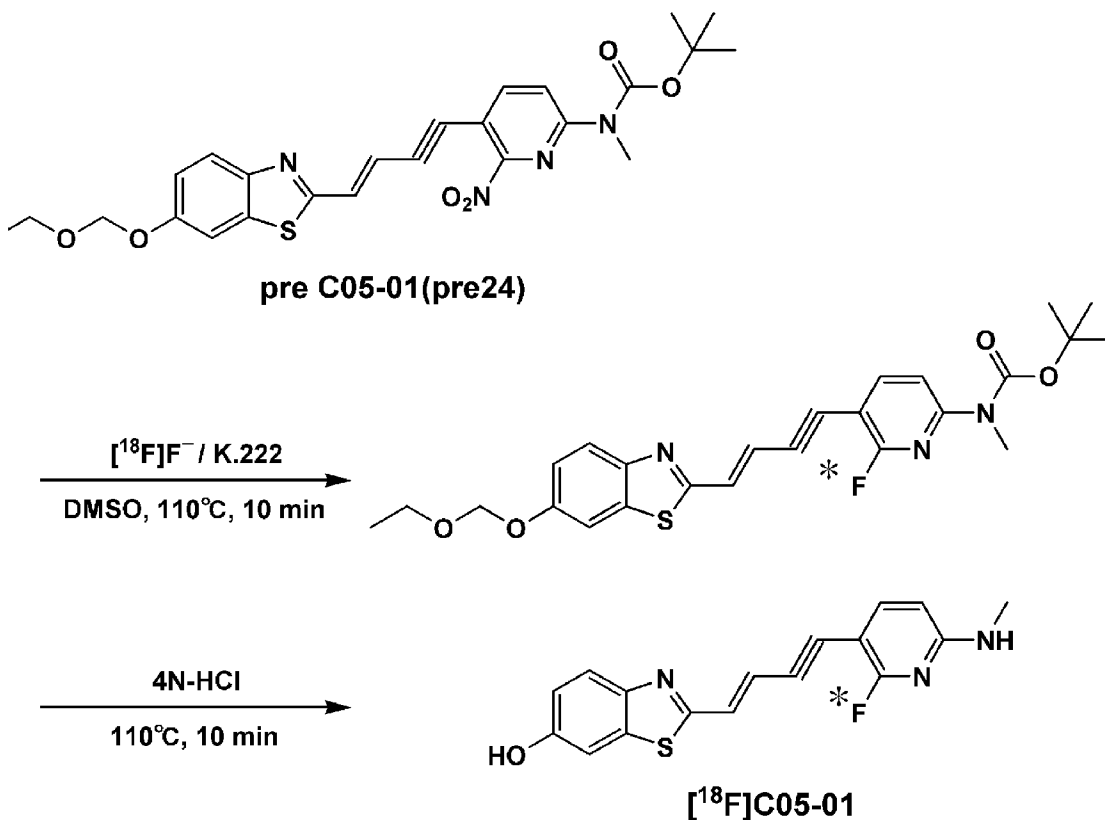
d, $J = 16.0$ Hz), 7.14 (1H, m), 7.44–7.49 (2H, m), 7.59 (1H, m)

ESI MS : m/z found 323.12 (Calcd for $C_{19}H_{15}FN_2O_2$ $[M+H]^+$ 323.12)

[0160] ([^{18}F] C05-01の合成)

以下のスキームにより、[^{18}F] C05-01を合成した。

[化39]



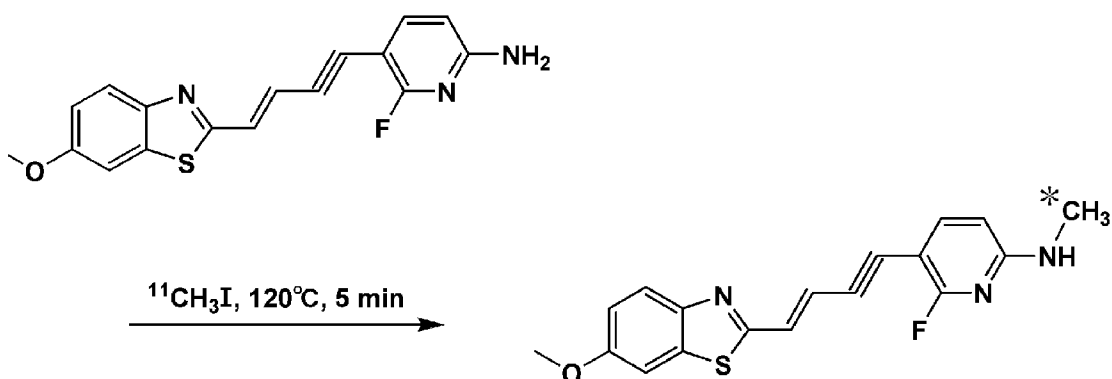
[^{18}F] フッ化物イオンを、K. 222 (Kryptofix 222) (7.5 mg) と炭酸カリウム (2.77 mg) を含む50%アセトニトリル溶液 (0.4 mL) で溶出し、反応容器に導入した後、窒素ガス気流下で加熱し、溶媒を乾固させた。その後、無水アセトニトリル (0.1 mL) を加えて共沸留去し、十分に反応容器内を乾燥させた。以下の反応は遮光下で行った。特許文献1の合成実施例38 (pre24) に記載された方法により合成した tert-butyl (E) - (5 - (4 - (6 - (ethoxymethoxy) benzo[d]thiazol-2-yl) but-3-en-1-yn-1-yl) - 6-nitropyridin-2-yl) (meth

yl) carbamate (pre C05-01) (1 mg) を含む DMSO (300 μ L) 溶液を反応容器に加えた。反応混合液を、110℃にて10分間加熱した。反応容器を冷却後、4 N 塩酸 (0.5 mL) を加え、110℃で10分間加水分解を行った。反応容器を冷却後、1 N 酢酸ナトリウム (2 mL) を加えて攪拌し、HPLC 溶媒 (500 μ L) を加えた。混合液を、HPLC (HPLC: CAPCELL PAK C18 UG 80 10 mm $\times$ 250 mm, アセトニトリル / 50 mM 酢酸アンモニウム = 6 / 4, 4 mL / 分) にて精製した。 [^{18} F] C05-01 に相当する画分を、エタノール (300 μ L) 中、25% アスコルビン酸 (100 μ L) 及び Tween 80 (100 μ L) を含むフラスコに回収し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を、生理食塩水 (2.5 mL, pH 7.4) に溶解し、注射溶液として、 [^{18} F] C05-01 を得た。

[0161] ([^{11} C] C05-04 の合成)

以下のスキームにより、 [^{11} C] C05-04 を合成した。

[化40]



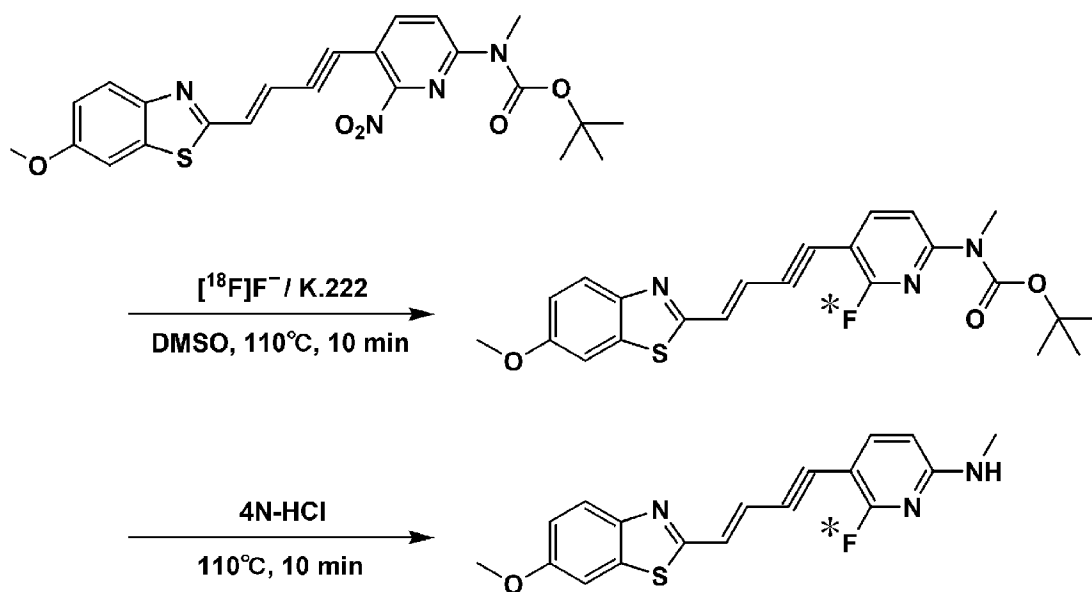
以下の合成は遮光下で行った。ヨード [^{11} C] メタンを、室温で (E) - 6 - f l u o r o - 5 - (4 - (6 - m e t h o x y b e n z o [d] t h i a z o l - 2 - y l) b u t - 3 - e n - 1 - y n - 1 - y l) p y r i d i n e - 2 - a m i n e (pre C05-04-1) (1.5 mg) を含むジメチルスルホキシド (DMSO) (300 μ L) 溶液に加えた。反応混合液を、120℃にて5分間加熱した。反応容器を冷却後、HPLC 溶媒

(500 μ L)を加えた。混合液を、HPLC (HPLC: Waters Atlantis prep T3 10mm $\times$ 150mm, アセトニトリル/50mM酢酸アンモニウム=4/6, 5mL/分)にて精製した。[^{11} C] C05-04に相当する画分を、エタノール(300 μ L)中、25%アスコルビン酸(100 μ L)及びTween 80(75 μ L)を含むフラスコに回収し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を、生理食塩水(3mL, pH 7.4)に溶解し、注射溶液として、[^{11} C] C05-04を得た。なお、pre C05-04-1は、上記C05-04(TM2)の合成と類似の方法により合成した。

[0162] ([^{18} F] C05-04の合成)

以下のスキームにより、[^{18} F] C05-04を合成した。

[化41]



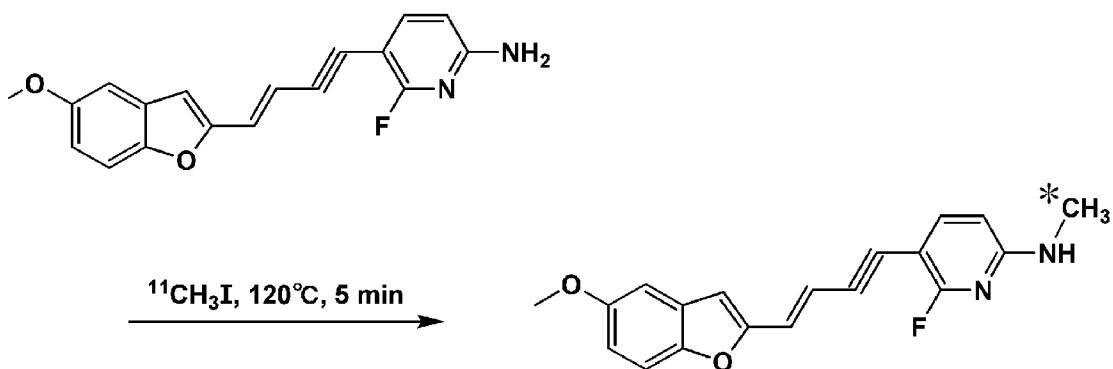
[0163] [^{18} F] フッ化物イオンを、K. 222 (Kryptofix 222) (7.5 mg)と炭酸カリウム(2.77 mg)を含む50%アセトニトリル溶液(0.4 mL)で溶出し、反応容器に導入した後、窒素ガス気流下で加熱し、溶媒を乾固させた。その後、無水アセトニトリル(0.1 mL)を加えて共沸留去し、十分に反応容器内を乾燥させた。以下の反応は遮光下で行った。ter

t-butyl (E) - (5 - (4 - (6-methoxybenzo [d] thiazol-2-yl) but-3-en-1-yn-1-yl) - 6-nitropyridin-2-yl) (methyl) carbamate (pre C05-04-2) (1.5 mg) を含む DMSO (300 μ L) 溶液を反応容器に加えた。反応混合液を、110°C にて10分間加熱した。反応容器を冷却後、4 N 塩酸 (0.3 mL) を加え、110°C で10分間加水分解を行った。反応容器を冷却後、2 N 酢酸ナトリウム (0.6 mL) を加えて攪拌し、HPLC 溶媒 (500 μ L) を加えた。混合液を、HPLC (HPLC: Waters Atlantis prep T3 10 mm $\times$ 150 mm, アセトニトリル / 50 mM 酢酸アンモニウム = 4 / 6, 5 mL / 分) にて精製した。[^{18} F] C05-04 に相当する画分を、エタノール (300 μ L) 中、25% アスコルビン酸 (100 μ L) 及び Tween 80 (75 μ L) を含むフラスコに回収し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を、生理食塩水 (3 mL, pH 7.4) に溶解し、注射溶液として、[^{18} F] C05-04 を得た。なお、pre C05-04-2 は、上記 C05-04 (TM2) の合成と類似の方法により合成した。

[0164] ([^{11} C] C06-03 の合成)

以下のスキームにより、[^{11} C] C06-03 を合成した。

[化42]



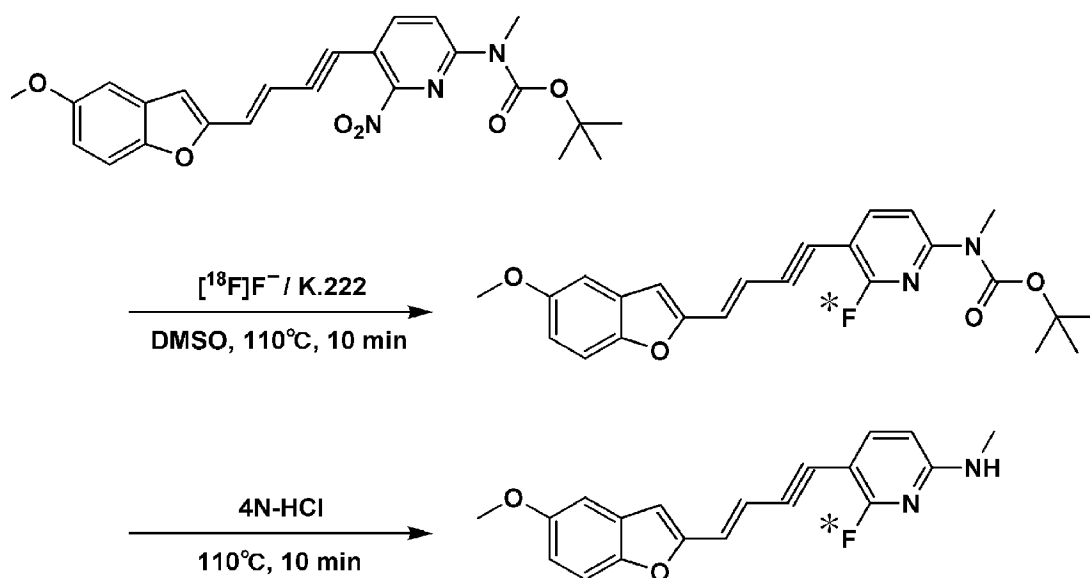
[0165] 以下の合成は遮光下で行った。ヨード [^{11} C] メタンを、室温で (E) - 6-fluoro-5 - (4 - (5-methoxybenzofuran

-2-yl) but-3-en-1-yn-1-yl) pyridine-2-amine (pre C06-03-1) (1.5 mg) を含むジメチルスルホキシド (DMSO) (300 μ L) 溶液に加えた。反応混合液を、120℃にて5分間加熱した。反応容器を冷却後、HPLC溶媒 (500 μ L) を加えた。混合液を、HPLC (HPLC: Waters Atlantis prep T3 10mm $\times$ 150mm, アセトニトリル/50mM酢酸アンモニウム=4/6, 5mL/分) にて精製した。 [^{11} C] C06-03 に相当する画分を、エタノール (300 μ L) 中、25%アスコルビン酸 (100 μ L) 及びTween 80 (75 μ L) を含むフラスコに回収し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を、生理食塩水 (3mL, pH 7.4) に溶解し、注射溶液として、 [^{11} C] C06-03を得た。なお、pre C06-03-1は、上記C06-03 (TM1) の合成と類似の方法により合成した。

[0166] ([^{18} F] C06-03の合成)

以下のスキームにより、 [^{18} F] C06-03を合成した。

[化43]



[0167] [^{18} F] フッ化物イオンを、K. 222 (Kryptofix 222) (7.5 mg) と炭酸カリウム (2.77 mg) を含む50%アセトニトリル溶液 (0.4

mL)で溶出し、反応容器に導入した後、窒素ガス気流下で加熱し、溶媒を乾固させた。その後、無水アセトニトリル(0.1 mL)を加えて共沸留去し、十分に反応容器内を乾燥させた。以下の反応は遮光下で行った。tert-butyl (E)-(5-(4-(5-methoxybenzofuran-2-yl)but-3-en-1-yn-1-yl)-6-nitropyridin-2-yl)(methyl)carbamate (pre C06-03-2) (1.5 mg)を含むDMSO (300 μ L)溶液を反応容器に加えた。反応混合液を、110℃にて10分間加熱した。反応容器を冷却後、4 N塩酸(0.3 mL)を加え、110℃で10分間加水分解を行った。反応容器を冷却後、2 N酢酸ナトリウム(0.6 mL)を加えて攪拌し、HPLC溶媒(500 μ L)を加えた。混合液を、HPLC (HPLC: Waters Atlantis prep T3 10mm $\times$ 150mm, アセトニトリル/50 mM酢酸アンモニウム=4/6, 5 mL/分)にて精製した。 [^{18} F] C06-03に相当する画分を、エタノール(300 μ L)中、25%アスコルビン酸(100 μ L)及びTween 80 (75 μ L)を含むフラスコに回収し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を、生理食塩水(3 mL, pH 7.4)に溶解し、注射溶液として、 [^{18} F] C06-03を得た。なお、C06-03-2は、上記C06-03 (TM1)の合成と類似の方法により合成した。

[0168] <ヒト脳の光学イメージング>

(解剖脳組織)

死後ヒト脳を、レビー小体型認知症(DLB)患者、及び、アルツハイマー病(AD)患者に対して行われた剖検から得た。

凍結DLB組織をクリオスタット(HM560, Carl Zeiss)内で20 μ m厚にスライスした。

また、AD脳組織を10%中性緩衝ホルマリンに固定し、パラフィンブロックに埋め込み、6 μ m厚にスライスした。

[0169] (インビトロ蛍光顕微鏡測定)

D L B 患者脳扁桃体組織の後固定新鮮凍結切片、及び、脱パラフィンした A D 患者脳中前頭回組織のホルマリン固定パラフィン包埋切片を使用した。30 μ M の上記各化合物と脳切片を 50 % エタノール溶液中にて 30 分間室温でインキュベートした。その後切片を 50 % エタノール溶液で 5 分間、超純水で 3 分間、2 回洗浄した。封入剤 (VECTASHIELD H-1000, Vector Laboratories) を用いて切片を封入後、蛍光顕微鏡 (DM4000, Leica) を用いて切片上の病変蓄積領域の画像を取得した。蛍光画像を図 1 (図 1 A 及び図 1 B) に示す。解析ソフトウェア (Image J) を用いて病変領域および病変非形成領域 (バックグラウンド) の蛍光輝度を定量した。結果を図 2 に示す。

[0170] 図 1 及び図 2 に示すように、上記式 (1) で表される化合物である C05-01、C05-02、C05-03、C05-04、C05-05、C05-08、C05-09 及び C06-02 は、PBB3 以上の強度で D L B の患者脳で形成される α シヌクレイン凝集体に結合していることが確認された。また、これら上記式 (1) で表される化合物の α シヌクレイン凝集体への結合性は、A D の患者脳で形成されるタウやアミロイド β の凝集体への結合よりも強いことが確認された。なお、M S A 患者脳についても、上記 D L B 患者脳と同様にしてインビトロ蛍光顕微鏡測定を行ったところ、同様の結果を得た。

[0171] また、これら上記式 (1) で表される化合物は、ブタジエン結合を有する化合物である C06-01 よりも、A D 患者脳で形成される凝集体に比して α シヌクレイン凝集体への選択性が高いことが確認された。なお、シヌクレイン病変の P E T プローブとして報告されている B F-227 は、主として A D のアミロイド β 凝集体に結合し、 α シヌクレイン凝集体への結合は、上記式 (1) で表される化合物に比して弱いことが確認された。

[0172] <マウス脳の光学イメージング>

(α シヌクレイン線維接種マウスモデル作成)

まず、マウス α シヌクレインをリコンビナントタンパク質として大腸菌で

発現させて抽出し、試験管内でインキュベートして、不溶性の α シヌクレイン凝集体を形成した。

そして、この α シヌクレイン凝集体をマウスの線条体に接種したところ、神経回路を経路として α シヌクレインの凝集体が周囲の領域に伝播し、数か月後には大脳新皮質で α シヌクレイン病変が観察された。

なお、この α シヌクレイン凝集体のマウスの線条体への接種は、以下の方法で行った。まず、1. 5% (v/v) イソフルランで麻酔した9週齢のC57BL/6オスマウスの頭部の毛を取り除き、頭皮をイソジンで消毒後、キシロカインを塗り、頭皮に切れ込みを入れて頭蓋を露出させた。そして、Bregma 0.05 mm, Lateral 2 mmの位置の頭蓋にドリルで穴を開け、ガラスピペットを用いて2 μ mの深さ位置に α シヌクレイン線維溶液（マウス α シヌクレイン線維4 mg/ml in saline）3 μ lを注入した後、頭皮を戻して縫合した。

[0173] （インビトロ蛍光顕微鏡測定）

この α シヌクレイン線維接種マウスの脳を摘出し、切片を作製して蛍光染色で解析した。具体的には、 α シヌクレイン線維接種マウス脳切片と30 μ Mの化合物を20%エタノール溶液中にて30分間室温でインキュベートした。その後切片を20%エタノール溶液で5分間、超純水で3分間、2回洗浄した。封入剤（VECTASHIELD H-1000）を用いて切片を封入後、蛍光顕微鏡（DM4000）を用いて切片上の α シヌクレイン凝集体蓄積領域の画像を取得した。同一切片をリン酸緩衝液を用いて洗浄後、抗原性賦活化のためにオートクレーブで処理した。抗リン酸化 α シヌクレインモノクローナル抗体（pS129, abcam, ab59264）（1:1000）による免疫組織化学染色を行い、封入剤（VECTASHIELD H-1000）を用いて切片を封入後、蛍光顕微鏡（DM4000）を用いて上記と同一領域の画像を取得した。結果を図3に示す。図3において、右側が抗リン酸化 α シヌクレイン抗体染色、左側がC05-05蛍光染色である。

図3の結果から、リン酸化 α シヌクレインからなる病変に、上記式(1)で表される化合物であるC05-O5が結合することが分かる。

[0174] (インビボ二光子レーザースキニング蛍光顕微鏡検査)

α シヌクレイン線維溶液注入6週間以降のモデルマウスを1.5% (v/v) イソフルランで麻酔し、Seylaz-Tomita法 (Tomita et al., J Cereb Blood Flow Metab 25, 858-67, 2005) に従い頭蓋窓を設置した。頭蓋窓設置から2週間以降のマウスを1.5% (v/v) イソフルランで麻酔し、C05-O5又はPBB3を0.05%含むDMSO/生理食塩水=1:1溶液50 μ lを尾静脈投与した。C05-O5投与90分後、あるいはPBB3投与30分後にマウスを二光子レーザー蛍光顕微鏡下に固定し、スルホローダミン101を5mM含む生理食塩水溶液100 μ lを腹腔内投与した後、励起波長900nmにて生体二光子蛍光イメージングを行った。C05-O5およびPBB3に対する検出波長を500~550nm、スルホローダミン101に対する検出波長を573~648nmとした。結果を図4に示す。

図4の結果から、式(1)で表される化合物であるC05-O5を静注すると、該化合物が生体の脳内においてはニューロン内に移行して、個々の α シヌクレイン病変に結合する様子が生体二光子レーザー蛍光顕微鏡で観察された。したがって、病変の密度や総数が少なく、PETで検出困難な場合でも、生体蛍光イメージングにより病変を検出可能であると言える。一方、PBB3を静注して観察を行っても病変は検出されず、式(1)で表される化合物であるC05-O5の方がPBB3よりも病変検出のコントラストが高いことが確認された。

[0175] <インビボPET (ポジトロン断層撮影法) イメージング>

PETスキャンは、0.851mm厚で(中心間)95枚のスライス、19.0cm体軸方向視野(FOV)、および7.6cm断面内FOVを提供する、micro PET Focus 220動物スキャナー (Siemens Medical Solutions) を用いて行った。スキャン

前に、C57BL/6マウスを、1.5% (v/v) イソフルランで麻酔した。エミッションスキャンは、 $[^{18}\text{F}]$ C05-01 (C05-01をポジトロン放出核種で標識した化合物) (24.3 ± 0.7 MBq) の静脈内注射直後に、90分間、3Dリストモード、エネルギーウィンドウ350-750 keVで行った。放射性化合物の注射およびスキャンは、該化合物の光ラセミ化を避けるように薄暗下で行った。全てのリストモードデータを、3Dサイノグラムにソートし、その後、Fourier-rebinningにより2Dサイノグラムに変換した (フレーム: $10 \times 1, 6 \times 5, 5 \times 10$ 分)。放射性化合物の注射後、30~60分、および60~90分間での加算イメージを、最大事後確率推定法による再構成 (maximum a posteriori reconstruction) により得た。また、ダイナミックイメージを、0.5-mmハニングフィルターを用いて、フィルター補正逆投影法により再構成した。関心体積 (Volume of interest (VOI)) をMRIテンプレートを参照して、線条体および中脳に、PMODイメージ分析ソフトウェア (PMOD Technologies) を用いて設定した。結果を図5及び図6に示す。

[0176] 上記式 (1) で表される化合物であるC05-01をポジトロン放出核種で標識し、正常マウスに静注してPETスキャンを実施した結果、図5及び図6に示すように、適切な脳移行性や脳からのクリアランス速度を有し、PETで生体脳中の α シヌクレイン凝集体をイメージング (画像化) するプローブとして良好な特性を示すことが確認された。なお、図5は $[^{18}\text{F}]$ C05-01静注後1-30分における、正常マウス脳の冠状断2断面および正中矢状断1断面の画像で、標準脳MRI画像に重ね合わせて表示している。また、図6は線条体および中脳における、 $[^{18}\text{F}]$ C05-01静注後の時間-放射能曲線である。

[0177] <マウス脳の光学イメージング>

(エキソビボイメージング)

上記「(α シヌクレイン線維接種マウスモデル作成)」と同様にした α シ

ヌクレイン線維溶液注入6週間以降のモデルマウスを、1.5% (v/v) イソフルランで麻酔し、C05-05 (1.66 mg/kg)、又は、BF-227 (1.66 mg/kg) を腹腔内投与した。

C05-05投与90分後、およびBF-227投与120分後に、脳を採取して凍結し、クリオスタット (HM560) 内で20 μ m厚の凍結切片を作成した。封入剤 (VECTASHIELD H-1000) を用いて切片を封入後、蛍光顕微鏡 (DM4000) を用いて切片上の α シヌクレイン凝集体蓄積領域の画像を取得した。

また、同一切片を、4%パラホルムアルデヒドを含むリン酸緩衝液に一晩浸漬し固定した。固定後の脳を流水で洗浄後、抗原性賦活化のためにオートクレーブで処理した。抗リン酸化 α シヌクレインモノクローナル抗体 (pS129, abcam, ab59264) (1:1000) による免疫組織化学染色を行い、封入剤 (VECTASHIELD H-1000) を用いて切片を封入後、蛍光顕微鏡 (DM4000) を用いて上記と同一領域の画像を取得した。結果を図7に示す。図7(a)はC05-05を投与した場合の画像であり、図7(b)はBF-227を投与した場合の画像である。

図7の結果から、 α シヌクレイン線維接種マウスにC05-05を静注すると、該化合物が脳内ひいてはニューロン内に移行して、個々の α シヌクレイン病変に結合する様子がエキソビボイメージングにより観察された。一方、BF-227を静注して観察を行っても病変は検出されず、式(1)で表される化合物であるC05-05の方がBF-227よりも病変検出のコントラストが高いことが確認された。

[0178] <インビボPET (ポジトロン断層撮影法) イメージング>

PETスキャンは、0.851 mm厚で (中心間) 95枚のスライス、19.0 cm体軸方向視野 (FOV)、および7.6 cm断面内FOVを提供する、micro PET Focus 220動物スキャナー (Siemens Medical Solutions) を用いて行った。スキャン

前に、 α シヌクレイン線維接種マウスおよび生理食塩水注入マウス（対照）を、1.5%（v/v）イソフルランで麻酔した。エミッションスキャンは、 $[^{18}\text{F}] \text{C05-05}$ （ C05-05 をポジトロン放出核種で標識した化合物）（ $30.8 \pm 0.4 \text{ MBq}$ ）の静脈内注射直後に120分間、3Dリストモード、エネルギーウィンドウ350–750 keVで行った。放射性化合物の注射およびスキャンは、該化合物の光ラセミ化を避けるように薄暗下で行った。全てのリストモードデータを、3Dサイノグラムにソートし、その後、Fourier-rebinningにより2Dサイノグラムに変換した（フレーム：10×1, 6×5, 5×10分）。放射性化合物の注射後、0–30分、30–60分、60–90分、および90–120分間での加算イメージを、最大事後確率推定法による再構成（maximum a posteriori reconstruction）により得た。また、ダイナミックイメージを、0.5-mmハニングフィルターを用いて、フィルター補正逆投影法により再構成した。関心体積（Volume of interest（VOI））を、MRIテンプレートを参照して、線条体および小脳に、PMODイメージ分析ソフトウェア（PMOD Technologies）を用いて設定した。

結果を図8～12に示す。図8（a）は $[^{18}\text{F}] \text{C05-05}$ 静注後60～90分における、 α シヌクレイン線維溶液注入モデルマウスの場合の結果であり、図8（b）は生理食塩水注入マウスの場合の結果であり、それぞれ上段が線条体を含む脳の冠状断面、下段が小脳を含む脳の冠状断面の画像で、標準脳MRI画像に重ね合わせて表示している。また、図9は線条体における $[^{18}\text{F}] \text{C05-05}$ 静注後の時間－放射能曲線であり、図10は小脳における $[^{18}\text{F}] \text{C05-05}$ 静注後の時間－放射能曲線である。図11は $[^{18}\text{F}] \text{C05-05}$ 静注後の小脳を対照とした線条体のstandardized uptake value ratio（SUVR）の時間推移を示す図である。図12は90～120分におけるSUVRの平均の α シヌクレイン線維溶液注入モデルマウスと生理食塩水注入マウスでの比較である

($n=4$, $**p<0.005$ by Student's *t*-test, $\text{mean} \pm \text{SEM}$)。

[0179] 上記式(1)で表される化合物であるC05-05をポジトロン放出核種で標識し、 α シヌクレイン線維溶液注入モデルマウスおよび生理食塩水注入マウス(対照)に静注してPETスキャンを実施したところ、適切な脳移行性や脳からのクリアランス速度を示した。また、 α シヌクレイン線維溶液注入モデルマウスでは、 α シヌクレイン病変を豊富に含む線条体への $[^{18}\text{F}]$ C05-05の明らかな集積が見られ、 $[^{18}\text{F}]$ C05-05はPETで α シヌクレイン凝集体を画像化することが確認された。

[0180] <式(1)で表される化合物による α シヌクレイン凝集阻害効果>

A53T変異型ヒト α シヌクレインをリコンビナントタンパク質として大腸菌で発現させて抽出し、試験管内でインキュベートして、 α シヌクレイン凝集体シードを作成した。 α シヌクレイン凝集体シード $0.02\mu\text{g}$ に、C05-05(DMSO溶解液)を終濃度 $20\mu\text{M}$ 、又は、 $200\mu\text{M}$ で添加し、攪拌した。DMSOのみを添加したものを対照実験とした。これらを $1\text{mg}/\text{mL}$ 濃度のA53T変異型ヒト α シヌクレインモノマー液 $50\mu\text{L}$ と懸濁後、 37°C で1日振とうした。 $10\mu\text{L}$ の懸濁液を $90\mu\text{L}$ の1%サルコシルと混合し、 100Krpm で20分間超遠心し、得られた沈殿を電気泳動後、ゲルのCBB染色を行った。イメージャーを用いてゲルの画像を取得し、解析ソフトウェア(Image J)を用いてバンドの定量を行った。結果を図13及び14に示す。図13は各条件でのサルコシル不溶性画分に含まれる不溶性 α シヌクレイン凝集体(矢印)の観察結果であり、図14は対照実験(DMSO)を100%とした場合の図である。

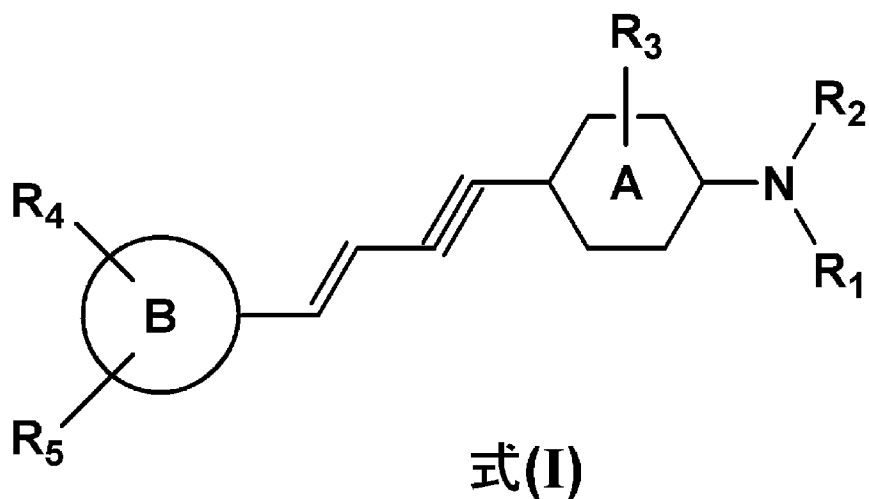
[0181] 図14に示すように、終濃度 $20\mu\text{M}$ のC05-05を α シヌクレイン凝集体シードに添加した場合は、対照実験と比較して不溶性 α シヌクレイン凝集体の形成が約20%減少し、終濃度 $200\mu\text{M}$ のC05-05を添加した場合は、対照実験と比較して約60%の不溶性 α シヌクレイン凝集体の形成が減少したことから、C05-05は α シヌクレイン凝集阻害効果を有する

ことが示された。(ANOVA $F(2, 3) = 51.57$, $p = 0.0048$, $*p < 0.05$ and $**p < 0.005$ by Bonferroni's post hoc test, $\text{mean} \pm \text{SEMs}$)。

請求の範囲

[請求項1] 下記式（I）で表される化合物、その医薬として許容し得る塩、又はその溶媒和物：

[化1]



（式（I）中、

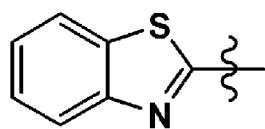
R_1 及び R_2 は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アシル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択され；

R_3 は、水素又はハロゲンであり；

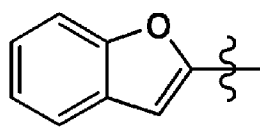
環 A は、ベンゼン環又はピリジン環であり；

環 B は、下記式（i）又は式（ii）であり：

[化2]



(i)



(ii)

；

R_4 及び R_5 は、それぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロヒドロキシアルコキシ、及びアミノアルキルからなる群から選択される。）

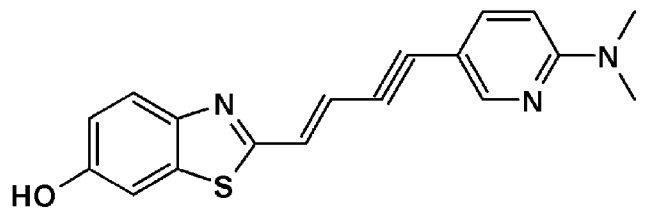
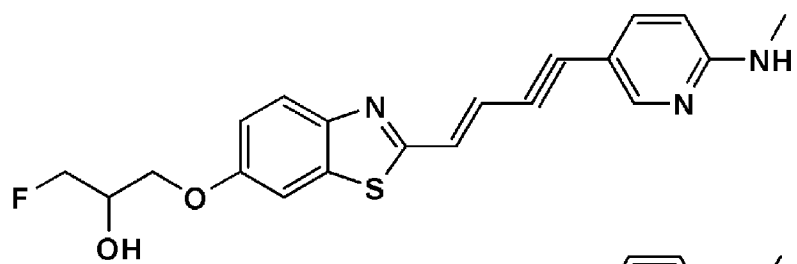
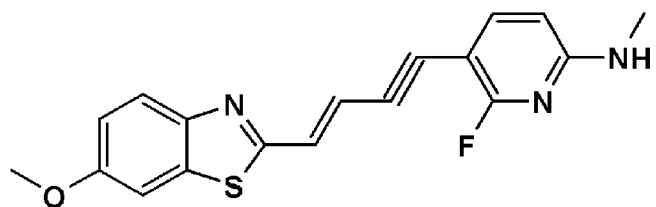
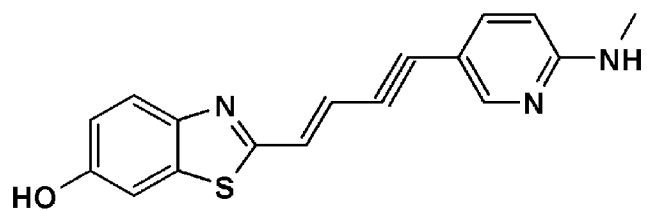
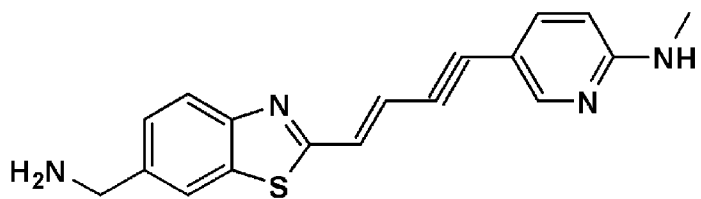
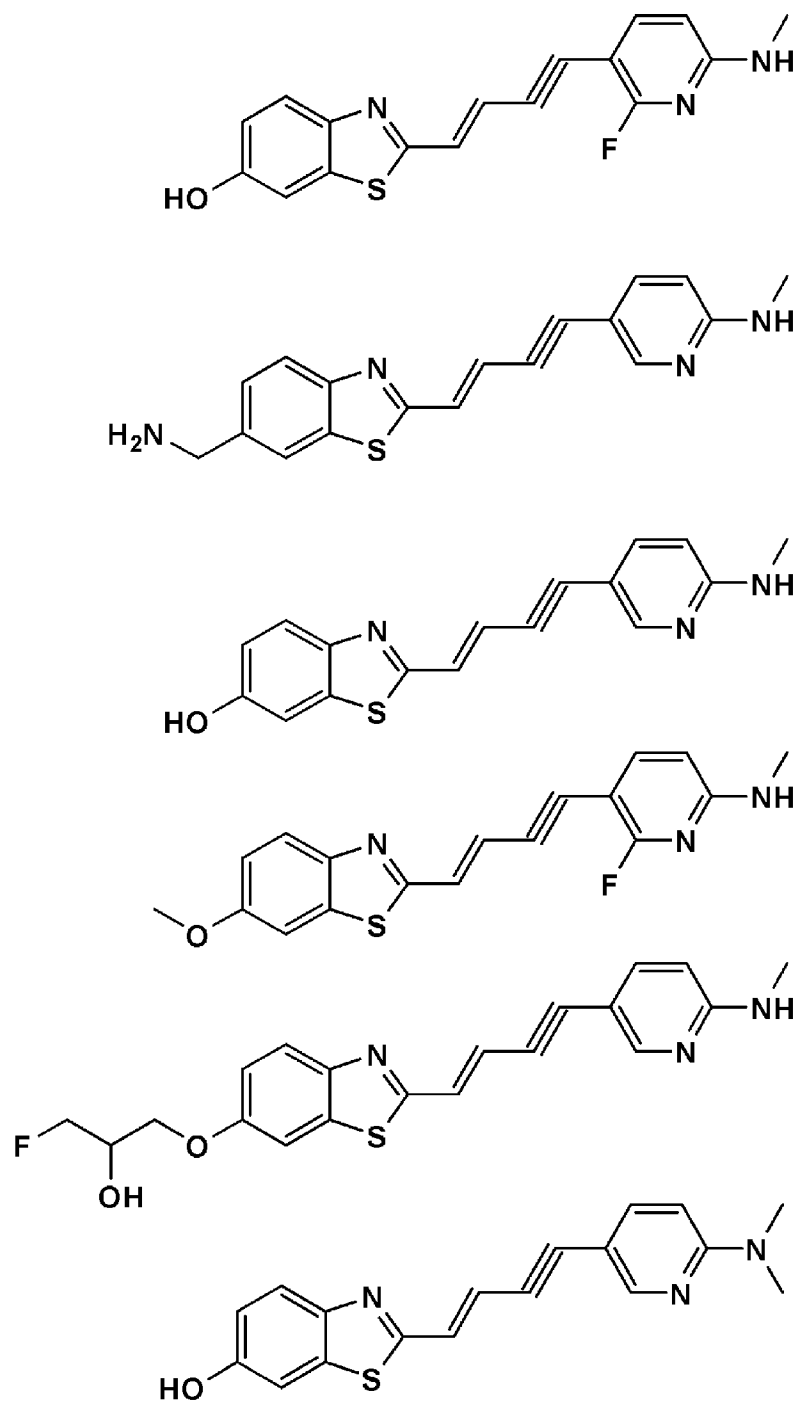
を含有する、 α シヌクレイン凝集体結合剤。

[請求項2] 環Aが、ピリジン環である、請求項1記載の結合剤。

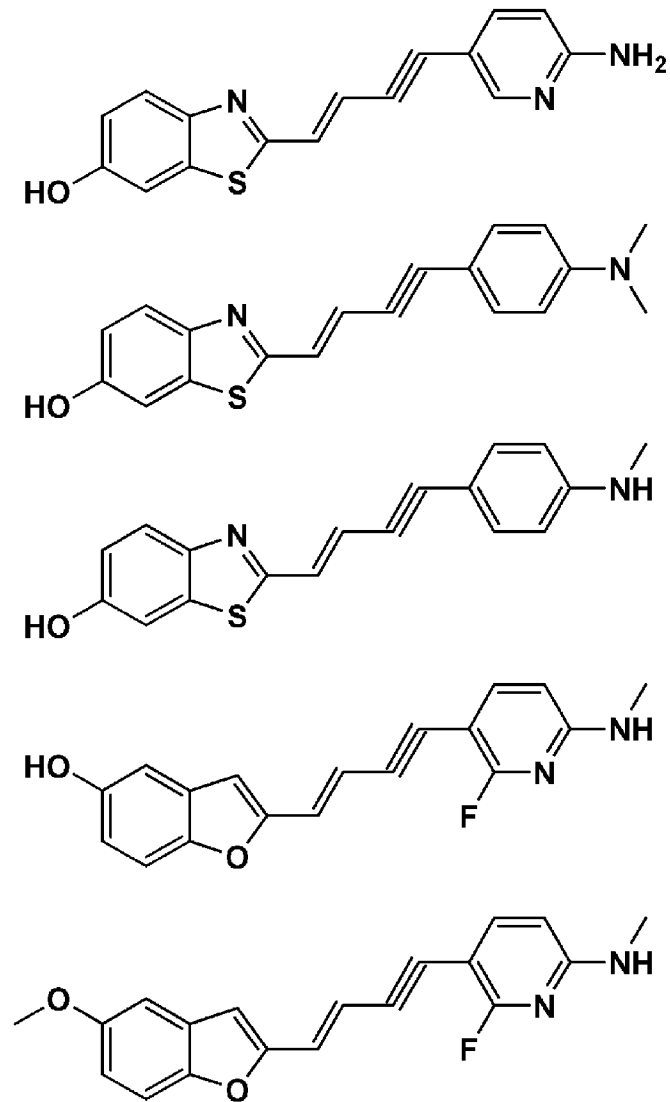
[請求項3] 環Bが、式(i)である、請求項1又は2記載の結合剤。

[請求項4] 前記式(i)で表される化合物が下記の群から選択される、請求項1記載の結合剤。

[化3]



[化4]



- [請求項5] 前記式 (1) で表される化合物が1個又はそれ以上の原子が該原子の放射性同位体である、請求項1～4のいずれか一項記載の結合剤。
- [請求項6] 請求項1～4のいずれか一項記載の結合剤を含む、 α シヌクレイン凝集体の光学イメージング用組成物。
- [請求項7] 請求項5記載の結合剤を含む、 α シヌクレイン凝集体の放射イメージング用組成物。
- [請求項8] 請求項1～5のいずれか一項記載の結合剤を含む、 α シヌクレイン凝集体が関連する疾患の診断薬、又は前記疾患の治療又は予防のため

のコンパニオン診断薬。

[請求項9] 請求項1～5のいずれか一項記載の結合剤と、2-((1E, 3E)-4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブター-1, 3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール、2-((1E, 3E)-4-(6-((1,1)C-メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブター-1, 3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール、1-フルオロ-3-(2-((1E, 3E)-4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブター-1, 3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)プロパン-2-オール及び1-(18)F-フルオロ-3-(2-((1E, 3E)-4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブター-1, 3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)プロパン-2-オールから選択される少なくとも一種と、を含む、脳内に蓄積する物質が関連する疾患の診断キット。

[請求項10] 請求項1～4のいずれか一項記載の結合剤を投与された被験体の生体脳に脳外から第1の波長の光を照射した後に、前記脳から発せられる、第1の波長とは異なる第2の波長の光を検出する工程を含む、脳内 α シヌクレイン凝集体の光学イメージング方法。

[請求項11] 請求項5記載の結合剤を投与された被験体の生体脳から発せられる放射線を検出する工程を含む、脳内 α シヌクレイン凝集体の放射イメージング方法。

[請求項12] 脳内 α シヌクレイン凝集体が関連する疾患の治療又は予防薬のスクリーニング方法であって、

前記被験体への候補物質の投与前後における、請求項10又は請求項11記載のイメージング方法によって検出される光又は放射線の量及び／又は分布の差異に基づいて、前記候補物質を選抜する工程を有する方法。

[請求項13] 請求項5記載の結合剤を投与された被験体の生体脳から発せられる

放射線を検出する工程を含み、前記検出した放射線の量及び／又は分布に基づいて、脳内 α シヌクレイン凝集体の蓄積を定量又は判定する方法。

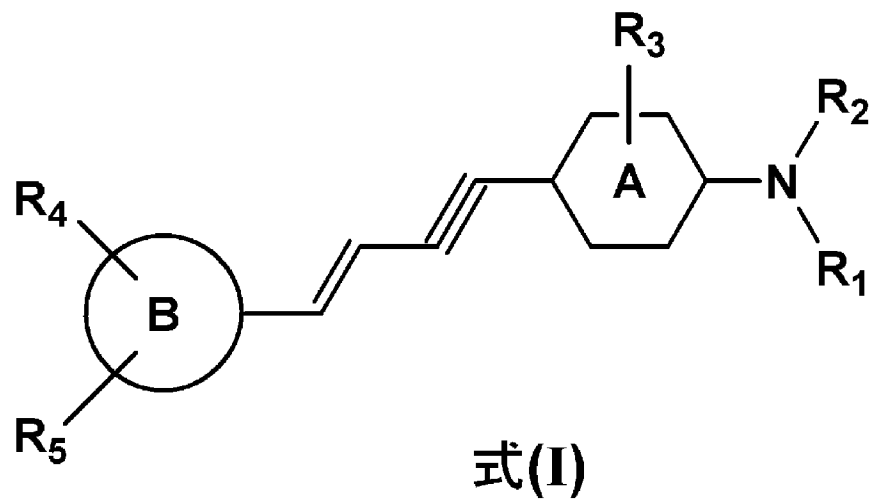
[請求項14] 請求項5記載の結合剤を投与された被験体の生体脳から発せられる放射線を検出する第1の工程と、

2-((1E, 3E)-4-(6-((1,1)-C-メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブター-1, 3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール及び1-(18)F-フルオロ-3-(2-((1E, 3E)-4-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)ブター-1, 3-ジエニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)プロパン-2-オールから選択される少なくとも一方を、第1の工程と異なる時期に投与された前記被験体の脳から発せられる放射線を検出する第2の工程と、を含み、

前記第1の工程において検出した放射線の量及び／又は分布データと、前記第2の工程において検出した放射線の量及び／又は分布データと、に基づいて、脳内に蓄積する物質の分類及び蓄積を判定する方法。

[請求項15] 下記式(1)で表される化合物、その医薬として許容し得る塩、又はその溶媒和物：

[化5]



(式 (I) 中、

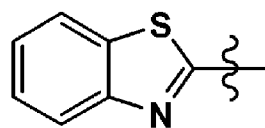
R_1 及び R_2 は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アシル、及びヒドロキシルアルキルからなる群から選択され；

R_3 は、水素又はハロゲンであり；

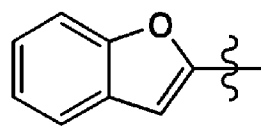
環 A は、ベンゼン環又はピリジン環であり；

環 B は、下記式 (i) 又は式 (ii) であり；

[化6]



(i)



(ii) ;

R_4 及び R_5 は、それぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロヒドロキシルアルコキシ、及びアミノアルキルからなる群から選択される。))

を含有する、 α シヌクレイン凝集阻害剤。

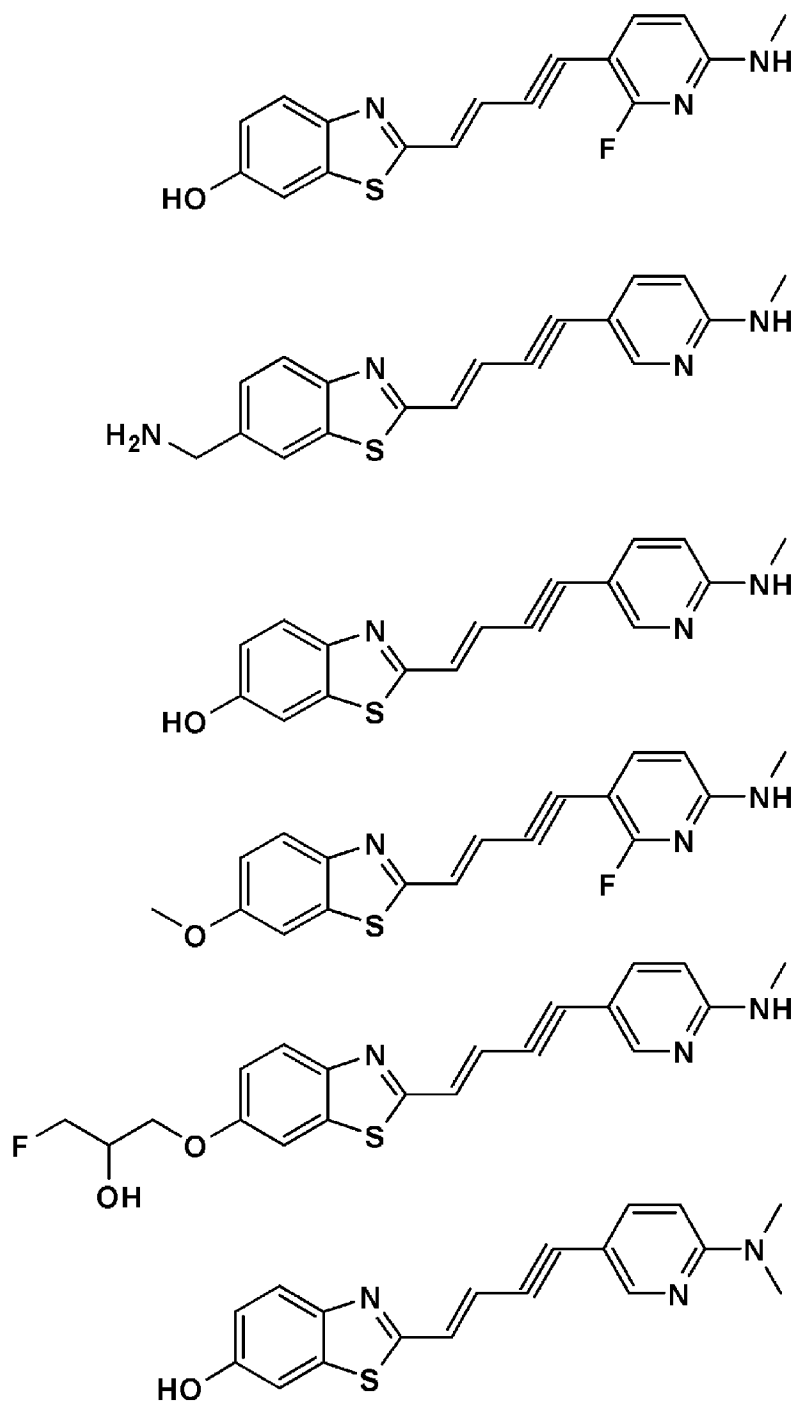
[請求項16]

環 A が、ピリジン環である、請求項 15 記載の α シヌクレイン凝集阻害剤。

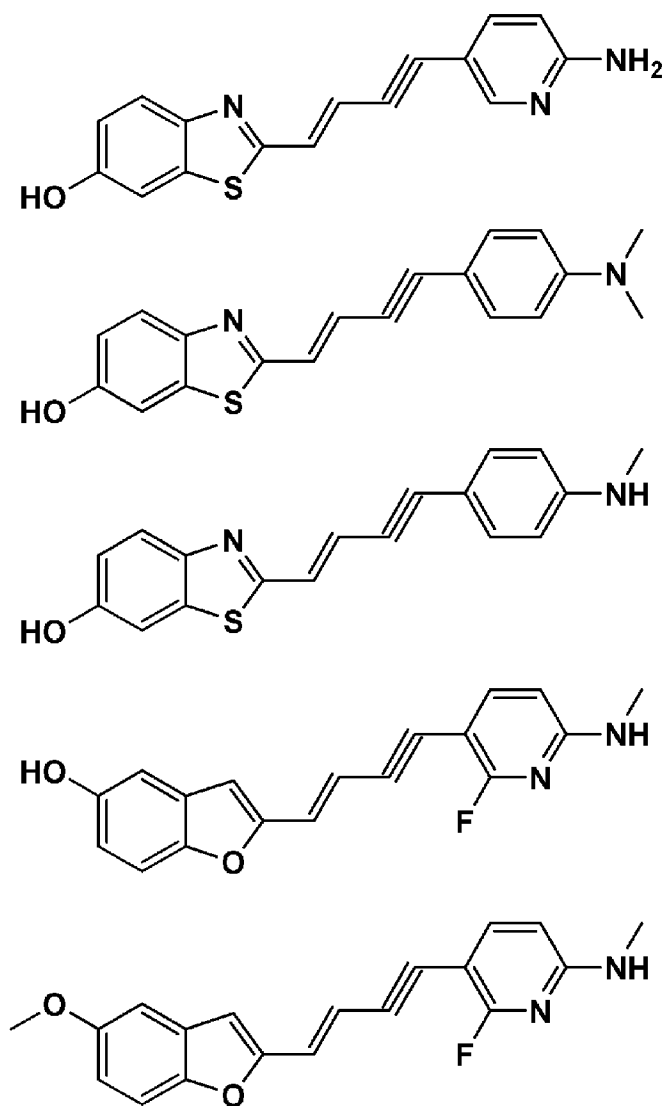
[請求項17] 環Bが、式(i)である、請求項15又は16記載の α シヌクレイン凝集阻害剤。

[請求項18] 前記式(i)で表される化合物が下記の群から選択される、請求項15記載の α シヌクレイン凝集阻害剤。

[化7]

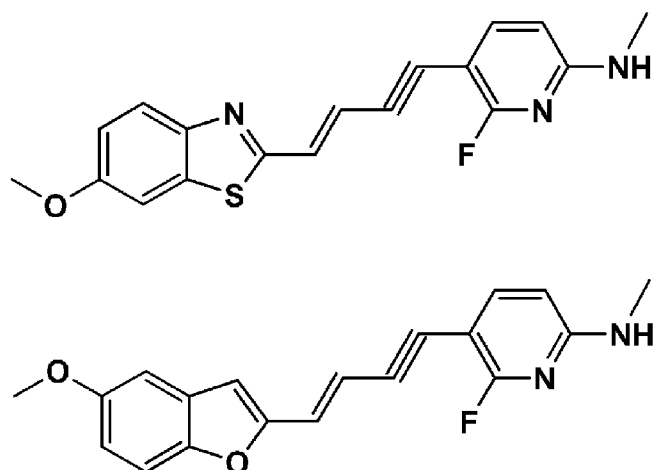


[化8]



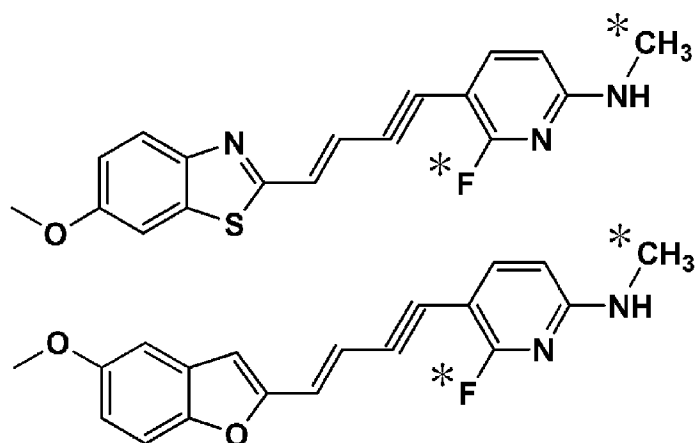
[請求項19] 下記式で表される化合物、その医薬として許容し得る塩、又はその溶媒和物。

[化9]



[請求項20] 下記式で表される化合物、その医薬として許容し得る塩、又はその溶媒和物。

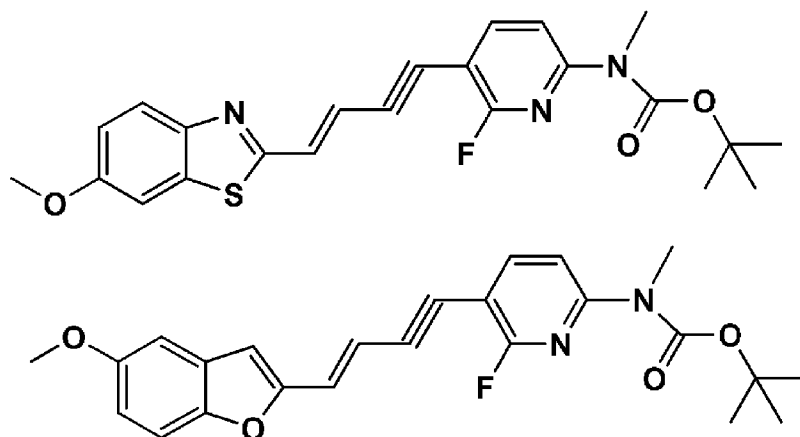
[化10]



(式中、*印の原子の少なくとも一方はその原子の放射性同位体である。)

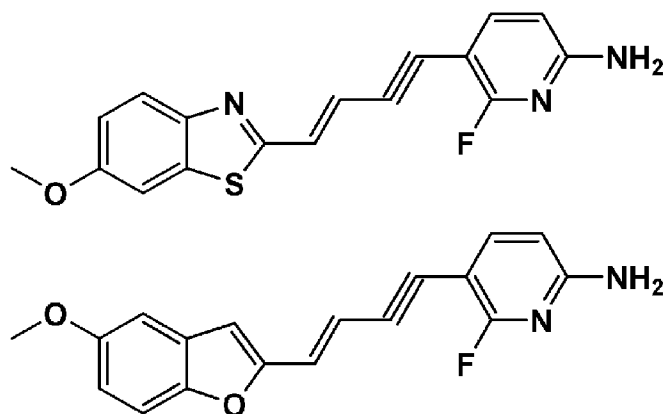
[請求項21] 下記式で表される、請求項19で表される化合物を合成するための中間体。

[化11]

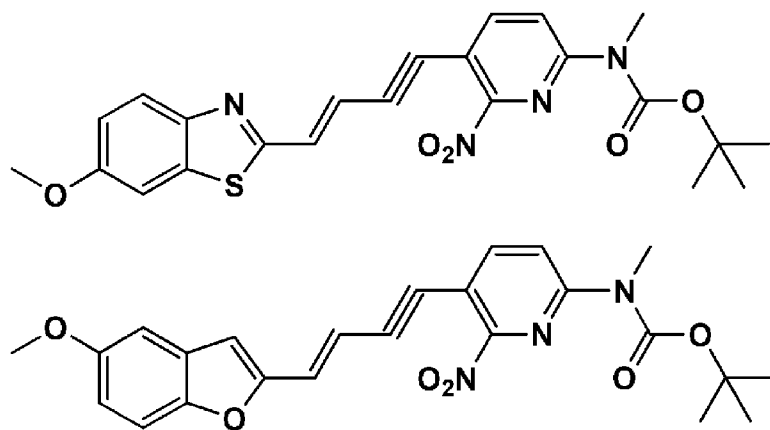


[請求項22] 下記式で表される、請求項20で表される化合物を合成するための中間体。

[化12]



[化13]



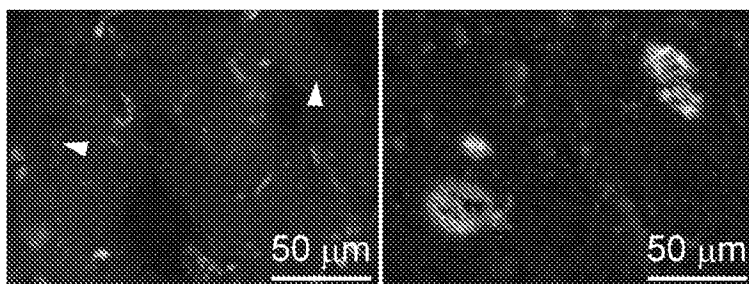
[図1A]

化合物名

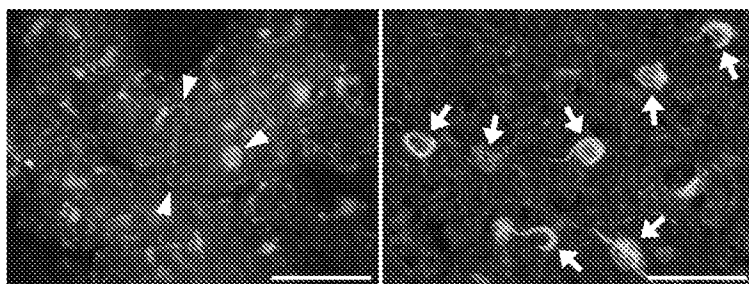
DLB

AD

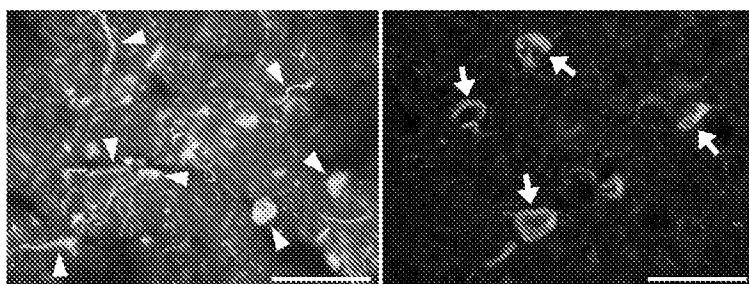
BF-227



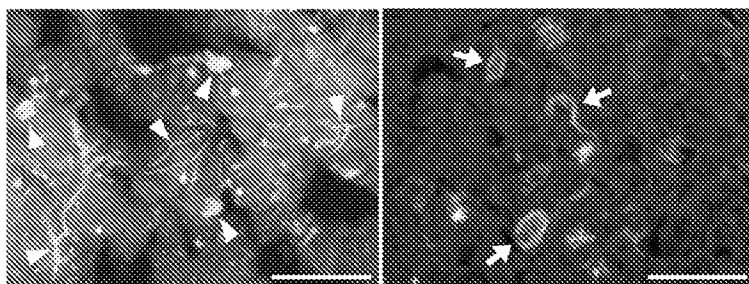
PBB3



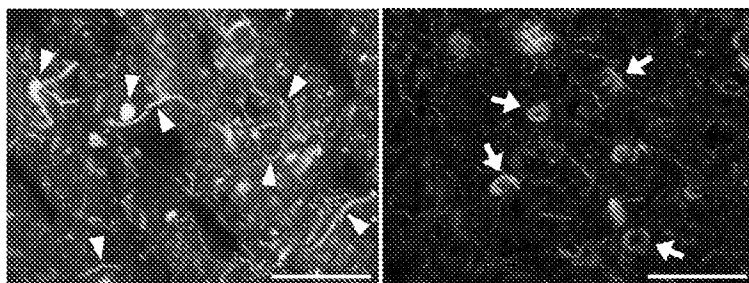
C05-01



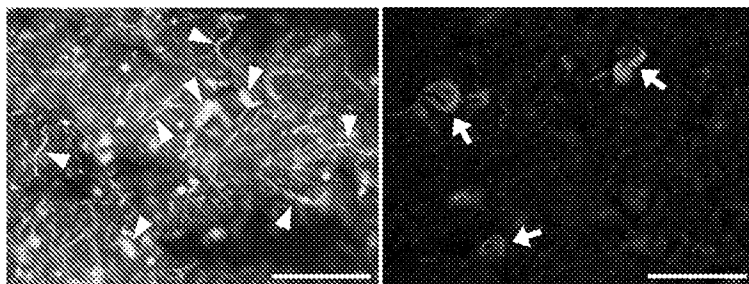
C05-02



C05-03



C05-04



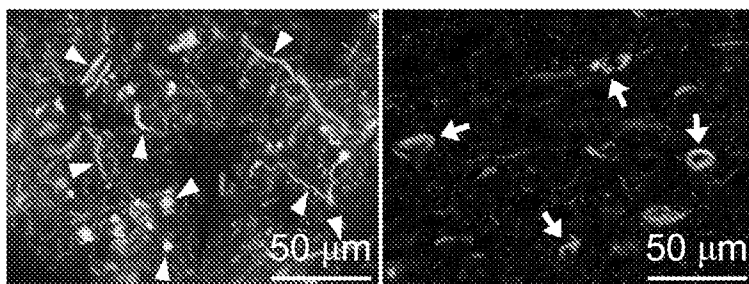
[図1B]

化合物名

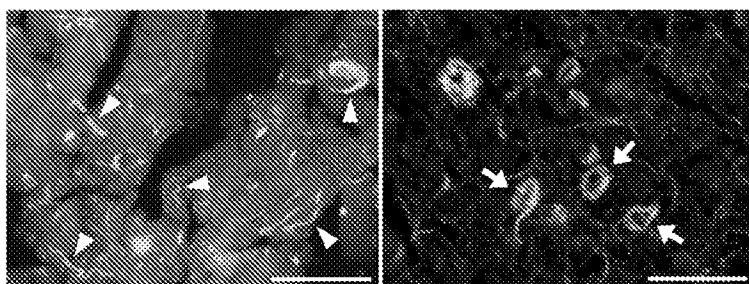
DLB

AD

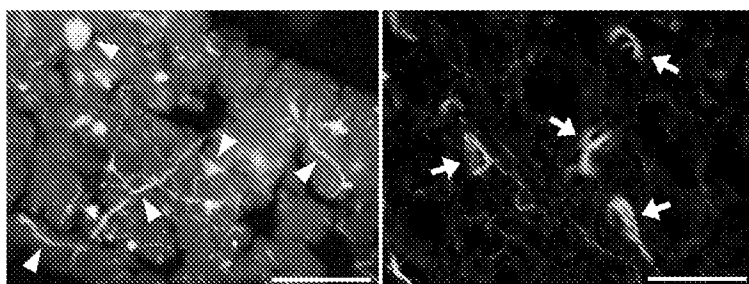
C05-05



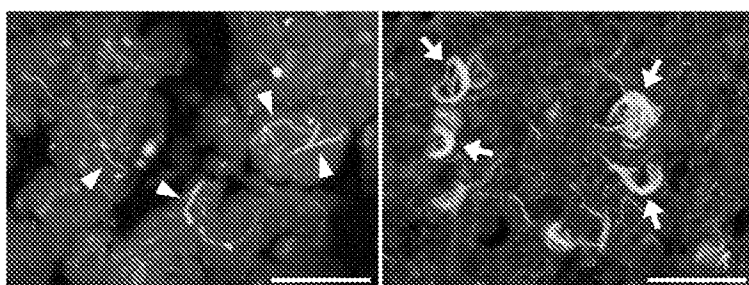
C05-08



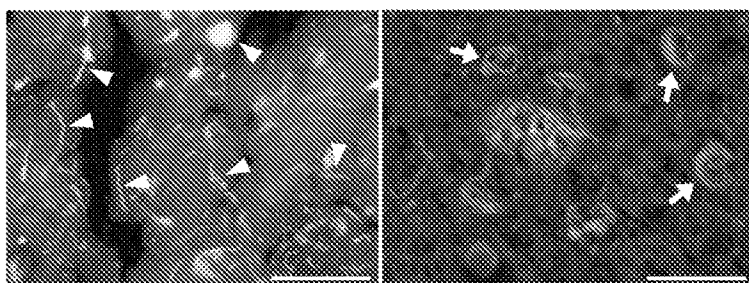
C05-09



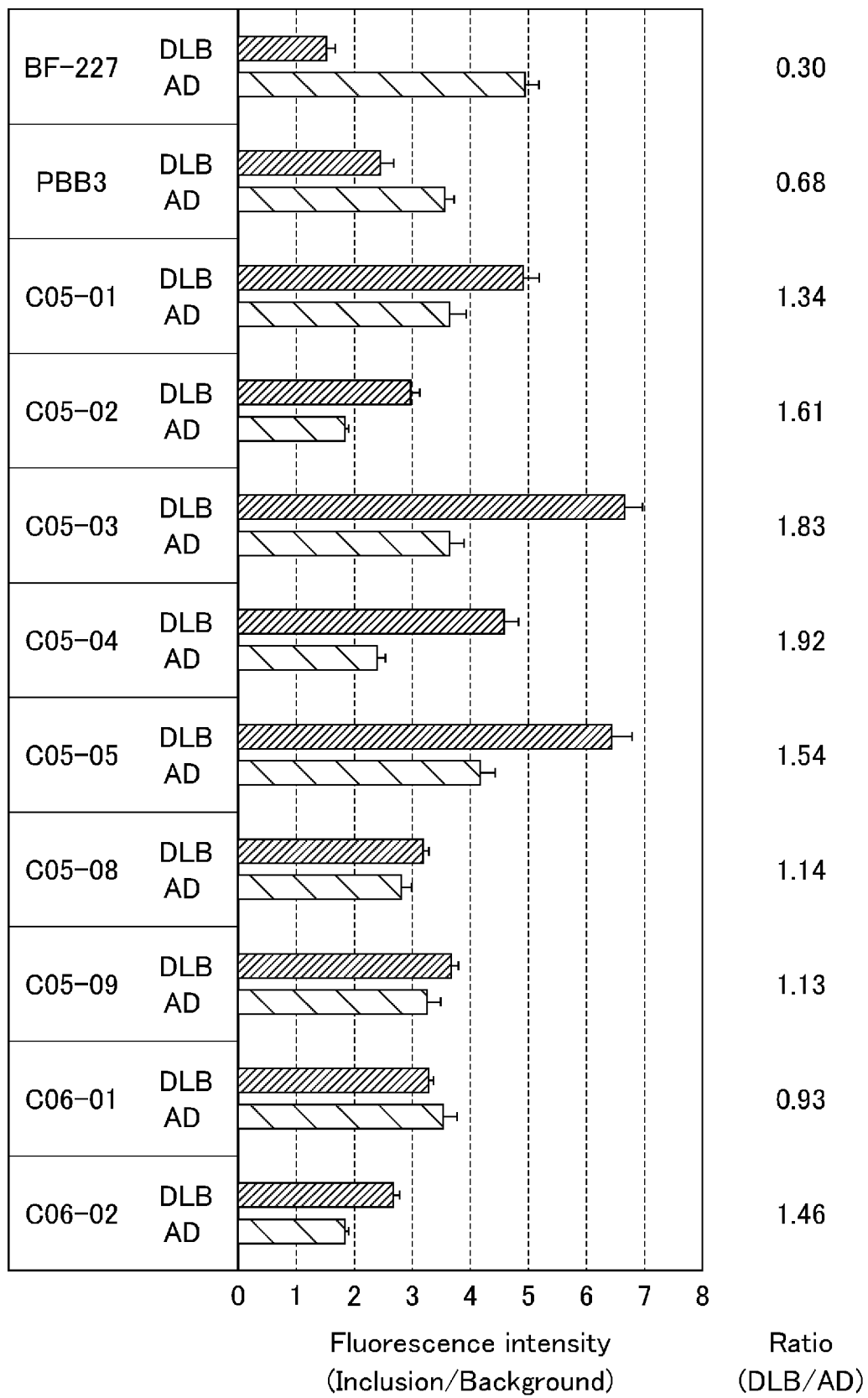
C06-01



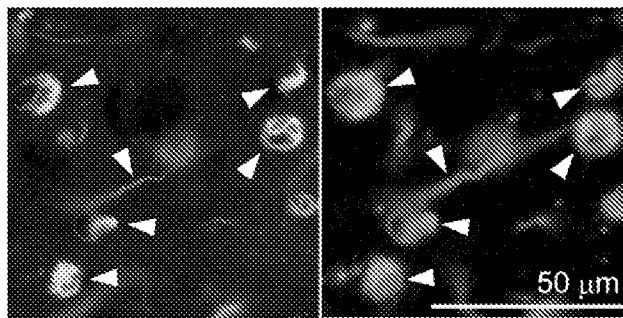
C06-02



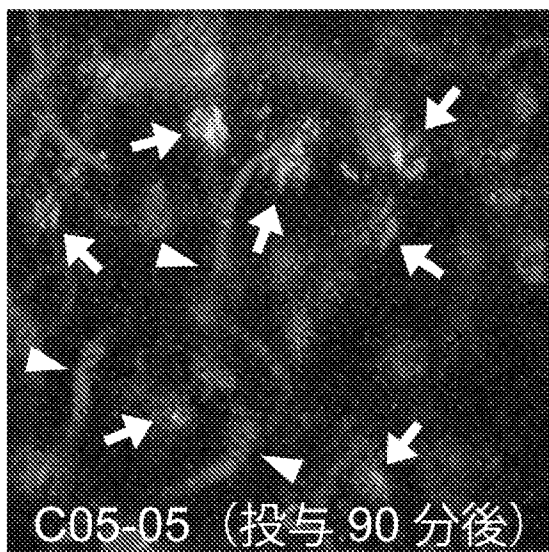
[図2]



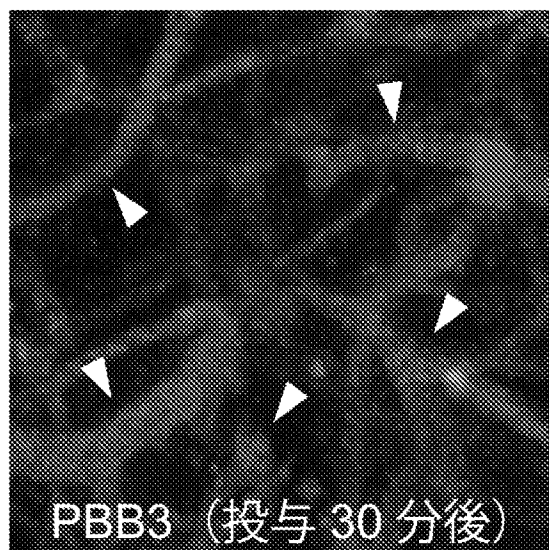
[図3]

C05-05
蛍光染色抗リン酸化
 α シヌクレイン
抗体染色

[図4]

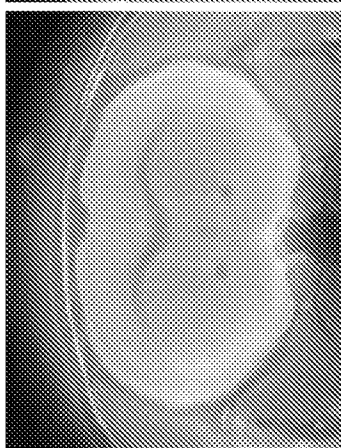
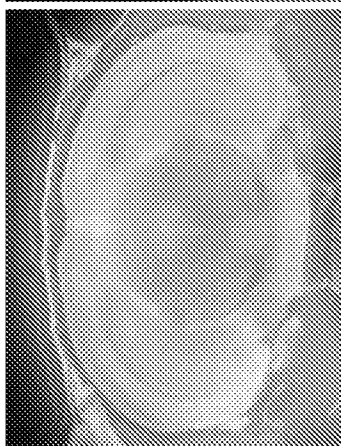
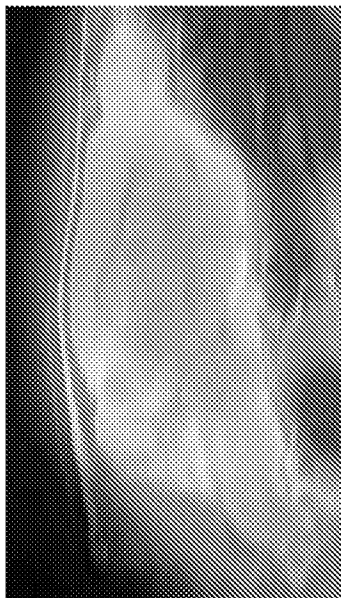


C05-05 (投与 90 分後)

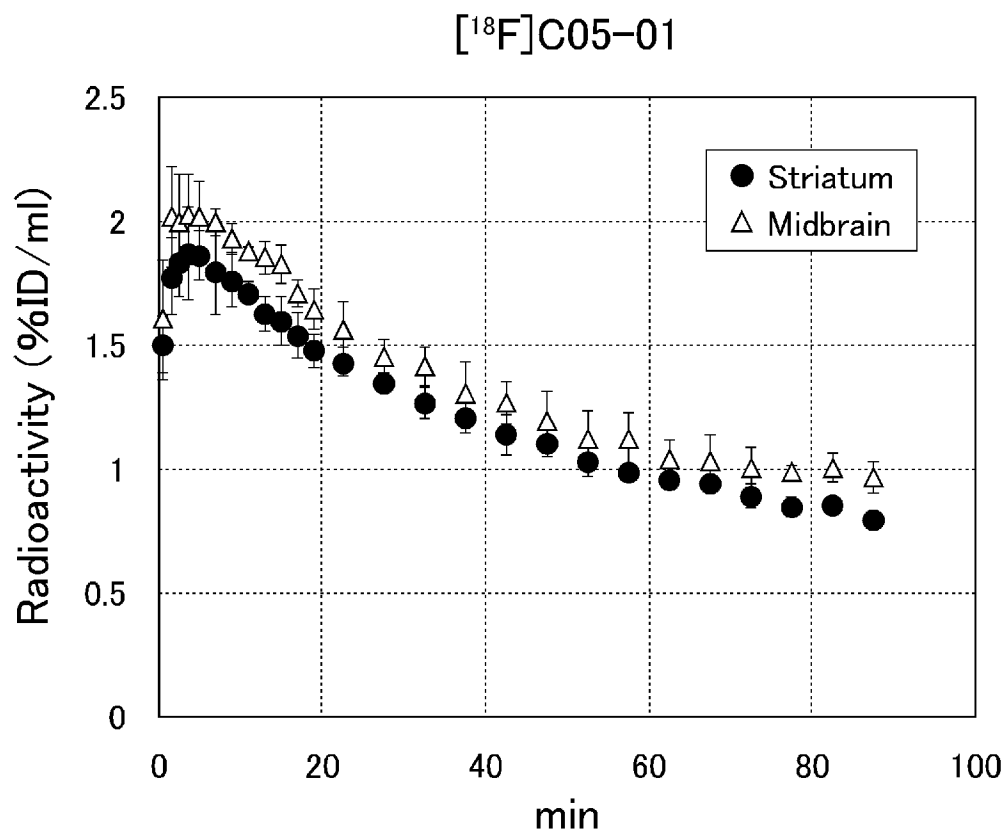


PBB3 (投与 30 分後)

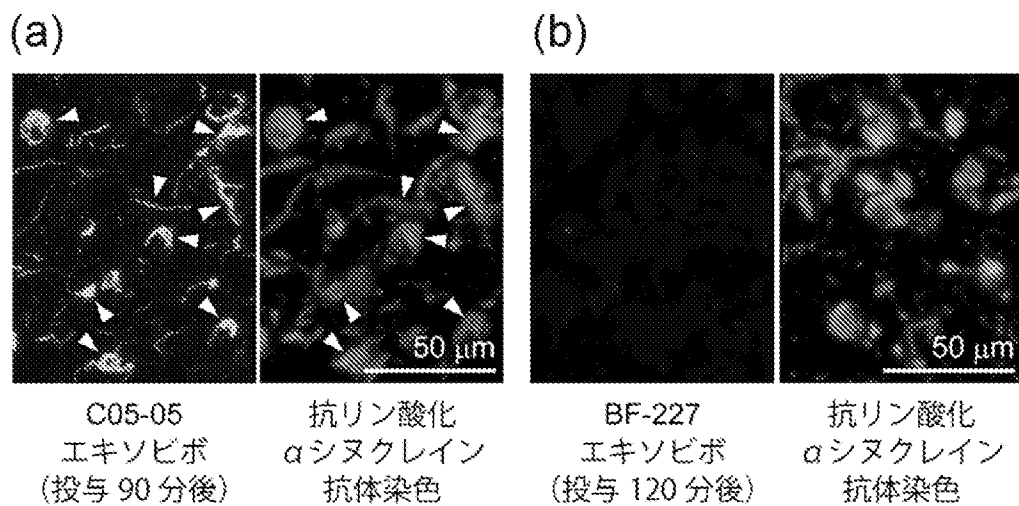
[図5]



[図6]



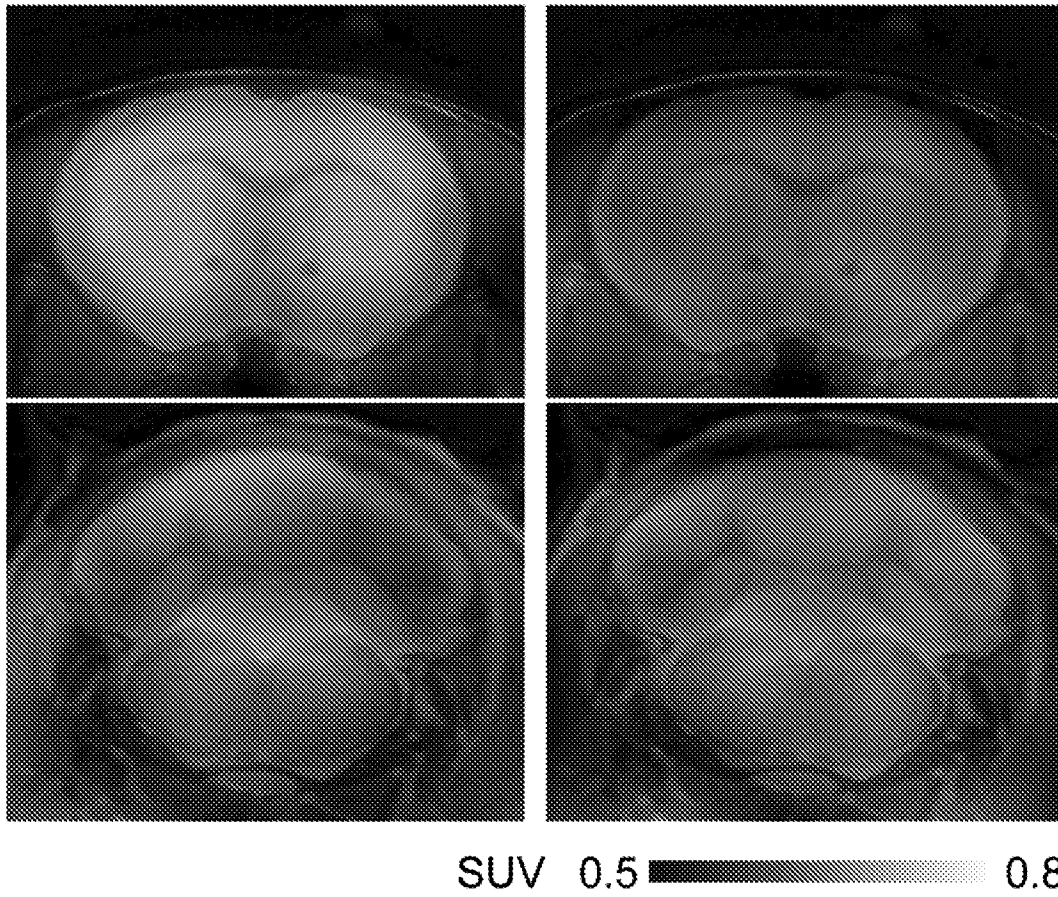
[図7]



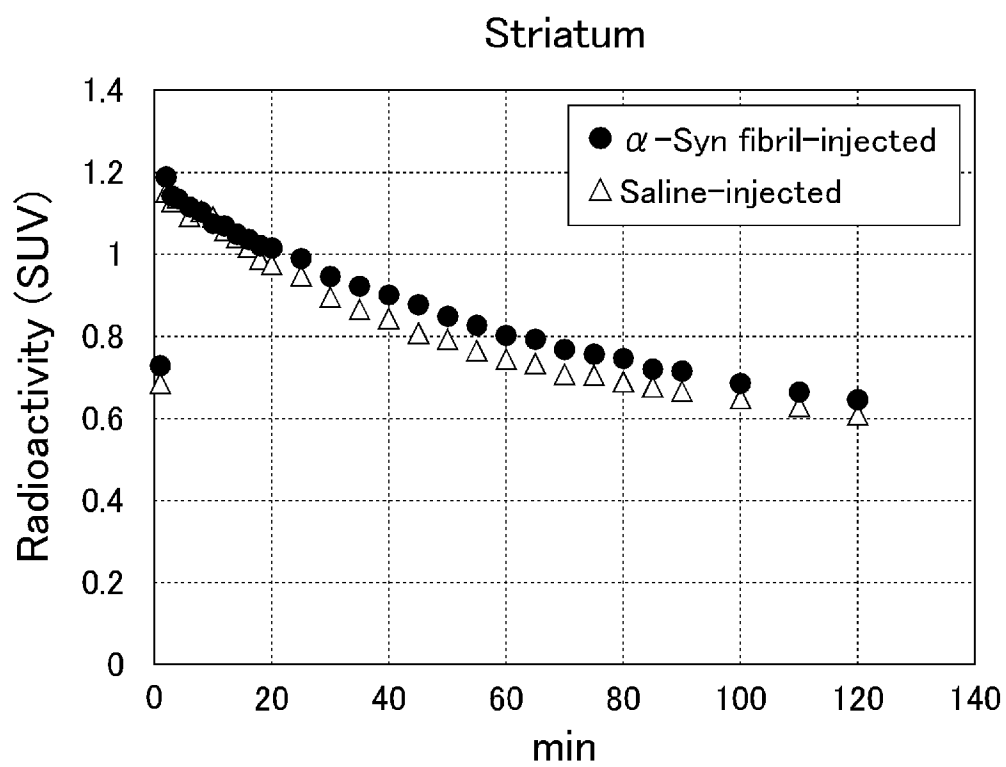
[図8]

(a) α -Syn fibril-injected mouse

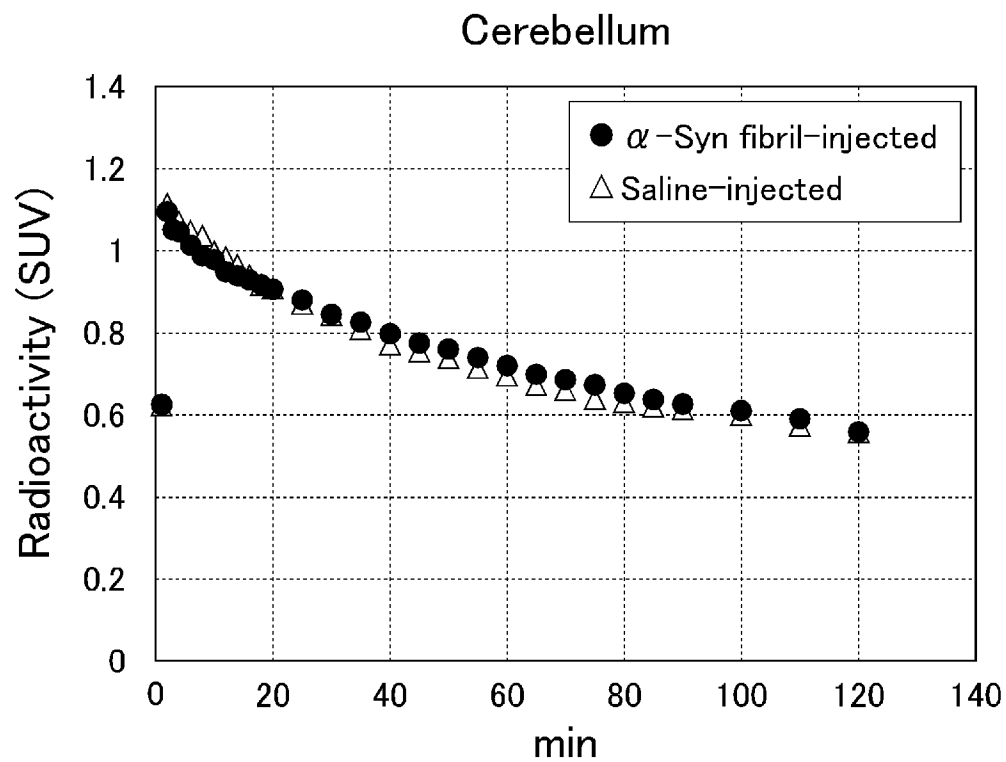
(b) Saline-injected mouse



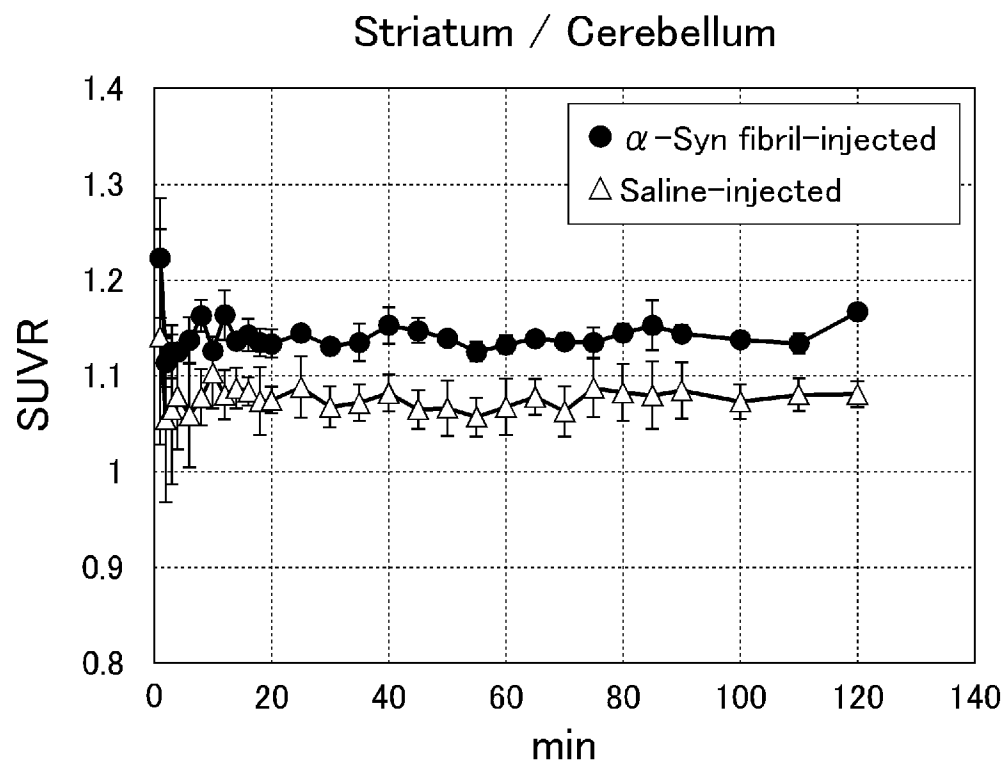
[図9]



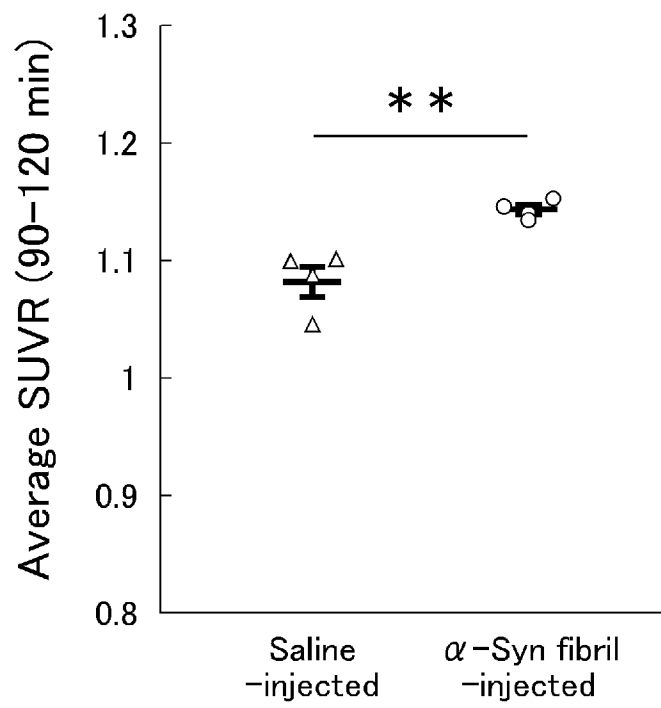
[図10]



[図11]

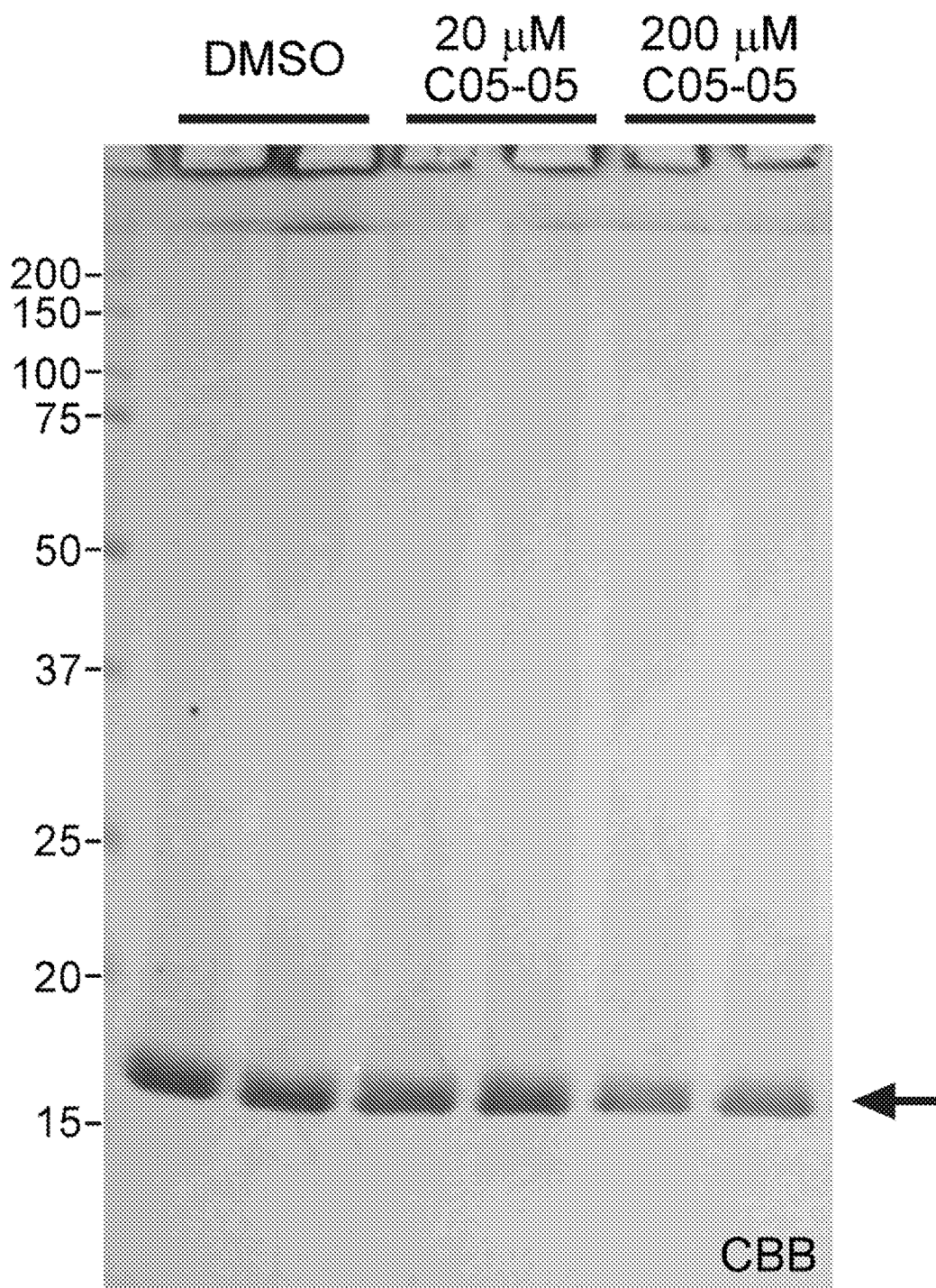


[図12]

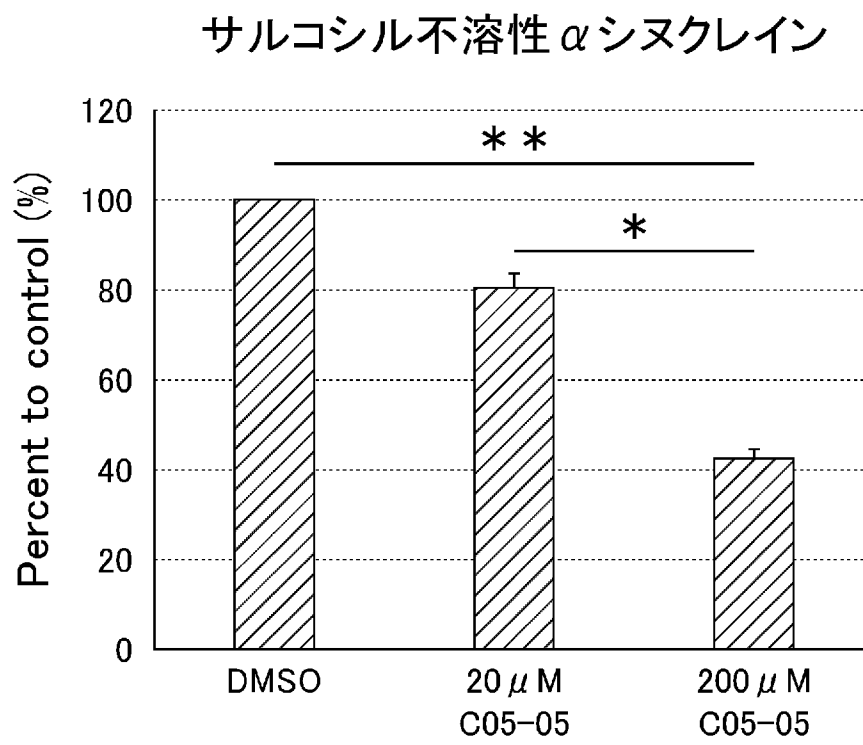


[図13]

サルコシル不溶性画分



[図14]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/002607

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/425(2006.01)i; A61K 31/443(2006.01)i; A61K 31/4436(2006.01)i;
A61P 25/00(2006.01)i; A61P 25/16(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; C07D4
05/06(2006.01)i; C07D 417/06(2006.01)i; A61K 51/04(2006.01)i

FI: A61K51/04 200; A61P25/00; A61P25/16; A61P25/28; C07D405/06 CSP;
C07D417/06; A61K31/425; A61K31/443; A61K31/4436

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)

A61K31/425; A61K31/443; A61K31/4436; A61P25/00; A61P25/16; A61P25/28; C07D405/06;
C07D417/06; A61K51/04

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 1971-2020

Registered utility model specifications of Japan 1996-2020

Published registered utility model applications of Japan 1994-2020

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

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2014/097474 A1 (NATIONAL INSTITUTE OF RADIOLOGICAL SCIENCES) 26.06.2014 (2014-06-26) claims 1-34, paragraphs [0111]-[0014], biological examples, fig. 3B	8
A	claims 1-34, paragraphs [0111]-[0014], biological example 2, table 1, synthesis example 10, fig. 3B	1-7, 9-22
A	KOGA, S. et al., "Fluorescence and Autoradiographic Evaluation of Tau PET Ligand PBB3 to α -Synuclein Pathology", Movement Disorders, 2017, vol. 32, no. 6, pp. 884-892, in particular, abstract	1-22

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
21 February 2020 (21.02.2020)

Date of mailing of the international search report
10 March 2020 (10.03.2020)

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
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2020/002607

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2014/097474 A1	26 Jun. 2014	US 2015/0239878 A1 claims 1-34, biological embodiment 2, table 1, synthesis embodiment 10, fig. 3B EP 2767532 A1 CN 104736524 A KR 10-2015-0095610 A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 31/425(2006.01)i; A61K 31/443(2006.01)i; A61K 31/4436(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 25/16(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; C07D 405/06(2006.01)i; C07D 417/06(2006.01)i; A61K 51/04(2006.01)i FI: A61K51/04 200; A61P25/00; A61P25/16; A61P25/28; C07D405/06 CSP; C07D417/06; A61K31/425; A61K31/443; A61K31/4436														
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）） A61K31/425; A61K31/443; A61K31/4436; A61P25/00; A61P25/16; A61P25/28; C07D405/06; C07D417/06; A61K51/04 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 <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2020年</td> </tr> </table> 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） CAplus/REGISTRY (STN)			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2020年	日本国実用新案登録公報	1996-2020年	日本国登録実用新案公報	1994-2020年				
日本国実用新案公報	1922-1996年													
日本国公開実用新案公報	1971-2020年													
日本国実用新案登録公報	1996-2020年													
日本国登録実用新案公報	1994-2020年													
C. 関連すると認められる文献 <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2014/097474 A1（独立行政法人放射線医学総合研究所）26.06.2014（2014-06-26）</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>請求項1-34, 段落0111-0014, 生物学的実施例, 図3B 請求項1-34, 段落0111-0014, 生物学的実施例2, 表1, 合成実施例10, 図3B</td> <td>1-7, 9-22</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>KOGA, S. et al., Fluorescence and Autoradiographic Evaluation of Tau PET Ligand PBB3 to α-Synuclein Pathology, Movement Disorders, 2017, Vol.32, No.6, pp.884-892 特にAbstract</td> <td>1-22</td> </tr> </tbody> </table>			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	WO 2014/097474 A1（独立行政法人放射線医学総合研究所）26.06.2014（2014-06-26）	8	A	請求項1-34, 段落0111-0014, 生物学的実施例, 図3B 請求項1-34, 段落0111-0014, 生物学的実施例2, 表1, 合成実施例10, 図3B	1-7, 9-22	A	KOGA, S. et al., Fluorescence and Autoradiographic Evaluation of Tau PET Ligand PBB3 to α -Synuclein Pathology, Movement Disorders, 2017, Vol.32, No.6, pp.884-892 特にAbstract	1-22
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	WO 2014/097474 A1（独立行政法人放射線医学総合研究所）26.06.2014（2014-06-26）	8												
A	請求項1-34, 段落0111-0014, 生物学的実施例, 図3B 請求項1-34, 段落0111-0014, 生物学的実施例2, 表1, 合成実施例10, 図3B	1-7, 9-22												
A	KOGA, S. et al., Fluorescence and Autoradiographic Evaluation of Tau PET Ligand PBB3 to α -Synuclein Pathology, Movement Disorders, 2017, Vol.32, No.6, pp.884-892 特にAbstract	1-22												
☐ 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、一般的な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抵触するものではなく、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 21.02.2020		国際調査報告の発送日 10.03.2020												
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 高橋 樹理 4U 4498 電話番号 03-3581-1101 内線 3452												

PCT/JP2020/002607