

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4738419号
(P4738419)

(45) 発行日 平成23年8月3日(2011.8.3)

(24) 登録日 平成23年5月13日(2011.5.13)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 263/58	(2006.01)	C O 7 D 263/58	C S P
A 6 1 K 31/422	(2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/423	(2006.01)	A 6 1 K 31/423	
A 6 1 K 31/4245	(2006.01)	A 6 1 K 31/4245	
A 6 1 K 31/428	(2006.01)	A 6 1 K 31/428	

請求項の数 9 (全 68 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-548001 (P2007-548001)
 (86) (22) 出願日 平成18年11月30日(2006.11.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2006/323955
 (87) 国際公開番号 W02007/063946
 (87) 国際公開日 平成19年6月7日(2007.6.7)
 審査請求日 平成21年8月12日(2009.8.12)
 (31) 優先権主張番号 特願2005-346676 (P2005-346676)
 (32) 優先日 平成17年11月30日(2005.11.30)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 000149837
 富士フイルムR Iファーマ株式会社
 東京都中央区京橋二丁目14番1号
 (73) 特許権者 307010166
 第一三共株式会社
 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号
 (74) 代理人 110000084
 特許業務法人アルガ特許事務所
 (74) 代理人 100068700
 弁理士 有賀 三幸
 (74) 代理人 100077562
 弁理士 高野 登志雄
 (74) 代理人 100096736
 弁理士 中嶋 俊夫

最終頁に続く

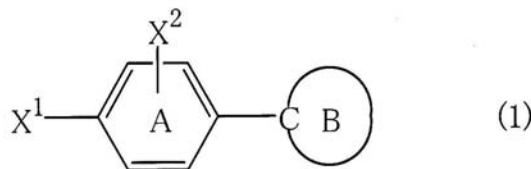
(54) 【発明の名称】 アミロイドの凝集及び／又は沈着に起因する疾患の診断薬及び治療薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(1)

【化1】



(式中、X¹は、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基及びハロゲノアルキルカルボニルアミノ基から選ばれる1~3個の置換基を有する、ベンゾチアゾリル基、ベンズオキサゾリル基、イミダゾピリジル基、イミダゾピリミジル基又はベンズイミダゾリル基を示し；

X²は水素原子又はハロゲン原子を示し；

Aを含む環は、ベンゼン環又はピリジン環を示し；

Bを含む環は、ハロゲン原子、アルキル基及びアルコキシ基から選ばれる1~3個の置換基を有していてもよい、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基又はテトラゾリル基を示し、この環は式中のベンゼン環又はピリジン環と炭素原子で結合している。)

で表され、 X^1 中のハロゲン原子、ハロゲノアルキル基及びハロゲノアルキルカルボニルアミノ基におけるハロゲン原子が、放射性のハロゲン原子である化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項2】

放射性のハロゲン原子が、 ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 及び ^{18}F から選ばれるものである請求項1記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項3】

放射性のハロゲン原子が、 ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 及び ^{131}I から選ばれるものである請求項1又は2記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項4】

X^1 が、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基及びハロゲノアルキルカルボニルアミノ基から選ばれる1～3個の置換基を有するイミダゾピリジル基である請求項1～3のいずれか1項記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項5】

Bを含む環が、ハロゲン原子、アルキル基及びアルコキシ基から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい、オキサゾリル基又はピラゾリル基である請求項1～4のいずれか1項記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

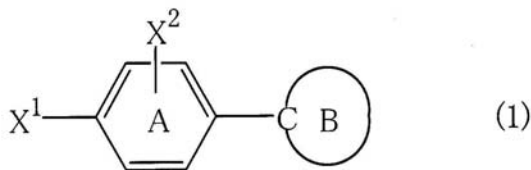
【請求項6】

一般式(1)で表される化合物が、 $[\text{}^{125}\text{I}]$ 5-[4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール、 $[\text{}^{123}\text{I}]$ 5-[4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール、 $[\text{}^{125}\text{I}]$ 6-ヨード-2-[4-(1H-3-ピラゾリル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン、又は $[\text{}^{123}\text{I}]$ 6-ヨード-2-[4-(1H-3-ピラゾリル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジンである請求項1～5のいずれか1項記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項7】

一般式(1)

【化2】



(式中、 X^1 は、1～3個のトリ($C_1 - C_8$)スズ基が置換している、ベンゾチアゾリル基、ベンズオキサゾリル基、イミダゾピリジル基、イミダゾピリミジル基又はベンズイミダゾリル基を示し；

X^2 は水素原子又はハロゲン原子を示し；

Aを含む環は、ベンゼン環又はピリジン環を示し；

Bを含む環は、ハロゲン原子、アルキル基及びアルコキシ基から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基又はテトラゾリル基を示し、この環は式中のベンゼン環又はピリジン環と炭素原子で結合している。)

で表される化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項8】

X^1 が、1～3個のトリ($C_1 - C_8$)スズ基が置換しているイミダゾピリジル基である請求項7記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項9】

Bを含む環が、ハロゲン原子、アルキル基及びアルコキシ基から選ばれる1～3個の置

換基を有していてもよい、オキサゾリル基又はピラゾリル基である請求項7又は8項記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アミロイドの凝集及び/又は沈着に起因する疾患の診断薬及び治療薬に関する。

【背景技術】

【0002】

アミロイドは線維構造を持つ特異なタンパク質であり、ヘマトキシリン・エオジン染色では淡好酸性で均質無構造を呈する。アルカリコンゴレッド染色では橙赤色に染まり、偏光顕微鏡で観察すると緑色の複屈折を呈する。電子顕微鏡では幅7～15nmの枝分かれのない繊維から成り立っている。形態的には同一のように見えるが、アミロイドを構成するタンパクには少なくとも20種類あるとされており、単量体では毒性を発揮しないが凝集すると臓器障害を起こすと考えられている。このタンパク凝集体はシート構造に富み難溶であることが共通の特徴である。

【0003】

アミロイドーシスはアミロイド線維が全身の諸臓器の細胞外に沈着又は蓄積することによって機能障害を引き起こす一連の疾患群である。厚生労働省特定疾患調査研究班新分類に従い、アミロイドーシスを全身性及び局所性に分けると以下ようになる。

【0004】

I．全身性アミロイドーシス

1．免疫細胞性アミロイドーシス

免疫グロブリン由来(light chainの鎖、鎖及びheavy chain由来)のアミロイドが全身臓器に沈着する。

2．反応性AAアミロイドーシス(続発性アミロイドーシス)

慢性の炎症性疾患(関節リウマチ、結核、らい病、気管支拡張症などに続発し、急性期蛋白であるserum amyloid A(SAA)由来のアミロイドが沈着する。

3．家族性アミロイドーシス(遺伝性アミロイドーシス)

家族性アミロイドポリニューロパチー(I-IV型に分類)は特有の感覚障害・運動障害性ニューロパチー及び自律神経障害を呈する(異型トランスサイレチン)。その他に家族性地中海熱、Muckle-Wells症候群などが含まれる。

4．透析アミロイドーシス

長期間の透析患者に2ミクログロブリン由来のアミロイドーシスが見られる場合がある。

5．老人性アミロイドーシス

野生型のトランスサイレチンが心臓のほかに肺、消化管の血管壁に蓄積する。

II．局所性アミロイドーシス

1．脳アミロイドーシス

アルツハイマー病及びダウン症候群、脳血管アミロイドーシス、遺伝性脳アミロイド・アンギオパチー、英国型家族性痴呆、クロイツフェルト・ヤコブ病

2．内分泌アミロイドーシス

甲状腺髄様癌に伴うアミロイド、2型糖尿病・インスリノーマ、限局性心房アミロイドーシス

3．皮膚アミロイドーシス

4．限局性結節性アミロイドーシス

【0005】

全身性アミロイドーシスの診断は、アミロイドが身体のいかなる臓器にも蓄積するので症状は多彩である。初期には、全身倦怠、体重減少、浮腫、貧血などの非特異的な初発症状から始まり、経過中にうっ血性心不全、ネフローゼ症候群、吸収不良症候群、末梢神経

10

20

30

40

50

障害、起立性低血圧、手根管症候群、肝肥大などの症状が知られている。臨床検査として、血液血清学的検査によりアミロイド構成タンパクの検出を行なう。また、心アミロイドの検出には、 ^{99m}Tc -pyrophosphateシンチグラフィも有効であるが、 ^{99m}Tc -pyrophosphateは虚血部位にも集積するため、特異的であるとはいえない。

【0006】

アミロイドーシスの確定診断にはアミロイドの沈着が疑われる臓器から生検で組織を採取し、アミロイド沈着を証明する必要がある。生検による病理学的検査後、免疫組織学的検査、血清学的検査、遺伝子検査を組み合わせ、アミロイド前駆タンパクを特定し確定診断に至る。アミロイドーシスの診断にはアミロイドが大量に蓄積する組織選択とその部位からの生検が必須となり、生検部位によっては侵襲性の高い検査となる。

10

【0007】

全身性アミロイドーシスの代表例として、反応性AAアミロイドーシスを取り上げる。反応性AAアミロイドーシスは急性期反応性タンパクのSerum Amyloid A (SAA)由来のアミロイドが沈着する疾患であり、慢性の炎症性疾患に続発する。例えば、本邦では人口あたり0.3 - 0.8%の有病率がある関節リウマチもAAアミロイドーシスの原疾患となり、合併は約10%に認められる。このアミロイド蓄積は組織の細胞外に沈着することによって種々の臓器障害をきたす病気であり予後が極めて悪い合併症であり、50%生存率は2~4年となっている。一般的に、診断は生検によりアミロイドが蓄積していることを確認するしか方法がなく、AAアミロイドが蓄積する消化管や腎臓がその標的とされるが、侵襲性があり特に腎臓では困難である。最近、SAP (serum amyloid P component) を ^{125}I 標識し、末梢のアミロイドを画像化することに成功している(非特許文献1)。しかしSAPは分子量250kDaの糖タンパクであり、血液脳関門(BBB)を通過することができないため、脳のアミロイド蓄積を画像化することができない。また、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、骨髄、関節には特異的に集積するが、心臓には集積しないとされている。

20

【0008】

限局性アミロイドーシスで高齢化に伴い、深刻な社会問題化しつつある疾患にアルツハイマー病がある。日本において人口の高齢化に伴い痴呆患者が急増しており、痴呆疾患の治療・ケアは医療経済学的に早急に解決しなければならない事項である。2050年には痴呆患者は300万人に達するとされており、このうちの多くはアルツハイマー病であるとされている。米国では現在400万人のアルツハイマー病患者が存在し、本邦においても100万人と推計されている。アルツハイマー病は発症から3~8年の間に半数の患者が死亡し、持続的な進行と確実に死亡する予後不良の疾患である。

30

【0009】

画像診断は、アルツハイマー病と他の疾患を鑑別する際の重要な検査である。しかし、剖検と画像との対比によるエビデンスが得られない。また脳の萎縮を検出するCT、MRI、グルコース代謝や脳血流の変化を測定するPETやSPECTで早期診断の試みが行われ、アルツハイマー病に対して典型的な所見が得られつつあるが、アルツハイマー病の中には必ずしもこのような所見を得ない場合が存在する。

40

【0010】

アルツハイマー病の確定診断は病理的な検討が必要であり、その一般的な基準は老人斑の分布、アルツハイマー神経原線維変化が指標であり、その基準としてCERAD (Consortium to establish a registry for Alzheimer's Disease)、Braakらのステージ分類などがある。このうちCERADの病理診断基準は鍍銀染色で染色した典型的老人斑の数を半定量し、アルツハイマー病変のもっとも激しい新皮質において $2/\text{mm}^2$ をsparse、 $6/\text{mm}^2$ をmoderate、 $35/\text{mm}^2$ をfrequentに分類して年齢階層別に標準化した老人斑数と比較して、definite、probable、normalと評価する。

【0011】

50

以上のようにアルツハイマー病を確定診断するためには脳内の老人斑及び神経原線維変化の分布に関する情報が必要である。特に老人斑は、アルツハイマー病が発症する数十年前から蓄積しているとされており、このアミロイドの蓄積を検出することが、アルツハイマー病の早期診断の目的に合致している。近年、この老人斑を画像として捕らえる試みが行われてきた。脳内の老人斑をインビボで画像化する技術として考えられるのは、核磁気共鳴あるいは放射性同位元素を用いた核医学的方法である。その中で直接老人斑を核磁気共鳴法で画像化する試みが、APPを過剰発現させたトランスジェニックマウス(Tgマウス)を用いて行なわれている。しかし、7テスラ以上の高い磁場を必要とするうえに、老人斑に対するコントラストは低い。

更に正常組織とアミロイドのコントラストを高め感度をよくする目的で、アミロイドに特異的に結合して造影させる薬剤の開発が試みられている。最近、Higashiraは血液脳関門(BBB)を通過し、アミロイドに結合する薬剤を開発した(特許文献1)。しかし臨床応用のためには更に高い活性を要するリガンドが必要となってくる。

【0012】

アミロイド凝集体に対して結合するリガンドに放射性核種を結合させ、線を検出する装置により画像を再構成させアミロイド凝集塊を可視化する試みが多く行なわれてきた。世界で初めてアルツハイマー病(AD)患者脳中の老人斑に成功した放射性薬剤はUCLAのグループが開発した[^{18}F]-FDDNPである。この薬剤は老人斑及び神経原線維の両方を描出することができる(特許文献2)。更に脳の保持時間はAD患者とコントロール脳で有意な相違があり、この保持時間は認知機能と相関を示した。しかしながら、投与後後半の像ではAD患者脳の放射能の保持は多くの老人斑が存在している大脳皮質と老人斑が少ない橋の放射能保持の差が10-30%程度しかなく、バックグラウンドが大きい。

【0013】

チオフラビン構造をもつ新規のアミロイドイメージング剤がピッツバーグ大学にて開発されPittsburgh Compound-B(^{11}C -PIB)と称された(特許文献3、4)。 ^{11}C -PIBをmild AD患者に投与したところ、アミロイドが蓄積している皮質領域でコントロールと比較して際立ったリテンションを示し、アルツハイマー病と正常者を明確に区別できることが報告されている。しかし、AD患者グループにおいて ^{11}C -PIBのリテンションは2倍程度しかみられないため、アミロイド蓄積の程度をより詳細に検討するには、より高いコントラストが得られる診断薬が望まれる。これは、診断がより困難である軽度認知機能障害(mild cognitive impairment; MCI)のような症状の患者がアルツハイマーに進行するかどうかを判断するためには必須の条件である。更に、 ^{11}C -PIBは、アミロイド凝集塊を発生させるようにAPPを過剰発現させたマウス(PSI/APPマウス)に投与し、animal PET scannerにより検討した結果、PSI/APPマウスと正常マウス間に保持時間の差がみられない。PSI/APPマウスのアミロイド凝集塊に対しては親和性が低すぎ、インビボにおける動物実験でPIBはアミロイドの蓄積を画像化することができないとしている。更に、 ^{11}C -PIBの標識核種である ^{11}C は半減期20分である。このように、画像化で用いられるポジトロン放出核種は一般的に極めて短い半減期をもち、放射性核種をサイクロトロンで製造した後化合物を標識するため、短時間で標識できる化合物であること、PET装置に隣接したサイクロトロンの設置が必要である。更に、標識した化合物を生体内に投与するために、厳重に品質管理を行わなければならないことから、本邦においてポジトロン放出核種にて標識して、生体内のアミロイドを描出することができる施設は限られている。

【0014】

商業的に供給が可能で産業上有用な方法は、半減期がより長く(約6~72時間)線を放出する核種で標識した製剤である。この目的に添った核種としては、 ^{123}I 及び $^{99\text{m}}\text{Tc}$ がある。 ^{123}I 標識を目的として研究された ^{123}I -IMPYがペンシルバニア大から報告され(特許文献5)、AD患者脳及びTgマウスのアミロイドに対して高

10

20

30

40

50

い親和性を有する。放射性同位元素を用いて標識されたチオフラビン骨格をもつアミロイド結合性プローブは、N-アルキルアミン構造をしている。N-アルキルアミン構造は生体内代謝を受けることが一般的である。このことから考え、アミロイド結合性を失い、更に脂溶性を保ったままのN-脱アルキルを起こした放射性リガンド代謝物は血液脳関門を通過し、脳内に入りこむことによって、アミロイドに関係のない集積を示す（非特許文献2）。そこで代謝物が脳内に検出されない誘導体の開発が強く望まれている。

【0015】

アミロイドーシスの疾患の予防及び治療には、アミロイド（アミロイドタンパク質及びアミロイド様タンパク質を含む）の凝集及び/又は沈着を阻害する物質が有効であると考
えられている。更にはアルツハイマー病に代表される脳のアミロイドーシスの場合、血液
脳関門を通過する診断薬あるいは治療薬であることが要求される。

10

【特許文献1】WO2005/042461号パンフレット

【特許文献2】特表2002-523383号公報

【特許文献3】WO2004/083195号パンフレット

【特許文献4】特表2004-506723号公報

【特許文献5】特表2005-512945号公報

【非特許文献1】Hawkins PN, Lavender JP, Pepys MB, N Engl J Med. 1990 Aug 23; 323(8): 508-13.

【非特許文献2】Kung MP, Hou C, Zhuang ZP, Cross AJ, Maier DL, Kung HF. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004 Aug; 31(8): 1136-45. Epub 2004 Mar 9.

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

本発明は、アミロイドの凝集物及び/又は沈着物に対して特異的に結合して、アミロイドの凝集及び/又は沈着に起因する疾患を画像化及び定量化できる診断用薬を提供することを目的とする。

また、本発明は、アミロイドの凝集及び/又は沈着を阻害し、これらに起因する疾患の
予防及び/又は治療薬を提供することを目的とする。

30

更に、本発明は、アミロイドの凝集及び/又は沈着に起因する疾患の予防及び/又は治療薬のスクリーニング方法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0017】

そこで本発明者は、アミロイドに特異的に結合するとともに、血液脳関門を通過し、かつ脳内で代謝物が検出されない物質を探索したところ、後記一般式(1)で表される化合物が、かかる特性を具備し、アミロイドの凝集及び/又は沈着に起因する疾患の診断薬並びに予防及び/又は治療薬として有用であることを見出し、本発明を完成した。

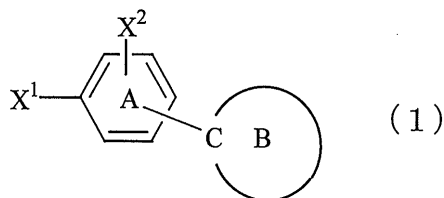
【0018】

すなわち、本発明は、一般式(1)

40

【0019】

【化1】



【0020】

50

(式中、 X^1 は置換基を有していてもよい2環性の複素環式基を示し；

X^2 は水素原子、ハロゲン原子又はキレート形成基を示し；

Aを含む環は、ベンゼン環又はピリジン環を示し；

Bを含む環は、置換基を有していてもよい5員の芳香族複素環式基を示し、この環は式中のベンゼン環又はピリジン環と炭素原子で結合している。)

で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物又はそれらの遷移金属配位体を提供するものである。

【0021】

また本発明は、上記一般式(1)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物又はそれらの遷移金属配位体を含有する診断用、予防及び/又は治療用の医薬を提供するものである。

10

また本発明は、上記一般式(1)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物又はそれらの遷移金属配位体の、医薬製造のための使用を提供するものである。

また本発明は、上記一般式(1)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物又はそれらの遷移金属配位体、並びに薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を提供するものである。

更に、本発明は、一般式(1)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物又はそれらの遷移金属配位体の有効量を投与することを特徴とするアミロイドの凝集及び/又は沈着に起因する疾患の予防及び/又は治療方法を提供するものである。

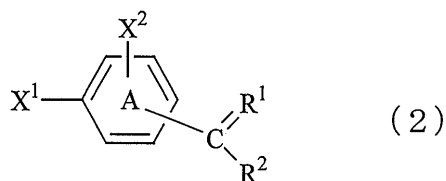
更に、本発明は、上記一般式(1)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物又はそれらの遷移金属配位体の標識化合物を検出可能量投与し、標識化合物がアミロイド沈着物と結合するのに十分な時間を取り、そしてアミロイド沈着物と結合した標識化合物を検出することを特徴とするアミロイド沈着物を画像化する方法を提供するものである。

20

更にまた、本発明は、一般式(1)の化合物の製造中間体である、一般式(2)

【0022】

【化2】



30

【0023】

(式中、 R^1 は酸素原子、硫黄原子又は NR^3 (R^3 は水素原子、ヒドロキシ基又はアルコキシ基を示す)を示し；

R^2 は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、又は置換基を有していてもよいアミノ基を示し；

X^1 、 X^2 及びAを含む環は前記と同じ。)

で表される化合物、その塩又はそれらの溶媒和物を提供するものである。

40

【0024】

さらに本発明は、一般式(1)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物又はそれらの遷移金属配位体を用いて、被検体とアミロイドとの結合性またはアミロイドの凝集並びに/若しくは沈着の程度を検出・測定することを特徴とするアミロイドが凝集又は沈着することに起因する疾患の予防及び/又は治療薬のスクリーニング方法、及び当該スクリーニング方法によりスクリーニングされた物質を含有するアミロイドが凝集及び/又は沈着することに起因する疾患の予防及び/又は治療薬を提供するものである。

【発明の効果】

【0025】

本発明化合物(1)は、アミロイドの凝集物又は沈着物に対する親和性が高く、かつ血

50

液脳関門を通過する。更に、生体内安定性が高く、脳内に代謝物が存在しないことから、安全性も高い。従って、本発明化合物(1)は、アミロイドの凝集及び/又は沈着に起因する疾患の診断薬、特に画像診断薬として有用である。

また本発明化合物(1)は、アミロイドの凝集及び/又は沈着を阻害する作用を有することから、アミロイドの凝集及び/又は沈着に起因する疾患、すなわちアミロイドーシスの予防及び/又は治療薬として有用である。また、本発明化合物(1)は、アミロイドの凝集及び/又は沈着に起因する疾患の予防及び/又は治療薬のスクリーニングに有用である。

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1】脂溶性標準物質の $\log k_w$ と $\log D_{7.4}$ の相関式を示す図である。

【図2】正常のラット脳ホモジネート非存在下(左図)及びラット脳ホモジネート非存在下(右図)におけるアミロイド(1-40)凝集体量とSN比との関係を示す図である。

【図3】アミロイド(1-40)凝集体懸濁液及びアミロイド(1-40)水溶液のCDスペクトルを示す図である。

【図4】アミロイド(1-40)凝集体のシート量と化合物24の結合量の比較を示す図である。

【図5】ラット投与後の脳内放射性物質の分析結果を示す図である。

【図6】アルツハイマー病脳を用いたインビトロ特異的結合実験結果を示す図である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0027】

一般式(1)中、 X^1 は置換基を有していてもよい2環性の複素環式基を示す。2環性の複素環式基としては、5員環-5員環の2環性複素環式基、6員環-5員環の複素環式基、6員環-6員環の複素環式基等が挙げられるが、6員環-5員環の複素環式基が好ましい。2環性の複素環式基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を2~4個含む6員環-5員環の複素環式基が好ましく、そのような例としては、ベンゾチアゾリル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンズオキサゾリル基、ベンズイソオキサゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾピラゾリル基、イミダゾピリジル基、イミダゾピリミジル基、チアゾロピリジル基、チアゾロピリミジル基、オキサゾロピリジル基、オキサゾロピリミジル基、トリアゾロピリジル基、トリアゾロピリミジル基、イミダゾピリダジル基、チエノピリジル基、ピロロピリジル基、フロピリジル基等が挙げられる。このうち、ベンゾチアゾリル基、ベンズオキサゾリル基、イミダゾピリジル基、イミダゾピリミジル基、ベンズイミダゾリル基等が特に好ましい。

【0028】

X^1 で示される2環性の複素環式基に置換し得る基としては、ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルキルスズ基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルキルカルボニルアミノ基及びキレート形成基から選ばれる1~3個が挙げられる。

【0029】

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。アルキル基としては、炭素数1~8のアルキル基が挙げられ、好ましくは炭素数1~6のアルキル基である。当該アルキル基としては直鎖又は分岐鎖のいずれでもよく、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基等が挙げられる。アルキルスズ基としては、トリ(C₁-C₈アルキル)スズ基が挙げられ、好ましくは、トリ(C₁-C₆アルキル)スズ基である。具体的にはトリメチルスズ基、トリエチルスズ基、トリブチルスズ基等が挙げられる。ハロゲノアルキル基としては、ハロゲノ-C₁-C₈アルキル基、特にハロゲノ-C₁-C₆アルキル基が好ましい。具体的には、クロロメチル基、プロモメチル基、フルオロメチル基、ヨードメチル基、クロロエチル基、プロモエチル基、フルオロエチル基、ヨードエチル基、クロロプロピル基、フルオロプロピル基、ヨードプロピル基等が挙げられる。ハ

10

20

30

40

50

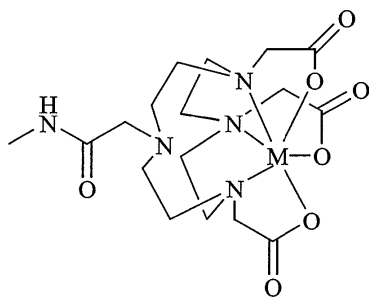
ロゲノアルキルカルボニルアミノ基としては、ハロゲノ ($C_1 - C_8$ - アルキル) カルボニルアミノ基が挙げられ、好ましくはハロゲノ ($C_1 - C_6$ アルキル) カルボニルアミノ基である。具体的には、クロロアセトアミノ基、フルオロアセトアミノ基、ヨードアセトアミノ基、クロロプロパノイルアミノ基、フルオロプロパノイルアミノ基、ヨードプロパノイルアミノ基、クロロブタノイルアミノ基、フルオロブタノイルアミノ基、ヨードブタノイルアミノ基等が挙げられる。

【0030】

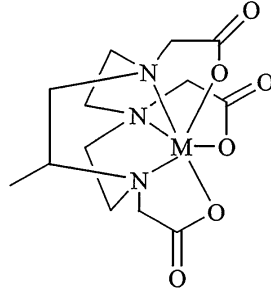
キレート形成基としては、例えば次に示す基が挙げられる。なお、式は、キレート形成の遷移金属原子も含む形態として記載した。

【0031】

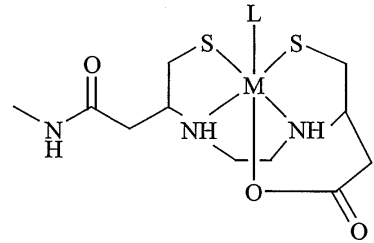
【化3】



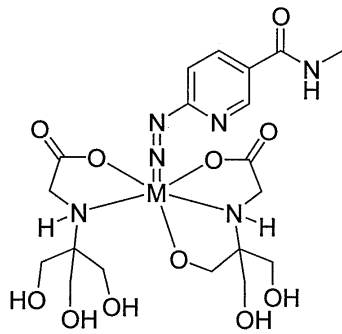
(A)



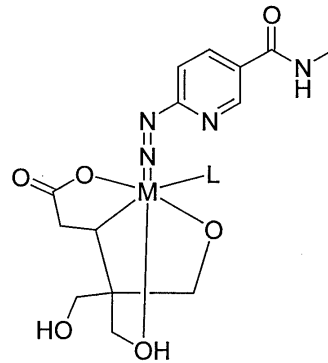
(B)



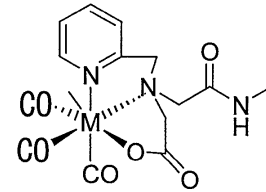
(C)



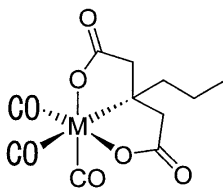
(D)



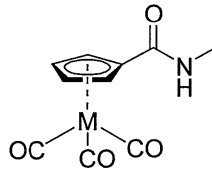
(E)



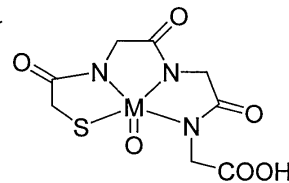
(F)



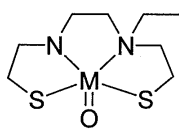
(G)



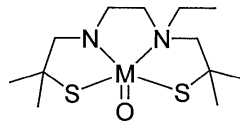
(H)



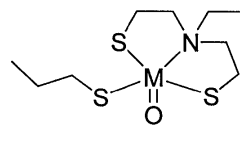
(L)



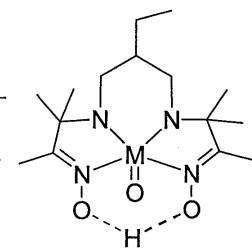
(I)



(J)



(K)



(M)

【0032】

10

20

30

40

50

(式中、Mは、例えばGa、Tc、Re、In、などの遷移金属原子を示す)

【0033】

X²で示されるハロゲン原子及びキレート形成基としては、前記X¹の2環性の複素環式基上の置換基として例示したものと同一ものが挙げられる。

【0034】

Aを含む環は、ベンゼン環又はピリジン環である。ベンゼン環の場合、o-フェニレン基、m-フェニレン基、p-フェニレン基のいずれでもよい。ピリジン環の場合、X¹の置換位置を1とした場合、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジルのいずれでもよい。

【0035】

Bを含む環は、式(1)で示されるように、式中のベンゼン環又はピリジン環と炭素原子で結合している。Bを含む環で示される5員の芳香族複素環式基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1~4個有する5員の芳香族複素環式基が挙げられ、更にこれらヘテロ原子を2~4個有する5員の芳香族複素環式基、特に含窒素5員芳香族複素環式基が好ましい。具体的には、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、テトラゾリル基等が挙げられる。

【0036】

Bを含む環上に置換し得る基としては、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、キレート形成基等が挙げられる。ハロゲン原子、アルキル基、キレート形成基としては、前記X¹の2環性の複素環上の置換基として例示したものが挙げられる。また、アルコキシ基としては、炭素数1~8のアルコキシ基が挙げられ、好ましくは1~6のアルコキシ基である。当該アルコキシ基としては直鎖又は分岐鎖のいずれでもよく、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基等が挙げられる。

【0037】

本発明化合物(1)においては、X¹、X²、又はBを含む環には、少なくとも1個のハロゲン原子を有するものがより好ましい。

【0038】

また、本発明化合物(1)をアミロイドの凝集物及び/又は沈着物を画像化するための診断薬として使用するには、化合物(1)を放射性核種で標識した化合物を用いるのが望ましい。本発明の目的に利用される放射性同位元素には線、線、陽電子放射線、エックス線を放出する核種が含まれる。本発明の化合物(1)を標識するために使用し得る放射性元素としては、³H、¹⁴C、¹¹C、¹³N、¹⁵O、¹⁸F、³⁵S、⁶²Cu、⁶⁴Cu、⁶⁷Ga、⁶⁸Ga、^{99m}Tc、¹¹¹In、¹²²I、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I、¹³¹I、¹³³Xe、²⁰¹Tl等を挙げることができる。³H、¹⁴C、³⁵S、¹³¹Iはインビトロにおいて多く用いられる核種である。

【0039】

生体内のアミロイドの凝集物及び/又は沈着物を画像化するためには、生体内透過率の高いガンマ線を放出する核種やポジトロン放出核種が利用され、このような核種により本発明化合物(1)を標識して生体内に投与することによりアミロイドを画像化できる。この方法は患者へのダメージが非常に少なく非侵襲的である。ポジトロン(陽電子)とは、正(プラス)の電荷をもった電子のことである。正の電荷を持つポジトロンと負の電荷を持つ普通の電子は、互いに引き寄せ合う性質があり、ポジトロンはすぐに電子と結合する。この時、2本の放射線が正反対の方向へ放出され、これを一對の検出器により同時計測することにより解像度及び定量性に優れたPET(Positron Emission Tomography)画像を得ることができる。この目的の為に利用される核種は¹¹C、¹³N、¹⁵O、¹⁸Fなどがあり、特に¹¹C及び¹⁸Fが好ましい。しかし、画像化で用いられるポジトロン放出核種は一般的に極めて短い半減期をもち、放射性核種をサイクロトロンで製造したのち化合物を標識するため、短時間で標識できる化合物で

10

20

30

40

50

あること、PET装置に隣接したサイクロトロンを設置が必要なこと、標識した化合物の品質管理を行わなければならないことから、日本においてポジロン放出核種にて標識して、生体内のアミロイドを描出することができる施設は限られている。この問題の解決の為に最近、 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレーターにより容易にPET核種が得られるような手法も存在する。 ^{68}Ga は金属放射性核種であり、化合物に結合させるためにはキレート部位を化合物に導入しなければならない。導入できる ^{68}Ga -キレート構造の代表的な例は、前記式(A)及び(B)である(このとき、式(A)及び(B)中のMはGaである)。

【0040】

一般的に商業的に有用な画像化をするために使用される核種は、ガンマ線を放出する核種で薬剤を標識する方法である。検出器は化合物から放出されるガンマ線を検出し、2次元として画像化する。これは特定の方向からのガンマ線のみを検出するためのコリメータを装着し、ガンマ線の検出とともに位置情報も得ることによって画像化が成し遂げられる。このようなガンマカメラは最近では回転させることによりデータ収集を行い、画像を再構成させることにより断層像を得るSPECT(Single photon emission computed tomography)手法が一般化している。一般的にSPECTはPETに比較して比較的エネルギーの低いガンマ線を検出するため、吸収や散乱線の影響が大きいため、定量性においてPETより劣るとされているが、様々な解析手法により、SPECTにおいても定量解析できるようになってきた。このSPECTに用いられるガンマ線放出核種として、 ^{67}Ga 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{133}Xe 、 ^{201}Tl などがあり、半減期13時間の ^{123}I やジェネレーター核種であり半減期6時間の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ が好ましい。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ については、 $^{99\text{Mo}}-^{99\text{m}}\text{Tc}$ ジェネレーターにより容易に入手可能な放射性核種であり、日常の検査には非常に適する。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ は金属放射性核種であり、化合物に結合させるためにはキレート部位を化合物に導入しなければならない。導入できる $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -キレート構造の代表的な例は、前記式(C)~(J)である(このとき、式(C)~(J)中のMはTcである)。

【0041】

また本発明の磁気共鳴画像化(MRI)又は分光法(MRS)でインビボでの測定の可能性について研究が進められている。この目的のための核種として ^1H 、 ^{31}P をはじめとして ^2D 、 ^7Li 、 ^{19}F 、 ^{13}C などがある。

【0042】

検出のための他の例は電子常磁性共鳴(EPR)である。この標識のために、技術上周知のEPRプローブであるニトロオキシドなどを使用することができる。

【0043】

本発明の化合物の塩としては、無機酸および有機酸の塩が挙げられる。無機酸の塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸等との塩が挙げられる。有機塩の例としては、マレイン酸、フマル酸、安息香酸、アスコルビン酸、コハク酸、シュウ酸、ビスメチレンサリチル酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、酢酸、プロピオン酸、酒石酸、サリチル酸、クエン酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、マンデル酸、ケイヒ酸、シトラコン酸、アスパラギン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、イタコン酸、グリコール酸、p-アミノ安息香酸、グルタミン酸、ベンゼンスルホン酸、テオフィリン酢酸、8-ブロモ-テオフィリンなどの8-ハロテオフィリン等との塩が挙げられる。また、本発明の化合物の溶媒和物としては、水和物及び各種有機溶媒和物が挙げられる。

【0044】

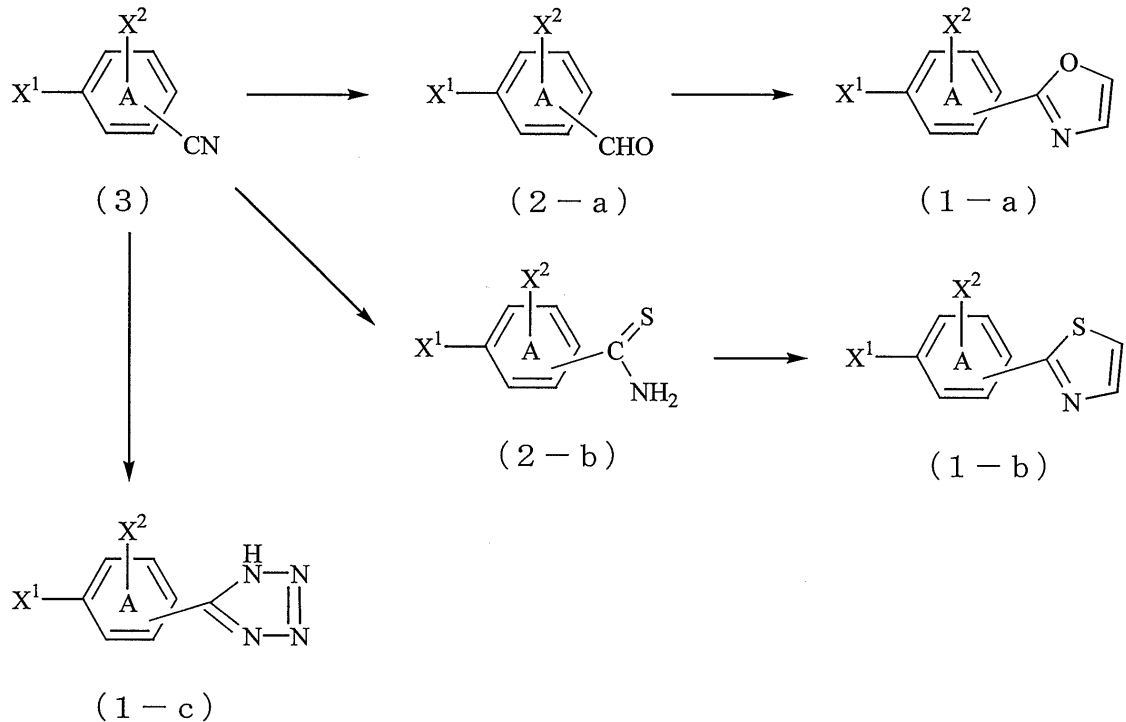
本発明化合物(1)の製造法は、 X^1 の複素環式基及びBを含む環の構造によって相違するが、 X^1 の複素環を最後に形成させるか、あるいはBを含む環を最後に形成させるかで大きく2種の製造法に分けることができる。なお、以下の反応式中のAを含む環及びBを含む環は、反応式に記載された複素環に限定されるものではない。

【0045】

(A)最後にBを含む環を形成させる場合は、例えば次の反応式に従って、本発明化合物(1)を製造することができる。

【0046】

【化4】



【0047】

(式中、X¹、X²及びAを含む環は前記と同じ)

【0048】

すなわち、ニトリル体(3)を還元することによりアルデヒド体(2-a)が得られ、これにメチルイソシアニド類を反応させることによりオキサゾール体(1-a)が得られる。ニトリル体の還元反応は、例えば、ジイソブチル水素化アルミニウム等のジアルキル水素化アルミニウム、カテコールアラン、ラネーニッケル、塩化第一スズ等の還元剤を用いることにより行なわれる。反応は、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素やテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒中で、-10 ~ 50 の温度で行なわれる。

30

【0049】

アルデヒド体(2-a)からオキサゾール体(1-a)への変換に用いられるメチルイソシアニド類としては、p-トルエンシルホニルメチルイソシアニド、ベンゾトリアゾリルメチルイソシアニド等が挙げられる。反応はメタノール等のアルコール溶媒中、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム等の塩基の存在下に5 ~ 24時間加熱することにより行なわれる。

40

【0050】

ニトリル体(3)にチオアセトアミドを反応させることにより、チオアミド体(2-b)が得られ、これにハロゲノアセトアルデヒドを反応させることにより、チアゾール体(1-b)が得られる。ニトリル体(3)とチオアセトアミドとの反応は、塩酸、硫酸等の酸の存在下、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等の極性溶媒中で加熱することにより行なわれる。

【0051】

チオアミド体(2-b)からチアゾール体(1-b)への変換に用いられるハロゲノアセトアルデヒドとしては、クロロアセトアルデヒド、ブromoアセトアルデヒド、ブromoア

50

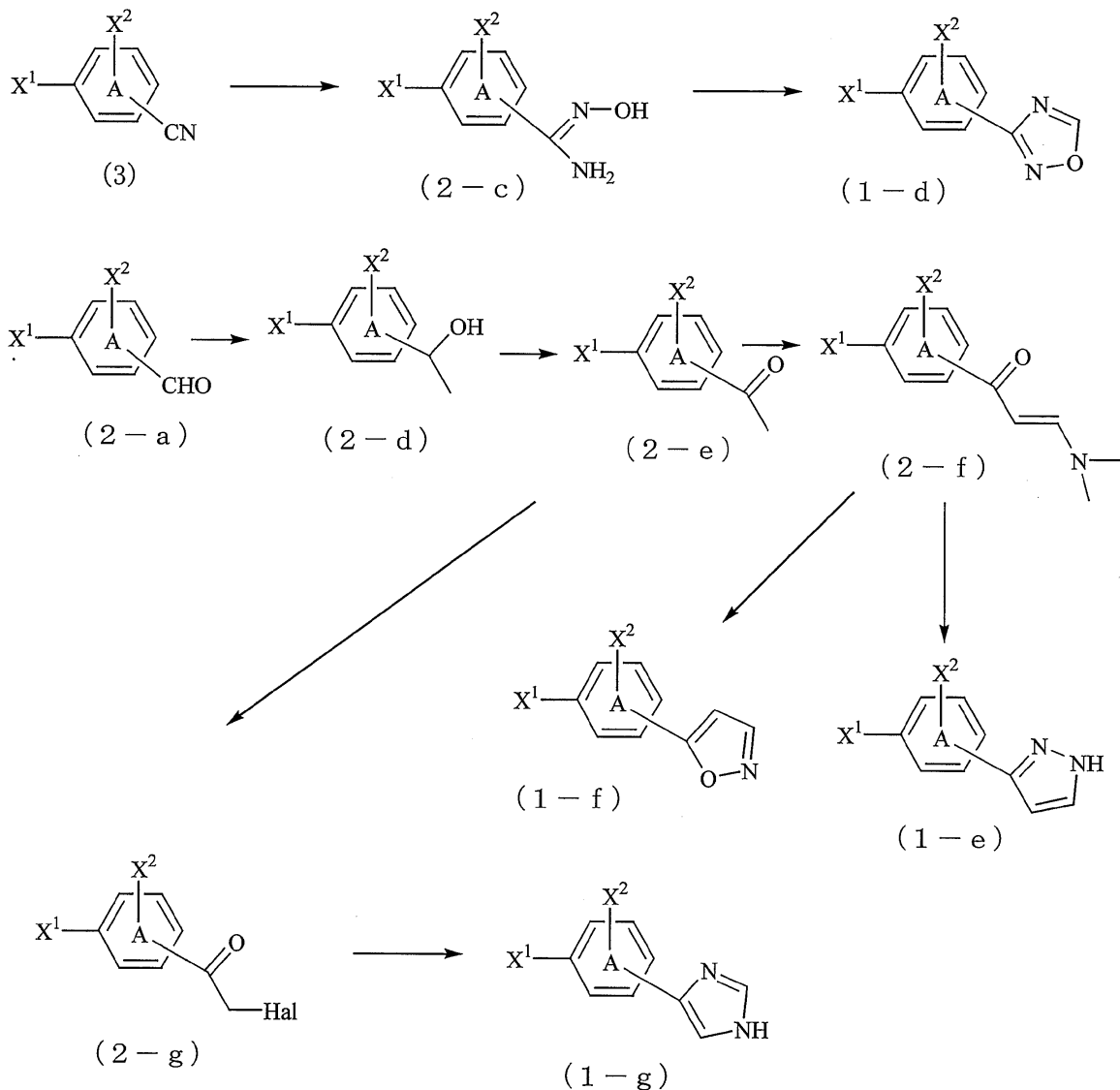
セトアルデヒドジエチルアセタール等が挙げられる。反応は、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基の存在下に加熱することにより行なわれる。

【0052】

ニトリル体(3)にアジド化合物を反応させて閉環することにより、テトラゾール体(1-c)が得られる。用いられるアジド化合物としては、アジドトリメチルシラン、アジ化ナトリウム等が挙げられる。反応はトリメチルアルミニウムのような金属触媒の存在下、加熱下に行うのが好ましい。

【0053】

【化5】



【0054】

(式中、Halはハロゲン原子を示し、X¹、X²及びAを含む環は前記と同じ)

【0055】

ニトリル体(3)に塩基の存在下ヒドロキシルアミンを反応させてアミジン体(2-c)を得、これにトリメチルオルトホルメート等のメチル化剤を反応させることにより、オキサジアゾール体(1-d)が得られる。ニトリル体(3)とヒドロキシルアミンとの反応は、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム等の塩基の存在下、ヒドロキシルアミンを加熱下に反応させることにより行なわれる。アミジン体(2-c)の閉環反応は、トリメチルオルトホルメート等を還流下に反応させることにより行なわれる。

【0056】

10

20

30

40

50

アルデヒド体(2-a)にメチルマグネシウムブロマイド等のグリニャール試薬を反応させた後水を反応させることにより、化合物(2-d)が得られ、これを酸化することによりアセトフェノン体(2-e)が得られる。このアセトフェノン体(2-e)にジメチルホルムアセトアセタールを反応させて化合物(2-f)とし、これにヒドラジンを反応させればピラゾール体(1-e)が得られる。また化合物(2-f)にヒドロキシルアミンを反応させれば、イソオキサゾール体(1-f)が得られる。

【0057】

アルコール体(2-d)の酸化反応は二酸化マンガ、三酸化クロム、メタクロロ過安息香酸、ジメチルスルフォキシド等を用いて行うことができる。アセトフェノン体(2-e)とジメチルアセトアミドアセタールの反応は、130~160 に加熱することにより行なわれる。化合物(2-f)のヒドラジンによる閉環反応は、エタノール等のアルコール溶媒中で加熱することにより行なわれる。また、化合物(2-f)のヒドロキシルアミンによる閉環反応は、エタノール等のアルコール溶媒中で加熱することにより行なわれる。

10

【0058】

化合物(2-e)にハロゲン化剤を反応させて化合物(2-g)を得、これにホルムアミドを反応させればイミダゾール体(1-g)が得られる。ハロゲン化剤としては、N-ハロゲノコハク酸イミド、テトラブチルアンモニウムトリプロマイド、臭素等が用いられる。また、化合物(2-g)とホルムアミドの反応は、加熱条件下に行なわれる。

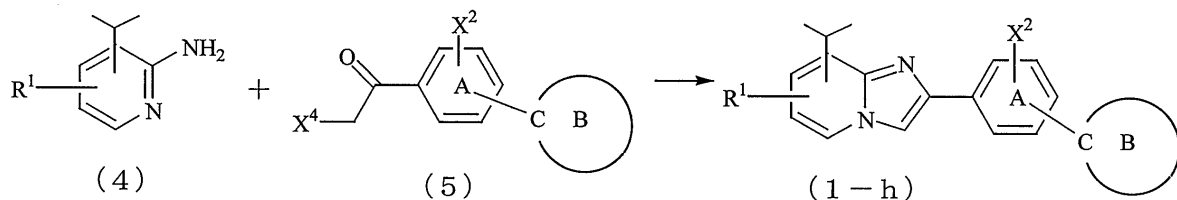
【0059】

(B)最後にX¹の複素環を形成させる場合は、例えば次の反応式に従って、本発明化合物(1)を製造することができる。

20

【0060】

【化6】



30

【0061】

(式中、R¹は、水素原子、又はX¹の複素環式基上の置換基と同じものを示し、Yは炭素原子又は窒素原子を示し、X⁴はハロゲン原子を示し、X²、Aを含む環及びBを含む環は前記と同じ)

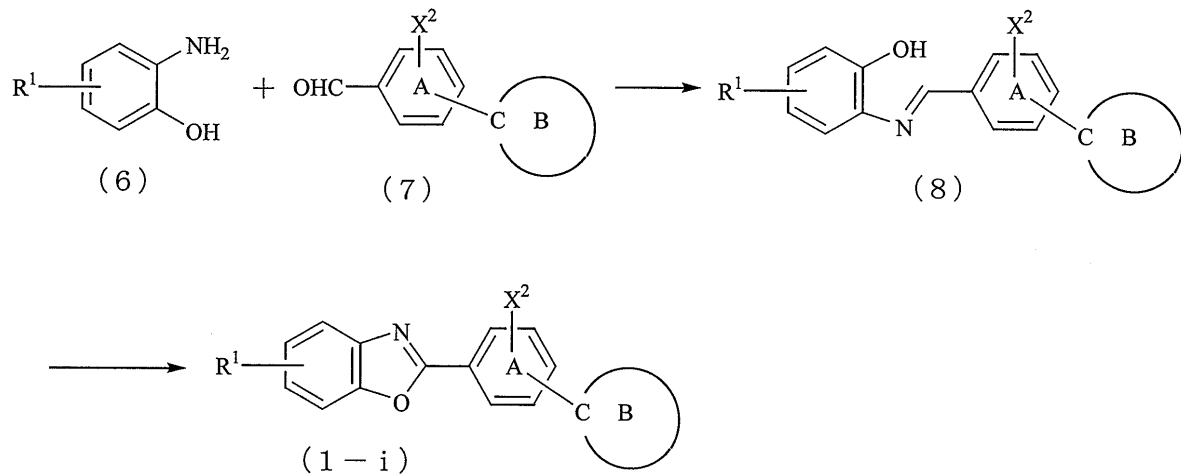
【0062】

芳香族アミン(4)と化合物(5)を反応させることにより化合物(1-h)が得られる。この反応は、通常、溶媒中で塩基の存在下において、室温あるいは加温下で行うが、化合物(5)の種類により、加熱還流下で反応を実施することで高収率に製造することができる。この反応で使用できる塩基としては、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、トリエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。溶媒としては、基質、生成物、又は試薬等と反応しない有機溶剤、例えば、エタノール、メタノール、エーテル、テトラヒドロフラン、アセトン、ベンゼン、トルエン等の各種溶媒を用いることができる。好ましくは、エタノール、メタノール及びアセトンを挙げることができる。

40

【0063】

【化7】



10

【0064】

(式中、 R^1 、 X^2 、Aを含む環、及びBを含む環は前記と同じ)

【0065】

化合物(6)とアルデヒド体(7)とを縮合させて化合物(8)を得、次いでこれにヨードベンゼンジアセテート、トリアセトキシマンガン等の縮合剤を反応させることにより化合物(1-i)が得られる。化合物(6)とアルデヒド体(7)との反応は、エタノール等のアルコール溶媒中で加熱すればよい。また、化合物(8)の閉環反応は、0~60

20

【0066】

上記反応式から明らかなように、前記一般式(2)で表わされる化合物は、本発明化合物(1)の製造中間体として有用である。

【0067】

前記反応において用いられるアルデヒド体(2-a)、化合物(5)、化合物(7)は、公知の化合物であるか、又は前記の X^1 の複素環の形成反応、又はBを含む環の形成反応に準じて製造することができる。例えば、プロモアセトフェノン化合物(5)は、アセトフェノン化合物より公知の方法(Synthesis, 1976, 194, 196; Org. Synth, 1943, I, 127)により製造することができる。これらの環構造のうち、ベンゾチアゾール構造及びベンゾオキサゾール構造の製造方法は、アルデヒド化合物に、アニリン化合物を反応させることにより製造することができる。通常、反応は溶媒中で行われ、室温ないし加温下で製造する。溶媒としてはジメチルスルホキシド等が使用でき、反応は160程度で行うのが好ましい。

30

【0068】

また、 X^1 、 X^2 及びBを含む環上の置換基は、常法により種々の変換方法で変換することができる。例えば、トリアルキルスズ基は、ハロゲン化体に、テトラ(トリフェニルホスフィン)パラジウム等の触媒の存在下にトリアルキルスズを反応させればよい。またトリアルキルスズ基から、ヨード体への変換は、ヨウ素を反応させればよい。

40

【0069】

上記の方法で製造された本発明化合物(1)は、遊離体あるいはその塩として単離、精製することができる。単離及び精製は、抽出、再結晶、各種クロマトグラフィー等の公知の化学操作を適用して行うことができる。

【0070】

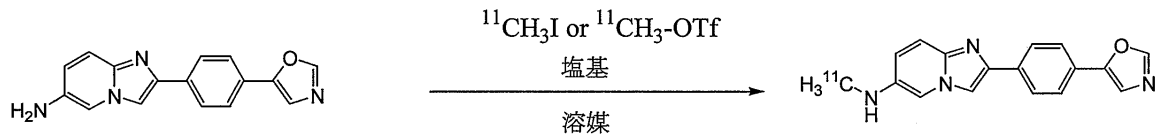
また、PET用の化合物であるC-11標識体は、例えば、次の如くして得られる。一般的にC-11標識反応には、サイクロトロンより得られる $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ を原料として生成される $[^{11}\text{C}]\text{ヨウ化メチル}$ 、 $[^{11}\text{C}]\text{メチルトリフレート}$ を用いたメチル化反応が用いられる。アミノ基、アミド基、水酸基、チオール基等を有する前駆体に対しメ

50

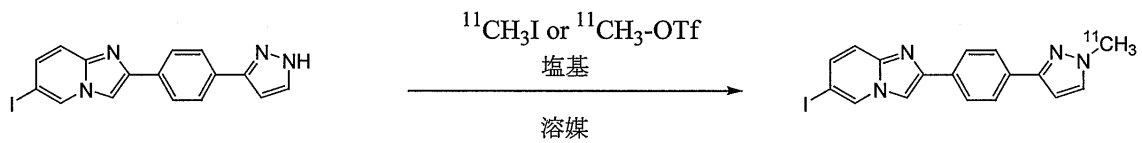
チル化反応を行うことにより、C - 11 標識体を得る事が出来る。また、Pd を触媒とした有機スズ化合物とのカップリング反応を用いて、C - 11 標識体を得る事も出来る。各方法による標識スキームの例を、下図に示す。

【 0 0 7 1 】

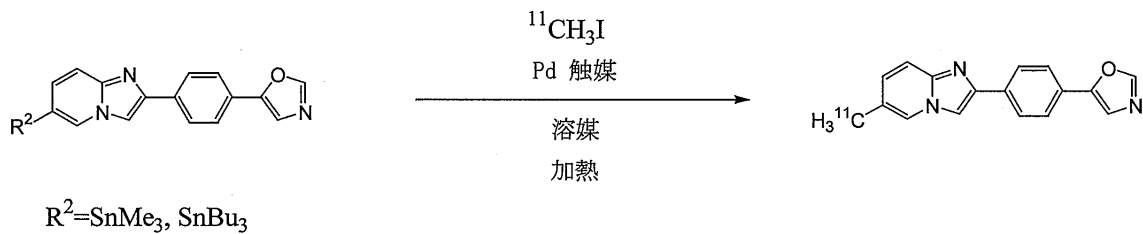
【 化 8 】



10



20



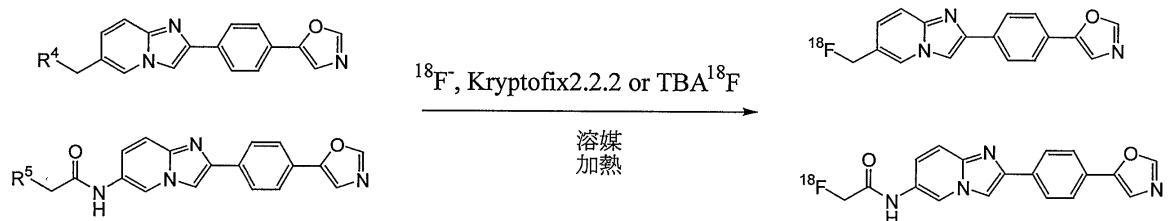
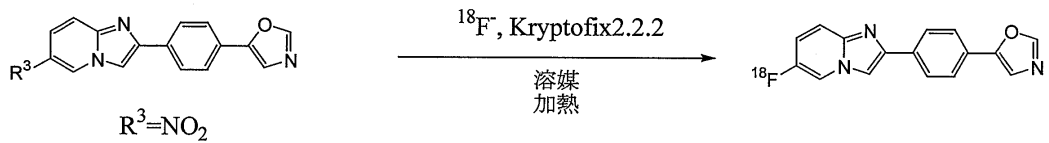
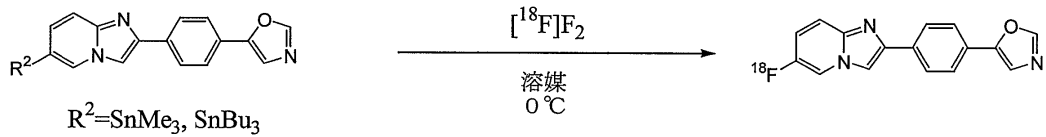
【 0 0 7 2 】

また、F - 18 標識法には、求電子置換反応である F_2 法、acetyl hypofluorite 法と、求核置換反応であるフッ素イオン法が用いられる。F₂ 法、acetyl hypofluorite 法は、キャリアーを含む [¹⁸F] F₂ を原料に用いるため、比放射能が低くなる傾向にある。フッ素イオン法では、無担体の [¹⁸F] F⁻ を原料に用いるため比放射能の高い標識体を得られる。両方法共に、適切な脱離基を持った前駆体を用いることにより、フッ素標識体を得ることが出来る。各方法による標識スキームの例を、下図に示す。

30

【 0 0 7 3 】

【化9】



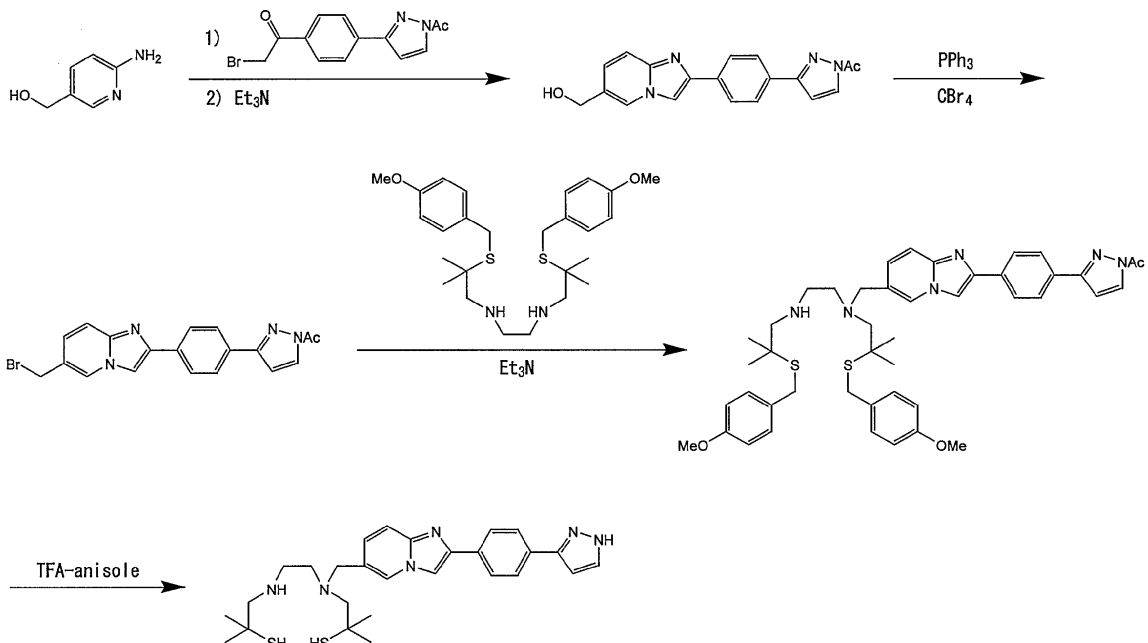
$R^4, R^5 = \text{Cl, Br, Tosyl-O-, Nosyl-O-, Tf-O-}$

【0074】

キレート形成基を有する本発明化合物(1)は、例えば、次の如くして得られる。次の反応式は、キレート形成基として前記の(J)を有する化合物を合成するための反応式である。

【0075】

【化10】



【0076】

より具体的には、(6-アミノ-3-ピリジル)メタノールと1-[4-(1-アセチル-1H-3-ピラゾリル)フェニル]-2-ブロモ-1-エタノンをジオキサンに溶解

10

20

30

40

50

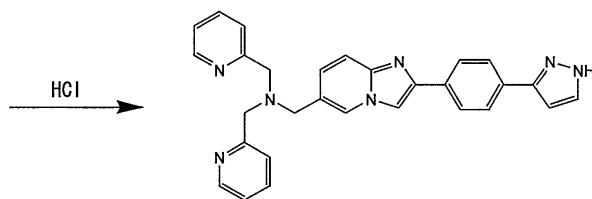
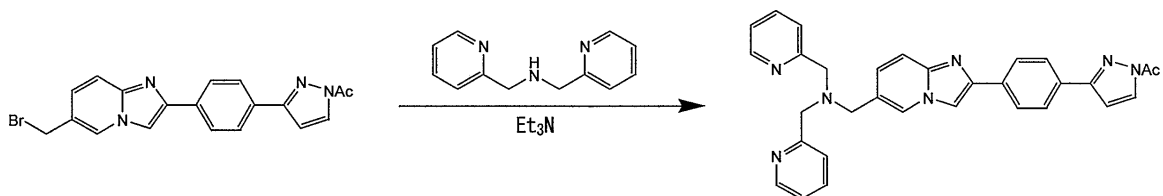
し、加熱還流する。放冷後、析出物をろ取して表記化合物の臭酸塩を得る。得られた固体をクロロホルムに懸濁し、トリエチルアミンを加え、室温で攪拌する。反応液を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、1 - (3 - {4 - [6 - (ヒドロキシメチル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル]フェニル} - 1H - 1 - ピラゾリル) - 1 - エタノンを得る。次に、1 - (3 - {4 - [6 - (ヒドロキシメチル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル]フェニル} - 1H - 1 - ピラゾリル) - 1 - エタノンと四臭化炭素のテトラヒドロフラン溶液に、トリフェニルフォスフィンを加える。室温で攪拌した後、クロロホルムで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、1 - (3 - {4 - [6 - (プロモメチル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル]フェニル} - 1H - 1 - ピラゾリル) - 1 - エタノンを得る。次に、1 - (3 - {4 - [6 - (プロモメチル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル]フェニル} - 1H - 1 - ピラゾリル) - 1 - エタノンとN1, N2 - ジ{2 - [(4 - メトキシベンジル)スルファニル] - 2 - メチルプロピル} - 1, 2 - エタンジアミンをアセトニトリルに溶解し、トリエチルアミンを加え、加熱還流する。放冷後、クロロホルムで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、1 - (3 - {4 - [6 - ({2 - [(4 - メトキシベンジル)スルファニル] - 2 - メチルプロピル}[2 - ({2 - [(4 - メトキシベンジル)スルファニル] - 2 - メチルプロピル}アミノ)エチル]アミノ}メチル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル]フェニル} - 1H - 1 - ピラゾリル) - 1 - エタノンを得る。次に、1 - (3 - {4 - [6 - ({2 - [(4 - メトキシベンジル)スルファニル] - 2 - メチルプロピル}[2 - ({2 - [(4 - メトキシベンジル)スルファニル] - 2 - メチルプロピル}アミノ)エチル]アミノ}メチル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル]フェニル} - 1H - 1 - ピラゾリル) - 1 - エタノンをトリフルオロ酢酸に溶解し、加熱還流する。放冷後、減圧濃縮して得られる残渣に水を加え、ジクロロメタンで洗浄する。水層を減圧濃縮することにより、2 - メチル - 1 - [{2 - [(2 - メチル - 2 - スルファニルプロピル)アミノ]エチル}({2 - [4 - (1H - 3 - ピラゾリル)フェニル]イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6 - イル}メチル)アミノ] - 2 - プロパンチオール ニトリフルオロ酢酸塩を得ることができる。

【0077】

次の反応式は、キレート形成基として前記の(F)を有する化合物を合成するための反応式である。

【0078】

【化11】



【0079】

10

20

30

40

50

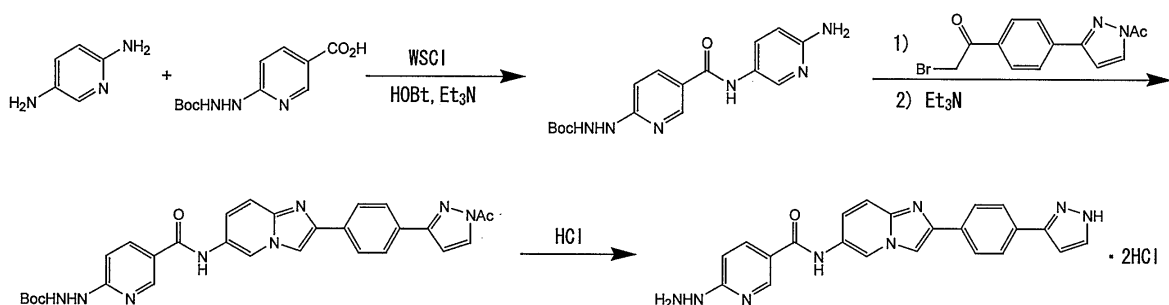
より具体的には、1 - (3 - { 4 - [6 - (プロモメチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] フェニル } - 1 H - 1 - ピラゾリル) - 1 - エタノンと 2 , 2' - ジピコリルアミンをアセトニトリルに溶解し、トリエチルアミンを加え、加熱還流する。放冷後、クロロホルムで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、1 - { 3 - [4 - (6 - { [ジ (2 - ピリジルメチル) アミノ] メチル } イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) フェニル] - 1 H - 1 - ピラゾリル } - 1 - エタノンを得る。次に、1 - { 3 - [4 - (6 - { [ジ (2 - ピリジルメチル) アミノ] メチル } イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) フェニル] - 1 H - 1 - ピラゾリル } - 1 - エタノンをエタノールに溶解し、3 N 塩酸を加えて加熱還流する。放冷後、水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性としたのち、クロロホルムで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、N , N - ジ (2 - ピリジルメチル) - { 2 - [4 - (1 H - 3 - ピラゾリル) フェニル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル } メタンアミンを得ることができる。

【 0 0 8 0 】

次の反応式は、キレート形成基として前記の (D) 及び (E) を有する化合物を合成するための反応式である。

【 0 0 8 1 】

【 化 1 2 】



【 0 0 8 2 】

より具体的には、2 , 5 - ジアミノピリジンと 6 - [2 - (tert - ブトキシカルボニル) ヒドラジノ] ニコチン酸、及び 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールを N , N - ジメチルホルムアミドに溶解し、トリエチルアミン、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩を加え、室温で攪拌する。反応溶液に水を加え、ジクロロメタンで抽出後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、tert - ブチル 2 - (5 - { [(6 - アミノ - 3 - ピリジル) アミノ] カルボニル } - 2 - ピリジル) - 1 - ヒドラジノカルボシキレートを得る。次に、tert - ブチル 2 - (5 - { [(6 - アミノ - 3 - ピリジル) アミノ] カルボニル } - 2 - ピリジル) - 1 - ヒドラジノカルボシキレートと 1 - [4 - (1 - アセチル - 1 H - 3 - ピラゾリル) フェニル] - 2 - プロモ - 1 - エタノンをジオキサソランに溶解し、加熱還流する。放冷後、析出物をろ取して臭酸塩を得る。得られた固体をクロロホルムに懸濁し、トリエチルアミンを加え、室温で攪拌する。反応液を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、tert - ブチル 2 - { 5 - [({ 2 - [4 - (1 - アセチル - 1 H - 3 - ピラゾリル) フェニル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル } アミノ) カルボニル] - 2 - ピリジル } - 1 - ヒドラジノカルボシキレートを得る。次に、tert - ブチル 2 - { 5 - [({ 2 - [4 - (1 - アセチル - 1 H - 3 - ピラゾリル) フェニル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル } アミノ) カルボニル] - 2 - ピリジル } - 1 - ヒドラジノカルボシキレートをエタノールに溶解し、3 N 塩酸を加え、加熱還流する。析出する固体をろ取して N 3 - { 2 - [4 - (1 H - 3 - ピラゾリル) フェニル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル } - 6 - ヒド

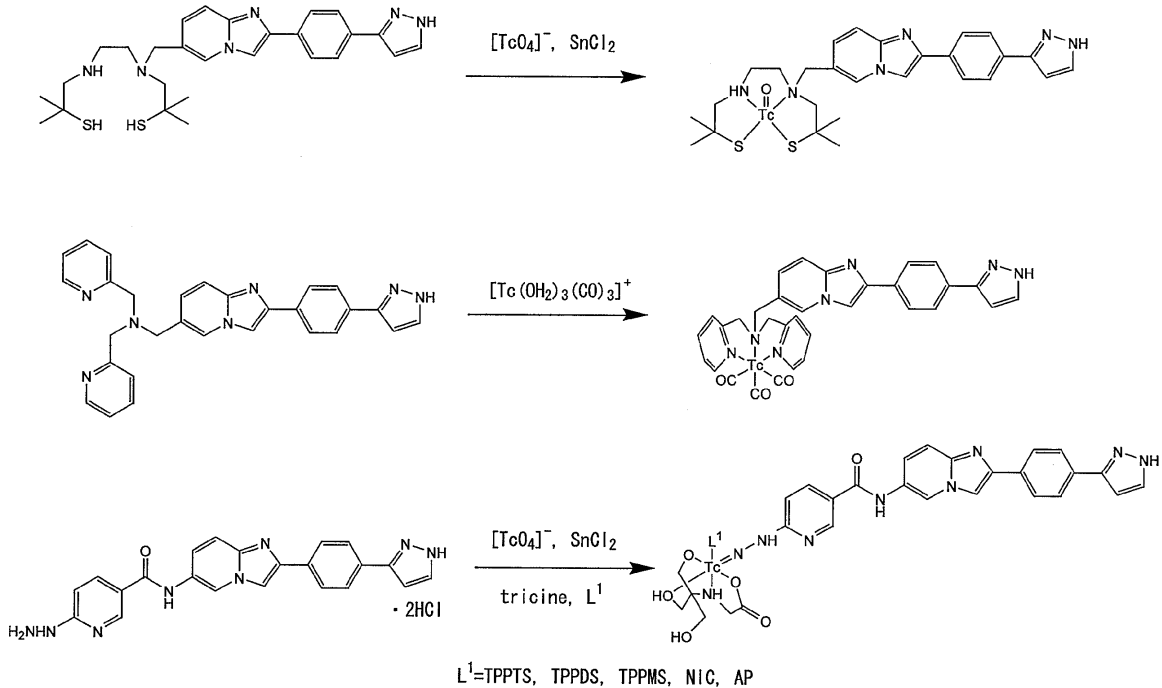
ラジノニコチンアミド 二塩酸塩を得ることができる。

【 0 0 8 3 】

キレート形成基を有する本発明化合物 (1) のキレート標識方法は、例えば、次の如くして行なわれる。一般的に Tc - 9 9 m 標識反応には、過テクネチウム酸ナトリウムを原料とし、配位子化合物との混合溶液を還元剤の共存下、反応させるなどの方法により実施できる。また、原料の過テクネチウム酸ナトリウムから還元したテクネチウム中間体化合物に対し、配位子交換反応を行なうことにより Tc - 9 9 m 標識体を得ることができる。各方法による標識スキームの例を下式に示す。

【 0 0 8 4 】

【 化 1 3 】



10

20

30

【 0 0 8 5 】

本発明化合物 (1) は、血液脳関門を通過し、脳内に入り込む性質を有し、かつアミロイド凝集物又は沈着物に対して強い結合親和性を有する。更に代謝安定性が高く、かつ脳内に代謝物が存在しないことから、脳内のアミロイド凝集物及び沈着物の特異的画像化用の化合物として有用である。すなわち、本発明化合物 (1) は、イメージング剤、特にアミロイドイメージング剤として有用である。従って、本発明化合物 (1) の標識体を用いれば、アミロイドの凝集及び/又は沈着が起因する疾患の画像診断が可能となり、アミロイドーシス、例えばアルツハイマー病、ダウン症候群、クロイツフェルト・ヤコブ病、I I 型糖尿病、透析アミロイドーシス、A A アミロイドーシス、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群、マックス・ウエルズ症候群、限局性心房性アミロイド、甲状腺髄様癌、皮膚アミロイドーシス、限局性結節性アミロイドーシス、A L アミロイドーシス、A H アミロイドーシス、家族性アミロイドポリニューロパチー、老人性全身性アミロイドーシス、脳血管アミロイドーシス、家族性地中海熱、パーキンソン病、タウオパチー、A L S 又は C A G リピート病の早期診断が可能となる。

40

また、本発明化合物 (1) は、アミロイドの凝集及び/又は沈着を阻害する作用を有することから、これらが起因する疾患、すなわちアミロイドーシス、例えばアルツハイマー病、ダウン症候群、クロイツフェルト・ヤコブ病、I I 型糖尿病、透析アミロイドーシス、A A アミロイドーシス、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群、マックス・ウエルズ症候群、限局性心房性アミロイド、甲状腺髄様癌、皮膚アミロイドーシス、限局性結節性アミロイドーシス、A L アミロイドーシス、A H アミロイドーシス、家族性

50

アミロイドポリニューロパチー、老人性全身性アミロイドーシス、脳血管アミロイドーシス、家族性地中海熱、パーキンソン病、タウオパチー、ALS又はCAGリピート病の予防及び/又は治療薬として有用である。更に、これらの疾患の予防及び/又は治療薬のスクリーニングツールとして有用である。

【0086】

本発明化合物(1)を診断薬として用いる場合、局所又は全身性でも良く、静脈内、動脈内、髄腔内などに投与することができ、用途や対象とする疾病に見合った剤形を選択すればよい。化合物(1)の標識化合物を検出可能量投与し、該標識化合物がアミロイド沈着物と結合するのに十分な時間を取り(例えば30分から48時間)、アミロイド沈着物と結合した標識化合物を検出することによりアミロイド沈着物が画像化できる。この際、アミロイド沈着物と結合した標識化合物は、対象疾患に合わせ生体領域を、検出に適した画像化装置(MRS/MRI、SPECT、プランナーシンチレーション画像、PETなど)によって検出する。診断プロトコールは対象とする疾病や患者、検出装置に見合った条件に依存する。

10

投与時の非水性溶媒の例は、プロピレングリコール、植物油、及び注射用有機エステルである。水性溶媒としては水、アルコール溶液水溶液、生理食塩液などが挙げられる。

【0087】

本発明化合物(1)を医薬として用いる場合、これらは経口又は非経口的に投与することができ、用途や対象とする疾病に見合った剤形を選択すればよい。経口的に投与する剤形としては、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、内服液剤等を挙げることができ、非経口的に投与する剤形としては、注射剤、点眼剤、坐剤、懸濁剤、軟膏剤、パップ剤、リニメント剤、ローション剤、エアゾール剤、プラスター剤等を挙げることができる。これらの剤形への製剤化は、本発明化合物(1)の効果を損なわない範囲で、賦形剤、結合剤、崩壊剤、流動化剤、懸濁化剤、保湿剤、溶解補助剤等の製剤添加物を適宜用いて行なえばよい。

20

【0088】

本発明化合物(1)の投与量は、疾患の種類及び程度、投与方法、投与する化合物ならびに患者の年齢、性別及び体重によって、適宜決定すればよい。例えば、経口投与の場合、成人一日あたり、約0.1mg~約1000mgを挙げることができる。投与時期としては、食前、食間、食後、就寝前等を挙げることができ、投与は、1~数回に分割してもよい。また、放射線放出核種で標識されている本発明化合物(1)の場合、更にSPECTあるいはPET装置等の放射線イメージング装置の測定条件並びに患者の被曝も考慮して、適宜決定すればよい。例えば、放射能として、37~37GBq、好ましくは、111~740MBqである。

30

【0089】

本発明化合物(1)を用いてアミロイドの凝集及び/又は沈着に起因する疾患の予防及び/又は治療薬をスクリーニングするには、インビトロ又はインビボにおいて、被検体とアミロイドとの結合性を、本発明化合物(1)を用いて検出すればよい。例えば、インビトロの場合には、(i)被検体とアミロイド(例えばアミロイド凝集体)を接触させた後、本発明化合物(1)を用いて、被検体とアミロイドとの結合性を検出する方法、(ii)被検体とアミロイドを接触させた後、本発明化合物(1)を用いて、アミロイドの凝集及び/又は沈着の程度を測定する方法などにより行われる。

40

【0090】

インビボの場合には、例えば、アミロイドが形成した動物(ヒトおよび非ヒト動物)に被検体を投与した後、本発明化合物(1)を用いて、アミロイドの凝集及び/又は沈着の程度を測定すればよい。

【0091】

本発明化合物(1)を用いることにより、被検体がアミロイド等との結合を阻害することがわかれば、当該被検体はアミロイド蛋白に起因するアミロイド関連疾患(アミロイドーシス)の予防及び/又は治療薬として有用であることがわかる。

50

【実施例】

【0092】

次に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明は何らこれに限定されるものではない。

【0093】

参考例 1

4 - (6 - ヨードイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) ベンゾニトリル (1)
2 - アミノ - 5 - ヨードピリジン (1 . 0 g) と 2 - ブロモ - 4 ' - シアノアセトフェノン (1 . 0 2 g) をエタノール (3 0 m L) に溶解し、炭酸水素ナトリウム (3 8 2 m g) を加え、16 時間還流した。反応溶液に水 1 0 m L を加え放冷後、析出物を濾取し乾燥することで標題化合物 (1 . 2 7 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 7 . 5 4 (1 H , d , J = 9 . 5 H z) , 7 . 6 2 (1 H , d d , J = 1 . 2 , 9 . 3 H z) , 7 . 9 4 (2 H , d , J = 8 . 3 H z) , 8 . 1 4 (2 H , d , J = 8 . 5 H z) , 8 . 5 6 (1 H , s) , 9 . 0 2 (1 H , s) .

E I - M S m / z : 3 4 5 (M) ⁺ .

【0094】

参考例 2

4 - (6 - ヨードイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) ベンズアルデヒド (2)
4 - (6 - ヨードイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) ベンゾニトリル (1 . 2 7 g) をテトラヒドロフラン (1 5 m L) とジクロロメタン (1 5 m L) に加え、氷冷中で攪拌した。この反応液にジイソブチル水素化アルミニウム (7 . 8 m L) を滴下し、同温にて 1 5 分攪拌後、室温にて 4 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 m L) を滴下後、室温にて 1 時間攪拌し、硫酸マグネシウム、ジエチルエーテルを加えて更に 1 時間攪拌した。溶媒を留去し残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 9 5 : 5) にて精製、減圧濃縮し標題化合物 (1 . 0 3 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 7 . 4 7 (2 H , d , J = 1 . 2 H z) , 7 . 9 8 (2 H , d , J = 8 . 3 H z) , 8 . 1 8 (2 H , d , J = 8 . 3 H z) , 8 . 4 9 (1 H , s) , 8 . 9 5 (1 H , t , J = 1 . 2 H z) , 1 0 . 0 2 (1 H , s) .

【0095】

実施例 1

5 - [4 - (6 - ヨードイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) フェニル] - 1 , 3 - オキサゾール (3)

4 - (6 - ヨードイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) ベンズアルデヒド (6 4 7 m g) 及び p - トルエンシルホニルメチルイソシアニド (4 5 4 m g) をメタノール (1 0 m L) に溶解し、室温にて炭酸カリウム (3 2 1 m g) を加え 1 3 時間還流した。析出物を濾取し乾燥することで標題化合物 (3 3 0 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 7 . 4 5 (2 H , d , J = 1 . 2 H z) , 7 . 7 4 (1 H , s) , 7 . 8 1 (2 H , d , J = 8 . 5 H z) , 8 . 0 6 (2 H , d , J = 8 . 5 H z) , 8 . 3 9 (1 H , s) , 8 . 4 7 (1 H , s) , 8 . 9 2 (1 H , t , J = 1 . 2 H z) .

E I - M S m / z : 3 8 7 (M) ⁺ .

【0096】

参考例 3

4 - (6 - ヨードイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 1 - ベンゼンカルボチオアミド (6)

4 - (6 - ヨードイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) ベンゾニトリル (3 4 5 m g) とチオアセタミド (1 5 0 m g) を飽和塩化水素ジメチルホルムアミド溶液 (5

10

20

30

40

50

mL)に加え80℃で4時間加熱した。溶媒を留去して得られる残渣物に飽和炭酸水素ナトリウムを加え、濾取して乾燥することで標題化合物(269mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 7.45 (2H, d, $J = 1.0$ Hz), 7.98 (4H, s), 8.41 (1H, s), 8.92 (1H, s), 9.52 (1H, s), 9.86 (1H, s).

FAB-MS m/z : 380 (M+H)⁺.

【0097】

実施例2

2-[4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル]-1,3-チアゾール(7)

4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-1-ベンゼンカルボチオアミド(249mg)をエタノール(10mL)に溶解し、トリエチルアミン(91 μ L)とクロロアセトアルデヒド(155 μ L)を加え、18時間還流した。反応液に水を加え、ジクロロメタン-メタノールにて抽出後、溶媒を留去し残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=100:5)にて精製、減圧濃縮し標題化合物(103mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 7.45 (2H, s), 7.80 (1H, dd, $J = 0.7, 3.2$ Hz), 7.94 (1H, dd, $J = 0.7, 3.2$ Hz), 8.02 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.08 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.41 (1H, s), 8.93 (1H, d, $J = 1.0$ Hz).

EI-MS m/z : 403 (M)⁺.

【0098】

参考例4

1-[4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル]-1-エタノール(8)

4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)ベンズアルデヒド(820mg)をテトラヒドロフラン(25mL)に溶解し氷冷中で攪拌した。この反応液にメチルマグネシウムブロマイド(787mL)を滴下し、氷冷中で15分攪拌後、室温にて5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(25mL)を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタン+メタノールにて抽出後、溶媒を留去し残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=97:3)にて精製、減圧濃縮し標題化合物(579mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) : 1.53 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 4.93 (1H, q, $J = 6.5$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 1.7, 9.4$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.44 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.89 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.37 (1H, s).

【0099】

参考例5

1-[4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル]-1-エタノール(9)

1-[4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル]-1-エタノール(579mg)のクロロホルム溶液(50mL)に二酸化マンガン(691mg)を加え、8時間還流した。反応液をセライト濾過し、母液を濃縮して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=95:5)にて精製、減圧濃縮し標題化合物(371mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 2.60 (3H, s), 7.46 (2H, s), 8.03 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.09 (2H, $J = 8.3$ Hz), 8.46 (1H, s), 8.93 (1H, s).

EI-MS m/z : 362 (M)⁺.

【0100】

10

20

30

40

50

参考例 6

(E)-3-(ジメチルアミノ)-1-[4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オン(10)

1-[4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル]-1-エタノン(495mg)のジメチルホルムアミド溶液(50mL)にN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(363 μ L)を滴下し、150 $^{\circ}$ Cで16時間加熱した。反応液を濃縮し残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=97:3)にて精製、減圧濃縮し標題化合物(274mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 2.97(3H, br), 3.16(3H, br), 5.77(1H, d, $J=12.4\text{Hz}$), 7.35(1H, dd, $J=1.5, 10.9\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.83(1H, d, $J=12.4\text{Hz}$), 7.86(1H, s), 7.98(4H, d, $J=0.5\text{Hz}$), 8.40(1H, s).

【0101】

実施例 3

6-ヨード-2-[4-(1H-3-ピラゾリル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(11)

(E)-3-(ジメチルアミノ)-1-[4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オン(344mg)のエタノール溶液(30mL)にヒドラジン1水和物(100 μ L)を加え、3時間還流した。反応液を放冷し、析出物を濾取し乾燥することで標題化合物(290mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 6.75(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.44(2H, t, $J=9.8\text{Hz}$), 7.79(1H, br), 7.87(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.98(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.34(1H, s), 8.91(1H, s), 12.90(1H, br).

EI-MS m/z : 386(M) $^+$.

【0102】

参考例 7

2-プロモ-1-[4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル]-1-エタノン(14)

1-[4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル]-1-エタノン(464mg)にジクロロメタン(9mL)とトリエチルアミン(355 μ L)を加え氷冷中で攪拌した。この反応液にプロモトリメチルシラン(379 μ L)を滴下し、室温で22時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、濃縮残渣をテトラヒドロフラン(7mL)に溶解し、N-プロモこはく酸イミド(228mg)を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=98:2)にて精製、減圧濃縮し標題化合物(441mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 4.95(2H, s), 7.47(2H, s), 8.07(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.12(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.49(1H, s), 8.94(1H, s).

EI-MS m/z : 442(M+H) $^+$.

【0103】

実施例 4

2-[4-(1H-4-イミダゾリル)フェニル]-6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン(15)

2-プロモ-1-[4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル]-1-エタノン(100mg)のホルムアミド溶液(2mL)を190 $^{\circ}$ Cで1時間加熱した。室温まで放冷後、反応液に水と2規定水酸化ナトリウム溶液を加え、ジクロロメタン+メタノールにて抽出後、溶媒を留去し残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラ

10

20

30

40

50

フィー（ジクロロメタン：メタノール = 9 : 1）にて精製、減圧濃縮し標題化合物（81 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 7.42 (2H, s), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.85 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.92 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.30 (1H, s), 8.90 (1H, s), 12.18 (1H, br).

EI-MS m/z : 386 (M) $^+$.

【0104】

参考例 8

N-ヒドロキシ-4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)ベンズアミジン(16) 10

4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)ベンゾニトリル(345 mg)のメタノール溶液(10 mL)にヒドロキシルアミン塩酸塩(208 mg)と炭酸カリウム(415 mg)を加え、14時間還流した。放冷後、結晶を濾過し、水で洗浄し、乾燥することで標題化合物(279 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 5.82 (2H, s), 7.43 (2H, s), 7.74 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.94 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.34 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.65 (1H, s).

EI-MS m/z : 378 (M) $^+$.

【0105】 20

実施例 5

3-[4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)]-1,2,4-オキサジアゾール(17)

N-ヒドロキシ-4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)ベンズアミジン(265 mg)をトリメチルオルトホルメート(2.3 mL)に加え、18時間還流した。放冷後、溶媒を減圧濃縮し、ジクロロメタン-メタノール溶液を加え、析出物を濾過した。析出物を乾燥することで標題化合物(217 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 7.46 (2H, s), 8.11 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.16 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.44 (1H, s), 8.94 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 9.71 (1H, d, $J = 0.5$ Hz) 30

EI-MS m/z : 388 (M) $^+$.

【0106】

実施例 6

6-ヨード-2-[4-(1H-1,2,3,4-テトラアゾール-5-イル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(19)

4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)ベンゾニトリル(104 mg)のトルエン溶液(1 mL)にトリメチルアルミニウム(150 μL)とアジドトリメチルシラン(42 μL)を加え、80 で2時間加熱した。室温まで放冷後、6規定塩酸溶液を加えた。析出物を濾取し乾燥することで標題化合物(17 mg)を得た。 40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 7.55 - 7.68 (2H, m), 8.18 (4H, q, $J = 8.3$ Hz), 8.54 (1H, s), 9.05 (1H, s)

【0107】

実施例 7

5-[4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル]イソオキサゾール(20)

(E)-3-(ジメチルアミノ)-1-[4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オン(104 mg)のエタノール溶液(5 mL)にヒドロキシルアミン塩酸塩(53 mg)を加え、2時間還流した。溶媒を留 50

去して得られる残渣物をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール = 97：3）にて精製し標題化合物（24 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 7.09 (1H, dd, $J = 0.7$, 2.0 Hz), 7.47 (2H, s), 7.97 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.21 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.45 (1H, s), 8.68 (1H, dd, $J = 1.0$, 2.0 Hz), 8.94 (1H, d, $J = 1.0$ Hz).

EI-MS m/z : 387 (M) $^+$.

【0108】

参考例 9

1 - [4 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 - エタノン (2 1) 10

4 - アセチルベンズアルデヒド (2 . 9 6 g) 及び p - トルエンシルホニルメチルイソシアネート (4 . 6 9 g) をメタノール (2 0 0 mL) に溶解し、炭酸カリウム (3 . 3 2 g) を加えて室温で一晩攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出後、溶媒を留去し残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール = 100：1）にて精製、減圧濃縮し標題化合物 (3 . 1 4 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) : 2.63 (3H, s), 7.49 (1H, s), 7.75 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.97 (1H, s), 8.02 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

【0109】

参考例 10

2 - プロモ - 1 - [4 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 - エタノン (2 2) 20

1 - [4 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 - エタノン (2 . 8 1 g) 及びトリエチルアミン (6 . 2 7 mL) をジクロロメタン (1 0 0 mL) に溶解し、氷冷下、プロモトリメチルシラン (3 . 9 6 mL) を滴下し、アルゴンガス雰囲気下、室温で一晩攪拌した。反応溶液を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる褐色油状物を、テトラヒドロフラン (1 0 0 mL) に溶解した。これに N - プロモこはく酸イミド (2 . 6 7 g) を加えて、室温で30分間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出後、溶媒を留去し残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン）にて精製、減圧濃縮して得られる固体を n - ヘキサン 30

でろ取することにより、標題化合物 (3 . 3 5 g) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) : 4.45 (2H, s), 7.52 (1H, s), 7.78 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.99 (1H, s), 8.06 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

【0110】

参考例 11

5 - [4 - (6 - プロモイミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 1 , 3 - オキサゾール (2 3)

2 - アミノ - 5 - プロモピリミジン (3 4 8 mg) 及び 2 - プロモ - 1 - [4 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 - エタノン (5 3 2 mg) を 1 , 4 - ジオキサ 40

ン (2 0 mL) に懸濁し、一晩加熱還流した。反応溶液を冷却することなく素早く取し、熱 1 , 4 - ジオキサで洗浄して乾燥することにより、標題化合物 (5 8 7 mg) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 7.80 (1H, s), 7.88 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.13 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.50 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.77 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 9.47 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

EI-MS m/z : 340 (M) $^+$.

【0111】

参考例 12

50

5 - { 4 - [6 - (1 , 1 , 1 - トリブチルスタンニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 1 , 3 - オキサゾール (2 4)

5 - [4 - (6 - プロモイミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 1 , 3 - オキサゾール (1 7 1 m g) を N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 m L) に懸濁し、トリエチルアミン (1 3 9 μ L)、ピストリブチルスズ (5 0 5 μ L) 及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (触媒量) を加え、アルゴンガス雰囲気下、1 2 0 で一晩攪拌した。反応溶液をメタノール (2 0 m L) で希釈後、セライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣物をフラッシュクロマトグラフィーに付し、n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して淡黄色油状物を得た。これを更に NH - シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) にて精製、減圧濃縮することにより、標題化合物 (9 2 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 0 . 9 1 (9 H , t , J = 7 . 3 H z) , 1 . 1 6 - 1 . 2 0 (6 H , m) , 1 . 3 6 (6 H , q , J = 7 . 3 H z) , 1 . 5 4 - 1 . 6 1 (6 H , m) , 7 . 4 0 (1 H , s) , 7 . 7 4 (2 H , d , J = 8 . 3 H z) , 7 . 8 2 (1 H , s) , 7 . 9 3 (1 H , s) , 8 . 1 1 (2 H , d , J = 8 . 3 H z) , 8 . 2 9 (1 H , d , J = 1 . 5 H z) , 8 . 4 9 (1 H , d , J = 1 . 5 H z)

E I - M S m / z : 5 5 2 (M) ⁺ .

H R - E I - M S m / z : 5 5 2 . 1 9 2 2 (c a l c d . f o r C _{2 7} H _{3 6} N ₄ O S n ; 5 5 2 . 1 9 1 6) .

【 0 1 1 2 】

実施例 8

5 - [4 - (6 - ヨードイミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 1 , 3 - オキサゾール (2 5)

5 - { 4 - [6 - (1 , 1 , 1 - トリブチルスタンニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 1 , 3 - オキサゾール (7 7 m g) をテトラヒドロフラン (2 m L) に溶解し、ヨウ素 (3 6 m g) のテトラヒドロフラン (3 6 0 μ L) 溶液を加え、室温で 5 分間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られる固体をろ取し、エタノールで洗浄することにより、標題化合物 (4 0 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 7 . 7 6 (1 H , s) , 7 . 8 3 (2 H , d , J = 8 . 3 H z) , 8 . 1 1 (2 H , d , J = 8 . 3 H z) , 8 . 3 4 (1 H , s) , 8 . 4 7 (1 H , s) , 8 . 6 2 (1 H , d , J = 2 . 2 H z) , 9 . 3 3 (1 H , d , J = 2 . 2 H z) .

E I - M S m / z : 3 8 8 (M) ⁺ .

H R - E I - M S m / z : 3 8 7 . 9 8 3 9 (c a l c d . f o r C _{1 5} H ₉ N ₄ O I ; 3 8 7 . 9 8 2 1) .

【 0 1 1 3 】

参考例 1 3

4 - (6 - プロモイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) ベンゾニトリル (2 6)

2 - アミノ - 5 - プロモピリジン (6 9 2 m g) と 2 - プロモ - 4 ' - シアノアセトフェノン (4 5 0 m g) を用いて参考例 1 と同様の操作を行い、標題化合物 (5 0 0 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 7 . 4 6 (1 H , d d , J = 1 . 7 , 9 . 5 H z) , 7 . 6 3 (1 H , d , J = 9 . 8 H z) , 7 . 9 1 (2 H , d , J = 8 . 3 H z) , 8 . 1 5 (2 H , d , J = 8 . 3 H z) , 8 . 5 6 (1 H , s) , 8 . 9 4 (1 H , d , J = 1 . 0 H z) .

【 0 1 1 4 】

参考例 1 4

4 - (6 - プロモイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) ベンズアルデヒド (2 7)

10

20

30

40

50

4 - (6 - プロモイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) ベンゾニトリル (5 0 0 m g) を用いて参考例 2 と同様の操作を行い、標題化合物 (2 6 0 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) : 7 . 4 1 (1 H , d d , J = 1 . 5 , 9 . 5 H z) , 7 . 6 1 (1 H , d , J = 9 . 5 H z) , 7 . 9 8 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) , 8 . 1 9 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) , 8 . 5 3 (1 H , s) , 8 . 9 2 (1 H , t , J = 1 . 0 H z) , 1 0 . 0 2 (1 H , s) .

【 0 1 1 5 】

実施例 9

5 - [4 - (6 - プロモイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) フェニル] - 1 , 3 - オキサゾール (2 8)

10

4 - (6 - プロモイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) ベンズアルデヒド (2 5 5 m g) 及び p - トルエンスルホニルメチルイソシアニド (1 9 8 m g) を用いて実施例 1 と同様の操作を行い標題化合物 (2 2 7 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) : 7 . 3 8 (1 H , d d , J = 2 . 0 , 9 . 5 H z) , 7 . 5 8 (1 H , d d , J = 0 . 7 , 9 . 5 H z) , 7 . 7 4 (1 H , s) , 7 . 8 1 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) , 8 . 0 7 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) , 8 . 4 3 (1 H , s) , 8 . 4 7 (1 H , s) , 8 . 8 9 (1 H , t , J = 0 . 7 H z) .

E I - M S m / z : 3 4 1 (M + H) $^+$.

【 0 1 1 6 】

20

実施例 1 0

5 - [4 - (6 - クロロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) フェニル] - 1 , 3 - オキサゾール (2 9)

2 - アミノ - 5 - クロロピリジン (4 9 m g) と参考例 1 0 で得られた 2 - ブロモ - 1 - [4 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 - エタノン (1 0 0 m g) を用いて参考例 1 と同様の操作を行い、標題化合物 (3 0 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) : 7 . 3 2 (1 H , d , J = 9 . 5 H z) , 7 . 6 5 (1 H , d , J = 9 . 5 H z) , 7 . 7 5 (1 H , s) , 7 . 8 2 (2 H , d , J = 8 . 3 H z) , 8 . 0 8 (2 H , d , J = 8 . 3 H z) , 8 . 4 5 (1 H , s) , 8 . 4 8 (1 H , s) , 8 . 8 4 (1 H , s) .

30

E I - M S m / z : 2 9 5 M $^+$.

【 0 1 1 7 】

実施例 1 1

5 - [4 - (6 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) フェニル] - 1 , 3 - オキサゾール (3 0)

2 - アミノ - 5 - メチルピリジン (5 4 m g) と参考例 1 0 で得られた 2 - ブロモ - 1 - [4 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 - エタノン (1 3 3 m g) を用いて参考例 1 と同様の操作を行い、標題化合物 (6 0 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) : 2 . 2 9 (3 H , s) , 7 . 1 3 (1 H , d , J = 9 . 3 H z) , 7 . 5 0 (1 H , d , J = 9 . 3 H z) , 7 . 7 3 (1 H , s) , 7 . 7 9 (2 H , d , J = 8 . 3 H z) , 8 . 0 6 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) , 8 . 3 3 (1 H , s) , 8 . 3 8 (1 H , s) , 8 . 4 7 (1 H , s) .

40

E I - M S m / z : 2 7 5 (M) $^+$.

【 0 1 1 8 】

参考例 1 5

5 - { 4 - [3 - フルオロ - 6 - (1 , 1 , 1 - トリブチルスタニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] フェニル } 1 , 3 - オキサゾール (3 1)

アルゴン気流下、水素化ナトリウム (1 8 m g) の無水テトラヒドロフラン溶液 (1 0 m L) に実施例 9 で得られた 5 - [4 - (6 - プロモイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) フェニル] 1 , 3 - オキサゾール (1 0 0 m g) の無水テトラヒドロフラン溶

50

液 (30 mL) を加え、30 分室温で撹拌した。反応液に *Select fluor* (387 mg) の無水アセトニトリル溶液 (10 mL) を加え、3 時間室温で撹拌した。反応液に塩化アンモニウム飽和水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を留去し残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 98 : 2) にて精製、減圧濃縮し、淡黄色固体 (100 mg) を得た。得られた淡黄色固体 (100 mg) を用いて参考例 12 と同様の操作を行い、標題化合物 (26 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 0.90 - 0.92 (9H, m), 1.13 - 1.15 (6H, m), 1.32 - 1.39 (6H, m), 1.53 - 1.61 (6H, m), 7.16 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.41 (1H, s), 7.50 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.75 - 7.77 (3H, m), 7.94 (1H, s) , 8.09 (1H, d, $J = 8.5$ Hz) .

EI-MS m/z : 568 (M)⁺ .

【 0119 】

実施例 12

5 - [4 - (3 - フルオロ - 6 - ヨードイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) フェニル] 1 , 3 - オキサゾール (32)

5 - { 4 - [3 - フルオロ - 6 - (1 , 1 , 1 - トリブチルスタニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] フェニル } 1 , 3 - オキサゾール (26 mg) にヨウ素のクロロホルム溶液を退色しなくなるまで加え、1 時間撹拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム飽和水溶液を加えて、ジクロロメタンにて抽出した。溶媒を留去して得られた残渣物を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン : メタノール = 98 : 2 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標題化合物 (16 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 7.42 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 7.77 (1H, s), 7.87 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.02 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.49 (1H, s) , 8.67 (1H, s) .

EI-MS m/z : 405 (M)⁺ .

【 0120 】

参考例 16

N - (4 - プロモフェニル) チオウレア (33)

4 - プロモフェニルイソチオシアネート (21.4 g) をテトラヒドロフラン (50 mL) に溶解し、この溶液に濃アンモニア水 (28%) (13.7 mL) を滴下し、室温で 10 分間撹拌した。溶媒を減圧濃縮して得られる結晶を水でろ取り、エタノールから再結晶することにより標題化合物 (16.4 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$) : 7.43 (2H, dt, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 7.49 (2H, dt, $J = 2.4, 8.8$ Hz) .

FAB-MS m/z : 233 (M + H)⁺ .

【 0121 】

参考例 17

2 - アミノ - 6 - プロモベンゾチアゾール (34)

N - (4 - プロモフェニル) チオウレア (16.18 g) 及び酸化マグネシウム (1.41 g) のクロロベンゼン (100 mL) 溶液を 50 に加温し、塩化スルフリル (8.43 mL) のクロロベンゼン (9 mL) 溶液を 1 時間以上かけて滴下し、50 で一晩撹拌した。反応液を室温に戻したのち、水 (20 mL) を加え、濃アンモニア水で pH をおよそ 8 に調整し、析出物をろ取した。得られた固体を 90% エタノールから再結晶することにより、標題化合物 (7.95 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$) : 7.26 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 2.2, 8.5$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 2.2$ Hz) .

FAB-MS m/z : 231 (M + H)⁺ .

10

20

30

40

50

【0122】

参考例18

2 - アミノ - 5 - プロモベンゼンチオール (35)

水 (80 mL) に 0 で水酸化カリウム (39.6 g) を溶解し、これに 2 - アミノ - 6 - プロモベンゾチアゾール (6.87 g) を加えて、一晩加熱還流した。室温に戻したのち、5 N 酢酸水溶液で中和して析出する結晶をろ取した。ろ取した結晶を水で洗浄し、減圧加熱乾燥後、イソプロピルエーテルから再結晶することにより、標題化合物 (3.87 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 + D_2O) : 6.72 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz).

FAB-MS m/z : 204 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

10

【0123】

参考例19

4 - (1, 3 - オキサゾール - 5 - イル) 安息香酸メチル (36)

4 - ホルミル安息香酸メチル (4.92 g) 及び p - トルエンスルホニルメチルイソシアネート (7.03 g) を用いて実施例1と同様の操作を行い、標題化合物 (5.28 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 3.94 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.72 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.96 (1H, s), 8.09 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

20

【0124】

参考例20

[4 - (1, 3 - オキサゾール - 5 - イル) フェニル] メタノール (37)

4 - (1, 3 - オキサゾール - 5 - イル) 安息香酸メチル (1.02 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、氷冷下で水素化リチウムアルミニウムの 2.4 モル テトラヒドロフラン溶液 (2.08 mL) を滴下し、0 で30分間攪拌した。この溶液にフッ化水素 (840 mg) と水 (270 μL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液をろ過して、ろ液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) にて精製、減圧濃縮し、標題化合物 (321 mg) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 1.92 (1H, s), 4.73 (2H, s), 7.34 (1H, s), 7.43 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.65 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.91 (1H, s).

【0125】

参考例21

4 - (1, 3 - オキサゾール - 5 - イル) ベンズアルデヒド (38)

ピリジニウムクロクロメート (517 mg) 及びセライト (3 g) をジクロロメタン (20 mL) に懸濁し、[4 - (1, 3 - オキサゾール - 5 - イル) フェニル] メタノール (280 mg) のジクロロメタン (5 mL) 溶液を加えて、室温で一晩攪拌した。反応溶液をろ過して、ろ液を減圧濃縮して得られる残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) にて精製、濃縮し、標題化合物 (115 mg) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 7.53 (1H, s), 7.82 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.95 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.99 (1H, s), 10.03 (1H, s).

【0126】

参考例22

5 - [4 - (6 - プロモ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) フェニル] - 1, 3 - オキサゾール (39)

2 - アミノ - 5 - プロモベンゼンチオール (102 mg) 及び 4 - (1, 3 - オキサゾ

50

ール - 5 - イル) ベンズアルデヒド (87 mg) をジメチルスルホキシド (1 mL) に溶解し、160 で10分間攪拌した。反応溶液に水 (10 mL) を加えて析出物をろ取り、メタノールで洗浄することにより標題化合物 (105 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , DMSO - d_6) : 7.71 (1H , dd , $J = 2.0$, 8.5 Hz) , 7.88 (1H , s) , 7.93 (2H , d , $J = 8.3$ Hz) , 8.01 (1H , d , $J = 8.5$ Hz) , 8.16 (2H , d , $J = 8.3$ Hz) , 8.47 (1H , d , $J = 2.0$ Hz) , 8.54 (1H , s) .

EI - MS m/z : 356 ($M+H$)⁺ .

【 0127 】

参考例 23

5 - { 4 - [6 - (1 , 1 , 1 - トリブチルスタンニル) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル] フェニル } - 1 , 3 - オキサゾール (40)

5 - [4 - (6 - プロモ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) フェニル] - 1 , 3 - オキサゾール (71 mg) を用いて参考例 12 と同様の操作を行い、標題化合物 (40 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl₃) : 0.90 (9H , $J = 7.3$ Hz) , 1.11 - 1.15 (6H , m) , 1.35 (6H , q , $J = 7.3$ Hz) , 1.54 - 1.60 (6H , m) , 7.46 (1H , s) , 7.57 (1H , d , $J = 8.1$ Hz) , 7.76 (2H , dd , $J = 1.5$, 8.3 Hz) , 7.95 (1H , s) , 7.99 (1H , s) , 8.04 (1H , d , $J = 8.1$ Hz) , 8.15 (2H , d , $J = 8.3$ Hz) .

EI - MS m/z : 568 (M)⁺ .

HR - EI - MS m/z : 568.1589 (calcd. for C₂₈H₃₆N₂O₅Sn ; 568.1574) .

【 0128 】

実施例 13

5 - [4 - (6 - ヨード - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) フェニル] - 1 , 3 - オキサゾール (41)

5 - { 4 - [6 - (1 , 1 , 1 - トリブチルスタンニル) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル] フェニル } - 1 , 3 - オキサゾール (34.0 mg) を用いて実施例 8 と同様の操作を行い、標題化合物 (16.6 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , DMSO - d_6) : 7.85 - 7.86 (2H , m) , 7.89 (1H , s) , 7.92 (2H , d , $J = 8.5$ Hz) , 8.19 (2H , d , $J = 8.5$ Hz) , 8.54 (1H , s) , 8.61 - 8.62 (1H , m) .

EI - MS m/z : 404 (M)⁺ .

HR - EI - MS m/z : 403.9500 (calcd. for C₁₆H₉N₂O₅I ; 403.9480) .

【 0129 】

参考例 24

2 - アミノ - 4 - プロモベンゼンチオール (44)

原料として 3 - プロモフェニル イソチオシアネート (25.0 g) を用いて参考例 16 と同様の操作を行い、N - (3 - プロモフェニル) チオウレア (19.4 g) を無色結晶として得た。続いて参考例 17 同様の操作を行い、2 - アミノ - 5 - プロモベンゾチアゾール (1.21 g) を得た。続いて参考例 18 と同様の操作を行い、標題化合物 (227 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CD₃OD) : 6.67 (1H , d , $J = 7.8$ Hz) , 6.75 (1H , d , $J = 7.8$ Hz) , 6.95 (1H , d , $J = 7.8$ Hz) .

【 0130 】

実施例 14

5 - [4 - (5 - ヨード - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) フェニル] - 1 , 3 -

10

20

30

40

50

オキサゾール (47)

参考例 24 で得られた 2 - アミノ - 4 - プロモベンゼンチオール (143 mg) 及び参考例 21 で得られた 4 - (1, 3 - オキサゾール - 5 - イル) ベンズアルデヒド (121 mg) を用いて参考例 22 と同様の操作を行い、5 - [4 - (5 - プロモ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) フェニル] - 1, 3 - オキサゾール (156 mg) を得た。続いて参考例 12 と同様の操作を行い、5 - {4 - [5 - (1, 1, 1 - トリブチルスタンニル) - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル] フェニル} - 1, 3 - オキサゾール (94 mg) を得た。続いて実施例 8 と同様の操作を行い、標題化合物 (33.4 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 7.35 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.90 (1H, s), 7.93 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.22 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.54 (1H, s).

EI-MS m/z : 404 (M) $^+$.

HR-EI-MS m/z : 403.9500 (calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_5$; 403.9480).

【0131】

参考例 25

5 - (2 - プロモ - 4 - メチルフェニル) - 1, 3 - オキサゾール (50)

2 - プロモ - 4 - メチル安息香酸 (5.00 g) と N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.73 g) のジクロロメタン溶液 (100 mL) に 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (3.78 g) と 4 - ジメチルアミノピリジン (3.42 g) と N - エチル - N' - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (5.40 g) を加え、室温にて 13 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸を加え、ジクロロメタンにて抽出し溶媒を除去した。精製後、2 - プロモ - 4, N - ジメチル - N - メトキシベンズアミド (6.0 g) を得た。得られた 2 - プロモ - 4, N - ジメチル - N - メトキシベンズアミド (6.0 g) をアルゴン気流下、無水テトラヒドロフラン溶液 (50 mL) に溶解し、-78 にてジソブチル水素化アルミニウム (24.7 mL, 0.93 M ヘキサン溶液) を滴下し、同温にて 2 時間攪拌した。反応液にメタノール (5 mL) を滴下し、続いて塩酸アンモニウム飽和水溶液 (5 mL) を加えて室温にて 1 時間攪拌した。反応液に無水硫酸ナトリウムを加えて、更に 1 時間攪拌した。生じた沈殿物をセライトろ過にてろ去後、ろ液を精製し、2 - プロモ - 4 - メチルベンズアルデヒド (4.0 g) を得た。2 - プロモ - 4 - メチルベンズアルデヒド (4.0 g) を用いて参考例 9 と同様の操作を行い、標題化合物 (3.7 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 2.37 (3H, s), 7.20 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.51 (1H, s), 7.63 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.94 (1H, s).

EI-MS m/z : 238 (M) $^+$.

【0132】

参考例 26

3 - プロモ - 4 - (1, 3 - オキサゾール - 5 - イル) ベンズアルデヒド (54)

5 - (2 - プロモ - 4 - メチルフェニル) - 1, 3 - オキサゾール (2.6 g) の四塩化炭素溶液 (100 mL) に N - プロモコハク酸イミド (2.36 g) と 2, 2' - アゾビス (2 - メチルプロピオンニトリル) (164 mg) を加えて、2.5 時間加熱還流した。不溶物をろ去後、精製し、5 - [2 - プロモ - 4 - (プロモメチル) フェニル] - 1, 3 - オキサゾール (3.2 g) を得た。得られた 5 - [2 - プロモ - 4 - (プロモメチル) フェニル] - 1, 3 - オキサゾール (500 mg) の無水 N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (50 mL) に酢酸 (190 mg) と炭酸水素ナトリウム (336 mg) を加え、室温にて 23 時間攪拌した。溶媒を除去して得られた残渣物を精製し、3 - プロモ - 4 - (1, 3 - オキサゾール - 5 - イル) ベンジル アセテート (300 mg) を得た。こ

10

20

30

40

50

の操作を繰り返し得られた3-ブロモ-4-(1,3-オキサゾール-5-イル)ベンジルアセテート(490mg)のメタノール溶液(50mL)に2規定水酸化ナトリウム水溶液(5mL)を加え、室温にて30分撹拌した。溶媒を留去して得られた残渣物を精製し、[3-ブロモ-4-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]メタノール(350mg)を得た。[3-ブロモ-4-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]メタノール(350mg)のクロロホルム溶液(50mL)に二酸化マンガンを(672mg)を加え、20時間加熱還流した。セライトろ過により不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン)にて精製、濃縮し、標題化合物(300mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 7.90 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 8.04 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.18 (1H, s), 9.99 (1H, s).

EI-MS m/z : 252 (M)⁺.

【0133】

実施例15

2-[3-ヨード-4-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-オール(59)

水酸化カリウム(21.9g)の水溶液(100mL)に2-アミノ-6-メトキシベンゾチアゾール(3.0g)を加えて15時間加熱還流した。5規定酢酸水溶液にて中和した後、析出した結晶をろ取した。ろ取した2-アミノ-5-メトキシ-1-ベンゼンチオール(185mg)と参考例26で得られた3-ブロモ-4-(1,3-オキサゾール-5-イル)ベンズアルデヒド(300mg)を用いて参考例22と同様の操作を行い、5-[2-ブロモ-4-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール(450mg)を得た。続いて5-[2-ブロモ-4-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール(450mg)を用いて参考例12と同様の操作を行い、5-[4-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2-(1,1,1-トリブチルスタニル)フェニル]-1,3-オキサゾール(15mg)を得た。続いて5-[4-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2-(1,1,1-トリブチルスタニル)フェニル]-1,3-オキサゾール(15mg)を用いて実施例12と同様の操作を行い、5-[2-ヨード-4-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)フェニル]-1,3-オキサゾールを得た。アルゴン気流下、5-[2-ヨード-4-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール(20mg)のジクロロメタン溶液(30mL)に三臭化ホウ素(200 μl , 1Mジクロロメタン溶液)を滴下し、室温で23時間撹拌した。反応液に1規定塩酸水溶液を加えて、酢酸エチルにて抽出した。溶媒留去し残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)にて精製し、標題化合物(10mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 7.03 (1H, dd, $J = 2.4\text{ Hz}$, 8.8 Hz), 7.45 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$), 7.78 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 7.90 (2H, m), 8.09 (1H, dd, $J = 1.7\text{ Hz}$, 8.1 Hz), 8.61 (1H, s), 8.62 (1H, d, $J = 1.7\text{ Hz}$), 9.99 (1H, s).

EI-MS m/z : 420 (M)⁺.

【0134】

実施例16

6-ヨード-2-[4-(1H-3-ピラゾリル)フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール(65)

水酸化カリウム(10.1g)の水溶液(50mL)に2-アミノ-6-ブロモベンゾチアゾール(1.75g)を加え、21時間加熱還流した。5規定酢酸水溶液で中和し、析出物をろ取した。ろ取した粗結晶を酢酸エチル-ヘキサン混液により再結晶することに

10

20

30

40

50

より、2 - アミノ - 5 - ブロモ - 1 - ベンゼンチオール (2 0 4 m g) (1 . 1 g) を得た。次いで 2 - アミノ - 5 - ブロモ - 1 - ベンゼンチオール (2 0 4 m g) と 4 - アセチルベンズアルデヒド (1 4 8 m g) のジメチルスルホキシド溶液 (2 m L) を、1 5 0 にて 3 0 分加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出した。溶媒を留去して得られた残渣物を精製し、1 - [4 - (6 - ブロモ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) フェニル] - 1 - エタノン (7 0 m g) を得た。次いで 1 - [4 - (6 - ブロモ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) フェニル] - 1 - エタノンをういて参考例 6 と同様の操作を行い、(E) - 1 - [4 - (6 - ブロモ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) フェニル] - 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - プロペン - 1 - オン (1 2 0 m g) を得た。得られた (E) - 1 - [4 - (6 - ブロモ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) フェニル] - 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - プロペン - 1 - オン (1 2 0 m g) をういて実施例 3 と同様の操作を行い、6 - ブロモ - 2 - [4 - (1 H - 3 - ピラゾリル) フェニル] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール (1 0 0 m g) を得た。得られた 6 - ブロモ - 2 - [4 - (1 H - 3 - ピラゾリル) フェニル] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール (1 0 0 m g) をういて参考例 1 2 と同様の操作を行い、2 - [4 - (1 H - 3 - ピラゾリル) フェニル] - 6 - (1 , 1 , 1 - トリブチルスタニル) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール (2 4 m g) を得た。得られた 2 - [4 - (1 H - 3 - ピラゾリル) フェニル] - 6 - (1 , 1 , 1 - トリブチルスタニル) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール (2 4 m g) をういて実施例 1 2 と同様の操作を行い、標題化合物 (1 1 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) : 6 . 8 5 (1 H , s) , 7 . 8 4 (3 H , b r) , 8 . 0 2 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) , 8 . 1 2 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) , 8 . 6 0 (1 H , s) , 1 3 . 0 6 (1 H , s) .

E I - M S m / z : 4 0 3 (M) $^+$.

【 0 1 3 5 】

参考例 2 7

5 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) - 2 - ピリジンカルバルデヒド (7 1)

5 - シアノ - 2 - メチルピリジン (5 0 0 m g) をういて参考例 2 と同様に操作を行い、6 - メチルニコチンアルデヒド (3 6 0 m g) を得た。得られた 6 - メチルニコチンアルデヒド (3 6 0 m g) をういて参考例 2 5 、 2 6 と同様の操作を行い、標題化合物 (1 4 0 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l $_3$) : 7 . 6 2 (1 H , s) , 8 . 0 3 - 8 . 0 5 (2 H , m) , 8 . 1 1 (1 H , d , J = 8 . 1 H z) , 9 . 0 9 (1 H , s) , 1 0 . 0 9 (1 H , s) .

E I - M S m / z : 1 7 4 (M) $^+$.

【 0 1 3 6 】

実施例 1 7

5 - [6 - (6 - ヨード - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 3 - ピリジル] - 1 , 3 - オキサゾール (7 4)

参考例 2 7 で得られた 5 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) - 2 - ピリジンカルバルデヒド (1 4 0 m g) と 2 - アミノ - 5 - ブロモ - 1 - ベンゼンチオール (1 6 3 m g) をういて実施例 1 4 と同様の操作を行い、標題化合物 (2 5 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) : 7 . 8 6 - 7 . 9 1 (2 H , m) , 8 . 0 1 (1 H , s) , 8 . 3 4 (1 H , d , J = 8 , 1 H z) , 8 . 4 1 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) , 8 . 6 2 - 8 . 6 3 (2 H , m) , 9 . 1 2 (1 H , s) .

E I - M S m / z : 4 0 5 (M) $^+$.

【 0 1 3 7 】

実施例 1 8

6 - ヨード - 2 - [4 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール (7 8)

参考例 2 1 で得られた 4 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) ベンズアルデヒド (3

10

20

30

40

50

46 mg) 及び 2 - アミノ - 5 - ニトロフェノール (308 mg) をエタノール (20 mL) に溶解し、一晩加熱還流した。室温に戻したのち、析出物をろ取り、5 - ニトロ - 2 - ({ (E) - 1 - [4 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) フェニル] メチリデン } アミノ) フェノール (308 mg) を得た。次いでジメチルスルホキシド (4 mL) に溶解し、ヨードベンゼンジアセテート (258 mg) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に水 (40 mL) を加え、析出物をろ取りして乾燥、精製し 6 - ニトロ - 2 - [4 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール (114 mg) を得た。次いでテトラヒドロフラン / 酢酸エチル (1 : 1) (20 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (50 mg) を加え、水素ガス雰囲気下、室温で一晩攪拌した。セライトろ過後、ろ液を濃縮して得られる固体をジエチルエーテルでろ取することにより、2 - [4 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 6 - アミン (89 mg) を得た。得られた 2 - [4 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 6 - アミン (111 mg) を酢酸 (2 mL) 及び 3 N 塩酸 (1 mL) に溶解し、氷冷下、亜硝酸ナトリウム (33 mg) 水溶液を滴下して5分間攪拌した。この反応液に氷冷下、ヨウ化カリウム (80 mg) 水溶液を滴下して30分間攪拌した。反応液に水酸化カリウムを加えて塩基性としたのち、チオ硫酸ナトリウムを加えて脱色し、析出固体をろ取した。得られた固体を洗浄し乾燥することにより、標題化合物 (51 mg) を得た。

10

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 7.72 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.92 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.00 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.31 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.56 (1H, s).

20

EI - MS m/z : 388 (M)⁺.

HR - EI - MS m/z : 387.9736 (calcd. for C₁₆H₉IN₂O₂; 387.9709).

【0138】

実施例 19

N1 - { 2 - [4 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) フェニル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル } - 2 - フルオロアセタミド (82)

参考例 10 で得られた 2 - プロモ - 1 - [4 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 - エタノン (1.064 g) 及び 2 - アミノ - 5 - ニトロピリジン (0.556 g) をエタノール (20 mL) に溶解し、一晩加熱還流した。反応液にトリエチルアミン (0.836 mL) を加えて、更に1時間加熱還流した。放冷後、水 (5 mL) を加えて析出物をろ取り、5 - [4 - (6 - ニトロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) フェニル] - 1 , 3 - オキサゾール (0.743 g) を得た。次いでメタノール / 酢酸エチル (1 : 1) (200 mL) に懸濁し、10%パラジウム炭素 (200 mg) を加え、水素ガス雰囲気下、室温で一晩攪拌した。セライトろ過後、ろ液を濃縮して乾燥することにより、2 - [4 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) フェニル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - アミン (426 mg) を得た。次いでジクロロメタン (50 mL) に懸濁し、ジイソプロピルエチルアミン (523 μL) 及びクロロアセチルクロライド (120 μL) を加えて、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮して得られる残渣を精製し、N1 - { 2 - [4 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) フェニル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル } - 2 - クロロアセタミド (76 mg) を得た。得られた N1 - { 2 - [4 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) フェニル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル } - 2 - クロロアセタミド (35 mg) をジメチルスルホキシド (0.5 mL) に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオライド (1 M テトラヒドロフラン溶液、1.0 mL) を加えて、90 °C で1時間攪拌した。反応液を放冷後、水を加えて析出する灰色固体をろ取した。得られた固体をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 15 : 1) にて精製し、標題化合物 (10 mg) を得た。

30

40

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 5.06 (2H, d, J = 46.6

50

H z) , 7 . 3 5 - 7 . 3 8 (1 H , m) , 7 . 6 0 (1 H , d , J = 1 0 . 3 H z) , 7 . 7 4 (1 H , s) , 7 . 8 0 (2 H , d , J = 8 . 3 H z) , 8 . 0 4 (2 H , d , J = 8 . 3 H z) , 8 . 4 7 (1 H , s) , 8 . 5 8 (1 H , s) , 9 . 2 1 (1 H , s) , 1 0 . 3 1 (1 H , s) .

E I - M S m / z : 3 3 6 (M) ⁺ .

H R - E I - M S m / z : 3 3 6 . 1 0 2 3 (c a l c d . f o r C ₁₈ H ₁₃ F N ₄ O ₂ ; 3 3 6 . 1 0 2 3) .

【 0 1 3 9 】

実施例 2 0

5 - { 4 - [6 - (フルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] フェニル } - 1 , 3 - オキサゾール (8 6)

6 - アミノニコチン酸 (8 3 0 m g) をテトラヒドロフラン (2 0 m L) に溶解し、ボラン - テトラヒドロフラン錯体 (1 2 m L) を加え、窒素ガス中で 4 時間還流した。2 . 4 規定塩酸溶液 (1 0 m L) とメタノール (1 0 m L) をゆっくり添加し、8 0 ° で 1 時間過熱した。放冷後、2 規定水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にしジクロロメタン - メタノールで抽出後、精製して (6 - アミノ - 3 - ピリジル) メタノール (5 6 2 m g) を得た。次いでエタノール (3 5 m L) に溶解し、参考例 1 0 で得られた 2 - ブロモ - 1 - [4 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 - エタノン (8 5 7 m g) を加え、更に炭酸水素ナトリウム (2 7 1 m g) を加えて 1 4 時間還流した。反応溶液に水 1 0 m L を加え放冷後、析出物を濾取し乾燥することで { 2 - [4 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) フェニル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル } メタノール (6 6 4 m g) を得た。{ 2 - [4 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) フェニル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル } メタノール (1 7 0 m g) に 4 7 % 臭化水素酸 (6 m L) と濃硫酸 (6 0 0 μ l) を加え、4 時間還流した。放冷後、2 規定水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にしジクロロメタン - メタノールで抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 9 5 : 5) にて精製、減圧濃縮し 5 - { 4 - [6 - (ブロモメチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] フェニル } - 1 , 3 - オキサゾール (1 6 9 m g) を得た。得られた 5 - { 4 - [6 - (ブロモメチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] フェニル } - 1 , 3 - オキサゾール (7 1 m g) をジメチルスルホキシド (1 . 0 m L) に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオライド (1 M テトラヒドロフラン溶液、2 . 0 m L) を加えて、実施例 1 9 と同様の操作を行い、標題化合物 (1 5 m g) を得た。

¹ H - N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 5 . 4 6 (2 H , d , J = 4 7 . 8 H z) , 7 . 3 4 (1 H , d , J = 2 3 . 9 H z) , 7 . 6 4 (1 H , d , J = 9 . 3 H z) , 7 . 7 5 (1 H , s) , 7 . 8 1 (2 H , d , J = 8 . 3 H z) , 8 . 0 9 (2 H , d , J = 8 . 3 H z) , 8 . 4 8 (1 H , s) , 8 . 5 3 (1 H , s) , 8 . 7 1 (1 H , d , J = 3 . 4 H z) .

E I - M S m / z : 2 9 3 (M) ⁺ .

【 0 1 4 0 】

実施例 2 1

5 - [4 - (6 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) フェニル] - 1 , 3 - オキサゾール (8 7)

2 - アミノ - 5 - フルオロピリジン (1 1 2 m g) と参考例 1 0 で得られた 2 - ブロモ - 1 - [4 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 - エタノン (2 6 6 m g) をエタノール (3 0 m L) に溶解し、炭酸水素ナトリウム (8 4 m g) を加え、1 6 時間還流した。反応溶液に水 1 0 m L を加え放冷後、析出物を濾取し乾燥することで標題化合物 (9 0 m g) を得た。

¹ H - N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 7 . 3 5 (1 H , d d d , J = 2 . 4 H z , 8 . 5 H z , 1 0 . 0 H z) , 7 . 6 6 (1 H , d d , J = 5 . 1 H z , 1 0 .

10

20

30

40

50

0 Hz), 7.74 (1H, s), 7.81 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.07 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.47 (2H, s), 8.77 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 4.9 Hz).

EI-MS m/z: 279 (M)⁺.

【0141】

参考例 28

1 - [4 - (6 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) フェニル] - 1 - エタノール (91)

2 - アミノ - 5 - フルオロピリジン (2.5 g) と 2 - ブロモ - 4' - シアノアセトフェノン (5.0 g) をエタノール (100 mL) に溶解し、炭酸水素ナトリウム (1.9 g) を加え、16 時間還流した。反応溶液に水 (10 mL) を加え放冷後、析出物を濾取し乾燥し、4 - (6 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) ベンゾニトリル (2.1 g) を得た。次に得られた 4 - (6 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) ベンゾニトリルを無水テトラヒドロフラン溶液 (30 mL) に溶解し、

- 78 にてジイソブチル水素化アルミニウム (9.0 mL, 0.93 M ヘキサン溶液) を滴下し、アルゴン気流下、室温にて 2 時間撹拌した。反応液に塩化アンモニウム飽和水溶液 (10 mL) を滴下後、室温にて 1 時間撹拌し、無水硫酸マグネシウム、ジエチルエーテルを加えて更に 1 時間撹拌した。溶媒を留去して得られる残渣物を精製し、4 - (6 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) ベンズアルデヒド (0.6 g) を得た。次に無水テトラヒドロフラン溶液 (30 mL) に溶解しアルゴン気流下、

- 78 にてメチルマグネシウムブロマイド (0.78 mL, 3 M ヘキサン溶液) を滴下し、氷冷中で 15 分撹拌後、室温にて 3 時間撹拌した。反応液に塩化アンモニウム飽和水溶液 (10 mL) を滴下し、室温で 1 時間撹拌した。ジクロロメタン - メタノールにて抽出後、シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール = 95:5) にて精製し、

1 - [4 - (6 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) フェニル] - 1 - エタノール (530 mg) を得た。得られた 1 - [4 - (6 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) フェニル] - 1 - エタノール (530 mg) をクロロホルム溶液 (50 mL) に溶解し、二酸化マンガン (721 mg) を加え、4 時間還流した。反応液をセライト濾過し、ろ液を濃縮して得られる残渣物をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール = 98:2) にて精製し、標題化合物 (410 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 2.60 (3H, d, J = 0.6 Hz), 7.34 - 7.39 (1H, m), 7.67 (1H, dd, J = 5.4 Hz, 10.0 Hz), 8.02 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.09 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.53 (1H, s), 8.77 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 4.6 Hz)

EI-MS m/z: 254 (M)⁺.

【0142】

実施例 22

6 - フルオロ - 2 - [4 - (1H - 3 - ピラゾリル) フェニル] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (93)

参考例 28 で得られた 1 - [4 - (6 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) フェニル] - 1 - エタノール (410 mg) を用いて参考例 6 と同様の操作を行い、(E) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - [4 - (6 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) フェニル] - 2 - プロペン - 1 - オン (120 mg) を得た。次に実施例 3 と同様の操作を行い、標題化合物 (75 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 6.74 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.30 - 7.35 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J = 4.4 Hz, 10.0 Hz), 7.71 (1H, br), 7.86 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.41 (1H, s), 8.75 (1H, dd, J =

2.4 Hz, 4.6 Hz), 12.94 (1H, br).

EI-MS m/z: 278 (M)⁺.

【0143】

実施例 23

[¹²⁵I] 5 - [4 - (6 - ヨードイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) フェニル] - 1, 3 - オキサゾール

5 - {4 - [6 - (1, 1, 1 - トリブチルスタニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル] フェニル} - 1, 3 - オキサゾール (トリブチルスタニル前駆体) とのヨード脱スタニル化反応にて調製した。

1.0 mg/mL のトリブチルスタニル前駆体エタノール溶液 20 μL、0.3 M リン酸ナトリウム緩衝溶液 (pH 5.5) 70 μL、[¹²⁵I] ヨウ化ナトリウム溶液 (1 - 10 mCi) 10 - 30 μL の混合溶液に、0.10 mg/mL の p - トルエンシルホンクロロアミドナトリウム水溶液 20 μL を添加した。室温で 2 分間放置した後、2.0 mg/mL の二亜硫酸ナトリウム水溶液 100 μL を添加して、反応を終了させた。反応混合物を逆相カラム (SHISEIDO CAPCELLPAK C18 UG120、6.0 × 150 mm) を用いて、60% メタノール水溶液の移動相で 1.0 mL/分の流速にて分離精製した。最終的に約 1 ~ 2 mCi/mL の 5.0 mM アスコルビン酸 / 90% エタノール水溶液の組成になるようにエタノールと 50 mM アスコルビン酸水溶液を適量添加した後、0.20 μm のメンブランフィルターで濾過し、目的物の溶液を調製した。in vitro 結合実験及びラット体内分布実験のために、8 週間まで -20 にて貯蔵した。95% メタノール水溶液を展開溶媒として逆相シリカゲルプレート (Whatman、KC18F) を用いる TLC で分析する時、目的物の Rf 値は約 0.5、放射化学的純度は 95% 以上であり、比放射能は約 2000 Ci/mM であった。

【0144】

参考例 29

[¹²³I] 5 - [4 - (6 - ヨードイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) フェニル] - 1, 3 - オキサゾール

5 - {4 - [6 - (1, 1, 1 - トリブチルスタニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル] フェニル} - 1, 3 - オキサゾール (トリブチルスタニル前駆体) とのヨード脱スタニル化反応にて調製した。

1.0 mg/mL のトリブチルスタニル前駆体エタノール溶液 20 μL、0.3 M リン酸ナトリウム緩衝溶液 (pH 5.5) 70 μL、[¹²³I] ヨウ化ナトリウム溶液 (約 40 mCi) 30 μL の混合溶液に、10% 次亜塩素酸ナトリウム水溶液 20 μL を添加した。室温で 10 分間放置した後、20 mg/mL のチオ硫酸ナトリウム (5 水和物) 水溶液 100 μL を添加して、反応を終了させた。溶液を逆相カラム (SHISEIDO CAPCELLPAK C18 UG120、6.0 × 150 mm) を用いて、60% メタノール水溶液の移動相で 1.0 mL/分の流速にて分離精製した。最終的に約 2 ~ 3 mCi/mL の 5% エタノール / 0.25 mM アスコルビン酸 / 0.1% ツィーン 80 生理食塩水溶液になるように、エタノールと 0.25 mM アスコルビン酸 / 0.1% ツィーン 80 生理食塩水溶液を適量添加して溶解させ、0.20 μm のメンブランフィルターで濾過し、目的物の溶液 (サルイメージング実験用) を調製した。95% メタノール水溶液を展開溶媒として逆相シリカゲルプレート (Whatman、KC18F) を用いる TLC で分析する時、目的物の Rf 値は約 0.5、調製直後及び室温 3 時間後の放射化学的純度は共に 90% 以上であった。

【0145】

実施例 24

[¹²⁵I] 6 - ヨード - 2 - [4 - (1H - 3 - ピラゾリル) フェニル] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン

2 - [4 - (1H - 3 - ピラゾリル) フェニル] - 6 - (1, 1, 1 - トリブチルスタニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (トリブチルスタニル前駆体) を用いて実施例 2

3と同様の操作を行い、最終的に約1~2 mCi/mLの5.0 mMアスコルビン酸/90%エタノール水溶液の組成になるようにエタノールと50 mMアスコルビン酸水溶液を適量添加した後、0.20 μmのメンブランフィルターで濾過し、目的物の溶液を調製した。in vitro結合実験及びラット体内分布実験のために、8週間まで-20℃にて貯蔵した。90%メタノール水溶液を展開溶媒として逆相シリカゲルプレート(Whatman、KC18F)を用いるTLCで分析する時、目的物のRf値は約0.5、放射化学的純度は95%以上であり、比放射能は約2000 Ci/ミリモルであった。

【0146】

参考例30

[¹²³I]6-ヨード-2-[4-(1H-3-ピラゾリル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

10

2-[4-(1H-3-ピラゾリル)フェニル]-6-(1,1,1-トリブチルスタニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(トリブチルスタニル前駆体)を用いて参考例29と同様の操作を行い、最終的に約2~3 mCi/mLの5%エタノール/40 mMアスコルビン酸/0.05% Tween 80生理食塩水溶液になるように、エタノールと40 mMアスコルビン酸/0.05% Tween 80生理食塩水溶液を適量添加して溶解させ、0.20 μmのメンブランフィルターで濾過し、目的物の溶液(サルイメーキング実験用)を調製した。90%メタノール水溶液を展開溶媒として逆相シリカゲルプレート(Whatman、KC18F)を用いるTLCで分析する時、目的物のRf値は約0.5、調製直後及び室温3時間後の放射化学的純度は共に90%以上であった。

20

【0147】

実施例25

tert-ブチル 3-{4-[6-(1,1,1-トリブチルスタニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]フェニル}-1H-1-ピラゾールカルボキシレート

2-[4-(1H-3-ピラゾリル)フェニル]-6-(1,1,1-トリブチルスタニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(113 mg)とジメチルアミノピリジン(26 mg)をジクロロメタン(3 mL)に溶解し、氷冷中で攪拌した。反応溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル(1.1 mL)を加え、室温で8時間攪拌した。反応溶液にジクロロメタンを加え、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール=

30

97:3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標題化合物(127 mg)を得た。
¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): 0.91(9H, t, J=7.3 Hz), 1.06-1.26(6H, m), 1.31-1.40(6H, m), 1.47-1.61(6H, m), 1.68(9H, s), 6.76(1H, d, J=2.9 Hz), 7.16(1H, d, J=8.8 Hz), 7.61(1H, d, J=8.5 Hz), 7.89(1H, s), 7.98-8.04(5H, m), 8.11(1H, d, J=3.0 Hz).

FAB-MS m/z: 651(M+H)⁺.

【0148】

実施例26

2-[4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール

40

4-シアノベンゾイルクロリド(1.66 g)をジクロロメタン(30 mL)に溶解し、氷冷中で攪拌した。この反応溶液に2-アミノエタノール(2.4 mL)をジクロロメタン(10 mL)を溶解した溶液をゆっくりと滴下し、氷冷中で30分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール=9:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、N-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-シアノベンズアミド(1.91 g)を得た。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): 3.66(2H, q, J=5.1 Hz), 3.87(2H, Br), 6.62(1H, Br), 7.75(2H, d, J=8.1

50

H z) , 7 . 8 9 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) .

【 0 1 4 9 】

次に、N 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - シアノベンズアミド (1 . 9 1 g) をジクロロメタン (3 0 m L) に溶解し、氷冷中で攪拌した。この反応溶液に塩化チオニル (3 . 3 m L) をゆっくりと添加し、室温で13時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 9 8 : 2 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、N 1 - (2 - クロロエチル) - 4 - シアノベンズアミド (2 . 0 7 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 3 . 7 6 (2 H , t , J = 5 . 4 H z) , 3 . 8 4 (2 H , q , J = 4 . 2 H z) , 7 . 7 6 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) , 7 . 9 0 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) .

10

【 0 1 5 0 】

次に、60%水素化ナトリウム (4 0 0 m g) のテトラヒドロフラン (1 5 m L) 溶液に、N 1 - (2 - クロロエチル) - 4 - シアノベンズアミド (2 . 0 g) のテトラヒドロフラン (2 0 m L) を添加し、50 で1時間過熱攪拌した。メタノール (1 m L) を加え反応を終了した後溶媒を留去し、ジクロロメタンに溶解した。これを飽和塩化アンモニウム溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られる残渣物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：酢酸エチル = 1 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、4 - (4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) ベンゾニトリル (1 . 5 5 g) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 4 . 1 1 (2 H , t , J = 9 . 5 H z) , 4 . 4 8 (2 H , t , J = 9 . 5 H z) , 7 . 7 1 (2 H , d , J = 8 . 3 H z) , 8 . 0 5 (2 H , d , J = 8 . 3 H z) .

F A B - M S m / z : 1 7 3 (M + H) ⁺ .

【 0 1 5 1 】

次に、4 - (4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) ベンゾニトリル (2 . 2 4 g) をテトラヒドロフラン (2 2 m L) に加え、氷冷中で攪拌した。この反応液にジイソブチル水素化アルミニウム (3 0 m L) を滴下し、同温にて10分攪拌後、室温にて21時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 m L) を滴下後、室温にて1時間攪拌し、硫酸マグネシウム、ジエチルエーテルを加えて更に1時間攪拌した。セライト濾過後、溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 1 0 0 : 2 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、4 - (4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) ベンズアルデヒド (6 2 2 m g) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 4 . 1 1 (2 H , t , J = 9 . 5 H z) , 4 . 4 8 (2 H , t , J = 9 . 8 H z) , 7 . 9 2 (2 H , d , J = 8 . 3 H z) , 8 . 1 1 (2 H , d , J = 8 . 3 H z) , 1 0 . 0 7 (1 H , s) .

【 0 1 5 2 】

次に、4 - (4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) ベンズアルデヒド (6 2 2 m g) をテトラヒドロフラン (1 6 m L) に溶解し、氷冷中で攪拌した。この反応液にメチルマグネシウムブロマイド (1 . 5 4 m L) を滴下し、氷冷中で15分攪拌後、室温にて3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 5 m L) を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタン+メタノールにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 9 5 : 5 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、1 - [4 - (4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) フェニル] - 1 - エタノール (5 4 8 m g) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 1 . 5 0 (3 H , d , J = 6 . 6 H z) , 4 . 0 4 (2 H , t , J = 9 . 3 H z) , 4 . 4 3 (2 H , t , J = 9 . 5 H z) , 4 . 9 3 (1 H , q , J = 6 . 6 H z) , 7 . 4 0 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) , 7 . 9

50

0 (2H, d, J = 8.3 Hz).

【0153】

次に、1-[4-(4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)フェニル]-1-エタノール(548mg)のクロロホルム溶液(60mL)に二酸化マンガン(756mg)を加え、5時間還流した。反応液をセライト濾過し、母液を濃縮して得られる残渣物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール=100：3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、1-[4-(4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)フェニル]-1-エタノール(279mg)を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) : 2.63(3H, s), 4.10(2H, t, J = 9.5 Hz), 4.47(2H, t, J = 9.8 Hz), 7.99(2H, d, J = 8.5 Hz), 8.04(2H, d, J = 8.5 Hz).

10

【0154】

次に、1-[4-(4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)フェニル]-1-エタノール(114mg)にジクロロメタン(4mL)とトリエチルアミン(168μL)を加え、氷冷中で攪拌した。この反応液にプロモトリメチルシラン(160μL)を滴下し、室温で22時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、濃縮残渣をテトラヒドロフラン(4mL)に溶解し、N-プロモこはく酸イミド(108mg)を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール=100：2溶出部より得た分画を減圧濃縮し、2-プロモ-1-[4-(4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)フェニル]-1-エタノール(107mg)を得た。

20

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) : 4.11(2H, t, J = 9.5 Hz), 4.45-4.50(4H, m), 8.02(2H, d, J = 8.8 Hz), 8.07(2H, d, J = 8.5 Hz).

【0155】

次に、2-アミノ-5-ヨードピリジン(88mg)と2-プロモ-1-[4-(4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)フェニル]-1-エタノール(107mg)をエタノール(7mL)に溶解し、炭酸水素ナトリウム(34mg)を加え、13時間還流した。反応溶液にジクロロメタン-メタノール溶液を加え、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール=100：5溶出部より得た分画を減圧濃縮し標題化合物(89mg)を得た。

30

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) : 3.98(2H, t, J = 9.5 Hz), 4.42(2H, t, J = 9.8 Hz), 7.45(2H, d, J = 1.2 Hz), 7.93(2H, d, J = 8.3 Hz), 8.05(2H, d, J = 8.5 Hz), 8.41(1H, s), 8.93(1H, s).

EI-MS m/z : 389 (M)⁺.

【0156】

実施例27

40

6-ヨード-2-[4-(1H-4-ピラゾリル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

4'-プロモアセトフェノン(641mg)と4,4,5,5-テトラメチル-2-(1H-ピラゾール-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(750mg)を1-プロパノール(16mL)に溶解し、2規定炭酸ナトリウム(5mL)とビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(67mg)を加え、アルゴンガス中100で19時間加熱した。反応溶液にジクロロメタンを加え、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール=100：5溶出部より得た分画を減圧濃縮し、1-[4-(1H-4-ピラゾリル)フェニル]-1-エタノール(444mg)を

50

得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 2.62 (3H, s), 7.61 (2H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 7.94 (2H, s), 7.98 (2H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$) .

EI-MS m/z : 186 (M)⁺ .

【0157】

次に、1-[4-(1H-4-ピラゾリル)フェニル]-1-エタノン(44 mg)とジメチルアミノピリジン(292 mg)をジクロロメタン(30 mL)に溶解し、氷冷中で攪拌した。この反応溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル(1.1 mL)を加え、室温で8時間攪拌した。反応溶液にジクロロメタンを加え、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール=100：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、tert-ブチル 4-(4-アセチルフェニル)-1H-1-ピラゾールカルボキシレート(659 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 1.69 (9H, s), 2.61 (3H, s), 7.62 (2H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 7.99 (2H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$), 8.04 (1H, s), 8.39 (1H, s) .

EI-MS m/z : 286 (M)⁺ .

【0158】

次に、tert-ブチル 4-(4-アセチルフェニル)-1H-1-ピラゾールカルボキシレート(390 mg)とトリエチルアミン(393 μL)をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、氷冷下、プロモトリメチルシラン(374 μL)を加え、アルゴンガス中室温で14時間攪拌した。反応溶液を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる褐色油状物を、テトラヒドロフラン(10 mL)に溶解した。これにN-プロモコハク酸イミド(253 mg)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応溶液にジクロロメタンを加え、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール=100：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、tert-ブチル 4-[4-(2-プロモアセチル)フェニル]-1H-1-ピラゾールカルボキシレート(454 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 1.69 (9H, s), 4.45 (2H, s), 7.65 (2H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 8.02 - 8.06 (3H, m), 8.41 (1H, s) .

【0159】

次に、2-アミノ-5-ヨードピリジン(478 mg)とtert-ブチル 4-[4-(2-プロモアセチル)フェニル]-1H-1-ピラゾールカルボキシレート(793 mg)をエタノール(20 mL)に溶解し、炭酸水素ナトリウム(183 mg)を加え、16時間還流した。析出物を濾取し乾燥することで、標題化合物(535 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 7.43 (2H, t, $J = 10.0\text{ Hz}$), 7.68 (2H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.93 (2H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.11 (2H, Br), 8.32 (1H, s), 8.90 (1H, s), 12.99 (1H, Br) .

EI-MS m/z : 386 (M)⁺ .

【0160】

実施例 28

5-ヨード-2-[4-(1H-3-ピラゾリル)フェニル]1,3-ベンゾキサゾール 2-アミノ-4-プロモフェノール(940 mg)及び4-アセチルベンズアルデヒド(740 mg)をエタノール(20 mL)に溶解し、3時間加熱還流した。放冷後、析出する固体をろ取してエタノールで洗浄し、減圧乾燥して1-(4-{[(5-プロモ-2-ヒドロキシフェニル)イミノ]メチル}フェニル)-1-エタノン(1.41 g)を得

10

20

30

40

50

た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 2.64 (3H, s), 6.88 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.08 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.16 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.83 (1H, s), 9.47 (1H, brs).
EI-MS m/z : 317 (M) $^+$.

【0161】

次に、1-(4-{[(5-ブromo-2-ヒドロキシフェニル)イミノ]メチル}フェニル)-1-エタノン(955 mg)をアセトニトリル(200 mL)に懸濁し、50
10
でヨードベンゼンジアセテート(1.06 g)を加え、同温にて10分間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、イソプロピルエーテルでろ取して褐色固体を得た。得られた褐色固体をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム溶出部より得た分画を減圧濃縮し、イソプロピルエーテルでろ取することにより、1-[4-(5-ブromo-1,3-ベンゾキサゾール-2-イル)フェニル]-1-エタノン(689 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 2.66 (3H, s), 7.65 (1H, dd, $J = 2.0, 8.5$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.17 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.33 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).
EI-MS m/z : 315 (M) $^+$.

【0162】

次に、1-[4-(5-ブromo-1,3-ベンゾキサゾール-2-イル)フェニル]-1-エタノン(632 mg)及びN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(585 μL)をN,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に溶解し、100
20
で3時間加熱した。反応液を減圧濃縮して得られた固体をジエチルエーテルでろ取し、(E)-1-[4-(5-ブromo-1,3-ベンゾキサゾール-2-イル)フェニル]-3-ジメチルアミノ-2-プロペン-1-オン(741 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 2.96 (3H, s), 3.18 (3H, s), 5.91 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 2.0, 8.5$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.11 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.25 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).
ESI-MS m/z : 371 (M+H) $^+$.

【0163】

次に、(E)-1-[4-(5-ブromo-1,3-ベンゾキサゾール-2-イル)フェニル]-3-ジメチルアミノ-2-プロペン-1-オン(371 mg)をエタノール(15 mL)に懸濁し、ヒドラジン1水和物(121 μL)を加え、3時間加熱還流した。放冷後、析出する固体をろ取してエタノールで洗浄し、減圧乾燥して5-ブromo-2-[4-(1H-3-ピラゾリル)フェニル]-1,3-ベンゾキサゾール(316 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 6.88 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J = 2.0, 8.5$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.855 (1H, brs), 8.06 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.07 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.23 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 13.10 (1H, brs).
ESI-MS m/z : 340 (M+H) $^+$.

【0164】

次に、5-ブromo-2-[4-(1H-3-ピラゾリル)フェニル]-1,3-ベンゾキサゾール(170 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)に溶解し、炭酸カリウム(104 mg)及びジ-tert-ブチルジカーボネート(138 μL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウ
40
50

ムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる固体をイソプロピルエーテルでろ取し、減圧乾燥して *tert*-ブチル 3-[4-(5-ブromo-1,3-ベンゾキサゾール-2-イル)フェニル]-1H-1-ピラゾールカルボキシレート (196 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 1.69 (9H, s), 6.80 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.48 (2H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.92 (1H, dd, $J = 1.2, 1.2$ Hz), 8.09 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.31 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

ESI-MS m/z : 440 (M+H)⁺.

【0165】

次に、*tert*-ブチル 3-[4-(5-ブromo-1,3-ベンゾキサゾール-2-イル)フェニル]-1H-1-ピラゾールカルボキシレート (170 mg) を 1,4-ジオキサン (5 mL) に溶解し、ピストリブチルスズ (303 μL) とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (触媒量) を加え、アルゴンガス雰囲気下、6時間加熱還流した。反応溶液を減圧濃縮して得られる残渣物をフラッシュクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン溶出部より得た分画を減圧濃縮して淡黄色油状物を得た。これを再びフラッシュクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮することにより、*tert*-ブチル 3-{4-[5-(1,1,1-トリブチルスタンニル)-1,3-ベンゾキサゾール-2-イル]フェニル}-1H-1-ピラゾールカルボキシレート (115 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 0.89 (9H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.03 - 1.19 (6H, m), 1.35 (6H, q, $J = 7.3$ Hz), 1.51 - 1.63 (6H, m), 1.69 (9H, s), 6.79 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.90 (1H, s), 8.08 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.32 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

FAB-MS m/z : 652 (M+H)⁺.

【0166】

次に、*tert*-ブチル 3-{4-[5-(1,1,1-トリブチルスタンニル)-1,3-ベンゾキサゾール-2-イル]フェニル}-1H-1-ピラゾールカルボキシレート (26 mg) をクロロホルム (1 mL) に溶解し、ヨウ素 (13 mg) のクロロホルム (1 mL) 溶液を加え、室温で5分間攪拌した。反応液をチオ硫酸ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる固体を *n*-ヘキサンでろ取し、減圧乾燥することにより *tert*-ブチル 3-[4-(5-ヨード-1,3-ベンゾキサゾール-2-イル)フェニル]-1H-1-ピラゾールカルボキシレート (19 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 1.69 (9H, s), 6.80 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 1.2, 8.5$ Hz), 8.09 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 8.30 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

EI-MS m/z : 487 (M)⁺.

【0167】

次に、*tert*-ブチル 3-[4-(5-ヨード-1,3-ベンゾキサゾール-2-イル)フェニル]-1H-1-ピラゾールカルボキシレート (14.6 mg) をクロロホルム (500 μL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (231 μL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮、乾燥して得られた白色固体をクロロホルムに溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる固体をイソプロピルエーテルでろ取し、減圧乾燥することにより標題化合物 (9.8 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 6.88 (1H, d, $J = 2.2$ Hz)

z), 7.66 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 0.7, 8.5 Hz), 7.85 (1H, brs), 8.07 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.20 (1H, d, J = 0.7 Hz), 8.23 (2H, d, J = 8.3 Hz), 13.11 (1H, brs).

EI-MS m/z: 387 (M)⁺.

【0168】

実施例 29

6-ヨード-2-[4-(1H-3-ピラゾリル)フェニル]1,3-ベンゾキサゾール
発煙硝酸(2.4 mL)の酢酸(8 mL)溶液に3-ブロモフェノール(10 g)の酢
酸(40 mL)溶液を氷冷下、1時間以上かけて滴下した。室温で30分間攪拌し、反応
液を減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒
を減圧留去して得られる残渣をフラッシュクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢
酸エチル = 3 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られる固体をn-ヘキサンでろ取
して乾燥することにより、5-ブロモ-2-ニトロフェノール(1.93 g)を得た。

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : 7.14 (1H, dd, J = 2.0, 9.0 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.98 (1H, d, J = 9.0 Hz), 10.62 (1H, s).

EI-MS m/z: 217 (M)⁺.

【0169】

次に、5-ブロモ-2-ニトロフェノール(1.74 g)を0.5%水酸化ナトリウム
水溶液(180 mL)に溶解し、ハイドロサルファイトナトリウム(8.19 g)を加え
、室温で10分間攪拌した。酢酸を用いて反応液のpHをおよそ5としたのち、ジエチル
エーテルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる残渣をフラ
ッシュクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 溶出部より得た分
画を減圧濃縮し、得られる固体をn-ヘキサンでろ取して乾燥することにより、2-アミ
ノ-5-ブロモフェノール(827 mg)を得た。

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : 4.65 (2H, brs), 6.51 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 2.2, 8.3 Hz), 6.75 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.44 (1H, brs).

ESI-MS m/z: 188 (M+H)⁺.

【0170】

次に、2-アミノ-5-ブロモフェノール(752 mg)及び4-アセチルベンズアル
デヒド(592 mg)をエタノール(20 mL)に溶解し、3時間加熱還流した。放冷後
、析出する固体をろ取してエタノールで洗浄し、減圧乾燥して1-(4-{[(4-ブロ
モ-2-ヒドロキシフェニル)イミノ]メチル}フェニル)-1-エタノン(1.03 g
)を得た。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) : 2.64 (3H, s), 7.02 (1H, dd, J = 2.2, 8.3 Hz), 7.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.07 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.14 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.82 (1H, s), 9.70 (1H, brs).

EI-MS m/z: 317 (M)⁺.

【0171】

次に、1-(4-{[(4-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)イミノ]メチル}フェ
ニル)-1-エタノン(955 mg)をアセトニトリル(200 mL)に懸濁し、50
でヨードベンゼンジアセテート(1.06 g)を加え、同温にて10分間攪拌した。反応
液を減圧濃縮後、イソプロピルエーテルでろ取して褐色固体を得た。得られた褐色固体を
NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン溶出部より得た分画
を減圧濃縮し、イソプロピルエーテルでろ取することにより、1-[4-(6-ブロモ-
1,3-ベンゾキサゾール-2-イル)フェニル]-1-エタノン(586 mg)を得た。

。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 2.68 (3H, s), 7.52 (1H, dd, $J = 1.7, 8.5$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.11 (2H, dt, $J = 1.7, 8.5$ Hz), 8.34 (2H, dt, $J = 1.7, 8.5$ Hz).

EI-MS m/z : 315 (M) $^+$.

【0172】

次に、1-[4-(6-プロモ-1,3-ベンゾキサゾール-2-イル)フェニル]-1-エタノン(569 mg)及びN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(531 μL)をN,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に溶解し、100 で2時間加熱した。反応液を減圧濃縮して得られた固体をジエチルエーテルでろ取し、(E)-1-[4-(6-プロモ-1,3-ベンゾキサゾール-2-イル)フェニル]-3-ジメチルアミノ-2-プロペン-1-オン(640 mg)を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 2.96 (3H, s), 2.94 (3H, s), 5.91 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 1.7, 8.5$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.11 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.24 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

EI-MS m/z : 370 (M) $^+$.

【0173】

次に、(E)-1-[4-(6-プロモ-1,3-ベンゾキサゾール-2-イル)フェニル]-3-ジメチルアミノ-2-プロペン-1-オン(594 mg)をエタノール(20 mL)に懸濁し、ヒドラジン1水和物(194 μL)を加え、2時間加熱還流した。放冷後、析出する固体をろ取してエタノールで洗浄し、減圧乾燥して6-プロモ-2-[4-(1H-3-ピラゾリル)フェニル]-1,3-ベンゾキサゾール(494 mg)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 6.88 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J = 1.7, 8.5$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.85 (1H, brs), 8.07 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.22 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 13.10 (1H, brs).

30

EI-MS m/z : 339 (M) $^+$.

【0174】

次に、6-プロモ-2-[4-(1H-3-ピラゾリル)フェニル]-1,3-ベンゾキサゾール(476 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)に溶解し、炭酸カリウム(232 mg)及びジ-tert-ブチルジカーボネート(354 μL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる固体をイソプロピルエーテルでろ取し、減圧乾燥してtert-ブチル 3-[4-(6-プロモ-1,3-ベンゾキサゾール-2-イル)フェニル]-1H-1-ピラゾールカルボキシレート(575 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 1.69 (9H, s), 6.79 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J = 1.7, 8.5$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.08 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 8.29 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

40

EI-MS m/z : 439 (M) $^+$.

【0175】

次に、tert-ブチル 3-[4-(6-プロモ-1,3-ベンゾキサゾール-2-イル)フェニル]-1H-1-ピラゾールカルボキシレート(440 mg)を1,4-ジオキサン(20 mL)に溶解し、ピストリブチルスズ(758 μL)とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(35 mg)を加え、アルゴンガス雰囲気下、6時間加熱還

50

流した。反応溶液を減圧濃縮して得られる残渣物をフラッシュクロマトグラフィーに付し、クロロホルム溶出部より得た分画を減圧濃縮して淡黄色油状物を得た。これを再びフラッシュクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 12 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮することにより、*tert*-ブチル 3 - { 4 - [6 - (1 , 1 , 1 - トリブチルスタンニル) - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 2 - イル] フェニル } - 1 H - 1 - ピラゾールカルボキシレート (240 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) : 0 . 90 (9 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 06 - 1 . 21 (6 H , m) , 1 . 36 (6 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 51 - 1 . 61 (6 H , m) , 1 . 69 (9 H , s) , 6 . 79 (1 H , dd , $J = 0 . 5 , 2 . 7 \text{ Hz}$) , 7 . 43 (1 H , d , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 70 (1 H , d , $J = 0 . 5 \text{ Hz}$) , 7 . 76 (1 H , d , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 8 . 08 (2 H , d , $J = 8 . 3 \text{ Hz}$) , 8 . 14 (1 H , dd , $J = 0 . 5 , 2 . 7 \text{ Hz}$) , 8 . 31 (2 H , d , $J = 8 . 3 \text{ Hz}$) .

FAB-MS m/z : 652 (M + H) $^+$.

【 0176 】

次に、*tert*-ブチル 3 - { 4 - [6 - (1 , 1 , 1 - トリブチルスタンニル) - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 2 - イル] フェニル } - 1 H - 1 - ピラゾールカルボキシレート (150 mg) をテトラヒドロフラン (2 mL) に溶解し、ヨウ素 (63 mg) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液を加え、室温で5分間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈したのち、チオ硫酸ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる固体を *n*-ヘキサンでろ取り、減圧乾燥することにより *tert*-ブチル 3 - [4 - (6 - ヨード - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 2 - イル) フェニル] - 1 H - 1 - ピラゾールカルボキシレート (98 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) : 1 . 69 (9 H , s) , 6 . 79 (1 H , dd , $J = 0 . 5 , 2 . 9 \text{ Hz}$) , 7 . 53 (1 H , d , $J = 8 . 3 \text{ Hz}$) , 7 . 68 (1 H , dd , $J = 1 . 5 , 8 . 3 \text{ Hz}$) , 7 . 96 (1 H , d , $J = 1 . 5 \text{ Hz}$) , 8 . 08 (2 H , d , $J = 8 . 3 \text{ Hz}$) , 8 . 15 (1 H , d , $J = 2 . 9 \text{ Hz}$) , 8 . 30 (2 H , d , $J = 8 . 3 \text{ Hz}$) .

EI-MS m/z : 487 (M) $^+$.

【 0177 】

次に、*tert*-ブチル 3 - [4 - (6 - ヨード - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 2 - イル) フェニル] - 1 H - 1 - ピラゾールカルボキシレート (49 mg) をテトラヒドロフラン (2 mL) 及びエタノール (2 mL) に溶解し、6 N 塩酸 (500 μL) を加え、80 で2時間攪拌した。反応液を1 N 水酸化ナトリウムで塩基性としたのち、80 で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮、乾燥して得られた白色固体をろ取り、水、エタノールで洗浄後、減圧乾燥することにより標題化合物 (26 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) : 6 . 88 (1 H , d , $J = 2 . 0 \text{ Hz}$) , 7 . 63 (1 H , d , $J = 8 . 0 \text{ Hz}$) , 7 . 74 (1 H , d , $J = 8 . 0 \text{ Hz}$) , 7 . 83 (1 H , brs) , 8 . 06 (2 H , d , $J = 8 . 3 \text{ Hz}$) , 8 . 22 (2 H , d , $J = 8 . 3 \text{ Hz}$) , 8 . 24 (1 H , s) , 13 . 12 (1 H , brs) .

EI-MS m/z : 387 (M) $^+$.

【 0178 】

実施例 30

5 - ヨード - 2 - [4 - (1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル] - 1 , 3 - ベンゾキサゾール

2 - アミノ - 4 - プロモフェノール (2 . 07 g) 及び 4 - シアノベンズアルデヒド (1 . 44 g) をエタノール (50 mL) に溶解し、3時間加熱還流した。反応液を濃縮して得られる固体をろ取りしてジエチルエーテルで洗浄し、減圧乾燥して 4 - { [(5 - プロモ - 2 - ヒドロキシフェニル) イミノ] メチル } ベンゾニトリル (2 . 73 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) : 6 . 87 (1 H , dd , $J = 0 . 7 , 8$

10

20

30

40

50

. 5 Hz), 7.27 (1H, ddd, J = 0.7, 2.4, 8.5 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 0.7, 2.4 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.21 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.85 (1H, s), 9.45 (1H, brs)

EI-MS m/z: 300 (M)⁺.

【0179】

次に、4 - { [(5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシフェニル) イミノ] メチル } ベンゾニトリル (2.71 g) をアセトニトリル (200 mL) に懸濁し、ヨードベンゼンジアセテート (2.90 g) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた褐色固体をフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン溶出部より得た分画を減圧濃縮し、n - ヘキサンでろ取することにより、淡黄色固体を得た。更にNH - シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム溶出部より得た分画を減圧濃縮し、ジエチルエーテルでろ取することにより、4 - (5 - ブロモ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 2 - イル) ベンゾニトリル (1.00 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 7.66 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.10 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.13 (1H, s), 8.35 (2H, d, J = 8.1 Hz).

EI-MS m/z: 298 (M)⁺.

【0180】

次に、4 - (5 - ブロモ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 2 - イル) ベンゾニトリル (598 mg) をメタノール (20 mL) に懸濁し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (417 mg) 及び炭酸カリウム (829 mg) を加え、12時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (10 mL) を加え、析出した固体をろ取した。50%エタノールで洗浄し、減圧乾燥することにより、N - ヒドロキシ - 4 - (5 - ブロモ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 2 - イル) ベンズアミジン (511 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 5.97 (2H, s), 7.60 (1H, dd, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.19 (2H, d, J = 8.3 Hz), 9.93 (1H, s).

EI-MS m/z: 331 (M)⁺.

【0181】

次に、N - ヒドロキシ - 4 - (5 - ブロモ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 2 - イル) ベンズアミジン (266 mg) をオルトギ酸トリエチル (3 mL) に懸濁し、24時間加熱還流した。反応液を濃縮して得られる固体をイソプロピルエーテルでろ取し、減圧乾燥することにより、5 - ブロモ - 2 - [4 - (1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル] - 1, 3 - ベンゾキサゾール (190 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 7.64 (1H, dd, J = 1.7, 8.5 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.11 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.28 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.39 (2H, d, J = 8.3 Hz), 9.81 (1H, s).

FAB-MS m/z: 342 (M + H)⁺.

【0182】

次に、5 - ブロモ - 2 - [4 - (1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル] - 1, 3 - ベンゾキサゾール (171 mg) を1, 4 - ジオキサン (10 mL) に溶解し、ピストリブチルスズ (505 μL) とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (触媒量) を加え、アルゴンガス雰囲気下、一晚加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈し、セライトろ過したのち、ろ液を減圧濃縮して得られる残渣物をフラッシュクロマトグラフィーに付し、n - ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮することにより、2 - [4 - (1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル] -

10

20

30

40

50

5 - (1 , 1 , 1 - トリブチルスタンニル) - 1 , 3 - ベンゾキサゾール (7 4 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 0 . 8 9 (9 H , t , J = 7 . 3 H z) , 1 . 0 5 - 1 . 2 0 (6 H , m) , 1 . 3 5 (6 H , q , J = 7 . 3 H z) , 1 . 5 1 - 1 . 6 3 (6 H , m) , 7 . 4 6 (1 H , d , J = 8 . 1 H z) , 7 . 6 0 (1 H , d , J = 8 . 1 H z) , 7 . 9 2 (1 H , d , J = 0 . 5 H z) , 8 . 2 9 (2 H , d , J = 8 . 3 H z) , 8 . 4 0 (2 H , d , J = 8 . 3 H z) , 8 . 8 1 (1 H , s) .

F A B - M S m / z : 5 5 4 (M + H) ⁺ .

【 0 1 8 3 】

次に、2 - [4 - (1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル] - 5 - (1 , 1 , 1 - トリブチルスタンニル) - 1 , 3 - ベンゾキサゾール (5 5 m g) をクロロホルム (2 m L) に溶解し、ヨウ素 (2 8 m g) のクロロホルム (1 m L) 溶液を加え、室温で5分間攪拌した。反応液をチオ硫酸ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる固体をイソプロピルエーテルでろ取し、減圧乾燥することにより標題化合物 (1 9 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 7 . 7 0 (1 H , d , J = 8 . 5 H z) , 7 . 7 8 (1 H , d d , J = 1 . 7 , 8 . 5 H z) , 8 . 2 4 (1 H , s) , 8 . 2 8 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) , 8 . 3 9 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) , 9 . 8 1 (1 H , d , J = 1 . 0 H z) .

E I - M S m / z : 3 8 9 (M) ⁺ .

【 0 1 8 4 】

実施例 3 1

5 - [4 - (5 - ヨード - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) フェニル] - 1 , 3 - オキサゾール

4 - ブロモ - 2 - ニトロアニリン (4 3 4 m g) 及び 4 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) ベンズアルデヒド (3 4 6 m g) をエタノール (1 5 m L) に溶解し、1 M ハイドロサルファイトナトリウム水溶液 (6 m L) を加え、10時間加熱還流した。放冷後、反応液に5 N アンモニア水溶液 (4 m L) を加え、析出する固体をろ取して水で洗浄し、減圧乾燥することにより 5 - [4 - (5 - ブロモ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) フェニル] - 1 , 3 - オキサゾール (4 8 0 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , C D ₃ O D) : 7 . 3 9 (1 H , d d , J = 1 . 7 , 8 . 5 H z) , 7 . 5 2 (1 H , d , J = 8 . 5 H z) , 7 . 6 6 (1 H , s) , 7 . 7 6 (1 H , b r s) , 7 . 9 0 (2 H , d , J = 8 . 5 H z) , 8 . 1 5 (2 H , d , J = 8 . 5 H z) , 8 . 3 1 (1 H , s) . E I - M S m / z : 3 3 9 (M) ⁺ .

【 0 1 8 5 】

次に、5 - [4 - (5 - ブロモ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) フェニル] - 1 , 3 - オキサゾール (2 0 4 m g) を N , N - ジメチルホルムアミド (2 m L) に溶解し、炭酸カリウム (1 0 0 m g) 及びジ - t e r t - ブチルジカーボネート (1 5 2 μ L) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる固体をイソプロピルエーテルでろ取し、減圧乾燥して t e r t - ブチル 5 - ブロモ - 2 - [4 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - カルボキシレート及び t e r t - ブチル 6 - ブロモ - 2 - [4 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - カルボキシレートの 1 : 1 混合物 (1 2 3 m g) を得た。

E I - M S m / z : 4 3 9 (M) ⁺ .

【 0 1 8 6 】

次に、t e r t - ブチル 5 - ブロモ - 2 - [4 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - カルボキシレートと t e r t - ブチル 6 - ブロモ - 2 - [4 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 H -

10

20

30

40

50

ベンゾ[d]イミダゾール-1-カルボキシレート(110mg)を1,4-ジオキサソ(2mL)に溶解し、ピストリブチルスズ(253μL)とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(触媒量)を加え、アルゴンガス雰囲気下、3時間加熱還流した。反応液を濃縮して得られる残渣物をフラッシュクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1溶出部より得た分画を減圧濃縮することにより、tert-ブチル 2-[4-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-5-(1,1,1-トリブチルスタンニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-カルボキシレート及びtert-ブチル 2-[4-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-6-(1,1,1-トリブチルスタンニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-カルボキシレート(113mg)を得た。

10

FAB-MS m/z: 652 (M+H)⁺.

【0187】

次に、tert-ブチル 2-[4-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-5-(1,1,1-トリブチルスタンニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-カルボキシレートとtert-ブチル 2-[4-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-6-(1,1,1-トリブチルスタンニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-カルボキシレートの1：1混合物(98mg)をクロロホルム(1mL)に溶解し、ヨウ素(28mg)のクロロホルム(1mL)溶液を加え、室温で5分間攪拌した。反応液をチオ硫酸ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる固体をメタノール(2mL)に溶解し、3N塩酸(500μL)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に3N水酸化ナトリウム水溶液(600μL)を加えてクロロホルムで抽出し、水及び飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる固体をイソプロピルエーテルでろ取し、減圧乾燥することにより標題化合物(46mg)を得た。

20

¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) : 7.42(1H, d, J=8.5Hz), 7.56(1H, dd, J=1.7, 8.5Hz), 7.66(1H, s), 7.91(2H, d, J=8.5Hz), 7.96(1H, br s), 8.16(2H, d, J=8.5Hz), 8.31(1H, s).

EI-MS m/z: 387 (M)⁺.

【0188】

30

実施例32

5-ヨード-2-[4-(1H-3-ピラゾリル)フェニル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

4-ブロモ-2-ニトロアニリン(651mg)及び4-アセチルベンズアルデヒド(444mg)をエタノール(12mL)に溶解し、1M ハイドロサルファイトナトリウム水溶液(9mL)を加え、8時間加熱還流した。放冷後、反応液に5Nアンモニア水溶液(6mL)を加え、析出する固体をろ取して水で洗浄し、減圧乾燥することにより1-[4-(5-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル]-1-エタノン(597mg)を得た。

¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) : 2.66(3H, s), 7.41(1H, dd, J=1.7, 8.5Hz), 7.55(1H, d, J=8.5Hz), 7.78(1H, d, J=1.7Hz), 8.15(2H, d, J=8.8Hz), 8.20(2H, d, J=8.8Hz).

40

EI-MS m/z: 314 (M)⁺.

【0189】

次に、1-[4-(5-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル]-1-エタノン(592mg)及びN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセター(468μL)をN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解し、100℃で2時間加熱した。反応液を濃縮して得られる残渣物をフラッシュクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール=15：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、イソプロピ

50

ルエーテルでろ取することにより、(E)-1-[4-(5-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル]-3-ジメチルアミノ-2-プロペン-1-オン及び(E)-1-[4-(6-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル]-3-ジメチルアミノ-2-プロペン-1-オンの1:1混合物(116mg)を得た。

EI-MS m/z: 369 (M)⁺.

【0190】

次に、(E)-1-[4-(5-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル]-3-ジメチルアミノ-2-プロペン-1-オンと(E)-1-[4-(6-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル]-3-ジメチルアミノ-2-プロペン-1-オンの1:1混合物(93mg)をエタノール(2mL)に懸濁し、ヒドラジン1水和物(30μL)を加え、2時間加熱還流した。放冷後、反応液を濃縮して得られる固体をろ取してジエチルエーテルで洗浄し、減圧乾燥して5-ブロモ-2-[4-(1H-3-ピラゾリル)フェニル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(83mg)を得た。

¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) : 6.79(1H, d, J=2.2Hz), 7.39(1H, dd, J=1.7, 8.5Hz), 7.53(1H, d, J=8.5Hz), 7.72(1H, brs), 7.77(1H, s), 7.98(2H, d, J=8.3Hz), 8.14(2H, d, J=8.3Hz).

EI-MS m/z: 338 (M)⁺.

【0191】

次に、5-ブロモ-2-[4-(1H-3-ピラゾリル)フェニル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(75mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)に溶解し、炭酸カリウム(67mg)及びジ-tert-ブチルジカーボネート(106μL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を水で希釈したのち、酢酸エチルで抽出し、水及び飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。フラッシュクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1溶出部より得た分画を減圧濃縮することにより、tert-ブチル 5-ブロモ-2-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)-1H-3-ピラゾリル]フェニル}-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-カルボキシレート及びtert-ブチル 6-ブロモ-2-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)-1H-3-ピラゾリル]フェニル}-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-カルボキシレートの1:1混合物(118mg)を得た。

EI-MS m/z: 538 (M)⁺.

【0192】

次に、tert-ブチル 5-ブロモ-2-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)-1H-3-ピラゾリル]フェニル}-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-カルボキシレートとtert-ブチル 6-ブロモ-2-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)-1H-3-ピラゾリル]フェニル}-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-カルボキシレートの1:1混合物(97mg)を1,4-ジオキサン(2mL)に溶解し、ピストリブチルスズ(182μL)とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(触媒量)を加え、アルゴンガス雰囲気下、2時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈し、セライトろ過した後、ろ液を減圧濃縮して得られる残渣物をフラッシュクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン:酢酸エチル=6:1溶出部より得た分画を減圧濃縮することにより、tert-ブチル 2-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)-1H-3-ピラゾリル]フェニル}-5-(1,1,1-トリブチルスタンニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-カルボキシレート及びtert-ブチル 2-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)-1H-3-ピラゾリル]フェニル}-6-(1,1,1-トリブチルスタンニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-カルボキシレートの1:1混合物(82mg)を得た。

FAB-MS m/z: 751 (M+H)⁺.

【0193】

次に、tert-ブチル 2 - { 4 - [(tert - ブトキシカルボニル) - 1 H - 3 - ピラゾリル] フェニル } - 5 - (1 , 1 , 1 - トリブチルスタンニル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - カルボキシレートと tert - ブチル 2 - { 4 - [(tert - ブトキシカルボニル) - 1 H - 3 - ピラゾリル] フェニル } - 6 - (1 , 1 , 1 - トリブチルスタンニル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - カルボキシレートの 1 : 1 混合物 (75 mg) をクロロホルム (2 mL) に溶解し、ヨウ素 (28 mg) のクロロホルム (1 mL) 溶液を加え、室温で 5 分間攪拌した。反応液をチオ硫酸ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる固体をメタノール (2 mL) に溶解し、3 N 塩酸 (500 μ L) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に 3 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加えてクロロホルムで抽出し、水及び飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる固体をジエチルエーテルでろ取し、減圧乾燥することにより標題化合物 (34 mg) を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CD_3OD) : 6.79 (1 H , d , $J = 2.2$ Hz) , 7.42 (1 H , d , $J = 8.5$ Hz) , 7.56 (1 H , dd , $J = 1.7$, 8.5 Hz) , 7.71 (1 H , d , $J = 2.2$ Hz) , 7.96 (1 H , d , $J = 1.7$ Hz) , 7.97 (2 H , d , $J = 8.5$ Hz) , 8.14 (2 H , d , $J = 8.5$ Hz) .
EI-MS m/z : 386 (M)⁺ .

【0194】

20

実施例 33

5 - [4 - (6 - ヨード - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) フェニル] - 1 , 3 - オキサゾール

2 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - ニトロピリジン (218 mg) 及び 4 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) ベンズアルデヒド (173 mg) をジメチルスルホキシド (2 mL) に懸濁し、80 で 20 分間攪拌した。この溶液にエタノール (4 mL) 及び 1 M ハイドロサルファイトナトリウム水溶液 (3 mL) を加え、15 時間加熱還流した。放冷後、反応液に水 (20 mL) 及び濃アンモニア水溶液 (500 μ L) を加え、析出する固体をろ取して水で洗浄し、減圧乾燥することにより 5 - [4 - (6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) フェニル] - 1 , 3 - オキサゾール及び 5 - [4 - (6 - ブロモ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) フェニル] - 1 , 3 - オキサゾールの 1 : 1 混合物 (258 mg) を得た。

30

【0195】

次に、5 - [4 - (6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) フェニル] - 1 , 3 - オキサゾールと 5 - [4 - (6 - ブロモ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) フェニル] - 1 , 3 - オキサゾールの 1 : 1 混合物 (239 mg) を N , N - ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解し、炭酸カリウム (124 mg) 及びジ - tert - ブチルジカーボネート (184 μ L) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる残渣物をフラッシュクロマトグラフィーに付し、n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して得られる固体をジエチルエーテルでろ取し、減圧乾燥して tert - ブチル 6 - ブロモ - 2 - [4 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート及び tert - ブチル 6 - ブロモ - 2 - [4 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 1 - カルボキシレートの 1 : 1 混合物 (200 mg) を得た。

40

【0196】

次に、tert - ブチル 6 - ブロモ - 2 - [4 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) フェニル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレートと tert - ブチル 6 - ブロモ - 2 - [4 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) フェニル] -

50

1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 1 - カルボキシレート の 1 : 1 混合物 (7 1 m g) を N , N - ジメチルホルムアミド (2 m L) 1 , 4 - ジオキサン (1 m L) に溶解し、ピストリブチルスズ (1 2 1 μ L) とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (触媒量) を加え、アルゴンガス雰囲気下、一晚加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈し、セライトろ過したのち、ろ液を減圧濃縮して得られる残渣物をフラッシュクロマトグラフィーに付し、n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮することにより、5 - { 4 - [6 - (1 , 1 , 1 - トリブチルスタンニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル] フェニル } - 1 , 3 - オキサゾール (1 7 m g) を得た。

1 H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 0 . 9 0 (9 H , t , J = 7 . 3 H z) , 1 . 1 3 - 1 . 3 0 (6 H , m) , 1 . 3 8 (6 H , q , J = 7 . 3 H z) , 1 . 5 5 - 1 . 6 7 (6 H , m) , 7 . 5 0 (1 H , s) , 7 . 8 9 (2 H , d , J = 8 . 5 H z) , 8 . 0 0 (1 H , s) , 8 . 3 2 (1 H , d , J = 1 . 0 H z) , 8 . 4 2 (2 H , d , J = 8 . 5 H z) , 8 . 4 8 (1 H , d , J = 1 . 0 H z) .

E I - M S m / z : 5 5 2 (M) ⁺ .

【 0 1 9 7 】

次に、5 - { 4 - [6 - (1 , 1 , 1 - トリブチルスタンニル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル] フェニル } - 1 , 3 - オキサゾール (1 3 m g) をテトラヒドロフラン (1 m L) に溶解し、ヨウ素 (2 8 m g) のテトラヒドロフラン (1 m L) 溶液を加え、室温で5分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる固体をメタノールでろ取、洗浄し、減圧乾燥することにより標題化合物 (8 m g) を得た。

1 H - NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 7 . 8 7 (1 H , s) , 7 . 9 5 (2 H , d , J = 8 . 5 H z) , 8 . 3 2 (2 H , d , J = 8 . 5 H z) , 8 . 4 2 (1 H , b r s) , 8 . 5 3 (1 H , s) , 8 . 5 4 (1 H , b r s) .

E I - M S m / z : 3 8 8 (M) ⁺ .

【 0 1 9 8 】

実施例 3 4

N 1 - (2 - メチル - 2 - スルファニルプロピル) - N 1 - { 2 - [(2 - メチル - 2 - スルファニルプロピル) アミノ] エチル } - 2 - [3 - (4 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルフェニル) - 1 H - 1 - ピラゾリル] アセタミド

2 - アミノピリジン (1 . 8 8 g) と 2 - ブロモ - 4 ' - シアノアセトフェノン (4 . 4 8 g) をエタノール (4 0 m L) に溶解し、炭酸水素ナトリウム (1 . 8 5 g) を加え、10時間還流した。反応溶液に水を加え、クロロホルムで抽出後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン : メタノール = 1 0 0 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して得られる固体をジエチルエーテルでろ取することにより、4 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルベンゾニトリル (3 . 8 2 g) を得た。

1 H - NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 6 . 9 4 (1 H , t t , J = 1 . 0 , 6 . 8 H z) , 7 . 3 0 (1 H , d d t , J = 1 . 0 , 6 . 8 , 9 . 0 H z) , 7 . 6 2 (1 H , d , J = 9 . 0 H z) , 7 . 9 0 (2 H , d , J = 8 . 5 H z) , 8 . 1 6 (2 H , d , J = 8 . 5 H z) , 8 . 5 6 (1 H , d d d , J = 1 . 0 , 2 . 0 , 6 . 8 H z) , 8 . 6 0 (1 H , s) .

【 0 1 9 9 】

次に、4 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルベンゾニトリル (3 . 5 1 g) をテトラヒドロフラン (7 0 m L) とジクロロメタン (7 0 m L) に溶解し、氷冷中で攪拌した。この反応液にジイソブチル水素化アルミニウム (1 . 0 M n - ヘキサン溶液、3 5 . 2 m L) を滴下し、同温にて15分攪拌後、室温にて2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 m L) を滴下後、室温にて1時間攪拌し、硫酸マグネシウム、ジクロロメタン (2 0 0 m L) を加えて更に1時間攪拌した。セライト濾過後、溶媒を留去して得られる固体をジエチルエーテルでろ取することにより、4 - イミダゾ [1 ,

10

20

30

40

50

2 - a] ピリジン - 2 - イルベンズアルデヒド (2 . 7 9 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 MHz , DMSO - d_6) : 6 . 9 4 (1 H , d d d d , J = 1 . 0 , 1 . 0 , 6 . 8 , 6 . 8 Hz) , 7 . 2 9 (1 H , d d d d , J = 1 . 0 , 1 . 0 , 6 . 8 , 9 . 3 Hz) , 7 . 6 2 (1 H , d d d , J = 1 . 0 , 1 . 0 , 9 . 3 Hz) , 7 . 9 8 (2 H , d , J = 8 . 3 Hz) , 8 . 2 0 (2 H , d , J = 8 . 3 Hz) , 8 . 5 6 (1 H , d d d d , J = 1 . 0 , 1 . 0 , 1 . 0 , 6 . 8 Hz) , 8 . 6 0 (1 H , s) , 1 0 . 0 2 (1 H , s) .

【 0 2 0 0 】

次に、4 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルベンズアルデヒド (2 . 6 7 g) をテトラヒドロフラン (1 0 0 mL) に溶解し氷冷中で攪拌した。この反応液にメチル
10
マグネシウムプロマイド (3 . 0 M ジエチルエーテル溶液、4 . 4 mL) を滴下し、室温にて1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムにて抽出後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる固体をジクロロメタン：メタノール = 3 0 : 1 混液でろ取すること並びにろ液を減圧濃縮して得られる残渣をフラッシュクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 3 0 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して得られる固体をジエチルエーテルでろ取することにより、1 - (4 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルフェニル) - 1 - エタノール (2 . 4 3 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 MHz , DMSO - d_6) : 1 . 3 5 (3 H , d , J = 6 . 6 Hz) , 4 . 7 5 (1 H , d t , J = 6 . 3 , 1 0 . 7 Hz) , 5 . 1 8 (1 H , d d , J
20
= 1 . 2 , 4 . 4 Hz) , 6 . 8 9 (1 H , d d d d , J = 1 . 2 , 1 . 2 , 6 . 8 , 6 . 8 Hz) , 7 . 2 4 (1 H , d d d d , J = 1 . 2 , 1 . 2 , 6 . 6 , 9 . 0 Hz) , 7 . 4 1 (2 H , d , J = 8 . 3 Hz) , 7 . 5 7 (1 H , d d d , J = 1 . 2 , 1 . 2 , 9 . 0 Hz) , 7 . 9 1 (2 H , d , J = 8 . 3 Hz) , 8 . 3 6 (1 H , s) , 8 . 5 2 (1 H , d d d d , J = 1 . 2 , 1 . 2 , 1 . 2 , 6 . 8 Hz) .

【 0 2 0 1 】

次に、1 - (4 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルフェニル) - 1 - エタノール (2 . 3 8 g) のクロロホルム (1 0 0 mL) 溶液に二酸化マンガン (4 . 3 5 g) を加え、20時間加熱還流した。反応液を冷却することなく素早くセライト濾過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン
30
：メタノール = 1 0 0 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して得られる固体をジエチルエーテルでろ取することにより、1 - (4 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルフェニル) - 1 - エタノン (2 . 2 0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 MHz , DMSO - d_6) : 2 . 6 1 (3 H , d , J = 1 . 0 Hz) , 6 . 9 3 (1 H , d d d d , J = 1 . 0 , 1 . 2 , 6 . 8 , 6 . 8 Hz) , 7 . 2 9 (1 H , d d d d , J = 1 . 0 , 1 . 2 , 6 . 8 , 9 . 0 Hz) , 7 . 6 1 (1 H , d , J = 9 . 0 Hz) , 8 . 0 3 (2 H , d , J = 7 . 8 Hz) , 8 . 1 2 (2 H , d , J = 7 . 8 Hz) , 8 . 5 5 (1 H , d d , J = 1 . 2 , 6 . 8 Hz) , 8 . 5 6 (1 H , s) .

【 0 2 0 2 】

次に、1 - (4 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルフェニル) - 1 - エタノン (2 . 1 3 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (5 0 mL) 溶液に N , N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (3 . 0 mL) を加え、1 2 0 で8時間加熱した。反応液を室温に冷却し、析出する固体をろ取してエタノールで洗浄すること並びにろ液を減圧濃縮して得られる残渣をフラッシュクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 3 0 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して得られる固体を酢酸エチルでろ取することにより、(E) - 3 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルフェニル) - 2 - プロペン - 1 - オン (2 . 3 8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 MHz , DMSO - d_6) : 2 . 9 4 (3 H , s) , 3 . 1 6 (3 H , s) , 5 . 8 9 (1 H , d , J = 1 2 . 2 Hz) , 6 . 9 1 (1 H , d d d d , J
50

= 1.0, 1.2, 6.8, 6.8 Hz), 7.26 (1H, dddd, J = 1.0, 1.2, 6.8, 9.0 Hz), 7.60 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.74 (1H, d, J = 12.2 Hz), 7.97 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.03 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.49 (1H, s), 8.54 (1H, dd, J = 1.2, 6.8 Hz).

【0203】

次に、(E)-3-ジメチルアミノ-1-(4-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルフェニル)-2-プロペン-1-オン(2.33g)のエタノール(40mL)溶液に、ヒドラジン1水和物(80%、970 μ L)を加え、10時間加熱還流した。反応液を放冷し、析出物をろ取して減圧乾燥することにより、2-[4-(1H-3-ピラゾリル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(1.91g)を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 6.72 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.93 (1H, dt, J = 1.0, 6.8 Hz), 7.33 (1H, ddd, J = 1.2, 6.8, 9.0 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 1.0, 9.0 Hz), 7.68 (1H, brs), 7.85 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.24 (1H, s), 8.43 (1H, ddd, J = 1.0, 1.2, 6.8 Hz).

【0204】

次に、アルゴンガス雰囲気下、2-[4-(1H-3-ピラゾリル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(1.17g)の無水ジオキサン(50mL)溶液に、ナトリウム t-ブトキシド(481mg)を加え、氷冷中で撹拌した。この反応液にクロロアセトニトリル(316 μ L)の無水ジオキサン(5mL)溶液を滴下し、同温にて15分撹拌後、45時間加熱還流した。反応液を放冷後、クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して得られる固体をジエチルエーテルでろ取することにより、[3-(4-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルフェニル)-1H-1-ピラゾリル]メチルシアニド(486mg)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 5.56 (2H, s), 6.89 (1H, dd, J = 1.2, 2.2 Hz), 6.91 (1H, tt, J = 1.2, 6.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 1.2, 2.2 Hz), 8.03 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.45 (1H, s), 8.54 (1H, ddd, J = 1.2, 2.2, 6.8 Hz).

30

ESI-MS m/z : 300 (M+H) $^+$.

【0205】

次に、[3-(4-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルフェニル)-1H-1-ピラゾリル]メチルシアニド(479mg)をエタノール(15mL)に懸濁し、2.5M 水酸化ナトリウム水溶液(1.6mL)を加え、14時間加熱還流した。反応液に水(20mL)を加えて放冷し、3N塩酸で反応液のpHをおよそ3に調整した。析出する固体をろ取し、水で洗浄後、減圧乾燥することにより、2-[3-(4-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルフェニル)-1H-1-ピラゾリル]酢酸(489mg)を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 5.04 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.44 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.88 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.06 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.82 (1H, s), 8.85 (1H, d, J = 6.8 Hz), 12.90-13.50 (1H, br).

ESI-MS m/z : 319 (M+H) $^+$.

50

【0206】

次に、2 - [3 - (4 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルフェニル) - 1 H - 1 - ピラゾリル] 酢酸 (255 mg) と N1 , N2 - ジ { 2 - [(4 - メトキシベンジル) スルファニル] - 2 - メチルプロピル } - 1 , 2 - エタンジアミン (381 mg) 及び 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (135 mg) を N , N - ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (279 μ L)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (192 mg) を加え、室温で6時間攪拌した。反応溶液に水を加え、ジクロロメタンで抽出後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン : メタノール = 30 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮することにより、N1 - { 2 - [(4 - メトキシベンジル) スルファニル] - 2 - メチルプロピル } - N1 - [2 - ({ 2 - [(4 - メトキシベンジル) スルファニル] - 2 - メチルプロピル } アミノ) エチル] - 2 - [3 - (4 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルフェニル) - 1 H - 1 - ピラゾリル] アセタミド (456 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CD_3OD) : 1.32 (6 H , s) , 1.34 (6 H , s) , 2.56 (2 H , s) , 2.72 (2 H , t , $J = 6.6$ Hz) , 3.57 - 3.85 (8 H , m) , 3.71 (6 H , s) , 5.30 (2 H , s) , 6.72 (1 H , d , $J = 2.4$ Hz) , 6.78 (2 H , d , $J = 8.6$ Hz) , 6.82 (2 H , d , $J = 8.6$ Hz) , 6.91 (1 H , dt , $J = 1.0$, 6.8 Hz) , 7.21 (2 H , d , $J = 8.6$ Hz) , 7.24 (2 H , d , $J = 8.6$ Hz) , 7.31 (1 H , dd , $J = 1.0$, 2.4 , 6.8 Hz) , 7.56 (1 H , d , $J = 9.0$ Hz) , 7.65 (1 H , d , $J = 2.4$ Hz) , 7.87 (2 H , d , $J = 8.5$ Hz) , 7.93 (2 H , d , $J = 8.5$ Hz) , 8.20 (1 H , s) , 8.41 (1 H , d , $J = 6.8$ Hz) .

ESI - MS m/z : 777 ($M + H$) $^+$.

【0207】

次に、N1 - { 2 - [(4 - メトキシベンジル) スルファニル] - 2 - メチルプロピル } - N1 - [2 - ({ 2 - [(4 - メトキシベンジル) スルファニル] - 2 - メチルプロピル } アミノ) エチル] - 2 - [3 - (4 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルフェニル) - 1 H - 1 - ピラゾリル] アセタミド (155 mg) をトリフルオロ酢酸 (2 mL) に溶解し、4時間加熱還流した。放冷後、減圧濃縮して得られる残渣に水を加え、ジクロロメタンで洗浄した。水層を減圧濃縮することにより、標題化合物 (90 mg) を得た。FAB - MS m/z : 537 ($M + H$) $^+$.

【0208】

実施例35

N1 , N1 - ジ (2 - ピリジルメチル) - 2 - [3 - (4 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルフェニル) - 1 H - 1 - ピラゾリル] アセタミド

2 - [3 - (4 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルフェニル) - 1 H - 1 - ピラゾリル] 酢酸 (51 mg) と 2 , 2' - ジピコリルアミン (32 mg) 及び 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (27 mg) を N , N - ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解し、トリエチルアミン (56 μ L)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (38 mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムで抽出後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン : メタノール = 20 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して得られる固体をジエチルエーテルでろ取することにより、標題化合物 (58 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , DMSO-d_6) : 4.61 (2 H , s) , 4.87 (2 H , s) , 5.43 (2 H , s) , 6.78 (1 H , dd , $J = 1.0$, 2.4 Hz) , 6.90 (1 H , tt , $J = 1.0$, 6.8 Hz) , 7.23 - 7.29 (2 H , m) , 7.31 (1 H , d , $J = 7.8$ Hz) , 7.37 (1 H , ddt , $J = 1.0$, 4.0

10

20

30

40

50

9, 6.8 Hz), 7.43 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.74 (1H, ddt, J = 1.0, 1.7, 7.8 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 1.0, 2.4 Hz), 7.83 (1H, ddt, J = 1.0, 1.7, 7.8 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.00 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.45 (1H, s), 8.50 (1H, ddd, J = 1.0, 1.0, 4.9 Hz), 8.53 (1H, dd, J = 1.0, 6.8 Hz), 8.65 (1H, ddd, J = 1.0, 1.0, 4.9 Hz).

ESI-MS m/z: 500 (M+H)⁺.

【0209】

実施例36

[¹²³I]6-ヨード-2-[4-(1H-3-ピラゾリル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン注射液の製法

ヨウ化ナトリウム 3.75 μg を 0.3 mol/L リン酸-ナトリウム緩衝液 (pH 5.5) 1167 μL に溶解し、ヨウ化ナトリウム (¹²³I) 液 (検定日時放射能濃度; 12.33 GBq/mL) 500 μL、1 mg/mL 実施例25化合物の2-プロパノール溶液 333 μL 及び 0.1 mg/mL クロラミンT水溶液 333 μL を加え、室温で5分間反応させた。反応終了後、エタノール 1667 μL 及び塩酸 833 μL を加えて反应用ガラスバイアルにゴム栓及びアルミ栓を施し、70 に加熱したヒーティングブロックに30分間置いて脱保護化した。脱保護化終了後施栓を解き、12 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 750 μL 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 2499 μL を加えて液を中和し、更に注射用水 8000 μL を加えた。この液全量を、あらかじめ無水エタノール 5 mL 及び注射用水 5 mL で活性化した固相抽出カラム (Empore C18 HD, 3 M) に減圧下 (100 Torr) 通液し、反应用ガラスバイアルを注射用水 5 mL で洗浄した液全量も減圧下 (100 Torr) 通液した。更に注射用水 5 mL を減圧下 (100 Torr) 通液した。固相抽出カラムに無水エタノール 0.5 mL 及び注射用水 0.5 mL を減圧下 (500 Torr) 通液し、標題化合物を抽出した。次に、固相抽出カラムからの抽出液を HPLC に注入し、下記条件にて精製した。[移動相; ラインA: エタノール、ラインB: 蒸留水、A: B = 50:50、流速; 2 mL/min、カラム温度; 30、UV測定波長; 275 nm、カラム; CAPCELL PAK C18 UG 120, 5 μm]

【0210】

注入開始後、18分付近から22分付近まで、4分間液を分取した。なお、分取用ガラスバイアルには予め 500 mmol/L アスコルビン酸水溶液 50 μL を添加した。HPLC 分取液に注射用水 32 mL を加えた。この液全量を、予め無水エタノール 5 mL 及び注射用水 5 mL で活性化した固相抽出カラム (Empore C18 HD, 3 M) に減圧下 (100 Torr) 通液し、分取用ガラスバイアルを注射用水 5 mL で洗浄した液全量も減圧下 (100 Torr) 通液した。更に注射用水 5 mL を減圧下 (100 Torr) 通液した。固相抽出カラムに無水エタノール 1 mL を減圧下 (500 Torr) 通液し、標題化合物を抽出した。抽出液に無水エタノール 1 mL を加え、その 180 μL を採取して 500 mmol/L アスコルビン酸水溶液 20 μL を加えた。液全量に対して、40 mmol/L アスコルビン酸 / 0.1% ポリソルベート 80 生理食塩液溶液 3800 μL を加え、標題化合物注射液 (検定日時比放射能; 6477.2 Ci/mmol) を得た。

【0211】

参考例31

[¹²³I]6-ヨード-2-(4'-ジメチルアミノ-)フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (¹²³I-IMPY) 注射液の製法

1 mg/mL に調整した 6-トリブチルスタンニル-2-(4'-ジメチルアミノ-)フェニル-イミダゾ[1,2-a]ピリジンのエタノール溶液 150 μL に、ヨウ化ナトリウム (¹²³I) 液 (検定日時放射能濃度; 13.50 GBq/mL) 90 μL、1 mol/L 塩酸水溶液 / 1% (w/v) 過酸化水素水混液 (10:3) 195 μL を加え、室

10

20

30

40

50

温で60分間反応させた。100 mg/mL 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 60 μL を加え反応を終了させ、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 150 μL 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 150 μL を加えて液を中和した。反応液をHPLCに注入し、下記条件にて精製した。[移動相；ラインA：エタノール、ラインB：10 mmol/L リン酸水素二ナトリウム水溶液、A：B = 50：50、流速；2 mL/min、カラム温度；30、UV測定波長；280 nm、カラム；CAPCELL PAK C18 UG120, 10 × 250 mm, 5 μm]

【0212】

注入開始後、11分付近から12分付近まで液を分取した。なお、分取用ガラスバイアルには予め500 mmol/L アスコルビン酸水溶液 5 μL を添加した。HPLC分取液に注射用水 8 mL を加えた。この液全量を、予め無水エタノール 5 mL 及び注射用水 5 mL で活性化した固相抽出カラム (Sep-Pak Light C18) に減圧下 (100 Torr) 通液し、更に注射用水 5 mL を減圧下 (100 Torr) 通液した。固相抽出カラムに無水エタノール 2.5 mL を減圧下 (500 Torr) 通液し、標識化合物を抽出した。なお、抽出用フラスコには予め500 mmol/L アスコルビン酸水溶液 5 μL を添加した。減圧下、溶媒留去した。残渣をエタノール 0.2 mL に溶解し、更に40 mmol/L アスコルビン酸 / 0.1% ポリソルベート 80 生理食塩水溶液 3.8 mL を加え混合した。目標とする検定日時放射能濃度に調整するため、更にエタノール 0.1 mL 及び40 mmol/L アスコルビン酸 / 0.1% ポリソルベート 80 生理食塩水溶液 1.9 mL を加え、この液 3 mL を Millex-LG にて濾過した。この濾過液を標識化合物注射液 (検定時比放射能：236073.3 Ci/mmol) として得た。

【0213】

以下の試験例において、化合物番号は実施例番号を示す (例えば、実施例3の化合物は化合物3と表示した)。

【0214】

試験例1 脂溶性の測定

脂溶性は放射性標識誘導体で画像を得る場合、そのコントラストに影響を与える重要なファクターとなる。pH 7.4における脂溶性 ($\log D_{o/w}$) は逆相カラムを装着した高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いた方法に従って測定した。この時表1に示した $\log D_{o/w}$ が既知である化合物を脂溶性標準物質とし、この脂溶性標準物質と比較することにより、本発明化合物の $\log D_{o/w}$ を算出した。

発明化合物を60%メタノールで20 μmol/L 溶液とし、試料溶液とした。脂溶性標準物質も同様に20 μmol/L の標準溶液を調製した。

HPLCは2487 Dual UV検出器を接続したセパレーションモジュール Alliance 2690を用い、検出波長256あるいは300 nmで分析を行った。またデータ解析はMillennium 32を用いて行った (全てWaters Corporation製)。カラムはSymmetry C18、3.9 × 150 mm (Waters Corporation製) を用い、移動相の流速が1.0 mL/分の条件で分析した。この時用いた移動相は、20 mM 4-モルフォリン-プロパンスルホン酸 (MOPS) バッファー (pH 7.4) とメタノール濃度を40：60から15：85までの範囲で5段階に混合を変化させ、各混合比率で標準溶液及び試料溶液の保持時間を以下の式で算出した。

各メタノール濃度におけるキャパシティブクター (k') は次のように計算した。

【0215】

(数1)

$$k' = (t_R - t_0) / t_0$$

k' : キャパシティブクター
 t_R : 試料の保持時間
 t_0 : 移動相のカラム通過時間

【0216】

10

20

30

40

50

各メタノール濃度におけるキャパシティブクターの対数値をメタノール濃度0%まで直線で外挿し、その値を $\log k_w$ とした。 $\log D_{7.4}$ 値が既知である標準物質の $\log k_w$ （実測値）と（文献値）の関係式を用い、被験物質の $\log k_w$ （実測値）から $\log D_{7.4}$ 値を算出した。

求められた脂溶性標準物質の $\log k_w$ と $\log D_{7.4}$ の相関式を、図1に示す。

図1の相関式から求めた本発明化合物の脂溶性を、表2に示す。

これより、本発明化合物は、血液脳関門を通過するのに最適な脂溶性を持ち、画像化に適した化合物群であることが示された。

【0217】

10

【表1】

脂溶性標準物質及びその脂溶性の文献値

標準物質	LogD _{7.4}
Acetaminophen	0.51
Allopurinol	-0.44
Antipyrin	0.38
Bifonazole	4.77
Caffein	-0.07
Chloramphenicol	1.55
Chlorpheniramine	1.41
Cimetidine	0.35
Clonidine	0.62
Clozapine	3.13
Haloperidol	2.98
Hydrocortisone	1.55
Naphtalene	3.37
Predonisolone	1.60
Risperidon	2.04
Teststeron	3.29
Triphenylene	5.49
Walfarine	1.12
β -estradiol	4.01

20

30

40

【0218】

試験例2 アミロイド 蛋白凝集体への結合阻害実験

溶液状態の合成Aペプチドは試験管内で自発凝集し、アルツハイマー脳のアミロイドと同じシート構造をもつ凝集体を形成する。そこで、本発明化合物のスクリーニング法として、化合物1の ^{125}I 標識体（化合物23）を標品として用い、アミロイド蛋白凝集体への結合阻害活性を測定した。

アミロイド（1-40）ペプチド・塩酸塩（ペプチド研究所社製）を、精製水にて2

50

00 $\mu\text{mol/L}$ 濃度に溶解した。この溶液に2倍濃度で調製したリン酸緩衝化生理食塩溶液 (PBS (-)) を等量添加して超音波処理後、37 で4日間緩やかに攪拌し、合成アミロイド (1-40) 凝集体を作製した。

結合実験方法は、試験管に500 μL PBS、100 μL の0.2% BSA/PBS 溶液を添加した。被験物質をアスコルビン酸溶液 (20% エタノールを含む5 mmol/L アスコルビン酸/PBS 溶液) を用いて最終濃度0.038から10,000 nmol/L になるように希釈系列を作製し、これらを100 μL 試験管に添加した。ここに1 nmol/L 化合物23を100 μL 、更に反応時に1 mL になるようにアスコルビン酸溶液100 μL 添加した。反応は、PBSにて500 nmol/L 濃度に調製した合成アミロイド (1-40) 凝集体溶液を、全ての試験管に200 μL ずつ添加することによって開始した。また、非特異的結合はアスコルビン酸溶液を100 μL 添加する代わりに、化合物1をアスコルビン酸溶液で5 $\mu\text{mol/L}$ に希釈した溶液を、試験管内に添加することにより求めた (最終濃度500 nmol/L)。

10

室温にて3時間インキュベートを行った後、セルハーベスター (Brandel社製M-24R) を用い、Whatman GF/B フィルター (Whatman社製) を用いて反応液をろ過し、更に氷冷した約2 mL の0.1 mmol/L アスコルビン酸を含むPBS 溶液で3回洗浄した。化合物23が捕捉されているフィルターの領域を切り取り、ガンマカウンター (Wallac社製) にて放射能を測定した。

活性値は、アスコルビン酸溶液のみ添加した時のカウントを100%とした場合、50% まで阻害することができる濃度をIC₅₀ としてGraphPad Prism Ver. 4.00 (GraphPad Software, Inc.) を用いて算出した。結果を表2に示す。

20

【0219】

【表2】

A β 1-40 凝集体に対する結合阻害活性及び脂溶性

参照化合物名又は 実施例番号	阻害活性(n=3) IC50 Mean \pm S.D. nmol/L	脂溶性 LogD _{7.4}
IMPY	29.3 \pm 12.8	4.03
PIB	42.9 \pm 5.88	2.54
FDDNP	1050 \pm 48.8	3.00
Thioflavin T	895 \pm 121	—
Congo Red	>5000	—
1	1.23 \pm 0.0842	3.64
3	9.72 \pm 1.44	3.20

30

【0220】

アミロイド凝集体には幾つかの結合部位が存在する。化合物23は、コンゴレッド及びFDDNPよりもThioflavin Tの構造に近いIMPYやPIBに対して強く阻害されることから、これらの化合物と同様の結合部位であると考えられる。

40

本発明の化合物は、アルツハイマー病の老人斑を構成するアミロイドに対して結合活性があることが知られているIMPYやPIBの様な既知の化合物よりも強く阻害し、より強い結合活性を有することが示された。

【0221】

試験例3 アミロイド 蛋白質のアミロイド形成に対する阻害活性

アミロイド (1-40) ペプチド・塩酸塩 (ペプチド研究所社製) 15 $\mu\text{mol/L}$ 及び被験物質1.6、8、40 $\mu\text{mol/L}$ をPBS (-) 中、室温にて1日インキュベ

50

ートした。その後、アミロイド形成量をチオフラビンT法にて測定した。測定値は薬物非添加群のアミロイド形成量に対する相対値(%)に換算した後、アミロイド液性の50%抑制濃度(IC50値)を算定した。また同様にアミリントンパク(バクケム社製)10 $\mu\text{mol/L}$ を用いて同様に操作し、IC50値を算定した。結果を表3に示す。これより本発明化合物でアミロイド(1-40)の凝集を阻害することが示された。

【0222】

【表3】

アミロイド β 蛋白質の凝集阻害活性

実施例番号	凝集阻害活性
	IC50 A β 1-40 $\mu\text{mol/L}$
1	29.4
3	22.3

10

【0223】

試験例4 アミロイド 蛋白凝集体への結合性実験

発明化合物がアミロイド凝集体の量に従い、特異的結合が上昇すること、更にこの結合が脳内成分から影響されることが無いことを確認する目的で、正常ラット脳ホモジネート存在下とホモジネート非存在下の2つの条件下で化合物3の ^{123}I 標識体と ^{123}I -IMPYのアミロイド 蛋白凝集体結合実験を行った。

20

【0224】

試験例2と同様の手法により合成アミロイド(1-40)凝集体を作製し、PBSで500 nmol/L 濃度に希釈調製した。更に、この溶液からPBSを用いて2倍希釈系列溶液を作製した。

正常ラットより摘出した脳組織の湿重量に対する5倍量のPBSを加えて、ホモジナイザーにてホモジネートを作製した。試験管にPBS(ホモジネート存在下条件:500 μmL ,非存在下条件:600 μL)、更にホモジネート存在下条件では、ラット脳ホモジネートを100 μL 添加した。ここに1.1 $\mu\text{Ci/mL}$ 濃度の ^{123}I 標識体を100 μL 、更に反応時に1 mL になるように、アスコルビン酸溶液を100 μL 添加した。A

30

凝集体2倍希釈系列溶液を試験管に200 μL ずつ添加して、反応開始とした。また、非特異的結合はアスコルビン酸溶液を100 μL 添加する代わりに、化合物1をアスコルビン酸溶液で5 $\mu\text{mol/L}$ に希釈した溶液を試験管内に添加することにより求めた(最終濃度500 nmol/L)。

【0225】

以下、試験例2と同様の手法により、フィルター濾過を行ない、フィルターに補足された放射能を測定した。

全結合から非特異的結合を差し引き、更に非特異的結合で割ることにより、SN(Signal/Noise)比を算出し、アミロイド 蛋白凝集体との関係を求めた(図2)

40

。化合物3の ^{123}I 標識体及び ^{123}I -IMPYは、共にアミロイド 蛋白凝集体の濃度に応じて結合量は増加した。また、正常ラット脳ホモジネート存在下でも結果に影響が見られないことから、正常脳成分からの影響が無く、アミロイド 蛋白凝集体の濃度に依存して結合が上昇することが示された。また更に、試験例2で示したように高い結合活性を反映して、化合物3の ^{123}I 標識体の方が高いSN値を示した。

【0226】

試験例5 アミロイド 蛋白凝集体の二次構造解析

アミロイド 蛋白凝集体について円偏光二色性(CD)測定を実施し、二次構造解析を行った。

50

試験例 2 と同様の手法により合成アミロイド (1-40) 凝集体を作製し、PBS で 500 nmol/L 濃度に希釈調製した。更に、アミロイド (1-40) ペプチド・HCl 塩を精製水に溶解し、100 μmol/L のアミロイド (1-40) 溶液を調製した。CD スペクトル測定は、各溶液を 2 倍希釈し室温 (約 25 °C) で測定波長は 190 ~ 250 nm までの範囲を測定した。ブランク測定は、PBS、あるいは精製水について実施した。測定後、各試料の CD 値よりブランク値を差し引いてベースライン補正を実施した。更に、得られた各試料の CD 補正值を用いて二次構造解析を行った。二次構造解析は、SELCON3 を使用した。

アミロイド (1-40) 凝集体懸濁液、並びにアミロイド (1-40) ペプチド溶液の CD スペクトルを図 3 に示した。また、得られた CD スペクトルを解析ソフト SELCON3 を用いて二次構造解析を行った (表 4)。これら二次構造解析の結果より、PBS 中で凝集反応が進行することによりシート構造が増加することが明らかとなった。

【0227】

【表 4】

	二次構造存在割合 (%)			
	α-ヘリックス	β-シート	ターン	その他
PBS 中で凝集させたアミロイド β(1-40)懸濁液	12.2	31.3	13.2	43.3
精製水中に溶解したアミロイド β(1-40)溶液	5.4	4.3	20.2	70.1

【0228】

続いて、発明化合物の精製水中で溶解あるいは PBS 中で凝集させたアミロイド (1-40) ペプチドに対する結合性を、それぞれ測定した。実験方法は、試験例 3 と同様の手法と同様に実施した。ただし、反応に用いた標識体は 125I 標識体である化合物 24 であり、ラット脳ホモジネートは含まれていない。また、使用したそれぞれのアミロイド濃度は反応時で 50 nmol/L である。

【0229】

【表 5】

	特異的結合放射能量 (cpm)
PBS 中で凝集させたアミロイド β(1-40)懸濁液	125504.4
精製水中に溶解したアミロイド β(1-40)溶液	6300.3

【0230】

化合物 24 を用いて、PBS 中で作製したアミロイド (1-40) 凝集体懸濁液に対する結合は、精製水中で溶解したアミロイド (1-40) 溶液中で反応させた場合より、およそ 20 倍特異的結合が増加した。このことから、化合物 24 はシート構造が豊富なアミロイド凝集体に結合すると考えられる。

【0231】

試験例 6 凝集体のシート量と化合物 23 の結合量との相関の確認

化合物 23 がシート構造の量に依存して結合することを確認するため、シート含量の異なるアミロイド凝集体を用いて結合量の比較を行なった。

酸性下で凝集させたアミロイド (1-40) は、シート構造が少ない大きな凝集塊として存在すること、並びに pH を中性域にシフトしてもその構造は変化しないことが、Woodらにより報告されている (Wood SJ, J Mol Biol 256 (5) : 870 - 877)。この報告を元に、PBS 中で試験例 2 と同様の手法により作成した合成アミロイド (1-40) 凝集体と、MES (2-Morpholinoetha

10

20

30

40

50

n sulfonate) 緩衝液中で同様の手法で凝集させた凝集体を調製した。

調製したそれぞれの凝集体溶液は使用時に、PBS製凝集体及びMES製凝集体を3:1、1:1、1:3 (PBS製凝集体の割合は順に75、50、25%) になるように混合し、更にPBSで希釈して40 μmol/Lとした。更に、PBS製凝集体及びMES製凝集体もそれぞれPBSで40 μmol/Lに希釈した。

チオフラビン-T法による混合凝集体のシート量は、96穴黒色ハーフエリアウェルプレート (NUNC社製) に40 μmol/Lの凝集体溶液48.75 μLと2 mmol/Lのチオフラビン-T溶液1.25 μLとを添加し、励起波長443 nmにおける波長490 nmの蛍光強度をマイクロプレートリーダー (MOLECULAR DEVICE S社製) で測定した。

化合物23の各々のPBS及びMES中で作製した凝集体を混ぜ合わせた混合凝集体に対する結合量は、試験例5のアミロイドに対する結合実験と同様の方法を用いて実施した。

化合物23の混合凝集体に対する特異的結合量と非特異的結合量、並びに混合凝集体の蛍光強度を図4に示す。混合凝集体の蛍光強度は、シート構造が豊富とされるPBS製凝集体の増加に伴って増大し、化合物24の特異的結合量もまた同様の傾向を示した。このことから、化合物23の特異的結合は凝集体中のシート量の増加に従って増加し、アミロイド凝集体への結合がシート構造に依存していることが確認された。

【0232】

試験例7 アルツハイマー病脳を用いた結合親和性の算出

アルツハイマー病脳の入手

Biochain社 (米国) より市販されているヒトアルツハイマー病変組織由来全蛋白質 (Temporal Cortex) を用いて実施した。

結合実験方法: 試験例2と同様の手法により実施した。被験化合物は、20%エタノールを含む200 mmol/Lアスコルビン酸/PBS溶液を用いて、反応試験管内で0.00019 nMから200 nMになるように4倍希釈系列を作製し、¹²⁵I標識被験化合物は、反応試験管内で0.5 nmol/Lになるようにアスコルビン酸溶液で希釈し使用した。PBSにて希釈したアルツハイマー病脳ホモジネートを全ての試験管に添加して反応を開始した。非特異的結合は反応試験管中200 nmol/Lになるように化合物1を添加して同様に操作したときのカウントとした。

被験物質が¹²⁵I標識された被験物質と構造が同一であることから、全く同様にアミロイド凝集塊に結合すると考えられるため、被験物質も全て¹²⁵I標識被験物質として換算し、カウントデータを補正してGraphPad Prism Ver. 4.00 (GraphPad Software, Inc.) で解析して結合パラメータ (Kd、Bmax) を算出した。結果を表6に示した。

これより、既知化合物¹²⁵I-IMPYよりもアルツハイマー病脳に対して高い結合活性を持つことが示された。

【0233】

【表6】

アルツハイマー病脳に対する結合親和性

化合物番号又は参照化合物	Kd	Bmax
	nmol/L	pmol/mg protein
化合物23 (¹²⁵ I標識化合物1)	1.86	1.66
化合物24 (¹²⁵ I標識化合物3)	4.05	1.59
¹²⁵ I-IMPY	4.58	1.99

【0234】

試験例8 アルツハイマー病脳を用いたインビトロ特異的結合実験

Biochain社(米国)より市販されているヒトアルツハイマー病変組織由来全蛋白質(側頭葉)を用いて、実験を実施した。

結合実験方法： ^{125}I 標識被験化合物を前述のアスコルビン酸溶液で希釈し、反応試験管中内で 0.5nmol/L になるように添加した。更にそこにPBSにて希釈したアルツハイマー病変組織由来全蛋白質を試験管内で $50\mu\text{g protein/L}$ になるように添加して反応を開始し、室温10分間反応させた後、前記の試験法と同様に吸引することにより反応を停止させた。また、非特異的結合は、反応試験管中 200nmol/L になるように化合物1を添加し、同様に操作した時の結合量とした。結果を図6に示す。

これより、本発明化合物は既知化合物 $^{125}\text{I-IMPY}$ よりも、短時間のインキュベートの条件でアルツハイマー病脳に対して特異的結合する量が大きく、結合速度が高いことが示された。これは生体内に投与した際、短時間で脳に取り込まれ速やかに消失しなければならない放射性薬剤にとって、適した性質である。

【0235】

試験例9 ラット体内分布実験

Wistar系雄性ラットを日本エスエルシー株式会社から入荷後、水及び餌(市販の固形飼料：船橋農場製F-2)が自由摂取できる状態で7日間、環境に馴化させた後、非絶食状態で実験に用いた。(実験時8週齢)

化合物23、化合物24、及び ^{125}I -IMPYを、それぞれ 40mM のアスコルビン酸及び 0.1% Tween 80を含む溶液で $100\mu\text{Ci}/200\mu\text{L}$ になるように調製し、無麻酔下ラット尾静脈から投与した。投与後2、5、10、20、40、60、120分後にハロタン麻酔下、断頭し、直ちに脳及び血液を取り出した。脳を左右に2等分し、それぞれの重量を測定した。右脳をバイアルにいれ、ガンマカウンターにて測定した。投与量に対する割合として、各組織の放射能を%I.D.あるいは組織重量で割った%I.D./g組織重量として算出した。

脳内放射能の経時的变化を表7に示す。全ての誘導体で、ラット脳へ良好な取り込みを示し、その後急速なクリアランスを示している。アミロイド凝集塊が無い正常脳で、このような動態を示すことは、アルツハイマー患者に投与した時、アミロイドに結合した放射性リガンドは脳内に留まるが、アミロイド沈着が無い部分では放射性リガンドが急速にクリアランスされ、短時間内にコントラストが高いアミロイドの分布像を示す。

【0236】

【表7】

ラット投与後の脳内放射能の推移

	$^{125}\text{I-IMPY}$	化合物23 (^{125}I 標識の化合物1)	化合物24 (^{125}I 標識の化合物3)
投与後経過 時間(min)	平均値 ± 標準偏差 (%I.D./g)	平均値 ± 標準偏差 (%I.D./g)	平均値 ± 標準偏差 (%I.D./g)
2	1.110 ± 0.027	1.268 ± 0.166	0.760 ± 0.036
5	0.713 ± 0.098	1.124 ± 0.032	0.656 ± 0.026
15	0.337 ± 0.019	0.584 ± 0.077	0.373 ± 0.047
30	0.144 ± 0.021	0.273 ± 0.015	0.176 ± 0.009
60	0.065 ± 0.002	0.139 ± 0.006	0.053 ± 0.003
120	0.027 ± 0.001	0.083 ± 0.002	0.015 ± 0.002

【0237】

試験例10 ラット投与後の脳内放射性物質の分析

ラット脳内に取り込まれた化合物を分析した。ラット体内分布試験で得られたラット左脳を用いてポッター型ホモジネーターにて、 40mmol/L アスコルビン酸含有PBSを質量当り4倍量添加し、ホモジネートを行った。ホモジネートの容量に対して4倍の

アセトニトリルをそれぞれ添加して過により徐タンパク後、逆相TLC (Whatman KC18F)にてアセトニトリル層を展開した。TLCはイメージングプレートにコンタクトし、放射能をBAS-1800 (富士フイルム株式会社)で検出した。投与後2, 5, 40, 60, 120分後の脳ホモジネートをアセトニトリルで徐タンパク後、抽出された放射性物質を薄層クロマトグラフィー (KC18F, Whatman)で分析した。

脳に集積した放射性物質を抽出し、TLC分析した結果を図5に示す。本発明化合物は、脳内で代謝物が確認できず大部分が未変化体のまま存在していることを示す。一方 ^{125}I -IMPYは脳内に複数の代謝物がみられ、投与後の時間経過に従って、代謝物の割合が大きくなることが確認された。

【0238】

試験例11 肝ミクロソームによる *in vitro* 代謝速度の算出

肝ミクロソームの入手

In Vitro Technologies社より市販されている肝ミクロソーム (Pooled human Liver Microsomes, Male CD1 mouse, Male Wister Rat)を用いて実施した。

【0239】

[^{125}I] 標識化合物の調製

化合物23、化合物24、[^{125}I]-IMPYを、それぞれMilli Q水で11 $\mu\text{Ci}/\text{mL}$ (5 nmol/L)になるように調製した。

還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (NADPH) 生成系の調製

100 mM グルコース6-リン酸と10 nmol/L NADPH混合溶液に当量の100 nmol/L塩化マグネシウムを混合し、グルコース6-リン酸脱水素酵素を終濃度10 unit/mLにし、用時調製した。

方法：ガラス製試験管に0.167 nmol/L EDTA/0.33 M リン酸カリウム緩衝液150 μL 、Milli Q水200 μL 、0.005あるいは0.5 mg protein/mLミクロソーム懸濁液を50 μL 、被験物質溶液50 μL を添加した。37で2分間プレインキュベートした後、NADPH生成系を50 μL 添加し、反応開始とした。任意の時間で当量のアセトニトリルを添加し、反応を終了した。代謝された量を測定するため、ガラスチューブに反応液50 μL を採取し、更に飽和アスコルビン酸エタノール溶液を25 μL 添加した後、逆相TLC (Whatman KC18F)を用いて80%メタノールで展開した。TLCはイメージングプレートにコンタクトし、放射能をBAS-1800 (富士フイルム株式会社)で検出した。解析はGraphPad Prism Ver. 4.00 (GraphPad Software, Inc.)で解析して代謝速度を算出した。結果を表8に示す。

各化合物は、動物種間で大きな違いがないことが明らかになった。化合物24は代謝速度が非常に小さく、代謝安定性が極めて高い。そのため特に動物種による代謝の影響が少ないのみならず、年齢や疾患による代謝酵素の変動が薬物動態に及ぼす影響が少ないと考えられる。また、代謝安定性が高いことは治療薬投与による代謝酵素誘導された場合の影響を最小限にすることができる。以上のことは、アルツハイマー治療薬をモニタリングする

【0240】

10

20

30

40

【表 8】

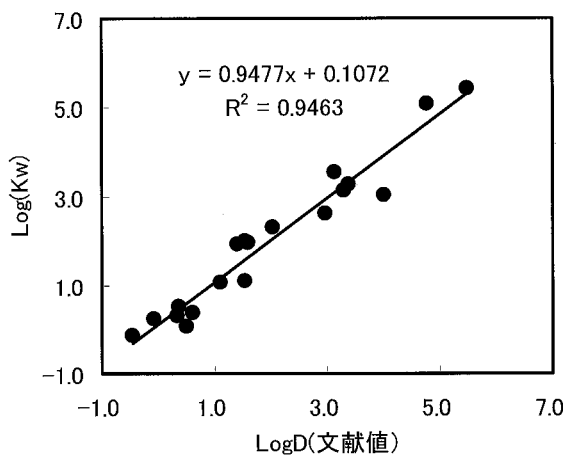
肝ミクロソームによる代謝速度

	化合物 2 3	化合物 2 4	¹²⁵ I-IMPY
マウス	0.480±0.139	0.229±0.061	0.911±0.331
ラット	0.632±0.420	0.193±0.058	2.164±0.647
ヒト	0.944±0.265	0.140±0.057	0.510±0.137

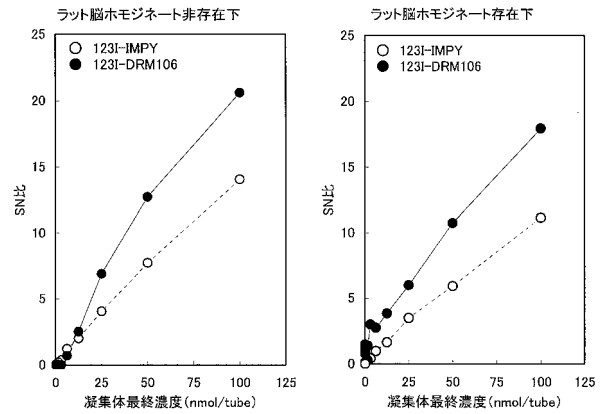
pmol/min/mg protein

10

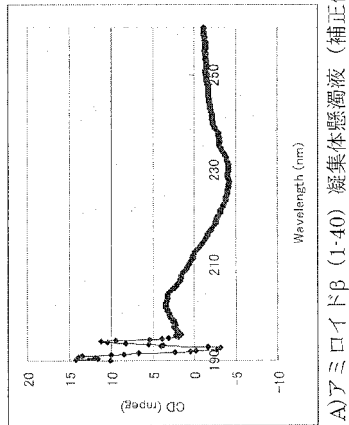
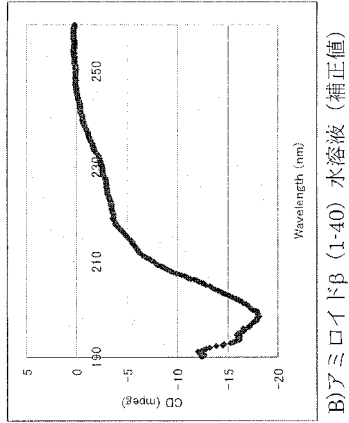
【図 1】



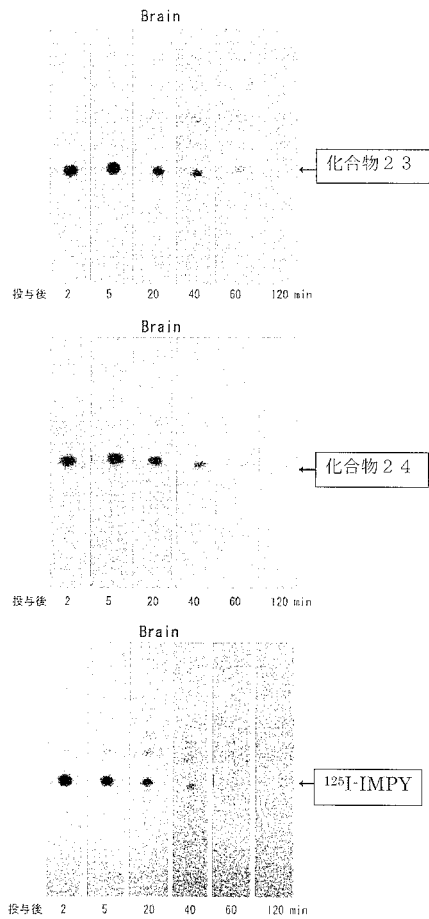
【図 2】



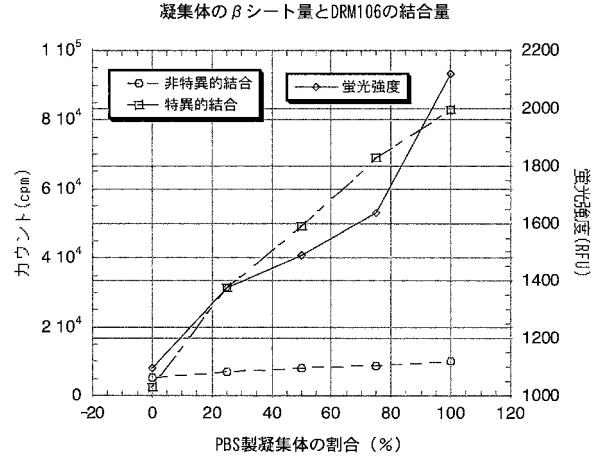
【図3】



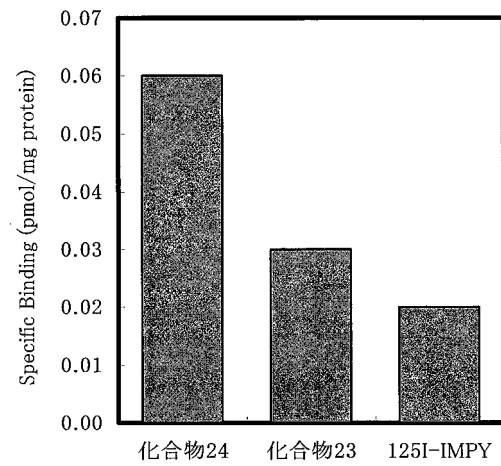
【図5】



【図4】



【図6】



フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 51/00 (2006.01)	A 6 1 K 49/02 A
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5
C 0 7 D 413/10 (2006.01)	C 0 7 D 413/10
C 0 7 D 417/10 (2006.01)	C 0 7 D 417/10
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 8 K
C 0 7 F 7/22 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 8 Z
G 0 1 N 33/15 (2006.01)	C 0 7 F 7/22 S
G 0 1 N 33/50 (2006.01)	G 0 1 N 33/15 Z
G 0 1 N 33/60 (2006.01)	G 0 1 N 33/50 Z
	G 0 1 N 33/60 Z

(74)代理人 100117156

弁理士 村田 正樹

(74)代理人 100111028

弁理士 山本 博人

(72)発明者 坂東 和則

千葉県山武市松尾町下大蔵453-1 富士フィルムR Iファーマ株式会社

(72)発明者 田口 和巳

千葉県山武市松尾町下大蔵453-1 富士フィルムR Iファーマ株式会社

審査官 新留 素子

(56)参考文献 Synthesis and Applications of Isotopically Labelled Compounds 1994, Proceedings of the International Symposium, 5th, Strasbourg, June 20-24, 1994, 1995年, pp.635-639
J. Med. Chem., 1988年, Vol.31, pp.656-671

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07D

A61K

A61P

C07F

G01N

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)