

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成30年10月11日(2018.10.11)

【公表番号】特表2017-528520(P2017-528520A)

【公表日】平成29年9月28日(2017.9.28)

【年通号数】公開・登録公報2017-037

【出願番号】特願2017-530972(P2017-530972)

【国際特許分類】

| | | |
|---------|---------|-----------|
| A 6 1 K | 51/04 | (2006.01) |
| C 0 7 D | 417/04 | (2006.01) |
| C 0 7 D | 417/14 | (2006.01) |
| C 0 7 D | 401/04 | (2006.01) |
| C 0 7 D | 498/04 | (2006.01) |
| C 0 7 D | 405/04 | (2006.01) |
| C 0 7 D | 491/048 | (2006.01) |
| C 0 7 D | 513/04 | (2006.01) |
| C 0 7 D | 307/81 | (2006.01) |
| C 0 7 D | 263/56 | (2006.01) |
| C 0 7 D | 413/04 | (2006.01) |
| C 0 7 D | 213/85 | (2006.01) |
| C 0 7 D | 277/66 | (2006.01) |

【F I】

| | | |
|---------|---------|-------|
| A 6 1 K | 51/04 | 2 0 0 |
| C 0 7 D | 417/04 | |
| C 0 7 D | 417/14 | |
| C 0 7 D | 401/04 | |
| C 0 7 D | 498/04 | 1 0 5 |
| C 0 7 D | 405/04 | |
| C 0 7 D | 491/048 | |
| C 0 7 D | 498/04 | 1 0 1 |
| C 0 7 D | 513/04 | 3 3 1 |
| C 0 7 D | 307/81 | |
| C 0 7 D | 263/56 | |
| C 0 7 D | 413/04 | |
| C 0 7 D | 213/85 | |
| C 0 7 D | 277/66 | |

【手続補正書】

【提出日】平成30年8月28日(2018.8.28)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

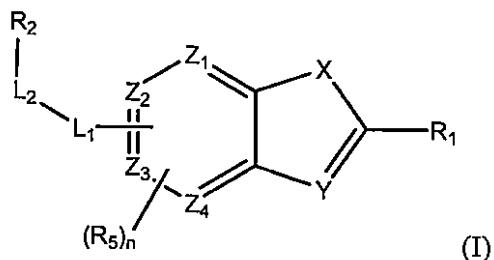
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式1の化合物又は薬学的に許容されるその塩

【化1】



(式中、

Xは、 $(CR_3=CR_3)$ 、O、NH及びSから選択され、

Yは、 CR_3 及びNから選択され、

R_3 は、出現毎に、水素、ハロ、シアノ及び低級アルキルから独立して選択され、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 及び Z_4 は、CH及びNから独立して選択されるが、ただし、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 及び Z_4 のうちの少なくとも2つはCHであることを条件とし、

R_1 は、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルから選択され、これらのそれぞれは、アルキニル、ヘテロアリール、シアノ、場合により置換されているアミノ、ハロ、及び場合により置換されているアミノにより場合により置換されている低級アルキルから独立して選択される1つ又は2つの基により場合により置換されており、

L_1 は、 $C(O)O$ 、O及び NR_4 から選択されるか、又は L_1 は存在せず、

R_4 は、水素及び低級アルキルから選択され、

L_2 は、 $(CH_2)_m$ (mは、0、1又は2である)であり、

R_2 は、水素、ヒドロキシリル、低級アルキル、低級ハロアルキル、ハロ及び低級アルコキシから選択され

R_5 は、低級アルキル、低級アルコキシ及びハロから選択され、

nは、0若しくは1であるか、又は

R_2 及び R_5 は任意の介在原子と一緒にになって、5~7員のヘテロシクロアルキル環を形成する)

を含むイメージング剤であって、

式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩が、1種以上のポジトロン放出放射性核種により標識されている、イメージング剤。

【請求項2】

R_1 が、フェニル、又はシアノ、場合により置換されているアミノ、ハロ、低級アルキル及び場合により置換されているアミノにより置換されている低級アルキルから独立して選択される1つ又は2つの基により置換されているフェニルである、請求項1に記載のイメージング剤。

【請求項3】

R_1 が、フェニル、又はシアノ、メチル、及びアミノ、(アルキル)アミノ若しくは(ジアルキル)アミノにより置換されているメチルから独立して選択される1つ又は2つの基により置換されているフェニルである、請求項2に記載のイメージング剤。

【請求項4】

R_1 が、2-シアノフェニルである、請求項3に記載のイメージング剤。

【請求項5】

R_1 が、ヘテロアリール、又はアルキニル、シアノ、場合により置換されているアミノ、ハロ、低級アルキル、及び場合により置換されているアミノにより置換されている低級アルキルから独立して選択される1つ又は2つの基により置換されているヘテロアリールである、請求項1に記載のイメージング剤。

【請求項6】

R_1 が、ピリジン-4-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、1H-ピラゾール-3-イル、1,2-ジヒドロピリジン-2-オン-3-イル、1H-インダゾール-4-イル及び1H-インダゾール-

7-イルから選択され、これらのそれぞれは、アルキニル、シアノ、場合により置換されているアミノ、ハロ、低級アルキル、及び場合により置換されているアミノにより置換されている低級アルキルから独立して選択される1つ又は2つの基により場合により置換されている、請求項5に記載のイメージング剤。

【請求項7】

R_1 が、ピリジン-4-イル、ピリジン-2-イル及びピリジン-3-イルから選択され、これらのそれぞれは、アルキニル、シアノ、場合により置換されているアミノ、ハロ、低級アルキル、及び場合により置換されているアミノにより置換されている低級アルキルから独立して選択される1つ又は2つの基により場合により置換されている、請求項6に記載のイメージング剤。

【請求項8】

R_1 が、5-ブロモ-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン-3-イル、3-アセトアミド-ピリジン-4-イル、2-アセトアミド-ピリジン-6-イル、3-シアノ-ピリジン-4-イル、3-シアノ-ピリジン-6-イル、3-ブロモ-ピリジン-4-イル、3-ブロモ-ピリジン-2-イル、3-シアノ-ピリジン-2-イル、3-フルオロ-ピリジン-4-イル、2-シアノ-ピリジン-4-イル、4-シアノ-ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル及び3-エチニル-ピリジン-4-イルから選択される、請求項6に記載のイメージング剤。

【請求項9】

R_1 が、3-シアノ-ピリジン-4-イルである、請求項8に記載のイメージング剤。

【請求項10】

R_1 が、ヘテロシクロアルキル、又はシアノ、場合により置換されているアミノ、ハロ、低級アルキル、及び場合により置換されているアミノにより置換されている低級アルキルから独立して選択される1つ又は2つの基により置換されているヘテロシクロアルキルである、請求項1に記載のイメージング剤。

【請求項11】

R_1 が、シアノ又はハロにより場合により置換されている5H,6H-イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-3-イルである、請求項10に記載のイメージング剤。

【請求項12】

L_1 が0である、請求項1から11のいずれか一項に記載のイメージング剤。

【請求項13】

m が0である、請求項12に記載のイメージング剤。

【請求項14】

R_2 が、水素である、請求項12又は13に記載のイメージング剤。

【請求項15】

m が1である、請求項12に記載のイメージング剤。

【請求項16】

R_2 が、水素及び低級アルコキシから選択される、請求項12又は15に記載のイメージング剤。

【請求項17】

m が2である、請求項12に記載のイメージング剤。

【請求項18】

R_2 が、ハロ、低級アルコキシ及びヒドロキシルから選択される、請求項12又は17に記載のイメージング剤。

【請求項19】

L_1 がNR₄である、請求項1から11のいずれか一項に記載のイメージング剤。

【請求項20】

R_4 が、水素及びメチルから選択される、請求項19に記載のイメージング剤。

【請求項21】

m が1である、請求項19又は20に記載のイメージング剤。

【請求項22】

R_2 が、水素である、請求項19、20又は21に記載のイメージング剤。

【請求項23】

m が2である、請求項19又は20に記載のイメージング剤。

【請求項24】

R_2 が、水素又はヒドロキシルである、請求項19、20又は23に記載のイメージング剤。

【請求項25】

L_1 が存在しない、請求項1から11のいずれか一項に記載のイメージング剤。

【請求項26】

m が0である、請求項24に記載のイメージング剤。

【請求項27】

R_2 が、水素、プロモ又はトリフルオロメチルである、請求項25又は26に記載のイメージング剤。

【請求項28】

X が0である、請求項1から27のいずれか一項に記載のイメージング剤。

【請求項29】

X がSである、請求項1から27のいずれか一項に記載のイメージング剤。

【請求項30】

X が($CR_3=CR_3$)である、請求項1から27のいずれか一項に記載のイメージング剤。

【請求項31】

X がNHである、請求項1から27のいずれか一項に記載のイメージング剤。

【請求項32】

Y が CR_3 である、請求項1から31のいずれか一項に記載のイメージング剤。

【請求項33】

R_3 が、水素である、請求項32に記載のイメージング剤。

【請求項34】

R_3 が、ハロである、請求項32に記載のイメージング剤。

【請求項35】

R_3 が、プロモである、請求項34に記載のイメージング剤。

【請求項36】

R_3 が、シアノである、請求項32に記載のイメージング剤。

【請求項37】

R_3 が、低級アルキルである、請求項32に記載のイメージング剤。

【請求項38】

R_3 が、メチルである、請求項37に記載のイメージング剤。

【請求項39】

Y がNである、請求項1から31のいずれか一項に記載のイメージング剤。

【請求項40】

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 及び Z_4 がCHである、請求項1から39のいずれか一項に記載のイメージング剤。

。

【請求項41】

Z_1 がNであり、 Z_2 、 Z_3 及び Z_4 がCHである、請求項1から39のいずれか一項に記載のイメージング剤。

【請求項42】

Z_2 がNであり、 Z_1 、 Z_3 及び Z_4 がCHである、請求項1から39のいずれか一項に記載のイメージング剤。

【請求項43】

Z_2 及び Z_4 がNであり、 Z_1 及び Z_3 がCHである、請求項1から39のいずれか一項に記載のイメージング剤。

【請求項44】

式Iの化合物が、

6-メトキシ-2-(ピリジン-3-イル)-1,3-ベンゾオキサゾール;
[2-(ピリジン-3-イル)-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル]メタノール;
4-[5-(メトキシメトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;
4-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-メチルピリジン;
3-ヨード-4-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン;
2-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ベンゾニトリル;
2-プロモ-6-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ベンゾニトリル;
5-プロモ-2-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ベンゾニトリル;
4-ヨード-6-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル;
3-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)-5H,6H-イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-2-カルボニトリル;
4-(6-メトキシナフタレン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル;
6-メトキシ-2-(2-メトキシフェニル)-1,3-ベンゾチアゾール;
4-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ベンゾニトリル;
4-(6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル;
6-メトキシ-2-[3-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-4-イル]-1,3-ベンゾチアゾール;
4-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-N-メチルピリジン-3-アミン;
4-(6-メトキシキノリン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル;
4-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル;
4-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル;
N-[6-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-2-イル]アセトアミド;
6-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル;
4-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル;
2-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ベンゾニトリル;
2-(3-プロモピリジン-4-イル)-6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール;
2-(3-プロモピリジン-4-イル)-1,3-ベンゾチアゾール-6-オール;
2-(3-プロモピリジン-2-イル)-6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール;
2-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル;
2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール;
4-[6-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ピリジン-3-カルボニトリル;
4-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピリジン-2-カルボニトリル;
2-(6-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ベンゾニトリル;
N-[4-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル]アセトアミド;
2-(3-プロモピリジン-4-イル)-6-(2-フルオロエトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール;
4-[6-(2-フルオロエトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ピリジン-3-カルボニトリル;
4-(5-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル;
4-[6-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ピリジン-3-カルボニトリル;
4-[5-(2-フルオロエトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-カルボニトリル;
3-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピリジン-4-カルボニトリル;
5-プロモ-3-{5-プロモフロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン;
2-{5-メトキシフロ[2,3-c]ピリジン-2-イル}ベンゾニトリル;
2-{5-プロモフロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}ベンゾニトリル;
2-{5-メトキシフロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}ベンゾニトリル;
4-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)-1H-インダゾール;
7-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)-1H-インダゾール;
4-[5-(メトキシメトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-カルボニトリル;
4-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル;

4-[5-(2-メトキシエトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-カルボニトリル;
 2-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル;
 4-{5-メトキシフロ[2,3-c]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボニトリル;
 4-{6-メトキシフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボニトリル;
 4-(3-プロモ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン;
 5-メトキシ-2-(ピリジン-4-イル)-1-ベンゾフラン-3-カルボニトリル;
 4-[5-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-カルボニトリル;
 2-{4,6,10-トリオキサ-12-アザトリシクロ[7.3.0.0^{3,7}]ドデカ-1(9),2,7,11-テトラエン-11-イル}ベンゾニトリル;
 4-{5-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]-1-ベンゾフラン-2-イル}ピリジン-3-カルボニトリル;
 2-{2-メトキシフロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}ベンゾニトリル;
 4-(6-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル;
 3-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)-5H,6H-イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-2-カルボニトリル;
 3-エチニル-4-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン;
 4-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル;
 4-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ベンゾニトリル;
 2-(3-メチルフェニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-5-アミン;
 2-(ピリジン-3-イル)-1,3-ベンゾオキサゾール-5-アミン;
 2-(ピリジン-4-イル)-1,3-ベンゾオキサゾール-5-アミン;及び
 2-(3-メチルフェニル)-[1,3]オキサゾロ[5,4-b]ピリジン-6-アミン
 から選択される、請求項1に記載のイメージング剤。

【請求項45】

前記1種以上のポジトロン放出放射性核種が、¹¹C、¹³N、¹⁵O、¹⁸F、⁷⁶Br及び¹²⁴Iから選択される、請求項1から44のいずれか一項に記載のイメージング剤。

【請求項46】

有効量の請求項1から45のいずれか一項に記載のイメージング剤を個体に投与するステップ、及び前記個体の少なくとも一部の画像を生成するステップを含む、個体において診断画像を生成する方法。

【請求項47】

前記個体の少なくとも一部の画像を生成するステップが、前記個体の脳におけるハンチントンタンパク質(HTTタンパク質)モノマー若しくは凝集体の存在又は非存在を検出するための画像を生成するステップ、及び病理過程の存在又は非存在を検出するステップを含む、請求項46に記載の方法。

【請求項48】

前記HTTタンパク質モノマー又は凝集体が、前記個体の前記脳の大脳基底核に存在している、請求項47に記載の方法。

【請求項49】

病理過程が神経変性疾患である。請求項47に記載の方法。

【請求項50】

神経変性疾患が、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、パーキンソン病、プリオン病及び脊髄小脳失調から選択される、請求項49に記載の方法。

【請求項51】

神経変性疾患がハンチントン病(HD)である、請求項50に記載の方法。

【請求項52】

前記イメージング剤の前記有効量が、約0.1～約20mCiを含む、請求項46から51のいずれか一項に記載の方法。

【請求項53】

前記イメージング剤の前記有効量が約10mCiを含む、請求項52に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記画像を生成するステップが、ポジトロン断層法(PET)イメージング、同時コンピューター断層撮影法イメージングとのPET(PET/CT)、同時磁気共鳴イメージングとのPET(PET/MRI)、又はそれらの組合せを含む、請求項46から53のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記画像を生成するステップが、PETイメージングを含む、請求項54に記載の方法。

【請求項 5 6】

6-メトキシ-2-(ピリジン-3-イル)-1,3-ベンゾオキサゾール;
[2-(ピリジン-3-イル)-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル]メタノール;
4-[5-(メトキシメトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;
4-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-メチルピリジン;
3-ヨード-4-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン;
2-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ベンゾニトリル;
2-プロモ-6-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ベンゾニトリル;
5-プロモ-2-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ベンゾニトリル;
4-ヨード-6-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル;
3-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)-5H,6H-イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-2-カルボニトリル;
4-(6-メトキシナフタレン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル;
6-メトキシ-2-(2-メトキシフェニル)-1,3-ベンゾチアゾール;
4-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ベンゾニトリル;
4-(6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル;
6-メトキシ-2-[3-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-4-イル]-1,3-ベンゾチアゾール;
4-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-N-メチルピリジン-3-アミン;
4-(6-メトキシキノリン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル;
4-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル;
4-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル;
N-[6-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-2-イル]アセトアミド;
6-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル;
4-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル;
2-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ベンゾニトリル;
2-(3-プロモピリジン-4-イル)-6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール;
2-(3-プロモピリジン-4-イル)-1,3-ベンゾチアゾール-6-オール;
2-(3-プロモピリジン-2-イル)-6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール;
2-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル;
2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール;
4-[6-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ピリジン-3-カルボニトリル;
4-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピリジン-2-カルボニトリル;
2-(6-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ベンゾニトリル;
N-[4-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル]アセトアミド;
2-(3-プロモピリジン-4-イル)-6-(2-フルオロエトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール;
4-[6-(2-フルオロエトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ピリジン-3-カルボニトリル;
4-(5-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル;
4-[6-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ピリジン-3-カルボニトリル;
4-[5-(2-フルオロエトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-カルボニトリル;
3-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピリジン-4-カルボニトリル;
5-プロモ-3-{5-プロモフロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン;

2-{5-メトキシフロ[2,3-c]ピリジン-2-イル}ベンゾニトリル;
2-{5-プロモフロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}ベンゾニトリル;
2-{5-メトキシフロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}ベンゾニトリル;
4-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)-1H-インダゾール;
7-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)-1H-インダゾール;
4-[5-(メトキシメトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-カルボニトリル;
4-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル;
4-[5-(2-メトキシエトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-カルボニトリル;
2-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル;
4-{5-メトキシフロ[2,3-c]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボニトリル;
4-{6-メトキシフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボニトリル;
4-(3-プロモ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン;
5-メトキシ-2-(ピリジン-4-イル)-1-ベンゾフラン-3-カルボニトリル;
4-[5-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-カルボニトリル;
2-{4,6,10-トリオキサ-12-アザトリシクロ[7.3.0.0^{3,7}]ドデカ-1(9),2,7,11-テトラエン-11-イル}ベンゾニトリル;
4-{5-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]-1-ベンゾフラン-2-イル}ピリジン-3-カルボニトリル;
2-{2-メトキシフロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}ベンゾニトリル;
4-(6-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル;
3-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)-5H,6H-イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-2-カルボニトリル;
3-エチニル-4-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン;
4-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル;
4-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ベンゾニトリル;
2-(3-メチルフェニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-5-アミン;
2-(ピリジン-3-イル)-1,3-ベンゾオキサゾール-5-アミン;
2-(ピリジン-4-イル)-1,3-ベンゾオキサゾール-5-アミン;及び
2-(3-メチルフェニル)-[1,3]オキサゾロ[5,4-b]ピリジン-6-アミン

から選択される化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0430

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0430】

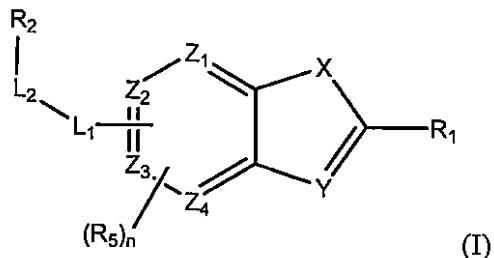
本明細書において説明されている例示的な実施例に対する様々な修正、追加、置きかえ及び改変は、上記の記載から当業者に明白になろう。こうした修正もまた、特許請求の範囲内に収まるものと意図される。

本明細書は以下の態様を含む。

[項1]

式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩

【化40】



(式中、

Xは、 $(CR_3=CR_3)$ 、O、NH及びSから選択され、

Yは、 CR_3 及びNから選択され、

R_3 は、出現毎に、水素、ハロ、シアノ及び低級アルキルから独立して選択され、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 及び Z_4 は、CH及びNから独立して選択されるが、ただし、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 及び Z_4 のうちの少なくとも2つはCHであることを条件とし、

R_1 は、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルから選択され、これらのそれぞれは、アルキニル、ヘテロアリール、シアノ、場合により置換されているアミノ、ハロ、及び場合により置換されているアミノにより場合により置換されている低級アルキルから独立して選択される1つ又は2つの基により場合により置換されており、

L_1 は、 $C(O)O$ 、O及び NR_4 から選択されるか、又は L_1 は存在せず、

R_4 は、水素及び低級アルキルから選択され、

L_2 は、 $(CH_2)_m$ (mは、0、1又は2である)であり、

R_2 は、水素、ヒドロキシル、低級アルキル、低級ハロアルキル、ハロ及び低級アルコキシから選択され

R_5 は、低級アルキル、低級アルコキシ及びハロから選択され、

nは、0若しくは1であるか、又は

R_2 及び R_5 は任意の介在原子と一緒にになって、5~7員のヘテロシクロアルキル環を形成する)

を含むイメージング剤であって、

式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩が、1種以上のポジトロン放出放射性核種により標識されている、イメージング剤。

[項2]

R_1 が、フェニル、又はシアノ、場合により置換されているアミノ、ハロ、低級アルキル及び場合により置換されているアミノにより置換されている低級アルキルから独立して選択される1つ又は2つの基により置換されているフェニルである、項1に記載のイメージング剤。

[項3]

R_1 が、フェニル、又はシアノ、メチル、及びアミノ、(アルキル)アミノ若しくは(ジアルキル)アミノにより置換されているメチルから独立して選択される1つ又は2つの基により置換されているフェニルである、項2に記載のイメージング剤。

[項4]

R_1 が、2-シアノフェニルである、項3に記載のイメージング剤。

[項5]

R_1 が、ヘテロアリール、又はアルキニル、シアノ、場合により置換されているアミノ、ハロ、低級アルキル、及び場合により置換されているアミノにより置換されている低級アルキルから独立して選択される1つ又は2つの基により置換されているヘテロアリールである、項1に記載のイメージング剤。

[項6]

R_1 が、ピリジン-4-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、1H-ピラゾール-3-イル、1,2-ジヒドロピリジン-2-オン-3-イル、1H-インダゾール-4-イル及び1H-インダゾール-

7-イルから選択され、これらのそれぞれは、アルキニル、シアノ、場合により置換されているアミノ、ハロ、低級アルキル、及び場合により置換されているアミノにより置換されている低級アルキルから独立して選択される1つ又は2つの基により場合により置換されている、項5に記載のイメージング剤。

[項 7]

R_1 が、ピリジン-4-イル、ピリジン-2-イル及びピリジン-3-イルから選択され、これらのそれぞれは、アルキニル、シアノ、場合により置換されているアミノ、ハロ、低級アルキル、及び場合により置換されているアミノにより置換されている低級アルキルから独立して選択される1つ又は2つの基により場合により置換されている、項6に記載のイメージング剤。

[項 8]

R_1 が、5-プロモ-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン-3-イル、3-アセトアミド-ピリジン-4-イル、2-アセトアミド-ピリジン-6-イル、3-シアノ-ピリジン-4-イル、3-シアノ-ピリジン-6-イル、3-プロモ-ピリジン-4-イル、3-プロモ-ピリジン-2-イル、3-シアノ-ピリジン-2-イル、3-フルオロ-ピリジン-4-イル、2-シアノ-ピリジン-4-イル、4-シアノ-ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル及び3-エチニル-ピリジン-4-イルから選択される、項6に記載のイメージング剤。

[項 9]

R_1 が、3-シアノ-ピリジン-4-イルである、項8に記載のイメージング剤。

[項 10]

R_1 が、ヘテロシクロアルキル、又はシアノ、場合により置換されているアミノ、ハロ、低級アルキル、及び場合により置換されているアミノにより置換されている低級アルキルから独立して選択される1つ又は2つの基により置換されているヘテロシクロアルキルである、項1に記載のイメージング剤。

[項 11]

R_1 が、シアノ又はハロにより場合により置換されている5H,6H-イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-3-イルである、項10に記載のイメージング剤。

[項 12]

L_1 が0である、項1から11のいずれか一項に記載のイメージング剤。

[項 13]

m が0である、項12に記載のイメージング剤。

[項 14]

R_2 が、水素である、項12又は13に記載のイメージング剤。

[項 15]

m が1である、項12に記載のイメージング剤。

[項 16]

R_2 が、水素及び低級アルコキシから選択される、項12又は15に記載のイメージング剤。

[項 17]

m が2である、項12に記載のイメージング剤。

[項 18]

R_2 が、ハロ、低級アルコキシ及びヒドロキシルから選択される、項12又は17に記載のイメージング剤。

[項 19]

L_1 が NR_4 である、項1から11のいずれか一項に記載のイメージング剤。

[項 20]

R_4 が、水素及びメチルから選択される、項19に記載のイメージング剤。

[項 21]

m が1である、項19又は20に記載のイメージング剤。

[項 22]

R_2 が、水素である、項19、20又は21に記載のイメージング剤。

[項 2 3]

m が2である、項19又は20に記載のイメージング剤。

[項 2 4]

R_2 が、水素又はヒドロキシルである、項19、20又は23に記載のイメージング剤。

[項 2 5]

L_1 が存在しない、項1から11のいずれか一項に記載のイメージング剤。

[項 2 6]

m が0である、項24に記載のイメージング剤。

[項 2 7]

R_2 が、水素、プロモ又はトリフルオロメチルである、項25又は26に記載のイメージング剤。

[項 2 8]

X が0である、項1から27のいずれか一項に記載のイメージング剤。

[項 2 9]

X がSである、項1から27のいずれか一項に記載のイメージング剤。

[項 3 0]

X が($CR_3=CR_3$)である、項1から27のいずれか一項に記載のイメージング剤。

[項 3 1]

X がNHである、項1から27のいずれか一項に記載のイメージング剤。

[項 3 2]

Y が CR_3 である、項1から31のいずれか一項に記載のイメージング剤。

[項 3 3]

R_3 が、水素である、項32に記載のイメージング剤。

[項 3 4]

R_3 が、ハロである、項32に記載のイメージング剤。

[項 3 5]

R_3 が、プロモである、項34に記載のイメージング剤。

[項 3 6]

R_3 が、シアノである、項32に記載のイメージング剤。

[項 3 7]

R_3 が、低級アルキルである、項32に記載のイメージング剤。

[項 3 8]

R_3 が、メチルである、項37に記載のイメージング剤。

[項 3 9]

Y がNである、項1から31のいずれか一項に記載のイメージング剤。

[項 4 0]

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 及び Z_4 がCHである、項1から39のいずれか一項に記載のイメージング剤。

[項 4 1]

Z_1 がNであり、 Z_2 、 Z_3 及び Z_4 がCHである、項1から39のいずれか一項に記載のイメージング剤。

[項 4 2]

Z_2 がNであり、 Z_1 、 Z_3 及び Z_4 がCHである、項1から39のいずれか一項に記載のイメージング剤。

[項 4 3]

Z_2 及び Z_4 がNであり、 Z_1 及び Z_3 がCHである、項1から39のいずれか一項に記載のイメージング剤。

[項 4 4]

式Iの化合物が、

6-メトキシ-2-(ピリジン-3-イル)-1,3-ベンゾオキサゾール；

[2-(ピリジン-3-イル)-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル]メタノール；

4-[5-(メトキシメトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル；
4-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-メチルピリジン；
3-ヨード-4-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン；
2-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ベンゾニトリル；
2-プロモ-6-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ベンゾニトリル；
5-プロモ-2-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ベンゾニトリル；
4-ヨード-6-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル；
3-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)-5H,6H-イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-2-カルボニトリル；
4-(6-メトキシナフタレン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル；
6-メトキシ-2-(2-メトキシフェニル)-1,3-ベンゾチアゾール；
4-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ベンゾニトリル；
4-(6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル；
6-メトキシ-2-[3-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-4-イル]-1,3-ベンゾチアゾール；
4-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-N-メチルピリジン-3-アミン；
4-(6-メトキシキノリン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル；
4-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル；
4-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル；
N-[6-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-2-イル]アセトアミド；
6-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル；
4-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル；
2-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ベンゾニトリル；
2-(3-プロモピリジン-4-イル)-6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール；
2-(3-プロモピリジン-4-イル)-1,3-ベンゾチアゾール-6-オール；
2-(3-プロモピリジン-2-イル)-6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール；
2-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル；
2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール；
4-[6-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ピリジン-3-カルボニトリル；
4-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピリジン-2-カルボニトリル；
2-(6-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ベンゾニトリル；
N-[4-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル]アセトアミド；
2-(3-プロモピリジン-4-イル)-6-(2-フルオロエトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール；
4-[6-(2-フルオロエトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ピリジン-3-カルボニトリル；
4-(5-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル；
4-[6-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ピリジン-3-カルボニトリル；
4-[5-(2-フルオロエトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-カルボニトリル；
3-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピリジン-4-カルボニトリル；
5-プロモ-3-{5-プロモフロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン；
2-{5-メトキシフロ[2,3-c]ピリジン-2-イル}ベンゾニトリル；
2-{5-プロモフロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}ベンゾニトリル；
2-{5-メトキシフロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}ベンゾニトリル；
4-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)-1H-インダゾール；
7-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)-1H-インダゾール；
4-[5-(メトキシメトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-カルボニトリル；
4-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル；
4-[5-(2-メトキシエトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-カルボニトリル；
2-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル；

4-{5-メトキシフロ[2,3-c]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボニトリル；
4-{6-メトキシフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボニトリル；
4-(3-プロモ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン；
5-メトキシ-2-(ピリジン-4-イル)-1-ベンゾフラン-3-カルボニトリル；
4-[5-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-カルボニトリル；
2-{4,6,10-トリオキサ-12-アザトリシクロ[7.3.0.0^{3,7}]ドデカ-1(9),2,7,11-テトラエン-11-イル}ベンゾニトリル；
4-{5-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]-1-ベンゾフラン-2-イル}ピリジン-3-カルボニトリル；
2-{2-メトキシフロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}ベンゾニトリル；
4-(6-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル；
3-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)-5H,6H-イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-2-カルボニトリル；
3-エチニル-4-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン；
4-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル；
4-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ベンゾニトリル；
2-(3-メチルフェニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-5-アミン；
2-(ピリジン-3-イル)-1,3-ベンゾオキサゾール-5-アミン；
2-(ピリジン-4-イル)-1,3-ベンゾオキサゾール-5-アミン；及び
2-(3-メチルフェニル)-[1,3]オキサゾロ[5,4-b]ピリジン-6-アミン
から選択される、項1に記載のイメージング剤。

[項 4 5]

前記1種以上のポジトロン放出放射性核種が、¹¹C、¹³N、¹⁵O、¹⁸F、⁷⁶Br及び¹²⁴Iから選択される、項1から44のいずれか一項に記載のイメージング剤。

[項 4 6]

有効量の項1から45のいずれか一項に記載のイメージング剤を個体に投与するステップ、及び前記個体の少なくとも一部の画像を生成するステップを含む、個体において診断画像を生成する方法。

[項 4 7]

前記個体の少なくとも一部の画像を生成するステップが、前記個体の脳におけるハンチントンタンパク質(HTTタンパク質)モノマー若しくは凝集体の存在又は非存在を検出するための画像を生成するステップ、及び病理過程の存在又は非存在を検出するステップを含む、項46に記載の方法。

[項 4 8]

前記HTTタンパク質モノマー又は凝集体が、前記個体の前記脳の大脳基底核に存在している、項47に記載の方法。

[項 4 9]

病理過程が神経変性疾患である。項47に記載の方法。

[項 5 0]

神経変性疾患が、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、パーキンソン病、プリオン病及び脊髄小脳失調から選択される、項49に記載の方法。

[項 5 1]

神経変性疾患がハンチントン病(HD)である、項50に記載の方法。

[項 5 2]

前記イメージング剤の前記有効量が、約0.1～約20mCiを含む、項46から51のいずれか一項に記載の方法。

[項 5 3]

前記イメージング剤の前記有効量が約10mCiを含む、項52に記載の方法。

[項 5 4]

前記画像を生成するステップが、ポジトロン断層法(PET)イメージング、同時コンピュ

－タ－断層撮影法イメージングとのPET(PET/CT)、同時磁気共鳴イメージングとのPET(PET/MRI)、又はそれらの組合せを含む、項46から53のいずれか一項に記載の方法。

[項 5 5]

前記画像を生成するステップが、PETイメージングを含む、項54に記載の方法。