

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-528520

(P2017-528520A)

(43) 公表日 平成29年9月28日 (2017.9.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 51/04 (2006.01)	A 6 1 K 51/04 2 0 0	4 C 0 3 7
C 0 7 D 417/04 (2006.01)	C 0 7 D 417/04	4 C 0 5 0
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	4 C 0 5 5
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	4 C 0 5 6
C 0 7 D 498/04 (2006.01)	C 0 7 D 498/04 1 0 5	4 C 0 6 3
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 97 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2017-530972 (P2017-530972)
 (86) (22) 出願日 平成27年8月28日 (2015.8.28)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年4月18日 (2017.4.18)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/047427
 (87) 国際公開番号 W02016/033460
 (87) 国際公開日 平成28年3月3日 (2016.3.3)
 (31) 優先権主張番号 62/043,617
 (32) 優先日 平成26年8月29日 (2014.8.29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 511027183
 シーエイチディーアイ ファウンダーショ
 ン, インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国 1 0 0 0 1 ニューヨー
 ク州, ニューヨーク, スイート 2 0 0,
 セブンス アベニュー 3 5 0
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 祐輔
 (74) 代理人 100118773
 弁理士 藤田 節
 (74) 代理人 100122389
 弁理士 新井 栄一
 (74) 代理人 100111741
 弁理士 田中 夏夫

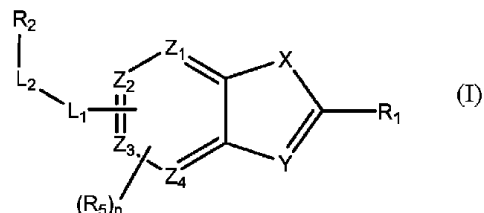
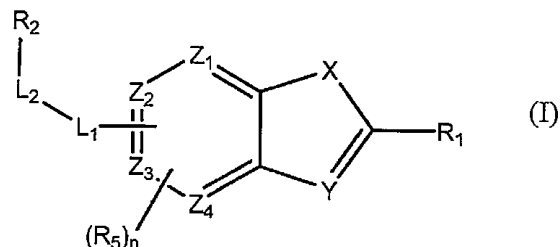
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ハンチントンタンパク質のイメージング用プローブ

(57) 【要約】

式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩を含むイ
 メージング剤、及びその使用方法が提供される。

【化1】



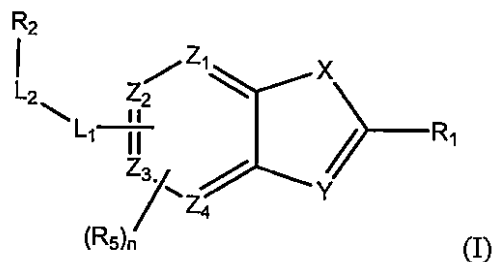
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩

【化 1】



10

(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、

20

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あって、5~7員のヘテロシクロアルキル環を形成する)

30

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。

40

【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。

50

【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。

10

【請求項 8】

R_1 が、5-ブromo-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romo-ピリジン-4-イル、3-ブromo-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。

20

【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。

30

【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。

40

【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 NR_4 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。

50

【請求項 2 1】

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 2 2】

R₂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 2 3】

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 2 4】

R₂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 2 5】

L₁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。

10

【請求項 2 6】

mが0である、請求項24に記載のイメージング剤。

【請求項 2 7】

R₂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 2 8】

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 2 9】

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 3 0】

20

Xが(CR₃=CR₃)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 3 1】

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 3 2】

YがCR₃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 3 3】

R₃が、水素である、請求項32に記載のイメージング剤。

【請求項 3 4】

R₃が、ハロである、請求項32に記載のイメージング剤。

【請求項 3 5】

30

R₃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 3 6】

R₃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 3 7】

R₃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 3 8】

R₃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 3 9】

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 4 0】

40

Z₁、Z₂、Z₃及びZ₄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 4 1】

Z₁がNであり、Z₂、Z₃及びZ₄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 4 2】

Z₂がNであり、Z₁、Z₃及びZ₄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 4 3】

Z₂及びZ₄がNであり、Z₁及びZ₃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

50

ー ジング剤。

【請求項 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-ブromo-6-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ベンゾニトリル;
 5-ブromo-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-ブromoピリジン-4-イル)-6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール;
 2-(3-ブromoピリジン-4-イル)-1,3-ベンゾチアゾール-6-オール;
 2-(3-ブromo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-ブromo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-ブromo-3-{5-ブromo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-ブromo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 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、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 4 6】
 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 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、請求項46に記載の方法。
- 【請求項 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脳基底核に存在している、請求項47に記載の方法。
- 【請求項 4 9】
 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 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、請求項49に記載の方法。
- 【請求項 5 1】
 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 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、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54】

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55】

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。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本出願は、すべての目的のため、参照により本明細書に組み込まれている、2014年8月29日出願の米国仮特許出願第62/043,617号への優先権を主張する。

【背景技術】

【0002】

ポジトロン断層法(PET)及び単一光子放射型コンピューター断層撮影法などの分子イメージング手法の出現により、前臨床及び臨床現場における、分子及び身体全体にわたる細胞メカニズムの測定が可能になっている。こうした測定は、診断利用度を拡大し、処置応答の評価のため、及び薬物開発を支援するためのその使用が、急速に広がっている。近年の、高分解能分子イメージング技法の導入は、健康管理における画期的なパラダイムシフトをもたらす可能性があり、かつ臨床診療に革命をもたらす主要な技術革新として多数の専門家によって考えられてきた。

20

【0003】

PETは、対象にポジトロン放出放射性核種トレーサーを投与し、次いで、身体における、ポジトロン放射(対消滅)事象を検出することを含む。放射性核種トレーサーは、通常、その中に、1種以上のタイプのポジトロン放出放射性核種を取り込ませた標的分子からなる。

【0004】

ポジトロン放出放射性核種により標識されている多数の新規分子プローブ、及び関連PETイメージングアッセイが、様々な細胞外分子及び細胞内分子、並びにがん、心臓疾患及び神経障害などの疾患に関連する過程を標的とする、検出する、可視化する及び定量するために開発中にある。例えば、アルツハイマー病(AD)を有する患者における、アミロイド(A_β)プラークをイメージングするため、アリアルベンゾチアゾール、スチルベン、イミダゾピリジン、ピリジルベンゾチアゾール、ピリジルベンゾオキサゾール及びピリジルベンゾフランを含めた、いくつかのタイプの薬剤が合成されて評価されている(Swahnら、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters、20巻(2010年)、1976~1980頁)。さらに、スチルベンゾイミダゾール(SBIM)誘導体は、ADを有する患者において、超リン酸化タウタンパク質からなる、神経原線維変化(NFT)をイメージングするための薬剤として開発されてきた。組換えタウ及びアミロイド A_β (A_β 1-42)凝集体を使用する結合実験において、4-[(E)-2-(6-ヨード-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)エチニル]-N,N-ジメチルアニリン(SBIM-3)が、A_β 1-42凝集体よりもタウ凝集体に対して高い親和性を示した(K_d値の比は2.73であった)。インビトロでのオートラジオグラフィ及び蛍光染色では、[¹²⁵I]SBIM-3(又はSBIM-3)は、AD脳組織の領域においてNFTと結合した。正常マウスを使用した生体分布実験では、[¹²⁵I]SBIM誘導体はすべて、脳への初期取り込みが高いこと(注射後、2分間で3.20~4.11%ID/g)、及び脳からのクリアランスが迅速であること(注射後、60分間で0.12~0.33%ID/g)を示した(Matsumuraら、Bioorganic & Medicinal Chemistry、21巻(2013年)3356~3362頁)。

30

40

【0005】

ハンチントン病(HD)は、運動障害、認知障害及び精神医学的障害、並びに線条体及び皮

50

質に始まり、他の皮質下脳の領域にまで広がる、神経変性及び脳萎縮を特徴とする、遺伝性進行性神経変性障害である。ハンチントン病は、拡大したCAG反復領域(repeat tract)により、コードされたタンパク質においてポリグルタミンの長い伸長(ポリQ)がもたらされる、変異によって引き起こされる神経変性疾患のファミリーに属する。このファミリーはまた、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)、球脊髄性筋萎縮症(SBMA)及び脊髄小脳失調(SCA)も含む。それらのポリQ繰り返しとは別に、関与するタンパク質は無関係であり、それらのタンパク質はすべて、中枢神経系及び末梢組織において幅広く発現されるが、それらは、神経変性の特徴的なパターンをもたらししている。HDでは、線条体の -アミノ酪酸放出性有棘投射ニューロンの神経変性が優勢となるが、多くの他の脳領域におけるニューロンの喪失もやはり報告されている。非罹患集団では、HDタンパク質ハンチントン(HTTタンパク質)をコードするIT₁₅遺伝子におけるCAGの繰り返し数は、6~35と様々であり、36以上の繰り返しにより、HDアレルが定義される。CAG伸長の長さは、疾患発症の年齢と反比例して相関しており、幼年期の発症の症例は、60を超える繰り返しとなる伸長によって特徴づけられる。HDは、世界中で、100,000症例あたり5~10症例の有病率を有しており、これにより、最も一般的な遺伝性神経変性障害となっている。HTTタンパク質は、そのアミノ末端において、多形グルタミン/プロリンリッチドメインを含有する、348-kDaのマルチドメインタンパク質である。より長いポリQドメインは、タンパク質において立体構造的な変化を誘発するようであり、これにより、タンパク質に、大部分の場合、核封入体として現れる細胞内凝集体の形成が引き起こされる。しかし、凝集体はまた、核外でも形成することができる。HTTタンパク質は、核、細胞体、樹状突起及びニューロンの神経終末に存在しており、ゴルジ装置、小胞体及びミトコンドリアを含めた、いくつかの細胞小器官にも関連している。

10

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

いくつかの臨床試験は、臨床診断されたHDの症状の緩和又は軽減、及びその進行を遅延させるための手段を検討している。他の医療状態と一致して、処置は、疾患の早期兆候時又はその前に開始するのが理想的となり得る。HD前の臨床試験に設計に対して、少なくとも2種の主要な難題が存在している。それらは、臨床試験にわたり測定可能な変化を示す最も可能性の高い参加者の選択、及びインターベンションに対して感受性を示し、かつHD前の自然経過にわたる変動を実証することが可能な、結果の尺度の開発である。予防的臨床試験に対する、これらの、及び他の難題を解決するため、かなり早期の疾患の指標が必要とされている。

30

【0007】

HDの病因におけるHTTタンパク質の凝集形態の蓄積の中心的な役割を鑑みると、PETを使用して、生存対象における分子イメージングのための、こうした異常体に、高い選択性及び特異性で結合する分子プローブが必要とされている。本明細書に記載されている化合物は、この必要性及び他の必要性に応えるものである。

【課題を解決するための手段】

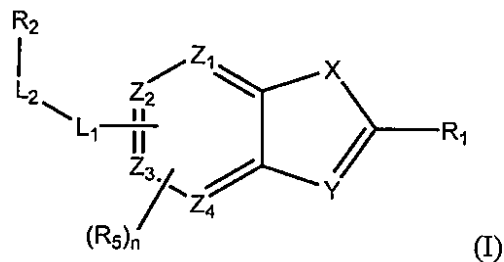
【0008】

式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩

40

【0009】

【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あって、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、イメージング剤が提供される。

【0010】

同様に、有効量の本明細書に記載されている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も提供される。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本明細書で使用する場合、以下の語、句及び記号は一般に、それらが使用されている文脈が別に示している程度を除いて、以下で説明されている意味を有することが意図されている。以下の略語及び用語が、全体を通して、指示されている意味を有する。

【0012】

2つの文字又は記号の間にはないダッシュ記号(「 $-$ 」)は、置換基の結合点を示すために使用される。例えば、 $-CONH_2$ は、炭素原子を介して結合している。

【0013】

本明細書で使用する場合、用語「基」、「ラジカル」又は「断片」とは、分子の結合断片又は他の断片に結合した分子の官能基又は断片を指す。

【0014】

値の範囲が示されている場合(例えば、 C_{1-6} アルキル)、その範囲内、及びすべての介在する範囲内の各値が含まれる。例えば、「 C_{1-6} アルキル」には、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_{1-6} 、 C_{2-6} 、 C_{3-6} 、 C_{4-6} 、 C_{5-6} 、 C_{1-5} 、 C_{2-5} 、 C_{3-5} 、 C_{4-5} 、 C_{1-4} 、 C_{2-4} 、

10

20

30

40

50

4、 $C_3 \sim 4$ 、 $C_1 \sim 3$ 、 $C_2 \sim 3$ 及び $C_1 \sim 2$ アルキルが含まれる。

【0015】

部位が、場合により置換されているとして定義されている場合、その部位は、それ自体として、又は別の部位の一部として置換されていてもよい。例えば、 R^x が、「 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $OC_1 \sim 6$ アルキルであり、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキルがハロゲンにより場合により置換されている(substituted)」として、定義されている場合、 $C_1 \sim 6$ アルキル基が単独、及び $OC_1 \sim 6$ アルキル基の一部を構成する $C_1 \sim 6$ アルキルのどちらも、ハロゲンにより置換されていてもよい。

【0016】

用語「アルキル」は、示されている炭素原子数、通常、1~20個の炭素原子、例えば、1~6個の炭素原子などの1~8個の炭素原子を有する、直鎖及び分枝鎖を包含する。例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、1~6個の炭素原子からなる直鎖及び分岐鎖アルキルの両方を包含する。アルキル基に例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、3-メチルペンチルなどが含まれる。指定の炭素数を有するアルキル残基が命名される場合、その炭素数を有するすべての幾何異性体が包含されることが意図されている。すなわち、例えば「ブチル」は、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル及び*tert*-ブチルを含むことが意図されている。「プロピル」は、*n*-プロピル及びイソプロピルを含む。「低級アルキル」は、1~6個の炭素を有するアルキル基を指す。

【0017】

「アルコキシ」とは、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペントキシ、2-ペンチルオキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ヘキソキシ、2-ヘキソキシ、3-ヘキソキシ、3-メチルペントキシなどの酸素架橋を介して結合されている、示されている炭素原子数からなるアルキル基が意図される。アルコキシ基は、通常、酸素架橋を介して結合されている1~6個の炭素原子を有するであろう。「低級アルコキシ」は、1~6個の炭素を有するアルコキシ基を指す。「シクロアルコキシ」とは、同様に、酸素架橋を介して結合されているシクロアルキル基が意図される。

【0018】

「アルキニル」とは、示されている炭素原子数(例えば、2~8個又は2~6個の炭素原子)、及び対応するアルキルの隣接炭素原子から2分子の水素を除去することにより誘導される少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する、不飽和な分岐又は直鎖アルキル基を指す。アルキニル基には、以下に限定されないが、エチニル、プロピニル(例えば、プロパ-1-イン-1-イル、プロパ-2-イン-1-イル)及びブチニル(例えば、ブタ-1-イン-1-イル、ブタ-1-イン-3-イル、ブタ-3-イン-1-イル)が含まれる。「低級アルキニル」は、2~6個の炭素を有するアルキニル基を指す。

【0019】

「アリール」は、示されている炭素原子数、例えば、6~12個又は6~10個の炭素原子を有する、芳香族炭素環を示す。アリール基は、単環式又は多環式(例えば、二環式、三環式)であってもよい。一部の例では、多環式アリール基の両方の環が、芳香族(例えば、ナフチル)である。他の例では、多環式アリール基は、芳香族環に縮合している、非芳香族環(例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル)を含むことができるが、ただし、この多環式アリール基は、芳香族環中の原子を介して親構造に結合している条件とする。すなわち、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-5-イル基(この場合、この部位は、芳香族炭素原子を介してその親構造に結合している)はアリール基と見なされる一方、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル基(この場合、この部位は、非芳香族炭素原子を介してその親構造に結合している)はアリール基とは見なされない。同様に、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-8-イル基(この場合、この部位は、芳香族炭素原子を介してその親構造に結合している)はアリール基と見なされる一方、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル基(この場合、この部位は、非芳香族窒素原子を介してそ

の親構造に結合している)はアリール基とは見なされない。しかし、用語「アリール」は、結合点にかかわらず、「ヘテロアリール」を包含するか、又は「ヘテロアリール」と一致する(例えば、キノリン-5-イルとキノリン-2-イルはどちらもヘテロアリール基である)。一部の場合、アリールは、フェニル又はナフチルである。ある種の場合、アリールはフェニルである。

【0020】

置換ベンゼンから形成され、かつ環原子において自由原子価を有する二価ラジカルは、置換フェニレンラジカルと命名される。その名称が、自由原子価を有する炭素原子から1個の水素原子を取り除くことによって「-イル(-yl)」で終わる、一価の多環式炭化水素ラジカルから誘導される二価ラジカルは、対応する一価ラジカルの名称に「イデン(-idene)」を付け加えることにより命名され、例えば、2つの結合点を有するナフチル基は、ナフチリデンと呼ばれる。

【0021】

「シクロアルキル」は、示されている炭素原子数、例えば、3~10個又は3~8個又は3~6個の環炭素原子を有する、完全に飽和な非芳香族炭素環式環を示す。シクロアルキル基は、単環式又は多環式(例えば、二環式、三環式)であってもよい。シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシル、並びに架橋環及びかご形の環の基(例えば、ノルボルナン、ビスクロ[2.2.2]オクタン)が含まれ得る。さらに、多環式シクロアルキル基の1つの環は、芳香族であってもよいが、ただし、多環式シクロアルキル基は、非芳香族炭素を介して親構造に結合している条件とする。例えば、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル基(この場合、この部位は、非芳香族炭素原子を介してその親構造に結合している)はシクロアルキル基である一方、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-5-イル(この場合、この部位は、芳香族炭素原子を介してその親構造に結合している)はシクロアルキル基とは見なされない。

【0022】

「シクロアルケニル」は、示されている炭素原子数(例えば、3~10個、又は3~8個、又は3~6個の環炭素原子)、及び対応するシクロアルキルの隣接炭素原子から水素分子を1つ取り除くことによって誘導される少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含有する、非芳香族炭素環式環を示す。シクロアルケニル基は、単環式又は多環式(例えば、二環式、三環式)であってもよい。シクロアルケニル基の例には、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル及びシクロヘキセニル、並びに架橋環及びかご形の環の基(例えば、ビスクロ[2.2.2]オクテン)が含まれる。さらに、多環式シクロアルケニル基の1つの環は、芳香族であってもよいが、ただし、多環式アルケニル基は、非芳香族炭素原子を介して親構造に結合している条件とする。例えば、インデン-1-イル(この場合、この部位は、非芳香族炭素原子を介してその親構造に結合している)は、シクロアルケニル基と見なされる一方、インデン-4-イル(この場合、この部位は、芳香族炭素原子を介してその親構造に結合している)はシクロアルケニル基とは見なされない。

【0023】

用語「ハロ」には、フルオロ、クロロ、プロモ及びヨードが含まれ、用語「ハロゲン」には、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素が含まれる。

【0024】

「ハロアルキル」には、少なくとも1個のハロゲン原子により置換されている、示されている炭素原子数(例えば、1~6個の炭素原子)を有する直鎖及び分岐炭素鎖が含まれる。ハロアルキル基が1個以上のハロゲン原子を含有する場合、このハロゲンは、同一であってもよく(例えば、ジクロロメチル)、又は異なってもよい(例えば、クロロフルオロメチル)。ハロアルキル基の例には、以下に限定されないが、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1,2-ジフルオロエチル、2-クロロエチル、2,2-ジクロロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、1,2-ジクロロエチル、ペンタクロロエチル及びペンタフルオロエチルが含まれる

。

【 0 0 2 5 】

「ヘテロアリアル」には、N、O及びSから選択される1個以上のヘテロ原子(例えば、1、2、3又は4個のヘテロ原子)から構成され、残りの環原子が炭素である、示されている原子数(例えば、5~12又は5~10員のヘテロアリアル)を含有する芳香族環を示す。ヘテロアリアル基は、隣接S及びO原子を含有しない。一部の実施形態では、ヘテロアリアル基中のS及びO原子の総数は、2個以下である。一部の実施形態では、ヘテロアリアル基中のS及びO原子の総数は、1個以下である。特に示さない限り、ヘテロアリアル基は、価数が許容する場合、炭素原子又は窒素原子によって親構造に結合されていてもよい。例えば、「ピリジル」には、2-ピリジル、3-ピリジル及び4-ピリジル基が含まれ、「ピロリル」には、1-ピロリル、2-ピロリル及び3-ピロリル基が含まれる。窒素がヘテロアリアル環中に存在する場合、隣接原子及び基の性質が許容する場合には、酸化状態(すなわち、 N^+-O^-)で存在してもよい。さらに、硫黄がヘテロアリアル環中に存在する場合、隣接原子及び基の性質が許容する場合には、酸化状態(すなわち、 S^+-O^- 又は SO_2)で存在してもよい。ヘテロアリアル基は、単環式又は多環式(例えば、二環式、三環式)であってもよい。

10

【 0 0 2 6 】

一部の例では、ヘテロアリアル基は単環式である。例には、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール(例えば、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、1,3,4-トリアゾール)、テトラゾール、フラン、イソオキサゾール、オキサゾール、オキサジアゾール(例えば、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール)、チオフェン、イソチアゾール、チアゾール、チアジアゾール(例えば、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール)、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン(例えば、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン)及びテトラジンが含まれる。

20

【 0 0 2 7 】

一部の場合、多環式ヘテロアリアル基の両方の環が、芳香族性である。例には、インドール、イソインドール、インダゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾトリアゾール、ベンゾフラン、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチオフェン、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾチアジアゾール、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン、1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン、3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン、1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン、1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン、1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン、1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン、1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン、3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン、3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン、1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン、1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン、1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン、フロ[2,3-b]ピリジン、オキサゾロ[5,4-b]ピリジン、イソオキサゾロ[5,4-b]ピリジン、[1,2,3]オキサジアゾロ[5,4-b]ピリジン、フロ[3,2-b]ピリジン、オキサゾロ[4,5-b]ピリジン、イソオキサゾロ[4,5-b]ピリジン、[1,2,3]オキサジアゾロ[4,5-b]ピリジン、フロ[2,3-c]ピリジン、オキサゾロ[5,4-c]ピリジン、イソオキサゾロ[5,4-c]ピリジン、[1,2,3]オキサジアゾロ[5,4-c]ピリジン、フロ[3,2-c]ピリジン、オキサゾロ[4,5-c]ピリジン、イソオキサゾロ[4,5-c]ピリジン、[1,2,3]オキサジアゾロ[4,5-c]ピリジン、チエノ[2,3-b]ピリジン、チアゾロ[5,4-b]ピリジン、イソチアゾロ[5,4-b]ピリジン、[1,2,3]チアジアゾロ[5,4-b]ピリジン、チエノ[3,2-b]ピリジン、チアゾロ[4,5-b]ピリジン、イソチアゾロ[4,5-b]ピリジン、[1,2,3]チアジアゾロ[4,5-b]ピリジン、チエノ[2,3-c]ピリジン、チアゾロ[5,4-c]ピリジン、イソチアゾロ[5,4-c]ピリジン、[1,2,3]チアジアゾロ[5,4-c]ピリジン、チエノ[3,2-c]ピリジン、チアゾロ[4,5-c]ピリジン、イソチアゾロ[4,5-c]ピリジン、[1,2,3]チアジアゾロ[4,5-c]ピリジン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、ナフチリジン(例えば、1,8-ナフチリジン、1,7-ナフチリジン、1,6-ナフチリジン、1,5-ナフチリジン、2,7-ナフチリジン、2,6-ナフチリジン)、イミダゾ[1,2-a]ピリジン、1H-ピラゾロ[3,4-d]チアゾール、1H-ピラゾロ[4,3-d]チ

30

40

50

アゾール及びイミダゾ[2,1-b]チアゾールが含まれる。

【0028】

他の例では、多環式ヘテロアリール基は、ヘテロアリール環に縮合している、非芳香族環(例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル)を含むことができるが、ただし、この多環式ヘテロアリール基は、芳香族環中の原子を介して親構造に結合している条件とする。例えば、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル基(この場合、この部位は、芳香族炭素原子を介してその親構造に結合している)はヘテロアリール基と見なされる一方、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-5-イル(この場合、この部位は、非芳香族炭素原子を介してその親構造に結合している)はヘテロアリール基とは見なされない。

10

【0029】

「ヘテロシクロアルキル」には、N、O及びSから選択される1個以上のヘテロ原子(例えば、1、2、3又は4個のヘテロ原子)から構成され、残りの環原子が炭素である、示されている原子数(例えば、3~10員又は3~7員のヘテロシクロアルキル)を有する、完全に飽和している非芳香族環を示す。ヘテロシクロアルキル基は、単環式又は多環式(例えば、二環式、三環式)であってもよい。

【0030】

単環式ヘテロシクロアルキル基の例には、オキシラニル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル及びチオモルホリニルが含まれる。

20

【0031】

窒素がヘテロシクロアルキル環中に存在する場合、隣接原子及び基の性質が許容する場合には、酸化状態(すなわち、 N^+-O^-)で存在してもよい。例には、ピペリジニルN-オキシド及びモルホリニル-N-オキシドが含まれる。さらに、硫黄がヘテロシクロアルキル環中に存在する場合、隣接原子及び基の性質が許容する場合には、酸化状態(すなわち、 S^+-O^- 又は $-SO_2^-$)で存在してもよい。例には、チオモルホリンS-オキシド及びチオモルホリンS, S-ジオキシドが含まれる。

【0032】

さらに、多環式ヘテロシクロアルキル基の1つの環は、芳香族(例えば、アリール又はヘテロアリール)であってもよいが、ただし、多環式ヘテロシクロアルキル基は、非芳香族炭素原子又は窒素原子を介して親構造に結合している条件とする。例えば、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル基(この場合、この部位は、非芳香族窒素原子を介してその親構造に結合している)はヘテロシクロアルキル基と見なされる一方、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-8-イル基(この場合、この部位は、芳香族炭素原子を介してその親構造に結合している)はヘテロシクロアルキル基とは見なされない。

30

【0033】

「ヘテロシクロアルケニル」には、N、O及びSから選択される1個以上のヘテロ原子(例えば、1、2、3又は4個のヘテロ原子)、残りの環原子が炭素であり、かつ対応するヘテロシクロアルキルの隣接炭素原子、隣接窒素原子又は隣接する炭素原子と窒素原子とから水素分子を1つ取り除くことにより誘導される少なくとも1つの二重結合から構成される、示されている原子数(例えば、3~10員又は3~7員のヘテロシクロアルキル)を有する、非芳香族環を示す。ヘテロシクロアルケニル基は、単環式又は多環式(例えば、二環式、三環式)であってもよい。窒素がヘテロシクロアルケニル環中に存在する場合、隣接原子及び基の性質が許容する場合には、酸化状態(すなわち、 N^+-O^-)で存在してもよい。さらに、硫黄がヘテロシクロアルケニル環中に存在する場合、隣接原子及び基の性質が許容する場合には、酸化状態(すなわち、 S^+-O^- 又は $-SO_2^-$)で存在してもよい。ヘテロシクロアルケニル基の例には、ジヒドロフラニル(例えば、2,3-ジヒドロフラニル、2,5-ジヒドロフラニル)、ジヒドロチオフエニル(例えば、2,3-ジヒドロチオフエニル、2,5-ジヒドロチオフエニル)、ジヒドロピロリル(例えば、2,3-ジヒドロ-1H-ピロリル、2,5-ジヒドロ-1H-ピロリル)、ジヒドロイミダゾリル(例えば、2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾリル、4,5-ジヒドロ-1H-

40

50

イミダゾリル)、ピラニル、ジヒドロピラニル(例えば、3,4-ジヒドロ-2H-ピラニル、3,6-ジヒドロ-2H-ピラニル)、テトラヒドロピリジニル(例えば、1,2,3,4-テトラヒドロピリジニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル)及びジヒドロピリジン(例えば、1,2-ジヒドロピリジン、1,4-ジヒドロピリジン)が含まれる。さらに、多環式ヘテロシクロアルケニル基の1つの環は、芳香族(例えば、アリール又はヘテロアリール)であってもよいが、ただし、多環式ヘテロシクロアルケニル基は、非芳香族炭素原子又は窒素原子を介して親構造に結合している条件とする。例えば、1,2-ジヒドロキノリン-1-イル基(この場合、この部位は、非芳香族窒素原子を介してその親構造に結合している)はヘテロシクロアルケニル基と見なされる一方、1,2-ジヒドロキノリン-8-イル基(この場合、この部位は、芳香族炭素原子を介してその親構造に結合している)はヘテロシクロアルケニル基とは見なされない。

10

【0034】

「任意選択の」又は「場合により」とは、その後に記載される事象又は状況が発生してもよく、又は発生しなくてもよいこと、及びその記載には、その事象又は状況が発生する場合、及びそれが発生しない場合が含まれることが意図される。例えば、「場合により置換されているアルキル」は、本明細書で定義されている「アルキル」と「置換アルキル」の両方を包含する。1つ以上の置換基を含有する任意の基に関すると、こうした基は、立体的に現実的ではない、合成化学的には実現不可能である、及び/又は本来不安定である、任意の置換又は置換パターンを導入することが意図されているわけではないことが当業者により理解されるであろう。

20

【0035】

用語「置換されている」とは、本明細書で使用する場合、指定されている原子又は基上の1個以上の水素のいずれもが、示されている群から選択されるもの(selection)により置きかえられているが、ただし、指定された原子が、通常の価数を超えない条件とすることを意味する。置換基がオキソ(すなわち、=O)である場合、原子上の2個の水素が置きかえられている。置換基及び/又は可変基の組合せは、こうした組合せが、安定な化合物又は有用な合成中間体をもたらす場合しか許容されない。安定な化合物又は安定な構造とは、反応混合物からの単離に、及び少なくとも実際に利用される薬剤としてその後の製剤化に耐える(survive)ほど十分に安定な化合物を意味することが意図される。別段の指定がない限り、置換基はコア構造に命名される。例えば、(シクロアルキル)アルキルが、可能な置換基として列挙されている場合、この置換基のコア構造への結合点は、アルキル部分にあることを理解すべきである。

30

【0036】

用語「置換されている」アルキル(非限定的に、 $C_1 \sim C_4$ アルキルを含む)、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル及びヘテロアリールは、特に明確に定義しない限り、それぞれ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル及びヘテロアリールを指し、この場合、1個以上(最大5個、例えば最大3個など)の水素原子は、 $-R^a$ 、 $-OR^b$ 、 $-O(C_1 \sim C_2 \text{アルキル})O-$ (例えば、メチレンジオキシ-)、 $-SR^b$ 、グアニジン($-NH$ $C(=NH)NH_2$)、グアニジン(1つ以上のグアニジン水素が、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、 $-NR^bR^c$ 、ハロ

40

R^a は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールから選択され、

R^b は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール及びヘテロアリールから選択され、

R^c は、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択されるか、又は

R^b 及び R^c 、並びにそれらが結合している窒素は、ヘテロシクロアルキル基を形成し、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリ

50

ールはそれぞれ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール- $C_1 \sim C_4$ アルキル-、ヘテロアリール- $C_1 \sim C_4$ アルキル-、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル-、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキルフェニル、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル-OH、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル-O $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OC_1 \sim C_4$ ハロアルキル、ハロ、-OH、-NH₂、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル-NH₂、 $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル)($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル)($C_1 \sim C_4$ アルキルフェニル)、 $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル)($C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロアリール)、 $-NH(C_1 \sim C_4$ アルキルフェニル)、シアノ、ニトロ、オキソ(ヘテロアリールの場合、置換基として)、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $-CON(C_1 \sim C_4$ アルキル)($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CONH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-NHC(O)$ (フェニル)、 $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル)C(O)($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル)C(O)(フェニル)、 $-C(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C(O)C_1 \sim C_4$ フェニル、 $-C(O)C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-OC(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-SO_2(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-SO_2$ (フェニル)、 $-SO_2(C_1 \sim C_4$ ハロアルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-SO_2NH$ (フェニル)、 $-NHSO_2(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-NHSO_2$ (フェニル)、及び $-NHSO_2(C_1 \sim C_4$ ハロアルキル)から独立して選択される1つ、2つ又は3つの置換基などの1つ以上の置換基により場合により置換されている。

10

【0037】

用語「置換アミノ」とは、基-NHR^d又は-NR^dR^dを指し、R^dはそれぞれ、場合により置換されているアルキル、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されているアシル、場合により置換されているアリール、場合により置換されているヘテロアリール、場合により置換されているヘテロシクロアルキル、アルコキシカルボニル、スルフィニル及びスルホニルから独立して選択され、ここで、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールは、それぞれ、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールを指し、ここで、1個以上(最大、5個、例えば最大3個など)の水素原子は、

20

$-R^a$ 、 $-OR^b$ 、 $-O(C_1 \sim C_2$ アルキル)O-(例えば、メチレンジオキシ-)、 $-SR^b$ 、グアニジン、グアニジン(1個以上のグアニジン水素は、低級アルキル基、 $-NR^bR^c$ 、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-COR^b$ 、 $-CO_2R^b$ 、 $-CONR^bR^c$ 、 $-OCOR^b$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $-OCONR^bR^c$ 、 $-NR^cCOR^b$ 、 $-NR^cCO_2R^a$ 、 $-NR^cCONR^bR^c$ 、 $-CO_2R^b$ 、 $-CONR^bR^c$ 、 $-NR^cCOR^b$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^bR^c$ 、及び $-NR^cSO_2R^a$ により置きかえられている)

から独立して選択される置換基により置きかえられており、

30

R^aは、場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、場合により置換されているアリール及び場合により置換されているヘテロアリールから選択され、

R^bは、H、場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、場合により置換されているアリール及び場合により置換されているヘテロアリールから選択され、

R^cは、水素及び場合により置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され、

場合により置換されている基はそれぞれ、無置換であるか、又は $C_1 \sim C_4$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール- $C_1 \sim C_4$ アルキル-、ヘテロアリール- $C_1 \sim C_4$ アルキル-、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル-、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキルフェニル、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル-OH、 $-OC_1 \sim C_4$ ハロアルキル、ハロ、-OH、-NH₂、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル-NH₂、 $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル)($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル)($C_1 \sim C_4$ アルキルフェニル)、 $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル)($C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロアリール)、 $-NH(C_1 \sim C_4$ アルキルフェニル)、シアノ、ニトロ、オキソ(ヘテロアリールの場合、置換基として)、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1 \sim C_4$ アルキル、 $-CON(C_1 \sim C_4$ アルキル)($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CONH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-NHC(O)$ (フェニル)、 $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル)C(O)($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル)C(O)(フェニル)、 $-C(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C(O)C_1 \sim C_4$ フェニル、 $-C(O)C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-OC(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-SO_2(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-SO_2$ (フェニル)、 $-SO_2(C_1 \sim C_4$ ハロアルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-SO_2NH$ (フェニル)、 $-NHSO_2(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-NHSO_2$ (フェニル)、及び $-NHSO_2(C_1 \sim C_4$ ハロアルキル)から独立して選択される1つ、2つ又は3つの置換基などの1つ以上の置換基により独立して置換されている。

40

50

【0038】

用語「置換アミノ」はまた、基- $\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$ も指し、 R^{e} 及び R^{f} は、それらが結合している窒素と一緒に、場合により置換されている窒素を含有している、5~7員の非芳香族複素環を形成し、この複素環は、窒素、酸素及び硫黄から選択される1個又は2個のさらなるヘテロ原子を場合により含有する。

【0039】

「アミノカルボニル」は、式-(C=O)(場合により置換されているアミノ)の基を包含し、置換アミノは、本明細書に記載されている通りである。

【0040】

本明細書に記載されている化合物には、以下に限定されないが、それらの光学異性体、ラセミ体、及びそれらの他の混合物が含まれる。そうした状況では、単一鏡像異性体又はジアステレオ異性体、すなわち光学活性体が、不斉合成によって、又はラセミ体の分割によって得ることができる。ラセミ体の分割は、例えば、分割剤の存在下で結晶化、又は例えば、キラル高速液体クロマトグラフィー(HPLC)カラムを使用するクロマトグラフィーなどの従来の方法により行うことができる。用語「異性体」とは、同じ分子式を有する異なる化合物を指す。用語「立体異性体」とは、原子が空間に配列されている点しか異ならない、異性体を指す。用語「鏡像異性体」とは、互いに重ね合わせることができない鏡像である立体異性体を指す。一对の鏡像異性体の1:1混合物は、「ラセミ」混合物である。記号「(±)」とは、適宜、ラセミ混合物を呼ぶ場合に使用することができる。用語「ジアステレオ異性体」とは、少なくとも2個の不斉原子を有しているが、互いに鏡像ではない、立体異性体を指す。絶対立体化学は、カーン-インゴルド-プレログR-Sシステムに従って指定される。化合物が、純粋な鏡像異性体である場合、各キラル炭素における立体化学は、R又はSのどちらかによって指定することができる。その絶対配置が未知である、分割された化合物は、それらが、ナトリウムD線の波長における平面偏光を回転させる方向に応じて、(+)又は(-)(右旋性又は左旋性)と表すことができる。

10

20

【0041】

本明細書に記載されている化合物が、様々な互変異性体で存在する場合、用語「化合物」には、その化合物のすべての互変異性体が含まれる。こうした化合物は、多形及び包接化合物を含めた結晶形態も含む。同様に、用語「塩」には、その化合物のすべての互変異性体及び結晶形態が含まれる。用語「互変異性体」とは、互変異性によって相互変換する、構造的に個別の異性体を指す。互変異性は、異性化の一形態であり、プロトトロピー性又はプロトンがシフトする互変異性を含み、この互変異性は、酸-塩基化学の一部と見なされる。プロトトロピー性互変異性又はプロトンがシフトする互変異性は、結合次数の変化を伴うプロトンの移動、多くの場合、単結合と隣接二重結合との相互変換を含む。互変異性が可能な場合(例えば、溶液中)、互変異性体の化学平衡に到達することができる。互変異性の一例は、ケト-エノール互変異性である。ケト-エノール互変異性の具体例は、ペンタン-2,4-ジオンと4-ヒドロキシペンタ-3-エン-2-オン互変異性体との相互変換である。互変異性の別の例は、フェノール-ケト互変異性である。フェノール-ケト互変異性の具体例は、ピリジン-4-オールとピリジン-4(1H)-オン互変異性体との相互変換である。

30

【0042】

本明細書において列挙されている化合物の薬学的に許容される形態には、薬学的に許容される塩及びそれらの混合物が含まれる。一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、薬学的に許容される塩の形態にある。

40

【0043】

「薬学的に許容される塩」には、以下に限定されないが、塩化水素酸塩、リン酸塩、二リン酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、スルフィン酸塩、硝酸塩などの無機酸との塩及び同様の塩、並びにリンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエチルスルホン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、ハロアルカン酸塩(トリフルオロ酢酸塩など)及びアルカン酸塩(酢酸塩、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (式中、nは1~4である)など)、

50

及び同様の塩などの有機酸との塩が含まれる。同様に、薬学的に許容される陽イオンには、以下に限定されないが、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、リチウム及びアンモニウムが含まれる。さらに、本明細書に記載されている化合物が、酸付加塩として得られる場合、遊離塩基は、この酸塩の溶液を塩基性にするによって得ることができる。逆に、生成物が遊離塩基である場合、付加塩、特に薬学的に許容される付加塩は、塩基性化合物から酸付加塩を調製する慣用的な手順に従い、適切な有機溶媒中にこの遊離塩基を溶解し、この溶液を酸で処理することによって生成することができる。当業者は、非毒性の薬学的に許容される付加塩を調製するために使用することができる様々な合成法を認識していよう。

【0044】

用語「投与する」とは、例えば、本明細書に記載されているポジトロン放出体標識化合物などの診断剤と組み合わせて本明細書で使用する場合、標的組織内又はその表面に直接、投与すること、又は、患者に診断剤を全身的に投与し、これにより、この診断剤が標的とする組織に関連する組織又は病理をイメージングするよう使用されることを意味する。組成物を「投与する」は、注射、注入によって、又は他の公知技法と組み合わせたいずれかの方法により行うことができる。

【0045】

用語「キュリー」(Ci)は、放射活性の測定単位である。1Ciとは、 3.7×10^{10} 壊変/秒の速度で減衰する任意の放射活性物質のそうした量を指す。用語「ミリキュリー」(mCi)とは、 10^{-3} キュリーを指す。放射活性の国際単位系(SI)であるベクレルは、1壊変/秒に等しいことが理解される。したがって、1ベクレル= 2.7×10^{-11} キュリーである。

【0046】

用語「診断用イメージング」とは、本明細書で使用する場合、診断目的のために、ヒト又は動物の身体の内外部構造の画像を生成するために、電磁線照射を使用することを指す。

【0047】

化合物の「有効量」という用語は、本明細書で使用する場合、個体の標的臓器の所望の画像を取得することを可能にするのに十分な量などの、所望の効果を実現するために算出された所定の量である。一部の場合、この標的臓器は脳である。

【0048】

用語「ハンチントンタンパク質」又は「HTTタンパク質」とは、本明細書で使用する場合、16.3位にある染色体4の短(p)腕に位置しているヒトハンチントン遺伝子(HTT遺伝子)によりコードされるタンパク質を指す。より正確には、HTTタンパク質をコードするIT₁₅遺伝子は、染色体4上の塩基対3,076,407から塩基対3,245,686に位置している。

【0049】

用語「HTTタンパク質凝集体」とは、本明細書で使用する場合、ミスフォールディングされたHTTタンパク質分子を含む、不溶性繊維性アミロイドを指す。

【0050】

用語「 α -アミロイド凝集体」とは、本明細書で使用する場合、ミスフォールディングされた α -アミロイドタンパク質分子を含む、不溶性繊維性アミロイドを指す。

【0051】

用語「イメージング剤」とは、本明細書で使用する場合、1つ以上のポジトロン放出性同位体又は放射性核種により標識されている、本明細書に記載されている化合物を指す。ポジトロン放出体標識化合物は、特定の用途に適した技法を用いて検出を可能にする程度に、検出可能な同位体で富んでいることしか必要としない。

【0052】

用語「病理過程」とは、本明細書で使用する場合、タンパク質、ペプチド、RNA、及び内因性生物過程に関連する他の物質の産生異常及び/又は機能異常に関連し得る、こうした生物過程の改変を指す。

【0053】

用語「PETイメージング」とは、本明細書で使用する場合、ヒト又は動物の身体の内外部

10

20

30

40

50

構造の画像を生成するために、ポジトロン放出体標識化合物を使用することを指す。

【0054】

用語「医薬組成物」とは、本明細書に記載されている少なくとも1つのイメージング剤を含む組成物であって、これにより、この組成物は、哺乳動物(例えば、非限定的にヒト)における具体的な有効な結果を得るための検討に利用しやすい、組成物を指す。当業者であれば、組成物が、専門家の必要性に基づいて、所望の有効な結果を有するかどうかを決定するための適切な技法を理解し、認識しているであろう。

【0055】

用語「ポジトロン放出放射性核種」とは、本明細書で使用する場合、放射性核種の核内部のプロトンが、ポジトロン及び電子ニュートリノ($\bar{\nu}_e$)を放出しながら、ニュートロンに変換される、 β^+ 減衰と称される、放射活性減衰の特定のタイプを示す放射活性同位体を指す。ポジトロン放出放射性核種の一部の例には、 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{76}Br 及び ^{124}I が含まれる。これらの放射性核種は、それぞれ、約2、10、20、110分間、16時間、及び4.2日間の半減期を有する。

10

【0056】

用語「断層撮影法」とは、本明細書で使用する場合、区分毎のイメージング法を指す。画像は、一連の二次元の切片として個別又は一緒に、コンピューターにより生成された三次元表示として、見ることができる。

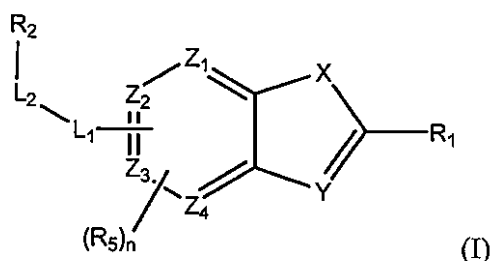
【0057】

式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩

20

【0058】

【化2】



30

(式中、

Xは、 $(\text{CR}_3=\text{CR}_3)$ 、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、

40

L_1 は、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、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、 $(\text{CH}_2)_m$ (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あって、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、

50

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、イメージング剤が提供される。

【0059】

一部の実施形態では、 R_1 は、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。

【0060】

一部の実施形態では、 R_1 は、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。

10

【0061】

一部の実施形態では、 R_1 は2-シアノフェニルである。

【0062】

一部の実施形態では、 R_1 は、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。

【0063】

一部の実施形態では、 R_1 は、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。

20

【0064】

一部の実施形態では、 R_1 は、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。

30

【0065】

一部の実施形態では、 R_1 は、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。

【0066】

一部の実施形態では、 R_1 は3-シアノ-ピリジン-4-イルである。

【0067】

一部の実施形態では、 R_1 は、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロシクロアルキル(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)である。

40

【0068】

一部の実施形態では、 R_1 は、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。

【0069】

一部の実施形態では、 L_1 はC(=O)Oである。

【0070】

一部の実施形態では、 L_1 はOである。

50

- 【 0 0 7 1 】
一部の実施形態では、 L_1 は NR_4 である。
- 【 0 0 7 2 】
一部の実施形態では、 R_4 は、水素及びメチルから選択される。
- 【 0 0 7 3 】
一部の実施形態では、 L_1 は NR_4 であり、 R_4 は、水素及びメチルから選択される。
- 【 0 0 7 4 】
一部の実施形態では、 L_1 は存在しない。
- 【 0 0 7 5 】
一部の実施形態では、 m は0である。 10
- 【 0 0 7 6 】
一部の実施形態では、 m は1である。
- 【 0 0 7 7 】
一部の実施形態では、 m は2である。
- 【 0 0 7 8 】
一部の実施形態では、 R_2 は水素である。
- 【 0 0 7 9 】
一部の実施形態では、 R_2 は、水素及び低級アルコキシから選択される。
- 【 0 0 8 0 】
一部の実施形態では、 R_2 は、水素又はヒドロキシルである。 20
- 【 0 0 8 1 】
一部の実施形態では、 R_2 は、ハロ、低級アルコキシ及びヒドロキシルから選択される。
- 【 0 0 8 2 】
一部の実施形態では、 L_1 は $C(O)O$ であり、 m は0である。
- 【 0 0 8 3 】
一部の実施形態では、 L_1 は $C(O)O$ であり、 m は1である。
- 【 0 0 8 4 】
一部の実施形態では、 L_1 は $C(O)O$ であり、 m は2である。
- 【 0 0 8 5 】
一部の実施形態では、 L_1 は $C(O)O$ であり、 m は0であり、 R_2 は水素である。 30
- 【 0 0 8 6 】
一部の実施形態では、 L_1 は $C(O)O$ であり、 m は1であり、 R_2 は水素及び低級アルキルから選択される。
- 【 0 0 8 7 】
一部の実施形態では、 L_1 は $C(O)O$ であり、 m は2であり、 R_2 は水素及び低級アルキルから選択される。
- 【 0 0 8 8 】
一部の実施形態では、 L_1 は O であり、 m は0である。
- 【 0 0 8 9 】
一部の実施形態では、 L_1 は O であり、 m は1である。 40
- 【 0 0 9 0 】
一部の実施形態では、 L_1 は O であり、 m は2である。
- 【 0 0 9 1 】
一部の実施形態では、 L_1 は O であり、 m は0であり、 R_2 は水素である。
- 【 0 0 9 2 】
一部の実施形態では、 L_1 は O であり、 m は1であり、 R_2 は水素及び低級アルコキシから選択される。
- 【 0 0 9 3 】
一部の実施形態では、 L_1 は O であり、 m は2であり、 R_2 はハロ、低級アルコキシ及びヒドロキシルから選択される。 50

- 【 0 0 9 4 】
一部の実施形態では、 L_1 は NR_4 であり、 m は1である。
- 【 0 0 9 5 】
一部の実施形態では、 L_1 は NR_4 であり、 m は1であり、 R_2 は水素である。
- 【 0 0 9 6 】
一部の実施形態では、 L_1 は NR_4 であり、 m は2である。
- 【 0 0 9 7 】
一部の実施形態では、 L_1 は NR_4 であり、 m は2であり、 R_2 は水素又はヒドロキシルである。
- 【 0 0 9 8 】 10
一部の実施形態では、 L_1 は存在せず、 m は0である。
- 【 0 0 9 9 】
一部の実施形態では、 L_1 は存在せず、 m は0であり、 R_2 は水素、プロモ又はトリフルオロメチルである。
- 【 0 1 0 0 】
一部の実施形態では、 X はOである。
- 【 0 1 0 1 】
一部の実施形態では、 X はSである。
- 【 0 1 0 2 】 20
一部の実施形態では、 X は、 $(CR_3=CR_3)$ である。
- 【 0 1 0 3 】
一部の実施形態では、 X はNHである。
- 【 0 1 0 4 】
一部の実施形態では、 Y はNである。
- 【 0 1 0 5 】
一部の実施形態では、 Y は CR_3 である。
- 【 0 1 0 6 】
一部の実施形態では、 R_3 は水素である。
- 【 0 1 0 7 】 30
一部の実施形態では、 R_3 はハロである。
- 【 0 1 0 8 】
一部の実施形態では、 R_3 はプロモである。
- 【 0 1 0 9 】
一部の実施形態では、 R_3 はシアノである。
- 【 0 1 1 0 】
一部の実施形態では、 R_3 は低級アルキルである。
- 【 0 1 1 1 】
一部の実施形態では、 R_3 はメチルである。
- 【 0 1 1 2 】 40
一部の実施形態では、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 及び Z_4 は、CHである。
- 【 0 1 1 3 】
一部の実施形態では、 Z_1 はNであり、 Z_2 、 Z_3 及び Z_4 は、CHである。
- 【 0 1 1 4 】
一部の実施形態では、 Z_2 はNであり、 Z_1 、 Z_3 及び Z_4 は、CHである。
- 【 0 1 1 5 】
一部の実施形態では、 Z_2 及び Z_4 はNであり、 Z_1 及び Z_3 はCHである。
- 【 0 1 1 6 】
一部の実施形態では、 n は0である。
- 【 0 1 1 7 】 50
一部の実施形態では、 n は1である。

【 0 1 1 8 】

一部の実施形態では、R₅は、低級アルキルから選択される。

【 0 1 1 9 】

一部の実施形態では、式Iの化合物は、

- [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-ブロモ-6-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ベンゾニトリル;
 5-ブロモ-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-ブロモピリジン-4-イル)-6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール;
 2-(3-ブロモピリジン-4-イル)-1,3-ベンゾチアゾール-6-オール;
 2-(3-ブロモピリジン-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-ブロモピリジン-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-ブロモ-3-{5-ブロモフロ[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-ブロモフロ[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[7.3.0.0³,⁷]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。

10

20

30

40

50

【0120】

式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩は、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。本明細書に記載されている化合物に取り込まれ得る、適切なポジ
 トロン放出放射性核種は、以下に限定されないが、¹¹C、¹³N、¹⁵O、¹⁸F、⁵²Fe、⁶²Cu、⁶⁴Cu
 、⁶⁸Ga、⁷⁴As、⁸²Rb、⁸⁹Zr、¹²²I及び¹²⁴Iである。一部の実施形態では、1種以上のポジ
 トロン放出放射性核種は、¹¹C、¹³N、¹⁵O、¹⁸F、⁷⁶Br及び¹²⁴Iから選択される。一部の実
 施形態では、1種以上のポジトロン放出放射性核種は、¹¹C、¹³N、¹⁵O及び¹⁸Fから選択さ
 れる。

【0121】

非金属放射性核種は、最新技術から周知の反応によって、本明細書に記載されている化
 合物に共有結合することができる。放射性核種が、金属のポジトロン放出体である場合、
 標識化はキレート剤の使用を必要とすることがあることが理解される。こうしたキレート
 剤は、最新技術から周知である。

【0122】

PETイメージング剤は、ポジトロン放出体¹¹C又は¹⁸Fにより標識することができる。¹¹C
 を導入するための方法は、以下に限定されないが、[¹¹C]ヨードメタン又は[¹¹C]メチルト
 リフレートによるアルキル化を含むことができる。炭素11は、約20分間の半減期を有して
 おり、したがって、¹¹Cは、現場にあるサイクロトロンで発生させる必要があり、一般に
 、[¹¹C]二酸化炭素として生成される。[¹¹C]二酸化炭素は、放射合成に適した化学種に変
 換され(一般に、[¹¹C]ヨードメタンなど)、放射性医薬品の合成が終了し、適切な放射化
 学純度及び比活性が決定された後、PETイメージング検討において現場で使用される。¹⁸F
 を導入する典型的な方法は、以下に限定されないが、ハロゲン化物イオン、トシレート又
 は他の脱離基を[¹⁸F]フッ化テトラブチルアンモニウム又は[¹⁸F]フッ化カリウムであるkr

yptofix-222による置きかえを含むことができる。フッ素-18は、約110分間の半減期を有しており、したがって、 $[^{18}\text{F}]$ 放射性医薬品の合成は、必ずしも、サイクロトロンのある場所やPETイメージング検討センターに近い場所で行わなければならない必要性はない。これらのポジトロン放出体を導入する一般的な方法は、文献(Millerら、Angewandte Chemie International Edition、47巻(2008年)、8998~9033頁)に記載されている。

【0123】

有効量の本明細書に記載されているイメージング剤を個体に投与するステップ、及び該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が提供される。

【0124】

同様に、有効量の本明細書に記載されているイメージング剤を生物試料に接触させるステップ、及び該生物試料に関連するポジトロン放出体標識化合物の画像を生成するステップを含む、生物試料における診断画像を生成する方法も提供される。この方法では、上記の接触するステップと生成するステップの両方がインビトロで行われてもよく、代替として接触するステップはインビボで、及び生成するステップはインビトロで行われる。

【0125】

同様に、個体における、ハンチントンタンパク質(HTTタンパク質)に関連する神経変性病理過程の存在又は非存在を検出する方法であって、有効量の本明細書に記載されているポジトロン放出体標識化合物を投与するステップ、該個体の脳におけるHTTタンパク質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、方法も提供される。一部の実施形態では、HTTタンパク質凝集体は、個体の脳の大脳基底核に存在している。一部の実施形態では、病理過程は、ハンチントン病(HD)である。一部の実施形態では、有効量のイメージング剤は、約0.1~約20mCiを含む。一部の実施形態では、有効量のイメージング剤は、約10mCiを含む。一部の実施形態では、画像を生成するステップは、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。一部の実施形態では、画像を生成するステップは、PETイメージング法を含む。

【0126】

同様に、患者において、標的である凝集体のレベルの変化を定量することによる、該患者における疾患進行をモニタリングするためのイメージング剤を使用する、診断方法も提供される。

【0127】

同様に、個体における、ハンチントンタンパク質(HTTタンパク質)に関連する神経変性病理過程の存在又は非存在を検出する方法であって、有効量の本明細書に記載されているポジトロン放出体標識化合物を投与するステップ、該個体におけるHTTタンパク質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、方法も提供される。一部の実施形態では、HTTタンパク質モノマー又は凝集体(aggregate)は、前記個体の脳、肝臓、心臓又は筋肉に存在している。一部の実施形態では、HTTタンパク質凝集体は、個体の脳の大脳基底核、皮質、海馬又は脳幹に存在している。一部の実施形態では、病理過程は、ハンチントン病(HD)である。一部の実施形態では、有効量のイメージング剤は、約0.1~約20mCiを含む。一部の実施形態では、有効量のイメージング剤は、約10mCiを含む。一部の実施形態では、画像を生成するステップは、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。一部の実施形態では、画像を生成するステップは、PETイメージング法を含む。

【0128】

同様に、個体における、 α -アミロイドタンパク質に関連する神経変性病理過程の存在又は非存在を検出する方法であって、有効量の本明細書に記載されているポジトロン放出

10

20

30

40

50

体標識化合物を投与するステップ、該個体における β -アミロイドタンパク質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、方法も提供される。一部の実施形態では、 β -アミロイドタンパク質モノマー又は凝集体(aggregate)は、前記個体の脳、肝臓、心臓又は前記個体の筋肉に存在している。一部の実施形態では、 β -アミロイドタンパク質凝集体は、個体の脳の脳基底核、皮質、海馬又は脳幹に存在している。一部の実施形態では、病理過程はアルツハイマー病(AD)である。一部の実施形態では、有効量のイメージング剤は、約0.1~約20mCiを含む。一部の実施形態では、有効量のイメージング剤は、約10mCiを含む。一部の実施形態では、画像を生成するステップは、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。一部の実施形態では、画像を生成するステップは、PETイメージング法を含む。

10

20

30

40

50

【0129】

本明細書において、HTTタンパク質凝集体又は β -アミロイドタンパク質凝集体に対して効果的なイメージング剤として機能する、適切なHTTタンパク質凝集体又は β -アミロイドタンパク質凝集体の結合速度を有する化合物が提供される。HTTタンパク質凝集体のための効果的なイメージング剤として機能するための本発明の化合物の要件は、以下である:1)HTTタンパク質凝集体に対する親和性が高い、2)それによる構造に対する親和性は低いこと、3)以下の式(式中、A及びBは、HTTタンパク質凝集体及びイメージング剤を指し、 k_{ass} は解離速度定数である)において定義される、解離速度定数 k_{diss} として都合よく表すことができる、HTTタンパク質凝集体からの解離速度が遅いことである。

$$d[AB]/dt = k_{ass} [A][B] - k_{diss} [AB]$$

【0130】

HDにより最も冒され、こうしてHTTタンパク質異常を含有する可能性が最も高い脳の部分は、脳基底核としてまとめて知られている脳の基底部における神経細胞のグループである。この脳基底核は、筋肉により推進される身体の運動、又は「運動活動」を組織化する。脳基底核の主な構成成分は、尾状核及び被殻(線条体として一緒に公知である)及び淡蒼球(外部及び内部領域)である。黒質及び視床下核には、多くの場合、同様に、脳基底核の一部として含まれる。

【0131】

脳基底核という用語は、運動制御、並びに運動学習、遂行機能及び挙動、並びに感情などの他の役割を主に担う皮質核のグループを指す。脳基底核のネットワークの攪乱により、いくつかの運動障害に対する基礎が形成される。脳基底核の正常な機能には、いかなる所与の瞬間においても、運動促進又は運動阻害の正確な程度を決定するために、各核内部におけるニューロンの興奮を精密に調節することが必要とされる。これは、中型有棘ニューロンの興奮がいくつかのシナプス前及びシナプス後機構、並びに介在ニューロンの活性によって制御される、線条体の複合組織によって媒介され、いくつかの反復性又は内部脳基底核回路によって確保される。脳基底核の運動回路は、線条体及び視床下核という2つの入力点、ならび淡蒼球内節という1つの出力点を有しており、この淡蒼球内節は、運動視床を介して皮質につながっている。

【0132】

個体の脳の一部をイメージングする方法であって、本明細書に記載されているポジトロン放出体標識化合物又はその薬学的に許容される塩を該個体に、例えば、個体の脈管系に投与し、ここから上記標識化合物が血液脳関門を通過し、次に、この化合物が分布している個体の脳の少なくとも一部の画像を生成するステップを含む方法が提供される。

【0133】

同様に、有効量の本明細書に記載されているポジトロン放出体標識化合物又はその薬学的に許容される塩を、1種以上の薬学的に許容されるアジュバント、賦形剤又は希釈剤と一緒に含む、医薬組成物も提供される。

【0134】

イメージング剤又はその医薬組成物は、任意の適切な経路により、処置を必要としている患者に投与することができる。投与経路は、例えば、非経口投与(例えばドリップパッチ剤による、皮下、筋肉内、静脈内を含む)を含むことができる。さらに適切な投与経路には、(以下に限定されないが)経口、直腸、経鼻、局所(口内及び舌下を含む)、注入、膈、皮内、腹腔内、頭蓋内、くも膜下及び硬膜外投与、あるいは例えば、ネブライザー若しくは吸入器による、又はインプラントによる経口又は鼻腔吸入による投与が含まれ得る。

【0135】

イメージング剤又はその医薬組成物は、血液を含めたある組織に置かれる、マイクロスフィア、リポソーム、他のマイクロ粒子送達系、又は徐放性製剤により投与されてもよい。持続放出担体の適切な例には、共用物品(shared article)の形態、例えば座剤又はマイクロカプセルの半透過性ポリマーマトリックスが含まれる。上記の技法及びプロトコル、並びに本明細書に従って使用することができる他の技法及びプロトコルの例は、その全体の開示が参照により組み込まれている、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、Gennaro, A. R., Lippincott Williams & Wilkins; 第20版(2000年12月15日) ISBN 0-912734-04-3及びPharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems; Ansel, N. C.ら、第7版、ISBN 0-683305-72-7に見出すことができる。

10

【0136】

同様に、個体の診断方法において使用するためのイメージング剤を製造するための、本明細書に記載されているポジトロン放出体標識化合物の使用も提供される。

20

【0137】

陽子放出体断層撮影法(PET)を含む、診断画像を生成する方法が提供される。PETは、個体へのポジトロン放出放射性核種トレーサーの投与を含む。一旦、トレーサーが対象とする標的と結合するのに十分な時間を有すると、この個体は、シンチレーション検出器の輪からなるスキャン装置内に置かれる。放出されたポジトロンが電子と相互作用をするまで、個体の組織を短い(同位体依存性)距離、移動する。この相互作用は、電子とポジトロンの両方を対消滅させて、ほぼ反対の方向に動く一対の光子を生成させる。この光子がスキャン装置のシンチレーターに到達すると、光子が検出される。対を形成して到達しない光子は、無視される。

【0138】

同様に、同時コンピューター断層撮影法イメージングを伴うPET(PET/CT)、又は同時磁気共鳴イメージングを伴うPET(PET/MRI)を含めた、診断画像を生成する方法も提供される。コンピューター断層撮影は、脳の構造を示すためにX線を使用する一方、磁気共鳴イメージング法は、磁場及び電波を使用する。

30

【0139】

開示されているイメージング剤及び方法の他の使用は、とりわけ、本開示を鑑みると、当業者には明らかになるう。

【0140】

理解される通り、本明細書に記載されている方法の工程は、任意の特定の時間数又は任意の特定の順序で行う必要はない。本開示の追加の目的、利点及び新規特徴は、その以下の実施例を精査すると当業者に明らかになり、これらの実施形態は、例示を意図するものであって、限定を意図するものではない。

40

[実施例]

【0141】

一般実験の詳細

市販の試薬及び溶媒(HPLCグレード)をさらに精製することなく使用した。¹H NMRスペクトルは、重水素化溶媒中、Bruker DRX500MHz分光計又はBruker DPX250MHz分光計で記録した。ケミカルシフト()は、百万分率である。SCXクロマトグラフィーは、メタノール中の試料をBiotage Isololute Flash SCX-2にロードし、メタノール、次にメタノール中の5%アンモニアにより溶出することによって実施した。

【0142】

50

分析用HPLC-MS(METCR1278)は、逆相Atlantis dC18カラム(3 μ m、2.1 \times 50mm)、5 ~ 100%B (A=水/0.1%ギ酸、B=アセトニトリル/0.1%ギ酸)の3分間にわたるグラジエント、注入量3 μ L、流速=1.0mL/分を使用して、Shimadzu LCMS-2010EVシステムで行った。UVスペクトルは、SPD-M20A光ダイオードアレイ検出器を使用し、215nmで記録した。質量スペクトルは、LCMS2010EVを使用し、試料速度2スキャン/秒で、m/z150 ~ 850の範囲にわたって得た。データは、Shimadzu LCMS-Solutions及びPsiPortソフトウェアを使用して積分し、報告した。

【 0 1 4 3 】

あるいは、逆相Water Atlantis dC18カラム(3 μ m、2.1 \times 100mm)、5 ~ 100%B(A=水/0.1%ギ酸、B=アセトニトリル/0.1%ギ酸)の7分間にわたるグラジエント、注入量3 μ L、流速=0.6mL/分を使用した、Shimadzu LCMS-2010EVシステムに基づく(METCR1416)分析用HPLC-MS。UVスペクトルは、SPD-M20A光ダイオードアレイ検出器を使用し、215nmで記録した。質量スペクトルは、LCMS2010EVを使用し、試料速度2スキャン/秒で、m/z150 ~ 850の範囲にわたって得た。データは、Shimadzu LCMS-Solutions及びPsiPortソフトウェアを使用して積分し、報告した。

10

【 0 1 4 4 】

あるいは、(MET-uHPLC-AB-101)分析用HPLC-MSは、Phenomenex Kinetex-XB C-18カラム(1.7 μ M、2.1mm \times 100mm、カラム温度40 $^{\circ}$ C)、5.3分間にわたる5 ~ 100%B(A=水/0.1%ギ酸、B=アセトニトリル/0.1%ギ酸)のグラジエント、次に、100%Bを0.5分間、流速=0.6mL/分を使用する、Waters PDA及びELS検出器を備えた、Waters Acquity UPLCシステムで行った。UVスペクトルは、Waters Acquity光ダイオードアレイを使用して215nmで記録した。質量スペクトルは、Waters SQDを使用し、試料速度5スキャン/秒で、m/z150 ~ 850の範囲にわたって得た。データは、WatersMassLynx及びOpenLynxソフトウェアを使用して積分して報告した。

20

【 0 1 4 5 】

実施例化合物はすべて、特に明記しない限り、LC純度が>95%を示す。

【 0 1 4 6 】

【表 1】

市販化合物

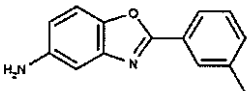
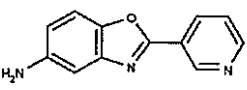
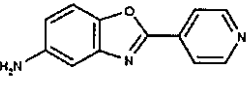
実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
1		224.26	2-(3-メチルフェニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-5-アミン	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2.15 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 225
2		211.22	2-(ピリジン-3-イル)-1,3-ベンゾオキサゾール-5-アミン	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1.04 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 212
3		211.22	2-(ピリジン-4-イル)-1,3-ベンゾオキサゾール-5-アミン	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=0.94 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 212

表 1

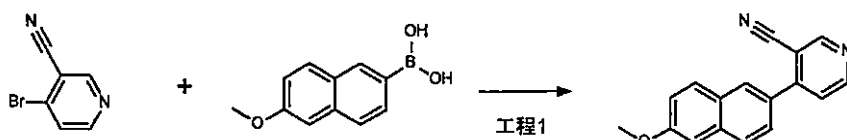
【0147】

方法1

方法1のスキーム

【0148】

【化3】



【0149】

工程1、方法1:4-(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

4-プロモピリジン-3-カルボニトリル(200mg、1.09mmol)、(6-メトキシナフタレン-2-イル)ボロン酸(331mg、1.64mmol)及び炭酸ナトリウム(231mg、2.19mmol)をトルエン(10mL)及び水(5mL)に懸濁させ、この混合物を脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(63mg、0.05mmol)を加え、この混合物を窒素雰囲気下、90℃で4時間、加熱した。この混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(3×10mL)により抽出して、硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して溶媒蒸発させた。FCC(シリカ、ヘプタン中15~100%酢酸エチル)による精製、ジエチルエーテル(10mL)による粉末化、真空下での乾燥により、表題化合物160mg(56%収率)が黄褐色粉末として得られた。

【0150】

【実施例1】方法1:4-(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

¹H NMR (500 MHz, DMSO) 9.13 (s, 1 H) 8.91 (d, J=5.20 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.0

3 (d, J=8.51 Hz, 1 H) 7.98 (d, J=8.98 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=5.20 Hz, 1 H) 7.77 (dd, J=8.51, 1.73 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 7.28 (dd, J=8.83, 2.52 Hz, 1 H) 3.92 (s, 3 H). Tr(METCR1416) = 4.21分, (ES⁺) (M+H)⁺ 261.

【0151】

上記の方法1を使用して、以下の実施例を調製した。

【0152】

【表2】

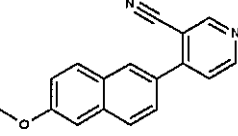
実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
1		260.29	4-(6-メトキシナフタレン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル	Tr(METCR1416)= 4.21 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 261

表2

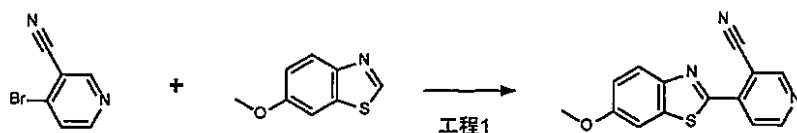
【0153】

方法2

方法2のスキーム

【0154】

【化4】



【0155】

工程1、方法2: 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
乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(16mL)中の6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール(324mg、1.96mmol、Tetrahedron 53巻(1997年)、17029~17038頁に記載)、4-ブロモピリジン-3-カルボニトリル(436mg、2.38mmol)、臭化銅(I)(59mg、0.41mmol)、炭酸セシウム(caesium carbonate)(642mg、1.97mmol)及びモレキュラーシーブからなる、脱気した攪拌混合物に、パラジウム-トリ-tert-ブチルホスファン(1:2)(49mg、0.1mmol)を加えた。この混合物を脱気した後、窒素ガス下、16時間、150℃に加熱した。冷却した反応混合物を、「珪藻土」によりろ過し、酢酸エチル(4×10mL)により洗浄した。水とブラインとの1:1混合物(100mL)をろ液に加え、二相系をろ過し、酢酸エチル(20mL)により洗浄した。水層を酢酸エチル(2×20mL)により抽出した。合わせた有機層を水とブラインとの1:1混合物(3×80mL)により洗浄した。第2の水性洗浄液を酢酸エチル(10mL)に戻して抽出した。有機層を合わせて、ブライン(50mL)により洗浄し、硫酸マグネシウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中0~80%酢酸エチル)により粗製物質を精製し、tert-ブチルメチルエーテル(2mL)中で音波照射し、ろ過して、tert-ブチルメチルエーテル(1×2mL及び2×1mL)により洗浄して乾燥すると、表題化合物40mg(7.6%収率)がベージュ色固体として得られた。

【0156】

【実施例1】方法2: 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

¹H NMR (500 MHz, DMSO) 9.20 (s, 1 H) 8.99 (d, J=5.20 Hz, 1 H) 8.15 (d, J=5.36 Hz, 1 H)

10

20

30

40

50

z, 1 H) 8.08 (d, J=8.98 Hz, 1 H) 7.88 (d, J=2.36 Hz, 1 H) 7.25(dd, J=8.99, 2.36 Hz, 1 H) 3.89 (s, 3 H). Tr(METCR1416) = 4.02分, (ES⁺) (M+H)⁺ 268.

【 0 1 5 7 】

上記の方法2を使用して、以下の実施例を調製した。

【 0 1 5 8 】

【表 3】

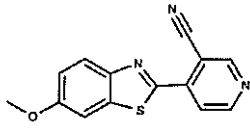
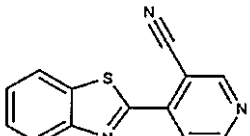
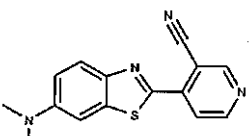
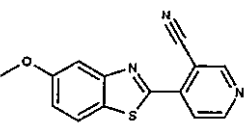
実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
1		267.31	4-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル	Tr(METCR1416) = 4.02 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 268
2		237.28	4-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2.90 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 238
3		280.35	4-[6-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ピリジン-3-カルボニトリル	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3.26 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 281
4		267.31	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	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3.04 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 268

表 3

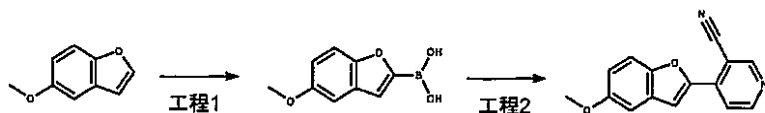
【 0 1 5 9 】

方法3

方法3のスキーム

【 0 1 6 0 】

【化 5】



【 0 1 6 1 】

工程1、方法3: (5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ボロン酸

5-メトキシ-1-ベンゾフラン(1.0g、6.75mmol)の乾燥テトラヒドロフラン(15mL)溶液に

10

20

30

40

50

、窒素雰囲気下、-78℃でヘキサン中の2.5M n-ブチルリチウム(2.8mL、7.00mmol)をゆっくりと加えた。-78℃で1時間、撹拌した後、トリイソプロピルボレート(3.12mL、13.5mmol)を滴下して加え、この混合物を-78℃で30分間、撹拌した。ドライアイス浴を取り除き、2M水性塩酸(20mL)を加え、この混合物を一晩、撹拌しながら室温まで温めた。この反応混合物を水(25mL)に注ぎ入れ、ジエチルエーテル(3×20mL)により抽出した。合わせた有機物をブライン(20mL)により洗浄し、硫酸マグネシウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。ジクロロメタン(20mL)を加え、この混合物を10時間、音波照射した。最少量のメタノール(約1mL)を加えて、固体を完全に溶解し、この溶液を10分間、音波照射した。ヘプタン(20mL)を加え、析出した固体を吸引ろ過により採集し、真空下で2時間、乾燥すると、表題化合物476mg(37%収率)が白色固体として得られた。¹H NMR (500 MHz, DMSO) 8.53 (s, 2 H), 7.46 (d, J = 8.94 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.19 (d, J = 2.51 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 2.60, 8.92 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H).

10

【0162】

工程2、方法3:4-(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

4-ブロモピリジン-3-カルボニトリル(150mg、0.82mmol)、(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ボロン酸(236mg、1.23mmol)、炭酸ナトリウム(174mg、1.64mmol)及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(47mg、0.04mmol)をトルエン(4mL)及び水(1mL)に懸濁させた。この混合物を窒素雰囲気下、90℃で3.5時間、加熱した後、冷却して、室温で一晩、撹拌した。この反応混合物を3時間、90℃に加熱し、次に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(47mg、0.04mmol)により処理し、1時間、90℃まで加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、次に、酢酸エチル(15mL)により希釈して水(3×15mL)により洗浄した。有機層をブライン(2×15mL)により洗浄し、硫酸マグネシウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中12~100%酢酸エチル)により粗製物質を精製し、真空オーブン中、40℃で2時間、乾燥すると、表題化合物15.9mg(8%収率)がオフホワイトの固体として得られた。

20

【0163】

[実施例1]方法3:4-(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

¹H NMR (500 MHz, DMSO) 9.12 (s, 1H), 8.92 (d, J = 5.40 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 5.38 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.63 (d, J = 9.01 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.51 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 2.61, 9.01 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H). Tr(METCR1416) = 4.39分, (ES⁺) (M + H)⁺ 251.

30

【0164】

上記の方法3を使用して、以下の実施例を調製した。

【0165】

【表 4】

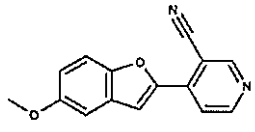
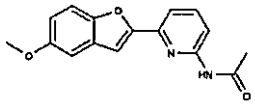
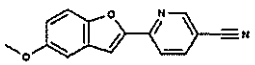
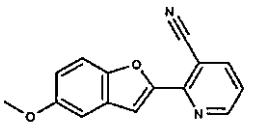
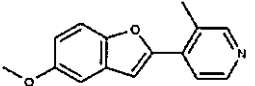
実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
1		250.25	4-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル	Tr(METCR1416) = 4.39 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 251
2		282.29	N-[6-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-2-イル]アセトアミド	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3.16 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 283
3		250.25	6-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3.40 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 251
4		250.25	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	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3.13 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 251
5		239.27	4-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-メチルピリジン	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1.87 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 240

表 4

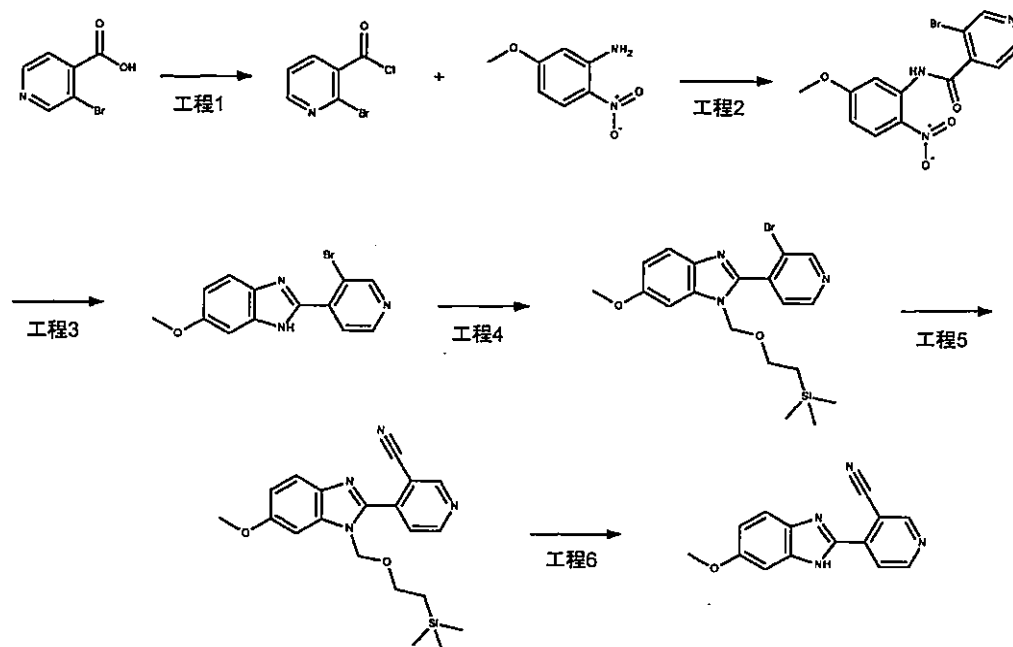
【 0 1 6 6 】

方法 4

方法 4 の スキーム

【 0 1 6 7 】

【化 6】



10

【 0 1 6 8 】

20

工程1、方法4: 塩化2-プロモピリジン-3-カルボニル塩酸塩

窒素下、撹拌しながら3-プロモピリジン-4-カルボン酸(2.0g、9.90mmol)をジクロロメタン(20mL)に溶解し、0℃に冷却した。塩化オキサリル(2.55mL、29.7mmol)、次いで、N,N-ジメチルホルムアミド(1滴)を加えた。次に、この反応混合物を0℃で撹拌し、室温まで温め、1.5時間後、この反応混合物を濃縮すると、表題化合物2.54g(100%収率)が黄色固体として得られ、これを次の工程に直接、使用した。

【 0 1 6 9 】

工程2、方法4: 3-プロモ-N-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)ピリジン-4-カルボキサミド

窒素下、室温で撹拌しながら塩化3-プロモピリジン-4-カルボニル塩酸塩(2.27g、8.83mmol)をジクロロメタン(20mL)に溶解し、0℃に冷却した。5-メトキシ-2-ニトロアニリン(1.35g、8.03mmol)、次いでトリエチルアミン(2.35mL、16.9mmol)を加えた。次に、この反応混合物を0℃で撹拌し、23.5時間で室温にし、次に、炭酸カリウム(1.1g、8.03mmol)及びメタノール(5mL)を加えた。この反応混合物を室温で1.5時間、撹拌して濃縮した。残留物をジクロロメタン(20mL)に溶解し、水(20mL)、10%水性クエン酸(20mL)、飽和水性炭酸水素ナトリウム(20mL)及びブライン(20mL)により洗浄した。有機溶液を硫酸マグネシウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中0~50%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物1.50g(53%収率)がオフホワイトの固体として得られた。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム) 10.54 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.77 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 9.3, 3.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 1.83分, (ES⁺) (M+H)⁺ 352/354.

30

40

【 0 1 7 0 】

工程3、方法4: 2-(3-プロモピリジン-4-イル)-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール

2-(3-プロモピリジン-4-アミド)-5-メトキシ-ニトロベンゼン(500mg、1.42mmol)を室温で撹拌しながら、エタノール(2.5mL)に溶解し、酢酸(5mL)を加えた。鉄粉末(795mg、14.2mmol)を加え、この反応混合物を加熱して還流した。20時間後、この反応混合物を室温まで冷却し、セライトによりろ過して濃縮した。酢酸エチル(15mL)及び水(15mL)を加え、これらの層を分離した。有機溶液を水(10mL)、飽和水性炭酸水素ナトリウム(2×10mL)及びブライン(10mL)により洗浄した。有機溶液を硫酸マグネシウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中0~66%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物288mg

50

(64%収率)が黄色粉末として得られた。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム) 8.84 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 1.51分, (ES^+) (M+H) $^+$ 304/306.

【0171】

工程4、方法4:2-(3-プロモピリジン-4-イル)-6-メトキシ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール

窒素下、室温で撹拌しながら、2-(3-プロモピリジン-4-イル)-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール(280mg、0.92mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解した。炭酸カリウム(159mg、1.15mmol)、次いで[2-(クロロメトキシ)エチル](トリメチル)シラン(180 μL 、1.01mmol)を加えた。この反応混合物を室温で24時間、撹拌し、この反応混合物を濃縮した。残留物を酢酸エチル(10mL)及び水(10mL)に溶解し、これらの層を分離した。有機層を水(2 \times 10mL)及びブライン(2 \times 10mL)により洗浄し、硫酸マグネシウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中0~50%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物136mg(34%収率)が淡オレンジ色油状物として得られた。Tr(METCR1278)=2.31分(ES^+)(M+H) $^+$ 434/436。

10

【0172】

工程5、方法4:4-(6-メトキシ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-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

窒素下、室温で撹拌しながら、2-(3-プロモピリジン-4-イル)-6-メトキシ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール(130mg、0.299mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)に溶解し、シアン化銅(I)(32mg、0.359mmol)を加えた。この反応混合物を4時間、120 $^{\circ}\text{C}$ に加熱し、次に、室温まで冷却した。この反応混合物に、水(5mL)、酢酸エチル(5mL)及びtert-ブチルメチルエーテル(5mL)を加え、これらの層を分離した。有機層を水(2 \times 10mL)及びブライン(2 \times 10mL)により洗浄し、硫酸マグネシウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中0~66%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物71mg(62%収率)が淡黄色固体として得られた。Tr(METCR1278)=2.19分(ES^+)(M+H) $^+$ 381。

20

【0173】

工程6、方法4:4-(6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)ピリジン-3-カルボキサミド

30

4-(6-メトキシ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-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(71mg、0.19mmol)をジエチルエーテル中の2M塩酸(2mL)に溶解し、室温で撹拌した。5時間後、この反応混合物を濃縮し、分取HPLC(アセトニトリル-水)により精製すると、表題化合物5.6mg(11%収率)が黄色固体として得られた。

【0174】

実施例1、方法4 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

^1H NMR (500 MHz, DMSO) 13.33 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.99 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1.93分, (ES^+) (M+H) $^+$ 251.

40

【0175】

上記の方法4を使用して、以下の実施例を調製した。

【0176】

【表 5】

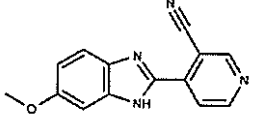
実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
1		250.26	4-(6-メトキシ-1 <i>H</i> -1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1.93 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 251

表 5

10

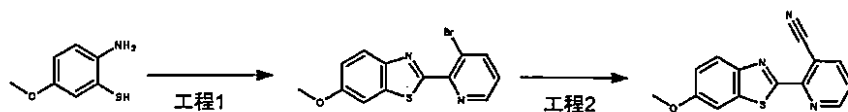
【 0 1 7 7 】

方法5

方法5のスキーム

【 0 1 7 8 】

【化 7】



20

【 0 1 7 9 】

工程1、方法5:2-(3-ブロモピリジン-2-イル)-6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール

2-アミノ-5-メトキシベンゼン-1-チオール(300mg、1.93mmol)及び3-ブロモピリジン-2-カルボアルデヒド(360mg、1.93mmol)の撹拌したN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)溶液に、窒素下、ピロ亜硫酸ナトリウム(367mg、1.93mmol)を加えた。この反応混合物を130℃まで加熱し、4.5時間、撹拌し、次に、室温まで冷却した。酢酸エチル(10mL)及び水(10mL)を加え、これらの層を分離した。有機層を水(2×10mL)及びブライン(2×10mL)により洗浄し、硫酸マグネシウムにより脱水してろ過し、減圧下で濃縮すると、黄褐色粉末が得られ、これを熱メタノール(20mL)中でスラリーにし、室温で2時間、静置した。この混合物をろ過して、固体を採集し、吸引下で乾燥すると、表題化合物180mg(29%収率)が黄褐色粉末として得られた。Tr(MET-uHPLC-AB-101)=3.81分(ES⁺)(M+H)⁺321/323。

30

【 0 1 8 0 】

工程2、方法5:2-(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

窒素下、室温で撹拌しながら、2-(3-ブロモピリジン-2-イル)-6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール(120mg、0.374mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)に溶解し、シアン化銅(I)(44mg、0.486mmol)を加えた。この反応混合物を4.5時間、120℃に加熱し、次に、室温まで冷却した。水(5mL)、酢酸エチル(5mL)及びtert-ブチルメチルエーテル(5mL)を加え、これらの層を分離した。有機層を水(2×10mL)及びブライン(2×10mL)により洗浄し、硫酸マグネシウムにより脱水してろ過し、濃縮すると、固体が得られ、これを熱メタノール(10mL)中でスラリーにすると表題化合物36mg(36%収率)が黄褐色粉末として得られた。

40

【 0 1 8 1 】

[実施例1]方法5:2-(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

¹H NMR (500 MHz, DMSO) 8.96 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3.32分, (ES⁺) (M+H)⁺ 268.

【 0 1 8 2 】

50

上記の方法5を使用して、以下の実施例を調製した。

【 0 1 8 3 】

【 表 6 】

実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
1		267.31	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	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=3.32 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 268
2		266.32	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	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=3.52 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 267
3		321.19	2-(3-ブロモピリジン-4-イル)-6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=3.57 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 321/323
4		321.19	2-(3-ブロモピリジン-2-イル)-6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=3.81 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 321/323
5		260.29	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	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=3.27 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 261
6		271.33	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	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=3.89 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 272

10

20

30

40

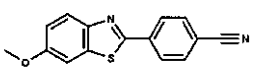
実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
7		266.32	4-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ベンゾニトリル	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=3.74 分, (ES ⁺)(M+H) ⁺ 267

表 6

10

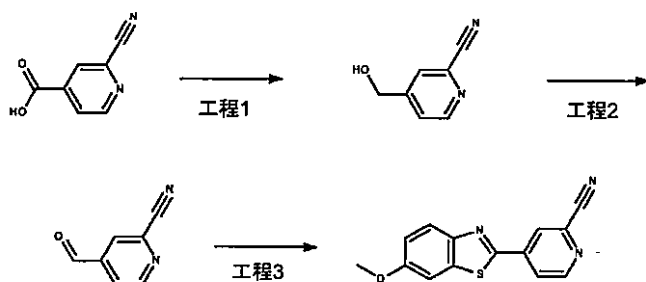
【 0 1 8 4 】

方法6

方法6のスキーム

【 0 1 8 5 】

【 化 8 】



20

【 0 1 8 6 】

工程1、方法6:4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-カルボニトリル

窒素下、室温で撹拌しながら2-シアノイソニコチン酸(300mg、2.03mmol)をジクロロメタン(3mL)に溶解し、0℃に冷却した。塩化オキサリル(0.521mL、6.08mmol)、次いでN,N-ジメチルホルムアミド(1滴)を加えた。次に、この反応混合物を0～5℃で1.5時間、撹拌した。この混合物を濃縮し、得られた残留物をテトラヒドロフラン(3mL)に溶解した。0℃に冷却した後、メタノール(1.5mL)を加え、この反応混合物を10分間、撹拌した。水素化ホウ素リチウム(76mg、2.03mmol)を加え、1.5時間後、この反応混合物を濃縮し、残留物を酢酸エチル(10mL)に溶解した。溶液を0.5M塩酸(10mL)、水(10mL)及びブライン(10mL)により洗浄し、硫酸マグネシウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中0～80%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物123mg(43%収率)が無色固体として得られた。Tr(METCR1278)=0.63分(ES⁺)(M+H)⁺135。

30

【 0 1 8 7 】

工程2、方法6:4-ホルミルピリジン-2-カルボニトリル

室温で撹拌しながら、4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-カルボニトリル(120mg、0.895mmol)をジクロロメタン(3mL)に溶解した。1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソール-3(1H)-オン(417mg、0.984mmol)を加え、この反応混合物を室温で4時間、撹拌した。ジクロロメタン(5mL)及び飽和水性炭酸水素ナトリウム(8mL)を加え、これらの層を分離した。この有機層を水(8mL)及びブライン(8mL)により洗浄し、硫酸マグネシウムにより脱水し、ろ過して濃縮すると、表題化合物に123mg(60%純度、60%収率)が淡黄色固体として得られ、これをさらに精製することなく、次の工程に使用した。

40

【 0 1 8 8 】

工程3、方法6:4-(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-アミノ-5-メトキシベンゼン-1-チオール(85mg、0.548mmol)及び2-シアノピリジン-4-

50

カルボアルデヒド(120mg、60%純度、0.548mmol)の撹拌したN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)溶液に、窒素下、ピロ亜硫酸ナトリウム(104mg、0.548mmol)を加えた。この反応混合物を130℃まで加熱し、4時間、撹拌し、次に、室温まで冷却した。酢酸エチル(10mL)及び水(10mL)を加え、これらの層を分離した。有機層を水(2×10mL)及びブライン(2×10mL)により洗浄し、硫酸マグネシウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。残留物を熱メタノール(2×7mL)中でスラリーにし、室温で2時間、静置した。この混合物をろ過して、固体を吸引下で乾燥すると、表題化合物18mg(12%収率)がベージュ色粉末として得られた。

【0189】

[実施例1]方法6:4-(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

¹H NMR (500 MHz, DMSO) 8.91 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3.39分, (ES⁺) (M+H)⁺ 268.

【0190】

上記の方法6を使用して、以下の実施例を調製した。

【0191】

【表7】

実施例	構造	分子量	IUPAC名	LCMSデータ
1		267.31	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	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=3.39分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 268

表7

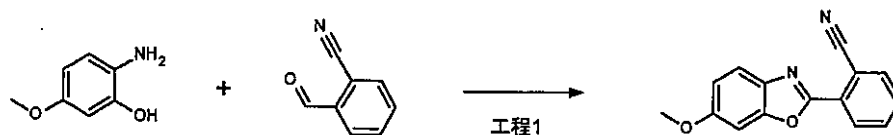
【0192】

方法7

方法7のスキーム

【0193】

【化9】



【0194】

工程1、方法7:2-(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

2-アミノ-5-メトキシフェノール塩酸塩(100mg、1.14mmol)を水(10mL)に溶解し、炭酸ナトリウムによりpHを8に調整し、この混合物を酢酸エチル(3×5mL)により抽出した。有機層を溶媒蒸発させて、酢酸エチル(5mL)に溶解した。モレキュラーシーブ(150mg)及び2-ホルミルベンゾニトリル(78mg、0.6mmol)を加えた。この混合物を窒素ガスの雰囲気下、1.25時間、80℃に加熱した。この反応物の温度を45℃まで低下させて、この反応物を21時間、撹拌した。1-ヒドロキシ-1,2-ベンゾヨードキソール-3(1H)-オン1-オキシド(319mg、1.14mmol)、次いでモレキュラーシーブ(150mg)を加え、この反応混合物を80℃で4時間、撹拌した。冷却した反応混合物を、「珪藻土(Kieselghur)」によりろ過し、酢酸エチル(4×

5mL) 及びアセトニトリル(acetonitile)により洗浄した。合わせた有機層を濃縮した。FCC (シリカ、ヘプタン中0~50%酢酸エチル)による精製、メタノール(5mL)からの再結晶、及び真空オーブン中、40 °Cでの乾燥により、表題化合物37mg(16%収率)が赤色結晶として得られた。

【0195】

[実施例1]方法7:2-(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

¹H NMR (500 MHz, DMSO) 8.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.93 (td, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 2H), 7.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3.32分, (ES⁺) (M+H)⁺ 251.

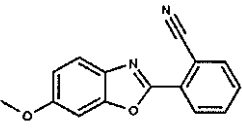
10

【0196】

上記の方法7を使用して、以下の実施例を調製した。

【0197】

【表8】

実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
1		250.25	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	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3.32 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 251

20

表 8

【0198】

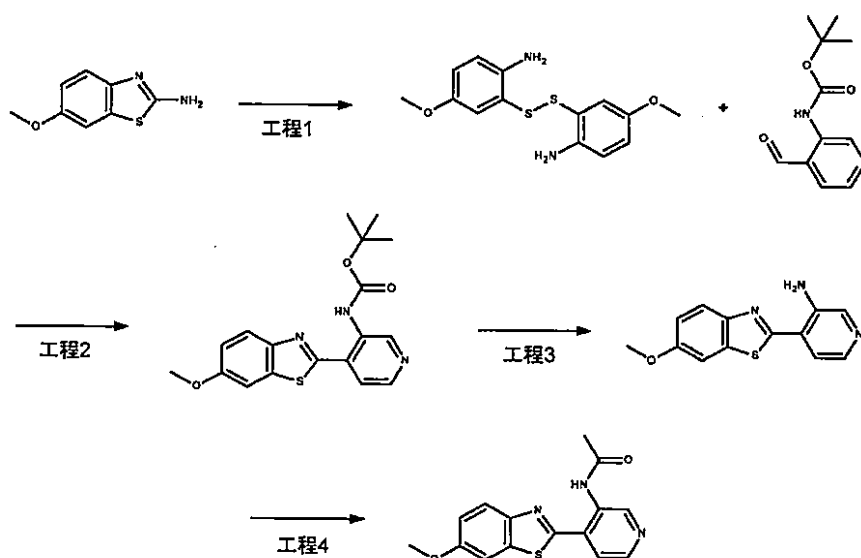
方法8

方法8のスキーム

【0199】

30

【化10】



40

【0200】

工程1、方法8:2-[(2-アミノ-5-メトキシフェニル)ジスルホニル]-4-メトキシアニリン

2-アミノ-6-メトキシベンゾチアゾール(15g、0.083mol)を、撹拌しながら、9.24M水性

50

水酸化カリウム(90mL)に懸濁させて、エチレングリコール(90mL)を加えた。この攪拌した懸濁液を100℃まで加熱し、72時間、攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、トルエン(90mL)を加えた。氷水浴を使用してこの混合物を攪拌しながら冷却し、酢酸を使用してこの混合物を酸性にしてpH5にし、層を分離した。この水層をトルエン(2×90mL)により抽出した。この有機抽出物を合わせて、水(120mL)及びブライン(120mL)により洗浄し、硫酸マグネシウムにより脱水し、ろ過して濃縮すると、表題化合物7.70g(28%純度)が黄色粉末として得られた。Tr(METCR1278)=1.80分(ES⁺)(M+H)⁺309。

【0201】

工程2、方法8:tert-ブチル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]カルバメート

2-[(2-アミノ-5-メトキシフェニル)ジスルホニル]-4-メトキシアニリン(100mg、0.324mmol)及びtert-ブチル(4-ホルミルピリジン-3-イル)カルバメート(144mg、0.648mmol)の攪拌したN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)溶液に、窒素下、ピロ亜硫酸ナトリウム(123mg、0.648mmol)を加えた。この反応混合物を130℃まで加熱し、1.5時間、攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、次に、酢酸エチル(10mL)及び水(10mL)を加えて、これらの層を分離した。この有機層を水(2×10mL)及びブライン(2×10mL)により洗浄した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムにより脱水して濃縮し、メタノール(8mL)から再結晶し、得られた固体を吸引下で乾燥すると、表題化合物50mg(21%収率)がオフホワイト粉末として得られた。¹H NMR (500 MHz, DMSO) 10.76 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.49 (s, 9H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 4.1分, (ES⁺)(M+H)⁺358.

【0202】

工程3、方法8:4-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン二塩酸塩ジエチルエーテル中の2M塩酸の攪拌溶液(4mL)にtert-ブチル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]カルバメート(25mL)を加えた。メタノール(1mL)を加え、この反応混合物を室温で48時間、攪拌した。この溶液を濃縮すると、表題化合物21mg(100%収率)がオレンジ色粉末として得られた。¹H NMR (250 MHz, 重水) 7.47 (s, 1H), 7.34 - 7.13 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 6.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1.84分, (ES⁺)(M+H)⁺ 258.

【0203】

工程4、方法8: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

窒素下、4-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン二塩酸塩(50mg、0.151mmol)の攪拌したジクロロメタン(3mL)溶液に、無水酢酸(16μL、0.167mmol)及びピリジン(38μL、0.469mmol)を加えた。この反応混合物を室温で72時間、攪拌した。ジクロロメタン(5mL)及び水(5mL)を加え、これらの層を分離した。有機層を水(2×5mL)、ブライン(2×5mL)により洗浄し、硫酸マグネシウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中0~50%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物12mg(26%収率)が黄色粉末として得られた。

【0204】

[実施例1]、方法8: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

¹H NMR (500 MHz, DMSO) 11.45 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.57 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.13 (m, 2H), 7.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2.67分, (ES⁺)(M+H)⁺ 300.

【0205】

上記の方法8を使用して、以下の実施例を調製した。

【0206】

【表 9】

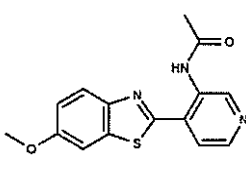
実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
1		299.35	<i>N</i> -[4-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル]アセトアミド	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2.67 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 300

表 9

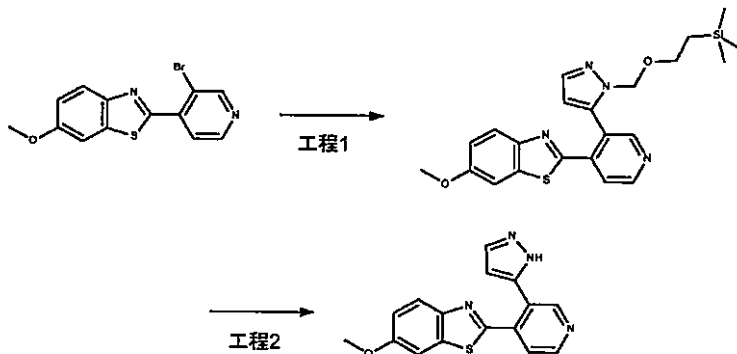
【 0 2 0 7 】

方法 9

方法 9 のスキーム

【 0 2 0 8 】

【 化 1 1 】



【 0 2 0 9 】

工程 1、方法 9: 6-メトキシ-2-[3-(1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-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

1,4-ジオキササン(3mL)と水(2mL)との混合物中の2-(3-ブロモピリジン-4-イル)-6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール(100mg、0.31mmol、方法 5 により調製)、5-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾール(111mg、0.34mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(18mg、0.02mmol)及び炭酸水素ナトリウムを 105℃ で 18 時間、撹拌した。5-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾール(101mg、0.31mmol)を加え、この混合物を還流して 1 時間、撹拌した。この反応物を室温まで冷却し、水(10mL)を加えた。この混合物を酢酸エチル(3×10mL)により抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中 0~50% 酢酸エチル)により精製すると、表題化合物 70mg(51% 収率)が黄色油状物として得られた。

¹H NMR (500 MHz, DMSO) 8.85 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.24 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 0.37 - 0.22 (m, 2H), -0.21 (s, 9H). Tr (METCR1278) = 2.45 分, (ES⁺) (M+H)⁺ 439.

【 0 2 1 0 】

工程 2、方法 9: 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

10

20

30

40

50

6-メトキシ-2-[3-(1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-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(50mg、0.11mmol)をジエチルエーテル中の2M塩化水素(1.1mL)により処理した。この混合物を室温で20時間、攪拌し、SCXにより精製した。FCC(シリカ、ジクロロメタン中0~10%メタノール)により精製し、ジエチルエーテルにより粉末にすると、表題化合物32mg(91%収率)が白色固体として得られた。

【0211】

[実施例1]方法9:6-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

¹H NMR (500 MHz, DMSO) 13.18 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.73 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.15 - 7.74 (m, 2H), 7.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.82 (s, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2.32分, (ES⁺) (M+H)⁺ 309.

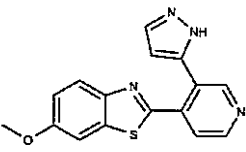
10

【0212】

上記の方法9を使用して、以下の実施例を調製した。

【0213】

【表10】

実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
1		308.36	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	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2.32 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 309

20

表 10

【0214】

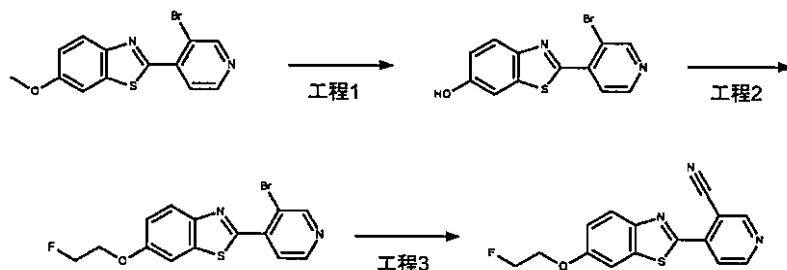
方法10

方法10のスキーム

30

【0215】

【化12】



40

【0216】

工程1、方法10:2-(3-ブロモピリジン-4-イル)-1,3-ベンゾチアゾール-6-オール

ジクロロメタン(6mL)中の2-(3-ブロモピリジン-4-イル)-6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール(200mg、0.62mmol、方法5により調製)の懸濁液に、三臭化ホウ素(ジクロロメタン中1M、2.80mL、2.80mmol)を加え、この混合物を室温で24時間、攪拌した。この反応を水(10mL)によりクエンチし、固体の炭酸水素ナトリウム(6mmol)により中和し、ジクロロメタン:エタノール(4:1)溶液(3×20mL)により抽出した。有機層を合わせて、水(20mL)により洗浄し、硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、トルエン中の0~100%酢酸エチル、次に、メタノール中の5~20%酢酸エチル、次に、メタノール中の0~30%ジクロロメタン、次に、アセトニトリル)によって、残留物を精製した。カラムのシリカを

50

ジクロロメタン:イソプロパノール(4:1)溶液(3×100mL)により洗浄した。この懸濁液をろ過した。ろ液を、表題化合物を含有するフラクションと一緒にして濃縮した。この残留物を熱メタノールに溶解し、ろ過した。ろ液を室温で18時間、静置し、次に、ろ過した。50mgを2M水性水酸化ナトリウム(5mL)中で音波照射した。この混合物を酢酸エチル(5mL)により洗浄した。水相をpH7まで2M塩酸溶液により処理し、酢酸エチル(3×10mL)により抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。残留物を熱酢酸エチル中で粉末にし、ろ過すると、表題化合物5.4mg(3%収率)がオフホワイトの固体として得られた。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) 8.97 (s, 1H), 8.69 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2.67分, (ES⁺) (M+H)⁺ 307/309.

10

【0217】

工程2、方法10:2-(3-ブロモピリジン-4-イル)-6-(2-フルオロエトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール

N,N-ジメチルホルムアミド(1mL)中の2-(3-ブロモピリジン-4-イル)-1,3-ベンゾチアゾール-6-オール(150mg、0.49mmol)、1-ブロモ-2-フルオロエタン(40 μL 、0.54mmol)及び炭酸カリウム(236mg、1.71mmol)を、60℃で19時間、撹拌した。1-ブロモ-2-フルオロエタン(40 μL 、0.54mmol)を加え、この混合物を80℃で5時間、撹拌した。次に、この混合物を室温で2日間、撹拌し、次に、水(10mL)により処理して、酢酸エチル(3×10mL)により抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中0~40%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物73mg(42%収率)が白色固体として得られた。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) 8.99 (s, 1H), 8.72 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 4.92 - 4.66 (m, 2H), 4.47 - 4.25 (m, 2H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3.48分, (ES⁺) (M+H)⁺353/355.

20

【0218】

工程3、方法10:4-[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

N,N-ジメチルホルムアミド(1mL)中の2-(3-ブロモピリジン-4-イル)-6-(2-フルオロエトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール(50mg、0.14mmol)に、シアン化銅(I)(15mg、0.17mmol)を加えた。この混合物を130℃で3時間、撹拌し、次に、室温まで冷却した。希釈アンモニア溶液(25mL)を加え、この混合物を酢酸エチル(2×10mL)により抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。この残留物をFCC(シリカ、ヘプタン中0~50%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物37mg(87%収率)が白色固体として得られた。

30

【0219】

[実施例1]方法10:4-[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

^1H NMR (250 MHz, DMSO) 9.27 (s, 1H), 9.06 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.29 - 8.10 (m, 2H), 7.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 5.03 - 4.73 (m, 2H), 4.55 - 4.32 (m, 2H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3.02分, (ES⁺) (M+H)⁺ 300.

40

【0220】

上記の方法10を使用して、以下の実施例を調製した。

【0221】

【表 1 1】

実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
1		299.32	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	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=3.02 分, (ES ⁺)(M+H) ⁺ 300
2		307.17	2-(3-ブロモピリジン-4-イル)-1,3-ベンゾチアゾール-6-オール	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2.67 分, (ES ⁺)(M+H) ⁺ 307/309
3		353.21	2-(3-ブロモピリジン-4-イル)-6-(2-フルオロエトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=3.48 分, (ES ⁺)(M+H) ⁺ 353/355

表 11

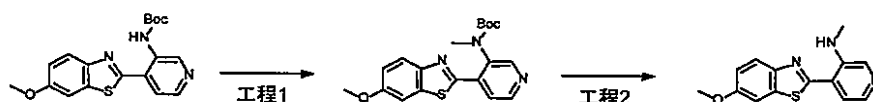
【 0 2 2 2 】

方法11

方法11のスキーム

【 0 2 2 3 】

【化 1 3】



【 0 2 2 4 】

工程1、方法11:tert-ブチル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]-N-メチルカルバメート

窒素下、tert-ブチル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]カルバメート(25mg、0.07mmol、方法5により調製)をN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)中で撹拌しながら溶解し、0 に冷却した。水素化ナトリウム(鉱物油中60%、3mg、0.077mmol)を加え、この反応混合物を0~5 で15分間、撹拌した。ヨードメタン(5μL、0.077mmol)を加え、この反応混合物を0~20 で4時間、撹拌した。酢酸エチル(10mL)及び水(10mL)を加え、有機相を分離して水(2×10mL)及びブライン(2×10mL)により洗浄した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中12~100%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物13mg(49%収率)が無色油状物として得られた。Tr(METCR1278)=2.09分(ES⁺)(M+H)⁺372。

【 0 2 2 5 】

工程2、方法11:4-(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

10

20

30

40

50

tert-ブチル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]-N-メチルカルバメート(13mg、0.03mmol)のジクロロメタン(4mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(1mL)を加え、この混合物を室温で2時間、撹拌した。この混合物を濃縮し、水(4mL)及び飽和水性炭酸ナトリウム(2mL)を加え、この混合物をジクロロメタン(3×3mL)により抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮すると、表題化合物6mg(63%収率)が黄色粉末として得られた。

【0226】

[実施例2]方法11:4-(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

¹H NMR (500 MHz, クロロホルム) 8.44 (br. s, 1H), 8.30 (br. s, 1H), 8.00 (br. s, 1H), 7.91 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.47 (br. s, 1H), 7.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.12 (d, J = 5.2 Hz, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1.96分, (ES⁺) (M+H)⁺ 272.

【0227】

上記の方法11を使用して、以下の実施例を調製した。

【0228】

【表12】

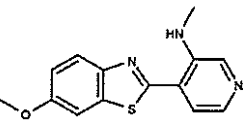
実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
1		271.34	4-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-N-メチルピリジン-3-アミン	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1.96分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 272

表 12

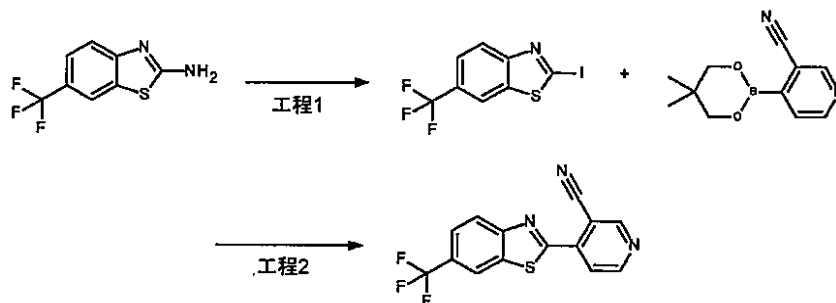
【0229】

方法12

方法12のスキーム

【0230】

【化14】



【0231】

工程1、方法12:2-ヨード-6-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンゾチアゾール

6-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミン(200mg、0.92mmol)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(7mL)溶液に、ジヨードメタン(3.69mL、45.83mmol)及び亜硝酸3-メチルブチル(3.69mL、27.5mmol)を加え、この混合物を60℃で30分間、加熱した。揮発性溶媒を蒸発させて、水(20mL)を加え、この混合物をジクロロメタン(2×10mL)により抽出した。合わせた有機層を水(5×10mL)により洗浄し、硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過

して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中0~100%ジクロロメタン)により精製すると、表題化合物224mg(74%収率)が白色粉末として得られた。Tr(METCR1278)=2.24分(ES⁺)(M+H)⁺330。

【0232】

工程2、方法12:4-[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

封管に、4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル(54mg、0.25mmol、Tetrahedron 61巻、(2005年)、9955~9960頁)、2-ヨード-6-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンゾチアゾール(100mg、0.3mmol)、フッ化セシウム(caesium fluoride)(77mg、0.51mmol)、ヨウ化銅(I)(5mg、0.03mmol)及び1,4-ジオキサン(4mL)を投入し、この混合物を窒素により脱気した。

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(15mg、0.01mmol)を加え、この反応物を窒素下、60℃で一晩、激しく撹拌した。この反応物を水(4mL)によりクエンチして酢酸エチル(3×5mL)により抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中4~40%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物43mg(56%収率)が白色粉末として得られた。

【0233】

[実施例1]方法12:4-[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

¹H NMR (500 MHz, DMSO) 9.28 (s, 1H), 9.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H)。Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3.52分, (ES⁺)(M+H)⁺306。

【0234】

上記の方法12を使用して、以下の実施例を調製した。

【0235】

【表13】

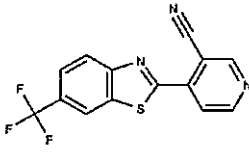
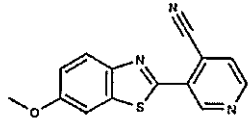
実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
1		305.28	4-[6-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ピリジン-3-カルボニトリル	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=3.52 分, (ES ⁺)(M+H) ⁺ 306
2		267.31	3-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピリジン-4-カルボニトリル	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=3.02 分, (ES ⁺)(M+H) ⁺ 268

表 13

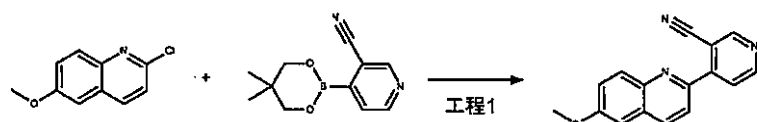
【0236】

方法13

方法13のスキーム

【0237】

【化 1 5】



【 0 2 3 8】

工程1、方法13:4-(6-メトキシキノリン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル

封管に、4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル(100mg、0.46mmol、Tetrahedron 61巻、(2005年)、9955～9960頁に記載)、2-クロロ-6-メトキシキノリン(108mg、0.56mmol)、ヨウ化銅(I)(9mg、0.05mmol)、フッ化セシウム(141mg、0.93mmol)及び1,4-ジオキサン(6mL)を投入し、この混合物を窒素により脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(27mg、0.02mmol)を加え、この反応物を窒素下、60℃で一晩、激しく撹拌した。この反応物を水(6mL)によりクエンチして酢酸エチル(3×8mL)により抽出した。有機相を硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中10～100%酢酸エチル)による精製、酢酸エチル(15mL)からの再結晶、ジエチルエーテル(2×3mL)による洗浄、及び真空オーブン(40℃)中での乾燥により、表題化合物を51mg(42%収率)が白色粉末として得られた。

10

【 0 2 3 9】

[実施例1]方法13:4-(6-メトキシキノリン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル

20

¹H NMR (500 MHz, DMSO) 9.16 (s, 1H), 8.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 3.95 (s, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2.79分, (ES⁺)(M+H)⁺ 262.

【 0 2 4 0】

上記の方法13を使用して、以下の実施例を調製した。

【 0 2 4 1】

【表 1 4】

実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
1		261.28	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	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2.79分, (ES ⁺)(M+H) ⁺ 262

30

表 14

40

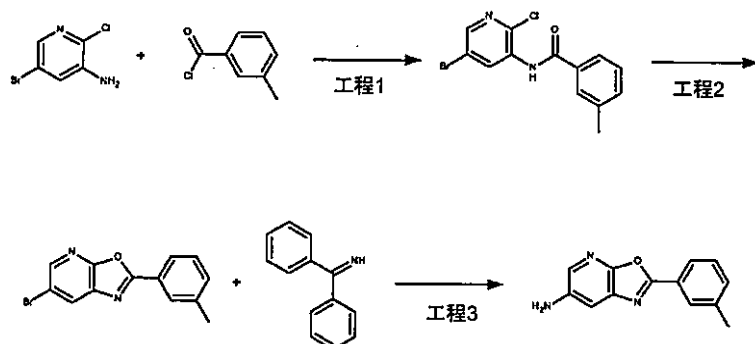
【 0 2 4 2】

方法14

方法14のスキーム

【 0 2 4 3】

【化 16】



10

【0244】

工程1、方法14:N-(5-ブromo-2-クロロピリジン-3-イル)-3-メチルベンズアミド

5-ブromo-2-クロロピリジン-3-アミン(500mg、2.41mmol)の撹拌したピリジン(5mL)溶液に、0 で塩化3-メチルベンゾイル(410mg、2.65mmol)を加え、この混合物を室温で1時間、撹拌した。この混合物に水(50mL)を加えた。沈殿物をろ過して水により洗浄すると、表題化合物653mg(83%収率)がオフホワイトの固体として得られた。 ^1H NMR (250 MHz, DMSO) 10.28 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.85 - 7.70 (m, 2H), 7.45 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H). Tr (METCR1278) = 2.25分, (ES^+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 325/327.

20

【0245】

工程2、方法14:6-ブromo-2-(3-メチルフェニル)-[1,3]オキサゾロ[5,4-b]ピリジン

N-(5-ブromo-2-クロロピリジン-3-イル)-3-メチルベンズアミド(200mg、0.61mmol)、ヨウ化銅(I)(6mg、0.03mmol)、N,N'-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(7 μL 、0.06mmol)及び炭酸カリウム(170mg、1.23mmol)からなる混合物に1,4-ジオキサン(1mL)を加えた。この反応物を還流して24時間、撹拌した。この混合物を希釈アンモニア水(100mL)に加えた。水層を酢酸エチル(3 \times 100mL)により抽出した。酢酸エチル層を合わせ、硫酸ナトリウムにより脱水して減圧下で蒸発させると、表題化合物120mg(67%収率)がベージュ色固体として得られた。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) 8.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 2H), 7.53 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 2.58分, (ES^+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 289/291.

30

【0246】

工程3、方法14:2-(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

N,N-ジメチルアセトアミド(2mL)中の6-ブromo-2-(3-メチルフェニル)-[1,3]オキサゾロ[5,4-b]ピリジン(230mg、0.8mmol)、ジフェニルメタンイミン(217mg、1.19mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)(44mg、0.05mmol)、Xantphos(9,9-ジメチル-9H-キサンテン-4,5-ジイル)ビス(ジフェニルホスファン)(41mg、0.07mmol)及び炭酸セシウム(415mg、1.27mmol)を、窒素下、120 で16時間、撹拌した。この混合物を室温まで冷却した。この混合物に水(50mL)を加えた。次に、この混合物を酢酸エチル(3 \times 25mL)により抽出した。酢酸エチル層を合わせて硫酸ナトリウムにより脱水し、濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、2M塩酸(2mL)により処理し、室温で1時間、撹拌した。この粗製物質をSCXにより精製し、ジエチルエーテルにより粉末にした。123mgのうちの20mgをFCC(シリカ、ジクロロメタン中0~5%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物14mg(8%収率)が黄色固体として得られた。

40

【0247】

[実施例1]方法14:2-(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

^1H NMR (500 MHz, DMSO) 8.04 - 7.89 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.56 - 7.42 (m, 2H), 7.31 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 2.43 (s, 3H). Tr(MET-uHPLC-A B-101) = 2.54分, (ES^+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 226.

【0248】

50

上記の方法14を使用して、以下の実施例を調製した。

【0249】

【表15】

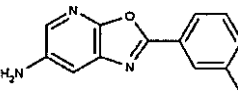
実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
1		225.25	2-(3-メチルフェニル)-[1,3]オキサゾロ[5,4- <i>b</i>]ピリジン-6-アミン	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2.54 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 226

表 15

10

【0250】

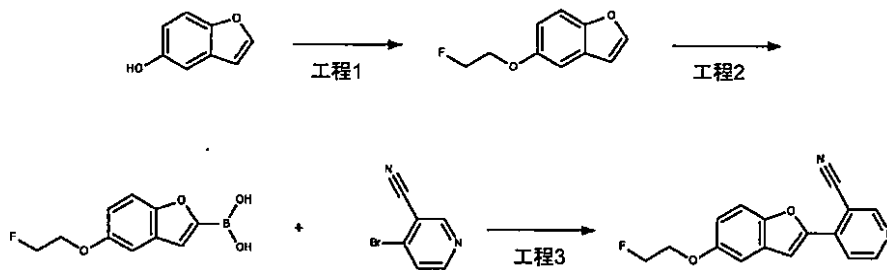
方法15

方法15のスキーム

【0251】

【化17】

20



【0252】

工程1、方法15:5-(2-フルオロエトキシ)-1-ベンゾフラン

30

1-ベンゾフラン-5-オール(275mg、2.05mmol)の撹拌したN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に、1-ブromo-2-フルオロエタン(306 μ L、4.10mmol)及び炭酸カリウム(567mg、4.10mmol)を加え、次に、18時間、60 $^{\circ}$ Cに加熱した。1-ブromo-2-フルオロエタン(150 μ L、2.00mmol)を加え、この反応物を60 $^{\circ}$ Cで4時間、撹拌した。炭酸カリウム(273mg、2.00mmol)を加え、この混合物を室温で72時間、撹拌した。炭酸カリウム(273mg、2.00mmol)を加え、この混合物を5時間、80 $^{\circ}$ Cに加熱した。この混合物を室温まで冷却し、水(10mL)を加えた。この混合物を酢酸エチル(3 \times 10mL)により抽出し、有機抽出物を合わせて、硫酸マグネシウムにより脱水して濃縮し、FCC(シリカ、ヘプタン中10~90%ジクロロメタン)により精製すると、表題化合物343mg(93%収率)が無色油状物として得られた。 1 H NMR (500 MHz, DMSO) 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.86 - 4.67 (m, 2H), 4.34 - 4.15 (m, 2H). Tr(METCR1278) = 1.87分, (ES⁺) (M+H)⁺181.

40

【0253】

工程2、方法15:[5-(2-フルオロエトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]ボロン酸

5-(2-フルオロエトキシ)-1-ベンゾフラン(0.34g、1.9mmol)の無水テトラヒドロフラン(10mL)溶液に、-78 $^{\circ}$ Cでヘキサン中の1.6M n-ブチルリチウム(1.78mL、2.85mmol)の溶液を滴下して加えた。得られた混合物を-78 $^{\circ}$ Cで60分間、撹拌し、トリイソプロピルボレート(0.66mL、2.86mmol)により処理した。この反応混合物を室温まで温め、一晚撹拌した。この反応物を6N塩酸(10mL)によりクエンチしてtert-ブチルメチルエーテル(3 \times 20mL)により抽出した。合わせた抽出物をブライン(20mL)により洗浄し、硫酸マグネシウムにより脱水

50

し、ろ過して濃縮すると、表題化合物0.36g(67%収率、20%の5-(2-フルオロエトキシ)-1-ベンゾフランを含有)がオフホワイト粉末として得られ、これをさらに精製することなく、次の工程に使用した。

【0254】

工程3、方法15:4-[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

窒素下、[5-(2-フルオロエトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]ボロン酸(120mg、0.54mmol)及び4-ブromo-3-シアノピリジン(98mg、0.54mmol)の撹拌した1,4-ジオキサン(3mL)溶液に、ヨウ化銅(I)(10mg、0.054mmol)、フッ化セシウム(163mg、1.07mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(31mg、0.027mmol)を加えた。この反応混合物を窒素流を使用して、10分間、脱気し、次に、窒素雰囲気下、60℃まで加熱して、18時間、撹拌した。この混合物を濃縮し、酢酸エチル(10mL)及び水(10mL)を加えて、これらの層を分離した。有機層を水(2×10mL)、ブライン(2×10mL)により洗浄し、硫酸マグネシウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中0~30%酢酸エチル)による精製、及びヘプタン-ジクロロメタン(5:2)からの再結晶により、表題化合物46mg(30%収率)が黄色固体として得られた。

10

【0255】

[実施例1]方法15:4-[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

¹H NMR (500 MHz, DMSO) 9.11 (s, 1H), 8.92 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 4.78 (dt, J = 47.9, 3.8 Hz, 2H), 4.30 (dt, J = 30.1, 3.7 Hz, 2H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3.21分, (ES⁺) (M+H)⁺ 283.

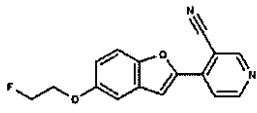
20

【0256】

上記の方法15を使用して、以下の実施例を調製した。

【0257】

【表16】

実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
1		282.27	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	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=3.21 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 283

30

表 16

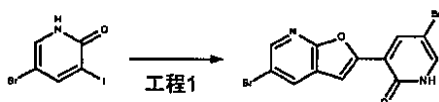
【0258】

方法16

方法16のスキーム

【0259】

【化18】



40

【0260】

工程1、方法16:5-ブromo-3-{5-ブromoフロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-1,2-ジヒドロピリジ

50

ン-2-オン

乾燥テトラヒドロフラン(50mL)中の5-ブロモ-3-ヨード-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(6.5g、21.7mmol、WO2007/071434に記載)、エチニル(トリメチル)シラン(3.1mL、21.8mol)、ヨウ化銅(I)(300mg、1.57mmol)及びトリエチルアミン(15mL、108mmol)からなる混合物を、窒素流下で20分間、音波照射した。ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(1.1g、1.57mmol)を加え、この混合物を3時間、60 に加熱した。この混合物を室温まで冷却し、テトラヒドロフラン(300mL)により希釈し、ろ過した。FCC(シリカ、ヘプタン中0~40%酢酸エチル)による精製、及びヘプタン/テトラヒドロフラン(10mL、1:1)からの再結晶により、表題化合物120mg(2%収率)が黄色針状物として得られた。

【0261】

10

[実施例1]方法16:5-ブロモ-3-{5-ブロモフロ[2,3-*b*]ピリジン-2-イル}-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

¹H NMR (500 MHz, DMSO) 12.59 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3.15分, (ES⁺) (M+H)⁺371.

【0262】

上記の方法16を使用して、以下の実施例を調製した。

【0263】

【表17】

20

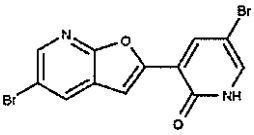
実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
1		370.00	5-ブロモ-3-{5-ブロモフロ[2,3- <i>b</i>]ピリジン-2-イル}-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=3.15分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 371

表 17

30

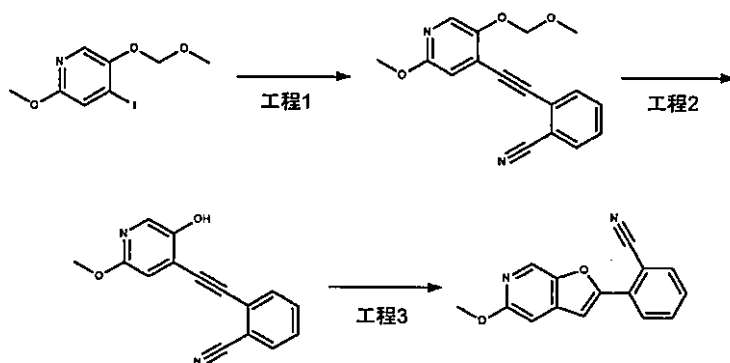
【0264】

方法17

方法17のスキーム

【0265】

【化19】



40

【0266】

工程1、方法17:2-{2-[2-メトキシ-5-(メトキシメトキシ)ピリジン-4-イル]エチニル}ベンゾニトリル

ピペリジン(1.5mL)中の4-ヨード-2-メトキシ-5-(メトキシメトキシ)ピリジン(100mg、0

50

.34mmol、Heterocycles、2002年、57巻、55頁に記載)、2-エチニルベンゾニトリル(65mg、0.51mmol)及びヨウ化銅(I)(20mg、0.11mmol)からなる混合物を窒素流下で15分間、音波照射した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(50mg、0.04mmol)を加え、この混合物を2時間、60℃で撹拌した。冷却後、揮発物を真空中で除去し、この残留物を酢酸エチル(100mL)に溶解し、少量のシリカに吸収させた。FCC(シリカ、ヘプタン中0~30%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物84mg(84%収率)がオフホワイトの固体として得られた。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム) 8.07 (s, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.56 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 2.12分, (ES⁺) (M+H)⁺ 295.

10

【0267】

工程2、方法17:2-[2-(5-ヒドロキシ-2-メトキシピリジン-4-イル)エチニル]ベンゾニトリル

2-[2-[2-メトキシ-5-(メトキシメトキシ)ピリジン-4-イル]エチニル]ベンゾニトリル(83mg、0.28mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、3M塩酸(1mL)を加え、この混合物を60℃で2時間、撹拌した。冷却後、この混合物を飽和水性炭酸水素ナトリウム(50mL)に加えて、酢酸エチル(3×50mL)により抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(50mL)により洗浄し、硫酸マグネシウムにより脱水してろ過し、少量のシリカ上に吸収させた。FCC(シリカ、ヘプタン中0~50%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物70mg(99%収率)が無色の結晶性固体として得られた。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム) 8.00 (s, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.72 - 7.69 (m, 1H), 7.65 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.52 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.91 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 1.82分, (ES⁺) (M+H)⁺ 251.

20

【0268】

工程3、方法17:2-{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-[2-(5-ヒドロキシ-2-メトキシピリジン-4-イル)エチニル]ベンゾニトリル(70mg、0.28mmol)の熱トルエン(5mL)溶液に、テトラヒドロフラン中の1Mフッ化テトラN-ブチルアンモニウム(0.31mL)を加え、この混合物を80℃で30分間、撹拌した。冷却後、揮発物を真空中で除去し、得られた残留物を酢酸エチル(100mL)と水(30mL)に溶解した。有機層を分離し、ブライン(30mL)により洗浄し、硫酸マグネシウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中0~50%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物45mg(64%収率)が無色の結晶性固体として得られた。

30

【0269】

[実施例1]方法17:2-{5-メトキシフロ[2,3-c]ピリジン-2-イル}ベンゾニトリル

^1H NMR (500 MHz, DMSO) 8.63 (s, 1H), 8.24 - 8.12 (m, 1H), 8.07 (dd, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.91 (td, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.71 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3.3分, (ES⁺) (M+H)⁺ 251.

【0270】

上記の方法17を使用して、以下の実施例を調製した。

40

【0271】

【表 18】

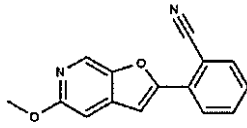
実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
1		250.25	2-{5-メトキシフロ [2,3- <i>c</i>]ピリジン-2-イ ル}ベンゾニトリル	Tr(MET-uHPLC- AB-101)=3.3 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 251

表 18

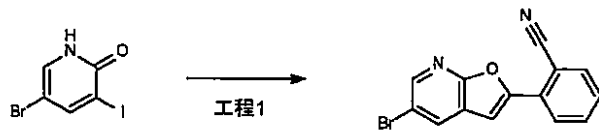
【0272】

方法18

方法18のスキーム

【0273】

【化20】



【0274】

工程1、方法18:2-{5-プロモフロ[2,3-*b*]ピリジン-2-イル}ベンゾニトリル

ピペリジン(1.5mL)中の5-プロモ-3-ヨードピリジン-2-オール(0.16g、0.53mmol)、2-エチルベンゾニトリル(0.1g、0.8mmol)及びヨウ化銅(I)(0.03g、0.16mmol)からなる混合物を窒素流下で10分間、音波照射した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(62mg、0.05mmol)を加え、この混合物を2時間、60℃で撹拌した。冷却後、揮発物を真空中で除去し、この残留物を酢酸エチル(100mL)に溶解し、少量のシリカ上に吸収させた。FCC(シリカ、ヘプタン中0~30%酢酸エチル)による精製、及びヘプタン/酢酸エチル(10mL、1:1)からの再結晶により、表題化合物25mg(16%収率)がオフホワイトの結晶性固体として得られた。

【0275】

[実施例1]方法18:2-{5-プロモフロ[2,3-*b*]ピリジン-2-イル}ベンゾニトリル

¹H NMR (500 MHz, DMSO) 8.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 1H), 7.91 (td, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3.77分, (ES⁺) (M+H)⁺ 299/301.

【0276】

上記の方法18を使用して、以下の実施例を調製した。

【0277】

10

20

30

40

【表 19】

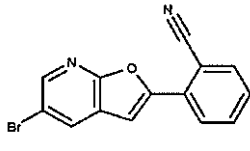
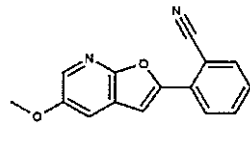
実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
1		299.12	2-{5-ブロモフロ [2,3- <i>b</i>]ピリジン-2-イ ル}ベンゾニトリル	Tr(MET-uHPLC- AB-101)=3.77 分, (ES ⁺)(M+H) ⁺ 299/301
2		250.25	2-{5-メトキシフロ [2,3- <i>b</i>]ピリジン-2-イ ル}ベンゾニトリル	Tr(MET-uHPLC- AB-101)=3.26 分, (ES ⁺)(M+H) ⁺ 251

表 19

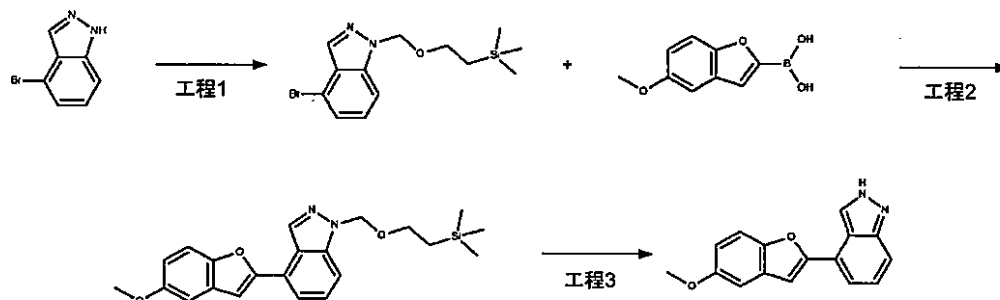
【0278】

方法19

方法19のスキーム

【0279】

【化 21】



【0280】

工程1、方法19:4-プロモ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-インダゾール
 窒素雰囲気中、無水N,N-ジメチルホルムアミド(2mL)中の4-プロモ-1H-インダゾール(250mg、1.27mmol)を0 で水素化ナトリウム(鉱物油中60%、61mg、1.52mmol)の撹拌した無水N,N-ジメチルホルムアミド(3mL)溶液に滴下して加え、1時間、撹拌した。2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロライド(0.22mL、1.27mmol)を滴下して加え、この反応物を室温まで温め、3時間、撹拌した。水(1mL)を加え、この混合物を酢酸エチル(3×80mL)により抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(10mL)により洗浄し、硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中0~15%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物400mg(95%収率)がオレンジ色油状物として、2つのN位置異性体混合物として得られた。Tr(METCR1278)=2.45/2.56分(ES⁺)(M+H)⁺327/329、30%/70%。

【0281】

工程2、方法19:4-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-インダゾール

1,4-ジオキサン(10mL)中の(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ボロン酸(190mg、0.99mmol、方法3により調製)及び4-プロモ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-

インダゾール(95%、409mg、1.19mmol)からなる撹拌した懸濁液に、室温で2Mリン酸三カリウム(1.1mL)を加えた。この混合物を窒素流下で10分間、音波照射し、次に、(1R,4S)-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル[(1S,4R)-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]ホスファン-クロロ[2'-(ジメチルアミノ)ピフェニル-2-イル]パラジウム(1:1)(27.73mg、0.05mmol)を加え、90℃で15時間、加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を真空で除去した。残留物を酢酸エチル(50mL)と水(20mL)との間に分配し、これらの相を分離して、水相を酢酸エチル(2×20mL)により抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(10mL)により洗浄し、硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中0~40%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物279mg(71%収率)が黄色油状物として、位置異性体の混合物として得られ、静置すると固化した。Tr(METCR1278)=2.70/2.81分(ES⁺)(M+H)⁺395。

10

【0282】

工程3、方法19:4-(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-1-ベンゾフラン-2-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-インダゾール(150mg、0.38mmol)をメタノール(10mL)に溶解し、濃塩酸(3mL)を加え、この反応物を2時間、40℃に、次に、4時間、50℃に加熱した。この反応物を室温まで冷却し、メタノールを真空で除去した。炭酸水素ナトリウムをpH10になるまで小分けにして添加することにより、この反応混合物を塩基性にした。生成物を酢酸エチル(3×30mL)により抽出し、合わせた有機抽出物をブライン(10mL)により洗浄し、硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。分取HPLC(アセトニトリル-水-0.2%水酸化アンモニウム)により精製すると、表題化合物30mg(29%収率)がオフホワイト粉末として得られた。

20

【0283】

[実施例1]方法19:4-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)-1H-インダゾール

¹H NMR (500 MHz, DMSO) 13.35 (br. s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 3H), 7.52 - 7.42 (m, 1H), 7.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3.32分, (ES⁺)(M+H)⁺265.

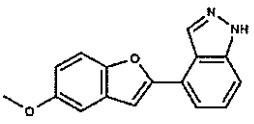
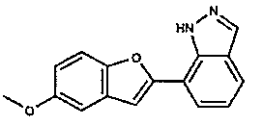
【0284】

上記の方法19を使用して、以下の実施例を調製した。

【0285】

30

【表20】

実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
1		264.28	4-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)-1H-インダゾール	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=3.32分, (ES ⁺)(M+H) ⁺ 265
2		264.28	7-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)-1H-インダゾール	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=3.44分, (ES ⁺)(M+H) ⁺ 265

40

表 20

50

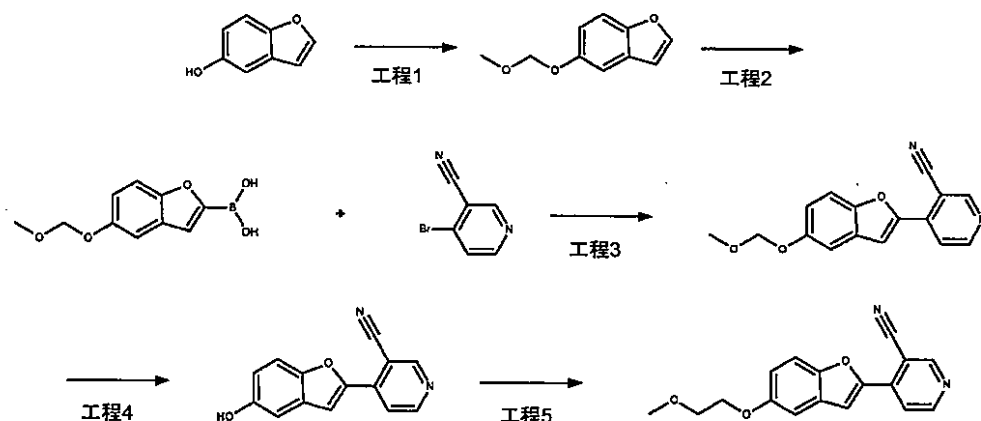
【0286】

方法20

方法20のスキーム

【0287】

【化22】



10

【0288】

工程1、方法20:5-(メトキシメトキシ)-1-ベンゾフラン

水素化ナトリウム(鉍物油中60%、579mg、14.48mmol)を無水N,N-ジメチルホルムアミド(25mL)に懸濁させて、0℃に冷却した。N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解した5-ヒドロキシベンゾフラン(1.85g、13.79mmol)をゆっくりと加えた。この反応混合物を窒素下で攪拌し、1.5時間かけて室温まで温めた。この混合物を0℃まで冷却し、クロロ(メトキシ)メタン(1.1mL、14.48mmol)を30分間かけて滴下して加えた。この混合物を室温まで温め、3時間、攪拌した。水(5mL)を加え、この混合物を酢酸エチル(3×50mL)により抽出した。合わせた有機抽出物を水(5×50mL)、ブライン(10mL)により洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより脱水してろ過し、濃縮すると表題化合物2.3g(89%収率)が淡黄色油状物として得られた。Tr(METCR1278)=1.95分、イオン化しなかった。

20

【0289】

工程2、方法20:[5-(メトキシメトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]ボロン酸

窒素下で5-(メトキシメトキシ)-1-ベンゾフラン(1.00g、5.35mmol)を無水テトラヒドロフラン(15mL)に溶解し、-78℃に冷却した。ヘキサン(3.51mL、5.62mmol)中の1.6M n-ブチルリチウムを滴下して加え、この混合物を-78℃で1時間、攪拌した。トリイソプロピルボレート(2.47mL、10.7mmol)を滴下して加え、この反応混合物を2時間、攪拌した。この反応混合物を室温まで温め、1時間攪拌した。2M塩酸(16mL)をゆっくりと加え、この反応物を1時間、攪拌した。この反応混合物を水(10mL)により希釈してtert-ブチルメチルエーテル(3×40mL)により抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(10mL)により洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中20~80%酢酸エチル)により精製すると、粗製表題化合物374mg(31%収率)がベージュ色固体として得られ、これをさらに精製することなく、次の工程に使用した。

30

40

【0290】

工程3、方法20:4-[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

[5-(メトキシメトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]ボロン酸(374mg、1.68mmol)、4-ブromoピリジン-3-カルボニトリル(339mg、1.85mmol)及び2Mリン酸三カリウム(1.7mL)をN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)に懸濁させて、窒素気流下で5分間、音波照射した。(1R,4S)-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル[(1S,4R)-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]ホスファン-クロロ[2'-((ジメチルアミノ)ピフェニル-2-イル)]パラジウム(1:1)(47mg、0.08mmol)を加え、この反応物を1.5時間、75℃に加熱した。この反応物を室温まで冷却し、溶媒を真空で除去した。残留物を酢酸エチル(50mL)と水(20mL)との間に分配し、これらの相を分離して

50

、水相を酢酸エチル(2×50mL)により抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(10mL)により洗浄し、硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中0～50%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物254mg(52%収率)が淡黄色固体として得られた。Tr(MET-uHPLC-AB-101)=3.20分、(ES⁺)(M+H)⁺281。

【0291】

工程4、方法20:4-(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-(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(240mg、0.86mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、3M塩酸(2.8mL)を加え、この混合物を60で2時間、撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、飽和水性炭酸水素ナトリウム(50mL)及び酢酸エチル(100mL)を加えた。この混合物をろ過(GF/F紙)し、真空下で2時間、乾燥すると、表題化合物207mg(定量的収率)が黄色固体として得られた。Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2.41分(ES⁺)(M+H)⁺237。

10

【0292】

工程5、方法20:4-[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

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(98%、50mg、0.21mmol)、1-ブロモ-2-メトキシエタン(58μL、0.62mmol)及び炭酸カリウム(57mg、0.41mmol)を無水N,N-ジメチルホルムアミド(2mL)に懸濁させて、窒素下、60で4日間、撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、濃縮した。残留物を酢酸エチル(20mL)と水(10mL)との間に分配した。これらの相を分離して、水相を酢酸エチル(2×20mL)により抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(10mL)により洗浄し、硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中0～60%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物23.9mg(38%収率)が淡黄色固体として得られた。

20

【0293】

[実施例1]方法20:4-[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

¹H NMR (500 MHz, DMSO) 9.12 (s, 1H), 8.92 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 5.4, 3.8 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 5.3, 3.8 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3.1分, (ES⁺)(M+H)⁺ 295.

30

【0294】

上記の方法20を使用して、以下の実施例を調製した。

【0295】

【表 2 1】

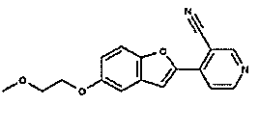
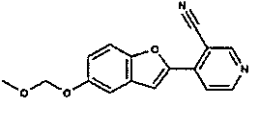
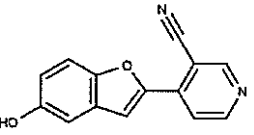
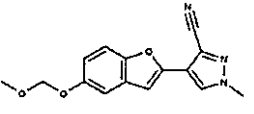
実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
1		294.30	4-[5-(2-メトキシエトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-カルボニトリル	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=3.1 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 295
2		280.28	4-[5-(メトキシメトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-カルボニトリル	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=3.2 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 281
3		236.23	4-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2.41 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 237
4		283.28	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	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=3.31 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 284

表 21

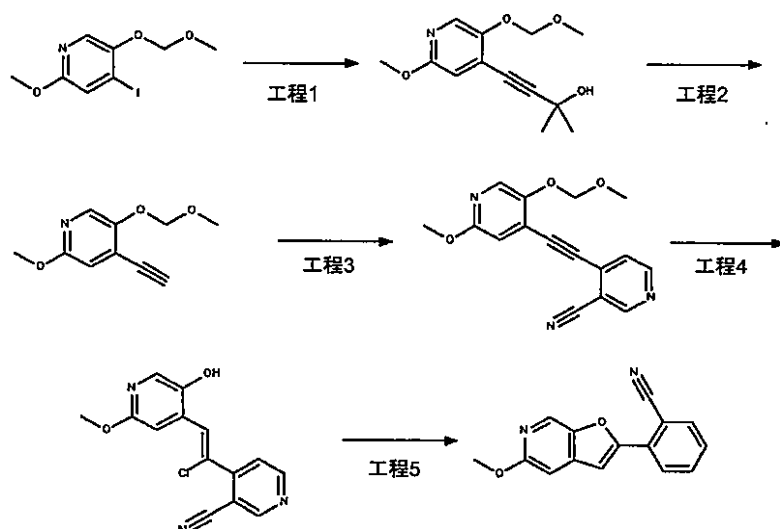
【 0 2 9 6 】

方法21

方法21のスキーム

【 0 2 9 7 】

【化 2 3】



10

【 0 2 9 8】

工程1、方法21:4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタ-1-イン-1-イル)-5-(メトキシメトキシ)ピリジン-2-オール

ピペリジン(10mL)中の4-ヨード-2-メトキシ-5-(メトキシメトキシ)ピリジン(0.51g、1.73mmol、Heterocycles、2002年、57巻、55～71頁に記載)、2-メチルブタ-3-イン-2-オール(1.3mL、13.3mmol)及びヨウ化銅(I)(100mg、0.53mmol)からなる混合物を窒素流下で15分間、音波照射した。

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.2g、0.17mmol)を加え、この混合物を2時間、60℃で撹拌した。室温まで冷却した後、揮発物を真空中で除去し、この残留物を酢酸エチル(100mL)に溶解し、少量のシリカ上に吸収させた。FCC(シリカ、ヘプタン中0～40%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物577mg(約75%純度、定量的収率)が褐色油状物として得られた。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム) 7.96 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.39 (s, 1H), 1.61 (s, 6H). Tr(METCR1278) = 1.70分, (ES⁺) (M+H)⁺ 252.

20

30

【 0 2 9 9】

工程2、方法21:4-エチニル-2-メトキシ-5-(メトキシメトキシ)ピリジン

メタノール(100mL)中の水酸化テトラブチルアンモニウム(5.0g、40重量%水溶液)を約5mLの体積になるまで濃縮し、一定分量(0.25mL)を70℃で4-[2-メトキシ-5-(メトキシメトキシ)ピリジン-4-イル]-2-メチルブタ-3-イン-2-オール(75%、577mg、1.75mmol)のトルエン(100mL)溶液に加え、この混合物を30分間、撹拌した。室温まで冷却した後、この混合物を酢酸エチル(200mL)により希釈してブライン(100mL)により洗浄し、硫酸マグネシウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中0～40%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物229mg(68%収率)がオフホワイトの結晶性固体として得られた。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム) 8.03 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.41 (s, 1H). Tr(METCR1278) = 1.77分, (ES⁺) (M+H)⁺ 194.

40

【 0 3 0 0】

工程3、方法21:4-{2-[2-メトキシ-5-(メトキシメトキシ)ピリジン-4-イル]エチニル}ピリジン-3-カルボニトリル

テトラヒドロフラン(3mL)及びトリエチルアミン(360 μL 、2.58mmol)中の、4-エチニル-2-メトキシ-5-(メトキシメトキシ)ピリジン(100mg、0.52mmol)、4-ヨードピリジン-3-カルボニトリル(119mg、0.52mmol)及びヨウ化銅(I)(20mg、0.11mmol)からなる混合物を窒素気流下、10分間、音波照射した。

ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(30mg、0.04mmol)を加え、この混合物を、60℃で4時間、撹拌した。冷却後、揮発物を真空中で除去し、この残留物を酢酸

50

エチル(200mL)に溶解し、ブライン(50mL)により洗浄し、硫酸マグネシウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中0~50%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物115mg(75%収率)がオフホワイトの固体として得られた。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム) 8.92 (s, 1H), 8.80 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.55 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 1.9 5分, (ES^+) $(\text{M}+\text{H})^+$ 296.

【0301】

工程4、方法21:4-[*(Z)*-1-クロロ-2-(5-ヒドロキシ-2-メトキシピリジン-4-イル)エテニル]ピリジン-3-カルボニトリル

4-{2-[2-メトキシ-5-(メトキシメトキシ)ピリジン-4-イル]エチニル}ピリジン-3-カルボニトリル(115mg、0.39mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に、3M塩酸(3mL)を加え、この混合物を60℃で90分間、撹拌した。冷却後、この混合物を酢酸エチル(200mL)と飽和水性炭酸水素ナトリウム(50mL)との間に分配した。有機層をブライン(50mL)により洗浄し、硫酸マグネシウムにより脱水してろ過し、少量のシリカ上に吸収させた。FCC(シリカ、ヘプタン中10~80%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物95mg(85%収率)が黄色の結晶性固体として得られた。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) 10.40 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.92 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.81 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 1.74分, (ES^+) $(\text{M}+\text{H})^+$ 288.

【0302】

工程5、方法21:4-{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-[*(Z)*-1-クロロ-2-(5-ヒドロキシ-2-メトキシピリジン-4-イル)エテニル]ピリジン-3-カルボニトリル(92mg、0.32mmol)のトルエン(10mL)溶液に、フッ化テトラN-ブチルアンモニウム(テトラヒドロフラン中1M、0.70mL)を加え、この混合物を80℃で30分間、撹拌した。冷却後、この混合物を酢酸エチル(150mL)により希釈して水(50mL)及びブライン(50mL)により洗浄し、硫酸マグネシウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中0~60%酢酸エチル)による精製、及びヘプタン/酢酸エチル(10mL、1:1)からの再結晶により、表題化合物19mg(24%収率)が無色の結晶性固体として得られた。

【0303】

[実施例1]方法21:4-{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

^1H NMR (500 MHz, DMSO) 9.19 (s, 1H), 9.00 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2.67分, (ES^+) $(\text{M}+\text{H})^+$ 252.

【0304】

上記の方法21を使用して、以下の実施例を調製した。

【0305】

【表22】

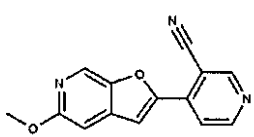
実施例	構造	分子量	IUPAC名	LCMS データ
1		251.24	4-{5-メトキシフロ[2,3- <i>c</i>]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボニトリル	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2.67 分, (ES^+) $(\text{M}+\text{H})^+$ 252

表 22

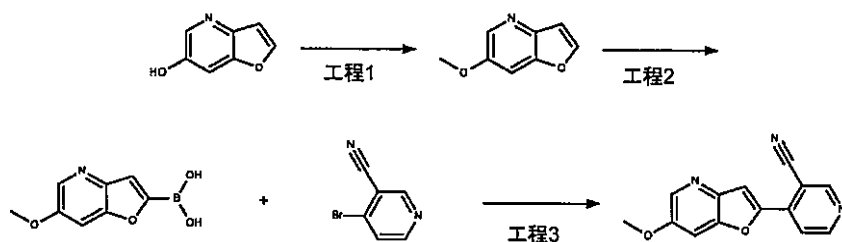
【0306】

方法22

方法22のスキーム

【0307】

【化24】



10

【0308】

工程1、方法22:6-メトキシフロ[3,2-b]ピリジン

窒素下、N,N-ジメチルホルムアミド(2mL)中のフロ[3,2-b]ピリジン-6-オール(0.05g、0.37mmol)に、水素化ナトリウム(鉱物油中60%、0.02g、0.56mmol)を加え、この混合物を窒素下、30分間、撹拌した。ヨードメタン(34 μ L、0.56mmol)を加え、この混合物を室温で一晩、撹拌した。メタノールを添加することによりこの反応物をクエンチし、この混合物を濃縮して、飽和水性塩化アンモニウム(20mL)に懸濁させて、酢酸エチル(3 \times 10mL)により抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムにより脱水してろ過し、真空中で濃縮すると表題化合物0.21g(66%収率、純度17%)が褐色油状物として得られ、これをさらに精製することなく、次の工程に使用した。Tr(METCR1278)=1.23分(ES⁺)(M+H)⁺150。

20

【0309】

工程2、方法22:6-メトキシフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル}ボロン酸

6-メトキシフロ[3,2-b]ピリジン(170mg、1.14mmol)の無水テトラヒドロフラン(10mL)溶液に、-78 $^{\circ}$ Cでヘキサン中の1.6M n-ブチルリチウム(1.07mL、1.71mmol)を滴下して加えた。この混合物を-78 $^{\circ}$ Cで30分間、撹拌し、トリイソプロピルボレート(0.4mL、1.71mmol)により処理した。この反応混合物を室温まで温め、一晩撹拌した。この反応物を0 $^{\circ}$ Cで6N塩酸(5mL)によりクエンチした。pHを飽和水性炭酸水素ナトリウムにより7に調整し、酢酸エチル(2 \times 3mL)により抽出した。合わせた有機抽出物を2M炭酸ナトリウム(2 \times 3mL)により抽出し、水相を合わせて、pH4(酢酸)へと酸性にし、酢酸エチル(3 \times 10mL)により抽出した。分液漏斗の側面に付着した固体はメタノール(10mL)に溶解し、ジクロロメタン(10mL)により希釈して、酢酸エチル抽出物と合わせて硫酸マグネシウムにより脱水し、ろ過して、減圧下、室温で濃縮した。酢酸エチル(5mL)により粉末にすると、表題化合物244mg(50%収率、45%純度)が黄褐色粉末として得られ、これをさらに精製することなく、次の工程に使用した。Tr(METCR1278)=1.02分、(ES⁺)(M+H)⁺194、45%。

30

【0310】

工程3、方法22:4-{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

封管に、{6-メトキシフロ[3,2-b]ピリジン-2-イル}ボロン酸(45%、150mg、0.35mmol)、4-プロモピリジン-3-カルボニトリル(77mg、0.42mmol)、ヨウ化銅(I)(7mg、0.03mmol)、フッ化セシウム(106mg、0.7mmol)、1,4-ジオキサン(3mL)を投入し、この混合物を窒素により脱気した。

40

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(20mg、0.02mmol)を加え、この反応混合物を窒素下、60 $^{\circ}$ Cで一晩、激しく撹拌した。この混合物をろ過して、酢酸エチル(10mL)、水(5mL)、ジクロロメタン(10mL)及びメタノール(5mL)により洗浄した。洗浄液を合わせ、酢酸エチル(3 \times 10mL)により抽出し、硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。メタノール(5mL)から再結晶すると、表題化合物2.5mg(3%収率)が黄褐色粉末として得られた。

【0311】

[実施例1]方法22:4-{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

50

ル

^1H NMR (500 MHz, DMSO) 9.14 (s, 1H), 8.95 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2.4分, (ES⁺) (M+H)⁺ 252.

【0312】

上記の方法22を使用して、以下の実施例を調製した。

【0313】

【表23】

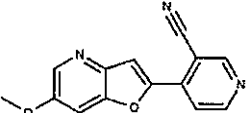
実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
1		251.24	4-{6-メトキシフロ [3,2- <i>b</i>]ピリジン-2-イ ル}ピリジン-3-カル ボニトリル	Tr(MET-uHPLC- AB-101)=2.4 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 252

表 23

10

20

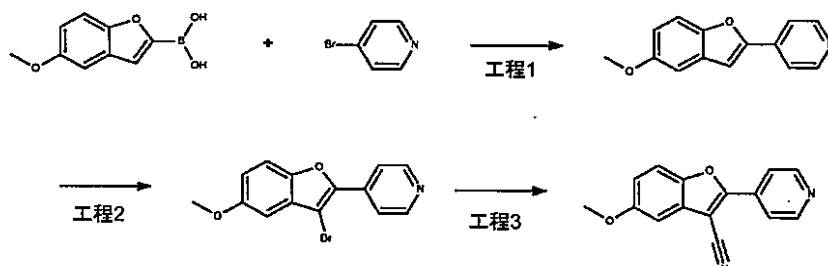
【0314】

方法23

方法23のスキーム

【0315】

【化25】



30

【0316】

工程1、方法23:4-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン

(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ボロン酸(140mg、0.73mmol、方法3により調製)、4-ブロモピリジン(127mg、0.8mmol)及び2M炭酸ナトリウム(0.72mL)をN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)に懸濁させて、窒素流下で5分間、音波照射した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(42mg、0.04mmol)を加え、この反応物を16時間、70℃に加熱した。この反応物を室温まで冷却し、溶媒を真空で除去した。この残留物を酢酸エチル(50mL)に懸濁させて、セライトパッドによりろ過した。このパッドを酢酸エチル(2×20mL)により洗浄し、有機物を水(20mL)により洗浄し、水層を酢酸エチル(2×20mL)により抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(10mL)により洗浄し、硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中20～80%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物70mg(42%収率)が黄褐色粉末として得られた。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) 8.68 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.92 - 7.75 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1.73分, (ES⁺) (M+H)⁺ 226.

40

【0317】

50

工程2、方法23:4-(3-プロモ-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-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン(86%、303mg、1.16mmol)及びN-ブロモスクシンイミド(247mg、1.39mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、室温で4時間、撹拌した。飽和水性炭酸水素ナトリウム(5mL)を加え、この反応混合物をジクロロメタン(3×10mL)により抽出した。合わせた有機物をブライン(5mL)により洗浄し、硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。この残留物をジクロロメタン(1mL)に溶解し、N-ブロモスクシンイミド(247mg、1.39mmol)を加えた。この反応混合物を室温で4時間、撹拌した。飽和水性炭酸水素ナトリウム(5mL)を加え、この反応混合物をジクロロメタン(3×10mL)により抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(5mL)により洗浄し、硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して真空で濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中20～60%酢酸エチル)による精製、及びエタノールからの再結晶により、表題化合物43mg(12%収率)が黄色固体として得られた。Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2.29分(ES⁺)(M+H)⁺304/306。

【0318】

工程3、方法23:5-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-(3-プロモ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン(43mg、0.14mmol)、シアン化亜鉛(II)(18mg、0.16mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(8mg、0.01mmol)をN,N-ジメチルアセトアミド(1mL)に懸濁させて、マイクロ波中、180℃で10分間、加熱した。溶媒を真空で除去し、この反応混合物を酢酸エチル(10mL)により希釈し、水(10mL)を用いて分配した。水層を酢酸エチル(2×5mL)により抽出し、合わせた有機抽出物を水(5×3mL)、ブライン(3mL)により洗浄し、硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中20～80%酢酸エチル)による精製、及びエタノールからの再結晶により、表題化合物13mg(37%収率)が綿状白色固体として得られた。

【0319】

[実施例1]方法23:5-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

¹H NMR (500 MHz, DMSO) 8.79 - 8.66 (m, 2H), 8.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.02 - 7.82 (m, 3H), 7.31 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1.96分, (ES⁺)(M+H)⁺ 251.

【0320】

上記の方法23を使用して、以下の実施例を調製した。

【0321】

【表24】

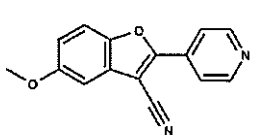
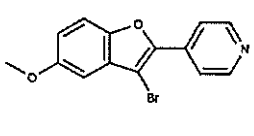
実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
1		250.25	5-メトキシ-2-(ピリジン-4-イル)-1-ベンゾフラン-3-カルボニトリル	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1.96分, (ES ⁺)(M+H) ⁺ 251
2		304.14	4-(3-プロモ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2.29分, (ES ⁺)(M+H) ⁺ 304/306

表 24

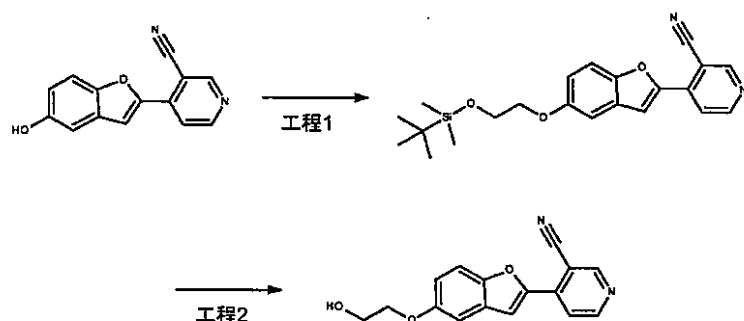
【 0 3 2 2 】

方法24

方法24のスキーム

【 0 3 2 3 】

【化 2 6 】



10

【 0 3 2 4 】

工程1、方法24:4-(5-{2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]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

水素化ナトリウム(鉍物油中60%、14mg、0.36mmol)を無水N,N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)に懸濁させて、窒素下、0℃まで冷却した。この反応混合物に、無水N,N-ジメチルホルムアミド(3.5mL)中の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(80mg、0.34mmol、方法20により調製)をゆっくりと加えた。この混合物を30分間かけて室温まで温め、次に、(2-プロモエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(0.08mL、0.37mmol)を加え、この反応混合物を室温で32時間、撹拌し、次に、6時間、50℃に加熱した。水(0.2mL)を加え、この反応混合物を酢酸エチル(40mL)と水(15mL)との間に分配した。水相を酢酸エチル(2×20mL)により抽出し、合わせた有機物を水(2×15mL)、ブライン(10mL)により洗浄し、硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中0~40%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物67mg(50%収率)が白色固体として得られた。Tr(METCR1278)=2.87分(ES⁺)(M+H)⁺395。

20

【 0 3 2 5 】

工程2、方法24:4-[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

4-(5-{2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]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(67mg、0.17mmol)をテトラヒドロフラン(3mL)に溶解した。3M塩酸(0.57mL)を加え、この反応物を室温で1.5時間、撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル(20mL)及び水(10mL)により希釈し、水層を酢酸エチル(2×20mL)により抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(5mL)により洗浄し、硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中20~80%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物25mg(52%収率)がオフホワイトの固体として得られた。

30

【 0 3 2 6 】

[実施例1]方法24:4-[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

40

¹H NMR (500 MHz, DMSO) 9.12 (s, 1H), 8.92 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.05 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.75 (d, J = 4.3 Hz, 2H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2.42分, (ES⁺)(M+H)⁺ 281.

【 0 3 2 7 】

上記の方法24を使用して、以下の実施例を調製した。

【 0 3 2 8 】

【表 25】

実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
1		280.28	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	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2.42 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 281

表 25

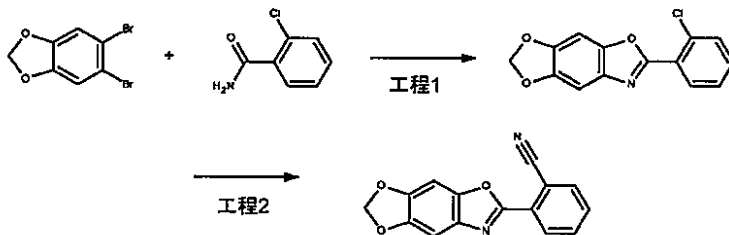
【0329】

方法25

方法25のスキーム

【0330】

【化27】



【0331】

工程1、方法25:11-(2-クロロフェニル)-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

トルエン(30mL)及び1,4-ジオキサン(doxane)(30mL)中の5,6-ジブromo-2H-1,3-ベンゾジオキソール(500mg、1.79mmol)、2-クロロベンズアミド(300mg、1.93mmol)、炭酸カリウム(1.0g、7.24mmol)、N,N'-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(50 μ L、0.57mmol)及びヨウ化銅(I)(35mg、0.18mmol)からなる混合物を還流下、24時間、撹拌した。室温まで冷却した後、この混合物を酢酸エチル(50mL)により希釈し、ろ過して濃縮した。残留物を酢酸エチル(150mL)に溶解し、水(50mL)及びブライン(50mL)により洗浄し、硫酸マグネシウムにより脱水してろ過し、少量のシリカ上に吸収させた。FCC(シリカ、ヘプタン中0~20%酢酸エチル)による精製、及びヘプタン中の5%酢酸エチル(10mL)からの再結晶により、表題化合物120mg(25%収率)が無色の結晶性固体として得られた。 1 H NMR (500 MHz, DMSO) 8.09 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.59 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.14 (s, 2H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3.66分, (ES⁺) (M+H)⁺ 274.

【0332】

工程2、方法25:2-{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

N,N-ジメチルアセトアミド(5mL)中の11-(2-クロロフェニル)-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(140mg、0.51mmol)、シアン化亜鉛(310mg、2.64mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(75mg、0.07mmol)からなる混合物をマイクロ波中、200℃で2時間、加熱した。室温まで冷却した後、この混合物を水(50mL)に加え、30分間、撹拌した。この沈殿物をろ過により採集し、水(50mL)により洗浄した。固体を酢酸エチル(100mL)に溶解し、ブライン(50mL)により

洗浄し、硫酸マグネシウムにより脱水してろ過し、次に、少量のシリカ上に吸収させた。FCC(シリカ、ヘプタン中0~30%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物33mg(25%収率)がオフホワイトの固体として得られた。

【0333】

[実施例1]方法25:2-{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

¹H NMR (500 MHz, DMSO) 8.31 - 8.23 (m, 1H), 8.11 - 8.02 (m, 1H), 7.90 (td, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.75 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.15 (s, 2H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3.19分, (ES⁺) (M+H)⁺ 265.

【0334】

上記の方法25を使用して、以下の実施例を調製した。

【0335】

【表26】

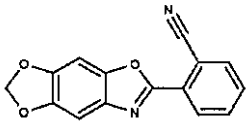
実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
1		264.24	2-{4,6,10-トリオキサ-12-アザトリシクロ[7.3.0.0 ^{3,7}]ドデカ-1(9),2,7,11-テトラエン-11-イル}ベンゾニトリル	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=3.19 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 265

表 26

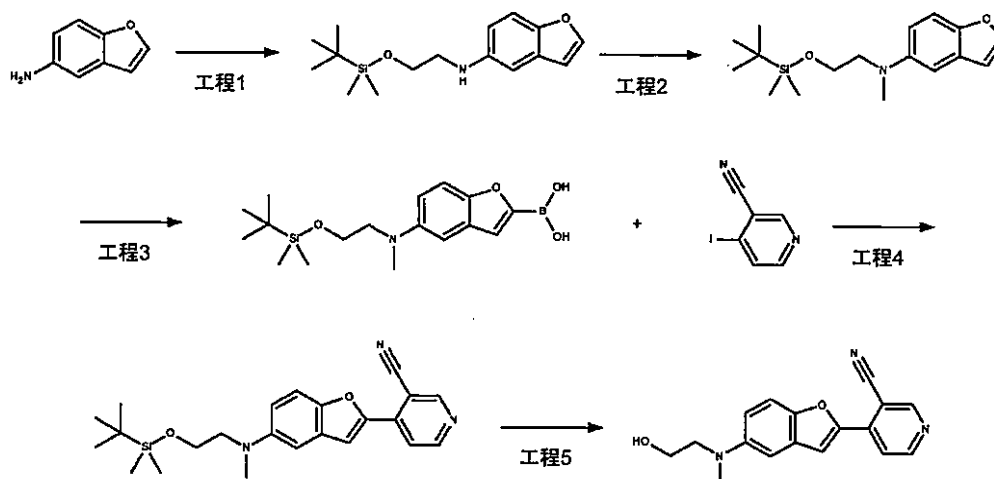
【0336】

方法26

方法26のスキーム

【0337】

【化28】



【0338】

工程1、方法26:N-{2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]エチル}-1-ベンゾフラン-5-アミン

水素化ナトリウム(鉱物油中60%、97mg、4.06mmol)を無水N,N-ジメチルホルムアミド(2mL)に懸濁させた。N,N-ジメチルホルムアミド(3mL)中の1-ベンゾフラン-5-アミン(450mg、

3.38mmol)を加え、この混合物を0 で5分間、撹拌した。この懸濁液を室温まで温めて30分間、撹拌し、(2-ブromoエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(870 μ L、4.06mmol)を加え、この反応物を60 で20時間、撹拌した。水(0.5mL)を加え、反応物を濃縮した。この残留物をFCC(シリカ、ヘプタン中0~30%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物364mg(30%収率)が黄色ガム状物として得られた。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) 7.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 6.64 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.24 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.74 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.15 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 6H). Tr(METCR1278) = 2.38分, (ES⁺) (M+H)⁺ 292, 85%.

【0339】

10

工程2、方法26:N-{2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]エチル}-N-メチル-1-ベンゾフラン-5-アミン

無水N,N-ジメチルホルムアミド(1mL)中の水素化ナトリウム(鉱物油中60%、31mg、1.27mmol)の懸濁液に、N-{2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]エチル}-1-ベンゾフラン-5-アミン(85%、364mg、1.06mmol)をゆっくりと加え、0 で30分間、撹拌した。ヨードメタン(80 μ L、1.29mmol)を加え、この反応物を室温まで温め、窒素下、一晩、撹拌した。水(0.1mL)を加え、反応物を濃縮した。この残留物を酢酸エチル(20mL)と水(20mL)との間に分配した。水層を酢酸エチル(2 \times 20mL)により抽出し、合わせた有機抽出物をブライン(10mL)により洗浄し、硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中0~30%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物70mg(13%収率)が淡黄色油状物として得られた。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム) 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 6.68 - 6.58 (m, 1H), 3.79 (dt, J = 13.5, 6.4 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.03 (s, 6H). Tr(METCR1278) = 2.22分, (ES⁺) (M+H)⁺ 306.

20

【0340】

工程3、方法26:[5-({2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]エチル}(メチル)アミノ)-1-ベンゾフラン-2-イル]ボロン酸

N-{2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]エチル}-N-メチル-1-ベンゾフラン-5-アミン(70mg、0.23mmol)の撹拌した乾燥テトラヒドロフラン(2mL)溶液に、-78 でヘキサン中の1.6M n-ブチルリチウム(0.16mL、0.26mmol)をゆっくりと加えた。-78 で1時間、撹拌した後、トリイソプロピルボレート(0.11mL、0.46mmol)を滴下して加え、この混合物を窒素下、-78 で1時間、次に、室温で2時間、撹拌した。2M塩酸(0.344mL)を加え、この反応混合物を室温で1時間、撹拌した。この反応混合物を水(5mL)に注ぎ入れ、tert-ブチルメチルエーテル(3 \times 20mL)により抽出した。合わせた有機物をブライン(10mL)により洗浄し、硫酸マグネシウムにより脱水し、ろ過して濃縮すると粗製表題化合物62mg(58%収率)が淡オレンジ色ガム状物として得られ、これを次の工程に直接、使用した。

30

【0341】

工程4、方法26:4-[5-({2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]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

[5-({2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]エチル}(メチル)アミノ)-1-ベンゾフラン-2-イル]ボロン酸(70mg、0.2mmol)、4-ヨードピリジン-3-カルボニトリル(55mg、0.24mmol)及び2M炭酸ナトリウム(220 μ L、0.441mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)に懸濁させて、窒素流下で5分間、音波照射した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(12mg、0.01mmol)を加え、この反応物を70 で16時間、加熱した。この反応物を室温まで冷却し、溶媒を真空で除去した。この残留物を酢酸エチル(10mL)と共に音波照射して、セライトパッドによりろ過した。このパッドを酢酸エチル(40mL)により洗浄した。ろ液を水(20mL)により希釈し、水層を酢酸エチル(2 \times 20mL)により抽出し、合わせた有機抽出物をブライン溶液(10mL)により洗浄し、硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中0~30%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物26mg(27%収率)が淡黄色ガム状物として得られた。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム) 8.88 (s, 1H

40

50

, 8.77 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.49 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

【0342】

工程5、方法26:4-{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

4-[5-({2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]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(85%、26mg、0.05mmol)をテトラヒドロフラン(2 mL)に溶解した。3M塩酸(0.18mL)を加え、この反応物を室温で1.5時間、撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル(20mL)及び水(10mL)により希釈し、水層を酢酸エチル(2 × 20mL)により抽出し、合わせた有機抽出物をブライン(5mL)により洗浄し、硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中20~80%酢酸エチル)により精製すると、固体が得られた。熱及び音波照射を使用して、この固体をエタノール(1mL)に溶解し、15時間、静置して、次にこの上澄み液をデカンテーションした。固体をヘプタン(1mL)により粉末にし、5分間、静置し、上澄み液をデカンテーションした。この固体をアセトニトリル:水(1:1;1mL)に溶解し、濃縮すると、表題化合物2mg(12%収率)が黄色粉末として得られた。

10

【0343】

[実施例1]方法26:4-{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

20

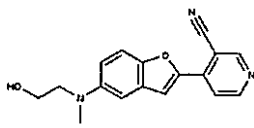
^1H NMR (500 MHz, DMSO) 9.08 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.04 - 6.95 (m, 2H), 4.66 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.58 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.96 (s, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1.54分, (ES⁺) (M+H)⁺294.

【0344】

上記の方法26を使用して、以下の実施例を調製した。

【0345】

【表27】

実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
1		293.32	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	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1.54 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 294

30

表 27

40

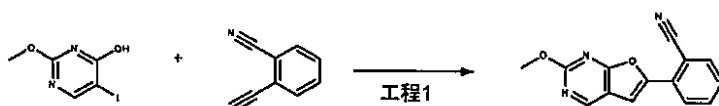
【0346】

方法27

方法27のスキーム

【0347】

【化29】



50

【 0 3 4 8 】

工程1、方法27:2-{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

ピペリジン(1.5mL)中の5-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-オール(100mg、0.4mmol、WO/2008/070908に記載)、2-エチニルベンゾニトリル(76mg、0.6mmol)及びヨウ化銅(I)(22mg、0.11mmol)からなる混合物を窒素流下で10分間、撹拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(46mg、0.04mmol)を加え、この混合物を暗室において、封管中、60℃で一晩、撹拌した。室温まで冷却した後、揮発物を真空で除去した。FCC(シリカ、ヘプタン中5~70%酢酸エチル)による精製、及び分取HPLC(アセトニトリル(acetonitrile)-水-0.2%水酸化アンモニウム)、次いでメタノール(2mL)からの再結晶により、表題化合物2mg(2%収率)が白色結晶性固体として得られた。

10

【 0 3 4 9 】

[実施例1]方法27:2-{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

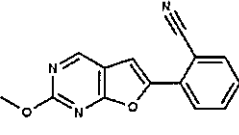
¹H NMR (500 MHz, メタノール) 8.93 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (td, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.61 (td, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2.93分, (ES⁺) (M+H)⁺ 252.

【 0 3 5 0 】

上記の方法27を使用して、以下の実施例を調製した。

【 0 3 5 1 】

【表 2 8】

実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
1		251.24	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	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2.9分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 252

20

表 28

30

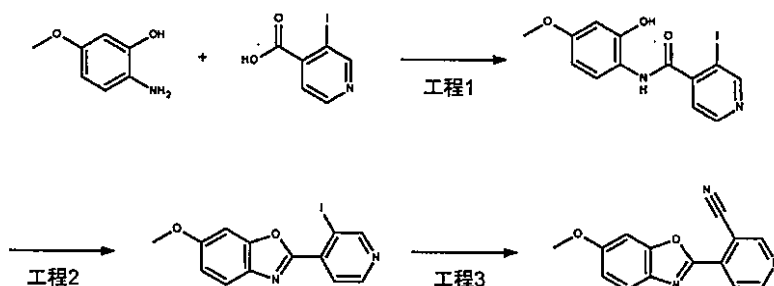
【 0 3 5 2 】

方法28

方法28のスキーム

【 0 3 5 3 】

【化 3 0】



40

【 0 3 5 4 】

工程1、方法28:N-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-ヨードピリジン-4-カルボキサミド

3-ヨードピリジン-4-カルボン酸(250mg、1mmol)、2-アミノ-5-メトキシフェノール塩酸塩(194mg、1.1mmol)、N-エチル-N-(プロパン-2-イル)プロパン-2-アミン(521μL、3.01mmol)

50

ol)及び1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(420mg、1.1mmol)をジクロロメタン(20mL)に溶解し、N,N-ジメチルホルムアミド(2mL)を加えた。この反応物を窒素雰囲気中、室温で16時間、攪拌し、次に、50℃で4時間、加熱した。この反応混合物を濃縮し、残留物をジクロロメタン(30mL)と水(20mL)との間に分配した。相を分離し、水相をジクロロメタン(2×30mL)により抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(20mL)により洗浄し、硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中20～80%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物85mg(23%収率)がオフホワイトの固体として得られた。¹H NMR (500 MHz, DMSO) 8.96 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H).

10

【0355】

工程2、方法28:2-(3-ヨードピリジン-4-イル)-6-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール

N-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-ヨードピリジン-4-カルボキサミド(85mg、0.23mmol)及び4-メチルベンゼンスルホン酸水和物(88mg、0.46mmol)をトルエン(2mL)に懸濁させて、この反応混合物を24時間、110℃に加熱し、次に、室温で60時間、静置した。この反応物を20時間、100℃に加熱した。溶媒を真空で除去し、この残留物をジクロロメタン(50mL)と飽和水性炭酸水素ナトリウム(20mL)との間に分配した。pHが約8になるまで、固体炭酸水素ナトリウムを加えた。水層をジクロロメタン(2×30mL)により抽出し、合わせた有機物を硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して真空で濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中0～100%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物37mg(46%収率)が淡ピンク色固体として得られた。¹H NMR (250 MHz, クロロホルム) 9.21 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).

20

【0356】

工程3、方法28:4-(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

2-(3-ヨードピリジン-4-イル)-6-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール(37mg、0.11mmol)、シアン化亜鉛(II)(14mg、0.12mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(6mg、0.01mmol)をN,N-ジメチルアセトアミド(1mL)に懸濁させて、マイクロ波照射を使用して、180℃で10分間、加熱した。溶媒を真空で除去し、この反応混合物を酢酸エチル(10mL)及び水(10mL)により希釈し、水層を酢酸エチル(2×5mL)により抽出した。合わせた有機抽出物を水(5×3mL)、ブライン(3mL)により洗浄し、硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中20～80%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物12.7mg(48%収率)が白色固体として得られた。

30

【0357】

[実施例1]方法28:4-(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

¹H NMR (250 MHz, DMSO) 9.24 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 5.3, 0.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2.8分, (ES⁺) (M+H)⁺ 252.

40

【0358】

上記の方法28を使用して、以下の実施例を調製した。

【0359】

【表 29】

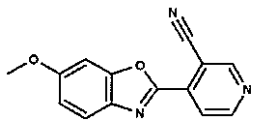
実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
1		251.24	4-(6-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2.8 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 252

表 29

10

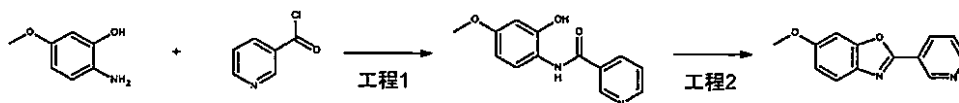
【0360】

方法29

方法29のスキーム

【0361】

【化31】



20

【0362】

工程1、方法29:N-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

氷冷しながら、2-アミノ-5-メトキシフェノール塩酸塩(0.5g、2.85mmol)の撹拌したピリジン(6mL)溶液に、塩化ニコチノイル塩酸塩(0.51g、2.85mmol)を小分けにして加えた。この混合物を室温で16時間、撹拌した。この混合物を濃縮し、残留物を水(80mL)により希釈して、酢酸エチル(2×80mL)により抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮すると、表題化合物626mg(90%収率)が褐色固体として得られた。

¹H NMR (500 MHz, DMSO) 9.72 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.74 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 7.7, 5.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 1.19分, (ES⁺) (M+H)⁺ 245, 84%.

30

【0363】

工程2、方法29:6-メトキシ-2-(ピリジン-3-イル)-1,3-ベンゾオキサゾール

酢酸(1mL)中のN-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(70mg、0.29mmol)をマイクロ波中、200℃で30分間、加熱した。次に、この手順を、酢酸(3×3mL)中のN-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(3×183mg、2.25mmol)を用いて3回分で繰り返した。各混合物を200℃で40分間、マイクロ波中で加熱した。

次に、反応混合物をすべて合わせ、濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中25~60%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物314mg(55%収率)がオレンジ色粉末として得られた。

40

【0364】

【実施例1】方法29:6-メトキシ-2-(ピリジン-3-イル)-1,3-ベンゾオキサゾール

¹H NMR (250 MHz, DMSO) 9.30 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.78 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.53 - 8.42 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (ddd, J = 8.0, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2.52分, (ES⁺) (M+H)⁺ 227.

【0365】

上記の方法29を使用して、以下の実施例を調製した。

50

【 0 3 6 6 】

【 表 3 0 】

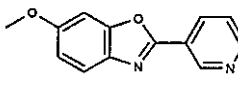
実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
1		226.23	6-メトキシ-2-(ピリジン-3-イル)-1,3-ベンゾオキサゾール	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2.52 分, (ES ⁺)(M+H) ⁺ 227

表 30

10

【 0 3 6 7 】

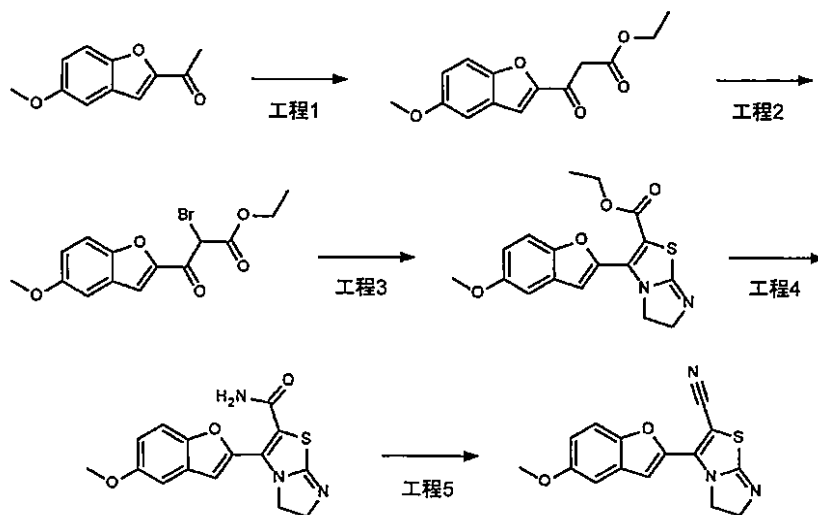
方法 30

方法 30 のスキーム

【 0 3 6 8 】

【 化 3 2 】

20



30

【 0 3 6 9 】

工程1、方法30:エチル3-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-オキソプロパノエート 1-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)エタン-1-オン(2.0g、10.52mmol)のジエチルカーボネート(50mL、413mmol)溶液に、水素化ナトリウム(鉍物油中60%、840mg、21.0mmol)を加えた。室温で10分間、撹拌した後、この混合物を18時間、100 に加熱した。揮発物を真空で除去し、この残留物を酢酸エチル(400mL)、水(100mL)及び酢酸(2mL)の間に分配した。有機層を分離し、ブライン(50mL)により洗浄し、硫酸マグネシウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中0~20%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物1.85g(67%収率)がオフホワイトの固体として得られた。 ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム) 7.55-7.50 (m, 1H), 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.15-7.07 (m, 2H), 4.22 (q, J = 7.1Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.1Hz, 3H). Tr(METCR1278) = 1.87分, (ES⁺)(M+H)⁺263.

40

【 0 3 7 0 】

工程2、方法30:エチル2-ブロモ-3-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-オキソプロパノエート

エチル3-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-オキソプロパノエート(1.5g、5.72mmol)

50

ol) のテトラヒドロフラン(100mL) 溶液に、三臭化フェニルトリメチルアンモニウム(2.24g、5.96mmol)を加え、この混合物を室温で18時間、撹拌した。この混合物を酢酸エチル(100mL)により希釈後、ろ過し、ろ液を真空で濃縮した。残留物を酢酸エチル(200mL)に溶解し、10%水性チオ硫酸ナトリウム(50mL)及びブライン(50mL)により洗浄し、硫酸マグネシウムにより脱水してろ過し、少量のシリカ上に吸収させた。FCC(シリカ、ヘプタン中0~20%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物1.65g(85%収率)が黄色油状物として得られた。 ^1H NMR (250 MHz, DMSO) 8.07 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 9.1, 2.7$ Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). Tr(METCR1278) = 2.05分, (ES⁺) (M+H)⁺ 341/343.

10

【0371】

工程3、方法30:エチル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-カルボキシレート臭化水素酸塩

エタノール(20mL)及び酢酸(10mL)中のエチル2-プロモ-3-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-オキソプロパノエート(1.62g、4.75mmol)及びイミダゾリジン-2-チオン(485mg、4.75mmol)からなる混合物を、12時間、還流下で撹拌した。溶媒を真空で除去し、この残留物を酢酸エチルとアセトニトリルとの混合物(10mL、1:1)により粉末にした。この物質をろ過により採集し、高真空下で乾燥すると、表題化合物1.48g(73%収率)がオフホワイトの固体として得られた。 ^1H NMR (250 MHz, DMSO) 10.07 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 9.1, 2.7$ Hz, 1H), 4.74 (dd, $J = 11.1, 7.9$ Hz, 2H), 4.40 - 4.24 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1.97分, (ES⁺) (M+H)⁺ 345.

20

【0372】

工程4、方法30:3-(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-カルボキサミド

加圧用管中で、メタノール(6mL)中の7Mアンモニア及びテトラヒドロフラン(2mL)中のエチル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-カルボキシレート臭化水素酸塩(100mg、0.29mmol)を80℃で3日間、撹拌した。室温まで冷却した後、揮発物を真空で除去し、この残留物をテトラヒドロフランに溶解し、少量のシリカ上に吸収させた。FCC(シリカ、ジクロロメタン中0~10%メタノール)により精製すると、表題化合物24mg(26%収率)が黄色固体として得られた。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) 7.55 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.33 (br. s, 2H), 7.24 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 9.7, 6.3$ Hz, 2H), 4.02 (dd, $J = 9.6, 6.3$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1.23分, (ES⁺) (M+H)⁺ 316.

30

【0373】

工程5、方法30:3-(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-(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-カルボキサミド(73mg、0.23mmol)及びピリジン(50 μL 、0.62mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、0℃でトリフルオロ酢酸無水物(150 μL 、1.06mmol)を加えた。この混合物を5分間、撹拌した後、これを飽和水性炭酸水素ナトリウムに加え、酢酸エチル(3 \times 50mL)により抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(50mL)により洗浄し、硫酸マグネシウムにより脱水してろ過し、少量のシリカ上に吸収させた。FCC(シリカ、ジクロロメタン中0~5%メタノール)により精製し、酢酸エチル(5mL)により粉末にすると、表題化合物21mg(31%収率)が黄色固体として得られた。

40

【0374】

[実施例1]方法30:3-(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

^1H NMR (500 MHz, DMSO) 7.62 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 2.6$

50

Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 4.35 - 4.18 (m, 4H), 3.81 (s, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1.61分, (ES⁺) (M+H)⁺298.

【 0 3 7 5 】

上記の方法30を使用して、以下の実施例を調製した。

【 0 3 7 6 】

【表 3 1】

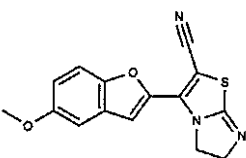
実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
1		297.33	3-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)-5H,6H-イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-2-カルボニトリル	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1.61 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 298

表 31

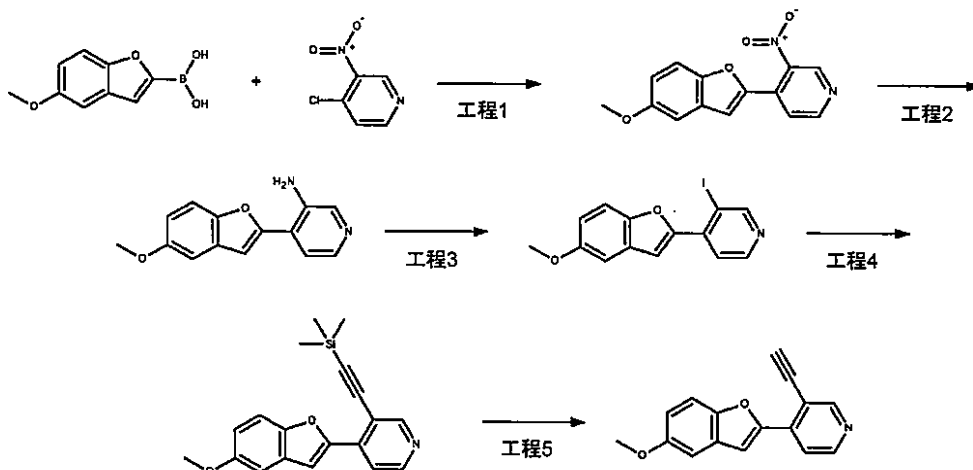
【 0 3 7 7 】

方法31

方法31のスキーム

【 0 3 7 8 】

【化 3 3】



【 0 3 7 9 】

工程1、方法31:4-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-ニトロピリジン

(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ボロン酸(200mg、0.99mmol、方法3により調製)及び4-クロロ-3-ニトロピリジン(95%、182mg、1.09mmol)を無水1,4-ジオキサン(10mL)に懸濁させ、2M炭酸ナトリウム(1mL)を加え、この混合物を窒素流下、5分間、音波照射した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(57mg、0.05mmol)を加え、この反応物を16時間、70 に加熱した。この反応物を室温まで冷却し、濃縮した。この残留物を酢酸エチルと水(1:1、100mL)との間に分配し、酢酸エチル(20mL)により溶出して、セライトパッドに通した。層を分離し、水層を酢酸エチル(2×30mL)により抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(10mL)により洗浄し、硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中0～65%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物166mg(61%収率)が黄色粉末として得られた。 ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム) 8.95 (s, 1H), 8.82

(s, 1H), 7.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).

【0380】

工程2、方法31:4-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-アミン

4-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-ニトロピリジン(160mg、0.59mmol)及びギ酸アンモニウム(146mg、2.37mmol)をエタノール(25mL)に懸濁させた。10%炭素担持パラジウム(95mg、0.09mmol)を小分けにして加え、この反応混合物を窒素雰囲気中、室温で16時間、攪拌し、次に24時間、80℃に加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、セライトによりろ過して濃縮した。残留物をエタノール(25mL)に懸濁させ、ギ酸アンモニウム(146mg、2.37mmol)及び10%炭素担持パラジウム(95mg、0.09mmol)を加え、この反応物を窒素雰囲気下、2時間、加熱して還流した。この反応物を室温まで冷却し、セライトパッドによりろ過し、濃縮した。SCXにより精製すると、表題化合物110mg(72%収率)がベージュ色粉末として得られた。Tr(METCR1278)=1.29分(ES⁺)(M+H)⁺241。

10

【0381】

工程3、方法31:3-ヨード-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-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-アミン(254mg、1.06mmol)をジヨードメタン(3mL、37mmol)及びテトラヒドロフラン(3mL)に懸濁させ、室温で1分間、攪拌した。亜硝酸3-メチルブチル(3mL、22.33mmol)をゆっくりと加え、この反応混合物を封管中、2時間、80℃に加熱した。溶媒を真空で除去した。残留物をジクロロメタン(2mL)に溶解し、ヘプタンで平衡化したシリカパッド上にロードした。このパッドをヘプタン(6カラム体積)により溶出し、次に酢酸エチルでフラッシュした。酢酸エチルフラッシュ(flush)を濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中0~40%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物200mg(52%収率)が淡オレンジ色固体として得られた。Tr(METCR1278)=2.26分、(ES⁺)(M+H)⁺352、90%。

20

【0382】

工程4、方法31:4-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-[2-(トリメチルシリル)エチニル]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(90%、100mg、0.26mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(9mg、0.01mmol)及びヨウ化銅(I)(5mg、0.03mmol)をジイソプロピルエチルアミン(3mL)に懸濁させた。エチニル(トリメチル)シラン(40µL、0.28mmol)を加え、この反応混合物を、6時間、70℃に加熱し、次に、室温で一晩、静置した。この反応混合物を濃縮し、FCC(シリカ、ヘプタン中0~40%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物81mg(94%収率)がオレンジ色ガラス状物として得られた。Tr(METCR1278)=2.67分(ES⁺)(M+H)⁺322。

30

【0383】

工程5、方法31:3-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-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-[2-(トリメチルシリル)エチニル]ピリジン(81mg、0.25mmol)及び炭酸カリウム(70mg、0.5mmol)を室温で5分間、エタノール(2mL)に懸濁させた。溶媒を真空で除去し、この固体を酢酸エチル(10mL)と水(10mL)との間に分配した。層を分離し、水層を酢酸エチル(2×10mL)により抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(10mL)により洗浄し、硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。エタノールにより粉末にし、FCC(シリカ、ヘプタン中0~40%酢酸エチル)により、表題化合物6.9mg(11%収率)がオフホワイトの固体として得られた。

40

【0384】

[実施例1]方法31:3-エチニル-4-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン

¹H NMR (500 MHz, クロロホルム) 8.81 (s, 1H), 8.62 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.06 - 7.85 (m, 1H), 7.89 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.66 (s, 1H). Tr(MET-uHP LC-AB-101) = 3.36分, (ES⁺)(M+H)⁺ 250.

【0385】

50

上記の方法31を使用して、以下の実施例を調製した。

【0386】

【表32】

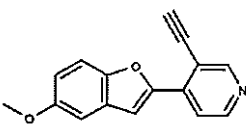
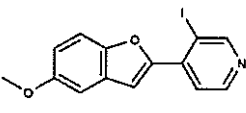
実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
1		249.26	3-エチニル-4-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=3.36 分, (ES ⁺)(M+H) ⁺ 250
2		351.14	3-ヨード-4-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=3.8 分, (ES ⁺)(M+H) ⁺ 352

表 32

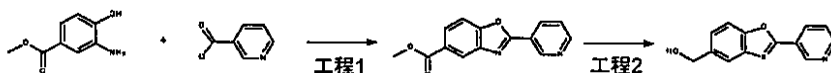
【0387】

方法32

方法32のスキーム

【0388】

【化34】



【0389】

工程1、方法32: メチル2-(ピリジン-3-イル)-1,3-ベンゾオキサゾール-5-カルボキシレート

3-アミノ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル(200mg、1.2mmol)を1,4-ジオキサン(3mL)に懸濁させて、塩化ピリジン-3-カルボニル塩酸塩(234mg、1.32mmol)を加え、この混合物をマイクロ波中、15分間、200 に加熱した。この手順を5回、行った。反応混合物をすべて合わせて、次に、酢酸エチル(100mL)と飽和水性炭酸水素ナトリウム(80mL)との間に分配した。有機抽出物を硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中20~100%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物560mg(37%収率)が明褐色固体として得られた。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) 9.37 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.84 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.56 (dt, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.68 (ddd, J = 8.0, 4.8, 0.7 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H). Tr(METCR1278) = 1.74分, (ES⁺)(M+H)⁺ 255.

【0390】

工程2、方法32: [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

窒素下で、メチル2-(ピリジン-3-イル)-1,3-ベンゾオキサゾール-5-カルボキシレート(340mg、1.34mmol)の撹拌した無水テトラヒドロフラン(12mL)溶液に、水素化アルミニウムリチウム(4M、テトラヒドロフラン中、0.25mL、1.00mmol)を加えた。この混合物を0 で30分間、撹拌した。水(1mL)、次いで飽和塩化アンモニウム溶液(0.5mL)を注意深く加えることにより、この混合物をクエンチした。この混合物を0 で20分間、撹拌した。この混

合物を水(15mL)により希釈して酢酸エチル(2×15mL)により抽出した。有機抽出物を硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ジクロロメタン中0～15%メタノール)により精製すると、表題化合物197mg(65%収率)がオフホワイトの固体として得られた。

【0391】

[実施例1]方法32: [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

¹H NMR (500 MHz, DMSO) 9.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.81 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.54 (dt, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.66 (ddd, J = 8.0, 4.8, 0.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 5.35 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5.5 Hz, 2H); Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1.7分, (ES⁺) (M+H)⁺ 227.

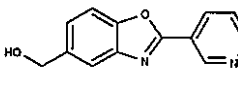
10

【0392】

上記の方法32を使用して、以下の実施例を調製した。

【0393】

【表33】

実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
1		226.23	[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	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1.7 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 227

20

【0394】

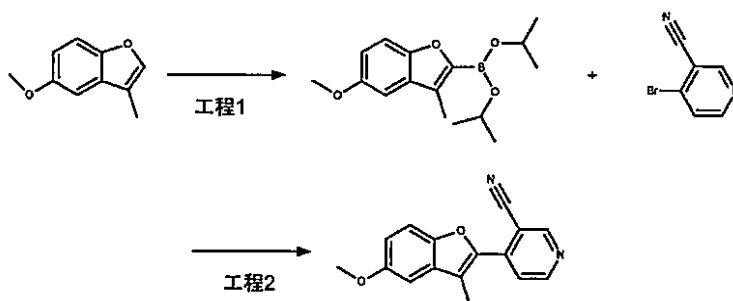
方法33

方法33のスキーム

【0395】

30

【化35】



40

【0396】

工程1、方法33: ビス(プロパン-2-イル)(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ボロネート

5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン(150mg、0.92mmol)の無水テトラヒドロフラン(5mL)溶液に、-78℃でヘキサン中の1.6M n-ブチルリチウム(0.87mL、1.4mmol)を滴下して加えた。得られた混合物を-78℃で20分間、攪拌し、トリイソプロピルボレート(0.32mL、1.39mmol)により処理した。この反応混合物をゆっくりと室温まで温め、一晚攪拌した。この混合物を、次の工程に直接、使用した。

【0397】

工程2、方法33: 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

50

リル

テトラヒドロフラン中の溶液としてのビス(プロパン-2-イル)(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ボロネート(268mg、0.92mmol)、4-プロモピリジン-3-カルボニトリル(203mg、1.11mmol)及び2M炭酸ナトリウム(1.02mL、2.03mmol)を無水N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)に懸濁させて、窒素気流下で5分間、撹拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(53mg、0.05mmol)を加え、封管中で、この反応物を16時間、70 に加熱した。この混合物を室温まで冷却し、水(5mL)を加え、この混合物を5分間、撹拌した。この混合物をろ過し、この固体を水(10mL)、メタノール(5mL)及びヘプタン(10mL)により洗浄し、真空オープン中、40 で乾燥すると、表題化合物165mg(68%収率)が白色結晶性固体として得られた。

10

【0398】

[実施例1]方法33:4-(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

¹H NMR (500 MHz, DMSO) 9.15 (s, 1H), 8.94 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.46 (s, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3.23分, (ES⁺) (M+H)⁺ 265.

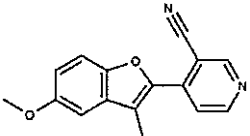
【0399】

上記の方法33を使用して、以下の実施例を調製した。

【0400】

20

【表34】

実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
1		264.28	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	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=3.23 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 265

30

表 34

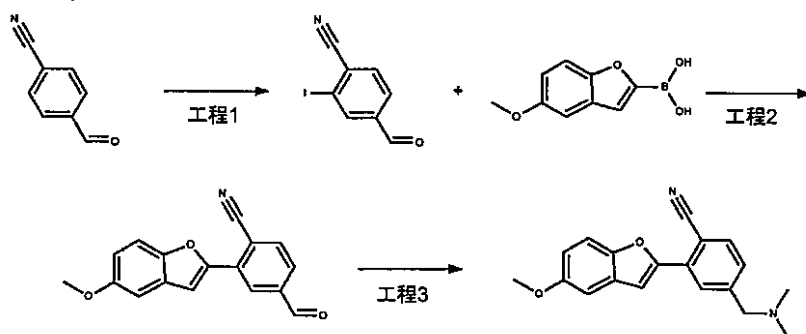
【0401】

方法34

方法34のスキーム

【0402】

【化36】



40

【0403】

工程1、方法34:4-ホルミル-2-ヨードベンゾニトリル

50

4-ホルミルベンゾニトリル(2g、15.25mmol)、N-ヨードスクシンイミド(3.77g、16.78mmol)、酢酸パラジウム(II)(0.34g、1.53mmol)及び4-メチルベンゼンスルホン酸水和物(1.45g、7.63mmol)を無水1,2-ジクロロエタン(30mL)に懸濁させ、この反応混合物を封管中、70℃で16時間、加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、ジクロロメタン(3×20mL)により溶出して、セライトパッドによりろ過し、このろ液を濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中0~25%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物160mg(4%収率)が白色固体として得られた。Tr(METCR1278)=1.73分、イオン化せず。

【0404】

工程2、方法34:4-ホルミル-2-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ベンゾニトリル

5-メトキシベンゾフラン2-ボロン酸(115mg、0.57mmol、方法3により調製)、4-ホルミル-2-ヨードベンゾニトリル(161mg、0.63mmol)及び2M炭酸ナトリウム(0.57mL、1.14mmol)を無水N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)に懸濁させて、窒素気流下で5分間、音波照射した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(33mg、0.03mmol)を加え、この反応物を16時間、70℃に加熱した。この混合物を室温まで冷却し、溶媒を真空中で除去した。この残留物を酢酸エチルと水(1:1、100mL)との間に分配し、水層を酢酸エチル(2×30mL)により抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(20mL)により洗浄し、硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中0~30%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物100mg(55%収率)が黄色粉末として得られた。Tr(METCR1278)=2.21分(ES⁺)(M+H)⁺278。

10

【0405】

工程3、方法34:4-[(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

4-ホルミル-2-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ベンゾニトリル(100mg、0.36mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、エタノール中の5.6Mジメチルアミン(77.28μL、0.43mmol)を加え、5分間、撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素(tricetoxyborohydride)ナトリウム(115mg、0.54mmol)を加え、この反応物を窒素雰囲気中、室温で4時間、撹拌した。この反応物をジクロロメタン(10mL)及び飽和水性炭酸水素ナトリウム(20mL)により希釈し、水層をジクロロメタン(3×10mL)により抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(2×10mL)により洗浄し、硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。分取HPLC(アセトニトリル-水-0.2%水酸化アンモニウム)により精製すると、表題化合物28.5mg(26%収率)が黄色ガム状物として得られた。

20

30

【0406】

[実施例1]方法34:4-[(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

¹H NMR (500 MHz, クロロホルム) 8.07 - 7.98 (m, 1H), 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.30 (s, 6H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1.88分, (ES⁺)(M+H)⁺ 307.

【0407】

上記の方法34を使用して、以下の実施例を調製した。

40

【0408】

【表 3 5】

実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
1		306.36	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	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1.88 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 307

表 35

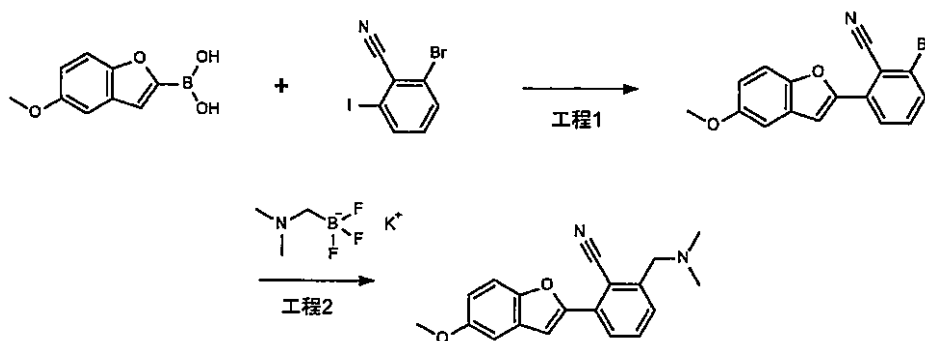
【 0 4 0 9 】

方法 35

方法 35 の スキーム

【 0 4 1 0 】

【 化 3 7 】



【 0 4 1 1 】

工程 1、方法 35:2-ブロモ-6-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ベンゾニトリル

N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)中の(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ボロン酸(156mg、0.813mmol、方法3により調製)、2-ブロモ-6-ヨードベンゾニトリル(250mg、0.81mmol)及び2M炭酸ナトリウム(0.82mL、1.64mmol)からなる混合物を窒素流下、20分間、音波照射した。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(ジクロロメタン錯体)(50mg、0.14mmol)を加え、この混合物を70℃で2時間、撹拌した。この混合物を冷却した後、これを水(100mL)及びブライン(100mL)に加えた。この混合物を酢酸エチル(3×100mL)により抽出し、合わせた抽出物をブライン(50mL)により洗浄し、硫酸マグネシウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ヘプタン中の0~50%酢酸エチル)により精製すると、表題化合物168mg(37%収率、LCMSにより82%純度)がオフホワイトの固体として得られ、これを次の工程に直接、持ち越した。試料を分取HPLC(アセトニトリル-水-0.1%ギ酸)によって精製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO) 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 5.45分, (ES⁺) (M+H)⁺ 328/330.

【 0 4 1 2 】

工程 2、方法 35:2-[(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

テトラヒドロフラン(3mL)及び水(0.3mL)中の2-ブロモ-6-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ベンゾニトリル(82%、120mg、0.3mmol)、[(ジメチルアミノ)メチル](トリフルオ

ロ) ほう酸カリウム (60mg、0.36mmol)、炭酸セシウム (300mg、0.92mmol) 及びジシクロヘキシル[2,4,6-トリ(プロパン-2-イル)フェニル]ホスファン (60mg、0.15mmol) からなる混合物を窒素流下で20分間、音波照射した。酢酸パラジウム (II) (20mg、0.09mmol) を加え、この混合物を80℃で18時間、撈拌した。室温まで冷却した後、この混合物を水 (100mL) に加え、酢酸エチル (3×100mL) により抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (50mL) により洗浄し、硫酸マグネシウムにより脱水してろ過し、少量のシリカ上に吸収させた。FCC (シリカ、ヘプタン中0~100%酢酸エチル) により精製すると、表題化合物28mg (31%収率) がオフホワイトの結晶性固体として得られた。

【0413】

[実施例1] 方法35: 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

¹H NMR (500 MHz, DMSO) 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.23 (s, 6H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1.89分, (ES⁺) (M+H)⁺ 307.

【0414】

上記の方法35を使用して、以下の実施例を調製した。

【0415】

【表36】

実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
1		306.36	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	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1.89分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 307
2		328.16	2-ブromo-6-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ベンゾニトリル	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=5.45分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 328/330
3		328.16	5-ブromo-2-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ベンゾニトリル	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=4.4分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 328/330

表 36

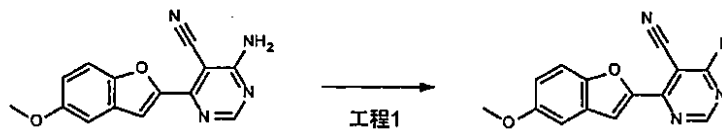
【0416】

方法36

方法36のスキーム

【0417】

【化 3 8】



【 0 4 1 8】

工程1、方法36:4-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

4-アミノ-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(80%、50mg、0.15mmol、方法3により調製)をジヨードメタン(0.5mL、6.21mmol)及びテトラヒドロフラン(0.5mL)に懸濁させた。室温で1分間、撹拌した後、亜硝酸3-メチルブチル(0.5mL、3.72mmol)を加え、この混合物を封管中で5時間、80 に加熱した。この反応混合物をジクロロメタン(10mL)により希釈し、濃縮乾固した。残留物をジクロロメタン(10mL)に溶解し、FCC(シリカ、ヘプタン、次に、酢酸エチル)及び分取HPLC(アセトニトリル-水-0.1%ギ酸)により精製すると、表題化合物1.7mg(3%収率)が黄色粉末として得られた。

【 0 4 1 9】

工程1、方法36:4-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

¹H NMR (500 MHz, クロロホルム) 8.90 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 2H), 3.88 (s, 3H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 3.65分, (ES⁺) (M+H)⁺ 378.

【 0 4 2 0】

上記の方法36を使用して、以下の実施例を調製した。

【 0 4 2 1】

【表 3 7】

実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
1		377.14	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	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=3.65 分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 378

表 37

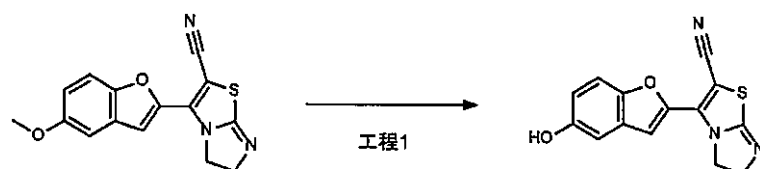
【 0 4 2 2】

方法37

方法37のスキーム

【 0 4 2 3】

【化 3 9】



【 0 4 2 4】

10

20

30

40

50

工程1、方法37:3-(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

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(100mg、0.34mmol、方法30により調製)の乾燥ジクロロメタン(15mL)溶液に、0 でジクロロメタン中の1M三臭化ホウ素(1.4mL、1.4mmol)を加えた。冷却浴を取り除き、この混合物を室温で2日間、撹拌した後、飽和水性炭酸水素ナトリウム(200mL)に添加した。この混合物を酢酸エチル(3×100mL)により抽出し、合わせた抽出物をブライン(50mL)により洗浄し、硫酸マグネシウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。FCC(シリカ、ジクロロメタン中0~10%メタノール)により精製し、メタノール(3mL)により粉末にすると、表題化合物56mg(57%収率)が黄色固体として得られた。

10

【0425】

[実施例1]方法37:3-(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

¹H NMR (500 MHz, DMSO) 9.53 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.40 - 4.11 (m, 4H). Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1.16分, (ES⁺) (M+H)⁺ 284.

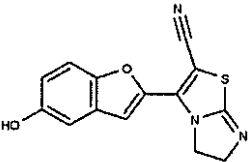
【0426】

上記の方法37を使用して、以下の実施例を調製した。

【0427】

【表38】

20

実施例	構造	分子量	IUPAC 名	LCMS データ
I		283.31	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	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1.16分, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 284

30

表 38

【0428】

生物学実施例

Q46放射性リガンド結合アッセイ

放射性リガンド結合アッセイ(RBA)の場合、GST-Q46タンパク質を以前の出版物(Scherzingerら、Cell、90巻、549~558頁、1997年8月8日)に基づいて生成した。実験に関しては、33 μMのGST-Q46を、アッセイ用緩衝液(150mM NaCl、50mM Tris、pH8.0)中の150 μg/mL トロニン及び2mM CaCl₂と共に、37 で16時間、インキュベートした。卓上遠心分離器で、13,000rpmで5分間、凝集体したQ46を遠心分離することによってペレットにし、同体積のアッセイ用緩衝液中に再溶解した。試験化合物は、33 μMから1nMまでの11種の濃度のDMSO中で滴定することにより調製した。RBAに関しては、Q46タンパク質凝集体及び試験化合物を、96-ウェルプレート中、140 μL/ウェル(pp、丸底)で、アッセイ用緩衝液に、室温で20分間、予備インキュベートした。次に、リガンドを10 μL/ウェルに加え、37 で60分間、インキュベートした。最終アッセイ濃度は、1 μM~30pMの試験化合物、5 μMのQ46タンパク質(当量モノマー濃度)及び10nMのリガンド[³H₃]MK-3328(Harrisionら、ACS Med. Chem. Lett.、2巻(2011年)、498~502頁)とした。試料をGF/Bフィルタープレートに移送し、フィルターメイトハーベスタを使用し200 μLPBSにより2回、洗浄した。フィルタープレートを37 で1時間、乾燥した後、このプレートの裏側を箔で密封し、30 μL/ウェルのシ

40

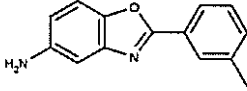
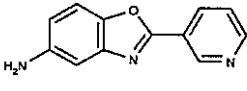
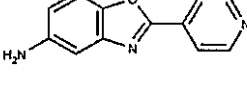
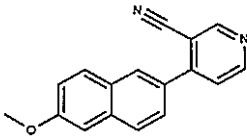
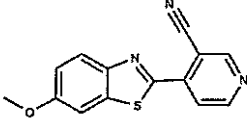
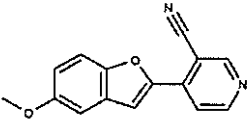
50

ンチレーション用流体(Packard MicroScint 40)を加え、暗室中で15分間、インキュベートし、TopCountリーダーで計数した。分析に關すると、独立したアッセイプレートからの複製データを、ビヒクルの対照ウェル(0%阻害)及び3 μ Mの非標識化MK-3328(100%阻害)を使用して0%阻害及び100%阻害に正規化した。IC₅₀値は、上記の正規化した複製データを使用し、全体的適合において、4つの変数(上部、下部、傾き、IC₅₀)を用いるS次阻害モデルで決定した。

【 0 4 2 9 】

【表 3 9】

RBA IC₅₀活性のまとめ: <100 nM +++, 100-500 nM ++, >500 nM +

構造	IUPAC 名	活性
	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	+
	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	++
	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	+++

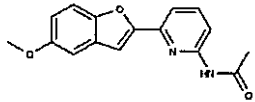
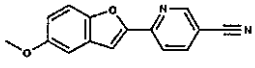
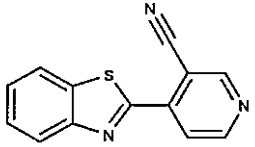
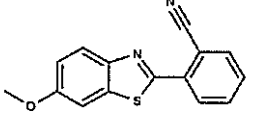
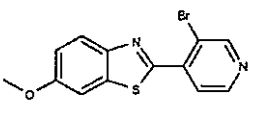
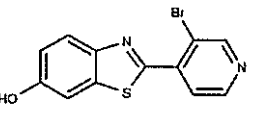
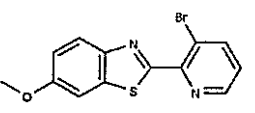
10

20

30

40

50

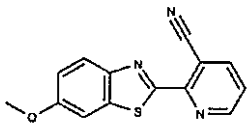
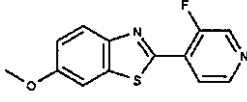
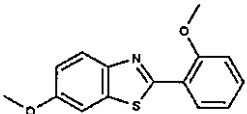
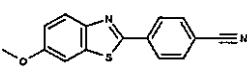
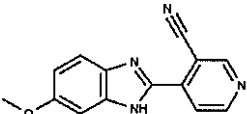
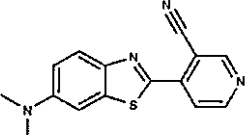
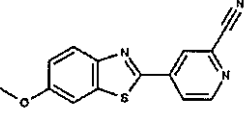
構造	IUPAC 名	活性
	N-[6-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-2-イル]アセトアミド	+++
	6-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル	+++
	4-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル	+
	2-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ベンゾニトリル	+++
	2-(3-ブロモピリジン-4-イル)-6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール	+++
	2-(3-ブロモピリジン-4-イル)-1,3-ベンゾチアゾール-6-オール	++
	2-(3-ブロモピリジン-2-イル)-6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール	+++

10

20

30

40

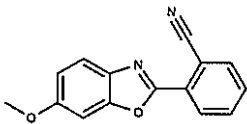
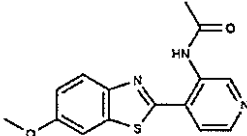
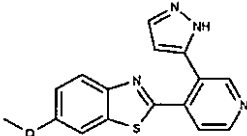
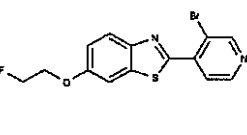
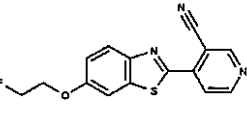
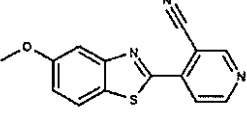
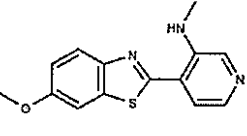
構造	IUPAC 名	活性
	2-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル	+++
	2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール	+++
	6-メトキシ-2-(2-メトキシフェニル)-1,3-ベンゾチアゾール	++
	4-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ベンゾニトリル	+++
	4-(6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル	+
	4-[6-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ピリジン-3-カルボニトリル	+++
	4-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピリジン-2-カルボニトリル	+++

10

20

30

40

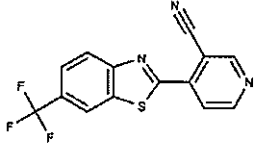
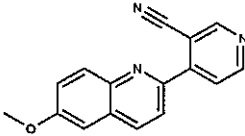
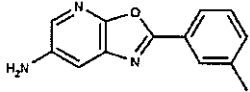
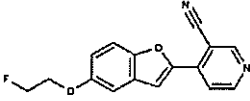
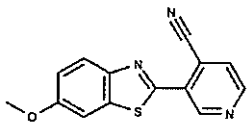
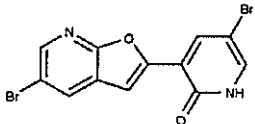
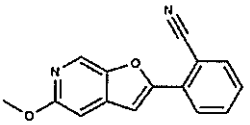
構造	IUPAC 名	活性
	2-(6-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ベンゾニトリル	+++
	<i>N</i> -[4-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル]アセトアミド	+++
	6-メトキシ-2-[3-(1 <i>H</i> -ピラゾール-5-イル)ピリジン-4-イル]-1,3-ベンゾチアゾール	++
	2-(3-ブロモピリジン-4-イル)-6-(2-フルオロエトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール	+++
	4-[6-(2-フルオロエトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ピリジン-3-カルボニトリル	+++
	4-(5-メトキシ-1,3-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-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)- <i>N</i> -メチルピリジン-3-アミン	++

10

20

30

40

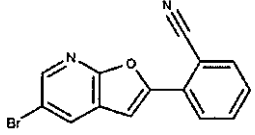
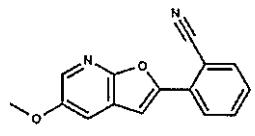
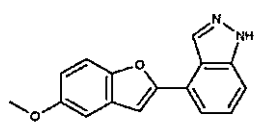
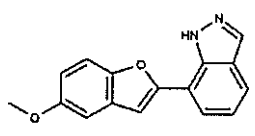
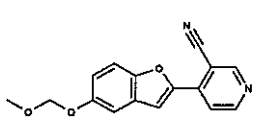
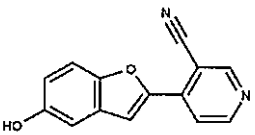
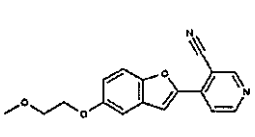
構造	IUPAC 名	活性
	4-[6-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ピリジン-3-カルボニトリル	+++
	4-(6-メトキシキノリン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル	++
	2-(3-メチルフェニル)-[1,3]オキサゾロ[5,4- <i>b</i>]ピリジン-6-アミン	+
	4-[5-(2-フルオロエトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-カルボニトリル	+++
	3-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピリジン-4-カルボニトリル	+++
	5-ブromo-3-{5-ブromoフロ[2,3- <i>b</i>]ピリジン-2-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- <i>c</i>]ピリジン-2-イル}ベンゾニトリル	+++

10

20

30

40

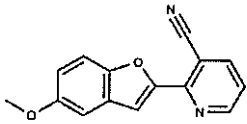
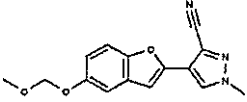
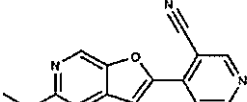
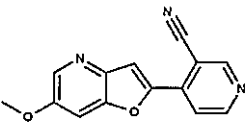
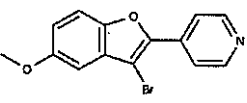
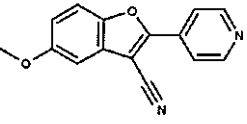
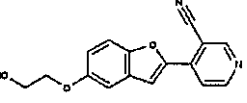
構造	IUPAC 名	活性
	2-{5-ブロモフロ[2,3- <i>b</i>]ピリジン-2-イル}ベンゾニトリル	+++
	2-{5-メトキシフロ[2,3- <i>b</i>]ピリジン-2-イル}ベンゾニトリル	+++
	4-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)-1 <i>H</i> -インダゾール	+++
	7-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)-1 <i>H</i> -インダゾール	+++
	4-[5-(メトキシメトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-カルボニトリル	+++
	4-(5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル	+++
	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	+++

10

20

30

40

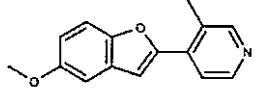
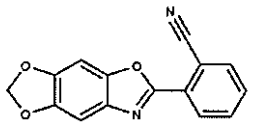
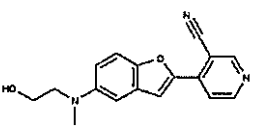
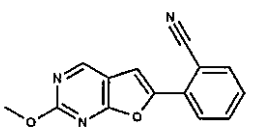
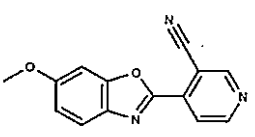
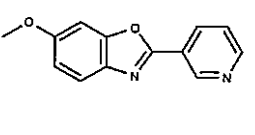
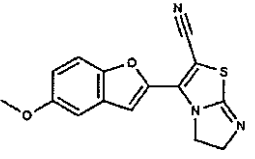
構造	IUPAC 名	活性
	2-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル	+++
	4-[5-(メトキシメトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル	+++
	4-{5-メトキシフロ[2,3- <i>c</i>]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボニトリル	+++
	4-{6-メトキシフロ[3,2- <i>b</i>]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボニトリル	+++
	4-(3-ブロモ-5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン	+++
	5-メトキシ-2-(ピリジン-4-イル)-1-ベンゾフラン-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	++

10

20

30

40

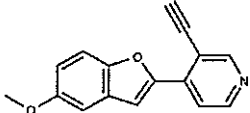
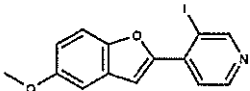
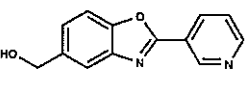
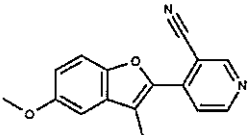
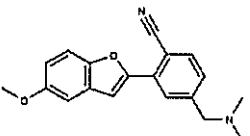
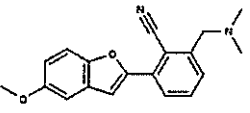
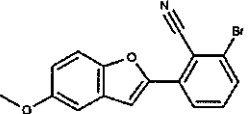
構造	IUPAC 名	活性
	4-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-メチルピリジン	++
	2-{4,6,10-トリオキサ-12-アザトリシクロ[7.3.0.0 ^{3,7}]ドデカ-1(9),2,7,11-テトラエン-11-イル}ベンゾニトリル	+++
	4-{5-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]-1-ベンゾフラン-2-イル}ピリジン-3-カルボニトリル	+++
	2-{2-メトキシフロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル}ベンゾニトリル	+++
	4-(6-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル	+++
	6-メトキシ-2-(ピリジン-3-イル)-1,3-ベンゾオキサゾール	++
	3-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)-5 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -イミダゾ[2,1- <i>b</i>][1,3]チアゾール-2-カルボニトリル	+++

10

20

30

40

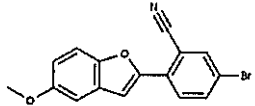
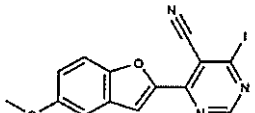
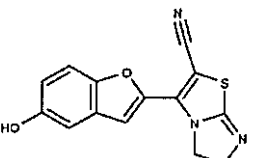
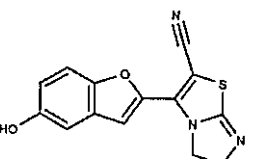
構造	IUPAC 名	活性
	3-エチニル-4-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン	+++
	3-ヨード-4-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン	++
	[2-(ピリジン-3-イル)-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル]メタノール	+
	4-(5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル	+++
	4-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ベンゾニトリル	+++
	2-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ベンゾニトリル	++
	2-ブロモ-6-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)ベンゾニトリル	+++

10

20

30

40

構造	IUPAC 名	活性
	5-ブロモ-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- <i>b</i>][1,3]チアゾール-2-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- <i>b</i>][1,3]チアゾール-2-カルボニトリル	+++

10

20

30

【 0 4 3 0 】

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、置き換え及び改変は、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。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 15/47427
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 43/42 (2015.01) CPC - C07D 471/04; C07D 487/04; C07D 401/04 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) CPC: C07D 471/04; C07D 487/04; C07D 401/04 IPC (8): A01N 43/42 (2015.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/300; 514/299; 514/186 (See Search Words Below)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PATBASE: Full-text = AU BE BR CA CH CN DE DK EP ES FI FR GB IN JP KR SE TH TW US WO Google: Scholar/Patents: benzonitrile benzoxazole imaging isotope pyridin-3-yl benzofuran methoxy cyanopyridine pyridin-4-yl 6-methoxy huntington PET imidazo[2,1-b][1,3]thiazol-3-yl carbonitrile cyanophenyl		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2012/0263646 A1 (CATOEN et al.) 18 October 2012 (18.10.2012) para [0009];[0021]-[0029]; [0191];[0366]; Claim 21	1-10;13; 15; 17;19;20; 25; 44
Y		11
Y	US 6,770,642 B2 (COLE et al.) 03 August 2004 (03.08.2004) Col 4,ln 56; Col 5, ln 30, W is S; Col 6, ln 65-67; Col 30, ln 1-5	11
A	US 2009/0163464 A1 (BLACK et al) 25 June 2009 (25.06.2009) entire document	1-13; 15;17;19;20;25;44
A	US 2012/0094996 A1 (Fernandez et al.) 19 April 2012 (19.04.2012) entire document	1-13; 15;17;19;20;25;44
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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 24 October 2015 (24.10.2015)		Date of mailing of the international search report 07 DEC 2015
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 15/47427

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 14; 16; 18; 21-24; 26-43; 45-55
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 405/04 (2006.01)	C 0 7 D 405/04	4 C 0 7 2
C 0 7 D 491/048 (2006.01)	C 0 7 D 491/048	4 C 0 8 5
C 0 7 D 513/04 (2006.01)	C 0 7 D 498/04 1 0 1	
C 0 7 D 307/81 (2006.01)	C 0 7 D 513/04 3 3 1	
C 0 7 D 263/56 (2006.01)	C 0 7 D 307/81	
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	C 0 7 D 263/56	
C 0 7 D 213/85 (2006.01)	C 0 7 D 413/04	
C 0 7 D 277/66 (2006.01)	C 0 7 D 213/85	
	C 0 7 D 277/66	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(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),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),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,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74)代理人 100169971

弁理士 菊田 尚子

(72)発明者 ドミンゲス, セリア

アメリカ合衆国 9 0 0 4 6 カリフォルニア州, ロサンゼルス, アレンウッド ロード 8 6 0 6

(72)発明者 ウィチャック, ジョン

アメリカ合衆国 9 2 0 0 9 カリフォルニア州, カールスバッド, アヴェニダ ニーヴ 3 3 7 7

(72)発明者 バード, ジョナサン

アメリカ合衆国 1 0 0 0 1 ニューヨーク州, ニューヨーク, スイート 2 0 0, セブンス アベニュー 3 5 0, シーエイチディーアイ マネージメント, インコーポレーテッド シーエイチディーアイ ファウンデーション, インコーポレーテッド

(72)発明者 ブラウン, クリストファー, ジョン

イギリス国 オーエックス14 4 エーエイチ オックスフォードシャー, アビンドン, サットンコートネイ, ブルック ストリート 9

(72)発明者 ブライム, マイケル, エドワード

イギリス国 エスエヌ4エフエフ8 ウィルトシャー, スウィンドン, ロイヤル ウートン パセツト, ブレイン プレイス 4 9

(72)発明者 ウェデル, デレク, アレクサンダー

イギリス国 オーエックス11 7 キューエス オックスフォードシャー, デイドコット, ハンブル ロード 3 5

(72)発明者 ウォルター, ダリル, サイモン

イギリス国 オーエックス14 5 イービー オックスフォードシャー, アビンドン, イーストセント ヘレンズ ストリート 2 8

(72)発明者 ジャイルズ, ポール, リチャード

イギリス国 オーエックス14 4 エルエヌ オックスフォードシャー, アビンドン, ドレートン, ピニング クローズ 3

(72)発明者 ウィギントン, イアン, ジェームズ

イギリス国 オーエックス11 7 ワイジー オックスフォードシャー デイドコット, ブランス

トック ベック 28

- (72)発明者 テイラー, マルコム, ジョージ
イギリス国 ディーディー6 8 ビービー ファイフ, ニューポート - オン - テイ, ユニオン ス
トリート 20
- (72)発明者 ガラン, セバスチャン, レネ, ガブリエル
イギリス国 オーエックス14 5 ジーダブリュ オックスフォードシャー アビンドン, クーパ
ーズ レーン 62
- (72)発明者 ジョンソン, ピーター, デーヴィッド
イギリス国 オーエックス14 5 エヌディー オックスフォードシャー アビンドン, オーバー
ミード 59
- (72)発明者 クルール, トーマス, マーティン
イギリス国 オーエックス4 6 エヌビー オックスフォードシャー オックスフォード, ベリー
クロース 12
- (72)発明者 モラオ, イナキ
イギリス国 オーエックス14 5 ジェイエイチ オックスフォードシャー アビンドン, ゲイン
ズバラ グリーン 16
- (72)発明者 クラーク - フルー, ダニエル
イギリス国 オーエックス12 9 ジェイエス オックスフォードシャー, レットクーム レジス
ウォンテージ, ケリー ハウス 1

F ターム(参考) 4C037 PA09

4C050 AA01 BB07 BB08 CC16 EE02 FF05 FF10 GG02 GG03 HH01
HH04

4C055 AA01 BA01 CA02 CA59 DA08 DA16 DB02

4C056 AA01 AB01 AC02 AD03 AE03 CA03 CC01 CD08

4C063 AA01 AA03 BB01 CC14 CC26 CC52 CC62 CC76 DD12 DD22
DD29 EE10

4C072 AA01 AA07 BB02 BB06 CC01 CC02 CC11 CC13 CC16 DD05
DD10 EE03 EE13 FF05 FF07 FF16 GG01 GG08 GG09 HH01
HH05 UU10

4C085 HH03 KA29 KB55 KB56 KB57 LL13 LL17