



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201014848 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：098128873

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 08 月 27 日

(51)Int. Cl.：

C07D405/04 (2006.01)

A61K49/08 (2006.01)

A61K101/02 (2006.01)

(30)優先權：2008/08/29

美國

61/092,851

(71)申請人：阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)

瑞典

(72)發明人：柏裘克 賽斯 (SE)；約翰史特姆 彼特 (SE)；尼爾森 尼爾斯 安德斯 NILSSON, NILS ANDERS (SE)；盧達 卡提卡 RUDA, KATINKA (SE)；史區歐 普爾 瑪格納斯 SCHOU, PER MAGNUS (SE)；斯溫恩 布魯特 瑪利 SWAHN, BRITT-MARIE (SE)；戴利瑟 維恩 DELISSER, VERN (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：5 共 62 頁

(54)名稱

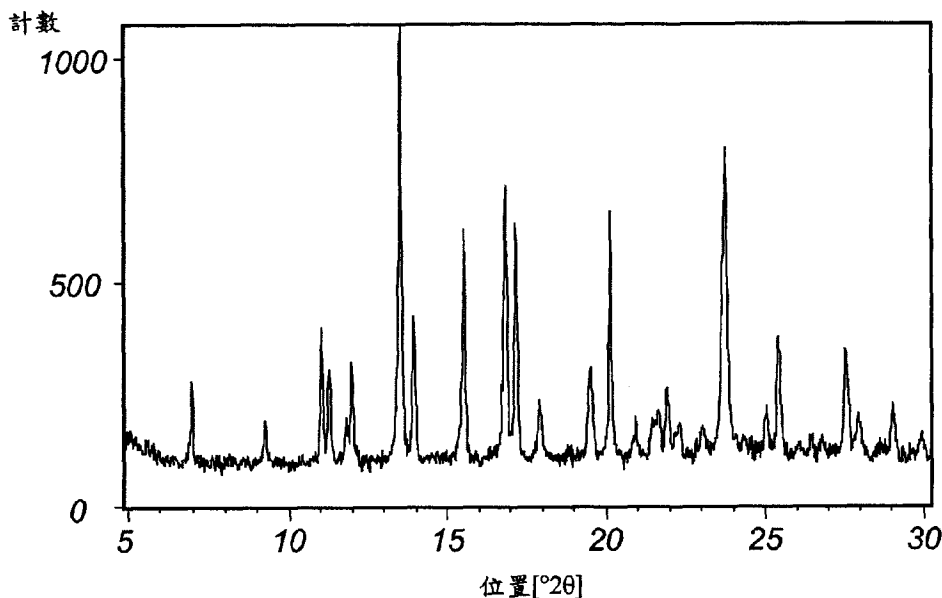
適合作為用於使類澱粉蛋白沉積物顯像之化合物的前驅物之新穎化合物

NEW COMPOUNDS SUITABLE AS PRECURSORS TO COMPOUNDS THAT ARE USEFUL FOR IMAGING AMYLOID DEPOSITS

(57)摘要

本發明係關於適合作為用以使活著的患者中類澱粉沉積物顯像之化合物的前驅物之新穎衍生物、其組合物、使用方法及製造此等化合物之方法。衍生自此等前驅物之化合物係用於使活體內腦中類澱粉沉積物顯像之方法中，以便藉由正電子發射斷層攝影法(positron emission tomography；PET)進行死前診斷阿茲海默氏症及量測阿茲海默氏症治療劑之臨床功效。此外，本發明亦揭示結晶形式之前驅物化合物。

[6-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-2-硝基-吡啶-3-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯之
X射線粉末繞射圖樣





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201014848 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：098128873

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 08 月 27 日

(51)Int. Cl.：

C07D405/04 (2006.01)

A61K49/08 (2006.01)

A61K101/02 (2006.01)

(30)優先權：2008/08/29

美國

61/092,851

(71)申請人：阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)

瑞典

(72)發明人：柏裘克 賽斯 (SE)；約翰史特姆 彼特 (SE)；尼爾森 尼爾斯 安德斯 NILSSON, NILS ANDERS (SE)；盧達 卡提卡 RUDA, KATINKA (SE)；史區歐 普爾 瑪格納斯 SCHOU, PER MAGNUS (SE)；斯溫恩 布魯特 瑪利 SWAHN, BRITT-MARIE (SE)；戴利瑟 維恩 DELISSER, VERN (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：5 共 62 頁

(54)名稱

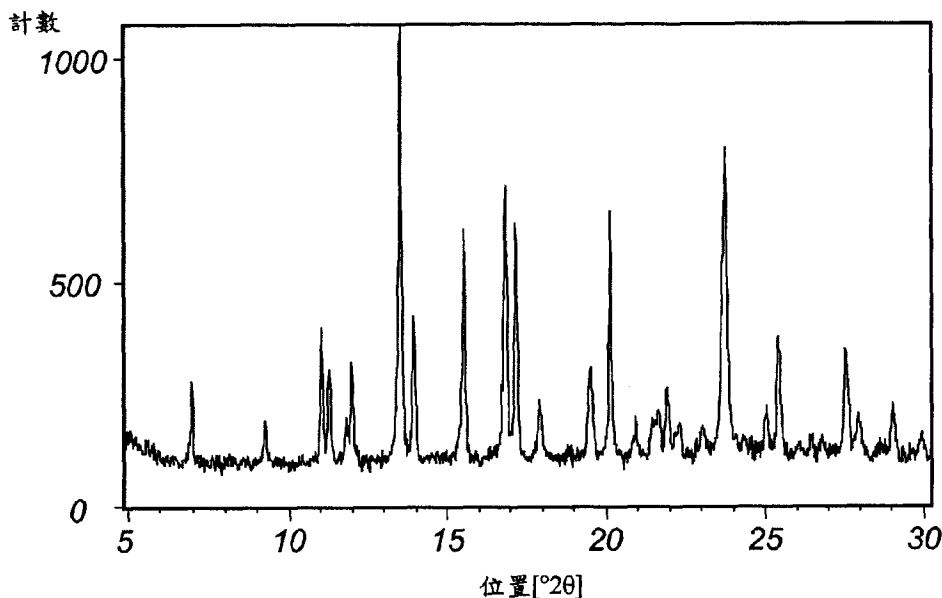
適合作為用於使類澱粉蛋白沉積物顯像之化合物的前驅物之新穎化合物

NEW COMPOUNDS SUITABLE AS PRECURSORS TO COMPOUNDS THAT ARE USEFUL FOR IMAGING AMYLOID DEPOSITS

(57)摘要

本發明係關於適合作為用以使活著的患者中類澱粉沉積物顯像之化合物的前驅物之新穎衍生物、其組合物、使用方法及製造此等化合物之方法。衍生自此等前驅物之化合物係用於使活體內腦中類澱粉沉積物顯像之方法中，以便藉由正電子發射斷層攝影法(positron emission tomography；PET)進行死前診斷阿茲海默氏症及量測阿茲海默氏症治療劑之臨床功效。此外，本發明亦揭示結晶形式之前驅物化合物。

[6-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-2-硝基-吡啶-3-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯之
X射線粉末繞射圖樣



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於適合作為適用於使類澱粉沉積物在哺乳動物(諸如活患者)中顯像之化合物的前驅物之新穎衍生物、其組合物、使用方法及製造此等化合物之方法。衍生自此等前驅物之化合物係用於使活體內腦中類澱粉沉積物顯像之方法中，以便藉由諸如正電子發射斷層攝影法(PET)之顯像技術來死前診斷阿茲海默氏症。該等化合物亦可用於量測阿茲海默氏症治療劑之臨床功效。此外，本發明亦揭示結晶形式之前驅物化合物。

本專利主張美國臨時申請案第61/092,851號(2008年8月29日申請)之權益。上文提及之專利申請案的全文係以引用的方式併入本專利中。

【先前技術】

澱粉樣變性病為未明病因所致之不可治癒性進行性代謝疾病，其特徵在於蛋白質在一或多種器官或身體系統中異常沉積。類澱粉蛋白質例如由功能失常之骨髓產生。累積之類澱粉沉積物損害正常身體機能時發生的澱粉樣變性病會導致器官衰竭或死亡。其為一種罕見疾病，每1,000,000個人中約有八個會發生該疾病。其同等地影響男性及女性且通常在40歲之後顯現。已鑑別至少15種澱粉樣變性病。每一種均與不同種類蛋白質之沉積有關。

澱粉樣變性病之主要形式為原發性全身性、繼發性及家族性或遺傳性澱粉樣變性病。

澱粉樣變性病亦存在另一與阿茲海默氏症相關之形式。

原發性全身性澱粉樣變性病通常在50歲與60歲之間顯現。據每年診斷之約2,000個新病例，在美國原發性全身性澱粉樣變性病為此疾病之最常見形式。其亦稱為輕鏈相關性澱粉樣變性病，亦可與多發性骨髓瘤(骨髓癌)相關聯發生。繼發性澱粉樣變性病為慢性感染或發炎性疾病所致。其通常與以下相關：家族性地中海熱病(Familial Mediterranean fever)(特徵在於受寒、虛弱、頭痛及潮熱之細菌感染)、肉芽腫性回腸炎(小腸發炎)、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、麻瘋病、骨髓炎及類風濕性關節炎。

家族性或遺傳性澱粉樣變性病為該疾病之唯一遺傳形式。其發生於大部分種族群之成員中且各家族具有症狀及器官受損之獨特模式。認為遺傳性澱粉樣變性病為自體顯性遺傳性，此意謂導致該疾病僅需缺陷基因之一個複本。患有家族性澱粉樣變性病之親代之孩童產生該疾病之風險為50-50。

澱粉樣變性病可涉及體內任何器官或系統。心臟、腎臟、腸胃系統及神經系統最常受到影響。類澱粉累積之其他常見部位包括腦、關節、肝、脾、胰腺、呼吸系統及皮膚。

阿茲海默氏症(AD)為癡呆之最常見形式，其為一種特徵在於心理能力喪失足夠嚴重從而妨礙日常生活之正常活動，持續至少六個月且並非與生俱來之神經病。AD通常發生於老年且標誌為認知功能(諸如記憶、推理及計劃)之衰退。

患有AD之美國人在兩百萬與四百萬之間；預計到21世紀中葉，就各種年齡層之人口而言，該數目將增長至一千四百萬之多。儘管少數人在其40及50多歲時產生該疾病，但AD主要影響老年人。AD影響65歲與74歲之間所有人之約3%、75歲與84歲之間所有人之約20%及85歲以上者之約50%。

類澱粉A β -肽在腦中之累積為所有形式AD之病理學特點。通常認為大腦類澱粉蛋白A β -肽之沉積為促使AD發病之主要影響因素。(Hardy J及Selkoe D.J., *Science*. 297: 353-356, 2002)。

諸如正電子發射斷層攝影法(PET)及單光子發射電腦斷層攝影術(SPECT)之顯像技術可有效用於監測類澱粉沉積物在腦中之累積且為量測與AD進展之相關性的適用技術(例如參看Miller, *Science*, 2006, 313, 1376)中。此等技術之應用需要易於進入腦中且與類澱粉沉積物活體內選擇性結合之放射性配位體。

對可穿過血腦障壁且因此可用於診斷之類澱粉結合化合物存在需要。此外，重要的在於藉由量測給予AD患者之治療效果(藉由量測AD斑含量之變化)來監測該治療的功效。

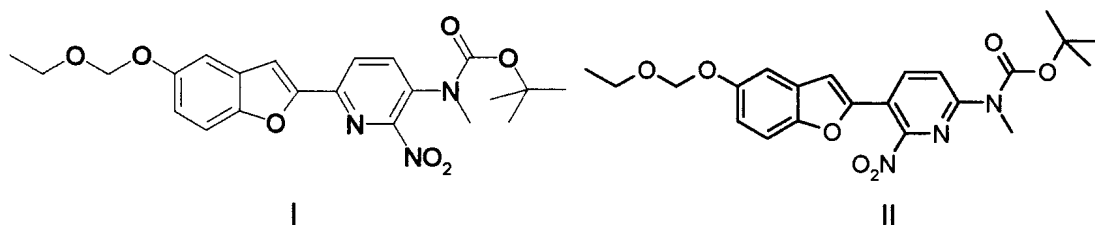
除活體內對類澱粉沉積物之高親和力及快速入腦外，可偵測類澱粉結合化合物之尤其關注之特性還包括對正常組織之低非特異性結合及自其快速清除。此等特性通常視化合物之親脂性而定(Coimbra等人, *Curr. Top. Med. Chem.*

2006, 6, 629)。在所提出用於使類澱粉斑顯像之小分子中，已合成硫代黃素T(thioflavin T)之某些不帶電類似物(Mathis等人，*J. Med. Chem.* 2003, 46, 2740)。報導不同等排雜環為潛在性類澱粉結合配位體(Cai等人，*J. Med. Chem.* 2004, 47, 2208；Kung等人，*J. Med. Chem.* 2003, 46, 237)。先前已描述苯并呋喃衍生物用作類澱粉顯像劑(Ono等人，*J. Med. Chem.* 2006, 49, 2725；Lockhart等人，*J. Biol. Chem.* 2005, 280(9), 7677；Kung等人，*Nuclear Med. Biol.* 2002, 29(6), 633；WO2003051859)且用於預防A β 聚集(Twyman等人，*Tetrahedron Lett.* 1999, 40(52), 9383；Howlett等人，*Biochemical Journal* 1999, 340(1), 283；Choi等人，*Archives of Pharmacal Research* 2004, 27(1), 19；Twyman等人，*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11(2), 255；WO9517095)。

【發明內容】

在本發明之一實施例中，提供[6-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-2-硝基-吡啶-3-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯或其鹽。在另一實施例中，該鹽為醫藥學上可接受之鹽。在本發明之另一實施例中，提供化合物[5-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-6-硝基-吡啶-2-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯或其鹽。在另一實施例中，該鹽為醫藥學上可接受之鹽。

此等化合物之化學結構為：



化合物I係指[6-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-2-硝基-吡啶-3-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯且化合物II係指[5-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-6-硝基-吡啶-2-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯。

如在 Haleblan 及 McCrone, J. Pharm. Sci 1969, 58, 第 911-929 頁, 尤其第 913 頁中所述, 結晶態化合物可預期比非晶態之相同化合物化學性質更穩定。如在 Pikal 及 Rigsbee, Pharm. Res. 1997, 14, 第 1379-1387 頁, 尤其第 1379 頁中所述, 此觀察結果對於小分子(亦即非蛋白質)而言為常見的, 但對於如蛋白質之大分子而言並非總是確切的。因此, 結晶態有利於小分子, 諸如分別[6-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-2-硝基-吡啶-3-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯及(5-溴-6-硝基-吡啶-2-基)-甲基-胺基甲酸第三丁酯。

X射線將藉由化合物中原子中之電子而散射。結晶物質將使X射線繞射, 從而在相長干擾方向中得到峰。方向係由晶體結構(包括晶胞之尺寸及形狀)決定。在本文中揭示及/或主張之所有繞射峰 $^{\circ}2\theta$ 值均係指Cu K α 輻射。非晶形(非晶)物質將不會得到此等繞射峰。例如參看Klug, H. P. 及 Alexander, L. E., X-Ray Diffraction Procedures For Polycrystalline and Amorphous Materials, 1974, John Wiley

& Sons。

若化合物經加熱至接近其熔融溫度時，則其不受控制結團在一起或成塊之能力將增長。與粉末相比，團狀物及塊狀物會具有不同流動及溶解特性。對粉末之機械處理(諸如在粒度減小期間)會將能量引入至物質中，且因此可能會使溫度升高。化合物之儲存及化合物之輸送亦可無意地使得溫度升高。熔融為吸熱事件。吸熱事件可藉由例如差示掃描熱量測定來量測。

因此分別對於[6-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-2-硝基-吡啶-3-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯或其鹽；及[5-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-6-硝基-吡啶-2-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯或其鹽而言，在高於正常使用期間最高預期溫度之溫度下具有此等吸熱事件是具有好處的，以防止該等化合物形成不想要之團狀物或塊狀物。

在本發明之另一實施例中，提供結晶形式之[6-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-2-硝基-吡啶-3-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯或其鹽；及[5-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-6-硝基-吡啶-2-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯或其鹽。

在本發明之另一實施例中，提供結晶形式之[6-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-2-硝基-吡啶-3-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯或其鹽；及[5-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-6-硝基-吡啶-2-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯或其鹽，其包含獨特X射線繞射峰且具有至少一個起始值介於70°C與300°C之間的吸熱事件。

在本發明之另一實施例中，提供結晶形式之化合物[6-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-2-硝基-吡啶-3-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯或其鹽，其具有至少一個特定繞射峰在約 $2\theta=13.51^\circ$ 之X射線粉末繞射圖樣。

在本發明之另一實施例中，提供結晶形式之化合物[6-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-2-硝基-吡啶-3-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯或其鹽，其包含以下繞射峰：11.27、12.00、13.51、15.53、16.82、17.91及 $23.72^\circ 2\theta$ 。

在另一實施例中，該結晶形式包含以下繞射峰：6.97、9.24、11.27、12.00、13.51、15.53、16.82、17.91及 $23.72^\circ 2\theta$ 。

在本發明之另一實施例中，提供結晶形式之化合物[5-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-6-硝基-吡啶-2-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯或其鹽，其具有至少一個特定繞射峰在約 $2\theta=6.18^\circ$ 之X射線粉末繞射圖樣。

在本發明之另一實施例中，提供結晶形式之化合物[5-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-6-硝基-吡啶-2-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯或其鹽，其包含以下繞射峰：6.18、9.14、11.67、14.98及 $16.44^\circ 2\theta$ 。

在另一實施例中，該結晶形式包含以下繞射峰：6.18、9.14、11.67、12.32、14.65、14.98、16.44、17.52及 $20.66^\circ 2\theta$ 。

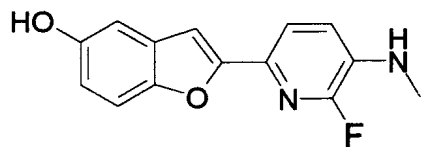
在本發明之另一實施例中，提供[6-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-2-硝基-吡啶-3-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯

或其鹽及[5-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-6-硝基-吡啶-2-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯或其鹽之用途，其在製造適用於使類澱粉沉積物在諸如活患者之哺乳動物中顯像之最終化合物中用作合成前驅物。在一實施例中，[6-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-2-硝基-吡啶-3-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯或其鹽或[5-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-6-硝基-吡啶-2-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯或其鹽呈結晶形式。在另一實施例中，該等化合物具有上述繞射圖樣。

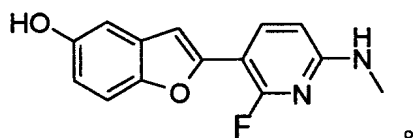
在本發明之另一實施例中，提供[6-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-2-硝基-吡啶-3-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯或其鹽或[5-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-6-硝基-吡啶-2-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯或其鹽之用途，其在製備標記化合物之方法中用作合成前驅物。在另一實施例中，標記為 ^{18}F 原子。在一實施例中，[6-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-2-硝基-吡啶-3-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯或其鹽或[5-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-6-硝基-吡啶-2-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯或其鹽呈結晶形式。在另一實施例中，該等化合物具有上述繞射圖樣。

化合物[6-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-2-硝基-吡啶-3-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯或其鹽及[5-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-6-硝基-吡啶-2-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯或其鹽適用於製備下式之(放射性)標記化合物：

2-(6-氟-5-甲胺基-吡啶-2-基)-苯并呋喃-5-醇



2-(2-氟-6-甲胺基-吡啶-3-基)-苯并呋喃-5-醇



在一實施例中，[6-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-2-硝基-吡啶-3-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯或其鹽或[5-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-6-硝基-吡啶-2-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯或其鹽呈結晶形式。在另一實施例中，該等化合物具有上述繞射圖樣。

在本發明之另一實施例中，提供[6-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-2-硝基-吡啶-3-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯或其鹽或[5-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-6-硝基-吡啶-2-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯或其鹽之用途，其用於製備化合物2-(6-[^{18}F]-氟-5-甲胺基-吡啶-2-基)-苯并呋喃-5-醇及2-(2-[^{18}F]-氟-6-甲胺基-吡啶-3-基)-苯并呋喃-5-醇。

在一實施例中，[6-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-2-硝基-吡啶-3-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯或其鹽或[5-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-6-硝基-吡啶-2-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯或其鹽呈結晶形式。在另一實施例中，該等化合物具有上述繞射圖樣。

在另一實施例中，[6-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-

2-硝基-吡啶-3-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯及[5-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-6-硝基-吡啶-2-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯之鹽為醫藥學上可接受之鹽。

在一實施例中，該偵測係藉由選自 γ 顯像、正電子發射斷層攝影法(PET)、磁共振顯像及磁共振光譜術之技術來進行。

【實施方式】

一個實施例係關於如在圖1中所述之化合物[6-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-2-硝基-吡啶-3-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯。另一實施例係關於如在圖3中所述之化合物[5-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-6-硝基-吡啶-2-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯。

如本文中所使用，「醫藥學上可接受」係用以指在合理醫學判斷之範疇內，適用於接觸哺乳動物之組織而無過度毒性、刺激、過敏性反應或其他問題或併發症且與合理收益/風險比相稱的化合物及/或物質、組合物及/或劑型。

如本文中所用，「游離鹼或醫藥學上可接受之鹽」係指無溶劑物(ansolvate)(包括無水物及去溶劑化溶劑合物)及溶劑合物(包括水合物)。如本文中所用，「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中母化合物係藉由製得其酸鹽或鹼鹽或共結晶(cocrystal)得以改質。醫藥學上可接受之鹽的實例包括(但不限於)鹼性殘基(諸如，胺)之礦物酸或有機酸鹽；酸性殘基(諸如，羧酸)之鹼性或有機鹽；及其類似物。醫藥學上可接受之鹽包括例如自無毒

無機酸或有機酸形成之母化合物的習知無毒鹽或四級銨鹽。舉例而言，此等習知無毒鹽包括衍生自無機酸(諸如鹽酸、磷酸及其類似酸)之鹽；及自有機酸(諸如乳酸、順丁烯二酸、檸檬酸、苯甲酸、甲烷磺酸及其類似酸)製備之鹽。

本發明之化合物的醫藥學上可接受之鹽可藉由習知化學方法自含有鹼性或酸性部分之母化合物合成。一般而言，此等鹽可藉由使此等化合物之游離酸或鹼形式與化學計量之量的在水中或在有機溶劑中或在該兩者之混合物中之適當鹼或酸反應來製備；一般使用非水性介質，如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈。

「同位素標記」、「放射性標記」、「標記」、「可偵測」或「可偵測類澱粉結合」化合物或藥劑，或「放射性配位體」為一或多個原子經原子質量或質量數不同於自然界中通常所見(亦即天然存在)的原子質量或質量數之原子置換或取代之化合物。一個非限制性例外為 ^{19}F ，其允許偵測含有此元素而未富集至比天然存在更高之程度的分子。帶有取代基 ^{19}F 之化合物因此亦可稱為「經標記」或類似形式。可併入本發明化合物中之合適放射性核種(亦即「可偵測同位素」)包括(但不限於) ^2H (氘，亦寫成D)、 ^3H (氚，亦寫成T)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 及 ^{131}I 。應瞭解，經同位素標記之化合物僅需富含可偵測同位素至允許以適於特定應用之技術偵測之程度或高於該

程度，例如，在以 ^{11}C 標記之可偵測化合物中，標記化合物之標記基團之碳原子可在一小部分分子中由 ^{12}C 或其他碳同位素構成。併入放射性標記化合物中之放射性核種視該放射性標記化合物之特定應用而定。舉例而言，對於活體外斑塊或受體標記及競爭檢定而言，併有 ^3H 、 ^{14}C 或 ^{125}I 之化合物一般最適用。對於活體內顯像應用而言， ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{18}F 、 ^{19}F 、 ^{120}I 、 ^{123}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 或 ^{76}Br 一般最適用。

「有效量」之實例包括於醫藥或顯像用途之生物可用性下，能夠在活體內顯像出類澱粉沉積物，及/或預防與原纖成形相關之細胞退化及毒性之含量。

本發明化合物可用作測定動物或人類之器官或身體區域(包括腦)內一或多種類澱粉沉積物之存在、位置及/或含量的放射性配位體之前驅物或放射性配位體。類澱粉沉積物包括(但不限於) $\text{A}\beta$ 沉積物(類澱粉 β)。為便追蹤類澱粉沉積之時間順序，本發明化合物作為放射性配位體之前驅物或作為放射性配位體可進一步用以使類澱粉沉積與疾病、病症或病狀相關之臨床症狀之發作相關聯。本發明化合物最終可用以治療及診斷特徵在於類澱粉沉積之疾病、病症或病狀，諸如AD、家族性AD、唐氏症候群(Down's syndrome)、澱粉樣變性病及脂蛋白元E4等位基因之同型合子。

本發明化合物作為放射性配位體之前驅物或作為放射性配位體，因此可用於量測哺乳動物中類澱粉沉積物之活體內方法，該方法包含以下步驟：(a)投與可偵測量之上文段

落中闡明之醫藥組合物，及(b)偵測個體中化合物與類澱粉沉積物之結合。

該方法測定患者器官或身體區域(較佳為腦部)內類澱粉沉積物之存在及位置。本發明方法包含投與患者可偵測量之含有本發明之類澱粉結合化合物(稱為「可偵測化合物」)或其醫藥學上可接受之水溶性鹽的醫藥組合物。

「可偵測量」意謂所投與之可偵測化合物之量足以能夠偵測到該化合物與類澱粉之結合。「顯像有效量」意謂所投與之可偵測化合物之量足以能夠顯像出化合物與類澱粉之結合。本發明採用類澱粉探針，其併用非入侵性神經顯像技術，諸如磁共振光譜學(MRS)或磁共振顯像(MRI)，或 γ 顯像，諸如正電子發射斷層攝影術(PET)或單光子發射電腦斷層攝影術(SPECT)，以定量活體內類澱粉沉積。

術語「活體內顯像」或「顯像」係指允許偵測如本文中所述之經標記且經雜芳基取代之苯并呋喃或苯并噻吩衍生物的任何方法。對於 γ 顯像而言，量測所檢查之器官或區域所發射之輻射且以總結合表示，或以將一組織中之總結合校正至(例如除以)同一活體內顯像程序期間同一個體之另一組織中總結合之比率來表示。活體內總結合係定義為藉由活體內顯像技術在組織中偵測到之全部信號，而無需藉由第二次注射同等量之經標記化合物以及大量過量之未經標記但另外化學性質相同之化合物來修正。「個體」為哺乳動物，較佳為人類且最佳為疑患有癡呆之人類。

為達成活體內顯像之目的，可用偵測儀器之類型為選擇

給定標記之主要因素。舉例而言，放射性同位素及 ^{19}F 尤其適用於活體內顯像。所用儀器之類型將指導放射性核種或穩定同位素之選擇。舉例而言，所選放射性核種必須具有可由給定類型之儀器偵測到之衰變類型。

另一考慮係關於放射性核種之半衰期。半衰期應足夠長以便其在目標吸收最大時仍可偵測，而且應足夠短以使宿主並不遭受有害輻射。本發明之放射性標記化合物可使用 γ 顯像(其中偵測所發射之具有適當波長之 γ 輻射)來偵測。 γ 顯像之方法包括(但不限於)SPECT及PET。較佳地，對於SPECT偵測而言，所選放射性標記將無微粒發射，但會產生大量在140-200 keV範圍內之光子。

對於PET偵測而言，放射性標記為發射正電子之放射性核種，諸如 ^{18}F 或 ^{11}C ，其將湮滅形成兩條將由PET相機偵測之 γ 射線。

在本發明中，製造類澱粉結合化合物/探針之前驅物且此等化合物/探針適用於使類澱粉沉積物活體內顯像及定量。此等化合物將聯合以下技術使用：非入侵性神經顯像技術，諸如磁共振光譜術(MRS)或磁共振顯像(MRI)、正電子發射斷層攝影術(PET)及單光子發射電腦斷層攝影術(SPECT)。根據本發明，經2-雜芳基取代之苯并呋喃衍生物可藉由在此項技術中已知之通用有機化學技術以 ^{19}F 或 ^{13}C 標記而用於MRS/MRI。該等化合物亦可藉由在此項技術中熟知之技術(諸如Fowler, J.及Wolf, A.於「Positron Emission Tomography and Autoradiography」391-450

(Raven Press, 1986)中所述之技術)經例如 ^{18}F 、 ^{11}C 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 或 ^{120}I 放射性標記而用於PET。該等化合物亦可藉由此項技術已知之若干技術中任一者經 ^{123}I 及 ^{131}I 放射性標記而用於SPECT。例如參看Kulkarni, Int. J. Rad. Appl. & Inst.(B部分) 18: 647(1991)。該等化合物亦可經已知金屬放射性標記(諸如鎇-99m($^{99\text{m}}\text{Tc}$))來放射性標記。金屬放射性標記化合物可用以偵測類澱粉沉積物。在此項技術中熟知製備Tc-99m之經放射性標記衍生物。例如參看Zhuang等人, Nuclear Medicine & Biology 26(2):217-24,(1999); Oya等人, Nuclear Medicine & Biology 25(2): 135-40,(1998), 及Hom等人, Nuclear Medicine & Biology 24(6): 485-98,(1997)。另外, 該等化合物可藉由熟習此項技術者熟知之方法經 ^3H 、 ^{14}C 及 ^{125}I 標記而用於偵測活體外及死後樣本之類澱粉斑。此外, 可藉由採用基於螢光偵測之熟知技術將螢光化合物用於偵測活體外及死後樣本中存在之斑塊。

尤其適用於磁共振光譜術之元素包括 ^{19}F 及 ^{13}C 。為達成本發明之目的, 合適放射性同位素包括 β -發射體、 γ -發射體、正電子發射體及X-射線發射體。此等放射性同位素包括 ^{120}I 、 ^{123}I 、 ^{131}I 、 ^{125}I 、 ^{18}F 、 ^{11}C 、 ^{75}Br 及 ^{76}Br 。根據本發明, 適用於磁共振顯像(MRI)或磁共振光譜(MRS)之穩定同位素包括 ^{19}F 及 ^{13}C 。適用於活體外定量活檢組織或死後組織之勻漿中類澱粉之放射性同位素包括 ^{125}I 、 ^{14}C 及 ^3H 。較佳放射性標記為用於PET活體內顯像之 ^{11}C 及 ^{18}F 、用於

SPECT顯像之 ^{123}I 、用於MRS/MRI之 ^{19}F 及用於活體外研究之 ^3H 及 ^{14}C 。然而，可根據本發明利用使診斷探針可視化之任何習知方法。

可由一般技術者已知之任何手段投與衍生自本發明之化合物的經放射性標記最終化合物。舉例而言，向動物投藥可為局部或全身性的且經口、非經腸、藉由吸入噴霧劑、局部、經直腸、吸入、經鼻、經頰、經陰道或經由植入式貯器來實現。如本文中所用，術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、動脈內、肌肉內、腹膜內、鞘內、心室內、胸骨內、顱內及骨內注射及輸液技術。

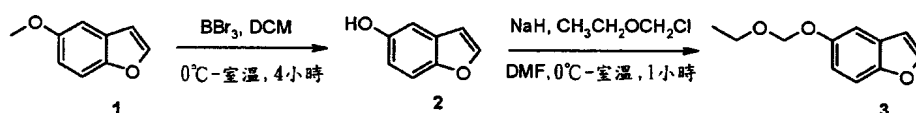
劑量可介於每天約0.001 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至每天約10,000 mg/kg 之範圍內。在一實施例中，劑量為每天約0.001 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至每天約10 g/kg 。在另一實施例中，劑量為每天約0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至每天約1.0 g/kg 。在又一實施例中，劑量為每天約0.1 mg/kg 至每天約100 mg/kg 。

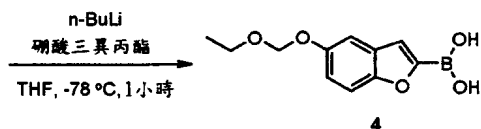
確切投藥方案及劑量將視各種因素而變化，該等因素包括患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及膳食；特定投藥程序之確定對任何一般技術者而言將為例行程序。

療程可包括以諸如治療劑之其他化合物預治療及/或與諸如治療劑之其他化合物共投與。

製備本發明之化合物的方法。

流程1.合成5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-酮酸(4)





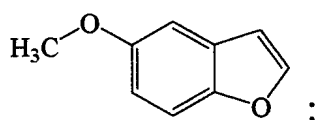
本發明之一實施例係關於一種製造5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-酮酸之方法，其中該方法包含：

以溶劑中之去保護試劑將化合物1轉化為化合物2；

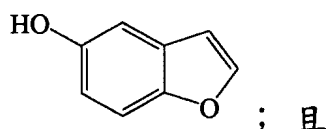
以溶劑中之鹼及保護試劑將化合物2轉化為化合物3；及

藉由包含以鹼使化合物3去質子化及在溶劑中混合去質子化產物與硼酸三烷酯的方法將化合物3轉化為5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-酮酸，其中；

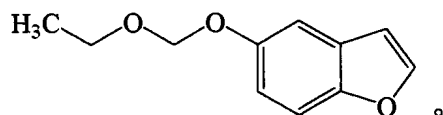
化合物1對應於：



化合物2對應於：



化合物3對應於：



不同反應步驟之最終產物需要時可經進一步純化或再結晶。

適用於步驟a)之溶劑例如為(但不限於)氯化溶劑(諸如二

氯甲烷)、芳族溶劑(諸如甲苯)、醯胺(諸如二甲基甲醯胺及N-甲基吡咯啉酮)及烷烴(諸如己烷及庚烷),或其混合物。

適用於步驟b)之溶劑例如為(但不限於)氯化溶劑(諸如二氯甲烷)、芳族溶劑(諸如甲苯)、醯胺(諸如二甲基甲醯胺及N-甲基吡咯啉酮)、醚(諸如四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、第三丁基甲基醚、環戊基甲基醚及乙醚),及烷烴(諸如己烷及庚烷),或其混合物。

適用於步驟c)之溶劑例如為(但不限於)芳族溶劑(諸如甲苯及二甲苯)、醚(諸如四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、第三丁基甲基醚、環戊基甲基醚及乙醚),及烷烴(諸如己烷及庚烷),或其混合物。

在一實施例中,步驟a)中所用之溶劑為二氯甲烷、甲苯或N-甲基吡咯啉酮。

在另一實施例中,步驟b)中所用之溶劑為環戊基甲基醚、四氫呋喃或2-甲基四氫呋喃。

在另一實施例中,步驟c)中所用之溶劑為己烷、四氫呋喃或2-甲基四氫呋喃。

步驟a-c中所用之溶劑的總量可在約2-100(v/w)體積/重量起始物質之範圍內變化,尤其在6-20(v/w)體積/重量起始物質之範圍內變化。

適用於步驟a)之試劑例如為(但不限於)路易斯酸(Lewis acid),諸如 BBr_3 及 BCl_3 ;烷基硫醇鹽,諸如甲硫醇鈉(sodium thiomethylate)及辛硫醇鈉(sodium thiooctylate)及

鹽酸吡啶。

適用於步驟b)之試劑例如為(但不限於)乙氧基甲氧基鹵化物，諸如乙氧基甲氧基溴或乙氧基甲氧基氯，及金屬氫化物，諸如氫化鈉或氫化鋰。

適用於步驟c)之試劑例如為(但不限於)烷基鋰試劑，諸如甲基鋰、丁基鋰及己基鋰；及硼酸三烷酯，諸如硼酸三甲酯、硼酸三丙酯、硼酸三異丙酯及硼酸三丁酯。

在一實施例中，步驟a)中所用之試劑為 BBr_3 或鹽酸吡啶。

在另一實施例中，步驟b)中所用之試劑為乙氧基甲氧基氯與氫化鈉或氫化鋰。

在另一實施例中，步驟c)中所用之試劑為丁基鋰及硼酸三異丙酯。

在一實施例中，步驟a)中之試劑為三溴化硼。

在另一實施例中，步驟a)中之試劑為鹽酸吡啶。

在另一實施例中，步驟b)中之試劑為與氯甲基乙基醚混合之氫化鈉。

在另一實施例中，步驟b)中之試劑為與氯甲基乙基醚混合之氫化鋰。

在另一實施例中，步驟c)中之試劑為與硼酸三異丙酯混合之正丁基鋰。

另一實施例係關於上文在流程1中所述之方法，其中該方法包含：

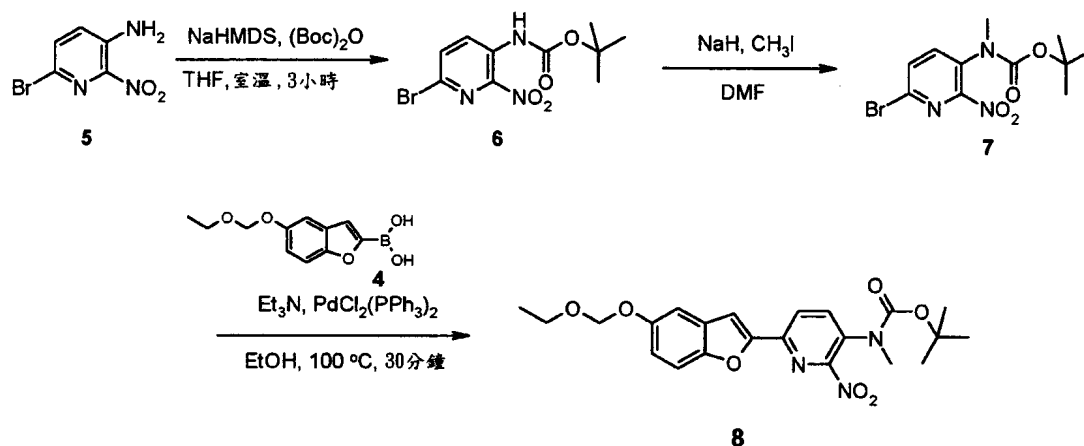
使用二氯甲烷中之 BBr_3 將化合物1轉化為化合物2；

使用二甲基甲醯胺中之NaH及 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Cl}$ 將化合物2轉化為化合物3；及

藉由包含使用正丁基鋰使化合物3去質子化及在四氫呋喃中混合去質子化產物與硼酸三異丙酯的方法將化合物3轉化為5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-酮酸。

步驟a-c之溫度可在約 -78 - 250°C 之範圍內，尤其在約 -25 - 200°C 之範圍內。

流程2.合成[6-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-2-硝基-吡啶-3-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯(8)



本發明之一實施例係關於一種製造[6-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-2-硝基-吡啶-3-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯之方法，其中該方法包含：

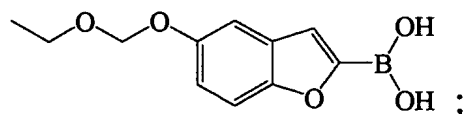
藉由包含在鹼存在下使用保護基保護化合物5中之胺基的方法將化合物5轉化為化合物6；

藉由包含在鹼存在下使用烷基化劑使化合物6烷基化之方法將化合物6轉化為化合物7；及

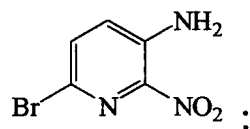
使化合物7與化合物4在鈀催化劑及鹼存在下在溶劑中反

應；其中；

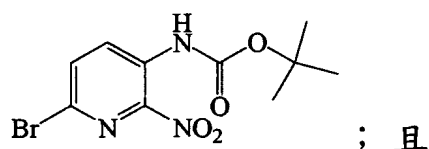
化合物4對應於：



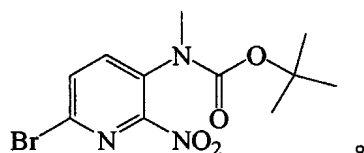
化合物5對應於：



化合物6對應於：



化合物7對應於：



不同反應步驟之最終產物需要時可經進一步純化或再結晶。

合適溶劑例如為(但不限於)，在步驟d)中，THF或乙醚；在步驟e)中，DMF或THF；在步驟f)中，乙醇或DMF，或其混合物。

在一實施例中，步驟d)中之溶劑為THF。

在另一實施例中，步驟e)中之溶劑為DMF。

在另一實施例中，步驟f)中之溶劑為乙醇。

合適鹼例如為(但不限於)，在步驟d)中 NaHMDS、KHMDS 或 NaH，在步驟e)中，NaH、NaHMDS；在步驟f)中，Et₃-N 或 K₂CO₃。

在另一實施例中，步驟d)中之鹼為 NaHMDS。

在一實施例中，步驟e)中之鹼為 NaH。

在另一實施例中，步驟f)中之鹼為 Et₃-N。

適用於步驟f)之催化劑例如為(但不限於) Pd(PPh₃)₂Cl₂ 或 Pd(dppf)Cl₂。

另一實施例係關於上文流程2中所述之方法，其中該方法包含：

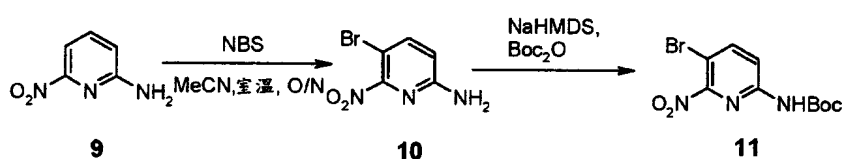
藉由包含在六甲基二矽烷胺化鈉存在下使用二碳酸第三丁酯保護化合物5中之胺基的方法將化合物5轉化為化合物6；

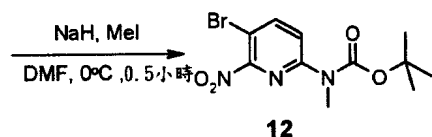
藉由包含在 NaH 存在下使用 CH₃I 使化合物6烷基化之方法將化合物6轉化為化合物7；及

使化合物7與化合物4在二氯雙(三苯膦)鉀(II)及 (CH₃CH₂)₃N 存在下在乙醇中反應。

步驟d-f之反應溫度係在 -80°C 至室溫之間。

流程3. 合成(5-溴-6-硝基-吡啶-2-基)-甲基-胺基甲酸第三丁酯(12)



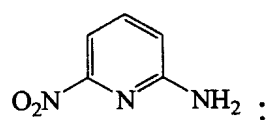


本發明之一實施例係關於一種製造(5-溴-6-硝基-吡啶-2-基)-甲基-胺基甲酸第三丁酯之方法，其中該方法包含：

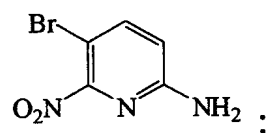
藉由包含使用溴化試劑使化合物9在溶劑中溴化之方法將化合物9轉化為化合物10；

藉由包含在溶劑中在鹼存在下組合化合物10與化合物11，接著添加二碳酸第三丁酯之方法將化合物10轉化為化合物11；及

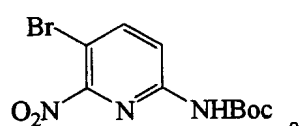
藉由包含在鹼存在下使用烷基化劑使化合物11在溶劑中烷基化之方法將化合物11轉化為(5-溴-6-硝基-吡啶-2-基)-甲基-胺基甲酸第三丁酯；其中；
化合物9對應於：



化合物10對應於：



化合物11對應於：



不同反應步驟之最終產物需要時可經進一步純化或再結晶。

適用於步驟g-i之溶劑例如為(但不限於)腈(諸如乙腈及丙腈)、氯化溶劑(諸如二氯甲烷)、芳族溶劑(諸如甲苯及二甲苯)、醚(諸如四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、第三丁基甲基醚、環戊基甲基醚及乙醚)、鹽胺(諸如二甲基甲鹽胺及N-甲基吡咯啉酮)，及烷烴(諸如己烷及庚烷)，或其混合物。

在一實施例中，步驟g)中所用之溶劑為水、乙腈(MeCN)、甲苯、四氫呋喃或其混合物。

在另一實施例中，步驟h)中所用之溶劑為四氫呋喃、庚烷、2-甲基四氫呋喃或其混合物。

在另一實施例中，步驟i)中所用之溶劑為水、己烷、乙腈、二甲基甲鹽胺、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃或其混合物。

在一實施例中，步驟g)中之溶劑為與水混合之MeCN。

在另一實施例中，步驟h)中之溶劑為與庚烷混合之THF。

在另一實施例中，步驟h)中之溶劑為與己烷混合之THF。

在另一實施例中，步驟i)中之溶劑為與水混合之DMF。

在另一實施例中，步驟i)中之溶劑為與庚烷混合之THF。

在另一實施例中，步驟i)中之溶劑為與水混合之

MeCN。

步驟g)至i)中所用之溶劑總量可在約2-100(v/w)體積/重量起始物質之範圍內變化，尤其在6-20(v/w)體積/重量起始物質之範圍內變化。

適用於步驟g)之試劑例如為(但不限於)諸如N-溴代丁二醯亞胺之溴化試劑。

適用於步驟h)之試劑例如為(但不限於)二碳酸二第三丁酯及鹼，諸如雙(三甲基矽烷基)胺基鈉、氫化鈉或氫化鋰。在一實施例中，步驟h)中所用之試劑為二碳酸二第三丁酯與氫化鈉、氫化鋰或雙(三甲基矽烷基)胺基鈉。

適用於步驟i)之試劑例如為(但不限於)烷基化試劑，諸如碘代甲烷及硫酸二甲酯，及鹼，諸如氫化鈉、氫化鋰、雙(三甲基矽烷基)胺基鈉及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯。

在另一實施例中，步驟g)中之試劑為N-溴代丁二醯亞胺。

在一實施例中，步驟h)中之鹼為NaHMDS及Boc₂O。

在另一實施例中，步驟i)中之鹼為DBU。

在另一實施例中，步驟i)中之鹼為NaH。

另一實施例係關於上文流程3中所述之方法，其中該方法包含：

藉由包含使用N-溴代丁二醯亞胺使化合物9在CH₃CN中溴化之方法將化合物9轉化為化合物10；

藉由包含在溶劑中在六甲基二矽烷胺化鈉存在下組合化

合物10與化合物11，接著添加二碳酸第三丁酯之方法將化合物10轉化為化合物11；及

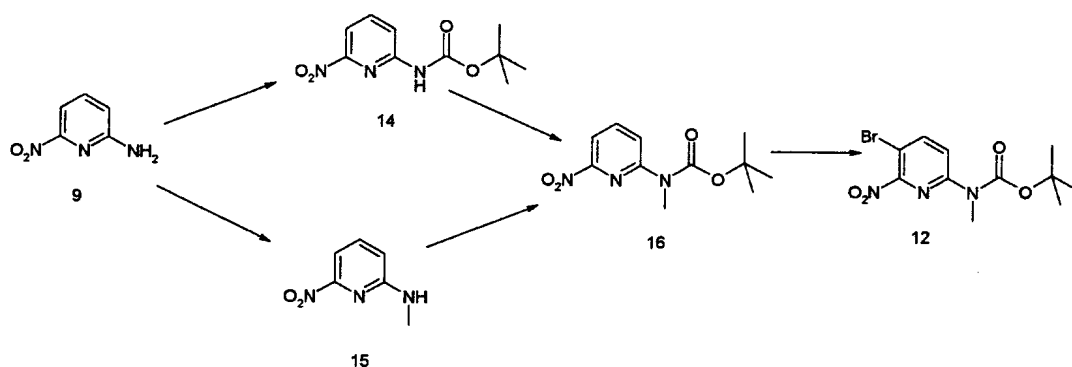
藉由包含在NaH存在下使用CH₃I使化合物11在二甲基甲醯胺中烷基化之方法將化合物11轉化為(5-溴-6-硝基-吡啶-2-基)-甲基-胺基甲酸第三丁酯。

步驟g-i之溫度可在約-78-150℃之範圍內，尤其在約0℃至50℃之範圍內。

步驟i)中之產物(5-溴-6-硝基-吡啶-2-基)-甲基-胺基甲酸第三丁酯(12)可藉由自DMF/水混合物或自MeCN/水混合物沉澱來純化。

在一實施例中，(5-溴-6-硝基-吡啶-2-基)-甲基-胺基甲酸第三丁酯(12)係自MeCN/水混合物純化。

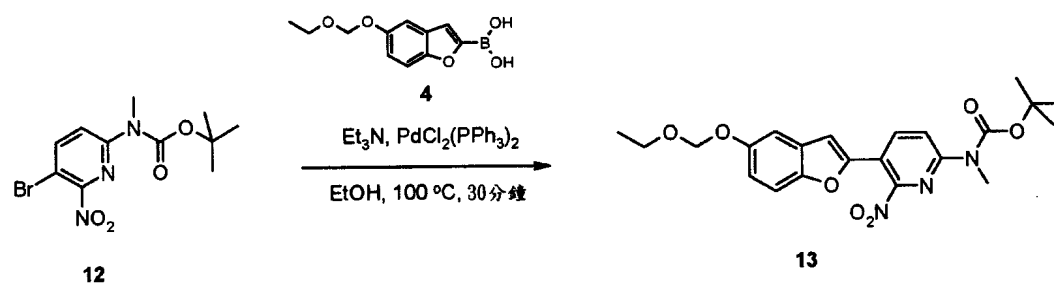
流程4.(5-溴-6-硝基-吡啶-2-基)-甲基-胺基甲酸第三丁酯(12)之替代途徑：



(5-溴-6-硝基-吡啶-2-基)-甲基-胺基甲酸第三丁酯(12)可藉由兩種替代途徑來製備。舉例而言，化合物12可自6-硝基-吡啶-2-基胺(9)經由N-甲基-6-硝基吡啶-2-胺(14)或(6-硝基吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯甲酯(16)來製備，其中

溴化反應在兩種順序中均最後引入。

流程4. 合成[5-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-6-硝基-吡啶-2-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯(13)



本發明之一實施例係關於一種製備化合物13之方法，其藉由在合適催化劑存在下使用合適鹼在合適溶劑中混合化合物12與化合物4，接著萃取來實現。

最終產物需要時可經進一步純化或再結晶。

合適溶劑例如為(但不限於)醇，諸如甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇及丁醇；醚，諸如二噁烷、四氫呋喃及2-甲基四氫呋喃；及芳族溶劑，諸如苯、甲苯及二甲苯或其混合物。

在一實施例中，步驟j)中之溶劑為乙醇。

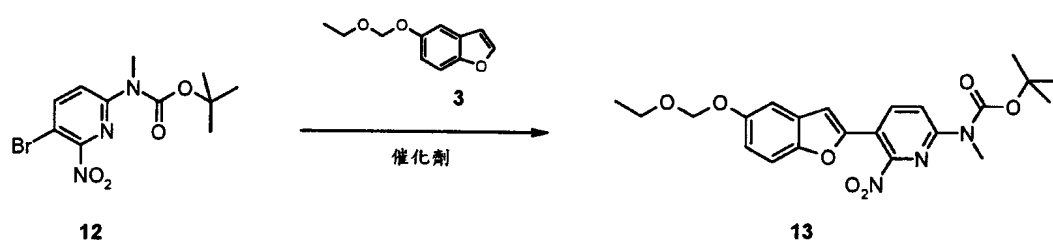
步驟j)中所用之溶劑總量可在約2-100(v/w)體積/重量起始物質之範圍內變化，尤其在6-20(v/w)體積/重量起始物質之範圍內變化。

合適試劑例如為(但不限於)胺，諸如三乙胺；碳酸鹽，諸如碳酸鈉、碳酸鉀及碳酸鈉；磷酸鹽，諸如磷酸鉀及磷酸鈉；或氟化鉀，以及鈀催化劑。又，可考慮過多合適膦配位體及咪唑-2-亞基配位體。

在另一實施例中，步驟 j) 中之試劑為三乙胺及 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 。

步驟 j) 之溫度可在約 -0°C 至 150°C 之範圍內，尤其在約 25°C 至 100°C 之範圍內。

流程 5. 經由直接芳基化反應替代合成 [5-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-6-硝基-吡啶-2-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯 (13)。



[5-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-6-硝基-吡啶-2-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯 (13) 可經由在合適催化劑存在下用 (5-溴-6-硝基-吡啶-2-基)-甲基-胺基甲酸第三丁酯 (12) 使 5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃 (3) 直接芳基化來製造。

合適溶劑例如為 (但不限於) 醃胺，諸如二甲基乙醃胺；芳族溶劑，諸如甲苯及二甲苯。

步驟 g 至 i 中所用之溶劑總量可在約 2-100 (v/w) 體積/重量起始物質之範圍內變化，尤其在 6-20 (v/w) 體積/重量起始物質之範圍內變化。

合適試劑例如為 (但不限於) 鈰催化劑系統，諸如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 與乙酸鉀，或乙酸鈰與三環己基磷、三甲基乙醃基醇及碳酸鉀。

化合物實例

下文接著為本發明之前驅物化合物之許多非限制性實例。

通用方法

所有所用溶劑均為市售且未經進一步純化便加以使用。

反應通常使用無水溶劑在氮氣之情性氛圍下進行。

^1H 及 ^{13}C NMR光譜係以配備有 Varian 400 ATB PFG探針之 Varian Mercury Plus 400 NMR光譜儀在400 MHz下記錄質子且在100 MHz下記錄碳-13。所有氘化溶劑通常均含有0.03%至0.05% v/v用作參考信號之四甲基矽烷(^1H 與 ^{13}C 均設為 δ 0.00)。

在120°C下在由Alliance 2795(LC)及Waters Micromass ZQ偵測器組成之Waters MS上記錄質譜。該質譜儀配備有以陽離子或陰離子模式操作之電噴霧離子源(ES)。質譜儀係在 m/z 100-1000之間掃描，掃描時間為0.3秒。

在具有Waters 717 Plus自動取樣器(Autosampler)及Waters 2996光二極體陣列偵測器(Photodiode Array Detector)之Water 600控制器系統(Controller system)上進行HPLC分析。所用管柱為ACE C_{18} ，5 μm ，460×150 mm。在20分鐘運作中，自95% A(A：0.1% H_3PO_4 水溶液)起始且在90% C(C：MeCN)結束歷經6分鐘，保持在90% C 4分鐘且接著往回在95% A結束來應用線性梯度。管柱係在環境溫度下，流動速率為1.0 mL/min。二極體陣列偵測器係自200-400 nm掃描。

在CEM Discover LabMate或Biotage Initiator System上在

所推薦之微波管中於指示溫度下進行微波加熱。

在來自 Mancheray-Nagel 之 Alugram[®](矽膠 60 F₂₅₄)上進行薄層層析(TLC)且通常利用 UV 觀測光點。在一些情況下亦採用其他觀測方法。在此等情況下，以碘(藉由將約 1 g I₂ 添加至 10 g 矽膠中且充分混合來產生)、香蘭素(藉由將約 1 g 香蘭素溶解於 100 mL 10% H₂SO₄ 中來產生)、茛滿三酮(自 Aldrich 市售)或 Magic Stain(藉由充分混合 25 g(NH₄)₆Mo₇O₂₄•4H₂O、5 g(NH₄)₂Ce(IV)(NO₃)₆、450 mL H₂O 及 50 mL 濃 H₂SO₄ 來產生)使 TLC 板顯影來觀測化合物。使用來自 Silicycle 之 40-63 μm(230-400 網目)矽膠按照類似於 Still, W.C.; Kahn, M.; 及 Mitra, M. *Journal of Organic Chemistry*, 1978, 43, 2923-2925 中所揭示的技術進行急驟層析。用於急驟層析或薄層層析之典型溶劑為二氯甲烷/甲醇、乙酸乙酯/甲醇及己烷/乙酸乙酯之混合物。

在使用 Waters 2487 二極體陣列之 Waters Prep LC 4000 System 上或在 Waters LC Module 1 plus 上進行製備型層析。所用管柱為 Waters XTerra Prep C₁₈, 5 μm, 30×100 mm(流動速率 40 mL/min)或 Phenomenex Luna C₁₈, 5 μm, 21.6×250 mm(流動速率 20 mL/min)。將利用乙腈/水、含有 0.1% 三氟乙酸或 10 mM 乙酸銨之水的最窄梯度用以在 20-30 分鐘之間的總運作時間內溶離化合物。

在使用長細焦點 Cu Kα 輻射 (40 kV, 50 mA) 及 X'Celerator 偵測器之 PANalytical X'Pert PRO MPD θ-θ 系統上收集 X 射線粉末繞射 (XRPD) 圖樣。使用產生 20 mm 之輻

射長度的可程式化發散狹縫及可程式化抗散射狹縫。在入射束路徑上及在繞射束路徑上使用0.02拉得(rad)索勒狹縫(Soller slit)。在入射束路徑上使用20 mm固定遮罩且將鎳過濾器(Nickel-filter)置於偵測器前部。使用刮勺在平坦砂零背景板上製備薄平樣本。將板安裝於樣本固持器中且在量測期間在水平位置旋轉。以連續掃描模式在 $2^{\circ}2\theta$ 與 $80^{\circ}2\theta$ 之間收集繞射圖樣。掃描總時間為25分30秒。熟習X射線粉末繞射技術者將認識到峰之相對強度可受例如尺寸在約30微米以上之顆粒及非單一縱橫比的影響，其可影響樣本之分析。此外，應瞭解強度可視實驗條件及樣本製備(諸如樣本中粒子之較佳取向)而波動。使用自動或固定發散狹縫亦將影響相對強度計算。熟習此項技術者當比較繞射圖樣時可處理此等影響。

熟習此項技術者亦將認識到反射位置可受樣本在繞射計中所處之確切高度、繞射計之溫度及零點校正影響。樣本之表面平坦度亦可具有較小影響。例如由於物質結晶性之差異，因此反射位置之精確值可在樣本之間略微變動。使用自動峰發現程式或手動之主觀峰測定亦可略影響反射之報導位置。對於熟習此項技術者明顯的為儀器效能差異可影響峰解析。因此，所呈現之繞射圖樣資料不應被視作絕對值。

一般而言，當使用Cu K α 輻射時，X射線粉末繞射圖中之繞射角量測誤差為約5%或5%以下，尤其在加 $0.5^{\circ}2\theta$ 至減 $0.5^{\circ}2\theta$ 之範圍內，且當考慮圖1至5圖中X射線粉末繞射圖

樣時及當讀取表1及表2時應考慮此程度之量測誤差。

熟習此項技術者亦將認識到因製備樣本物質而產生之任何痕量結晶雜質，例如因乾燥、鹽析及/或pH值調節步驟而產生之鹽殘餘物(諸如硫酸鈉或氯化鈉)可引起繞射，且繞射角接近由此等結晶雜質所產生之預期峰的峰可完全或部分源自此等結晶雜質。

可例如自國際繞射資料中心(International Centre for Diffraction Data, ICDD)之諸如粉末繞射檔案(Powder Diffraction File, PDF)資料庫之資料庫模擬許多化合物之繞射圖樣。熟習此項技術者可比較此等模擬繞射圖樣與實驗圖樣。

在氮氣下在具有穿孔蓋之鋁樣本杯中使用Perkin Elmer Diamond DSC儀器進行30°C至300°C之差示掃描熱量測定(DSC)。掃描速率為10°C/分鐘。樣本大小為小於1 mg。已熟知DSC起始及峰值溫度以及能量值由於例如樣本純度及樣本大小，及由於儀器參數，尤其溫度掃描速率而可變化。因此，所呈現之DSC資料不應被視作絕對值。

熟習此項技術者可設定差示掃描量熱計之儀器參數以便可根據標準方法，例如Höhne, G. W. H.等人，(1996), Differential Scanning Calorimetry, Springer, Berlin中所述之標準方法收集與本文呈現之資料相當的資料。

在氮氣下在鉑樣本杯中使用Perkin Elmer Pyris 1 TGA熱解重量分析儀進行環境溫度至250°C之熱解重量分析(TGA)。掃描速率為10°C/分鐘。樣本大小為小於1 mg。已

熟知TGA痕量由於例如樣本大小及儀器參數，尤其溫度掃描速率而可變化。因此，所呈現之TGA資料不應被視作絕對值。

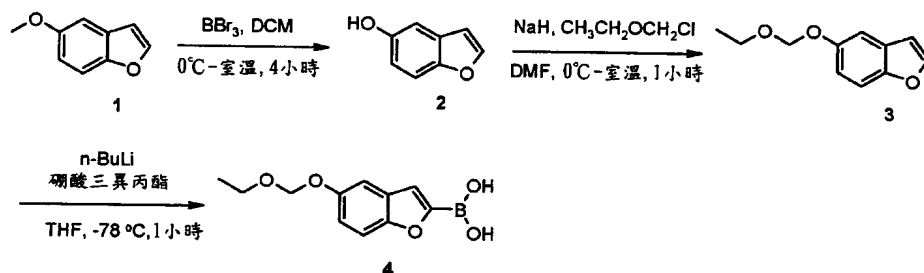
已使用以下縮寫：

Ac	乙醯基；
aq.	水性/水溶液；
Boc ₂ O	二碳酸二第三丁酯；
DCM	二氯甲烷；
DIPEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺；
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺；
DMSO	二甲亞砜；
DSC	差示掃描熱量測定
EtOH	乙醇；
MeOH	甲醇；
HMDS	雙(三甲基矽烷基)胺；
NBS	<i>N</i> -溴代丁二醯亞胺；
r.t.	室溫；
THF	四氫呋喃；
TFA	三氟乙酸；
TGA	熱解重量分析；
XRPD	X射線粉末繞射；
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯；
Et ₃ N	三乙胺。

所用起始物質可獲自商業來源或根據文獻程序來製備且

具有根據所報導者之實驗資料。

中間物實例1：5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-硼酸(4)



a) 苯并呋喃-5-醇(2)

在0°C下向經攪拌之5-甲氧基苯并呋喃(1)(0.50 g, 3.38 mmol)之二氯甲烷(15 mL)溶液中緩慢添加三溴化硼(16.87 mL, 16.87 mmol, 1 M二氯甲烷溶液)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌4小時。接著將反應混合物冷卻至0°C, 以飽和NaHCO₃水溶液中止且以二氯甲烷(3×50 mL)萃取。以鹽水(25 mL)洗滌經合併之有機萃取物, 經Na₂SO₄乾燥, 且在減壓下濃縮得到呈灰白色固體狀之化合物(2)(300 mg), 其未經進一步純化使用於下一步驟中。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 7.59 (d, *J*=1.95 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=8.59 Hz, 1H), 7.00 (d, *J*=2.73 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J*=8.59, 2.74 Hz, 1H), 6.67 (m, 1H), 4.66 (s, 1H)。

b) 5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃(3)

在0°C下向經攪拌之苯并呋喃-5-醇(2)(257 mg, 1.92 mmol)之DMF(3 mL)溶液中添加NaH(81 mg, 1.92 mmol, 57%油分散液)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌1小時。接著逐滴添加氯甲基乙基醚(214 μL, 2.30 mmol)至0°C且

在室溫下再攪拌混合物1小時。添加水(10 mL)且以乙酸乙酯(2×50 mL)萃取反應混合物。以水、鹽水洗滌有機萃取物，經Na₂SO₄乾燥，且在真空中濃縮。藉由使用己烷中之10%乙酸乙酯之急驟管柱層析純化粗產物提供呈無色油狀之化合物(3)(273 mg)。

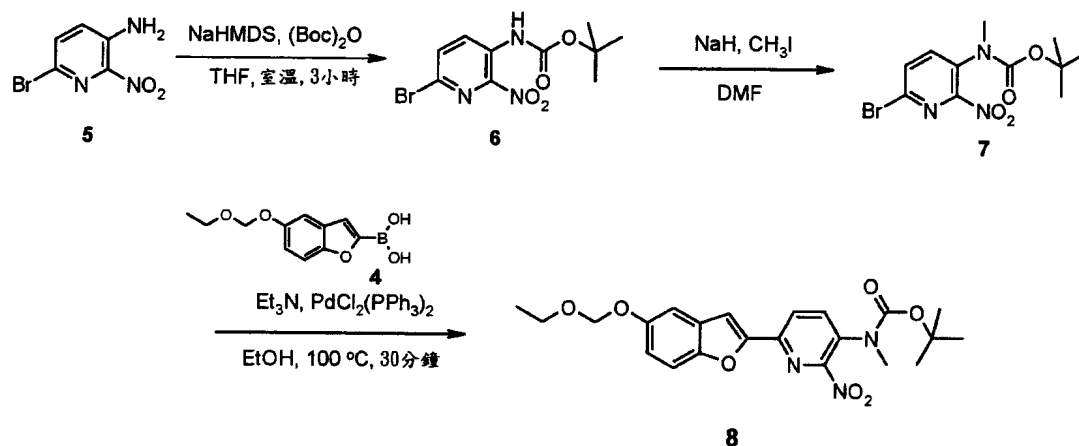
¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 7.59 (d, *J*=1.95 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=8.16 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=2.73 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J*=8.98, 2.34 Hz, 1H), 6.70 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.77 (q, *J*=7.03 Hz, 2H), 1.25 (t, *J*=7.03 Hz, 3H)。

c) 5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-酮酸(4)

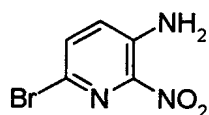
在-78°C下向經攪拌之5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃(3)(265 mg, 1.38 mmol)之THF(5 mL)溶液中逐滴添加正丁基鋰(2.5 M己烷溶液, 0.56 mL, 1.44 mmol)。在攪拌反應混合物1小時之後，緩慢添加硼酸三異丙酯(0.635 mL, 2.76 mmol)且在-78°C下又繼續攪拌20分鐘。以飽和氯化銨溶液(10 mL)中止反應混合物且使得其升溫至室溫。添加水(10 mL)且在乙醚(2×50 mL)中萃取所得混合物。以鹽水洗滌經合併之萃取物，經MgSO₄乾燥，且在減壓下濃縮。藉由自乙酸乙酯及己烷再結晶來純化粗產物提供呈白色固體狀之所需化合物(4)(170 mg)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ: 8.54 (s, 2H), 7.48 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J*=8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.68 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.14 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)。

最終前驅物實例1：合成[6-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-2-硝基-吡啶-3-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯(8)



6-溴-2-硝基-吡啶-3-基胺(5)

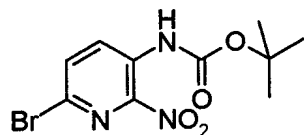


向經攪拌之2-硝基-吡啶-3-基胺(5.06 g, 36.40 mmol)及乙酸鈉(2.99 g, 36.46 mmol)之乙酸(40 mL)懸浮液中逐滴添加溴(2.5 mL, 48.79 mmol)之乙酸(8 mL)溶液，且攪拌反應混合物隔夜。在減壓下移除乙酸。將殘餘物冷卻至0°C，以飽和碳酸氫鈉溶液中中和以調節pH值至約7，且以乙酸乙酯(4×50 mL)萃取。以鹽水洗滌經合併之有機萃取物，經無水Na₂SO₄乾燥，且在減壓下濃縮。以乙酸乙酯濕磨殘餘物以得到呈黃色固體狀之化合物(5)(5.1 g)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ: 7.66 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.49 (d, *J*=8.6 Hz, 1H)。

ESMS: *m/z* 216.33 [M-1]⁻。

d)(6-溴-2-硝基-吡啶-3-基)-胺基甲酸第三丁酯(6)

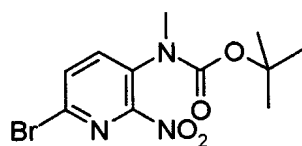


在 0°C 下向經攪拌之 6-溴-2-硝基-吡啶-3-基胺 (5) (854 mg, 3.92 mmol) 之 THF (50 mL) 溶液中添加 NaHMDS (5.09 mL, 5.09 mmol, 1 M 於 THF 中)。在攪拌 15 分鐘之後，歷經 30 分鐘添加二碳酸二第三丁酯 (853 mg, 3.91 mmol) 之 THF (5 mL) 溶液。在室溫下攪拌反應混合物 3.5 小時且接著添加飽和 NaHCO₃ 水溶液。以乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取反應混合物。以水、鹽水洗滌經合併之萃取物，經 Na₂SO₄ 乾燥，且在減壓下濃縮。藉由使用己烷中之 10% 乙酸乙酯之急驟管柱層析純化粗產物得到呈灰白色固體狀之化合物 (6) (293 mg)。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 9.41 (br. s., 1H), 9.00 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 1.55 ppm (s, 9H)

ESMS: *m/z* 318.36 [M+1]⁺。

e) (6-溴-2-硝基-吡啶-3-基)-甲基-胺基甲酸第三丁酯 (7)



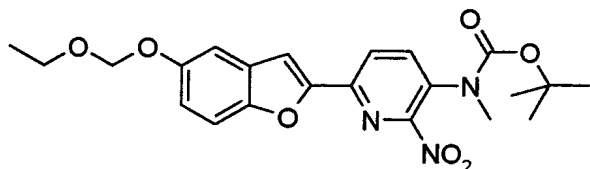
在 0°C 下向經攪拌之 (6-溴-2-硝基-吡啶-3-基)-胺基甲酸第三丁酯 (6) (290 mg, 0.91 mmol) 之 DMF (10 mL) 溶液中添加 NaH (57 mg, 1.36 mmol, 57% 油分散液)。在攪拌 15 分鐘之後，添加碘代甲烷 (79 μL, 1.27 mmol) 且攪拌反應混合物 1 小時。接著以飽和氯化銨溶液 (15 mL) 中止反應混合物

且以乙酸乙酯(2×40 mL)萃取。以水、鹽水洗滌經合併之有機萃取物，經MgSO₄乾燥，且在真空中濃縮。藉由使用己烷中之20%乙酸乙酯之急驟管柱層析純化殘餘物以得到呈淺黃色固體狀之化合物(7)(268 mg)。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 7.78 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 1.39 (br. s., 9H)。

ESMS: *m/z* 276.36 [M-56]⁻。

f)[6-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-2-硝基-吡啶-3-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯(8)



向經脫氣之5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃酮酸(4)(140 mg, 0.593 mmol)之乙醇(10 mL)溶液中添加(6-溴-2-硝基-吡啶-3-基)-甲基-胺基甲酸第三丁酯(7)(151 mg, 0.455 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(42 mg, 0.059 mmol)及Et₃N(127 μL, 0.909 mmol)。在微波反應器中在100°C下攪拌反應混合物30分鐘。在減壓下移除揮發物。以水(15 mL)稀釋殘餘物且以乙酸乙酯(3×50 mL)萃取混合物。以水、鹽水洗滌經合併之有機萃取物，經Na₂SO₄乾燥，且在減壓下濃縮。藉由使用己烷中之20%乙酸乙酯之急驟管柱層析純化粗產物。蒸發溶劑得到呈淺黃色固體狀之標題化合物8(170 mg)。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 8.10 (d, *J*=8.20 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=8.20 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (d, *J*=8.98 Hz,

1H), 7.32 (d, $J=1.95$ Hz, 1H), 7.02-7.16 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.78 (q, $J=6.63$ Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.36 (br. s., 9H), 1.26 (t, $J=7.22$ Hz, 3H)。

ESMS: m/z 444.51 $[M+1]^+$ 。

DSC: 具有 109.5°C 起始值及 110.8°C 峰值之吸熱事件。 ΔH 89.6 Jg⁻¹

TGA: 在室溫與 160°C 之間無顯著事件

表 1

[6-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-2-硝基-吡啶-3-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯之代表性X射線粉末繞射峰

2θ角 Cu Kα	相對 強度
6.97	w
9.24	w
11.27	w
12.00	w
13.51	vs
15.53	s
16.82	s
17.91	w
23.72	s

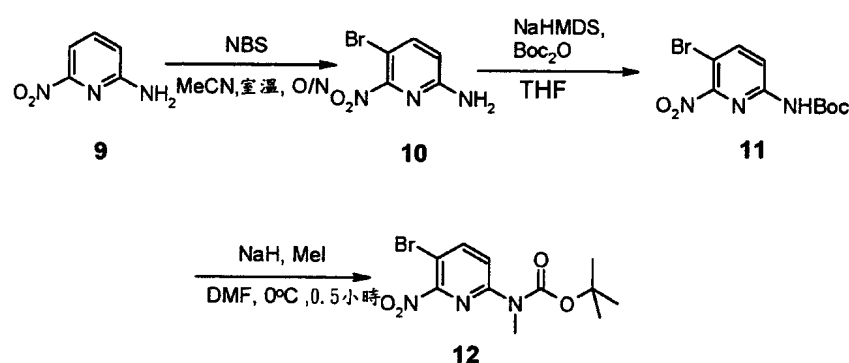
vs=極強

s=強

w=弱

中間物實例 2: (5-溴-6-硝基-吡啶-2-基)-甲基-胺基甲酸第

三丁酯 (12)



g) 5-溴-6-硝基-吡啶-2-基胺 (10)

在 0°C 避光且在氮氣氛圍下，向經攪拌之 6-硝基-吡啶-2-基胺 (1.0 g, 7.18 mmol) 之 CH_3CN (100 mL) 溶液中添加 N-溴代丁二醯胺 (636 mg, 3.59 mmol)。在 1 小時之後，添加另一份 N-溴代丁二醯胺 (636 mg, 3.59 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且繼續攪拌隔夜。接著藉由添加飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液來中止反應混合物且以乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取。以水、鹽水洗滌經合併之有機萃取物，經 MgSO_4 (無水) 乾燥，且在真空中濃縮。藉由使用己烷中之 10% 乙酸乙酯的 Biotage 純化粗產物得到 1.2 g 5-溴-6-硝基-吡啶-2-基胺 (10)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7.84 (d, $J=8.98$ Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.66 (d, $J=8.98$ Hz, 1H)。

h) (5-溴-6-硝基-吡啶-2-基)-胺基甲酸第三丁酯 (11)

在 0°C 下向 5-溴-6-硝基-吡啶-2-基胺 (900 mg, 4.12 mmol) 於無水 THF (40 mL) 中之溶液中添加 NaHMDS (1 M 於 THF 中, 5.8 mL)。在攪拌 15 分鐘之後，在 0°C 下歷經 30 分

鐘緩慢添加 Boc_2O (901 mg, 4.12 mmol) 之 THF (5 mL) 溶液。使所得混合物升溫至室溫，攪拌 3 小時，以飽和 NaHCO_3 水溶液中止且以乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取。以水及鹽水洗滌經合併之萃取物，經 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮。藉由使用己烷中之 5-10% 乙酸乙酯的 Biotage 純化殘餘物得到 786 mg (5-溴-6-硝基-吡啶-2-基)-胺基甲酸第三丁酯 (11)。

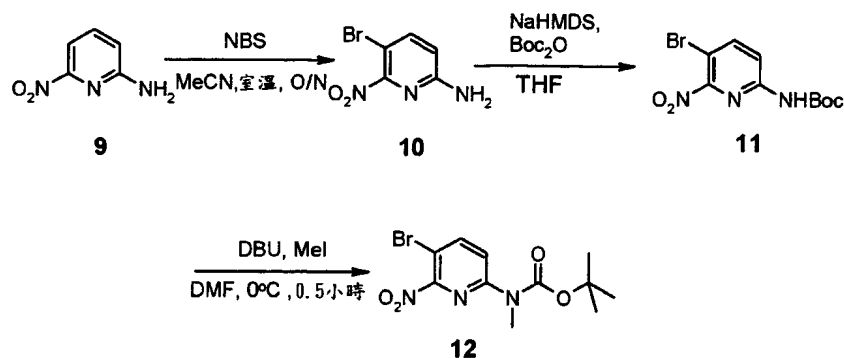
^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm: 8.14 (d, $J=8.98$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=8.59$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 1.53 (s, 9H)。

i) (5-溴-6-硝基-吡啶-2-基)-甲基-胺基甲酸第三丁酯 (12)

在 0°C 下向 (5-溴-6-硝基-吡啶-2-基)-胺基甲酸第三丁酯 (11) (800 mg, 2.52 mmol) 於無水 DMF (15 mL) 中之溶液中添加 NaH (60% 礦物油分散液, 191 mg, 4.53 mmol)。在 0°C 下攪拌所得混合物 30 分鐘且接著添加碘代甲烷 (0.23 mL, 3.68 mmol)。在 10°C 下攪拌反應混合物 30 分鐘之後，添加飽和 NH_4Cl 水溶液 (15 mL)。以乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取反應混合物。以水、鹽水洗滌經合併之萃取物，經 MgSO_4 (無水) 乾燥，且在減壓下濃縮。藉由使用己烷中之 10% 乙酸乙酯的 Biotage 純化粗產物得到 (5-溴-6-硝基-吡啶-2-基)-甲基-胺基甲酸第三丁酯 12 (789 mg)。

^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm: 8.12 (d, $J=8.60$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.99$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 1.55 (s, 9H)。

或 (5-溴-6-硝基-吡啶-2-基)-甲基-胺基甲酸第三丁酯 (12) 之替代程序：



g) 5-溴-6-硝基-吡啶-2-基胺 (10)

在 0°C 下，向氮氣氛圍下經攪拌之 6-硝基-吡啶-2-基胺 (9) (5.1 g, 18.4 mmol) 之 MeCN (125 mL) 溶液中添加 N-溴代丁二醯亞胺 (3.43 g, 19.3 mmol)。1 小時之後，添加另一份 N-溴代丁二醯亞胺 (3.57 g, 20.1 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且繼續攪拌隔夜。藉由添加水 (125 mL) 使產物沉澱。將漿料冷卻至 0°C 且藉由過濾來分離沉澱產物，以 MeCN:水 (1:1) 預混合物洗滌，且在真空下在 40°C 下乾燥得到 3.8 g 5-溴-6-硝基-吡啶-2-基胺 (2)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.84 (d, $J=8.98$ Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.66 (d, $J=8.98$ Hz, 1H)。

h) (5-溴-6-硝基-吡啶-2-基)-胺基甲酸第三丁酯 (11)

在 0°C 下向 5-溴-6-硝基-吡啶-2-基胺 (10) (3.8 g, 18.4 mmol) 於無水 THF (40 mL) 中之溶液中添加 NaHMDS (1 M 於 THF 中, 45 mL, 45 mmol)。在攪拌 15 分鐘之後，在 0°C 下歷經 1 小時緩慢添加 Boc_2O (28.3 重量% 於 THF 中, 14.2 g, 18.4 mmol) 之溶液。以 NaHSO_4 水溶液 (1 M, 110 mL, 110 mmol) 中止所得混合物且升溫至室溫。棄置水相且在減壓下濃縮含有產物之有機相。將殘餘物溶解於 THF (40 mL) 中

且在添加庚烷(160 mL)後雜質沉澱且藉由過濾來移除。將含有透明經過濾之產物的溶液蒸發至乾燥，產生4.2 g呈深紅棕色殘餘物之(5-溴-6-硝基-吡啶-2-基)-胺基甲酸第三丁酯(11)，其未經進一步純化便經用於下一步驟中。

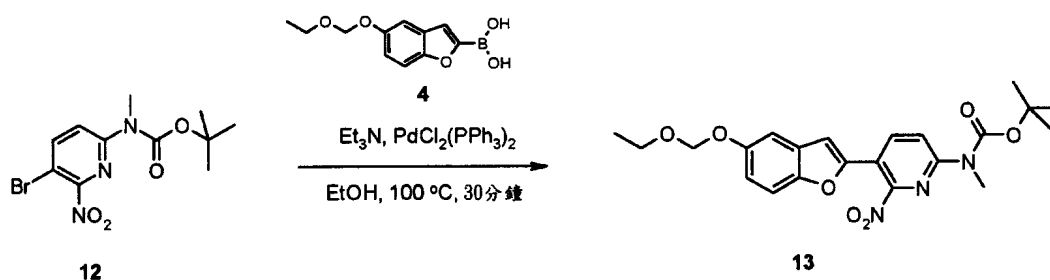
^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm: 8.14 (d, $J=8.98$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=8.59$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 1.53 (s, 9H)。

i)(5-溴-6-硝基-吡啶-2-基)-甲基-胺基甲酸第三丁酯(12)

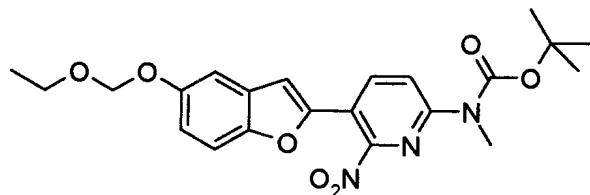
在0°C下向(5-溴-6-硝基-吡啶-2-基)-胺基甲酸第三丁酯(11)(4.2 g, 13.2 mmol)於無水DMF(21 mL)中之溶液中添加DBU(5.02 g, 33.0 mmol)。在0°C下緩慢添加碘代甲烷(3.75 g, 26.4 mmol)。在0°C下攪拌3小時之後，中止反應混合物且在添加NaHSO₄水溶液(1 M)後產物便沉澱。藉由過濾分離粗產物且藉由自MeCN與水之混合物再結晶來純化，得到(5-溴-6-硝基-吡啶-2-基)-甲基-胺基甲酸第三丁酯12(1.55 g)。

^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm: 8.12 (d, $J=8.60$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.99$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 1.55 (s, 9H)。

最終前驅物實例2：合成[5-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-6-硝基-吡啶-2-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯(13)



j)[5-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-6-硝基-吡啶-2-基]-
甲基-胺基甲酸第三丁酯(13)



按照與實例1(步驟d)中所述相同之程序，使用(5-溴-6-硝基-吡啶-2-基)-甲基-胺基甲酸第三丁酯(12)(100 mg, 0.30 mmol)及5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-酮酸(4)(92.5 mg, 0.39 mmol)進行製備。如在實例1d中所述進行處理，接著藉由使用己烷中之10-25%乙酸乙酯之急驟管柱層析純化粗產物。蒸發溶劑提供120 mg呈淡黃色固體狀之所需化合物(13)。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm: 8.48 (d, $J=8.59$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J=8.98$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.98$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=2.73$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.09 (dd, $J=8.98, 2.34$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.74 (q, $J=7.02$ Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 1.58 (s, 9H), 1.19 (t, $J=7.02$ Hz, 3H)。

ESMS: m/z 444.44 $[\text{M}+1]^+$; 388.45 $[(\text{M}-56) + 1]^+$ 。

DSC: 具有81.0°C起始值及83.4°C峰值之吸熱事件。 ΔH 76.4 Jg $^{-1}$

TGA: 在室溫與160°C之間無顯著事件。

或[5-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-6-硝基-吡啶-2-基]-
甲基-胺基甲酸第三丁酯(13)之替代程序

j)[5-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-6-硝基-吡啶-2-基]-
 甲基-胺基甲酸第三丁酯(13)

向經脫氣之5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃酮酸(4)(0.69 g, 2.63 mmol)之乙醇(17.5 mL)溶液中添加(5-溴-6-硝基-吡啶-2-基)-甲基-胺基甲酸第三丁酯12(0.50 g, 1.51 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.14 g, 0.20 mmol)及Et₃N(0.48 mL, 3.46 mmol)。在90℃下攪拌反應混合物30分鐘。將反應混合物冷卻至0℃且透明過濾。在減壓下移除揮發物。以水稀釋殘餘物且以乙酸乙酯萃取混合物。以鹽水洗滌有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析純化粗產物。蒸發溶劑得到標題化合物13(58%產率)。

¹H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm: 8.48 (d, *J*=8.59 Hz, 1H), 8.36 (d, *J*=8.98 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=8.98 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=2.73 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.09 (dd, *J*=8.98, 2.34 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.74 (q, *J*=7.02 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 1.58 (s, 9H), 1.19 (t, *J*=7.02 Hz, 3H)。

ESMS: *m/z* 444.44 [M+1]⁺; 388.45 [(M-56) +1]⁺。

表 2

[5-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-6-硝基-吡啶-2-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯之代表性X射線粉末繞射峰。

2θ角 Cu Kα	相對 強度
6.18	vs
9.14	vw

11.67	w
12.32	w
14.65	w
14.98	vw
16.44	w
17.52	w
20.66	w

vs=極強

s=強

w=弱

vw=極弱

放射性標記實例1

自[5-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-6-硝基-吡啶-2-基]-
甲基-胺基甲酸第三丁酯製備 [^{18}F](2-(2- ^{18}F -氟-6-(甲胺基)
吡啶-3-基)苯并呋喃-5-醇之程序。

在 QMA SepPak Light 濾筒 (Waters)(已用碳酸鉀水溶液
(0.5 M, 10 mL)及水(18 MΩ, 15 mL)預處理)上自迴旋加
速器目標溶液線上分離 ^{18}F -氟化物。在3分鐘之後，以2 mL
份之 kryptofix(4,7,13,16,21,24-六氧雜-1,10-重氮雙環
[8.8.8]二十六烷)(99 mg, 0.26 mmol)及碳酸鉀(16 mg,
0.12 mmol)於水(0.85 mL)及無水乙腈(20 mL)中之溶液沖洗
QMA SepPak light。在160°C下在氮流(110 mL/min)下加熱
溶離液直至乾燥為止，冷卻至室溫且添加5-(5-(乙氧基甲
氧基)苯并呋喃-2-基)-6-硝基吡啶-2-基(甲基)胺基甲酸第三
丁酯(3 mg, 6.8 μmol)之DMSO(1mL)溶液。在85°C下加熱

混合物15分鐘，接著冷卻至70℃且添加鹽酸(6 M，0.25 mL)。在30分鐘之後，以水(0.5 mL)稀釋反應混合物且負載於半製備型HPLC管柱(ACE C-18管柱，5*250 mm，5 μ m)上，其以6 mL/min MeOH/HCO₂NH₄(0.1 M)(50:50(v/v))溶離。收集在34分鐘溶離出之溶離份，蒸發至乾燥，將殘餘物再溶解於磷酸鹽緩衝鹽水(pH 7.4)與乙醇(70%)於丙二醇中之5:3(v/v)混合物中，且經由無菌過濾器(0.22 μ m，Millipore)過濾。估計之放射化學產率：3%。放射化學純度(HPLC)：>99%。產物之MS/MS光譜係與確認之未標記2-(2-氟-6-甲胺基-吡啶-3-基)-苯并呋喃-5-醇之光譜一致。

在WO2007/086800中所述之競爭結合檢定中，未標記之2-(2-氟-6-甲胺基-吡啶-3-基)-苯并呋喃-5-醇顯示13 nM之IC₅₀。

自N-[6-[5-(乙氧基甲氧基)苯并呋喃-2-基]-2-硝基-3-吡啶基]-N-甲基-胺基甲酸第三丁酯製備 [¹⁸F]2-(6-氟-5-甲胺基-2-吡啶基)苯并呋喃-5-醇之程序

在QMA SepPak Light濾筒(Waters)(已用碳酸鉀水溶液(0.5 M，10 mL)及水(18 M Ω ，15 mL)預處理)上自回旋加速器目標溶液線上分離¹⁸F-氟化物。3分鐘之後，以2 mL份之kryptofix(4,7,13,16,21,24-六氧雜-1,10-重氮雙環[8.8.8]二十六烷)(99 mg，0.26 mmol)及碳酸鉀(16 mg，0.12 mmol)於水(0.85 mL)及無水乙腈(20 mL)中之溶液沖洗QMA SepPak light。在160℃下在氮流(110 mL/min)下加熱溶離液直至乾燥為止，冷卻至室溫且添加6-(5-(乙氧基甲氧基)

苯并呋喃-2-基)-2-硝基吡啶-3-基(甲基)胺基甲酸第三丁酯 (2.7 mg, 0.26 mmol)於乙腈(1mL)中之溶液。在85℃下加熱混合物15分鐘，接著冷卻至70℃且添加鹽酸(2 M, 1 mL)。30分鐘之後，以水(0.5 mL)稀釋反應混合物且負載於半製備型HPLC管柱(Waters μ Bondapak C-18管柱，7.8*300 mm, 10 μ m)上，其以6 mL/min MeOH/HCO₂NH₄ (0.1 M)(30:70(v/v))溶離。收集在24分鐘溶離出之溶離份，蒸發至乾燥，且將殘餘物再溶解於磷酸鹽緩衝鹽水(pH 7.4)中，且經由無菌過濾器(0.22 μ m, Millipore)過濾。放射化學產率：11%。放射化學純度(HPLC)：>99%。產物之MS/MS光譜係與確認之未標記2-(6-氟-5-甲胺基-2-吡啶基)苯并呋喃-5-醇之光譜一致。

在WO 2007/086800中所述之競爭結合檢定中，未標記之2-(6-氟-5-甲胺基-2-吡啶基)苯并呋喃-5-醇顯示44 nM之IC₅₀。

【圖式簡單說明】

圖1描述[6-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-2-硝基-吡啶-3-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯之X射線粉末繞射圖樣。垂直軸表示強度(計數)且水平軸表示位置(Cu K α 輻射之 $^{\circ}2\theta$)。

圖2描述以與圖1相比不同之水平軸標度，[6-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-2-硝基-吡啶-3-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯之X射線粉末繞射圖樣。垂直軸表示強度(計數)且水平軸表示位置(Cu K α 輻射之 $^{\circ}2\theta$)。

圖3描述[5-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-6-硝基-吡啶-2-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯之X射線粉末繞射圖樣。垂直軸表示強度(計數)且水平軸表示位置(Cu K α 輻射之 $^{\circ}2\theta$)。

圖4描述以與圖1相比不同之水平軸標度，[5-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-6-硝基-吡啶-2-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯之X射線粉末繞射圖樣。垂直軸表示強度(計數)且水平軸表示位置(Cu K α 輻射之 $^{\circ}2\theta$)。

圖5描述[6-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-2-硝基-吡啶-3-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯(A)；[5-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-6-硝基-吡啶-2-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯(B)；硫酸鈉(C)；及氯化鈉(D)之X射線粉末繞射圖樣。垂直軸表示強度(計數)且水平軸表示位置(Cu K α 輻射之 $^{\circ}2\theta$)。

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：98128873

※申請日：98.8.27

※IPC 分類：C07D405; C07D307;

C07D405/04 (2006.01) A61K31/443; A61K31/345
A61K49/08 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文) A61K101/02 (2006.01)

適合作為用於使類澱粉蛋白沉積物顯像之化合物的前驅物之新穎化合物

NEW COMPOUNDS SUITABLE AS PRECURSORS TO COMPOUNDS
THAT ARE USEFUL FOR IMAGING AMYLOID DEPOSITS

二、中文發明摘要：

本發明係關於適合作為用以使活著的患者中類澱粉沉積物顯像之化合物的前驅物之新穎衍生物、其組合物、使用方法及製造此等化合物之方法。衍生自此等前驅物之化合物係用於使活體內腦中類澱粉沉積物顯像之方法中，以便藉由正電子發射斷層攝影法(positron emission tomography; PET)進行死前診斷阿茲海默氏症及量測阿茲海默氏症治療劑之臨床功效。此外，本發明亦揭示結晶形式之前驅物化合物。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to novel derivatives that are suitable as precursors to compounds that are useful for imaging amyloid deposits in living patients, their compositions, methods of use and processes to make such compounds. The compounds deriving from these precursors are useful in methods of imaging amyloid deposits in brain *in vivo* to allow antemortem diagnosis of Alzheimer's disease by positron emission tomography (PET) as well as measuring clinical efficacy of Alzheimer's disease therapeutic agents. Furthermore, the present invention also discloses the precursor compounds in crystalline form.

七、申請專利範圍：

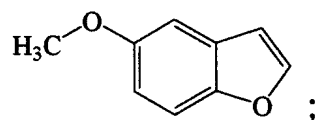
1. 一種化合物或其鹽，其中該化合物為[6-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-2-硝基-吡啶-3-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯。
2. 如請求項1之化合物或其鹽，其呈結晶形式。
3. 如請求項2之化合物或其鹽，其中該結晶形式具有至少一個起始值介於70°C與300°C之間的吸熱事件。
4. 如請求項1呈結晶形式之化合物或其鹽，其具有包含至少一個特定繞射峰約 $2\theta=13.51^\circ$ 之X射線粉末繞射圖樣。
5. 如請求項1呈結晶形式之化合物或其鹽，其包含以下繞射峰：11.27、12.00、13.51、15.53、16.82、17.91及 $23.72^\circ 2\theta$ 。
6. 一種如請求項1或2之化合物或其鹽之用途，其係作為製造經標記化合物之合成前驅物。
7. 如請求項6之用途，其中該標記為 ^{18}F 原子。
8. 如請求項6或7之用途，其中該經標記化合物為2-(6-[^{18}F]-氟-5-甲胺基-吡啶-2-基)-苯并呋喃-5-醇或其鹽。
9. 一種製造5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-酮酸之方法，其中該方法包含：

以溶劑中之去保護試劑將化合物1轉化為化合物2；

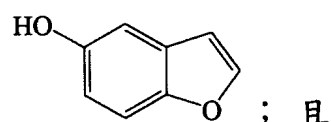
以溶劑中之鹼及保護試劑將化合物2轉化為化合物3；及

藉由包括將化合物3以鹼進行去質子化及在溶劑中混合該經去質子化的產物與硼酸三烷酯的方法，將化合物3轉化為5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-酮酸，其中；

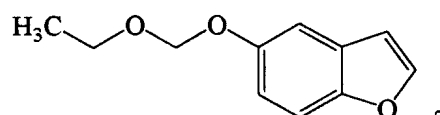
化合物1對應於：



化合物2對應於：



化合物3對應於：



10. 如請求項9之方法，其中該方法包含：使用二氯甲烷中之 BBr_3 使化合物1轉化為化合物2；使用二甲基甲醯胺中之 NaH 及 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Cl}$ 使化合物2轉化為化合物3；及

藉由包含使用正丁基鋰使化合物3去質子化及在四氫呋喃中混合該經去質子化產物與硼酸三異丙酯的方法，使化合物3轉化為5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-酮酸。

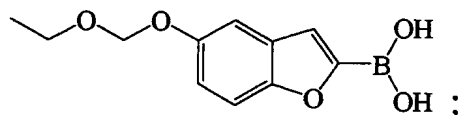
11. 一種製造[6-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-2-硝基-吡啶-3-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯之方法，其中該方法包含：

藉由包含在鹼存在下使用保護基團保護化合物5之胺基的方法，使化合物5轉化為化合物6；

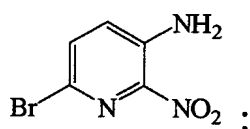
藉由包含在鹼存在下使用烷基化劑使化合物6烷基化之方法，使化合物6轉化為化合物7；及

使化合物7與化合物4在鈀催化劑及鹼存在下在溶劑中反應；其中；

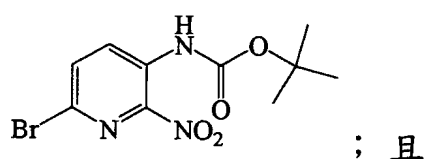
化合物4對應於：



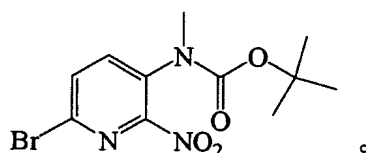
化合物5對應於：



化合物6對應於：



化合物7對應於：



12. 如請求項11之方法，其中該方法包含：

藉由包含在六甲基二矽烷胺化鈉存在下使用二碳酸第三丁酯保護化合物5之胺基之方法，使化合物5轉化為化合物6；

藉由包含在NaH存在下使用CH₃I使化合物6烷基化之方法，使化合物6轉化為化合物7；及

使化合物7與化合物4在二氯雙(三苯膦)鉀(II)及 $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$ 存在下在乙醇中反應。

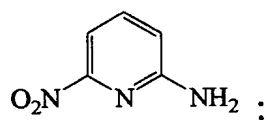
13. 一種製造(5-溴-6-硝基-吡啶-2-基)-甲基-胺基甲酸第三丁酯之方法，其中該方法包含：

藉由包含使用溴化試劑使化合物9在溶劑進行溴化作用之方法，將化合物9轉化為化合物10；

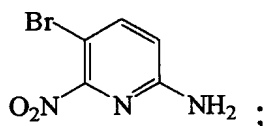
藉由包含在溶劑中於鹼存在下組合化合物10與化合物11，接著添加二碳酸第三丁酯之方法，使化合物10轉化為化合物11；及

藉由包含在鹼存在下使用烷基化劑使化合物11在溶劑中進行烷基化之方法，使化合物11轉化為(5-溴-6-硝基-吡啶-2-基)-甲基-胺基甲酸第三丁酯；其中；

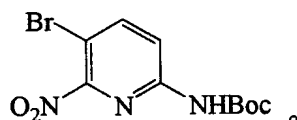
化合物9對應於：



化合物10對應於：



化合物11對應於：



14. 如請求項13之方法，其中該方法包含：藉由包含使用N-溴代丁二醯亞胺使化合物9在CH₃CN中進行溴化之方法，使化合物9轉化為化合物10；

藉由包含在溶劑中於六甲基二矽烷胺化鈉存在下組合化合物10與化合物11，接著添加二碳酸第三丁酯之方法，使化合物10轉化為化合物11；及

藉由包含在NaH存在下使用CH₃I使化合物11在二甲基甲醯胺中進行烷基化之方法，將化合物11轉化為(5-溴-6-硝基-吡啶-2-基)-甲基-胺基甲酸第三丁酯。

15. 一種化合物或其鹽，其中該化合物為[5-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-6-硝基-吡啶-2-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯。

16. 如請求項15之化合物或其鹽，其呈結晶形式。

17. 如請求項16之化合物或其鹽，其中該結晶形式具有至少一個起始值介於70°C與300°C之間的吸熱事件。

18. 如請求項16呈結晶形式之化合物或其鹽，其具有包含至少一個特定繞射峰在約 $2\theta=6.18^\circ$ 之X射線粉末繞射圖樣。

19. 如請求項16呈結晶形式之化合物或其鹽，其包含以下繞射峰：6.18、9.14、11.67、14.98及16.44°2 θ 。

20. 一種如請求項15或16之化合物或其鹽之用途，其係作為製造經標記化合物之合成前驅物。

21. 如請求項20之用途，其中該標記為¹⁸F原子。

22. 如請求項20或21之用途，其中該經標記化合物為2-(2-[¹⁸F]-氟-6-甲胺基-吡啶-3-基)-苯并呋喃-5-醇或其鹽。

八、圖式：

[6-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-2-硝基-吡啶-3-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯之
X射線粉末繞射圖樣

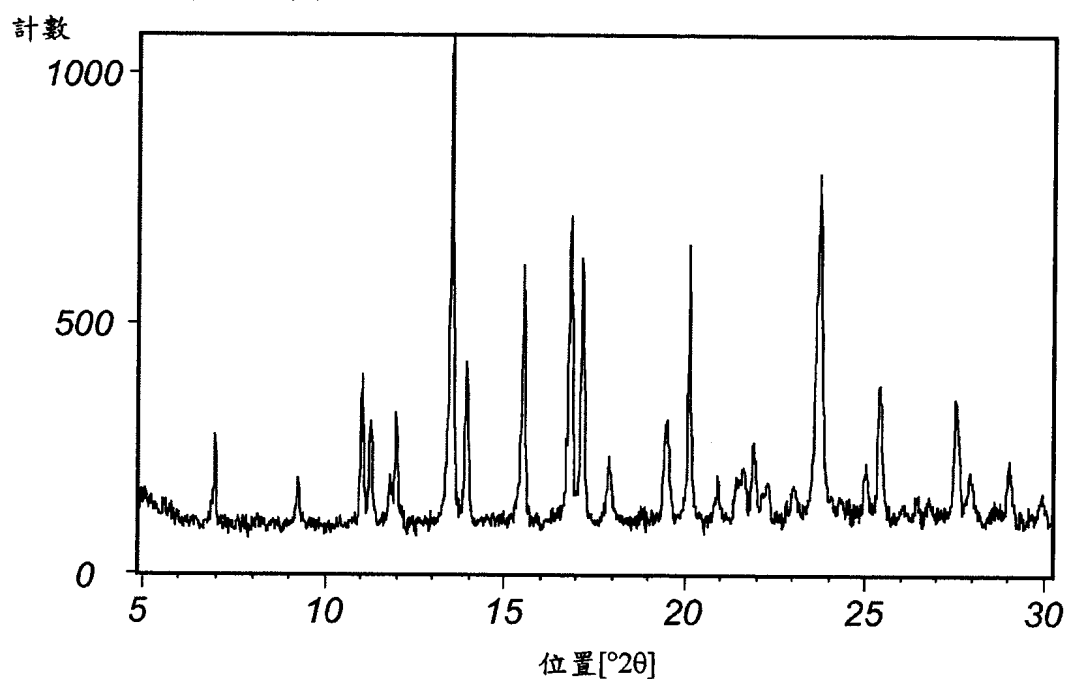


圖 1

[6-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-2-硝基-吡啶-3-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯之
X射線粉末繞射圖樣

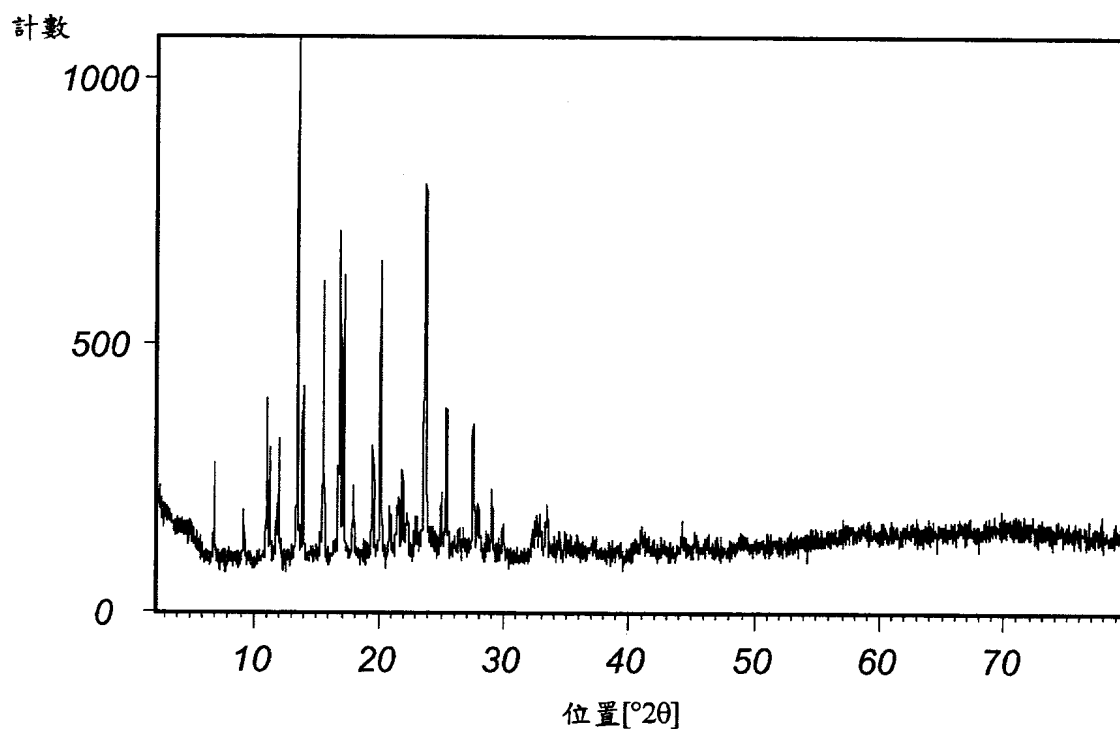


圖 2

[5-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-6-硝基-吡啶-2-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯之
X射線粉末繞射圖樣

計數

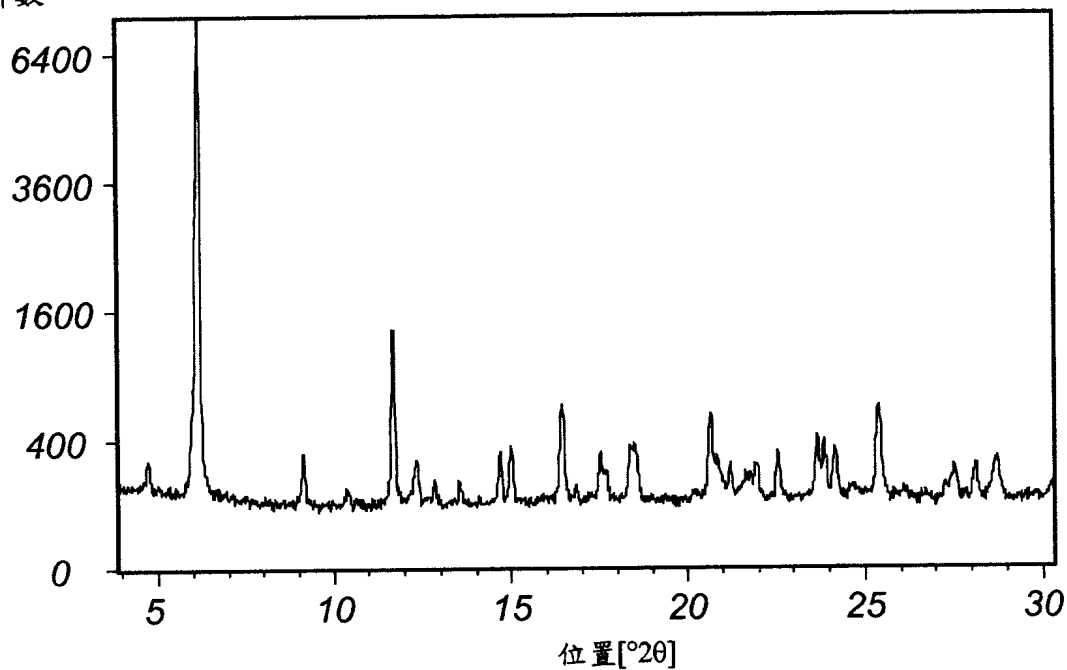


圖3

[5-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-6-硝基-吡啶-2-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯之
X射線粉末繞射圖樣

計數

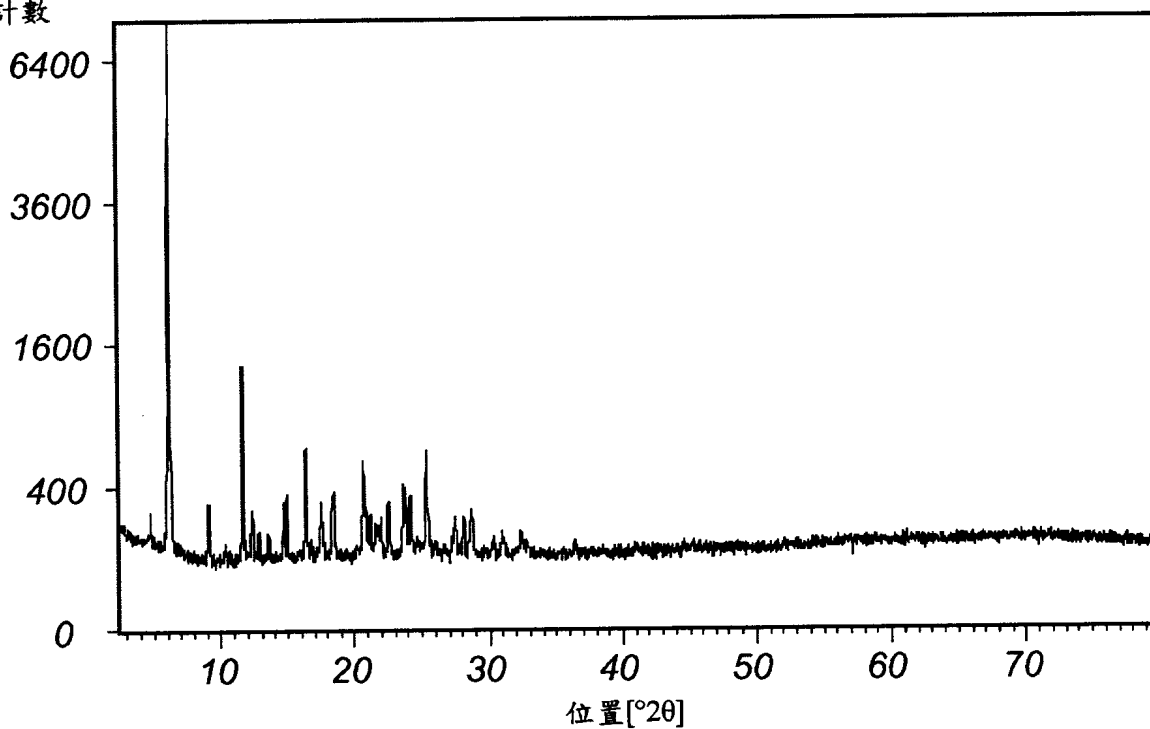


圖4

[6-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-2-硝基-吡啶-3-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯 (A) ;
[5-(5-乙氧基甲氧基-苯并呋喃-2-基)-6-硝基-吡啶-2-基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯 (B) ;
硫酸鈉 (C) ; 及氯化鈉 (D) 之X射線粉末繞射圖樣

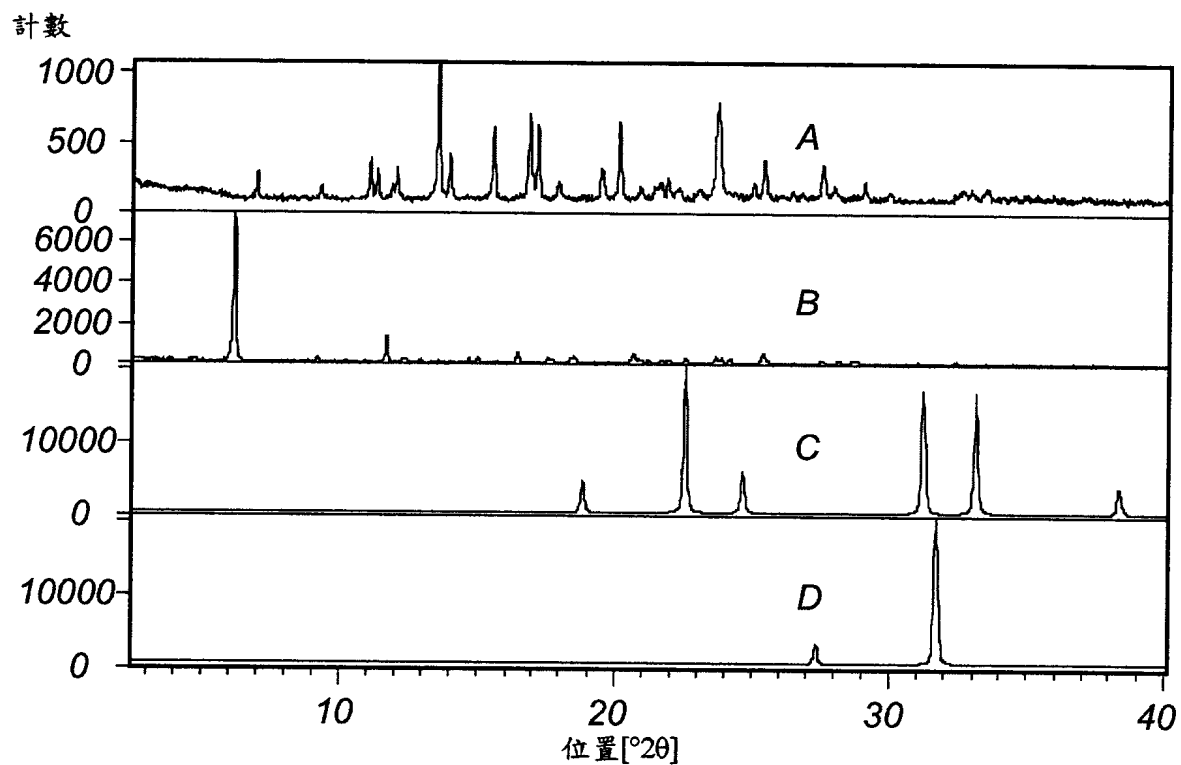


圖5

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：