

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-502134

(P2006-502134A)

(43) 公表日 平成18年1月19日(2006.1.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 413/14 (2006.01)	C O 7 D 413/14	4 C O 2 3
A61K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	4 C O 5 4
A61K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	4 C O 5 5
A61K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	4 C O 5 6
A61K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	4 C O 6 3
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 83 頁) 最終頁に続く		

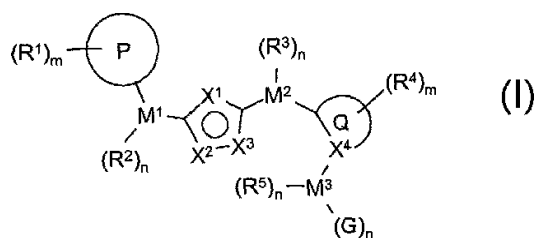
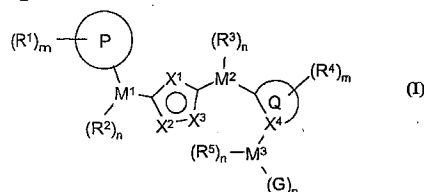
(21) 出願番号	特願2004-527914 (P2004-527914)	(71) 出願人	500075405
(86) (22) 出願日	平成15年8月8日 (2003.8.8)		アストラゼネカ アクチボラダ
(85) 翻訳文提出日	平成17年4月11日 (2005.4.11)		スウェーデン国 エス-151 85 サ
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/024915		ーデルテルエ
(87) 国際公開番号	W02004/014902	(71) 出願人	505050212
(87) 国際公開日	平成16年2月19日 (2004.2.19)		エヌピーエス、ファーマシューティカルズ
(31) 優先権主張番号	60/402,038		、インコーポレーテッド
(32) 優先日	平成14年8月9日 (2002.8.9)		NPS PHARMACEUTICALS
(33) 優先権主張国	米国 (US)		, INC.
			アメリカ合衆国ユタ州、ソルト、レイク、
			シティ、コロロ、ドライブ、383
		(74) 代理人	100075812
			弁理士 吉武 賢次
		(74) 代理人	100091487
			弁理士 中村 行孝
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 代謝調節型グルタミン酸受容体において活性を有する化合物

(57) 【要約】

本発明は、P、Q、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、R、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、G、M¹、M²、M³、mおよびnが式Iに関して定義されている式Iの新規な化合物、それらの製造方法、およびその製造方法において製造される中間体、該化合物を含有する医薬処方物、ならびに療法における該化合物の使用に関する。

【化1】

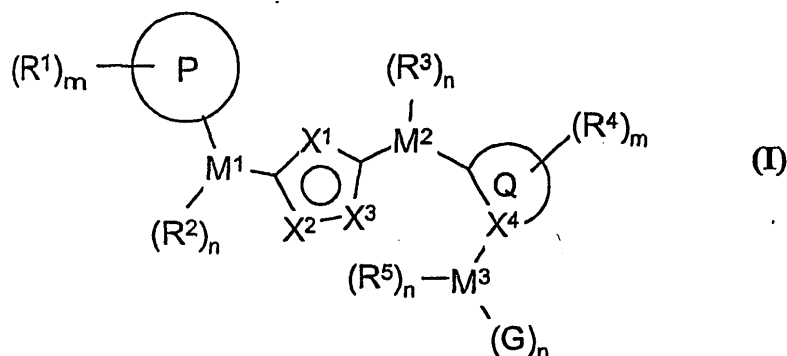


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物、またはその塩。

【化 1】



10

[式中、

P は $C_3 - 7$ アルキル、および C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 3 ~ 8 員環（該環は C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環と縮合していてもよい）からなる群から選択され；

R^1 は水素、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、 $C_1 - 6$ アルキルハロ、 $OC_1 - 6$ アルキルハロ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $OC_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $OC_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $OC_2 - 6$ アルキニル、 $C_0 - 6$ アルキル $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $OC_0 - 6$ アルキル $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $C_0 - 6$ アルキルアリール、 $OC_0 - 6$ アルキルアリール、 $(CO)R^8$ 、 $O(CO)R^8$ 、 $O(CO)OR^8$ 、 $C_1 - 6$ アルキル OR^8 、 $OC_2 - 6$ アルキル OR^8 、 $C_1 - 6$ アルキル $(CO)R^8$ 、 $OC_1 - 6$ アルキル $(CO)R^8$ 、 $C_0 - 6$ アルキル CO_2R^8 、 $OC_1 - 6$ アルキル CO_2R^8 、 $C_0 - 6$ アルキルシアノ、 $OC_2 - 6$ アルキルシアノ、 $C_0 - 6$ アルキル NR^8R^9 、 $OC_2 - 6$ アルキル NR^8R^9 、 $C_1 - 6$ アルキル $(CO)NR^8R^9$ 、 $OC_1 - 6$ アルキル $(CO)NR^8R^9$ 、 $CO_0 - 6$ アルキル $NR^8(CO)R^9$ 、 $OC_2 - 6$ アルキル $NR^8(CO)R^9$ 、 $C_0 - 6$ アルキル $NR^8(CO)NR^8R^9$ 、 $C_0 - 6$ アルキル SR^8 、 $OC_2 - 6$ アルキル SR^8 、 $C_0 - 6$ アルキル $(SO)R^8$ 、 $OC_2 - 6$ アルキル $(SO)R^8$ 、 $C_0 - 6$ アルキル SO_2R^8 、 $OC_2 - 6$ アルキル SO_2R^8 、 $C_0 - 6$ アルキル $(SO_2)NR^8R^9$ 、 $OC_2 - 6$ アルキル $(SO_2)NR^8R^9$ 、 $C_0 - 6$ アルキル $NR^8(SO_2)R^9$ 、 $OC_2 - 6$ アルキル $NR^8(SO_2)R^9$ 、 $C_0 - 6$ アルキル $NR^8(SO_2)NR^8R^9$ 、 $OC_2 - 6$ アルキル $NR^8(SO_2)NR^8R^9$ 、 $(CO)NR^8R^9$ 、 $O(CO)NR^8R^9$ 、 NR^8OR^9 、 $C_0 - 6$ アルキル $NR^8(CO)OR^9$ 、 $OC_0 - 6$ アルキル $NR^8(CO)OR^9$ 、 SO_3R^8 、および C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環（該環は 1 以上の A により置換されていてもよい）からなる群から選択され；

30

M^1 は結合、 $C_1 - 3$ アルキル、 $C_2 - 3$ アルケニル、 $C_2 - 3$ アルキニル、 $C_0 - 4$ アルキル $(CO)C_0 - 4$ アルキル、 $C_0 - 3$ アルキル $OC_0 - 3$ アルキル、 $C_0 - 3$ アルキル $(CO)NR^8$ 、 $C_0 - 3$ アルキル $(CO)NR^8C_1 - 3$ アルキル、 $C_0 - 4$ アルキル NR^8R^9 、 $C_0 - 3$ アルキル $SC_0 - 3$ アルキル、 $C_0 - 3$ アルキル $(SO)C_0 - 3$ アルキルおよび $C_0 - 3$ アルキル $(SO_2)C_0 - 3$ アルキルからなる群から選択され；

40

R^2 は水素、ヒドロキシ、オキソ、 $=NR^8$ 、 $=NOR^8$ 、 $C_1 - 4$ アルキルハロ、ハロ、 $C_1 - 4$ アルキル、 $O(CO)C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルキル $(SO)C_0 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルキル $(SO_2)C_0 - 4$ アルキル、 $(SO)C_0 - 4$ アルキル、 $(SO_2)C_0 - 4$ アルキル、 $OC_1 - 4$ アルキル、 $C_0 - 4$ アルキルシアノ、 $C_1 - 4$ アルキル OR^8 および $C_0 - 4$ アルキル NR^8R^9 からなる群から選択され；

X^1 、 X^2 および X^3 は N、NR、O、CR、 $=O$ および S から独立に選択され；

50

R は水素、 C_{0-3} アルキル、ハロ、 C_{0-3} アルキルOR⁵、 C_{0-3} アルキルNR⁵ R⁶、 C_{0-3} アルキル(CO)OR⁵、 C_{0-3} アルキルNR⁵ R⁶ および C_{0-3} アルキルアリアルからなる群から選択され；

M² は結合、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{0-4} アルキル(CO) C_{0-4} アルキル、 C_{0-3} アルキルOC₀₋₃ アルキル、 C_{0-3} アルキルNR⁸ C_{1-3} アルキル、 C_{0-3} アルキル(CO)NR⁸、 C_{0-4} アルキルNR⁸ R⁹、 C_{0-3} アルキルSC₀₋₃ アルキル、 C_{0-3} アルキル(SO) C_{0-3} アルキルおよび C_{0-3} アルキル(SO₂) C_{0-3} アルキルからなる群から選択され；

R³ は水素、ヒドロキシ、オキソ、=NR⁸、=NOR⁸、 C_{1-4} アルキルハロ、ハロ、 C_{1-4} アルキル、O(CO) C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル(SO) C_{0-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル(SO₂) C_{0-4} アルキル、(SO) C_{0-4} アルキル、(SO₂) C_{0-4} アルキル、OC₁₋₄ アルキル、 C_{0-4} アルキルシアノ、 C_{1-4} アルキルOR⁸ および C_{0-4} アルキルNR⁸ R⁹ からなる群から選択され；

Q は N、O または S から独立に選択される 1 以上のヘテロ原子を含む 4 員、5 員、6 員または 7 員環であり、ここで、該環は C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 3 員、5 員または 6 員環と縮合していてもよく、この縮合環は 1 以上の A により置換されていてもよく；

X⁴ は C、CR、N からなる群から選択され；

R⁴ は水素、ヒドロキシ、オキソ、=NR⁸、=NOR⁸、 C_{1-4} アルキルハロ、ハロ、 C_{1-4} アルキル、OC₀₋₆ アルキルアリアル、O(CO) C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル(SO) C_{0-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル(SO₂) C_{0-4} アルキル、(SO) C_{0-4} アルキル、(SO₂) C_{0-4} アルキル、OC₁₋₄ アルキル、 C_{1-4} アルキルOR⁸、 C_{0-4} アルキルシアノおよび C_{0-4} アルキルNR⁸ R⁹ からなる群から選択され；

M³ は結合、 C_{1-4} アルキル、 C_{0-4} アルキル(CO) C_{0-4} アルキル、 C_{0-3} アルキルOC₀₋₃ アルキル、 C_{0-4} アルキルNR⁸ R⁹、 C_{0-3} アルキルNR⁸ C_{1-3} アルキル、 C_{0-3} アルキル(CO)NR⁸、 C_{0-3} アルキルSC₀₋₃ アルキル、 C_{0-3} アルキル(SO) C_{0-3} アルキルおよび C_{0-3} アルキル(SO₂) C_{0-3} アルキルからなる群から選択され；

R⁵ は水素、ヒドロキシ、オキソ、=NR⁸、=NOR⁸、 C_{1-4} アルキルハロ、ハロ、 C_{1-4} アルキル、O(CO) C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル(SO) C_{0-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル(SO₂) C_{0-4} アルキル、(SO) C_{0-4} アルキル、(SO₂) C_{0-4} アルキル、OC₁₋₄ アルキル、 C_{0-4} アルキルシアノ、 C_{1-4} アルキルOR⁸ および C_{0-4} アルキルNR⁸ R⁹ からなる群から選択され；

G は R⁶ および R⁷ からなる群から選択され；

R⁶ は水素、および C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環（該環は C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環と縮合していてもよく、これらの環はいずれも 1 以上の A により置換されていてもよい）からなる群から選択され；

R⁷ は水素、 C_{0-4} アルキルシアノ、C=NR⁸ (NR⁸ R⁹)、C=NOR⁸ (NR⁸ R⁹)、NR⁸ C=NR⁸ (NR⁸ R⁹)、NR⁸ (C=CCN) (NR⁸ R⁹)、NR⁸ (C=CCNO₂) (NR⁸ R⁹)、NR⁸ (C=NCN) (NR⁸ R⁹)、CONR⁸ R⁹ および NR⁸ (CO)NR⁸ R⁹ からなる群から選択され；

R⁸ および R⁹ は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-6} アルキルC₃₋₆ シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリアル、 C_{0-6} アルキルヘテロアリアル、および C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環から独立に選択され、ここで、R⁸ および R⁹ はともに、C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環を形成していてもよく；

ここで、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、および R⁹ で定義された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキルC₃₋₆ .

10

20

30

40

50

C_6 シクロアルキル、 $C_0 - 6$ アルキルアリール、 $C_0 - 6$ アルキルヘテロアリール、および C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環はいずれも 1 以上の A により置換されていてもよく；

A は水素、ヒドロキシ、オキソ、ハロ、ニトロ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_0 - 6$ アルキル $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $C_1 - 6$ アルキルハロ、 $OC_1 - 6$ アルキルハロ、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $OC_1 - 6$ アルキル、 $C_0 - 3$ アルキルアリール、 $C_1 - 6$ アルキル OR^8 、 $OC_2 - 6$ アルキル OR^8 、 $C_1 - 6$ アルキル SR^8 、 $OC_2 - 6$ アルキル SR^8 、 $(CO)R^8$ 、 $O(CO)R^8$ 、 $OC_2 - 6$ アルキルシアノ、 $C_0 - 6$ アルキルシアノ、 $C_0 - 6$ アルキル CO_2R^8 、 $OC_1 - 6$ アルキル CO_2R^8 、 $O(CO)OR^8$ 、 $OC_1 - 6$ アルキル $(CO)R^8$ 、 $C_1 - 6$ アルキル $(CO)R^8$ 、 NR^8OR^9 、 $C_0 - 6$ アルキル NR^8R^9 、 $OC_2 - 6$ アルキル NR^8R^9 、 $C_0 - 6$ アルキル $(CO)NR^8R^9$ 、 $OC_1 - 6$ アルキル $(CO)NR^8R^9$ 、 $OC_2 - 6$ アルキル $NR^8(CO)R^9$ 、 $C_0 - 6$ アルキル $NR^8(CO)R^9$ 、 $C_0 - 6$ アルキル $NR^8(CO)NR^8R^9$ 、 $O(CO)NR^8R^9$ 、 $NR^8(CO)OR^9$ 、 $C_0 - 6$ アルキル $(SO_2)NR^8R^9$ 、 $OC_2 - 6$ アルキル $(SO_2)NR^8R^9$ 、 $C_0 - 6$ アルキル $NR^8(SO_2)R^9$ 、 $OC_2 - 6$ アルキル $NR^8(SO_2)R^9$ 、 SO_3R^8 、 $C_1 - 6$ アルキル $NR^8(SO_2)NR^8R^9$ 、 $OC_2 - 6$ アルキル $(SO_2)R^8$ 、 $C_0 - 6$ アルキル $(SO_2)R^8$ 、 $C_0 - 6$ アルキル $(SO)R^8$ 、および $OC_2 - 6$ アルキル $(SO)R^8$ からなる群から選択され；

m は 0、1、2、3 または 4 から選択され；かつ、

n は 0、1、2 または 3 から選択される]

【請求項 2】

X^1 および X^2 が N であり；

X^3 が O であり；かつ、

X^4 が N である、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

M^2 および M^3 が結合および $C_1 - 3$ アルキルからなる群から選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

M^2 が結合であり、 M^3 が $C_1 - 3$ アルキルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

G が、C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環であり、該環が、C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環と縮合していてもよく、該環のいずれかが 1 以上の A により置換されていてもよい、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

P が、C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 3 ~ 8 員環であり、該環が、C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環と縮合していてもよい、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

P がフェニルである、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

X^1 および X^2 が N であり；

X^3 が O であり；かつ、

X^4 が N であり；

M^2 が結合であり；

M^3 が $C_1 - 3$ アルキルであり；

P が、C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環であり、該環が、C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員また

10

20

30

40

50

は 6 員環と縮合していてもよく；

Q が、C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環であり、該環が、C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環と縮合していてもよい、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

- 3 - [5 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
- 3 - [3 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ベンゾニトリル、
- 3 - [5 - (1 - チアゾール - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、 10
- 3 - { 5 - [1 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル、
- 3 - { 5 - [1 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル、
- 3 - [3 - (1 - チアゾール - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ベンゾニトリル、
- 3 - [5 - (1 - チアゾール - 2 - イルメチル - ピロリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
- 3 - { 5 - [1 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル、 20
- 2 - [2 - (5 - m - トリル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - ピリジン、
- 3 - { 5 - [1 - (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル、
- 3 - [5 S - (3 - ピリジン - 2 - イルメチル - チアゾリジン - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
- 3 - { 5 - [1 - (3 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル、
- 3 - { 5 - [1 - (4 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル、 30
- 3 - { 5 - [1 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル、
- 3 - { 5 - [1 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル、
- 3 - [5 - (6 - メチル - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
- 3 - [5 - (4 , 4 - ジフルオロ - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
- 3 - [5 - (4 , 4 - ジフルオロ - 1 - チアゾール - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、 40
- 3 - [5 - (1 - キノリン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
- 3 - { 5 - [1 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル、
- 3 - { 5 - [1 - (2 - メチル - チアゾール - 4 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル、
- 3 - { 5 - [1 - (1 - ベンジル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル、
- 3 - [5 - (4 - ピリジン - 2 - イルメチル - モルホリン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] 50

-] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル、
 3 - { 5 - [1 - (6 - ブロモ - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル
] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル、
 3 - { 5 - [1 - (4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチル - ピリジン - 2 - イルメチル) -
 ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル、
 3 - { 5 - [1 - (6 - クロロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル
] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル、
 3 - [5 - (1 - ピラジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4
] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
 3 - [5 - (1 - ピリミジン - 4 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 ,
 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
 3 - { 5 - [1 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イルメチル)
 - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル、
 3 - { 5 - [1 - (4 - クロロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル
] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル、
 2 - { 2 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 -
 イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - チアゾール - 4 - カルボニトリル、
 3 - [5 - (1 - ベンゾチアゾール - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1
 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
 6 - { 2 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 -
 イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - ニコチノニトリル、
 3 - { 5 - [1 - (5 - メチル - イソキサゾール - 3 - イルメチル) - ピペリジン - 2
 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル、
 3 - メトキシ - 5 - [3 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル)
 - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ベンゾニトリル、
 2 - { 2 - [5 - (3 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3
 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - ピリジン、
 3 - [5 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピロリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4
] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
 2 - { 2 - [3 - (3 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5
 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - ピリジン、
 (RS) - 2 - [2 - (3 - チオフエン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール
 - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - ピリジン、
 2 - [2 - (3 - フェニル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジ
 ン - 1 - イルメチル } - ピリジン、
 2 - [2 - (3 - m - トリル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリ
 ジン - 1 - イルメチル] - ピリジン、
 (RS) - 2 - [2 - (3 - m - トリル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル
) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - ピリジン、
 (RS) - 2 - { 2 - [3 - (3 - フルオロ - 5 - イミダゾール - 1 - イル - フェニル
) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - ピ
 リジン、および
 2 - { 2 - [3 - (3 - エチル - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 -
 イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - ピリジン
 からなる群から選択される、請求項 1 記載の化合物、およびその塩。
 【請求項 10】
 (R) - および (S) - 3 - [5 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2
 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、

10

20

30

40

50

(S) - 3 - [5 - (1 - チアゾール - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
 3 - [5 S - (3 - チアゾール - 2 - イルメチル - チアゾリジン - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
 (S) - 3 - [5 - (1 - チアゾール - 2 - イルメチル - ピロリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
 (S) - 3 - [5 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピロリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
 (S) - 3 - [5 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
 トランス - 3 - [5 - (5 - メチル - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
 シス - 3 - [5 - (5 - メチル - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
 シス - 3 - [5 - (5 - メチル - 1 - チアゾール - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
 シス - 2 - { 2 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - イルメチル } - ピリジン、
 シス - 3 - [5 - (3 - メチル - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
 トランス - 3 - [5 - (3 - メチル - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
 シス - 3 - [5 - (3 - メチル - 1 - チアゾール - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
 3 - [5 - (4 - チアゾール - 2 - イルメチル - モルホリン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
 3 - { 5 - [4 - (4 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - モルホリン - 3 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル、
 3 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 4 - ピリジン - 2 - イルメチル - モルホリン、
 3 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 4 - チアゾール - 2 - イルメチル - モルホリン、
 2 - { 2 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - ピリジン、および
 2 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 1 - チアゾール - 2 - イルメチル - ピペリジン

からなる群から選択される、請求項 1 記載の化合物、およびその塩。

【請求項 1 1】

有効成分としての療法上有効な量の請求項 1 に記載の化合物を、1 以上の薬学上許容される希釈剤、賦形剤および / または不活性担体と組み合わせて含んでなる、医薬処方物。

【請求項 1 2】

m G l u R 5 受容体媒介疾患の予防および / または治療に用られる、請求項 1 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 1 3】

療法に用られる、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

m G l u R 5 受容体媒介疾患の予防および / または治療に用られる、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

m G l u R 5 受容体媒介疾患の予防および / または治療用薬剤の製造における、請求項

10

20

30

40

50

1 に記載の化合物の使用。

【請求項 16】

m G l u R 5 受容体媒介疾患の予防および / または治療方法であって、このような予防および / または治療を必要とする哺乳類に、療法上有効な量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含んでなる、方法。

【請求項 17】

該哺乳類がヒトである、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

該 m G l u R 5 受容体媒介疾患が精神疾患である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 19】

該 m G l u R 5 受容体媒介疾患が神経疾患である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 20】

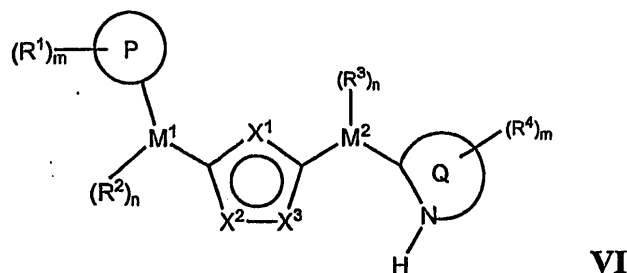
該 m G l u R 5 受容体媒介疾患が慢性および急性疼痛疾患である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 21】

式 I a の化合物の製造方法であって、

(a) 式 G - C (R⁵) = O の試薬を用いて、式 V I

【化 2】

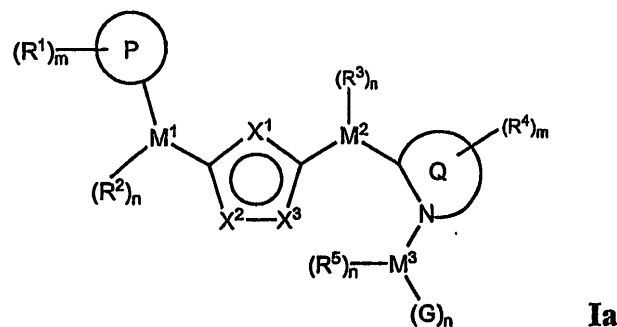


20

の化合物をアミノ化すること、および

(b) 還元剤を用いて、得られた生成物を還元して、式 I a

【化 3】



30

[式中、

P は C₃ - 7 アルキル、および C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 3 ~ 8 員環 (該環は C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環と縮合していてもよい) からなる群から選択され ;

R¹ は水素、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、C₁ - 6 アルキルハロ、OC₁ - 6 アルキルハロ、C₁ - 6 アルキル、OC₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、OC₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、OC₂ - 6 アルキニル、C₀ - 6 アルキル C₃ - 6 シクロアルキル、OC₀ - 6 アルキル C₃ - 6 シクロアルキル、C₀ - 6 アルキルアリール、OC₀ - 6 アルキルアリール、(CO) R⁸、O (CO) R⁸、O (CO) OR⁸、C₁ - 6 アルキル OR⁸、OC₂ - 6 アルキル OR⁸、C₁ - 6 アルキル (CO) R⁸、OC₁ - 6 アルキル (CO) R⁸、C₀ - 6 アルキル CO₂ R⁸、OC₁ - 6 アルキル CO₂ R⁸、C₀ - 6 アルキルシアノ、OC₂ - 6 アルキルシアノ、C₀ - 6 アルキル NR⁸ R⁹、

50

OC_{2-6} アルキル $NR^8 R^9$ 、 C_{1-6} アルキル $(CO)NR^8 R^9$ 、 OC_{1-6} アルキル $(CO)NR^8 R^9$ 、 CO_{0-6} アルキル $NR^8 (CO)R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $NR^8 (CO)R^9$ 、 C_{0-6} アルキル $NR^8 (CO)NR^8 R^9$ 、 C_{0-6} アルキル SR^8 、 OC_{2-6} アルキル SR^8 、 C_{0-6} アルキル $(SO)R^8$ 、 OC_{2-6} アルキル $(SO)R^8$ 、 C_{0-6} アルキル $SO_2 R^8$ 、 OC_{2-6} アルキル $SO_2 R^8$ 、 C_{0-6} アルキル $(SO_2)NR^8 R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $(SO_2)NR^8 R^9$ 、 C_{0-6} アルキル $NR^8 (SO_2)R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $NR^8 (SO_2)R^9$ 、 C_{0-6} アルキル $NR^8 (SO_2)NR^8 R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $NR^8 (SO_2)NR^8 R^9$ 、 $(CO)NR^8 R^9$ 、 $O(CO)NR^8 R^9$ 、 $NR^8 OR^9$ 、 C_{0-6} アルキル $NR^8 (CO)OR^9$ 、 OC_{0-6} アルキル $NR^8 (CO)OR^9$ 、 $SO_3 R^8$ 、および C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環（該環は 1 以上の A により置換されていてもよい）からなる群から選択され；

M^1 は結合、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{0-4} アルキル $(CO)C_{0-4}$ アルキル、 C_{0-3} アルキル OC_{0-3} アルキル、 C_{0-3} アルキル $(CO)NR^8$ 、 C_{0-3} アルキル $(CO)NR^8 C_{1-3}$ アルキル、 C_{0-4} アルキル $NR^8 R^9$ 、 C_{0-3} アルキル SC_{0-3} アルキル、 C_{0-3} アルキル $(SO)C_{0-3}$ アルキル および C_{0-3} アルキル $(SO_2)C_{0-3}$ アルキル からなる群から選択され；

R^2 は水素、ヒドロキシ、オキソ、 $=NR^8$ 、 $=NOR^8$ 、 C_{1-4} アルキルハロ、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 $O(CO)C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキル $(SO)C_{0-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキル $(SO_2)C_{0-4}$ アルキル、 $(SO)C_{0-4}$ アルキル、 $(SO_2)C_{0-4}$ アルキル、 OC_{1-4} アルキル、 C_{0-4} アルキルシアノ、 C_{1-4} アルキル OR^8 および C_{0-4} アルキル $NR^8 R^9$ からなる群から選択され；

X^1 、 X^2 および X^3 は N、NR、O、CR、 $=O$ および S から独立に選択され；

R は水素、 C_{0-3} アルキル、ハロ、 C_{0-3} アルキル OR^5 、 C_{0-3} アルキル $NR^5 R^6$ 、 C_{0-3} アルキル $(CO)OR^5$ 、 C_{0-3} アルキル $NR^5 R^6$ および C_{0-3} アルキルアリールからなる群から選択され；

M^2 は結合、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{0-4} アルキル $(CO)C_{0-4}$ アルキル、 C_{0-3} アルキル OC_{0-3} アルキル、 C_{0-3} アルキル $NR^8 C_{1-3}$ アルキル、 C_{0-3} アルキル $(CO)NR^8$ 、 C_{0-4} アルキル $NR^8 R^9$ 、 C_{0-3} アルキル SC_{0-3} アルキル、 C_{0-3} アルキル $(SO)C_{0-3}$ アルキル および C_{0-3} アルキル $(SO_2)C_{0-3}$ アルキル からなる群から選択され；

R^3 は水素、ヒドロキシ、オキソ、 $=NR^8$ 、 $=NOR^8$ 、 C_{1-4} アルキルハロ、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 $O(CO)C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキル $(SO)C_{0-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキル $(SO_2)C_{0-4}$ アルキル、 $(SO)C_{0-4}$ アルキル、 $(SO_2)C_{0-4}$ アルキル、 OC_{1-4} アルキル、 C_{0-4} アルキルシアノ、 C_{1-4} アルキル OR^8 および C_{0-4} アルキル $NR^8 R^9$ からなる群から選択され；

Q は N、O または S から独立に選択される 1 以上のヘテロ原子を含む 4 員、5 員、6 員または 7 員環であり、ここで、該環は C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 3 員、5 員または 6 員環と縮合していてもよく、この縮合環は 1 以上の A により置換されていてもよく；

R^4 は水素、ヒドロキシ、オキソ、 $=NR^8$ 、 $=NOR^8$ 、 C_{1-4} アルキルハロ、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 OC_{0-6} アルキルアリール、 $O(CO)C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキル $(SO)C_{0-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキル $(SO_2)C_{0-4}$ アルキル、 $(SO)C_{0-4}$ アルキル、 $(SO_2)C_{0-4}$ アルキル、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル OR^8 、 C_{0-4} アルキルシアノ および C_{0-4} アルキル $NR^8 R^9$ からなる群から選択され；

M^3 は結合、 C_{1-4} アルキル、 C_{0-4} アルキル $(CO)C_{0-4}$ アルキル、 C_{0-3} アルキル OC_{0-3} アルキル、 C_{0-4} アルキル $NR^8 R^9$ 、 C_{0-3} アルキル $NR^8 C_{1-3}$ アルキル、 C_{0-3} アルキル $(CO)NR^8$ 、 C_{0-3} アルキル SC_{0-3} アル

10

20

30

40

50

キル、 C_{0-3} アルキル (SO) C_{0-3} アルキルおよび C_{0-3} アルキル (SO₂) C_{0-3} アルキルからなる群から選択され；

R^5 は水素、ヒドロキシ、オキソ、 $=NR^8$ 、 $=NOR^8$ 、 C_{1-4} アルキルハロ、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 $O(CO)C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキル (SO) C_{0-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル (SO₂) C_{0-4} アルキル、(SO) C_{0-4} アルキル、(SO₂) C_{0-4} アルキル、 OC_{1-4} アルキル、 C_{0-4} アルキルシアノ、 C_{1-4} アルキル OR^8 および C_{0-4} アルキル $NR^8 R^9$ からなる群から選択され；

G は R^6 および R^7 からなる群から選択され；

R^6 は水素、および C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環 (該環は C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環と縮合していてもよく、これらの環はいずれも 1 以上の A により置換されていてよい) からなる群から選択され；

R^7 は水素、 C_{0-4} アルキルシアノ、 $C=NR^8 (NR^8 R^9)$ 、 $C=NOR^8 (NR^8 R^9)$ 、 $NR^8 C=NR^8 (NR^8 R^9)$ 、 $NR^8 (C=CCN) (NR^8 R^9)$ 、 $NR^8 (C=CCNO_2) (NR^8 R^9)$ 、 $NR^8 (C=NCN) (NR^8 R^9)$ 、 $CONR^8 R^9$ および $NR^8 (CO) NR^8 R^9$ からなる群から選択され；

R^8 および R^9 は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール、および C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環から独立に選択され、ここで、 R^8 および R^9 はともに、C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環を形成していてもよく；

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、および R^9 で定義された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール、および C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環はいずれも 1 以上の A により置換されていてよく；

A は水素、ヒドロキシ、オキソ、ハロ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルハロ、 OC_{1-6} アルキルハロ、 C_{2-6} アルケニル、 OC_{1-6} アルキル、 C_{0-3} アルキルアリール、 C_{1-6} アルキル OR^8 、 OC_{2-6} アルキル OR^8 、 C_{1-6} アルキル SR^8 、 OC_{2-6} アルキル SR^8 、(CO) R^8 、O (CO) R^8 、 OC_{2-6} アルキルシアノ、 C_{0-6} アルキルシアノ、 C_{0-6} アルキル $CO_2 R^8$ 、 OC_{1-6} アルキル $CO_2 R^8$ 、O (CO) OR^8 、 OC_{1-6} アルキル (CO) R^8 、 C_{1-6} アルキル (CO) R^8 、 $NR^8 OR^9$ 、 C_{0-6} アルキル $NR^8 R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $NR^8 R^9$ 、 C_{0-6} アルキル (CO) $NR^8 R^9$ 、 OC_{1-6} アルキル (CO) $NR^8 R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $NR^8 (CO) R^9$ 、 C_{0-6} アルキル $NR^8 (CO) R^9$ 、 C_{0-6} アルキル $NR^8 (CO) NR^8 R^9$ 、O (CO) $NR^8 R^9$ 、 $NR^8 (CO) OR^9$ 、 C_{0-6} アルキル (SO₂) $NR^8 R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル (SO₂) $NR^8 R^9$ 、 C_{0-6} アルキル $NR^8 (SO_2) R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $NR^8 (SO_2) R^9$ 、 $SO_3 R^8$ 、 C_{1-6} アルキル $NR^8 (SO_2) NR^8 R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル (SO₂) R^8 、 C_{0-6} アルキル (SO₂) R^8 、 C_{0-6} アルキル (SO) R^8 、および OC_{2-6} アルキル (SO) R^8 からなる群から選択され；

m は 0、1、2、3 または 4 から選択され；かつ、

n は 0、1、2 または 3 から選択される]

の化合物を得ることを含んでなる、方法。

【請求項 22】

式 I b の化合物の製造方法であって、

(a) 式 VII I

VII I

の化合物を式 IX の化合物

10

20

30

40

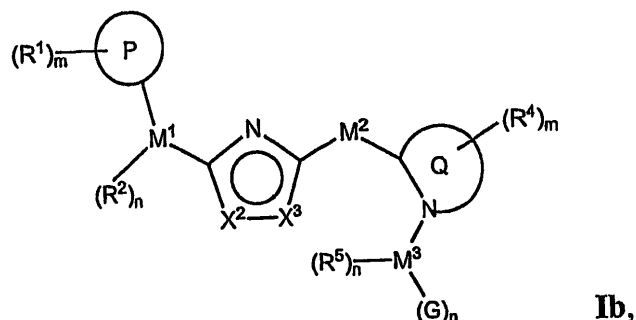
50

I X

と反応させること、および

(b) 得られた中間体を環化して、式 I b

【化 4】



10

[式中、

P は C_{3-7} アルキル、および C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 3 ~ 8 員環（該環は C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環と縮合していてもよい）からなる群から選択され；

R^1 は水素、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、 C_{1-6} アルキルハロ、 OC_{1-6} アルキルハロ、 C_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 OC_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 OC_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 OC_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 OC_{0-6} アルキルアリール、 $(CO)R^8$ 、 $O(CO)R^8$ 、 $O(CO)OR^8$ 、 C_{1-6} アルキル OR^8 、 OC_{2-6} アルキル OR^8 、 C_{1-6} アルキル $(CO)R^8$ 、 OC_{1-6} アルキル $(CO)R^8$ 、 C_{0-6} アルキル CO_2R^8 、 OC_{1-6} アルキル CO_2R^8 、 C_{0-6} アルキルシアノ、 OC_{2-6} アルキルシアノ、 C_{0-6} アルキル NR^8R^9 、 OC_{2-6} アルキル NR^8R^9 、 C_{1-6} アルキル $(CO)NR^8R^9$ 、 OC_{1-6} アルキル $(CO)NR^8R^9$ 、 CO_{0-6} アルキル $NR^8(CO)R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $NR^8(CO)R^9$ 、 C_{0-6} アルキル $NR^8(CO)NR^8R^9$ 、 C_{0-6} アルキル SR^8 、 OC_{2-6} アルキル SR^8 、 C_{0-6} アルキル $(SO)R^8$ 、 OC_{2-6} アルキル $(SO)R^8$ 、 C_{0-6} アルキル SO_2R^8 、 OC_{2-6} アルキル SO_2R^8 、 C_{0-6} アルキル $(SO_2)NR^8R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $(SO_2)NR^8R^9$ 、 C_{0-6} アルキル $NR^8(SO_2)R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $NR^8(SO_2)R^9$ 、 C_{0-6} アルキル $NR^8(SO_2)NR^8R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $NR^8(SO_2)NR^8R^9$ 、 $(CO)NR^8R^9$ 、 $O(CO)NR^8R^9$ 、 NR^8OR^9 、 C_{0-6} アルキル $NR^8(CO)OR^9$ 、 OC_{0-6} アルキル $NR^8(CO)OR^9$ 、 SO_3R^8 、および C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環（該環は 1 以上の A により置換されていていてもよい）からなる群から選択され；

20

30

M^1 は結合、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{0-4} アルキル $(CO)C_{0-4}$ アルキル、 C_{0-3} アルキル OC_{0-3} アルキル、 C_{0-3} アルキル $(CO)NR^8$ 、 C_{0-3} アルキル $(CO)NR^8C_{1-3}$ アルキル、 C_{0-4} アルキル NR^8R^9 、 C_{0-3} アルキル SC_{0-3} アルキル、 C_{0-3} アルキル $(SO)C_{0-3}$ アルキルおよび C_{0-3} アルキル $(SO_2)C_{0-3}$ アルキルからなる群から選択され；

40

R^2 は水素、ヒドロキシ、オキソ、 $=NR^8$ 、 $=NOR^8$ 、 C_{1-4} アルキルハロ、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 $O(CO)C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキル $(SO)C_{0-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキル $(SO_2)C_{0-4}$ アルキル、 $(SO)C_{0-4}$ アルキル、 $(SO_2)C_{0-4}$ アルキル、 OC_{1-4} アルキル、 C_{0-4} アルキルシアノ、 C_{1-4} アルキル OR^8 および C_{0-4} アルキル NR^8R^9 からなる群から選択され；

X^2 および X^3 は N、NR、O、CR、 $=O$ および S から独立に選択され；

R は水素、 C_{0-3} アルキル、ハロ、 C_{0-3} アルキル OR^5 、 C_{0-3} アルキル NR 50

⁵ R⁶、C₀₋₃ アルキル(CO)OR⁵、C₀₋₃ アルキルNR⁵R⁶ および C₀₋₃ アルキルアリアルからなる群から選択され；

M² は結合、C₁₋₃ アルキル、C₂₋₃ アルケニル、C₂₋₃ アルキニル、C₀₋₄ アルキル(CO)C₀₋₄ アルキル、C₀₋₃ アルキルOC₀₋₃ アルキル、C₀₋₃ アルキルNR⁸C₁₋₃ アルキル、C₀₋₃ アルキル(CO)NR⁸、C₀₋₄ アルキルNR⁸R⁹、C₀₋₃ アルキルSC₀₋₃ アルキル、C₀₋₃ アルキル(SO)C₀₋₃ アルキルおよび C₀₋₃ アルキル(SO₂)C₀₋₃ アルキルからなる群から選択され；

R³ は水素、ヒドロキシ、オキソ、=NR⁸、=NOR⁸、C₁₋₄ アルキルハロ、ハロ、C₁₋₄ アルキル、O(CO)C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキル(SO)C₀₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキル(SO₂)C₀₋₄ アルキル、(SO)C₀₋₄ アルキル、(SO₂)C₀₋₄ アルキル、OC₁₋₄ アルキル、C₀₋₄ アルキルシアノ、C₁₋₄ アルキルOR⁸ および C₀₋₄ アルキルNR⁸R⁹ からなる群から選択され； 10

Q は N、O または S から独立に選択される 1 以上のヘテロ原子を含む 4 員、5 員、6 員または 7 員環であり、ここで、該環は C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 3 員、5 員または 6 員環と縮合していてもよく、この縮合環は 1 以上の A により置換されていてもよく；

X⁶ は OC₁₋₃ アルキルであり；

R⁴ は水素、ヒドロキシ、オキソ、=NR⁸、=NOR⁸、C₁₋₄ アルキルハロ、ハロ、C₁₋₄ アルキル、OC₀₋₆ アルキルアリアル、O(CO)C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキル(SO)C₀₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキル(SO₂)C₀₋₄ アルキル、(SO)C₀₋₄ アルキル、(SO₂)C₀₋₄ アルキル、OC₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキルOR⁸、C₀₋₄ アルキルシアノおよび C₀₋₄ アルキルNR⁸R⁹ からなる群から選択され； 20

M³ は結合、C₁₋₄ アルキル、C₀₋₄ アルキル(CO)C₀₋₄ アルキル、C₀₋₃ アルキルOC₀₋₃ アルキル、C₀₋₄ アルキルNR⁸R⁹、C₀₋₃ アルキルNR⁸C₁₋₃ アルキル、C₀₋₃ アルキル(CO)NR⁸、C₀₋₃ アルキルSC₀₋₃ アルキル、C₀₋₃ アルキル(SO)C₀₋₃ アルキルおよび C₀₋₃ アルキル(SO₂)C₀₋₃ アルキルからなる群から選択され；

R⁵ は水素、ヒドロキシ、オキソ、=NR⁸、=NOR⁸、C₁₋₄ アルキルハロ、ハロ、C₁₋₄ アルキル、O(CO)C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキル(SO)C₀₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキル(SO₂)C₀₋₄ アルキル、(SO)C₀₋₄ アルキル、(SO₂)C₀₋₄ アルキル、OC₁₋₄ アルキル、C₀₋₄ アルキルシアノ、C₁₋₄ アルキルOR⁸ および C₀₋₄ アルキルNR⁸R⁹ からなる群から選択され； 30

G は R⁶ および R⁷ からなる群から選択され；

R⁶ は水素、および C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環（該環は C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環と縮合していてもよく、これらの環はいずれも 1 以上の A により置換されていてもよい）からなる群から選択され；

R⁷ は水素、C₀₋₄ アルキルシアノ、C=NR⁸(NR⁸R⁹)、C=NOR⁸(NR⁸R⁹)、NR⁸C=NR⁸(NR⁸R⁹)、NR⁸(C=CCN)(NR⁸R⁹)、NR⁸(C=CNO₂)(NR⁸R⁹)、NR⁸(C=NCN)(NR⁸R⁹)、CONR⁸R⁹ および NR⁸(CO)NR⁸R⁹ からなる群から選択され； 40

R⁸ および R⁹ は水素、C₁₋₆ アルキル、C₀₋₆ アルキルC₃₋₆ シクロアルキル、C₀₋₆ アルキルアリアル、C₀₋₆ アルキルヘテロアリアル、および C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環から独立に選択され、ここで、R⁸ および R⁹ はともに、C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環を形成していてもよく；

ここで、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、および R⁹ で定義された C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₀₋₆ アルキルC₃₋₆ シクロアルキル、C₀₋₆ アルキルアリアル、C₀₋₆ アルキルヘテロアリアル、およ 50

びC、N、OまたはSから独立に選択される1以上の原子を含む5員または6員環はいずれも1以上のAにより置換されていてもよく；

Aは水素、ヒドロキシ、オキソ、ハロ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-6} アルキル
 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルハロ、 OC_{1-6} アルキルハロ、 C_{2-6} アル
ケニル、 OC_{1-6} アルキル、 C_{0-3} アルキルアリール、 C_{1-6} アルキル OR^8 、
 OC_{2-6} アルキル OR^8 、 C_{1-6} アルキル SR^8 、 OC_{2-6} アルキル SR^8 、 $(CO)R^8$ 、 $O(CO)R^8$ 、 OC_{2-6} アルキルシアノ、 C_{0-6} アルキルシアノ、 C_{0-6} アルキル CO_2R^8 、 OC_{1-6} アルキル CO_2R^8 、 $O(CO)OR^8$ 、 OC_{1-6} アルキル $(CO)R^8$ 、 C_{1-6} アルキル $(CO)R^8$ 、 NR^8OR^9 、 C_{0-6} アル
キル NR^8R^9 、 OC_{2-6} アルキル NR^8R^9 、 C_{0-6} アルキル $(CO)NR^8R^9$ 、 OC_{1-6} アルキル $(CO)NR^8R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $NR^8(CO)R^9$ 、 C_{0-6} アルキル $NR^8(CO)R^9$ 、 C_{0-6} アルキル $NR^8(CO)NR^8R^9$ 、 $O(CO)NR^8R^9$ 、 $NR^8(CO)OR^9$ 、 C_{0-6} アルキル $(SO_2)NR^8R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $(SO_2)NR^8R^9$ 、 C_{0-6} アルキル $NR^8(SO_2)R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $NR^8(SO_2)R^9$ 、 SO_3R^8 、 C_{1-6} アルキル $NR^8(SO_2)NR^8R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $(SO_2)R^8$ 、 C_{0-6} アルキル $(SO_2)R^8$ 、 C_{0-6} アルキル $(SO)R^8$ 、および OC_{2-6} アルキル $(SO)R^8$ からなる群から選
択され；

mは0、1、2、3または4から選択され；かつ、

nは0、1、2または3から選択される]

の化合物を得ることを含んでなる、方法。

【請求項23】

3 - シアノ - 5 - メトキシ安息香酸、

3 - フルオロ - 5 - シアノ - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - ベンゼン、

2 - シアノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル、

2 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル、

N - ヒドロキシ - チオフェン - 2 - カルボキサミジン、

3 - エチル - N - ヒドロキシ - ベンズアミジン、

3 - フルオロ - 5 - (1H - イミダゾール - 1 - イル)フェニル - アミドキシム、

5 - メチル - ピリジン - 2 - カルバルデヒド、

4 - メチル - ピリジン - 2 - カルバルデヒド、

3 - メチル - ピリジン - 2 - カルバルデヒド、

5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルバルデヒド、

5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルバルデヒド、

3 - クロロメチル - 5 - メチル - [1, 2, 4]オキサジアゾール、

1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル、

(S) - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル

、

6 - メチル - ピペリジン - 2 - カルボン酸、

4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル、

ピペリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 - 1 - tert - ブチルエステル、

ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸1 - tert - ブチルエステル、

6 - メチル - ピペリジン - 1, 2 - ジカルボン酸1 - tert - ブチルエステル、

モルホリン - 3, 4 - ジカルボン酸 - 4 - tert - ブチルエステル、

4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1, 2 - ジカルボン酸1 - tert - ブチルエステル2 - メチルエステル、

4 - オキソ - ピペリジン - 1, 2 - ジカルボン酸1 - tert - ブチルエステル2 - メチルエステル、

4, 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1, 2 - ジカルボン酸1 - tert - ブチルエステ

ル、

- 2 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル]
- ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル、
- 2 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル]
- 6 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル、
- 3 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル]
- モルホリン - 4 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル、
- 2 - [5 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル]
- ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル、
- 2 - [5 - (3 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル、
- 2 - [5 - (3 - シアノ - 5 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル、
- 2 - (5 - m - トリル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル、
- 2 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル]
- 4 , 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル、
- 2 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル]
- ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル、
- 3 - (5 - ピペリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル、
- 3 - (3 - ピペリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ベンゾニトリル、
- 2 - [5 - (3 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ピペリジン、
- 3 - [5 - (4 , 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
- 3 - [5 - (6 - メチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリルヒドロクロリド、
- 3 - メトキシ - 5 - [3 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ベンゾニトリル、
- 2 - [5 - m - トリル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ピペリジン
- 3 - (5 - ピロリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリルまたは
- 3 - (5 - モルホリン - 3 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル

である、請求項 1 の化合物の製造において中間体として用いる化合物。

【発明の詳細な説明】

【発明の分野】

【0001】

本発明は新規な化合物種、該化合物を含有する医薬処方物、および療法(therapy)における該化合物の使用に関する。本発明はさらに、該化合物の製造方法およびその製造方法において製造される新規な中間体に関する。

【発明の背景】

【0002】

グルタミン酸(glutamate)は哺乳類の中枢神経系(CNS)における主要な興奮性神経伝達物質である。グルタミン酸(glutamate)は、細胞表面受容体と結合してそれを活性化することにより中枢神経に対して作用をもたらす。これらの受容体は、受容体タンパク質の構造的特徴、受容体が細胞にシグナルを伝達する手段、および薬理学的特性に基づき、イオンチャネル型グルタミン酸受容体と代謝調節型グルタミン酸受容体の2つの主要なク

ラスに分類される。

【0003】

代謝調節型グルタミン酸受容体 (mGluRs) はグルタミン酸塩の結合後、種々の細胞内二次メッセンジャー系を活性化する G タンパク質共役受容体である。無傷の哺乳類ニューロンにおける mGluRs の活性化は以下の応答：ホスホリパーゼ C の活性化；ホスホイノシチド (PI) 加水分解の増大；細胞内カルシウム放出；ホスホリパーゼ D の活性化；アデニルシクラーゼの活性化または阻害；サイクリックアデノシンーリン酸 (cAMP) の形成の増加または低下；グアニリルシクラーゼの活性化；サイクリックグアニンーリン酸 (cGMP) の形成の増加；ホスホリパーゼ A₂ の活性化；アラキドン酸放出の増加；および電位依存性イオンチャネルおよびリガンド依存性イオンチャネルの活性の増強または低下のうち 1 以上を誘起する。Schoepp et al., Trends Pharmacol. Sci. 14:13 (1993), Schoepp, Neurochem. Int. 24:439 (1994), Pin et al., Neuropharmacology 34:1 (1995), Bordi and Ugolini, Prog. Neurobiol. 59:55 (1999)。

10

【0004】

mGluR 1 から mGluR 8 と呼ばれる 8 つの異なる mGluR サブタイプが分子クローニングによって確認されている。Nakanishi, Neuron 13:1031 (1994), Pin et al., Neuropharmacology 34:1 (1995), Knopfel et al., J Med. Chem. 38:1417 (1995)。さらなる受容体の多様性が特定の mGluR サブタイプの選択的スプライシング型の発現によって生じる。Pin et al., PNAS 89:10331 (1992), Minakami et al., BBRC 199:1136 (1994), Joly et al., J Neurosci. 15:3970 (1995)。

20

【0005】

代謝調節型グルタミン酸受容体サブタイプは、アミノ酸配列ホモロジーに基づき、また、その受容体によって用いられる二次メッセンジャーに基づき、またそれらの薬理特性により、第 I 群、第 II 群、および第 III 群の 3 つの群にさらに分類することができる。

【0006】

第 I 群 mGluR は mGluR 1、mGluR 5 およびそれらの選択的スプライシング変異体を含む。これらの受容体にアゴニストが結合すると、ホスホリパーゼ C が活性化され、その後、細胞内カルシウムの移動が起こる。

【0007】

第 I 群 mGluR の生理学的役割を解明する試みでは、これらの受容体の活性化がニューロンの興奮を誘起することを示唆する。種々の研究で、第 I 群 mGluR アゴニストを海馬、大脳皮質、小脳および視床、ならびに他の CNS 領域のニューロンに適用した際にシナプス後興奮を生じ得ることが示されている。

30

【0008】

この興奮はシナプス後 mGluR の直接的活性化によるものであるという証拠があるが、それはまた、シナプス前 mGluR の活性化が起こり、その結果、神経伝達物質の放出が増えることも示唆している。Baskys, Trends Pharmacol. Sci. 15:92 (1992), Schoepp, Neurochem. Int. 24:439 (1994), Pin et al., Neuropharmacology 34:1 (1995), Watkins et al., Trends Pharmacol. Sci. 15:33 (1994)。

【0009】

代謝調節型グルタミン酸受容体は哺乳類 CNS の通常のいくつかの過程に関連づけられている。mGluR の活性化は海馬の長期増強および小脳の長期抑制の誘導に必要であることが示されている。Bashir et al., Nature 363:347 (1993), Bortolotto et al., Nature 368:740 (1994), Aiba et al., Cell 79:365 (1994), Aiba et al., Cell 79:377 (1994)。痛覚および無痛覚症における mGluR 活性化の役割も実証されている。Meller et al., Neuroreport 4:879 (1993), Bordi and Ugolini, Brain Res. 871:223 (1999)。さらに、mGluR の活性化は、シナプス伝達、ニューロンの発達、アポトーシスニューロン死、シナプスの可塑性、空間学習、臭覚記憶、心臓の活動の中央制御、歩行、運動制御、および前庭眼反射の制御をはじめとするその他種々の通常の過程において調節的役割を果たすことが示唆されている。Nakanishi, Neuron 13:1031 (1994), Pin et al., Neurop

40

50

armacology 34:1, Knopf et al., J. Med. Chem. 38:1417 (1995)。

【 0 0 1 0 】

さらに、第Ⅰ群代謝調節型グルタミン酸受容体および特にmGluR5はCNSに影響を及ぼす種々の病態生理学的プロセスおよび疾患において役割を果たすことが示唆されている。これらのものとしては、卒中、頭部外傷、無酸素および虚血性傷害、低血糖症、癲癇、アルツハイマー病などの神経変性疾患、および痛みが挙げられる。Schoepp et al., Trends Pharmacol. Sci. 14:13 (1993), Cunningham et al., Life Sci. 54:135 (1994), Hollman et al., Ann. Rev. Neurosci. 17:31 (1994), Pin et al., Neuropharmacology 34:1 (1995), Knopf et al., J. Med. Chem. 38:1417 (1995), Spooren et al., Trends Pharmacol. Sci. 22:331 (2001), Gasparini et al. Curr. Opin. Pharmacol. 2:43 (2002), Neugebauer Pain 98:1 (2002)。これらの症状における病因の多くはCNSニューロンの過度なグルタミン酸誘導興奮によるものであると考えられる。第Ⅰ群mGluRはシナプス後機構および増強されたシナプス前グルタミン酸放出によりグルタミン酸媒介ニューロン興奮を増強すると思われるので、それらの活性化はおそらく病因に関与するであろう。

【 0 0 1 1 】

よって、第Ⅰ群mGluR受容体の選択的アンタゴニストが、特に神経保護剤、鎮痛薬または抗痙攣薬として治療上有用であり得る。

【 0 0 1 2 】

一般に代謝調節型グルタミン酸受容体、特に第Ⅰ群の神経生理学的役割の解明における最近の進展は、急性および慢性の神経および精神疾患ならびに慢性および急性の疼痛疾患の治療における有望な薬剤標的としてのこれら受容体を確立した。それらの生理学および病態生理学的重要性により、mGluRサブタイプ、詳しくは第Ⅰ群受容体サブタイプ、最も詳しくはmGluR5サブタイプに対して高い選択性を示す効力のある新規なmGluRアゴニストおよびアンタゴニストが必要である。

【 0 0 1 3 】

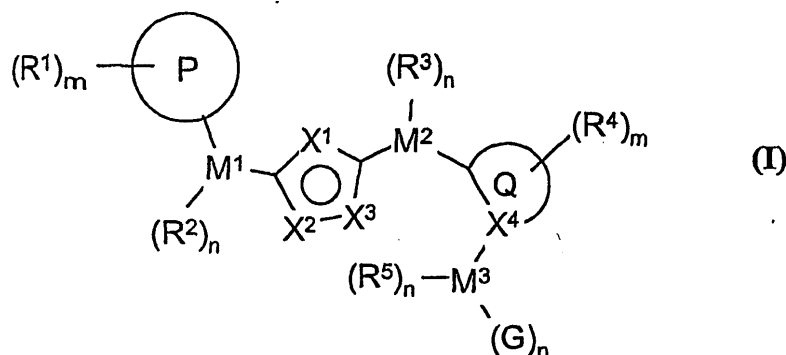
本発明の目的は、代謝調節型グルタミン酸受容体(mGluR)、特にmGluR5受容体において活性を示す化合物を提供することである。

【発明の概要】

【 0 0 1 4 】

よって、本発明によれば式Ⅰ

【化1】



[式中、

PはC₃ - ₇ アルキル、およびC、N、OまたはSから独立に選択される1以上の原子を含む3 - 8員環(該環はC、N、OまたはSから独立に選択される1以上の原子を含む5員または6員環と縮合していてもよい)からなる群から選択され；

R¹ は水素、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、C₁ - ₆ アルキルハロ、OC₁ - ₆ アルキルハロ、C₁ - ₆ アルキル、OC₁ - ₆ アルキル、C₂ - ₆ アルケニル、OC₂ - ₆ アルケニル、C₂ - ₆ アルキニル、OC₂ - ₆ アルキニル、C₀ - ₆ アルキルC₃ - ₆ シクロアルキル、OC₀ - ₆ アルキルC₃ - ₆ シクロアルキル、C₀ - ₆ アルキルアリール、OC

$C_0 - 6$ アルキルアリアル、 $(CO)R^8$ 、 $O(CO)R^8$ 、 $O(CO)OR^8$ 、 $C_1 - 6$ アルキル OR^8 、 $OC_2 - 6$ アルキル OR^8 、 $C_1 - 6$ アルキル $(CO)R^8$ 、 $OC_1 - 6$ アルキル $(CO)R^8$ 、 $C_0 - 6$ アルキル CO_2R^8 、 $OC_1 - 6$ アルキル CO_2R^8 、 $C_0 - 6$ アルキルシアノ、 $OC_2 - 6$ アルキルシアノ、 $C_0 - 6$ アルキル NR^8R^9 、 $OC_2 - 6$ アルキル NR^8R^9 、 $C_1 - 6$ アルキル $(CO)NR^8R^9$ 、 $OC_1 - 6$ アルキル $(CO)NR^8R^9$ 、 $C_0 - 6$ アルキル $NR^8(CO)R^9$ 、 $OC_2 - 6$ アルキル $NR^8(CO)R^9$ 、 $C_0 - 6$ アルキル $NR^8(CO)NR^8R^9$ 、 $C_0 - 6$ アルキル SR^8 、 $OC_2 - 6$ アルキル SR^8 、 $C_0 - 6$ アルキル $(SO)R^8$ 、 $OC_2 - 6$ アルキル $(SO)R^8$ 、 $C_0 - 6$ アルキル SO_2R^8 、 $OC_2 - 6$ アルキル SO_2R^8 、 $C_0 - 6$ アルキル $(SO_2)NR^8R^9$ 、 $OC_2 - 6$ アルキル $(SO_2)NR^8R^9$ 、 $C_0 - 6$ アルキル $NR^8(SO_2)R^9$ 、 $OC_2 - 6$ アルキル $NR^8(SO_2)R^9$ 、 $C_0 - 6$ アルキル $NR^8(SO_2)NR^8R^9$ 、 $OC_2 - 6$ アルキル $NR^8(SO_2)NR^8R^9$ 、 $(CO)NR^8R^9$ 、 $O(CO)NR^8R^9$ 、 NR^8OR^9 、 $C_0 - 6$ アルキル $NR^8(CO)OR^9$ 、 $OC_0 - 6$ アルキル $NR^8(CO)OR^9$ 、 SO_3R^8 、および C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環（該環は 1 以上の A により置換されていてもよい）からなる群から選択され；

M^1 は結合、 $C_1 - 3$ アルキル、 $C_2 - 3$ アルケニル、 $C_2 - 3$ アルキニル、 $C_0 - 4$ アルキル $(CO)C_0 - 4$ アルキル、 $C_0 - 3$ アルキル $OC_0 - 3$ アルキル、 $C_0 - 3$ アルキル $(CO)NR^8$ 、 $C_0 - 3$ アルキル $(CO)NR^8C_1 - 3$ アルキル、 $C_0 - 4$ アルキル NR^8R^9 、 $C_0 - 3$ アルキル $SC_0 - 3$ アルキル、 $C_0 - 3$ アルキル $(SO)C_0 - 3$ アルキルおよび $C_0 - 3$ アルキル $(SO_2)C_0 - 3$ アルキルからなる群から選択され；

R^2 は水素、ヒドロキシ、オキソ、 $=NR^8$ 、 $=NOR^8$ 、 $C_1 - 4$ アルキルハロ、ハロ、 $C_1 - 4$ アルキル、 $O(CO)C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルキル $(SO)C_0 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルキル $(SO_2)C_0 - 4$ アルキル、 $(SO)C_0 - 4$ アルキル、 $(SO_2)C_0 - 4$ アルキル、 $OC_1 - 4$ アルキル、 $C_0 - 4$ アルキルシアノ、 $C_1 - 4$ アルキル OR^8 および $C_0 - 4$ アルキル NR^8R^9 からなる群から選択され；

X^1 、 X^2 および X^3 は N、NR、O、CR、 $=O$ および S から独立に選択され；

R は水素、 $C_0 - 3$ アルキル、ハロ、 $C_0 - 3$ アルキル OR^5 、 $C_0 - 3$ アルキル NR^5R^6 、 $C_0 - 3$ アルキル $(CO)OR^5$ 、 $C_0 - 3$ アルキル NR^5R^6 および $C_0 - 3$ アルキルアリアルからなる群から選択され；

M^2 は結合、 $C_1 - 3$ アルキル、 $C_2 - 3$ アルケニル、 $C_2 - 3$ アルキニル、 $C_0 - 4$ アルキル $(CO)C_0 - 4$ アルキル、 $C_0 - 3$ アルキル $OC_0 - 3$ アルキル、 $C_0 - 3$ アルキル $NR^8C_1 - 3$ アルキル、 $C_0 - 3$ アルキル $(CO)NR^8$ 、 $C_0 - 4$ アルキル NR^8R^9 、 $C_0 - 3$ アルキル $SC_0 - 3$ アルキル、 $C_0 - 3$ アルキル $(SO)C_0 - 3$ アルキルおよび $C_0 - 3$ アルキル $(SO_2)C_0 - 3$ アルキルからなる群から選択され；

R^3 は水素、ヒドロキシ、オキソ、 $=NR^8$ 、 $=NOR^8$ 、 $C_1 - 4$ アルキルハロ、ハロ、 $C_1 - 4$ アルキル、 $O(CO)C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルキル $(SO)C_0 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルキル $(SO_2)C_0 - 4$ アルキル、 $(SO)C_0 - 4$ アルキル、 $(SO_2)C_0 - 4$ アルキル、 $OC_1 - 4$ アルキル、 $C_0 - 4$ アルキルシアノ、 $C_1 - 4$ アルキル OR^8 および $C_0 - 4$ アルキル NR^8R^9 からなる群から選択され；

Q は N、O または S から独立に選択される 1 以上のヘテロ原子を含む 4 員、5 員、6 員または 7 員環であり、ここで、該環は C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 3 員、5 員または 6 員環と縮合していてもよく、この縮合環は 1 以上の A により置換されていてもよく；

X^4 は C、CR、N からなる群から選択され；

R^4 は水素、ヒドロキシ、オキソ、 $=NR^8$ 、 $=NOR^8$ 、 $C_1 - 4$ アルキルハロ、ハロ、 $C_1 - 4$ アルキル、 $OC_0 - 6$ アルキルアリアル、 $O(CO)C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルキル $(SO)C_0 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルキル $(SO_2)C_0 - 4$ アルキル、 $(SO)C_0 - 4$ アルキル、 $(SO_2)C_0 - 4$ アルキル、 $OC_1 - 4$ アルキル、C

$1 - 4$ アルキル OR^8 、 $C_0 - 4$ アルキルシアノおよび $C_0 - 4$ アルキル $NR^8 R^9$ からなる群から選択され；

M^3 は結合、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_0 - 4$ アルキル $(CO)C_0 - 4$ アルキル、 $C_0 - 3$ アルキル $OC_0 - 3$ アルキル、 $C_0 - 4$ アルキル $NR^8 R^9$ 、 $C_0 - 3$ アルキル NR^8 $C_1 - 3$ アルキル、 $C_0 - 3$ アルキル $(CO)NR^8$ 、 $C_0 - 3$ アルキル $SC_0 - 3$ アルキル、 $C_0 - 3$ アルキル $(SO)C_0 - 3$ アルキルおよび $C_0 - 3$ アルキル $(SO_2)C_0 - 3$ アルキルからなる群から選択され；

R^5 は水素、ヒドロキシ、オキソ、 $=NR^8$ 、 $=NOR^8$ 、 $C_1 - 4$ アルキルハロ、ハロ、 $C_1 - 4$ アルキル、 $O(CO)C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルキル $(SO)C_0 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルキル $(SO_2)C_0 - 4$ アルキル、 $(SO)C_0 - 4$ アルキル、 $(SO_2)C_0 - 4$ アルキル、 $OC_1 - 4$ アルキル、 $C_0 - 4$ アルキルシアノ、 $C_1 - 4$ アルキル OR^8 および $C_0 - 4$ アルキル $NR^8 R^9$ からなる群から選択され；

G は R^6 および R^7 からなる群から選択され；

R^6 は水素、および C 、 N 、 O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環（該環は C 、 N 、 O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環と縮合していてもよく、これらの環はいずれも 1 以上の A により置換されていてもよい）からなる群から選択され；

R^7 は水素、 $C_0 - 4$ アルキルシアノ、 $C=NR^8 (NR^8 R^9)$ 、 $C=NOR^8 (NR^8 R^9)$ 、 $NR^8 C=NR^8 (NR^8 R^9)$ 、 $NR^8 (C=CCN) (NR^8 R^9)$ 、 $NR^8 (C=CCNO_2) (NR^8 R^9)$ 、 $NR^8 (C=NCN) (NR^8 R^9)$ 、 $CONR^8 R^9$ および $NR^8 (CO)NR^8 R^9$ からなる群から選択され；

R^8 および R^9 は水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_0 - 6$ アルキル $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $C_0 - 6$ アルキルアリール、 $C_0 - 6$ アルキルヘテロアリール、および C 、 N 、 O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環から独立に選択され、ここで、 R^8 および R^9 はともに、 C 、 N 、 O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環を形成していてもよく；

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、および R^9 で定義された $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_0 - 6$ アルキル $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $C_0 - 6$ アルキルアリール、 $C_0 - 6$ アルキルヘテロアリール、および C 、 N 、 O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環はいずれも 1 以上の A により置換されていてもよく；

A は水素、ヒドロキシ、オキソ、ハロ、ニトロ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_0 - 6$ アルキル $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $C_1 - 6$ アルキルハロ、 $OC_1 - 6$ アルキルハロ、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $OC_1 - 6$ アルキル、 $C_0 - 3$ アルキルアリール、 $C_1 - 6$ アルキル OR^8 、 $OC_2 - 6$ アルキル OR^8 、 $C_1 - 6$ アルキル SR^8 、 $OC_2 - 6$ アルキル SR^8 、 $(CO)R^8$ 、 $O(CO)R^8$ 、 $OC_2 - 6$ アルキルシアノ、 $C_0 - 6$ アルキルシアノ、 $C_0 - 6$ アルキル $CO_2 R^8$ 、 $OC_1 - 6$ アルキル $CO_2 R^8$ 、 $O(CO)OR^8$ 、 $OC_1 - 6$ アルキル $(CO)R^8$ 、 $C_1 - 6$ アルキル $(CO)R^8$ 、 $NR^8 OR^9$ 、 $C_0 - 6$ アルキル $NR^8 R^9$ 、 $OC_2 - 6$ アルキル $NR^8 R^9$ 、 $C_0 - 6$ アルキル $(CO)NR^8 R^9$ 、 $OC_1 - 6$ アルキル $(CO)NR^8 R^9$ 、 $OC_2 - 6$ アルキル $NR^8 (CO)R^9$ 、 $C_0 - 6$ アルキル $NR^8 (CO)R^9$ 、 $C_0 - 6$ アルキル $NR^8 (CO)NR^8 R^9$ 、 $O(CO)NR^8 R^9$ 、 $NR^8 (CO)OR^9$ 、 $C_0 - 6$ アルキル $(SO_2)NR^8 R^9$ 、 $OC_2 - 6$ アルキル $(SO_2)NR^8 R^9$ 、 $C_0 - 6$ アルキル $NR^8 (SO_2)R^9$ 、 $OC_2 - 6$ アルキル $NR^8 (SO_2)R^9$ 、 $SO_3 R^8$ 、 $C_1 - 6$ アルキル $NR^8 (SO_2)NR^8 R^9$ 、 $OC_2 - 6$ アルキル $(SO_2)R^8$ 、 $C_0 - 6$ アルキル $(SO_2)R^8$ 、 $C_0 - 6$ アルキル $(SO)R^8$ 、および $OC_2 - 6$ アルキル $(SO)R^8$ からなる群から選択され；

m は 0、1、2、3 または 4 から選択され；かつ、

n は 0、1、2 または 3 から選択される]

の化合物、またはその塩が提供される。

【 0 0 1 5 】

本発明のさらなる態様では、治療上有効量の式 I の化合物と薬学上許容される希釈剤、賦形剤および / または不活性担体を含んでなる医薬処方物が提供される。

【 0 0 1 6 】

本発明のなおさらなる態様では、m G l u R 5 受容体媒介疾患、特に神経疾患、精神疾患、急性および慢性疼痛の治療のための式 I の化合物を含む医薬処方物が提供される。

【 0 0 1 7 】

本発明のなおさらなる態様では、m G l u R 5 受容体媒介疾患、特に神経疾患、精神疾患、急性および慢性の疼痛の治療のための療法において用いられる式 I の化合物が提供される。

10

【 0 0 1 8 】

本発明のもう 1 つの態様では、式 I の化合物の製造方法およびそこで得られる中間体が提供される。

【 0 0 1 9 】

本発明の態様および本発明の他の態様は以下の詳細な説明に記載されている。

【 発明の詳細な説明 】

【 0 0 2 0 】

本発明を記載する本明細書および特許請求の範囲で用いられる種々の用語の定義を以下に挙げる。

【 0 0 2 1 】

不明確を避けるため、本明細書において、ある基が「以上で定義された (hereinbefore defined)」、「以上で定義された (defined hereinbefore)」または「上記で定義された (defined above)」として限定される場合、最初に出てくる最も広い定義、ならびにその基に関する他の定義の各々および総てを包含するものと理解すべきである。

20

【 0 0 2 2 】

不明確を避けるため、本明細書において「C₁₋₆」とは 1、2、3、4、5 または 6 個の炭素原子を有する炭素基を意味する。

【 0 0 2 3 】

本明細書において、特に断りのない限り、「アルキル」とは、直鎖および分枝鎖双方のアルキル基を含み、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、i - ブチル、s - ブチル、t - ブチル、n - ペンチル、i - ペンチル、t - ペンチル、ネオ - ペンチル、n - ヘキシルまたは i - ヘキシル、t - ヘキシルであり得る。「C₁₋₃ アルキル」とは、1 ~ 3 個の炭素原子を有するアルキル基を意味し、メチル、エチル、n - プロピルまたは i - プロピルであり得る。

30

【 0 0 2 4 】

本明細書において、特に断りのない限り、「シクロアルキル」とは、場合によって置換されていてもよい、飽和環式炭化水素環系を意味する。「C₃₋₇ シクロアルキル」とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルであり得る。

【 0 0 2 5 】

本明細書において、特に断りのない限り、「アルケニル」とは、直鎖および分枝鎖双方のアルケニル基を含む。「C₂₋₆ アルケニル」とは、2 ~ 6 個の炭素原子と 1 または 2 個の二重結合を有するアルケニル基を意味し、限定されるものではないが、ビニル、アリル、プロペニル、i - プロペニル、ブテニル、i - ブテニル、クロチル、ペンテニル、i - ペンテニルまたはヘキセニルであり得る。

40

【 0 0 2 6 】

本明細書において、特に断りのない限り、「アルキニル」とは、直鎖および分枝鎖双方のアルキニル基を含む。「C₂₋₆ アルキニル」とは、2 ~ 6 個の炭素原子と 1 または 2 個の三重結合を有する基を意味し、限定されるものではないが、エチニル、プロパルギル、ブチニル、i - ブチニル、ペンチニル、i - ペンチニルまたはヘキシニルであり得る

50

。

【0027】

「アリール」とは、少なくとも1つの不飽和芳香環を含む、場合によって置換されていてもよい単環式または二環式炭化水素環系を意味する。「アリール」の例および好適な価数としては、フェニル、ナフチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、インジルおよびインデニルがある。

【0028】

本明細書において、特に断りのない限り、「ヘテロアリール」とは、少なくとも1つのヘテロ原子を含む、場合によって置換されていてもよい不飽和環式炭化水素環系を意味し、限定されるものではないが、フリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、チアゾリル、イミダゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、テトラヒドロピラニルが挙げられる。

10

【0029】

本明細書において、特に断りのない限り、「C、N、OまたはSから独立に選択される1以上の原子を含む5～6員環」としては、飽和であっても不飽和であってもよい芳香環および複素芳香環、ならびに炭素環式環および複素環式環が含まれる。このような環の例としては、限定されるものではないが、フリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、チアゾリル、チエニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、トリアゾリル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、フェニル、シクロヘキシル、シクロペンチルまたはシクロヘキセニルであり得る。

20

【0030】

本明細書において、特に断りのない限り、「C、N、OまたはSから独立に選択される1以上の原子を含む3～8員環」としては、飽和であっても不飽和であってもよい芳香環および複素芳香環、ならびに炭素環式環および複素環式環が含まれる。このような環の例としては、限定されるものではないが、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピラニルまたはチオモルホリニル、テトラヒドロチオピラニル、フリル、ピロリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、チアゾリル、チエニル、イミダゾリル、トリアゾリル、フェニル、シクロプロピル、アジリジニル、シクロブチル、アゼチジニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、シクロオクチル、シクロオクテニルであり得る。

30

【0031】

本明細書において、特に断りのない限り、「C、N、OまたはSから独立に選択される1以上の原子を含む5員または6員環と場合によって縮合していてもよい、C、N、OまたはSから独立に選択される1以上の原子を含む3～8員環」としては、飽和であっても不飽和であってもよい芳香環および複素芳香環、ならびに炭素環式環および複素環式環が含まれる。このような環の例としては、限定されるものではないが、ナフチル、ノルカリル、クロミル、イソクロミル、インダニル、ベンゾイミダゾールまたはテトラリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、アザインドリル、インダゾリル、インドリニル、イソインドリニル、ベンズイミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、キノリニル、キノキサリニル、ベンゾトリアゾリルであり得る。

40

【0032】

本明細書において、特に断りのない限り、「C、N、OまたはSから独立に選択される1以上の原子を含む3、5員または6員環と縮合していてもよい、N、OまたはSから独

50

立に選択される 1 以上のヘテロ原子を含む 4、5、6 または 7 員環」としては、飽和であっても不飽和であってもよい芳香環および複素芳香環、ならびに炭素環式環および複素環式環が含まれる。このような環の例としては、限定されるものではないが、ピリジニル、チアゾリル、ベンゾイミダゾリル、キノリニル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ピリミジニル、イソキサゾール、ピラジン、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジル、ピペリドニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、ナフチル、インダニルまたはテトラリニル、フェニル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、アゼチジニル、ホモピペラジニルまたはアゼパニルであり得る。

10

【0033】

本明細書において、特に断りのない限り、「 $=NR^5$ 」および「 $=NOR^5$ 」としては、置換基 R^5 を有するイミノおよびオキシム基を含み、限定されるものではないが、イミノアルキル、イミノヒドロキシ、イミノアルコキシ、アミジン、ヒドロキシアミジン、アルコキシアミジンをはじめとする基であり得るか、またはその一部であり得る。

【0034】

下付き文字が整数 0 (ゼロ) である場合、その下付き文字が付く基は存在しない、すなわち、基と基の間の直接結合であることを示す。

【0035】

本明細書において、特に断りのない限り、「結合」とは飽和結合であっても不飽和結合であってもよい。

20

【0036】

本明細書において、特に断りのない限り、「ハロ」とはフルオロ、クロロ、プロモまたはヨードであり得る。

【0037】

本明細書において、特に断りのない限り、「アルキルハロ」とは、1 以上のハロで置換されている、上記で定義されるアルキル基を意味する。「 C_{1-6} アルキルハロ」としては、限定されるものではないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、プロモプロピルであり得る。「 OC_{1-6} アルキルハロ」としては、限定されるものではないが、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、フルオロエトキシ、ジフルオロエトキシであり得る。

30

【0038】

本発明の実施形態としては、請求項 1 の化合物 (ここで、P は C_{3-7} アルキル、および C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 3 ~ 8 員環からなる群から選択され、該環は C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環と縮合していてもよい) が挙げられる。

【0039】

本発明の好ましい一実施形態では、P は C_{3-7} アルキル、および C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 3 ~ 8 員環から選択される。より好ましい一実施形態では、P は C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 3 ~ 8 員環から選択され、該環は C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環と縮合していてもよい。

40

【0040】

さらにより好ましい一実施形態では、P は 5 員または 6 員の芳香環および複素芳香環から選択される。本発明のもう 1 つの好ましい実施形態では、P はフェニルである。

【0041】

P は場合によって 0、1、2、3 または 4 個の R^1 基で置換されていてもよく、 R^1 基の数は m で示されている。本発明の好ましい実施形態では、m は 0、1 または 2 である。より好ましい実施形態では、m は 1 である。

【0042】

50

本発明の好適な実施形態では、 R^1 は水素、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、 C_{1-6} アルキルハロ、 OC_{1-6} アルキルハロ、 C_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 OC_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 OC_{2-6} アルキニル、 C_0-6 アルキル C_3-6 シクロアルキル、 OC_0-6 アルキル C_3-6 シクロアルキル、 C_0-6 アルキルアリール、 OC_0-6 アルキルアリール、 $(CO)R^8$ 、 $O(CO)R^8$ 、 $O(CO)OR^8$ 、 C_{1-6} アルキル OR^8 、 OC_{2-6} アルキル OR^8 、 C_{1-6} アルキル $(CO)R^8$ 、 OC_{1-6} アルキル $(CO)R^8$ 、 C_0-6 アルキル CO_2R^8 、 OC_{1-6} アルキル CO_2R^8 、 C_0-6 アルキルシアノ、 OC_{2-6} アルキルシアノ、 C_0-6 アルキル NR^8R^9 、 OC_{2-6} アルキル NR^8R^9 、 C_{1-6} アルキル $(CO)NR^8R^9$ 、 OC_{1-6} アルキル $(CO)NR^8R^9$ 、 CO_0-6 アルキル $NR^8(CO)R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $NR^8(CO)R^9$ 、 C_0-6 アルキル $NR^8(CO)NR^8R^9$ 、 C_0-6 アルキル SR^8 、 OC_{2-6} アルキル SR^8 、 C_0-6 アルキル $(SO)R^8$ 、 OC_{2-6} アルキル $(SO)R^8$ 、 C_0-6 アルキル SO_2R^8 、 OC_{2-6} アルキル SO_2R^8 、 C_0-6 アルキル $(SO_2)NR^8R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $(SO_2)NR^8R^9$ 、 C_0-6 アルキル $NR^8(SO_2)R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $NR^8(SO_2)R^9$ 、 C_0-6 アルキル $NR^8(SO_2)NR^8R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $NR^8(SO_2)NR^8R^9$ 、 $(CO)NR^8R^9$ 、 $O(CO)NR^8R^9$ 、 NR^8OR^9 、 C_0-6 アルキル $NR^8(CO)OR^9$ 、 OC_0-6 アルキル $NR^8(CO)OR^9$ 、 SO_3R^8 、および C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環（該環は 1 以上の A により置換されていてもよい）から選択される。

10

20

【0043】

本発明のより好適な一実施形態では、 R^1 は水素、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、 OC_{1-6} アルキルハロ、 C_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 OC_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 OC_{2-6} アルキニル、 C_0-6 アルキル C_3-6 シクロアルキル、 OC_0-6 アルキル C_3-6 シクロアルキル、 C_0-6 アルキルアリール、 OC_0-6 アルキルアリール、 $(CO)R^8$ 、 $O(CO)R^8$ 、 $O(CO)OR^8$ 、 C_{1-6} アルキル OR^8 、 OC_{2-6} アルキル OR^8 、 C_{1-6} アルキル $(CO)R^8$ 、 OC_{1-6} アルキル $(CO)R^8$ 、 C_0-6 アルキル CO_2R^8 、 OC_{1-6} アルキル CO_2R^8 、 C_0-6 アルキルシアノ、 C_0-6 アルキル NR^8R^9 、 OC_{2-6} アルキル NR^8R^9 、 C_{1-6} アルキル $(CO)NR^8R^9$ 、 OC_{1-6} アルキル $(CO)NR^8R^9$ 、 CO_0-6 アルキル $NR^8(CO)R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $NR^8(CO)R^9$ 、 C_0-6 アルキル $NR^8(CO)NR^8R^9$ 、 C_0-6 アルキル SR^8 、 OC_{2-6} アルキル SR^8 、 C_0-6 アルキル $(SO)R^8$ 、 OC_{2-6} アルキル $(SO)R^8$ 、 C_0-6 アルキル SO_2R^8 、 OC_{2-6} アルキル SO_2R^8 、 C_0-6 アルキル $NR^8(SO_2)R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $NR^8(SO_2)R^9$ 、 $(CO)NR^8R^9$ 、 NR^8OR^9 、 C_0-6 アルキル $NR^8(CO)OR^9$ 、および C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環（該環は 1 以上の A により置換されていてもよい）から選択される。

30

【0044】

さらにより好ましい実施形態では、 R^1 は水素、ハロ、 C_0-6 アルキルシアノ、 OC_{1-6} アルキル、5 員または 6 員の芳香環式基ならびに 5 員または 6 員の複素芳香環式基から選択される。

40

【0045】

さらにより好適な実施形態では、 R^1 は F、シアノ、メチル、エチル、メトキシおよびイミダゾールから選択される。

【0046】

より好適な一実施形態では、 R^1 はシアノである。

【0047】

本発明の実施形態はさらに、 M^1 が P とコア環の間の直接結合であるか、または M^1 が C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_0-4 アルキル $(CO$

50

) C_{0-4} アルキル、 C_{0-3} アルキル O C_{0-3} アルキル、 C_{0-3} アルキル (CO) NR^8 、 C_{0-3} アルキル (CO) NR^8 C_{1-3} アルキル、 C_{0-4} アルキル NR^8 R^9 、 C_{0-3} アルキル SC_{0-3} アルキル、 C_{0-3} アルキル (SO) C_{0-3} アルキル および C_{0-3} アルキル (SO_2) C_{0-3} アルキル から選択される、式 I の化合物を含む。

好ましい実施形態では、 M^1 は結合、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{0-4} アルキル (CO) C_{0-4} アルキル、 C_{0-3} アルキル (CO) NR^8 、および C_{0-3} アルキル (CO) NR^8 C_{1-3} アルキル から選択される。より好ましい一実施形態では、 M^1 は結合である。

【0048】

M^1 が結合でない場合、 M^1 は 0、1、2 または 3 個の置換基 R^2 で置換されていてよく、その置換基 R^2 の数は n で示される。置換基 R^2 は水素、ヒドロキシ、オキソ、 $=NR^8$ 、 $=NOR^8$ 、 C_{1-4} アルキルハロ、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 $O(CO)C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキル (SO) C_{0-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル (SO_2) C_{0-4} アルキル、(SO) C_{0-4} アルキル、(SO_2) C_{0-4} アルキル、 OC_{1-4} アルキル、 C_{0-4} アルキルシアノ、 C_{1-4} アルキル OR^8 および C_{0-4} アルキル NR^8 R^9 から独立に選択されてよい。好ましい一実施形態では、 R^2 は水素、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-4} アルキル、 OC_{1-4} アルキル、 C_{0-4} アルキルシアノ、 C_{1-4} アルキル OR^8 および C_{0-4} アルキル NR^8 R^9 から選択される。

【0049】

本発明の好適な実施形態は、 X^1 、 X^2 および X^3 が N 、 NR 、 O 、 CR 、 $=O$ および S から独立に選択され、 R が水素、 C_{0-3} アルキル、ハロ、 C_{0-3} アルキル OR^5 、 C_{0-3} アルキル NR^5 R^6 、 C_{0-3} アルキル (CO) OR^5 、 C_{0-3} アルキル NR^5 R^6 および C_{0-3} アルキルアリアルから選択される式 I の化合物を含む。より好適な一実施形態では、 X^1 、 X^2 および X^3 は CR 、 N 、 NR 、 O および S から独立に選択される。

【0050】

さらにより好適な一実施形態では、 X^1 、 X^2 および X^3 は N 、 O および S から独立に選択される。もう 1 つの好適な実施形態では、 X^1 は N である。

【0051】

さらにもう 1 つの好適な実施形態では、 X^2 および X^3 は N および O から独立に選択される。

【0052】

もう 1 つの実施形態では、 X^1 と X^2 は N であり、 X^3 は O である。なおさらなる好適な実施形態では、 X^2 は N であり、 X^3 は O であり、もう 1 つの実施形態では、 X^2 は O であり、 X^3 は N である。

【0053】

本発明の実施形態は、 M^2 がコア環から Q 環への直接結合であるもの、および M^2 が C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{0-4} アルキル (CO) C_{0-4} アルキル、 C_{0-3} アルキル O C_{0-3} アルキル、 C_{0-3} アルキル NR^8 C_{1-3} アルキル、 C_{0-3} アルキル (CO) NR^8 、 C_{0-4} アルキル NR^8 R^9 、 C_{0-3} アルキル SC_{0-3} アルキル、 C_{0-3} アルキル (SO) C_{0-3} アルキル および C_{0-3} アルキル (SO_2) C_{0-3} アルキル から選択される、コア環と Q 環の間の架橋基であるものが含まれる。好ましい一実施形態では、 M^2 は結合、 C_{1-3} アルキル、 C_{0-4} アルキル (CO) C_{0-4} アルキル および C_{0-3} アルキル NR^8 C_{1-3} アルキル から選択される。より好ましい一実施形態では、 M^2 は結合である。

【0054】

M^2 が結合でない場合、 M^2 は 0、1、2 または 3 個の置換基 R^3 でさらに置換されていてよく、その置換基 R^3 の数は n で示される。好ましい一実施形態では、 n は 0 である。置換基 R^3 は水素、ヒドロキシ、オキソ、 $=NR^8$ 、 $=NOR^8$ 、 C_{1-4} アルキル

10

20

30

40

50

ハロ、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 $O(CO)C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキル(SO) C_{0-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル(SO_2) C_{0-4} アルキル、(SO) C_{0-4} アルキル、(SO_2) C_{0-4} アルキル、 OC_{1-4} アルキル、 C_{0-4} アルキルシアノ、 C_{1-4} アルキル OR^8 および C_{0-4} アルキル NR^8R^9 から選択され得る。

【0055】

好ましい一実施形態では、 R^3 は水素、オキソ、 C_{1-4} アルキル OR^8 および C_{0-4} アルキル NR^8R^9 から選択される。

【0056】

本発明の好適な一実施形態では、Qが、N、OまたはSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含む4、5、6または7員環（該環はC、N、OまたはSから独立に選択される1以上の原子を含む3、5員または6員環と縮合していてもよく、該縮合環は1以上のAにより置換されていてもよい）である式Iの化合物が提供される。

10

【0057】

本発明の好ましい一実施形態では、Qは、N、OまたはSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含む5および6員の炭素環式環および複素環式環から選択され、該環はC、N、OまたはSから独立に選択される1以上の原子を含む3、5員または6員環と縮合していてもよく、該縮合環は1以上のAにより置換されていてもよい。

【0058】

より好ましい一実施形態では、Qはピペリジン、ピロリジン、チアゾールおよびモルホリンである。

20

【0059】

Q環は可変の X^4 を含み、 X^4 はC、CRおよびNから選択される。

【0060】

好ましい一実施形態では、 X^4 はNである。

【0061】

Q環は0、1、2、3または4個の置換基 R^4 で置換されていてもよく、その置換基 R^4 の数はmで示される。置換基 R^4 は水素、ヒドロキシ、オキソ、 $=NR^8$ 、 $=NOR^8$ 、 C_{1-4} アルキルハロ、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 OC_{0-6} アルキルアリール、 $O(CO)C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキル(SO) C_{0-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル(SO_2) C_{0-4} アルキル、(SO) C_{0-4} アルキル、(SO_2) C_{0-4} アルキル、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル OR^8 、 C_{0-4} アルキルシアノおよび C_{0-4} アルキル NR^8R^9 からなる群から選択される。

30

【0062】

好ましい一実施形態では、mは0、1または2である。さらなる好ましい一実施形態では、mは2であり、 R^4 はハロである。

【0063】

可変の X^4 は M^3 基で置換されていてもよく、 M^3 は結合、 C_{1-4} アルキル、 C_{0-4} アルキル(CO) C_{0-4} アルキル、 C_{0-3} アルキル OC_{0-3} アルキル、 C_{0-4} アルキル NR^8R^9 、 C_{0-3} アルキル NR^8C_{1-3} アルキル、 C_{0-3} アルキル(CO) NR^8 、 C_{0-3} アルキル SC_{0-3} アルキル、 C_{0-3} アルキル(SO) C_{0-3} アルキルおよび C_{0-3} アルキル(SO_2) C_{0-3} アルキルから選択される。

40

【0064】

本発明の好ましい一実施形態では、 M^3 はQ環とG基の間の直接結合である。

【0065】

もう1つの好ましい実施形態では、 M^3 はQ環とG基の間の架橋基であり、架橋基 M^3 は C_{1-4} アルキル、 C_{0-4} アルキル(CO) C_{0-4} アルキル、 C_{0-3} アルキル OC_{0-3} アルキル、 C_{0-4} アルキル NR^8R^9 、 C_{0-3} アルキル NR^8C_{1-3} アルキル、 C_{0-3} アルキル(CO) NR^8 、 C_{0-3} アルキル SC_{0-3} アルキル、 C_{0-3} アルキル(SO) C_{0-3} アルキルおよび C_{0-3} アルキル(SO_2) C_{0-3} アルキルから選択される。さらなる好ましい一実施形態では、 M^3 は C_{1-4} アルキル、 C_{0-4}

50

$C_0 - 4$ アルキル (CO) $C_0 - 4$ アルキル、 $C_0 - 3$ アルキル O $C_0 - 3$ アルキルおよび $C_0 - 4$ アルキル $NR^8 R^9$ から選択される。さらなるより好ましい一実施形態では、 M^3 は C_1 アルキルである。

【0066】

M^3 が直接結合でない場合、 M^3 は 0、1、2 または 3 個の置換基 R^5 でさらに置換されていてもよく、その置換基 R^5 の数は変数 n で示される。置換基 R^5 は水素、ヒドロキシ、オキソ、 $=NR^8$ 、 $=NOR^8$ 、 $C_1 - 4$ アルキルハロ、ハロ、 $C_1 - 4$ アルキル、 $O(CO)C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルキル (SO) $C_0 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルキル (SO₂) $C_0 - 4$ アルキル、(SO) $C_0 - 4$ アルキル、(SO₂) $C_0 - 4$ アルキル、 $OC_1 - 4$ アルキル、 $C_0 - 4$ アルキルシアノ、 $C_1 - 4$ アルキル OR^8 および $C_0 - 4$ アルキル $NR^8 R^9$ からなる群から選択される。

10

【0067】

好ましい一実施形態では、 R^5 は水素、ヒドロキシ、オキソおよび $C_0 - 4$ アルキル $NR^8 R^9$ から選択される。

【0068】

本発明の好適な実施形態では、G 基は R^6 および R^7 から選択され、 R^6 は水素、および C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環 (該環は C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環と縮合していてもよく、これらの環はいずれも 1 以上の A により置換されていてもよい) から選択され、 R^7 は水素、 $C_0 - 4$ アルキルシアノ、 $C=NR^8 (NR^8 R^9)$ 、 $C=NOR^8 (NR^8 R^9)$ 、 $NR^8 C=NR^8 (NR^8 R^9)$ 、 $NR^8 (C=CCN) (NR^8 R^9)$ 、 $NR^8 (C=CCNO_2) (NR^8 R^9)$ 、 $NR^8 (C=NCN) (NR^8 R^9)$ 、 $CONR^8 R^9$ および $NR^8 (CO)NR^8 R^9$ から選択される。

20

【0069】

本発明のより好ましい一実施形態では、G は、C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環 (該環は C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環と縮合していてもよく、これらの環はいずれも 1 以上の A により置換されていてもよい) からなる群から選択される。

【0070】

本発明のより好ましい一実施形態では、G は 5 および 6 員のヘテロアリアル環、およびベンゾ縮合ヘテロアリアル環から選択される。

30

【0071】

本発明のさらなる好ましい一実施形態では、G は場合によって置換されていてもよいピリジン、場合によって置換されていてもよいチアゾール、場合によって置換されていてもよいイミダゾール、場合によって置換されていてもよいピリミジン、場合によって置換されていてもよいオキサゾール、キノリン、場合によって置換されていてもよいベンゾイミダゾール、場合によって置換されていてもよいピラジン、場合によって置換されていてもよいピリミジン、場合によって置換されていてもよいオキサジアゾール、場合によって置換されていてもよいベンゾチアゾール、場合によって置換されていてもよいイソキサゾールおよび場合によって置換されていてもよいチオフエンからなる群から選択される。

40

【0072】

ここで任意の置換基は A であり、A は水素、ヒドロキシ、オキソ、ハロ、ニトロ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_0 - 6$ アルキル $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $C_1 - 6$ アルキルハロ、 $OC_1 - 6$ アルキルハロ、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $OC_1 - 6$ アルキル、 $C_0 - 3$ アルキルアリアル、 $C_1 - 6$ アルキル OR^8 、 $OC_2 - 6$ アルキル OR^8 、 $C_1 - 6$ アルキル SR^8 、 $OC_2 - 6$ アルキル SR^8 、(CO) R^8 、O (CO) R^8 、 $OC_2 - 6$ アルキルシアノ、 $C_0 - 6$ アルキルシアノ、 $C_0 - 6$ アルキル $CO_2 R^8$ 、 $OC_1 - 6$ アルキル $CO_2 R^8$ 、O (CO) OR^8 、 $OC_1 - 6$ アルキル (CO) R^8 、 $C_1 - 6$ アルキル (CO) R^8 、 $NR^8 OR^9$ 、 $C_0 - 6$ アルキル $NR^8 R^9$ 、 $OC_2 - 6$ アルキル $NR^8 R^9$ 、 $C_0 - 6$ アルキル (CO) $NR^8 R^9$ 、 $OC_1 - 6$ アルキル (CO) $NR^8 R^9$ 、 $OC_2 - 6$

50

アルキル $\text{NR}^8(\text{CO})\text{R}^9$ 、 C_{0-6} アルキル $\text{NR}^8(\text{CO})\text{R}^9$ 、 C_{0-6} アルキル $\text{NR}^8(\text{CO})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{O}(\text{CO})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8(\text{CO})\text{OR}^9$ 、 C_{0-6} アルキル $(\text{SO}_2)\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $(\text{SO}_2)\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 C_{0-6} アルキル $\text{NR}^8(\text{SO}_2)\text{R}^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $\text{NR}^8(\text{SO}_2)\text{R}^9$ 、 SO_3R^8 、 C_{1-6} アルキル $\text{NR}^8(\text{SO}_2)\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $(\text{SO}_2)\text{R}^8$ 、 C_{0-6} アルキル $(\text{SO}_2)\text{R}^8$ 、 C_{0-6} アルキル $(\text{SO})\text{R}^8$ および OC_{2-6} アルキル $(\text{SO})\text{R}^8$ からなる群から選択される。

【0073】

本発明の好ましい一実施形態では、Aは水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} アルキルおよび C_{0-6} アルキルシアノから選択される。

10

【0074】

さらなる好ましい一実施形態では、Gはピリジンである。なおさらなる好ましい一実施形態では、Gは場合によって置換されていてもよいピリジンであり、それらの置換基は水素、ハロ、メチル、メトキシおよびシアノから選択される。

【0075】

本発明のさらなる態様は、Pが C_{3-7} アルキル、およびC、N、OまたはSから独立に選択される1以上の原子を含む3～8員環からなる群から選択され；

R^1 が水素、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、 OC_{1-6} アルキルハロ、 C_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 OC_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 OC_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 OC_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 OC_{0-6} アルキルアリール、 $(\text{CO})\text{R}^8$ 、 $\text{O}(\text{CO})\text{R}^8$ 、 $\text{O}(\text{CO})\text{OR}^8$ 、 C_{1-6} アルキル OR^8 、 OC_{2-6} アルキル OR^8 、 C_{1-6} アルキル $(\text{CO})\text{R}^8$ 、 OC_{1-6} アルキル $(\text{CO})\text{R}^8$ 、 C_{0-6} アルキル CO_2R^8 、 OC_{1-6} アルキル CO_2R^8 、 C_{0-6} アルキルシアノ、 C_{0-6} アルキル NR^8R^9 、 OC_{2-6} アルキル NR^8R^9 、 C_{1-6} アルキル $(\text{CO})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 OC_{1-6} アルキル $(\text{CO})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 C_{0-6} アルキル $\text{NR}^8(\text{CO})\text{R}^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $\text{NR}^8(\text{CO})\text{R}^9$ 、 C_{0-6} アルキル $\text{NR}^8(\text{CO})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 C_{0-6} アルキル SR^8 、 OC_{2-6} アルキル SR^8 、 C_{0-6} アルキル $(\text{SO})\text{R}^8$ 、 OC_{2-6} アルキル $(\text{SO})\text{R}^8$ 、 C_{0-6} アルキル SO_2R^8 、 OC_{2-6} アルキル SO_2R^8 、 C_{0-6} アルキル $\text{NR}^8(\text{SO}_2)\text{R}^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $\text{NR}^8(\text{SO}_2)\text{R}^9$ 、 $(\text{CO})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 NR^8OR^9 、 C_{0-6} アルキル $\text{NR}^8(\text{CO})\text{OR}^9$ 、およびC、N、OまたはSから独立に選択される1以上の原子を含む5員または6員環（該環は1以上のAにより置換されていてもよい）からなる群から選択され；

M^1 が結合、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{0-4} アルキル $(\text{CO})\text{C}_{0-4}$ アルキル、 C_{0-3} アルキル $(\text{CO})\text{NR}^8$ 、および C_{0-3} アルキル $(\text{CO})\text{NR}^8\text{C}_{1-3}$ アルキルからなる群から選択され；

R^2 が水素、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-4} アルキル、 OC_{1-4} アルキル、 C_{0-4} アルキルシアノ、 C_{1-4} アルキル OR^8 および C_{0-4} アルキル NR^8R^9 からなる群から選択され；

X^1 、 X^2 および X^3 がN、O、C、=OおよびSから独立に選択され；

40

Rが C_{0-3} アルキル、ハロ、 C_{0-3} アルキル OR^5 、 C_{0-3} アルキル NR^5R^6 、 C_{0-3} アルキル $(\text{CO})\text{OR}^5$ 、 C_{0-3} アルキル NR^5R^6 および C_{0-3} アルキルアリールからなる群から選択され；

M^2 が結合、 C_{1-3} アルキル、 C_{0-4} アルキル $(\text{CO})\text{C}_{0-4}$ アルキル、および C_{0-3} アルキル $\text{NR}^8\text{C}_{1-3}$ アルキルからなる群から選択され；

R^3 が水素、オキソ、 C_{1-4} アルキル OR^8 および C_{0-4} アルキル NR^8R^9 からなる群から選択され；

QがN、OまたはSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含む4員、5員、6員または7員環であり、ここで、該環はC、N、OまたはSから独立に選択される1以上の原子を含む3員、5員または6員環と縮合していてもよく、この縮合環は1以上のAによ

50

り置換されていてもよく；

R^4 が水素、ヒドロキシ、オキソ、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル OR^8 、 C_{0-4} アルキルシアノおよび C_{0-4} アルキル $NR^8 R^9$ からなる群から選択され；
 M^3 が結合、 C_{1-4} アルキル、 C_{0-4} アルキル (CO) C_{0-4} アルキル、 C_{0-3} アルキル OC_{0-3} アルキル、および C_{0-4} アルキル $NR^8 R^9$ からなる群から選択され；

R^5 が水素、ヒドロキシ、オキソ、および C_{0-4} アルキル $NR^8 R^9$ からなる群から選択され；

G が R^6 または R^7 であり；

R^6 が水素、および C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環（該環は C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環と縮合していてもよく、これらの環はいずれも 1 以上の A により置換されていてもよい）からなる群から選択され；

R^7 が水素、 C_{0-4} アルキルシアノ、 $C=NR^8$ ($NR^8 R^9$)、 $C=NO R^8$ ($NR^8 R^9$)、 $NR^8 C=NR^8$ ($NR^8 R^9$)、 $NR^8 (C=CCN)$ ($NR^8 R^9$)、 $NR^8 (C=CONO_2)$ ($NR^8 R^9$)、 $NR^8 (C=NCN)$ ($NR^8 R^9$)、 $CONR^8 R^9$ および $NR^8 (CO) NR^8 R^9$ からなる群から選択され；

R^8 および R^9 が水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール、および C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環から独立に選択され、ここで、 R^8 および R^9 はともに、C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環を形成していてもよく；

A が水素、ヒドロキシ、オキソ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルハロ、O C_{1-6} アルキルハロ、O C_{1-6} アルキル、 C_{0-3} アルキルアリール、 C_{1-6} アルキル OR^8 、 C_{0-6} アルキルシアノ、および C_{0-6} アルキル $NR^8 R^9$ からなる群から選択され；

m が 0、1、2 または 3 であり；かつ、

n が 0、1 または 2 である]

式 I の化合物、またはその塩に関する。

本発明のなもう 1 つの態様では、

M^1 が結合、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{0-4} アルキル (CO) C_{0-4} アルキル、 C_{0-3} アルキル (CO) NR^8 および C_{0-3} アルキル (CO) $NR^8 C_{1-3}$ アルキルからなる群から選択され；

R^2 が水素、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-4} アルキル、O C_{1-4} アルキル、 C_{0-4} アルキルシアノ、 C_{1-4} アルキル OR^8 または C_{0-4} アルキル $NR^8 R^9$ からなる群から選択され；

M_2 が結合、 C_{1-3} アルキル、 C_{0-4} アルキル (CO) C_{0-4} アルキルおよび C_{0-3} アルキル $NR^8 R^9 C_{1-3}$ アルキルからなる群から選択され；

R_3 が水素、オキソ、 C_{1-4} アルキル OR^8 および C_{0-4} アルキル $NR^8 R^9$ からなる群から選択され；

M^3 が結合、 C_{1-4} アルキル、 C_{0-4} アルキル (CO) C_{0-4} アルキル、 C_{0-3} アルキル OC_{0-3} アルキルおよび C_{0-4} アルキル $NR^8 R^9$ からなる群から選択され；

R^5 が水素、ヒドロキシ、オキソおよび C_{0-4} アルキル $NR^8 R^9$ からなる群から選択される、

式 I の化合物に関する。

【0076】

本発明の 1 つの態様は、

X^1 、 X^2 および X^3 が N、O、C、=O および S から独立に選択され；

R が C_{0-3} アルキル、ハロ、 C_{0-3} アルキル OR^5 、 C_{0-3} アルキル $NR^5 R^6$

、 $C_0 - 3$ アルキル (CO) OR⁵、 $C_0 - 3$ アルキル NR⁵ R⁶ および $C_0 - 3$ アルキルアリアルからなる群から選択される、
式 I の化合物に関する。

【0077】

本発明の 1 つの態様では、G はピリジン、チアゾール、ベンゾイミダゾール、キノリン、イミダゾール、オキサジアゾール、ベンゾチアゾール、ピリミジン、イソキサゾールまたはピラジンである。

【0078】

本発明のなおさらなる態様は、

R⁴ が水素、ヒドロキシ、オキソ、ハロ、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルキル OR⁸、 $C_0 - 4$ アルキルシアノおよび $C_0 - 4$ アルキル NR⁸ R⁹ からなる群から選択される、
式 I の化合物に関する。

【0079】

本発明の 1 つの態様は、

R⁶ が C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環 (該環は C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環と縮合していてもよく、これらの環はいずれも 1 以上の A により置換されていてもよい) からなる群から選択され；

R⁷ が水素、 $C_0 - 6$ アルキルシアノ、 $C = NR^8$ (NR⁸ R⁹)、 $C = NOR^8$ (NR⁸ R⁹)、NR⁸ C = NR⁸ (NR⁸ R⁹)、NR⁸ (C = CCN) (NR⁸ R⁹)、NR⁸ (C = CNO₂) (NR⁸ R⁹)、NR⁸ (C = NCN) (NR⁸ R⁹)、CONR⁸ R⁹ および NR⁸ (CO) NR⁸ R⁹ からなる群から選択される、
式 I の化合物に関する。

【0080】

本発明のさらにもう 1 つの態様は、

X¹ および X² が N であり；

X³ が O であり；かつ、

X⁴ が N であり；

M² が結合であり；

M³ が $C_1 - 3$ アルキルであり；

P が C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環 (該環は C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環と縮合していてもよい) であり；かつ、

Q は C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環 (該環は C、N、O または S から独立に選択される 1 以上の原子を含む 5 員または 6 員環と縮合していてもよい) である、
式 I の化合物に関する。

【0081】

本発明の具体的な実施形態としては、

3 - [5 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、

3 - [3 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ベンゾニトリル、

3 - [5 - (1 - チアゾール - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、

3 - { 5 - [1 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル、

3 - { 5 - [1 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル、

- 3 - [3 - (1 - チアゾール - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ベンゾニトリル、
- 3 - [5 - (1 - チアゾール - 2 - イルメチル - ピロリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
- 3 - { 5 - [1 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル、
- 2 - [2 - (5 - m - トリル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - ピリジン、
- 3 - { 5 - [1 - (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル、 10
- 3 - [5 S - (3 - ピリジン - 2 - イルメチル - チアゾリジン - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
- 3 - { 5 - [1 - (3 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル、
- 3 - { 5 - [1 - (4 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル、
- 3 - { 5 - [1 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル、
- 3 - { 5 - [1 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル、 20
- 3 - [5 - (6 - メチル - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
- 3 - [5 - (4 , 4 - ジフルオロ - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
- 3 - [5 - (4 , 4 - ジフルオロ - 1 - チアゾール - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
- 3 - [5 - (1 - キノリン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
- 3 - { 5 - [1 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル、 30
- 3 - { 5 - [1 - (2 - メチル - チアゾール - 4 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル、
- 3 - { 5 - [1 - (1 - ベンジル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル、
- 3 - [5 - (4 - ピリジン - 2 - イルメチル - モルホリン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
- 3 - { 5 - [1 - (6 - プロモ - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル、
- 3 - { 5 - [1 - (4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル、 40
- 3 - { 5 - [1 - (6 - クロロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル、
- 3 - [5 - (1 - ピラジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
- 3 - [5 - (1 - ピリミジン - 4 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
- 3 - { 5 - [1 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル、 50

3 - { 5 - [1 - (4 - クロロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル、
 2 - { 2 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - チアゾール - 4 - カルボニトリル、
 3 - [5 - (1 - ベンゾチアゾール - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
 6 - { 2 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - ニコチノニトリル、
 3 - { 5 - [1 - (5 - メチル - イソキサゾール - 3 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル、
 3 - メトキシ - 5 - [3 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ベンゾニトリル、
 2 - { 2 - [5 - (3 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - ピリジン、
 3 - [5 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピロリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
 2 - { 2 - [3 - (3 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - ピリジン、
 (RS) - 2 - [2 - (3 - チオフエン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - ピリジン、
 2 - [2 - (3 - フェニル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル } - ピリジン、
 2 - [2 - (3 - m - トリル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - ピリジン、
 (RS) - 2 - [2 - (3 - m - トリル - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - ピリジン、
 (RS) - 2 - { 2 - [3 - (3 - フルオロ - 5 - イミダゾール - 1 - イル - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - ピリジン、もしくは
 2 - { 2 - [3 - (3 - エチル - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - ピリジン
 またはその塩が挙げられる。

【 0 0 8 2 】

本発明のさらなる具体的な実施形態としては、

(R) - および (S) - 3 - [5 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
 (S) - 3 - [5 - (1 - チアゾール - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
 3 - [5 S - (3 - チアゾール - 2 - イルメチル - チアゾリジン - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
 (S) - 3 - [5 - (1 - チアゾール - 2 - イルメチル - ピロリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
 (S) - 3 - [5 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピロリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
 (S) - 3 - [5 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
 トランス - 3 - [5 - (5 - メチル - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
 シス - 3 - [5 - (5 - メチル - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、

シス - 3 - [5 - (5 - メチル - 1 - チアゾール - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、

シス - 2 - { 2 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - イルメチル } - ピリジン、

シス - 3 - [5 - (3 - メチル - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、

トランス - 3 - [5 - (3 - メチル - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、

シス - 3 - [5 - (3 - メチル - 1 - チアゾール - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、

3 - [5 - (4 - チアゾール - 2 - イルメチル - モルホリン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、

3 - { 5 - [4 - (4 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - モルホリン - 3 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル、

3 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 4 - ピリジン - 2 - イルメチル - モルホリン、

3 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 4 - チアゾール - 2 - イルメチル - モルホリン、

2 - { 2 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - ピリジン、

2 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 1 - チアゾール - 2 - イルメチル - ピペリジン

またはその塩が挙げられる。

【 0 0 8 3 】

本発明は以上で定義されたような式 I の化合物の使用ならびにその塩に関する。医薬処方物に用いられる塩は薬学上許容される塩であろうが、式 I の化合物の製造においてはその他の塩も有用であり得る。

【 0 0 8 4 】

薬学上許容される塩の例としては、限定されるものではないが、塩酸塩、4 - アミノ安息香酸塩、アントラニル酸塩、4 - アミノサリチル酸塩、4 - ヒドロキシ安息香酸塩、3 , 4 - ジヒドロキシ安息香酸塩、3 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸塩、硝酸塩、およびトリフルオロ酢酸塩であり得る。他の薬学上許容される塩およびこれらの塩を製造する方法は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (18th Edition、Mack Publishing Co.)に見出せる。

【 0 0 8 5 】

式 I の化合物にはキラル中心および/または幾何異性体中心 (E - および Z - 異性体) を有するものがあってもよく、本発明はこのような光学異性体、ジアステレオ異性体および幾何異性体の総てを包含するものと理解すべきである。

【 0 0 8 6 】

本発明は式 I の化合物のいずれかの、また、総ての互変異性型に関する。

【 0 0 8 7 】

本発明は、式 I の化合物の製造において中間体として用い得る以下の化合物に関する：

3 - シアノ - 5 - メトキシ安息香酸、

3 - フルオロ - 5 - シアノ - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - ベンゼン、

2 - シアノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル、

2 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル、

N - ヒドロキシ - チオフェン - 2 - カルボキサミジン、

3 - エチル - N - ヒドロキシ - ベンズアミジン、

3 - フルオロ - 5 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル - アミドキシム、

- 5 - メチル - ピリジン - 2 - カルバルデヒド、
 4 - メチル - ピリジン - 2 - カルバルデヒド、
 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルバルデヒド、
 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルバルデヒド、
 5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルバルデヒド、
 3 - クロロメチル - 5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール、
 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル、
 (S) - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル、
 6 - メチル - ピペリジン - 2 - カルボン酸、
 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル、
 ピペリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 - 1 - t e r t - ブチルエステル、
 ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル、
 6 - メチル - ピペリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル、
 モルホリン - 3 , 4 - ジカルボン酸 - 4 - t e r t - ブチルエステル、
 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル 2
 - メチルエステル、
 4 - オキソ - ピペリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル 2 - メ
 チルエステル、
 4 , 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステ
 ル、
 2 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル]
 - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル、
 2 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル]
 - 6 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル、
 3 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル]
 - モルホリン - 4 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル、
 2 - [5 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル]
 - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル、
 2 - [5 - (3 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル
] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル、
 2 - [5 - (3 - シアノ - 5 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾー
 ル - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル、
 2 - (5 - m - トリル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ピペリジン -
 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル、
 2 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル]
 - 4 , 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル、
 2 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル]
 - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル、
 3 - (5 - ピペリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベ
 ンゾニトリル、
 3 - (3 - ピペリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ベ
 ンゾニトリル、
 2 - [5 - (3 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル
] - ピペリジン、
 3 - [5 - (4 , 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジ
 アゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル、
 3 - [5 - (6 - メチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール
 - 3 - イル] - ベンゾニトリルヒドロクロリド、
 3 - メトキシ - 5 - [3 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル)

10

20

30

40

50

- [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ベンゾニトリル、
 2 - [5 - m - トリル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ピペリジン
 3 - (5 - ピロリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリルまたは
 3 - (5 - モルホリン - 3 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル。

【 0 0 8 8 】

医薬処方物

本発明の 1 つの態様によると、式 I の化合物またはその塩を含んでなる、疾患の予防および / または治療に用いられる医薬処方物が提供される。ここで疾患とは、代謝調節型グルタミン酸受容体サブタイプ 5 (m G l u R 5) によって媒介されるものであり、以下に記載する疾患によって例示される。

【 0 0 8 9 】

組成物は、経口投与に適した形態、例えば、錠剤、丸薬、シロップ、粉末、顆粒またはカプセルとして、非経口注入（静脈、皮下、筋肉内、脈管内または輸液を含む）に適した形態、例えば、滅菌溶液、懸濁液または乳濁液として、局所性投与に適した形態、例えば、軟膏、貼付剤またはクリームとして、または、直腸投与に適した形態、例えば、座剤としてもよい。

【 0 0 9 0 】

一般的に、上記の組成物は、1 以上の慣用される賦形剤、製剤用希釈剤および / または不活性坦体を用いた慣用の方法で製造してもよい。

【 0 0 9 1 】

本発明の他の態様によると、有効成分として、療法上有効な量の式 I の化合物を、薬学上許容される 1 以上の希釈剤、賦形剤および / または不活性坦体と組み合わせて含んでなる医薬処方物が提供される。

【 0 0 9 2 】

ヒトを含む哺乳類の治療における、式 I の化合物の適切な 1 日投用量は、経口投与においては約 0 . 0 1 ~ 2 5 0 m g / k g 体重であり、非経口投与においては約 0 . 0 0 1 ~ 2 5 0 m g / k g 体重である。有効成分の標準的な 1 日投用量は広い範囲で異なり、関連する適応症、投与経路、患者の年齢、体重および性別のような様々な因子に依存し、医師によって決定されうる。

【 0 0 9 3 】

医学的使用

本発明による化合物またはその塩は、特定の代謝調節型グルタミン酸受容体 (m G l u R) サブタイプに対して高度な有効性および選択性を示すことが見出された。特に、本発明の化合物は、第 I 群受容体 m G l u R、さらには m G l u R 5、に対して有効性および選択性がある。したがって、本発明の化合物は、第 I 群受容体 m G l u R の興奮性の活性と関連する症状の予防および / または治療、および第 I 群受容体 m G l u R の興奮性の活性によって引き起こされる神経の損傷の抑制に有用であり、第 I 群受容体 m G l u R は特に m G l u R 5 である。本発明の化合物は、ヒトを含む哺乳類における、第 I 群受容体 m G l u R、特に m G l u R 5、の抑制的効果をもたらすために用いてもよい。

【 0 0 9 4 】

m G l u R 5 は中枢および末梢神経系および他の組織で高く発現している。したがって、本発明の化合物は、急性および慢性の神経疾患および精神疾患、並びに慢性および急性の疼痛のような m G l u R 5 受容体媒介疾患の予防および / または治療に好適であることが期待される。

【 0 0 9 5 】

さらなる疾患としては、アルツハイマー病老人性痴呆；後天性免疫不全症候群 (A I D S) による痴呆；パーキンソン病；筋萎縮性側索硬化症；ハンティングトン舞蹈病；偏頭痛；癲癇；精神分裂症；うつ病；不安；急性不安；強迫神経症；網膜症、糖尿病性網膜症

10

20

30

40

50

、緑内障のような眼疾患；耳鳴りのような聴覚神経障害；化学療法による神経障害；ヘルペス後神経痛および三叉神経痛；耐性、依存、中毒および渴望症；脆弱性X染色体を含む神経発達障害；自閉症；精神遅滞；精神分裂症；およびダウン症である。

【0096】

本化合物はまた、偏頭痛；炎症性疼痛；糖尿病性神経障害のような神経障害性疼痛疾患；関節炎およびリウマチ様疾患；腰痛症；術後疼痛；およびアンギナ、腎臓痛および胆石痛、月経、偏頭痛および痛風を含む様々な症状に関連した疼痛、に関する疼痛の予防および／または治療によく適している。

【0097】

他の疾患としては、卒中、頭部外傷、無酸素および虚血性傷害、低血糖症、循環器疾患および癲癇である。

10

【0098】

特定の疾患の療法的または予防的治療に必要な投与量は、治療を受ける患者、投与経路および治療を受けている病気の重症度によって必然的に異なる。

【0099】

本発明は、療法に用いられる、以上で定義された式Iの化合物に関する。

【0100】

本発明は、神経疾患の予防および／または治療に用いられる、以上で定義された式Iの化合物に関する。

【0101】

本発明は、精神疾患の予防および／または治療に用いられる、以上で定義された式Iの化合物に関する。

20

【0102】

本発明は、慢性および急性疼痛疾患の予防および／または治療に用いられる、以上で定義された式Iの化合物に関する。

【0103】

本発明は、mGluR5受容体媒介疾患の予防および／または治療に用いられる、以上で定義された式Iの化合物に関する。

【0104】

本発明は、アルツハイマー病老人性痴呆；後天性免疫不全症候群（AIDS）による痴呆；パーキンソン病；筋萎縮性側索硬化症；ハンティングトン舞蹈病；偏頭痛；癲癇；精神分裂症；うつ病；不安；急性不安；網膜症、糖尿病性網膜症、緑内障のような眼疾患；耳鳴りのような聴覚神経障害；化学療法による神経障害；ヘルペス後神経痛および三叉神経痛；耐性、依存症；脆弱性X染色体；自閉症；精神遅滞；精神分裂症；およびダウン症の予防および／または治療に用いられる、以上で定義された式Iの化合物に関する。

30

【0105】

本発明は、偏頭痛；炎症性疼痛；糖尿病性神経障害のような神経障害性疼痛疾患；関節炎およびリウマチ様疾患；腰痛症；術後疼痛；およびアンギナ、腎臓痛および胆石痛、月経、偏頭痛および痛風を含む様々な症状に関連した疼痛、に関する疼痛の予防および／または治療に用いられる、以上で定義された式Iの化合物に関する。

40

【0106】

本発明は、卒中、頭部外傷、無酸素および虚血性傷害、低血糖症、循環器疾患および癲癇の予防および／または治療に用いられる、以上で定義された式Iの化合物に関する。

【0107】

本発明はまた、mGluR5受容体媒介疾患および上記したいずれかの疾患の予防および／または治療に用いられる医薬の製造における、以上で定義された式Iの化合物の使用に関する。

【0108】

本発明はまた、mGluR5受容体媒介疾患および上記したいずれかの疾患の予防および／または治療をする方法であって、上記の病気に罹っている、または、罹る恐れがある

50

患者に対して、以上で定義された有効量の式 I の化合物を、当該患者に投与することを含んでなる方法が提供される。

【0109】

本明細書において、「療法」とは、特に別の指示がない限り、治療および予防を含む。「療法の」「療法的に」も同様に解釈する。

【0110】

本明細書において、特に断りのない限り、「アンタゴニスト」は、部分的にまたは完全に、リガンドによる応答の発生を導く伝達経路を阻害する化合物を意味する。

【0111】

「疾患」は、特に断りのない限り、代謝調節型グルタミン酸受容体の活性と関連するい
10 ずれかの症状および疾患を意味する。

【0112】

非医学的使用

療法用医薬としてのこれらの使用に加え、式 I の化合物またはその塩はまた、新しい治療薬の探索の一環として、ネコ、イヌ、ウサギ、サル、ラット、およびマウスのような実験動物において、mGluRに関する活性の阻害の効果を評価するための、インビトロおよびインビボ試験系の発展および標準化における薬理学的道具としても有用である。

【0113】

薬理

本発明の化合物の薬理学的特性は、標準的な機能活性の測定法を用いて分析することが
20 できる。グルタミン酸受容体の測定法の例は、例えば、Aramori et al., Neuron 8:757(1992), Tanabe et al., Neuron 8:169(1992), Miller et al., J. Neuroscience 15:6103(1995), Balazs et al., J. Neuroscience 69:151(1997)に記載のとおり、当技術分野において周知である。これらの出版物に記載の方法は、参照として本明細書に組み込まれる。好都合には、本発明の化合物は、mGluR5を発現している細胞の細胞内カルシウム [Ca^{2+}]_i の取り込みを測定する測定法を用いて検討することができる。

【0114】

FLIPR分析では、ヒトmGluR5dを発現している細胞を、コラーゲンでコーティングした、底が透明で側面が黒い96穴プレートに播種し、播種してから24時間後に
30 [Ca^{2+}]_i 取り込みの分析を行った。

【0115】

FLIPR試験は、0.800Wに設定したレーザーと0.4秒のシャッター速度のCCDカメラを用いて行った。FLIPR試験はそれぞれ、細胞プレートの各穴に存在する160μLの緩衝液により開始した。化合物をそれぞれ添加した後、蛍光シグナルを1秒間隔で50回、その後、3サンプルを5秒間隔でサンプリングした。応答は、サンプリング時間内の、応答のピークの高さとして測定した。EC₅₀ およびIC₅₀ の決定は、2
40 回行った8点の濃度応答曲線(CRC)から得られたデータから行った。アゴニストのCRCは、プレートにみられる最大反応に対するすべての反応をスケールリングすることで作成した。アゴニスト投与に対するアンタゴニスト遮断は、同じプレートの14の参照穴におけるアゴニスト投与の応答の平均に対して標準化した。

【0116】

イノシトールリン酸(IP₃)のターンオーバーに基づくmGluR5dの二次機能測定を検証した。IP₃の集積を受容体媒介ホスホリパーゼCのターンオーバーの指標として測定する。安定してヒトmGluR5d受容体を発現しているGHEK細胞を、[3H]ミオイノシトールとともに一晚培養し、HEPES緩衝生理食塩水で3回洗浄し、10mM LiClとともに10分間前培養した。化合物(アゴニスト)を加え、37で10分間培養した。アンタゴニスト活性は、試験化合物を15分間前培養し、その後、グルタミン酸塩(80μM)またはDHPG(30μM)の存在下で30分間培養することにより決定した。反応は、過塩素酸(5%)の添加により終了させた。試料を回収し、中和し、そしてイノシトールリン酸を重力流イオン交換カラム用いて分離した。
50

【 0 1 1 7 】

本発明の化合物の試験のための詳細なプロトコールは、以下の薬剤例において提供する。

【 0 1 1 8 】

本発明の1つの態様によると、前記受容体含む細胞を、有効量の式 I の化合物で処理することを含んでなる、m G l u R 5 受容体の活性を阻害する方法に関する。

【 0 1 1 9 】

略号

F L I P R	蛍光イメージングプレートリーダー
C C D	電荷結合素子
C R C	濃度応答曲線
G H E K	グルタミン酸受容体発現ヒト胎児腎臓
H E P E S	4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジンエタンスルホン酸 (緩衝液)
I P ₃	イノシトール 3 リン酸
D H P G	3 , 5 - ジヒドロキシフェニルグリシン
B S A	ウシ血清アルブミン
E D T A	エチレンジアミン四酢酸

10

【 0 1 2 0 】

製造方法

本発明のもう1つの態様は、式 I の化合物またはその塩を製造する方法を提供する。

20

【 0 1 2 1 】

このような方法の以下の記載を通じ、適当であれば、有機合成の分野の熟練者に容易に理解する方法で種々の反応物および中間体に好適な保護基を付加し、その後除去するものと理解すべきである。このような保護基を用いる常法ならびに好適な保護基の例は、例えば、"Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Green, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, 1999に記載されている。

このような方法の以下の記載を通じ、有機合成の分野の熟練者に容易に理解される方法でクロスカップリングを行うことができると理解すべきである。クロスカップリングの常法は、例えば、"Organometallics in Syntheses", M. Schlosser (Ed.), John Wiley and Sonsに記載されている。

30

【 0 1 2 2 】

特に断りのない限り、P、Q、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、R、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、G、M¹、M²、M³、mおよびnは式 I と同様に定義される。

【 0 1 2 3 】

総ての出発物質は市販されているか、またはこれまでに文献に記載されている。¹ H NMRスペクトルはBruker 300にて300 MHzで記録した。質量スペクトルはエレクトロスプレー (Q T O F Global Micromassのみを用いるMS、またはLC-MS; LC: Waters 2790、カラムX Terra MSC₈ 2 . 5 μm 2 . 1 × 30 mm、バッファーグラジエント (buffer gradient) H₂O + 0 . 1 % TFA : CH₃CN + 0 . 04 % TFA、MS: マイクロマスZMD) イオン化技術を用いて記録した。生成物の精製の際にはChem Elut Extractionカラム (Varian、カタログ番号1219 - 8002) およびMega BE-SI (Bond Elut Silica) SPEカラム (Varian、カタログ番号12256018 ; 12256026 ; 12256034) を用いた。

40

【 0 1 2 4 】

略号 :

DMF	N , N - ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド

50

E D C I	1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩	
H O B t	1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物	
T H F	テトラヒドロフラン	
T F A	トリフルオロ酢酸	
E t	エチル	
A c	アセチル	
D I B A L	水素化ジイソブチルアルミニウム	
M、N	モル濃度および規定濃度	
H B T U O	O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	10
B o c	t e r t - ブトキシカルボニル	
C b z	ベンジルオキシカルボニル	
M C P B A	メタ - クロロベルオキシ安息香酸	
S P E	固相抽出	
A I B N	2 , 2 ' アゾビスイソブチロニトリル	
N B S	N - ブロモスクシンイミド	
D A S T	三フッ化 (ジエチルアミノ) 硫黄	

【 0 1 2 5 】

式IIおよびIIIの化合物の製造に用いるニトリルおよび酸の合成：

20

アリールニトリルはパラジウムまたはニッケル触媒下、N , N - ジメチルホルムアミドなどの適当な溶媒中、シアン化亜鉛などの適当なシアン化物供給源を用いてハロゲン化アリールまたはトリフレートのシアン化を含む種々の方法により得られる。対応する酸は、ニトリルから、水性アルコールなどの好適な溶媒中、酸性または塩基性条件のいずれかの下での加水分解により得られる。アリール酸はまた、ヨード - またはプロモ - リチウム交換の後、CO₂で捕捉して直接酸を得ることをはじめ、他の種々の供給源からも得られる。

【 0 1 2 6 】

酸は、酸塩化物または混合無水物によるものをはじめ、酸を活性化して適合する任意の方法を用いて第一級アミドに変換した後、好適な塩基の存在下での塩化アンモニウム、ジオキサンなどの非プロトン性溶媒中の水酸化アンモニウム、メタノール性アンモニアまたはアンモニアをはじめとするいずれかのアンモニア供給源でトラップすればよい。このアミド中間体は塩化オキサリルまたは塩化チオニルなどの種々の脱水試薬を用いてニトリルに変換することができる。酸をニトリルに変換するこの一連の反応はまた、適宜保護されたアミノ酸誘導体をはじめとする非芳香族酸にも適用し得る。アミノ酸の、または他のいずれかの酸出発物質の遠位のアミンに好適な保護基は、B o cなどのカルバミン酸保護基をはじめとするアミン官能基の塩基性および求核性を取り除くいずれの基であってもよい。

30

【 0 1 2 7 】

市販の類似体を利用してより容易に製造される酸もある。例えば、6 - メチルピリジン - 4 - カルボン酸は2 - クロロ - 6 - メチルピリジン - 4 - カルボン酸の脱塩素化により製造される。ある種の置換フルオロ - ベンゾニトリルおよび安息香酸は、プロモ - ジフルオロ - ベンゼンから、高温 (80 ~ 120) で長時間、N , N - ジメチルホルムアミドなどの適合する溶媒中、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、イミダゾールなどの好適な求核試薬で1個のフルオロ基を置換することにより得られる。次に、このプロモ基を上記のように酸またはニトリルへと合成すればよい。

40

【 0 1 2 8 】

1 , 3 - 二置換および1 , 3 , 5 - 三置換安息香酸ならびにベンゾニトリルは、容易に入手できる置換イソフタル酸誘導体を利用することにより製造することができる。ジエステルの一加水分解により、酸と、種々の試薬、最も典型的には塩化チオニル、塩化オキサ

50

リルまたはクロロギ酸イソブチルなどの活性化剤との選択的反応が可能となる。この活性化された酸から、いくつかの生成物が得られる。上記のように脱水によりニトリルを形成するために用いる第一級アミドの他、テトラヒドロフランなどの適合する溶媒中、水素化ホウ素ナトリウムなどの種々の還元試薬を用い、この混合無水物または酸塩化物に対してヒドロキシメチル類似体への還元を行ってもよい。このヒドロキシメチル誘導体は、エタノールなどの適当な溶媒中、パラジウム・カーボンなどの好適な触媒供給源による触媒的水素化を用い、さらにメチル類似体へと還元することもできる。

【0129】

このヒドロキシメチル基はまた、アシル化、アルキル化、ハロゲンへの変換など、ベンジル性アルコールに好適ないずれかの反応に用いることができる。また、この種のハロメチル安息香酸は、市販されていない場合、メチル誘導体の臭素化から得ることもできる。ヒドロキシメチル誘導体のアルキル化により得られるエーテルはまた、テトラヒドロフランまたはアルコールなどの適当な溶媒中、炭酸カリウムまたは水酸化ナトリウムなどの適当な塩基を用い、適当なアルコールと反応させることにより、安息香酸ハロメチルアリアル誘導体から得ることもできる。また、他の置換基が存在する場合には、これらを標準的な変換反応に用いてもよい。

10

【0130】

アニリンを酸および亜硝酸ナトリウムで処理するとジアゾニウム塩が得られ、これをテトラフルオロホウ酸を用い、フッ化物などのハロゲン化物へと変換することができる。フェノール類は炭酸カリウムなどの好適な塩基の存在下でアルキル化剤と反応して芳香族エーテルを形成する。

20

【0131】

式 I の $M_3 - (G)_n$ 基を導入する際に用いる出発材料の製造

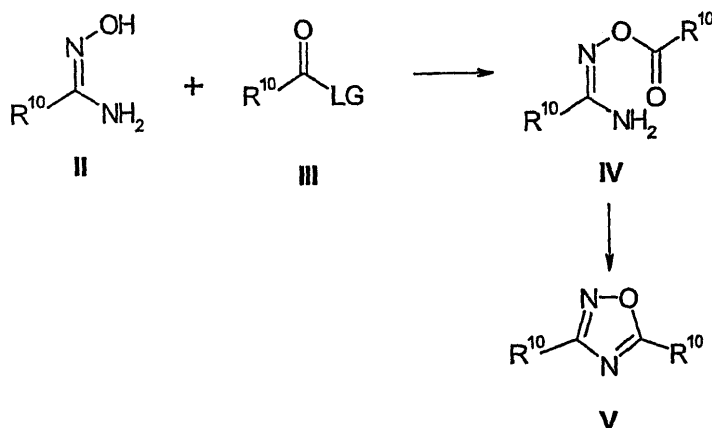
アルデヒド前駆体は、テトラヒドロフランまたはエーテルなどの適当な溶媒中のアリールマグネシウムなどのカルバニオンと、N, N - ジメチルホルムアミドまたはその他のホルミル転移試薬との反応；ジクロロメタン、テトラヒドロフランまたはトルエンなどの好適な溶媒中の D I B A L でのアリールエステルの還元をはじめとする種々の方法から得られる。市販されていないハロメチルヘテロ芳香族化合物は、四塩化炭素またはベンゼンなど好適な溶媒用い、A I B N などの試薬の存在下で、N - ハロスクシンイミドなどの試薬でベンジル性メチル基をハロゲン化する、あるいは上記のようにベンジルアルコールをハロゲンに変換するなど、いくつかの教科書的経路により製造することができる。

30

【0132】

式 V の化合物の一般合成

【化 2】



40

R^{10} が $M_1 (R^2)_n - P (R^1)_m$ 、 $M_2 (R^3)_n - Q (R^4)_m - M_3 (R^5)_n - (G)_n$ および $M_2 (R^3)_n - Q (R^4)_m - Z$ からなる群から独立に選択され； X^4 が N である場合に、Z が Boc、Cbz またはベンジルなどの認知されている X^4 の保護基である式 V の化合物は、適宜活性化された式 III の化合物（式中、LG は脱離基

50

である) から生成した式 IV の化合物を式 II の化合物とともに環化することにより製造し得る。

【0133】

式 II の化合物は好適なニトリルから、メタノール、エタノール、水またはそれらの混合物などの好適な溶媒中、水酸化物、炭酸塩または酢酸塩などの適当な塩基を用い、ヒドロキシルアミンを添加することにより製造し得る。式 III の化合物は次のようにして活性化できる： i) 塩化オキサリルまたは塩化チオニルなどの好適な試薬を用い、酸から生成した酸塩化物として； ii) クロロギ酸アルキルなどの試薬での処理から生成した無水物または混合無水物として； iii) EDCI などのアミドカップリング反応物の酸を HOBt、または HBTU のようなウロニウム塩で活性化させる従来の方法を用いて； iv) 高温 (80 ~ 110) で、エタノールまたはトルエンなどの溶媒中、ナトリウム tert-ブトキシドまたは水素化ナトリウムのような強塩基を用いてヒドロキシアミジンが脱プロトン化される場合にはアルキルエステルとして； v) 目的の基質に対する他の好適な活性化方法のいずれかによる。

10

【0134】

中間体 IV を得るためのエステルの形成は、場合によってトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのような適当な有機塩基または重炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウムなどの無機塩基とともに、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドまたはトルエンなどの適当な非プロトン性溶媒を用いて達成し得る。

【0135】

オキサジアゾールを形成するための IV の環化は、粗エステルに対して、溶媒を蒸発させて DMF などのより沸点の高い溶媒と置き換えることで、あるいは水性抽出して半精製材料を得ること、または標準的なクロマトグラフィー法により材料を精製することで行うことができる。環化は、ピリジンもしくは N, N-ジメチルホルムアミドなどの好適な溶媒中、またはテトラヒドロフラン中のフッ化テトラブチルアンモニウムのような試薬を利用する低温法を用いて、通常は加熱により、または電磁波照射 (100 ~ 180) により、または他のいずれかの好適な既知文献の方法により達成し得る。

20

【0136】

上記の反応のさらなる例は、引用することにより本明細書の一部とされる Poulain et al., Tetrahedron Lett., 2001, 42, 1495-98, Ganglott et al., Tetrahedron Lett. 2001, 42, 1441-43に見出せる。

30

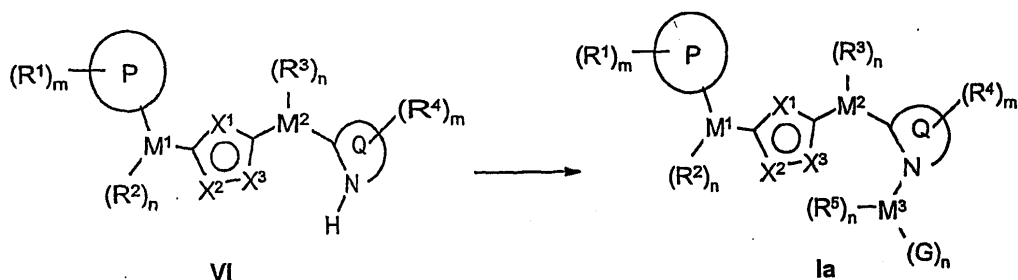
【0137】

X^4 が N である $M_3(R^5)_n - (G)_n$ 基の導入

R^{10} が $M^2(R^3)_n - Q(R^4)_m - Z$ であって、 X^4 が保護基 Z で置換された N である場合には、この基が開裂すると第二級アミンが表れ、それに続くアミン部分との反応が可能となる。Z = Boc であるとき、式 V の中間体は、室温下、ジクロロメタン中、トリフルオロ酢酸での処理によること、またはやや高温 (40 ~ 50) 下、純粋な (neat) ギ酸での処理によることをはじめ、酸反応性変保護基の除去のための標準的ないずれかの条件下で脱保護することができる。

【化3】

40



【0138】

このようにして形成された式 VI の第二級アミンは、 M^3 、 R^5 および G の選択肢に適

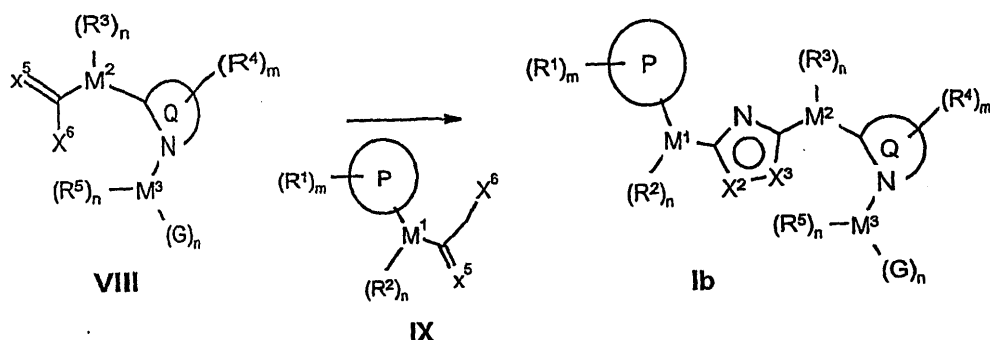
50

当ないいくつかの方法により、 $M^3(R^5)_n - (G)_n$ 基で置換すればよい。MがCであり、 R^5 およびGが過度な立体障害を示さない場合、置換基を導入するためのいくつかの方法が使用できる。一つの可能性として、1, 2 - ジクロロエタン、メタノール、テトラヒドロフランまたはトルエンなどの適当な溶媒中、ラネーニッケル、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムまたはシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの適当な還元剤を用い、 $G - C(R^5) = O$ からなる試薬による還元的アミノ化がある。もう一つの可能性のある方法として、周囲温度または高温下、アセトニトリルまたはDMFなどの溶媒中、トリエチルアミンまたは炭酸カリウムなどの塩基の存在下、適当なハロゲン化アルキルアリールを用いる第二級アミンの直接的アルキル化がある。

【0139】

$M^3(R^5)_n - (G)_n$ 基はまた、式Ibの中間体化合物に対して環化の前に導入することもできる。この場合、好ましい方法は、条件iv)で記載した条件を式VIIIおよびIXの化合物(式中、 X^5 はOおよびN-OHからなる群から選択され、 X^6 は OC_{1-3} アルキルおよび NH_2 からなる群から選択される)とともに用いることである。

【化4】



【実施例】

【0140】

以下、実施例を非限定的な例により説明する。

【0141】

実施例 1

3 - シアノ - 5 - メトキシ安息香酸

アセトン(120 mL)中、ジメチル - 5 - ヒドロキシイソフタレート(6 g、28.6 mmol)および炭酸カリウム(9 g、65.4 mmol)の溶液を調製した。これにヨウ化メチル(4 mL、63.7 mmol)を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過した後、濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、6.4 g(定量的)のジメチル - 5 - メトキシ - イソフタレートを灰白色の固体として得た。 1H NMR ($CDCl_3$), (ppm): 8.28 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 3.95 (s, 6H), 3.90 (s, 3H).

【0142】

メタノール(143 mL)中、ジメチル - 5 - メトキシ - イソフタレート(6.4 g、28.5 mmol)の懸濁液を1 N水酸化ナトリウム(25.6 mL、25.6 mmol)で処理した。反応物を室温で一晩攪拌した。溶液を濃縮した後、残渣を水に溶かし、分液漏斗に移した。水層をジクロロメタンで洗浄し(3回)た後、1 N HClでpH 2に酸性化した。酢酸エチルを用いてこの沈殿を抽出し、次にこれをブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を真空下で除去した後、4.5 g(75%)の5 - メトキシイソフタル酸モノメチルエステルを白色固体として単離した。 1H NMR (DMSO), (ppm): 8.17 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).

【0143】

塩化チオニル(25 mL)中、5 - メトキシイソフタル酸モノメチルエステル(4.5 mg、21.3 mmol)の懸濁液を3時間、還流下で加熱した。次に、過剰な塩化チオ

ニルを真空下で除去し、中間体酸塩化物をジクロロメタン (20 mL) に溶解した。0 まで冷却した後、溶液を 1, 4 - ジオキサン (102 mL) 中 0.5 M のアンモニアで処理した後、室温まで温めた。1.5 時間攪拌した後、溶媒を真空下で除去し、残渣を水で摩砕にした。沈殿を回収し、水で洗浄し、真空乾燥させ、4.0 g (90%) の 5 - メトキシ - イソフタルアミド酸メチルエステルを灰白色の固体として得た。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.11 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (s, 3H).

【0144】

0、ジクロロメタン (80 mL) 中、5 - メトキシ - イソフタルアミド酸メチルエステル (4.0 g、19.1 mmol) の懸濁液をピリジン (6.3 mL、77.0 mmol) で処理した後、無水トリフルオロ酢酸 (6.5 mL、46 mmol) を滴下した。反応物を 0 で 20 分間、その後、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水、1.0 N HCl およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、3.6 g (98%) の 3 - シアノ - 5 - メトキシ - 安息香酸メチルエステルを白色固体として得た。

10

【0145】

THF (45 mL) 中、3 - シアノ - 5 - メトキシ - 安息香酸メチルエステル (3.4 g、18.7 mmol) の溶液を 0.5 N 水酸化リチウム (45 mL、22.4 mmol) で処理した。反応物を 75 で 2 時間攪拌した後、溶媒を真空下で除去した。残渣を少量の水に溶解した後、1 N HCl を添加して酸性化した (pH 2)。酢酸エチルを用いて沈殿を抽出し、次にこれをブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を真空下で除去した後、2.5 g (77%) の 3 - シアノ - 5 - メトキシ安息香酸を白色固体として単離した。¹H NMR (DMSO), (ppm): 7.86 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 3.87 (s, 3H).

20

【0146】

実施例 2

3 - フルオロ - 5 - シアノ - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - ベンゼン

1 - ブロモ - 3, 5 - ジフルオロベンゼン (1.00 g、5.18 mmol) を無水 DMF (10 mL) に溶解した。この溶液を氷浴中で冷却した。イミダゾール (0.36 g、5.18 mmol) および K₂CO₃ (0.72 g、5.18 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間、さらに 80 で 24 時間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。中間体 3 - フルオロ - 5 - ブロモ - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - ベンゼンをそのまま次の工程で用いた。

30

【0147】

DMF (36 mL) 中、3 - フルオロ - 5 - ブロモ - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - ベンゼンの溶液をシアン化亜鉛およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) で処理した。反応混合物をアルゴン雰囲気下、80 で 18 時間、GC - MS が出発臭化物の完全な消失と生成物の分子イオン (M⁺ 187) の存在を示すまで加熱した。反応混合物を酢酸エチルと水とで分液し、濾過して不溶性物質を除去し、濾液に得られた層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮した。3 - フルオロ - 5 - シアノ - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - ベンゼンを無色の固体として得、これをさらに精製することなく用いた。

40

【0148】

実施例 3

2 - シアノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

ピペリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 - 1 - tert - ブチルエステル (12.8 g、55.6 mmol) および THF (170 mL) を、攪拌子を入れた 500 mL の丸底フラスコに加えた。この溶液を -20 まで冷却し、トリエチルアミン (10.1 mL、72.3 mmol)、次いでクロロギ酸エチル (5.32 mL、55.6 mmol) を加えた。得られた白色沈殿を -10 で 1 時間攪拌した。上記の反応混合物に水性アンモニア (

50

22.6 mL、1168 mmol)を加え、透明な反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、単離した残渣を酢酸エチル(300 mL)に溶解した。有機相を水(300 mL)およびブライン(200 mL)で連続的に洗浄し、乾燥させ(硫酸ナトリウム)、濾過し、真空濃縮して透明なガムを単離した。このガムをヘキサンで摩砕し、標題化合物(9.4 g、74%)を白色固体として単離した。¹H-NMR (CDCl₃), (ppm): 6.03 (bs, 1H), 5.55 (bs, 1H), 4.77 (bs, 1H), 4.05 (bs, 1H), 2.81 (t, 1H), 2.27 (bs, 1H), 1.47 (m, 14H).

【0149】

アセトニトリル(220 mL)およびDMF(3.82 mL、49.4 mmol)を、攪拌子を入れた500 mLの丸底フラスコに加えた。混合物を-5℃まで冷却し、これに塩化オキサリル(24.7 mL、49.4 mmol、2 Mジクロロメタン)を加えた。得られた混合物を15分間攪拌した。その後、アセトニトリル(50 mL)およびピリジン(8.3 mL、103 mmol)中、2-カルバモイル-ピペリジン-1カルボン酸tert-ブチルエステル(9.4 g、41.2 mmol)の溶液を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を真空濃縮し、残渣を酢酸エチル(300 mL)に溶解した。有機相を水(300 mL)およびブライン(200 mL)で連続的に洗浄し、乾燥させ(硫酸ナトリウム)、濾過し、真空濃縮し、標題化合物(8.44 g、97%)を黄色固体として単離した。¹H-NMR (CDCl₃), (ppm): 5.23 (bs, 1H), 4.03 (bs, 1H), 2.93 (t, 1H), 1.75 (m, 5H), 1.46 (m, 10H).

【0150】

実施例 4

2-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

塩酸ヒドロキシルアミン(13.2 g、190 mmol)、炭酸ナトリウム(20.2 g、190 mmol)および水(360 mL)を、攪拌子を入れた1000 mLの丸底フラスコに加えた。この攪拌混合物に、エチルアルコール(300 mL)中、2-シアノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(8 g、38 mmol)の溶液を加えた。得られた反応混合物を65℃で一晩攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、真空濃縮した。残渣を酢酸エチル(150 mL)に溶解し、水(300 mL)で洗浄した。分離した水相をさらに酢酸エチル(3×150 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(200 mL)で洗浄し、乾燥させ(硫酸ナトリウム)、濾過し、真空濃縮した。粗残渣を、ヘキサン中50%の酢酸エチルを用いてシリカゲルで精製し、標題化合物(7.8 g、85%)を白色固体として単離した。¹H-NMR (CDCl₃), (ppm): 8.40 (bs, 1H), 4.82 (bd, 3H), 3.97 (d, 1H), 2.74 (t, 1H), 2.09 (d, 1H), 1.56 (m, 14H).

実施例 5～7は実施例 4 に関して記載したように製造した。

【0151】

実施例 5

N-ヒドロキシ-チオフェン-2-カルボキサミジン

エタノール(5 mL)に、2-チオフェンカルボニトリル(525.5 mg、5 mmol)、5 M 塩酸ヒドロキシルアミン(1.1 mL)および1 M水酸化ナトリウム(5.5 mL)の溶液を加えた。反応混合物を80℃で3時間加熱した後、水およびジクロロメタンを加えた。有機層を乾燥させ、濃縮し、ヘキサンで摩砕し、白色固体625.8 mg(88%)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆), (ppm): 9.6 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.05 (t, 1H), 5.93 (bs, 2H).

【0152】

実施例 6

3-エチル-N-ヒドロキシ-ベンザミジン

5 M 塩酸ヒドロキシルアミン(0.61 mL)を含む3-エチル-ベンゾニトリル(400 mg、3.05 mmol)およびエタノール(3 mL)中1 Mの水酸化ナトリウム(3.05 mL)を室温で60時間攪拌した。実施例 4 と同様に後処理し、230 mg(4

6 %) の 3 - エチル - N - ヒドロキシ - ベンザミジンを得た。

【 0 1 5 3 】

実施例 7

3 - フルオロ - 5 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル - アミドキシム

3 - フルオロ - 5 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンゾニトリル (9 5 0 m g 、 5 . 0 8 m m o l) およびエタノール (5 m L) 中 5 M の塩酸ヒドロキシルアミン (1 . 0 2 m L , 5 . 0 8 m m o l) および 1 N 水酸化ナトリウム (5 . 0 8 m L 、 5 . 0 8 m m o l) を還流下で 1 時間 2 0 分加熱した。実施例 4 と同様に後処理し、9 0 1 m g (8 1 . 4 %) の 3 - ブロモ - 5 - フルオロフェニルアミドキシムを得た。

【 0 1 5 4 】

実施例 8

5 - メチル - ピリジン - 2 - カルバルデヒド

0 . 2 5 M 5 - メチル - 2 - ピリジニルマグネシウムブロミドの T H F 溶液 (2 0 m L 、 5 m m o l) に、アルゴン下、室温で D M F (0 . 7 7 3 m L 、 1 0 m m o l) を加えた。反応混合物を 1 0 分間攪拌し、真空濃縮した。残渣を飽和塩化アンモニウムおよびジクロロメタンで急冷した。有機層を乾燥させ、生成物を、ヘキサン中 2 0 % の酢酸エチルを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、3 7 9 m g (6 2 . 6 %) の標題化合物を得た。G C - M S (M ⁺) : 1 2 1 。

実施例 9 ~ 1 0 は実施例 8 に関して記載したように製造した。

【 0 1 5 5 】

実施例 9

4 - メチル - ピリジン - 2 - カルバルデヒド

0 . 2 5 M の 4 - メチル - 2 - ピリジニルマグネシウムブロミドの T H F 溶液 (2 0 m L 、 5 m m o l) から、アルゴン下、室温で D M F (0 . 7 7 3 m L , 1 0 m m o l) を用い、4 - メチル - ピリジン - 2 - カルバルデヒド (4 3 3 m g 、 7 1 . 5 %) を得た。

【 0 1 5 6 】

実施例 1 0

3 - メチル - ピリジン - 2 - カルバルデヒド

0 . 2 5 M の 3 - メチル - 2 - ピリジニルマグネシウムブロミドの T H F 溶液 (2 0 m L 、 5 m m o l) から、アルゴン下、室温で D M F (0 . 7 7 3 m L 、 1 0 m m o l) を用い、3 - メチル - ピリジン - 2 - カルバルデヒド (2 0 0 m g 、 3 3 . 0 %) を得た。

【 0 1 5 7 】

実施例 1 1

5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルバルデヒド

9 0 で 2 0 時間、5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (2 0 0 m g 、 1 . 1 3 m m o l) をエタノール (6 m L) およびジオキサン中 4 M の H C l (0 . 5 m L) と混合した。この混合物を濃縮し、飽和炭酸ナトリウムおよびジクロロメタンと混合した。ジクロロメタン層をブラインで洗浄し、乾燥させ、9 4 m g (4 9 . 3 %) の 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステルを得た。

【 0 1 5 8 】

ジクロロメタン (4 . 0 m L) 中、5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル (9 4 m g 、 0 . 5 5 6 m m o l) に、室温でトルエン中 1 M の D I B A L (1 . 2 3 m L 、 1 . 2 3 m m o l) を加え、混合物を 3 0 分間攪拌した。反応混合物を 2 M 炭酸ナトリウムで急冷し、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタンを乾燥させ、濃縮し、3 9 m g (5 4 . 7 %) の粗 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルバルデヒドを得、これはさらに精製せずに次の工程の反応に使用できた。G C - M S (M ⁺) : 1 2 5 。

【 0 1 5 9 】

実施例 1 2

5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルバルデヒド

実施例 1 1 に記載したように、5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (2 0 0 m g 、

10

20

30

40

50

1.03 mmol) から、90 で20時間、エタノール(3 mL)およびジオキサン中4 MのHCl(0.5 mL)を用い、5-クロロ-ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル(146 mg、76.3%)を得た。

【0160】

実施例11に記載したように、5-クロロ-ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル(146 mg、0.786 mmol)から、ジクロロメタン(4.0 mL)中、20分間、トルエン中1 MのDIBAL(1.74 mL、1.74 mmol)を用い、5-クロロ-ピリジン-2-カルバルデヒド(58 mg、52%)を得た。GC-MS(M⁺): 141。

【0161】

実施例13

3-クロロメチル-5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール

2-クロロ-N-ヒドロキシ-アセタミジン(217 mg、2 mmol)を、室温で1時間、ジクロロメタン(2 mL)中、無水酢酸(224.4 mg、2.2 mmol)と混合した。次に、DMF(1 mL)を加え、反応混合物を130 で2時間加熱した。反応物を飽和炭酸ナトリウムで急冷し、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮し、59 mg(22.2%)の標題化合物を粗黄色油状物として得、これはさらに精製せずに次の工程の反応に使用できた。¹H NMR(CDCl₃), (ppm): 4.51 (s, 2H), 2.55 (s, 3H)。

【0162】

実施例14

1-ピリジン-2-イルメチル-ピペリジン-2-カルボン酸メチルエステル

塩酸メチルピペコリネート(9.0 g、50 mmol)を、室温で、ジクロロエタン(180 mL)中、ピリジン-2-カルバルデヒド(5.4 g、50 mmol)およびトリエチルアミン(5.05 g、50 mmol)と混合した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(14.8 g、70 mmol)を一度に加えた。この反応混合物を室温で1.5時間攪拌した後、飽和炭酸ナトリウムを加えた。次に、この混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、10.9 g(93.6%)の標題化合物を淡褐色の油状物として得た。¹H NMR(CDCl₃), (ppm): 8.53 (d, 1H), 7.65 (td, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.68 (d, 1H), 3.25 (dd, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.30-1.76 (m, 4H)。

【0163】

実施例15

(S)-1-ピリジン-2-イルメチル-ピペリジン-2-カルボン酸メチルエステル

実施例14に記載したように、(s)-塩酸メチルピペコリネート(1.68 g、9.37 mmol)から、室温、ジクロロエタン(20 mL)中で、ピリジン-2-カルバルデヒド(1.0 g、9.37 mmol)およびトリエチルアミン(946 mg、9.37 mmol)中のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(2.78 g、13.1 mmol)と反応させて、(S)-1-ピリジン-2-イルメチル-ピペリジン-2-カルボン酸メチルエステル(2.25 g、100%)を得た。¹H NMR(CDCl₃), (ppm): 8.53 (d, 1H), 7.65 (td, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.68 (d, 1H), 3.25 (dd, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.30-1.76 (m, 4H)。

【0164】

実施例16

6-メチル-ピペリジン-2-カルボン酸

6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸(4.11 g、30 mmol)を、エタノール(50 mL)および水(25 mL)中、酸化白金(IV)(35 mg、0.154 mmol)と混合し、水素下で3日間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、濃縮乾燥させ

10

20

30

40

50

た。残渣をジエチルエーテルで摩砕し、4.1 g (98.3%) の標題化合物を白色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 3.39 (dd, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.28 (d, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.35-1.67 (m, 3H), 1.32 (d, 3H).

【0165】

実施例 17

4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル

THF (50 mL) 中、4 - ブロモブテン (5.0 g、37.0 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (10.2 g、74.0 mmol)、次いでベンジルアミン (4.0 g、37.0 mmol) を加えた。得られた混合物を 70 °C で 16 時間加熱した。室温まで冷却したところで、酢酸エチルを加えた後、水で洗浄した。次に、有機抽出液をブラインで洗浄し、MgSO₄ (無水) で乾燥させ、溶媒を真空下で除去した。次に、残渣を、溶離剤として酢酸エチルを用いるフラッシュカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、3.1 g (52%) の生成物を淡黄色油状物として得た。¹H-NMR (CDCl₃), (ppm): 7.30 (m, 5H), 5.81 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.37 (m, 2H).

10

【0166】

アセトニトリル (50 mL) および水 (50 mL) 中、ベンジル - ブト - 3 - エニル - アミン (3.1 g、19.2 mmol) の溶液に、グリオキサール - 水和物 (1.94 g、21.1 mmol) を加えた。得られた溶液を室温で 24 時間攪拌した。次に、この混合物を真空濃縮し、水性残渣を 1 N NaOH で塩基性とし、生成物を CH₂Cl₂ で抽出した。次に、有機抽出液をブラインで洗浄し、MgSO₄ (無水) で乾燥させ、溶媒を真空下で除去し、3.0 g (72%) の粗残渣を淡黄色油状物として得た。¹H-NMR (CDCl₃), (ppm): 7.30 (m, 5H), 4.82 (t, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.29 (d, 1H), 3.02 (dd, 1H), 2.46 (dt, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.05-1.80 (m, 3H).

20

【0167】

アルゴン下、メタノール中、粗残渣の溶液に 10% Pd/C を加え、混合物を 50 psi の水素下で 24 時間水素化した。次に、この混合物をセライトで濾過し、濾液を真空濃縮し、標題化合物を無色の油状物として得た (2.2 g, 100%)。¹H-NMR (CDCl₃), (ppm): 3.75 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.34 (dd, 1H), 3.18 (td, 1H), 2.62 (dt, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.83 (br, 2H), 1.38 (m, 2H).

30

【0168】

実施例 18

ピペリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 - 1 - tert - ブチルエステル

アセトン (30 mL) および水 (100 mL) 中、DL - ピペコリン酸 (13 g、100 mmol)、炭酸カリウム (55.2 g、400 mmol)、ジ - tert - ブチルジカーボネート (28.4 g、130 mmol) の溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を塩酸 (1 N 水溶液) を用いて pH ~ 3 とした後、酢酸エチル (350 mL) で抽出した。有機相を分離し、その後、水 (200 mL) およびブライン (200 mL) で洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濾過し、真空濃縮した。単離した固体をヘキサンで摩砕し、22.7 g (99%) の標題化合物を白色固体として得た。¹H-NMR (CDCl₃), (ppm): 9.3 (bs, 1H), 4.84 (bd, 1H), 3.94 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.67 (m, 3H), 1.45 (m, 11H).

40

実施例 19 ~ 22 は実施例 18 で記載したように製造した。

【0169】

実施例 19

ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル

ピロリジン - 2 - カルボン酸 (10.0 g, 85.2 mmol) から、水 (250 mL) 中、ジ - tert - ブチルジカーボネート (19 g, 87 mmol) および炭酸カリウム (25.5 g, 185 mmol) を用い、ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル (4.16 g, 22%) を得た。実施例 18 と同様に後処理を行い

50

、生成物をさらに精製せずに用いた。

【0170】

実施例 20

6 - メチル - ピペリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル

6 - メチル - ピペリジン - 2 - カルボン酸 (2 . 0 g 、 1 4 m m o l) から、アセトン (5 m L) および水 (2 0 m L) 中、ジ - t e r t - ブチルジカーボネート (3 . 9 8 g 、 1 8 . 1 6 m m o l) および炭酸カリウム (7 . 7 1 g 、 5 5 . 8 8 m m o l) を用い、6 - メチル - ピペリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル (2 . 3 g 、 6 7 . 8 %) を得た。実施例 1 8 と同様に後処理を行い、生成物をさらに精製せずに用いた。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 4.73 (d, 1H), 4.32 (m, 1H), 2.28 (d, 1H), 1.45-1.70 (m & s, 14H), 1.13 (d, 3H) 10

【0171】

実施例 21

モルホリン - 3 , 4 - ジカルボン酸 - 4 - t e r t - ブチルエステル

アセトン (3 0 m L) および水 (1 0 0 m L) 中、DL - モルホリンカルボン酸 (1 . 0 g 、 7 . 6 m m o l) 、炭酸カリウム (5 . 5 g 、 3 9 . 8 m m o l) 、ジ - t e r t - ブチルジカーボネート (2 . 5 g 、 1 1 . 4 m m o l) から、モルホリン - 3 , 4 - ジカルボン酸 - 4 - t e r t - ブチルエステル (1 . 5 g 、 8 5 % 、白色固体) を得た。実施例 1 8 と同様に後処理を行い、生成物をさらに精製せずに用いた。この固体をヘキサン中 3 0 % の酢酸エチルで摩砕した。¹H-NMR (CDCl₃), (ppm): 8.18 (br, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.40 (dd, 1H), 3.89 (dd, 1H), 3.73 (dd, 1H), 3.66 (dd, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 1.45 (s, 9H). 20

【0172】

実施例 22

4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル 2 - メチルエステル

ジオキサン (4 0 m L) および水 (2 0 m L) 中、4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (2 . 2 g 、 1 3 . 8 m m o l) から、0 にてトリエチルアミン (4 . 2 g 、 4 0 . 2 m m o l) およびジ - t e r t - ブチルジカーボネート (4 . 5 g 、 2 0 . 6 m m o l) を用い、4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル 2 - メチルエステル (3 . 1 g , 8 7 %) を得た。実施例 1 8 と同様に後処理を行い、生成物をさらに精製せずに用いた。 30

【0173】

実施例 23

4 - オキシ - ピペリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル 2 - メチルエステル

- 7 8 に冷却したCH₂Cl₂ (1 0 0 m L) 中、塩化オキサリル ((1 5 m L 、 3 0 m m o l 、 2 M ジクロロメタン) の混合物にDMSO (4 . 5 m L 、 6 3 . 4 m m o l) を加えた。この混合物をこの温度で1時間攪拌し、その後、4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル 2 - メチルエステル (2 . 0 g 、 7 . 7 1 m m o l 、 CH₂Cl₂ に溶解) を加えた。この混合物をさらに1時間攪拌した後、Et₃N (2 0 m L) を加え、この混合物をさらに30分間攪拌した。次に、この混合物を - 4 0 まで温め、10% NaHSO₄ 溶液に注いだ。次に、この反応混合物を酢酸エチルで抽出した。その後、有機抽出液をブラインで洗浄し、MgSO₄ (無水) で乾燥させ、溶媒を真空下で除去し、粗残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、1 . 7 5 g (8 8 %) の生成物を黄色油状物として得た。¹H-NMR (CDCl₃), (ppm): 4.85 (br, d, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.58 (br, 1H), 2.7 5 (m, 2H), 2.44 (br, 2H), 1.43 (br, s, 9H). 40

【0174】

実施例 24

4, 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル

実施例 23 に関して記載したように、アルゴン下、 -70°C にて THF 中で DAST (1.1 g、6.8 mmol) と混合することにより、4 - オキソ - ピペリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル (0.83 g、3.4 mmol) を製造した。この反応混合物を -20°C までゆっくり温め、真空濃縮した。残渣を水で急冷し、ジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、0.86 g (95%) の標題生成物を黄色油状物として得、これをさらに精製せずに用いた。

【0175】

実施例 25

2 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

THF (50 mL) 中、ピペリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル (5.32 g、23.2 mmol) およびトリエチルアミン (4.04 g、40 mmol) の混合物に、クロロギ酸イソブチル (3.0 mL、25.5 mmol) を滴下した。この混合物を室温で 45 分間攪拌した後、3 - シアノ - N - ヒドロキシ - ベンズアミジン (3.7 g、23.2 mmol) および DMF (40 mL) を加えた。さらに 1 時間攪拌した後、反応混合物を $130 \sim 135^{\circ}\text{C}$ まで 1.5 時間加熱した。次に、この溶液を室温まで冷却し、水に注いだ。ジクロロメタンを用いて生成物を抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮し、8.1 g (98.4%) の標題化合物を粘稠な褐色油状物として得た。

【0176】

実施例 26

2 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 6 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

実施例 25 の手順に従い、6 - メチル - ピペリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル (486 mg、2 mmol) から、THF (6 mL) 中、クロロギ酸イソブチル (273.16 mg、2.0 mmol) およびトリエチルアミン (1.14 g、8 mmol) を用い、2 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 6 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (340 mg、46.2%) を製造した。次に、3 - シアノ - N - ヒドロキシ - ベンズアミジン (306 mg、1.9 mmol) および DMF (5 mL) を加え、この混合物を $130 \sim 135^{\circ}\text{C}$ で 3 時間加熱した。 ^1H NMR (CDCl_3), (ppm): 8.38 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.61 (t, 1H), 5.58 (d, 1H), 4.43 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.50-1.98 (m & s, 14H), 0.96 (d, 3H)。

【0177】

実施例 27

3 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

THF (5 mL) 中、クロロギ酸イソブチル (166 mg、1.23 mmol)、Et₃N (0.3 mL、2.2 mmol) およびモルホリン - 3, 4 - ジカルボン酸 - 4 - t e r t - ブチルエステル (189 mg、0.82 mmol) を室温で 3 時間攪拌した。3 - シアノ - N - ヒドロキシ - ベンズアミジン (132 mg、0.82 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を酢酸エチルと水とで分液し、有機抽出液をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。ヘキサン中酢酸エチルを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより、182 mg (59%) の非環式中間体を無色の油状物として得た。DMF (2 mL) 中、この中間体 (182 mg、0.49 mmol) の溶液を 127°C で 5 時間加熱した。この混合物を酢酸エチルと水とで分液し、有機抽出液をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。ヘキサン中酢酸エチルを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより、144 mg (82%) の標題化合物を無色の油状物として得た。 ^1H -NMR (CDCl_3), (ppm): 8.42 (s, 1

10

20

30

40

50

H), 8.29 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 5.30 (br, d, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.86 (m, 3H), 3.56 (t, 1H), 3.45 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)

【0178】

実施例 28

2 - [5 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

撈拌子を入れた 50 mL の丸底フラスコに、2 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (327 mg、1.34 mmol)、ジクロロメタン (5 mL) およびトリエチルアミン (0.56 mL、4.03 mmol) を加えた。この撈拌混合物に、ジクロロメタン (3 mL) 中、塩化 3 - シアノベンゾイル (222 mg、1.34 mmol) の溶液を加えた。得られた反応混合物を室温で 2 時間撈拌した。この反応混合物に DMF (5 mL) を加え、120 で 2 時間撈拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (50 mL) で希釈した。有機相を水 (30 mL) およびブライン (20 mL) で連続的に洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濾過し、真空濃縮した。粗残渣をヘキサン中 20 % の酢酸エチルを用いてシリカゲルで精製し、106 mg の標題化合物を白色固体として単離した。¹H-NMR (CDCl₃), (ppm): 8.42 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.67 (t, 1H), 5.56 (bs, 1H), 4.11 (bd, 1H), 3.04 (bs, 1H), 2.32 (d, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.69 (t, 1H), 1.48 (m, 12H).

10

【0179】

実施例 29

2 - [5 - (3 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

実施例 28 に関して記載したように、2 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (200 mg、0.82 mmol) および塩化 3 - メトキシベンゾイル (0.12 mL、0.82 mmol) から、2 - [5 - (3 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (220 mg、75 %、透明な油状物) を得た。¹H-NMR (CDCl₃), (ppm): 7.63 (d, 1H), 7.53 (bs, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.03 (dd, 1H), 5.48 (bs, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.97 (bs, 1H), 2.26 (bd, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.46 (m, 11H).

20

30

【0180】

実施例 30

2 - [5 - (3 - シアノ - 5 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

室温で、シアノ - 5 - メトキシ安息香酸 (160 mg、0.90 mmol)、EDCI (176 mg、0.92 mmol)、HOBt (124.3 mg、0.92 mmol) および 2 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (224 mg、0.92 mmol) の混合物に DMF (2.0 mL) を加え、一晚撈拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水 (3 回) およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣に DMF (3 mL) を加えた後、135 で 2.5 時間加熱し、オキサジアゾールの環化を行った。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水 (3 回) およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過、濃縮した。ヘキサン中酢酸エチルの混合物で溶出するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによりで精製し、179 mg (56 %) の標題化合物を無色の油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 7.99 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.56 (bs, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.01 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.49 (m 11H).

40

【0181】

実施例 31 ~ 33 は実施例 30 に関して記載したように製造した。

50

【 0 1 8 2 】

実施例 3 1

2 - (5 - m - トリル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

D M F (2 m L) 中、2 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (2 0 0 m g 、 0 . 8 2 m m o l) 、 E D C I (1 5 8 m g 、 0 . 8 2 m m o l) 、 H O B t (1 1 1 m g 、 0 . 8 2 m m o l) および 3 - メチル安息香酸 (1 0 2 m g 、 0 . 7 5 m m o l) から 2 - (5 - m - トリル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (1 9 4 m g 、 黄色油状物) を得た後、D M F (2 m L) 中、1 2 0 で一晩加熱した。

10

【 0 1 8 3 】

実施例 3 2

2 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 4 , 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

D M F (5 m L) 中、4 , 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル (0 . 8 6 g 、 3 . 2 m m o l) 、 3 - シアノ - N - ヒドロキシ - ベンズアミジン (5 4 7 m g 、 3 . 4 m m o l) 、 E D C I (6 4 9 m g 、 3 . 4 m m o l) および H O B t (4 5 9 m g 、 3 . 4 m m o l) から、2 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 4 , 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 (4 4 0 m g 、 3 4 . 8 %) を得た。第二の工程は D M F (5 m L) 中、1 3 0 で 6 時間行った。

20

【 0 1 8 4 】

実施例 3 3

2 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

D M F (6 m L) 中、ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル (5 2 3 . 7 m g 、 2 . 4 3 m m o l) 、 3 - シアノ - N - ヒドロキシ - ベンズアミジン (3 9 3 m g 、 2 . 4 4 m m o l) 、 E D C I (4 6 7 m g 、 2 . 4 4 m m o l) および H O B t (3 3 5 m g 、 2 . 4 8 m m o l) から、2 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (2 4 0 m g 、 2 9 %) を得た。第二の工程は D M F (5 m L) 中、1 2 0 で 2 時間行った。実施例 3 0 と同様に、ジクロロメタンおよびヘキサン中酢酸エチルの混合物を用いるシリカゲルでの、標題化合物のフラッシュ精製により後処理を行った。¹H-NMR (CDCl₃), (ppm): 8.38 (br s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 5.2 + 5.08 (2-m rotomers, 1H) 3.4-3.8 (2-m, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.0-2.2 (m, 3H) 1.47 + 1.29 (2-s, 9H).

30

【 0 1 8 5 】

実施例 3 4

3 - (5 - ピペリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル

40

2 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (8 . 1 g) を 9 6 % ギ酸 (8 0 m L) と混合し、4 5 で 1 時間加熱した。この反応混合物を真空濃縮した。残渣を飽和重炭酸ナトリウムで急冷し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、再び濃縮した。残渣をヘキサンで摩砕し、4 . 5 g (7 3 . 4 %) の標題化合物を白色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.41 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.61 (t, 1H), 4.15 (dd, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.55-2.00 (m, 5H).

実施例 3 5 ~ 3 8 は実施例 3 4 に関して記載したように製造した。

50

【 0 1 8 6 】

実施例 3 5

3 - (3 - ピペリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ベンゾニトリル

4 5 で、2 - [5 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (1 0 0 m g 、 0 . 2 8 m m o l) および 9 8 % ギ酸 (3 m L) から、3 - (3 - ピペリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ベンゾニトリル (7 0 m g 、 黄色油状物) を得た。

【 0 1 8 7 】

実施例 3 6

2 - [5 - (3 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ピペリジン

4 5 で、2 - [5 - (3 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (2 2 0 m g 、 0 . 6 1 m m o l) および 9 8 % ギ酸 (3 m L) から、2 - [5 - (3 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ピペリジン (1 3 1 m g 、 8 3 % 、 黄色油状物) を得た。

【 0 1 8 8 】

実施例 3 7

3 - [5 - (4 , 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル

4 5 で、2 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 4 , 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (4 4 0 m g 、 1 . 1 3 m m o l) から、9 6 % ギ酸 (4 . 5 m L) を用い、3 - [5 - (4 , 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル (9 0 m g 、 2 7 . 5 %) を得た。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.36 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.60 (t, 1H), 4.32 (dd, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.02 (td, 1H), 2.59 (m, 1H), 1.85-2.30 (m, 4H), LC-MS MH⁺: 291.

【 0 1 8 9 】

実施例 3 8

3 - [5 - (6 - メチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリルヒドロクロリド

4 5 で、2 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 6 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (3 4 0 m g 、 0 . 9 2 3 m m o l) から、9 6 % ギ酸 (3 . 5 m L) を用い、3 - [5 - (6 - メチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリルヒドロクロリド (2 5 7 m g 、 9 1 %) を得た後、エーテル中 1 M の塩酸 (1 m L) で処理した。¹H NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆), (ppm): 11.10 (bs, 1H), 10.08 (bs, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 4.59 (t, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.37 (d, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.85 (m, 3H), 1.58 (d, 3H).

【 0 1 9 0 】

実施例 3 9

3 - メトキシ - 5 - [3 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ベンゾニトリル

氷浴中で冷却したジクロロメタン (4 m L) 中、2 - [5 - (3 - シアノ - 5 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (1 6 2 m g 、 0 . 4 2 m m o l) の溶液にトリフルオロ酢酸 (2 m L) を加えた。3 0 分後に氷浴を取り外し、その後、さらに 1 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、その後、飽和重炭酸ナトリウ

10

20

30

40

50

ムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、113 mg (94%) の標題化合物を白色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 7.99 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.56 (bs, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.01 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.49 (m, 11H).

実施例 40 ~ 42 は実施例 39 に関して記載したように製造した。

【0191】

実施例 40

2 - [5 - m - トリル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ピペリジン

2 - (5 - m - トリル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (194 mg) から、室温で 5 時間、ジクロロメタン (4 mL) およびトリフルオロ酢酸 (2 mL) 中、2 - [5 - m - トリル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ピペリジン (97.4 mg、褐色油状物として) 得た。 10

【0192】

実施例 41

3 - (5 - ピロリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル

2 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (239 mg、0.70 mmol) から、室温で 4 時間、ジクロロメタン (5 mL) およびトリフルオロ酢酸 (1 mL) 中、3 - (5 - ピロリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル (157.8 mg、93%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃), (ppm): 8.40 (br s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.57 (br s, 1H). 20

【0193】

実施例 42

3 - (5 - モルホリン - 3 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル

3 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (144 mg、0.4 mmol) から、0 で 60 分、ジクロロメタン (3 mL) 中、トリフルオロ酢酸 (3 mL) を用い、3 - (5 - モルホリン - 3 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル (75 mg、73%、無色の油状物) を得た。ジクロロメタン中 5% (2 M アンモニアメタノール) を用いるフラッシュカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製を行った。¹H-NMR (CDCl₃), (ppm): 8.37 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 4.32 (dd, 1H), 4.16 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.84 (dd, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.27 (br, 1H). 30

【0194】

実施例 43

3 - [5 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル

メタノール (0.5 mL) および酢酸 (0.2 mL) 中、3 - (5 - ピペリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル (50.8 mg、0.2 mmol) およびピリジン - 2 - カルバルデヒド (42.8 mg、0.4 mmol) の混合物に 1 M シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.2 mL、0.2 mmol) を加えた。15 分後、この反応混合物を 2 M 炭酸ナトリウムで希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、50 / 50 酢酸エチル / ヘキサンを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製し、47 mg (68%) の標題化合物を得た。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.48 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 4.13 (t, 1H), 3.73 (q, 2H), 3.02 (m, 1H), 2. 40 50

44 (m, 1H), 1.99-2.14 (m, 2H), 1.50-1.80 (m, 4H). LC-MS MH^+ : 346.2

実施例 4 4 ~ 6 0 は実施例 4 3 に関して記載したように製造した。

【 0 1 9 5 】

実施例 4 4

3 - [3 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4]
オキサジアゾール - 5 - イル] - ベンゾニトリル

3 - (3 - ピペリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ベンゾニトリル (7 0 m g 、 0 . 2 8 m m o l) およびピリジン - 2 - カルバルデヒド (5 0 μ L 、 0 . 5 5 m m o l) から、0 ~ 室温で、メタノール (1 m L) および酢酸 (0 . 2 8 m L) 中、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0 . 4 1 m L 、 0 . 4 1 m m o l 、 1 M T H F) を用い、3 - [3 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ベンゾニトリル (2 1 . 6 m g 、 2 2 % 、透明な油状物) を得た。 1H -NMR (CDCl₃), (ppm): 8.46 (dd, 2H), 8.37 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 3.88 (dd, 1H), 3 . 80 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.99 (m, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.42 (m, 1H). LC-MS MH^+ 346.2.

10

【 0 1 9 6 】

実施例 4 5

3 - [5 - (1 - チアゾール - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4]
オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル

3 - (5 - ピペリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル (5 0 . 8 m g 、 0 . 2 m m o l) から、室温で2時間、チアゾール - 2 - カルバルデヒド (2 7 . 1 m g 、 0 . 2 4 m m o l) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (5 9 . 3 m g 、 0 . 2 8 m m o l) およびジクロロエタン (1 m L) を用い、3 - [5 - (1 - チアゾール - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル (6 1 m g 、 8 6 . 9 %) を得た。 1H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.40 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.26 (t, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.60 (m , 1H), 2.07 (m, 2H), 1.45-1.80 (m, 4H).

20

【 0 1 9 7 】

実施例 4 6

3 - { 5 - (1 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - ピペリジン -
2 イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル

3 - (5 - ピペリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル (5 0 . 8 m g 、 0 . 2 m m o l) から、室温で2時間、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒド (2 6 . 4 m g 、 0 . 2 4 m m o l) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (5 9 . 3 m g 、 0 . 2 8 m m o l) およびジクロロエタン (1 m L) を用い、3 - { 5 - [1 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル (4 9 m g 、 7 0 . 4 %) を得た。 1H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.39 (s, 1 H), 8.32 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.96 (t, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (dd, 2H), 3.95 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1 . 45-1.84 (m, 4H).

30

40

【 0 1 9 8 】

実施例 4 7

3 - { 5 - [1 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル]
- [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル

3 - (5 - ピペリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル (5 0 . 8 m g 、 0 . 2 m m o l) から、室温で2時間、6 - メチル - ピリジン - 2 - カルバルデヒド (2 9 . 0 4 m g 、 0 . 2 4 m m o l) およびトリアセトキシ

50

水素化ホウ素ナトリウム (59.3 mg、0.28 mmol) およびジクロロエタン (1 mL) を用い、3 - { 5 - [1 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル (55 mg、76.6%) を得た。

^1H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.39 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.14 (t, 1H), 3.71 (dd, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.44 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 1.45-1.90 (m, 4H).

【 0 1 9 9 】

実施例 4 8

3 - [3 - (1 - チアゾール - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ベンゾニトリル 10

ジクロロエタン (1 mL) 中、3 - (3 - ピペリジン - 2 - イル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ベンゾニトリル (50 mg、0.20 mmol) およびチアゾール - 2 - カルバルデヒド (19 μ L、0.22 mmol) から、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (62.5 mg、0.29 mmol) を用い、3 - [3 - (1 - チアゾール - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ベンゾニトリル (55.2 mg、79%、白色固体) を得た。ヘキサン中 10% アセトンを用い、シリカゲルにて精製を行った。 ^1H -NMR (CDCl₃), (ppm): 8.47 (dd, 1H), 8.38 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 4.03 (dd, 1H), 3.90 (dd, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 1.72 (m, 6H). 20

【 0 2 0 0 】

実施例 4 9

3 - [5 - (1 - チアゾール - 2 - イルメチル - ピロリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル 30

ジクロロエタン (1 mL) 中、3 - (5 - ピロリジン - 2 - イル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル (49.5 mg、0.21 mmol) およびチアゾール - 2 - カルバルデヒド (19 μ L、0.22 mmol) から、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (62.5 mg、0.29 mmol) を用い、3 - [5 - (1 - チアゾール - 2 - イルメチル - ピロリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル (64 mg、92%) を得た。ヘキサン中 15% 酢酸エチル、25% ジクロロメタンを用い、シリカゲルにて精製を行った。 ^1H -NMR (CDCl₃), (ppm): 8.40 (br s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.27 (CDCl₃ により部分的に不明瞭), 4.32 (m, 1H), 4.27 (d_{AB}, 1H), 4.17 (d_{AB}, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.81 (q, 1H), 2.34-2.44 (m, 1H), 2.09-2.30 (m, 2H), 1.97-2.04 (m, 1H).

【 0 2 0 1 】

実施例 5 0

3 - { 5 - [1 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル 40

3 - (5 - ピペリジン - 2 - イル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル (25.4 mg、0.1 mmol) から、室温で 2 時間、5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルバルデヒド (17 mg、0.12 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (29.7 mg、0.14 mmol) およびジクロロエタン (0.5 mL) を用い、3 - { 5 - [1 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル (22 mg、59%) を得た。 ^1H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.45 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 4.14 (t, 1H), 3.73 (dd, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.44 (m, 4H), 2.03 (m, 2H), 1.45-1.88 (m, 4H).

【 0 2 0 2 】

実施例 5 1

2 - [2 - (5 - m - トリル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - ピリジン

ジクロロエタン (1 m L) 中、2 - [5 - m - トリル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ピペリジン (3 1 m g 、 0 . 1 3 m m o l) およびピリジン - 2 - カルバルデヒド (1 3 μ L 、 0 . 1 3 m m o l) から、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3 7 . 8 m g 、 0 . 1 8 m m o l) を用い、2 - [2 - (5 - m - トリル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - ピリジン (2 9 m g 、 淡黄色油状物) を得た。ヘキサン中 1 0 % アセトンを用い、シリカゲルにて精製を行った。¹H-NMR (CDCl₃), (ppm): 8.47 (dd, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.62 (dt, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.39 (dd, 2H), 7.10 (dd, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.50 (d, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 1.72 (m, 6H). 10

【 0 2 0 3 】

実施例 5 2

3 - { 5 - [1 - (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル

3 - (5 - ピペリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル (5 1 . 4 m g 、 0 . 2 0 2 m m o l) から、室温で 1 時間、5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルバルデヒド (3 8 m g 、 0 . 3 0 3 m m o l) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (6 0 m g 、 0 . 2 8 3 m m o l) およびジクロロエタン (1 . 0 m L) を用い、3 - { 5 - [1 - (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル (2 2 m g 、 3 0 %) を得た。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.41 (d, 1H), 8.31 (m, 2H), 7.77 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.49 (q, 1H), 7.35 (td, 1H), 4.13 (t, 1H), 3.72 (dd, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.42 (m, 4H), 2.02 (m, 2H), 1.45-1.88 (m, 4H). LC-MS MH⁺ 364.14. 20

【 0 2 0 4 】

実施例 5 3

3 - [5 S - (3 - ピリジン - 2 - イルメチル - チアゾリジン - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル

ジクロロエタン (2 m L) 中、3 - (5 S - チアゾリジン - 4 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾニトリル (6 0 m g 、 0 . 2 3 m m o l) およびピリジン - 2 - カルバルデヒド (2 3 μ L 、 0 . 2 4 m m o l) から、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (6 8 . 9 m g 、 0 . 3 3 m m o l) を用い、3 - [5 S - (3 - ピリジン - 2 - イルメチル - チアゾリジン - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル (1 3 m g 、 1 6 % 、 淡黄色油状物) を得た。ヘキサン中 3 0 % 酢酸エチルを用い、シリカゲルにて精製を行った。¹H-NMR (CDCl₃), (ppm): 8.57 (d, 1H), 8.39 (bs 1H), 8.30 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 4.89 (dd, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 3.97 (dd, 2H), 3.55 (m, 2H). 30

【 0 2 0 5 】

実施例 5 4

3 - { 5 - [1 - (3 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル

3 - (5 - ピペリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル (5 0 . 8 m g 、 0 . 2 m m o l) から、室温で 5 分間、3 - メチル - ピリジン - 2 - カルバルデヒド (9 6 . 8 m g 、 0 . 8 m m o l) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (5 9 . 3 m g 、 0 . 2 8 m m o l) およびジクロロエタン (1 m L) を用い、3 - { 5 - [1 - (3 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル (4 4 m g 、 6 1 . 3 %) を得た。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.42 (d, 1H), 8.34 (m, 2H), 7.78 (dd, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 4.13 (t, 1H), 3.74 (dd, 2H) 40

), 2.98 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.45-1.93 (m, 4H).

【0206】

実施例 5 5

3 - { 5 - [1 - (4 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } ベンゾニトリル

3 - (5 - ピペリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル (50 . 8 mg、0 . 2 mmol) から、室温で 5 分間、4 - メチル - ピリジン - 2 - カルバルデヒド (48 . 4 mg、0 . 4 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (59 . 3 mg、0 . 28 mmol) およびジクロロエタン (1 mL) を用い、3 - { 5 - [1 - (4 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル (40 mg、55 . 7 %) を得た。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.40 (d, 1H), 8.32 (m, 2H), 7.77 (dd, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.13 (t, 1H), 3.68 (dd, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.45-1.92 (m, 4H).

10

【0207】

実施例 5 6

3 - { 5 - [1 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル

3 - (5 - ピペリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル (50 . 8 mg、0 . 2 mmol) から、室温で 5 分間、5 - メチル - ピリジン - 2 - カルバルデヒド (48 . 4 mg、0 . 4 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (59 . 3 mg、0 . 28 mmol) およびジクロロエタン (1 mL) を用い、3 - { 5 - [1 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル (37 mg、51 . 5 %) を得た。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.41 (s, 1H), 8.33 (d & s, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 4.13 (t, 1H), 3.69 (dd, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.45-1.92 (m, 4H).

20

【0208】

実施例 5 7

3 - { 5 - [1 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル

3 - (5 - ピペリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル (50 . 8 mg、0 . 2 mmol) から、室温で 5 分間、1 - メチル - 2 - ホルミルベンズイミダゾール (32 mg、0 . 2 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (59 . 3 mg、0 . 28 mmol) およびジクロロエタン (1 mL) を用い、3 - { 5 - [1 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル (63 mg、79 . 1 %) を得た。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.30 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.20 (m, 2H), 4.02 (t, 1H), 3.90 (dd & s, 5H), 3.00 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.01 (s, 2H), 1.48-1.88 (m, 4H).

30

40

【0209】

実施例 5 8

3 - [5 - (6 - メチル - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル

3 - [5 - (6 - メチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリルヒドロクロリド (30 . 5 mg、0 . 1 mmol) から、ジクロロエタン (1 mL) 中、室温で一晩、ピリジン - 2 - カルバルデヒド (12 . 9 mg、0 . 12 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (31 . 8 mg、0 . 15 mmol) およびトリエチルアミン (50 μL) を用い、3 - [5 - (6 - メチル -

50

1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル (4 . 5 m g 、 1 2 . 5 %) を得た。¹H NMR (CDCl₃) , (ppm): 8.49 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.23 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.61 (m, 3 H), 7.05 (td, 1H), 4.20 (dd, 1H), 3.86 (dd, 2H), 2.70 (m, 1H), 1.50-2.10 (m, 6H) , 1.05 (d, 3H) .

【 0 2 1 0 】

実施例 5 9

3 - [5 - (4 , 4 - ジフルオロ - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル

3 - [5 - (4 , 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル (2 9 m g 、 0 . 1 m m o l) から、室温で一晩、ピリジン - 2 - カルバルデヒド (1 2 . 9 m g 、 0 . 1 2 m m o l) 、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3 1 . 8 m g 、 0 . 1 5 m m o l) およびジクロロエタン (1 m L) を用い、3 - [5 - (4 , 4 - ジフルオロ - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル (1 3 . 5 m g 、 3 5 . 4 %) を得た。¹H NMR (CDCl₃) , (ppm): 8.53 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 4.37 (dd, 1H), 3.88 (dd, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.40-2.65 (m, 2H), 2.00-2.22 (m, 2H) .

【 0 2 1 1 】

実施例 6 0

3 - [5 - (4 , 4 - ジフルオロ - 1 - チアゾール - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] ベンゾニトリル

3 - [5 - (4 , 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル (2 9 m g 、 0 . 1 m m o l) から、室温で一晩、チアゾール - 2 - カルバルデヒド (1 3 . 6 m g 、 0 . 1 2 m m o l) 、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3 1 . 8 m g 、 0 . 1 5 m m o l) およびジクロロエタン (1 m L) を用い、3 - [5 - (4 , 4 - ジフルオロ - 1 - チアゾール - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル (9 . 1 m g 、 2 3 . 5 %) を得た。¹H NMR (CDCl₃) , (ppm): 8.40 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 4.47 (dd, 1H) , 4.17 (dd, 2H), 3.37 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.40-2.75 (m, 2H), 2.05-2.25 (m, 2H) .

【 0 2 1 2 】

実施例 6 1

3 - [5 - (1 - キノリン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル

3 - (5 - ピペリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル (5 0 . 8 m g 、 0 . 2 m m o l) を、8 0 で 2 0 時間、DMF (2 m L) 中、2 - (クロロメチル)キノリンモノヒドロクロリド (4 7 . 1 m g 、 0 . 2 2 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (1 2 9 . 3 m g 、 1 . 0 m m o l) と混合した。この反応混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ヘキサン中 5 ~ 1 0 % 酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色の粘稠な油状物を得た。この粘稠な油状物をエーテル中 1 M の H C l (0 . 4 m L) と混合し、酢酸エチルで摩砕し、灰白色の固体として 4 5 m g (4 8 %) を得た。¹H NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆) , (ppm): 8.92 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.16 (m, 3H), 8.07 (d, 1H), 8.00 (t, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 4.64 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.04-2.38 (m, 2H), 1.57-1.90 (m, 4H) .

実施例 6 2 ~ 7 9 を実施例 6 1 に記載のように製造した。

【 0 2 1 3 】

実施例 6 2

3 - { 5 - [1 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル

3 - (5 - ピペリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾニトリル (50 . 8 m g 、 0 . 2 m m o l) から、DMF (2 m L) 中、80 で 18 時間、2 - (クロロメチル) ベンズイミダゾール (33 . 3 m g 、 0 . 20 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (129 . 3 m g 、 1 . 0 m m o l) を用い、3 - { 5 - [1 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } ベンゾニトリル (15 m g 、 19 . 6 %) を得た。¹H NMR (CDCl₃ + CD₃OD), (ppm): 8.27 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.65-7.76 (m, 3H), 7.53 (t, 2H), 4.67 (m, 3H), 3.23 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 1.65-1.90 (m, 4H).

10

【 0 2 1 4 】

実施例 6 3

3 - { 5 - [1 - (2 - メチル - チアゾール - 4 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル

3 - (5 - ピペリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル (25 . 4 m g 、 0 . 1 m m o l) から、DMF (1 m L) 中、80 で 60 時間、4 - クロロメチル - 2 - メチル - チアゾールヒドロクロリド (22 . 08 m g 、 0 . 12 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (64 . 6 m g 、 0 . 5 m m o l) を用い、3 - { 5 - [1 - (2 - メチル - チアゾール - 4 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル (18 m g 、 49 . 2 %) を得た。

20

¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.43 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.12 (t, 1H), 3.74 (dd, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.54 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.55-1.90 (m, 4H).

【 0 2 1 5 】

実施例 6 4

3 - { 5 - [1 - (1 - ベンジル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル

30

3 - (5 - ピペリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル (25 . 4 m g 、 0 . 1 m m o l) から、DMF (1 m L) 中、80 で 60 時間、1 - ベンジル - 2 - クロロメチル - 1 H - イミダゾールヒドロクロリド (29 . 2 m g 、 0 . 12 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (64 . 6 m g 、 0 . 5 m m o l) を用い、3 - { 5 - [1 - (1 - ベンジル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル (8 m g 、 18 . 8 %) を得た。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.31 (s, 1H), 8.24 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.10 (d, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.93 (t, 1H), 3.66 (dd, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.45-1.80 (m, 4H).

40

【 0 2 1 6 】

実施例 6 5

3 - [5 - (4 - ピリジン - 2 - イルメチル - モルホリン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル

DMF (3 m L) 中、3 - (3 - モルホリン - 3 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ベンゾニトリル (75 m g 、 0 . 29 m m o l)、2 - ピコリルクロリドヒドロクロリド (72 . 0 . 44 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (0 . 15 m L 、 0 . 88 m m o l) から、3 - [5 - (4 - ピリジン - 2 - イルメチル - モルホリン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル (28 m g 、 28 % 、 淡黄色油状物) を得た。¹H-NMR (CDCl₃), (ppm): 8.54 (t, 1H)

50

, 8.41 (d, 1H), 8.35 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 4.21 (t, 1H), 4.06 (d, 2H), 3.86 (重複, m, 4H), 3.18 (m, 1H), 2.61 (m, 1H).

【0217】

実施例 6 6

3 - { 5 - [1 - (6 - ブロモ - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル

2 - ブロモ - 6 - メチルピリジン (465 mg、2.7 mmol) から、テトラクロロカーボン中、NBS (540 mg、3.03 mmol) および AIBN (50 mg) を用い、2 - ブロモ - 6 - ブロモメチル - ピリジンを製造した。3 - (5 - ピペリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル (254 mg、1.0 mmol) から、DMF (10 mL) 中、80 で18時間、2 - ブロモ - 6 - ブロモメチル - ピリジン (466 mg、1.39 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (517 mg、4.0 mmol) を用い、3 - { 5 - [1 - (6 - ブロモ - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル (380 mg、90.5%) を得た。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.40 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.33 (m, 1H), 4.15 (t, 1H), 3.75 (dd, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.50-1.86 (m, 4H).

10

【0218】

実施例 6 7

3 - { 5 - [1 - (4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル

3 - (5 - ピペリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル (50.8 mg、0.2 mmol) から、DMF (2 mL) 中、80 で22時間、2 - クロロメチル - 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチル - ピリジン (44.5 mg、0.24 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (129.3 mg、1.0 mmol) を用い、3 - { 5 - [1 - (4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル (64 mg、79.3%) を得た。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.40 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.62 (t, 1H), 4.10 (t, 1H), 3.72 (dd & s, 5H), 2.97 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.46-1.82 (m, 4H).

20

30

【0219】

実施例 6 8

3 - { 5 - 1 - (6 - クロロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル

2 - クロロ - 6 - メチルピリジン (638 mg、5.0 mmol) から、テトラクロロカーボン中、NBS (996.5 mg、5.6 mmol) および AIBN (92 mg) を用い、2 - クロロ - 6 - ブロモメチル - ピリジンを製造した。3 - (5 - ピペリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル (300 mg、1.18 mmol) から、DMF (8 mL) 中、80 で18時間、粗 2 - クロロ - 6 - ブロモメチル - ピリジン (640 mg、3.12 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (762.5 mg、5.0 mmol) を用い、3 - { 5 - [1 - (6 - クロロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル (450 mg、定量的) を得た。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.40 (d, 1H), 8.33 (dd, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.62 (q, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.16 (t, 1H), 3.75 (dd, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.50-1.86 (m, 4H).

40

【0220】

50

実施例 6 9

3 - [5 - (1 - ピラジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4]
オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル

2 - メチル - ピラジン (9 4 m g 、 1 . 0 m m o l) から、テトラクロロカーボン (2 m L) 中、NBS (1 9 9 m g 、 1 . 1 2 m m o l) および AIBN (1 8 . 4 m g) を
 用い、2 - プロモメチル - ピラジンを製造した。3 - (5 - ピペリジン - 2 - イル - [1
 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル (3 0 m g 、 0 . 1 1 8 m m
 o l) から、DMF (1 . 5 m L) 中、8 0 で 5 0 時間、粗 2 - プロモメチル - ピラジ
 ン (1 . 0 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (7 6 . 2 m g 、 0 . 5 9 m m
 o l) を用い、3 - [5 - (1 - ピラジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル)
 - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル (1 6 m g 、 3 9 . 1
 %) を得た。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.74 (s, 1H), 8.44 (dd, 4H), 7.79 (dd, 1H)
 , 7.62 (t, 1H), 4.19 (t, 1H), 3.82 (dd, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.06 (m
 , 2H), 1.50-1.86 (m, 4H).

10

【 0 2 2 1 】

実施例 7 0

3 - [5 - (1 - ピリミジン - 4 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4]
オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル

2 - メチル - ピリミジン (9 4 m g 、 1 . 0 m m o l) から、テトラクロロカーボン (2 m L) 中、NBS (2 0 0 m g 、 1 . 1 3 m m o l) および AIBN (1 8 . 4 m g)
 を用い、2 - プロモメチル - ピリミジンを製造した。3 - (5 - ピペリジン - 2 - イル -
 [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル (3 0 . 5 m g 、 0 . 1
 2 m m o l) から、DMF (1 . 0 m L) 中、8 0 で 1 時間、粗 2 - プロモメチル - ピ
 リミジン (1 . 0 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (1 2 9 . 2 5 m g 、 1
 . 0 m m o l) を用い、3 - [5 - (1 - ピリミジン - 4 - イルメチル) - ピペリジン -
 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル (1 0 m g
 、 2 4 %) を得た。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 9.10 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.40 (s,
 1H), 8.32 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (dd, 2H), 4.20 (t, 1H), 3.77 (dd, 2H), 3.
 03 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.50-1.86 (m, 4H).

20

【 0 2 2 2 】

実施例 7 1

3 - { 5 - [1 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イルメチル - ピ
ペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル

3 - (5 - ピペリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベ
 ンゾニトリル (5 0 . 8 m g 、 0 . 2 m m o l) から、DMF (1 . 5 m L) 中、8 0
 で 2 0 時間、3 - クロロメチル - 5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール (5 9 m
 g 、 0 . 4 4 5 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (1 0 3 . 5 m g 、 0 . 8
 0 1 m m o l) を用い、3 - { 5 - [1 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾー
 ル - 3 - イルメチル] - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3
 - イル } - ベンゾニトリル (1 6 . 2 m g 、 2 3 %) を得た。¹H NMR (CDCl₃), (ppm)
 : 8.44 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 4.25 (t, 1H), 3.83 (s,
 2H), 3.12 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.50-1.86 (m, 4H).

30

40

【 0 2 2 3 】

実施例 7 2

3 - { 5 - [1 - (4 - クロロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル]
- [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル

2 - メチル - ピリジン (1 2 7 . 5 7 m g 、 1 . 0 m m o l) から、テトラクロロカー
 ボン (2 m L) 中、NBS (1 9 9 . 2 m g 、 1 . 1 2 m m o l) および AIBN (1 8
 . 4 m g) を用い、2 - プロモメチル - 4 - クロロピリジンを製造した。3 - (5 - ピペ
 リジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル (5

50

0.8 mg、0.2 mmol) から、DMF (1.5 mL) 中、80 で20時間、粗2-ブロモメチル-4-クロロピリジン (1.0 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (129.25 mg、1.0 mmol) を用い、3-{5-[1-(4-クロロ-ピリジン-2-イルメチル)-ピペリジン-2-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-ベンゾニトリル (51 mg、67.1%) を得た。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.39 (dd, 2H), 8.31 (dd, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.15 (dd, 2H), 4.16 (t, 1H), 3.74 (dd, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.50-1.86 (m, 4H).

【0224】

実施例 7 3

2-{2-[3-(3-シアノ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-チアゾール-4-カルボニトリル

2-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボニトリル (124 mg、1.0 mmol) から、テトラクロロカーボン (2 mL) 中、NBS (199.3 mg、1.12 mmol) および AIBN (18.4 mg) を用い、2-ブロモメチル-チアゾール-4-カルボニトリルを製造した。3-(5-ピペリジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ベンゾニトリル (50.8 mg、0.2 mmol) から、DMF (1.5 mL) 中、80 で20時間、粗2-ブロモメチル-チアゾール-4-カルボニトリル (1.0 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (129.25 mg、1.0 mmol) を用い、2-{2-[3-(3-シアノ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-チアゾール-4-カルボニトリル (56 mg、74.4%) を得た。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.38 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 4.30 (t, 1H), 4.00 (dd, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 4H).

【0225】

実施例 7 4

3-[5-(1-ベンゾチアゾール-2-イルメチル-ピペリジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ベンゾニトリル

テトラクロロカーボン (2 mL) 中、2-メチル-ベンゾチアゾール (149.21 mg、1.0 mmol) から、NBS (199.3 mg、1.12 mmol) および AIBN (18.4 mg) を用い、2-ブロモメチル-ベンゾチアゾールを製造した。3-(5-ピペリジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ベンゾニトリル (30 mg、0.118 mmol) から、DMF (1.5 mL) 中、80 で20時間、粗2-ブロモメチル-ベンゾチアゾール (1.0 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (129.25 mg、1.0 mmol) を用い、3-[5-(1-ベンゾチアゾール-2-イルメチル-ピペリジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ベンゾニトリル (3.1 mg、6.6%) を得た。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.40 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.36 (t, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.16 (dd, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.60-1.82 (m, 4H).

【0226】

実施例 7 5

6-{2-[3-(3-シアノ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-ニコチノニトリル

6-メチル-ニコチノニトリル (148.14 mg、1.0 mmol) から、テトラクロロカーボン (2 mL) 中、NBS (199.3 mg、1.12 mmol) および AIBN (18.4 mg) を用い、6-ブロモメチル-ニコチノニトリルを製造した。3-(5-ピペリジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ベンゾニトリル (30 mg、0.118 mmol) から、DMF (1.5 mL) 中、80 で20時間、粗6-ブロモメチル-ニコチノニトリル (1.0 mmol) およびジイソプロピルエチ

10

20

30

40

50

ルアミン (1 2 9 . 2 5 m g 、 1 . 0 m m o l) を用い、 6 - { 2 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - ニコチノニトリル (2 8 m g 、 6 4 %) を得た。¹H NMR (CDCl₃) , (ppm): 8.76 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 4.17 (t, 1H), 3.83 (dd, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.50-1.90 (m, 4H).

【 0 2 2 7 】

実施例 7 6

3 - { 5 - [1 - (5 - メチル - イソキサゾール - 3 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル

3 - (5 - ピペリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル (2 5 . 4 m g 、 0 . 1 0 m m o l) から、DMF (1 . 5 m L) 中、80 で 2 0 時間、3 - プロモメチル - 5 - メチル - イソキサゾール (2 6 . 4 m g 、 0 . 1 5 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (1 2 9 . 2 5 m g 、 1 . 0 m m o l) を用い、3 - { 5 - [1 - (5 - メチル - イソキサゾール - 3 - イルメチル) - ピペリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル (2 9 . 2 m g 、 6 4 %) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) , (ppm): 8.42 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.62 (t, 1H), 6.02 (d, 1H), 4.07 (dd, 1H), 3.64 (dd, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.45-1.86 (m, 4H).

【 0 2 2 8 】

実施例 7 7

3 - メトキシ - 5 - [3 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ベンゾニトリル

3 - メトキシ - 5 - (3 - ピペリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ベンゾニトリル (4 0 . 6 m g 、 0 . 1 4) から、DMF (1 m L) 中、80 で一晩、2 - クロロメチル - ピリジンヒドロクロリド (3 5 . 1 m g 、 0 . 2 1 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (1 2 4 μ L 、 0 . 7 1 m m o l) を用い、3 - メトキシ - 5 - [3 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ベンゾニトリル (2 . 8 m g 、 5 %) を得た。¹H NMR (CDCl₃) , (ppm): 8.51 (d, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.13 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.12-1.80 (m, 3H), 1.80-1.20 (m, 3H).

【 0 2 2 9 】

実施例 7 8

2 - { 2 - [5 - (3 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - ピリジン

2 - [5 - (3 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ピペリジン (6 0 m g 、 0 . 2 3 m m o l) 、 2 - ピコリルクロリドヒドロクロリド (7 5 . 9 m g 、 0 . 4 6 m m o l) 、 ジイソプロピルエチルアミン (0 . 2 0 m L 、 1 . 1 6 m m o l) および DMF (3 m L) から、120 にて 1 時間で、2 - { 2 - [5 - (3 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - ピリジン (4 . 9 m g 、 黄色油状物) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) , (ppm): 8.49 (d, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.44 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 3.86 (m, 5H), 3.50 (d, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.82 (m, 5H), 1.69 (m, 1H).

【 0 2 3 0 】

実施例 7 9

3 - [5 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピロリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル

10

20

30

40

50

3 - (5 - ピロリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル (5 1 m g 、 0 . 2 1 m m o l) 、 2 - ピコリルクロリドヒドロクロリド (8 3 m g 、 0 . 5 1 m m o l) 、 ジイソプロピルエチルアミン (0 . 2 5 m L 、 1 . 4 m m o l) および D M F (2 m L) から、 8 0 にて 1 6 時間で、 3 - [5 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピロリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル (3 5 m g 、 5 0 %) を得た。ジクロロメタン中 5 ~ 3 3 % の酢酸エチルを用い、シリカにて精製を行った。¹H-NMR (CDCl₃) , (ppm): 8.49 (d, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.11 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.02 (d_{AB}, 1H), 3.89 (d_{AB}, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.70 (q, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.05-2.30 (m, 2H), 1.90-2.04 (m, 1H). (注: N M R はまた、 D M F の痕跡が存在することも示した。)

10

【 0 2 3 1 】

実施例 8 0

2 - { 2 - [3 - (3 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - ピリジン

密閉バイアル内で 1 3 0 にて 1 0 分間、 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (5 0 m g 、 0 . 2 1 3 m m o l) を、トルエン (0 . 5 m L) 中、 N - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - ベンズアミジン (2 9 m g 、 0 . 1 7 4 m m o l) およびナトリウム t e r t - ブトキシド (1 9 m g 、 0 . 2 0 m m o l) を混合した。反応混合物を冷却し、ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。標題化合物を、ヘキサン中、 2 0 ~ 3 0 % の酢酸エチルを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色の油状物 2 0 m g (3 2 . 7 %) を得た。¹H NMR (CDCl₃) , (ppm): 8.50 (d, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.47 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 4.11 (t, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (dd, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.46-1.90 (m, 4H).

20

実施例 8 1 ~ 8 6 は実施例 8 0 に関して記載したように製造した。

【 0 2 3 2 】

実施例 8 1

(R S) - 2 - [2 - (3 - チオフェン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - ピリジン

30

(S) - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (4 6 . 8 m g 、 0 . 2 m m o l) から、密閉バイアル内、 1 1 0 で 2 0 時間、トルエン (1 . 0 m L) 中、 N - ヒドロキシ - チオフェン - 2 - カルボキサミジン (2 8 . 4 m g , 0 . 2 m m o l) およびナトリウム t e r t - ブトキシド (1 9 . 2 m g 、 0 . 2 m m o l) を用い、 (R S) - 2 - [2 - (3 - チオフェン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - ピリジン (3 . 7 m g 、 5 . 6 7 %) を得た。¹H NMR (CDCl₃) , (ppm): 8.51 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.63 (td, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 4.10 (dd, 1H), 3.72 (dd, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.45-1.90 (m, 4H).

40

【 0 2 3 3 】

実施例 8 2

2 - [2 - (3 - フェニル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - ピリジン

N - ヒドロキシ - ベンズアミジン (2 9 . 1 m g 、 0 . 2 1 m m o l) および 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (5 0 m g 、 0 . 2 1 m m o l) から、 1 2 0 で一晩、トルエン (1 m L) 中、ナトリウム t e r t - ブトキシド (2 0 . 5 m g 、 0 . 2 1 m m o l) を用い、 2 - [2 - (3 - フェニル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - ピリジン (1 6 . 4 m g 、 2 4 % 、 透明油状物) を得た。ヘキサン中 1 0 % のアセトンを用い、シリカゲルにて精製を行った。¹H-NMR (CDCl₃) , (ppm): 8.51 (d, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.65

50

(t, 1H), 7.49 (m, 4H), 7.14 (dd, 1H), 4.12 (t, 1H), 3.73 (dd, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.69 (m, 4H).

【0234】

実施例 8 3

2 - [2 - (3 - m - トリル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - ピリジン

N - ヒドロキシ - 3 - メチル - ベンズアミジン (32 . 0 mg、0 . 21 mmol) および 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (50 mg、0 . 21 mmol) から、120 で一晩、トルエン (1 mL) 中、ナトリウム tert - ブトキシド (20 . 5 mg、0 . 21 mmol) を用い、2 - [2 - (3 - m - トリル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - ピリジン (16 . 4 mg、24 %、淡黄色油状物) を得た。ヘキサン中 10 % のアセトンを用い、シリカゲルにて精製を行い、標題化合物を単離した。¹H-NMR (CDCl₃), (ppm): 8.51 (d, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.64 (dt, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.14 (dd, 1H), 4.11 (t, 1H), 3.70 (dd, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.44 (m, 4H), 2.04 (m, 2H), 1.61 (m, 4H).

10

【0235】

実施例 8 4

(RS) - 2 - [2 - (3 - m - トリル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - ピリジン

20

(S) - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (46 . 8 mg、0 . 2 mmol) から、密閉バイアル内、110 で20時間、トルエン (1 . 0 mL) 中、N - ヒドロキシ - 3 - メチル - ベンズアミジン (30 mg、0 . 2 mmol) およびナトリウム tert - ブトキシド (19 . 2 mg、0 . 2 mmol) を用い、(RS) - 2 - [2 - (3 - m - トリル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - ピリジン (6 . 2 mg、9 . 3 %) を得た。

【0236】

実施例 8 5

(RS) - 2 - { 2 - [3 - (3 - フルオロ - 5 - イミダゾール - 1 - イル - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - ピリジン

30

(S) - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (46 . 8 mg、0 . 2 mmol) から、密閉バイアル内、110 で20時間、トルエン (1 . 0 mL) およびエタノール (0 . 5 mL) 中、3 - フルオロ - N - ヒドロキシ - 5 - イミダゾール - 1 - イル - ベンズアミジン (44 mg、0 . 2 mmol) およびナトリウム tert - ブトキシド (19 . 2 mg、0 . 2 mmol) を用い、(RS) - 2 - { 2 - [3 - (3 - フルオロ - 5 - イミダゾール - 1 - イル - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - ピリジン (3 . 4 mg、4 . 2 %) を得た。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.52 (d, 1H), 7.96 (dd, 2H), 7.83 (dd, 1H), 7.65 (td, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.15 (dd, 1H), 4.13 (t, 1H), 3.70 (dd, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.44-1.90 (m, 4H).

40

【0237】

実施例 8 6

2 - { 2 - [3 - (3 - エチル - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - ピリジン

1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (58 mg、0 . 247 mmol) から、密閉バイアル内、120 で4時間、トルエン (1 . 0 mL) 中、3 - エチル - N - ヒドロキシ - ベンズアミジン (34 mg、0 . 207 mmol) およびナトリウム tert - ブトキシド (18 mg、0 . 183 mmol) を用い、

50

2 - { 2 - [3 - (3 - エチル - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - ピリジン (16 mg , 22%) を得た。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.51 (d, 1H), 7.92 (s & d, 2H), 7.64 (td, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.13 (dd, 1H), 4.11 (t, 1H), 3.72 (dd, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.72 (q, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.46-1.90 (m, 4H), 1.27 (t, 3H).

【 0 2 3 8 】

実施例 8 7

5 - メチル - ピリジン - 2 - カルボニトリル

DMF (86 mL) 中、155 で 15 分間、2 - ブロモ - 5 - メチルピリジン (8.6 g、50 mmol) を Zn (CN)₂ (4.1 g、35 mmol)、Pd (dppf)₂ Cl₂ (0.89 g、mmol) および亜鉛粉 (0.14 g、mmol) と混合した。反応混合物を室温まで冷却し、水および酢酸エチルで急冷した。この混合物をセライトで濾過し、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。生成物を、ヘキサン中 10 ~ 25 % の酢酸エチル用いるカラムクロマトグラフィーにより精製し、3.4 g の 5 - メチル - ピリジン - 2 - カルボニトリル (収率 57.6%) を得た。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.52 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 2.42 (s, 1H).

【 0 2 3 9 】

実施例 8 8

5 - メチル - ピペリジン - 2 - カルボン酸ヒドロクロリド

5 - メチル - ピリジン - 2 - カルボニトリル (3.34 g、28.3 mmol) を 18 % HCl (12 mL) およびエタノール (6 mL) と混合し、40 時間還流した。この反応混合物を回転蒸発装置で濃縮し、残渣をアセトンで摩砕し、灰白色固体 5 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸ヒドロクロリドを得た。この固体をエタノール中で 2 日間、UV 活性材料が残っていない状態まで PtO₂ で水素化した。この反応混合物を濾過し、真空濃縮した。残渣をアセトンで摩砕し、5.3 g のシスおよびトランス 5 - メチル - ピペリジン - 2 - カルボン酸ヒドロクロリドを白色固体として得た (定量的)。

【 0 2 4 0 】

実施例 8 9

4 - メチル - ピペリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル塩酸塩

アルゴン下、室温で、1 - ベンズヒドリル - 4 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル* (5.0 g、14.9 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 溶液に、クロロギ酸 1 - クロロエチル (2.13 g、14.9 mmol) を加えた。この反応混合物を一晩攪拌した。反応混合物をメタノール (50 mL) と混合し、1 時間還流した後、室温まで冷却し、この反応混合物に 10 % Pd / C (2 g) を加え、水素下で一晩攪拌した。この反応混合物をセライトで濾過し、エーテル (15 mL) 中 1 M の HCl を加えた。濃縮後、残渣をアセトンで摩砕し、濾過し、2.03 g (65.5%) の 4 - メチル - ピペリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル塩酸塩を得た。

* Bailley, Patrick D et al: Tetrahedron Lett. ; 43(6), 2002: 1067-1070

【 0 2 4 1 】

実施例 9 0

4 - メチル - ピペリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル

4 - メチル - ピペリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル塩酸塩 (2.0 g、9.6 mmol) を、60 で 30 分間、水 (10 mL) およびアセトン (5 mL) 中、水酸化ナトリウム (1.155 g、28.9 mmol) と混合した。この反応混合物をジ - tert - ブチルジカーボネート (2.7 g、12.5) と混合し、一晩攪拌した。この反応混合物を塩酸 (1 N 水溶液) を用いて pH 2 ~ 3 とした後、ジクロロメタンで抽出した。有機相を分離し、水およびブラインで連続的に洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濾過し、真空濃縮した。単離した固体をヘキサンで摩砕し、1.89 g (80.7%) の 4 - メチル - ピペリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステルを白色固体と

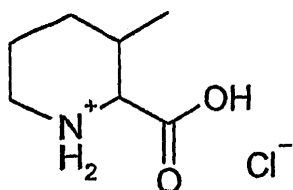
して得た。

【 0 2 4 2 】

実施例 9 1

3 - メチル - ピペリジン - 2 - カルボン酸ヒドロクロリド

【 化 5 】



10

3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸ヒドロクロリド (1 . 1 2、6 . 4 5 m m o l) から、エタノール (1 1 m L) および水 (6 m L) 中、P t O₂ (5 0 m g) を用いた水素化により、3 - メチル - ピペリジン - 2 - カルボン酸ヒドロクロリド (0 . 9 2 g、7 9 . 3 %) を得た。¹H-NMR (D₂O) (ppm): 3.99 (d, 1H), 3.31 (wd, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 1.67 (m, 4H) および 0.90 (d, 3H).

【 0 2 4 3 】

実施例 9 2

3 - メチル - ピペリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル

実施例 1 8 に記載したように、3 - メチル - ピペリジン - 2 - カルボン酸ヒドロクロリド (0 . 9 g、5 m m o l) から、アセトン (1 0 m L) および 水 (2 0 m L) 中、ジ - t e r t - ブチルジカーボネート (1 . 3 0 8 g、6 m m o l) および K₂ C O₃ (2 . 7 6 g、2 0 m m o l) を用い、3 - メチル - ピペリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル (0 . 6 7 2 g、%) を得た。

20

【 0 2 4 4 】

実施例 9 3

(R) - および (S) - 2 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

実施例 2 5 の化合物の鏡像異性体は、それぞれ (R) または (S) - ピペリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステルから出発し、実施例 2 5 で行ったものと 30 同様にして製造した。遊離アミン精製のための脱保護を、ギ酸を用い、実施例 3 4 のように行った。

【 0 2 4 5 】

実施例 9 4

(R) - および (S) - 3 - [5 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル

実施例 4 3 の化合物の鏡像異性体は、(R) - または (S) - アミンから、実施例 6 1 のような S N 2 置換によるか、または実施例 4 3 のような還元的アミノ化によるかのいずれかで製造した。

【 0 2 4 6 】

実施例 9 5

(S) - 3 - [5 - (1 - チアゾール - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル

実施例 4 5 の化合物の (S) - 鏡像異性体は、上記で製造されたキラルアミンを用い、実施例 4 3 のようなチアゾール - 2 - カルバルデヒドでの還元的アミノ化により製造した。

40

【 0 2 4 7 】

実施例 9 6

3 - (5 S - チアゾリジン - 4 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル

50

実施例 25 の手順に従い、B o c - L - チアゾリジン - 4 - カルボン酸 (6 9 6 m g 、 2 . 9 8 m m o l) から、T H F (5 m L) 中、- 4 0 で 2 時間、クロロギ酸イソブチル (0 . 4 3 m L 、 3 . 2 8 m m o l) および N - メチルモルホリン (0 . 3 6 m L 、 3 . 2 8 m m o l) を用い、4 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - (S) - チアゾリジン - 3 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (2 1 2 m g 、 2 0 % 、黄色油状物) を製造した。次に、3 - シアノ - N - ヒドロキシ - ベンズアミジン (5 7 7 m g 、 3 . 5 8 m m o l) および追加の N - メチルモルホリン (0 . 3 9 m L 、 3 . 5 8 m m o l) および T H F (4 m L) を室温で一晩、その後、生成物を抽出し、D M F (2 m L) を加え、この混合物を 1 2 0 で一晩加熱した。粗残渣を、2 0 % 酢酸エチルを用い、シリカゲルにて精製した。

10

【 0 2 4 8 】

実施例 39 に記載したように、ジクロロメタン (4 m L) およびトリフルオロ酢酸 (2 m L) 中、室温で 5 時間、4 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - (S) - チアゾリジン - 3 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (2 1 2 m g) から、3 - (5 S - チアゾリジン - 4 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル (1 3 4 m g 、 8 8 % 、褐色油状物) を得た。¹H-NMR (CDCl₃), (ppm): 8.40 (bs, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 4.77 (t, 1H), 4.36 (dd, 2H), 3.45 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H).

【 0 2 4 9 】

実施例 9 7

20

(S) - 3 - (5 - ピロリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル

実施例 25 の手順に従い、(S) - ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル (1 . 0 0 g 、 4 . 6 6 m m o l) から、T H F (1 4 m L) 中、クロロギ酸イソブチル (0 . 6 4 m L 、 4 . 9 m m o l) およびトリエチルアミン (1 . 6 m L 、 1 1 . 5 m m o l) を用い、(S) - 2 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (6 9 8 m g 、 4 4 %) を製造した。次に、3 - シアノ - N - ヒドロキシ - ベンズアミジン (7 5 3 m g 、 4 . 6 7 m m o l) および D M F (1 5 m L) を加え、この混合物を 1 2 0 で 1 8 時間加熱した。

30

【 0 2 5 0 】

実施例 39 の手順に従い、ジクロロメタン (1 5 m L) およびトリフルオロ酢酸 (2 . 4 m L) 中、室温で 2 時間かけて、(S) - 2 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (6 9 7 m g 、 2 . 0 5 m m o l) から、(S) - 3 - (5 - ピロリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル (3 6 0 m g 、 7 3 %) を製造した。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.39 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 4.58 (dd, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.00 (m, 3H).

【 0 2 5 1 】

40

実施例 9 6

(S) - 3 - [5 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル

実施例 25 の手順に従い、(S) - 2 , 5 - ジヒドロ - ピロール - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル (5 5 7 . 8 m g 、 2 . 6 2 m m o l) から、T H F (7 . 5 m L) 中、クロロギ酸イソブチル (0 . 3 6 m L 、 2 . 7 7 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 7 3 m L 、 5 . 2 m m o l) を用い、(S) - 2 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 2 , 5 - ジヒドロ - ピロール - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (3 7 2 m g 、 4 2 % 、やや不純) を製造した。次に、3 - シアノ - N - ヒドロキシ - ベンズアミジン (4 2 4 m g 、 2 . 6 m

50

m o l) および D M F (7 m L) を加え、この混合物を 1 2 0 で 1 6 時間加熱した。¹H - N M R (C D C l ₃) は予測された生成物と一致したが、このことは B o c 保護基のための回転異性体 (rotamer) の混合物であることを示す。

【 0 2 5 2 】

実施例 3 9 の手順に従い、ジクロロメタン (1 0 m L) およびトリフルオロ酢酸 (1 . 3 m L) 中、室温で 2 時間かけて、(S) - 2 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 2 , 5 - ジヒドロ - ピロール - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (3 7 0 m g 、 1 . 0 9 m m o l) から、(S) - 3 - [5 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル (1 0 2 . 4 m g 、 3 9 % 、 9 0 % 純度) を製造した。¹H N M R (C D C l ₃), (ppm) : 8.36 (s , 1 H) , 8.31 (d , 1 H) , 7.77 (d , 1 H) , 7.62 (t , 1 H) , 6 . 41 (m , 1 H) , 6.18 (m , 1 H) , 5.45 (m , 1 H) , 4.03 (m , 2 H) , 2.5-2.9 (b r s , 1 H) . 芳香化ピロールもまた単離され (6 9 . 9 m g 、 2 7 %) 、これは¹H N M R により標題化合物は不純度 1 0 % に相当することが分かった。¹H N M R (C D C l ₃), (ppm) : 9.45 (b r s , 1 H) , 8.44 (s , 1 H) , 8.37 (d , 1 H) , 7.81 (d , 1 H) , 7.64 (t , 1 H) , 7.27 (m , 1 H) , 7.1 7 (m , 1 H) , 6.44 (m , 1 H) .

【 0 2 5 3 】

実施例 9 7

トランス - 3 - [5 - (5 - メチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリルおよびシス - 3 - [5 - (5 - メチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル

実施例 1 8 の手順に従い、アセトン (5 m L) および水 (2 0 m L) 中、室温で一晩かけて、5 - メチル - ピペリジン - 2 - カルボン酸ヒドロクロリド (2 . 0 g 、 1 1 . 1 3 m m o l) 、炭酸カリウム (7 . 7 1 g 、 5 5 . 8 8 m m o l) 、ジ - t e r t - ブチルジカーボネート (3 . 9 8 g 、 1 8 . 1 6 m m o l) から、5 - メチル - ピペリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル (3 . 3 g 、 粘稠な油状物) を製造した。

【 0 2 5 4 】

実施例 3 0 の手順に従い、D M F (1 0 m L) 中で一晩、5 - メチル - ピペリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル (3 . 0 g 、 1 2 . 3 m m o l) から、3 - シアノ - N - ヒドロキシ - ベンズアミジン (1 . 9 8 m g 、 1 2 . 3 m m o l) 、E D C I (2 . 3 5 m g 、 1 2 . 3 m m o l) および H O B t (1 . 6 6 m g 、 1 2 . 3 m m o l) を用い、2 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (1 . 9 7 g 、 二段階で 4 8 % 、粘稠な油状物) を製造した。次に、この粗生成物を D M F (5 m L) 中、1 3 5 で 3 時間加熱した。生成物を、ヘキサン中 5 ~ 1 0 % の酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【 0 2 5 5 】

この材料を、実施例 3 9 の手順に従い、ギ酸を用い、5 0 で 1 時間脱保護した。この生成物を、ヘキサン中 2 5 % ~ 3 0 % の酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、トランス - 3 - [5 - (5 - メチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル (3 3 8 m g , 2 3 . 6 %) を得 (¹H N M R (C D C l ₃), (ppm) : 8.4 (s , 1 H) , 8.33 (d , 1 H) , 7.77 (d d , 1 H) , 7.60 (t , 1 H) , 4.03 (d d , 1 H) , 3.20 (d d , 1 H) , 2.42 (t , 1 H) , 2.20 (m , 1 H) , 1.65-2.04 (m , 4 H) , 1.21 (m , 1 H) および 0.91 (d , 3 H)) 、また、ヘキサン中 3 0 % ~ 4 0 % の酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製してシス - 3 - [5 - (5 - メチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル (9 3 3 m g 、 6 5 . 2 %) を得た (¹H N M R (C D C l ₃), (ppm) : 8.41 (s , 1 H) , 8.34 (d , 1 H) , 7.78 (d d , 1 H) , 7.62 (t , 1 H) , 4.36 (t , 1 H) , 2.94 (d d , 1 H) , 2.57 (d d , 1 H) , 2 . 27 (m , 1 H) , 2.06 (m , 2 H) , 1.73 (m , 2 H) , 1.25 (m , 1 H) および 0.90 (d , 3 H)) .

【 0 2 5 6 】

実施例 9 8

トランス - 2 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 4 - メチル - ピペリジン および シス - 2 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 4 - メチル - ピペリジン

実施例 25 の手順に従い、4 - メチル - ピペリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル (6 0 7 . 5 m g 、 2 . 5 m m o l) 、トリエチルアミン (1 . 0 1 g 、 1 0 m m o l) から、T H F (5 m L) 中、クロロギ酸イソブチル (3 4 8 m g 、 2 . 5 5 m m o l) を用い、2 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (3 2 0 m g 、 3 3 . 9 %) を製造した。30 分後、D M F (4 m L) 中、3 - クロロ - N - ヒドロキシ - ベンズアミジン (4 2 5 m g 、 2 . 5 m m o l) を加え、この混合物を 1 3 0 で 4 時間加熱した。生成物を、ヘキサン中 1 0 % の酢酸エチルを用い、カラムクロマトグラフィーにより精製した。

【 0 2 5 7 】

脱保護は、実施例 39 の手順に従い、2 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (3 2 0 m g 、 0 . 8 4 7 m m o l) から、トリフルオロ酢酸 (1 . 3 m L) およびジクロロメタン (1 0 m L) を用い、3 時間行った。5 0 / 5 0 酢酸エチル / ヘキサンを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製し、トランス - 2 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 4 - メチル - ピペリジン 1 6 4 . 8 m g (7 0 %) ($^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) (ppm): 8.10 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 4.07 (d, 1H), 3.26 (dd, 1H), 2.80 (t, 1H), 2.17 (d, 1H), 1.99 (w, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.24 (m, 2H) および 1.02 (d, 3H)) 、および シス - 2 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 4 - メチル - ピペリジン 2 3 . 9 m g (1 0 . 2 %) ($^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) (ppm): 8.10 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.43 (m, 2H), 4.45 (t, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.68 (m, 3H), 1.29 (m, 1H) および 0.99 (d, 3H)) を得た。

【 0 2 5 8 】

実施例 9 9

3 - [5 - (3 - メチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル

実施例 25 に記載したように、3 - メチルピペリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル (6 7 2 m g 、 2 . 7 6 5 m m o l) から、T H F (8 m L) 中、トリエチルアミン (1 . 1 g 、 1 1 m m o l) およびクロロギ酸イソブチル (3 7 7 . 6 m g 、 2 . 7 6 5 m m o l) を用い、2 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 3 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (1 5 0 m g 、 1 4 . 7 %) を得た。30 分後、D M F (5 m L) 中、3 - クロロ - N - ヒドロキシ - ベンズアミジン (4 4 5 m g 、 2 . 7 6 5 m m o l) を加えた後、反応混合物を 1 3 5 で 3 時間加熱した。生成物を、ヘキサン中 5 % の酢酸エチルを用い、カラムクロマトグラフィーにより精製した。

【 0 2 5 9 】

実施例 25 に記載したように、2 - [3 - (3 - シアノ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 3 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (1 5 0 m g 、 0 . 4 0 7 m m o l) から、室温で 2 時間かけて、トリフルオロ酢酸 (0 . 5 m L) およびジクロロメタン (4 m L) を用い、3 - [5 - (3 - メチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル (8 5 m g 、 7 7 . 8 %) を得た。

【 0 2 6 0 】

実施例 1 0 0

10

20

30

40

50

3 - [5 S - (3 - チアゾール - 2 - イルメチル - チアゾリジン - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル

実施例 4 3 に記載したように、ジクロロエタン (2 m L) 中、3 - (5 S - チアゾリジン - 4 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル (6 0 m g 、 0 . 2 3 m m o l) およびチアゾール - 2 - カルバルデヒド (2 1 . 4 μ l 、 0 . 2 4 m m o l) から、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (6 8 . 9 m g 、 0 . 3 3 m m o l) を用い、3 - [5 S - (3 - チアゾール - 2 - イルメチル - チアゾリジン - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル (7 . 7 m g 、 9 % 、 黄色油状物) を得た (ジクロロメタン中 1 0 % の酢酸エチルを用い、シリカゲルにて精製) 。¹H-NMR (C D C l ₃) , (ppm) : 8.39 (bs 1H) , 8.32 (d , 1H) , 7.78 (m , 2H) , 7.61 (t , 1H) , 7.37 (d , 1H) , 4.90 (dd , 1H) , 4.41 (d , 1H) , 4.26 (d , 1H) , 4.20 (dd , 2 H) , 3.52 (m , 2H) . 10

【 0 2 6 1 】

実施例 1 0 1

(S) - 3 - [5 - (1 - チアゾール - 2 - イルメチル - ピロリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル

実施例 4 3 に記載したように、(S) - 3 - (5 - ピロリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル (4 9 . 8 m g 、 0 . 1 8 m m o l) から、ジクロロエタン (3 m L) 中、室温で、チアゾール - 2 - カルバルデヒド (3 5 . 2 m g 、 0 . 3 1 m m o l) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (7 2 m g 、 0 . 3 4 m m o l) と反応させて、3 - [5 - (1 - チアゾール - 2 - イルメチル - ピロリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル (6 3 . 5 m g , 9 1 %) を得た。¹H NMR (C D C l ₃) , (ppm) : 8.39 (s , 1H) , 8.32 (d , 1H) , 7.78 (d , 1H) , 7.68 (d , 1H) , 7.60 (t , 1H) , 7.27 (d , 1H) , 4.32 (dd , 1H) , 4.27 (dab , 1H) , 4.17 (dab , 1H) , 3.31 (m , 1H) , 2.81 (q , 1H) , 2.39 (m , 1H) , 2.25 (m , 1H) , 2.14 (m , 1H) , 2.04 (m , 1H) . 20

【 0 2 6 2 】

実施例 1 0 2

(S) - 3 - [5 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピロリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル

実施例 4 3 に記載したように、(S) - 3 - (5 - ピロリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル (4 9 . 8 m g 、 0 . 1 8 m m o l) から、ジクロロエタン (3 m L) 中、室温で、ピリジン - 2 - カルバルデヒド (3 6 . 8 m g 、 0 . 3 4 m m o l) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (7 2 m g 、 0 . 3 4 m m o l) と反応させて、(S) - 3 - [5 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピロリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル (5 2 . 6 m g 、 7 7 %) を得た。¹H NMR (C D C l ₃) , (ppm) : 8.49 (d , 1H) , 8.37 (s , 1H) , 8.29 (dd , 1H) , 7.77 (dd , 1H) , 7.60 (m , 2H) , 7.38 (d , 1H) , 7.11 (m , 1H) , 4.22 (dd , 1H) , 4.02 (d_{AB} , 1H) , 3.89 (d_{AB} , 1H) , 3.21 (m , 1H) , 2.70 (q , 1H) , 2.38 (m , 1H) , 1.9-2.23 (m , 3H) . 30

【 0 2 6 3 】

実施例 1 0 3

(S) - 3 - [5 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル

実施例 4 3 に記載したように、(S) - 3 - [5 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル (5 0 m g 、 0 . 1 8 m m o l) から、ジクロロエタン (3 m L) 中、室温で、ピリジン - 2 - カルバルデヒド (3 4 . 2 m g 、 0 . 3 2 m m o l) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (7 2 m g 、 0 . 3 4 m m o l) と反応させ、(S) - 3 - [5 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 2 - イル) - [1 , 2 , 4 40

〕オキサジアゾール - 3 - イル〕 - ベンゾニトリル (28 . 1 m g、40 %) を得た。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.49 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.88 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.26 (d_{AB}, 1H), 4.10 (d_{AB}, 1H), 4.02 (dm, 1H), 3.65 (dm, 1H). 注: 1週間後、¹H NMRを再分析したところ、ジヒドロピロールからピロールへの芳香化 (~ 10 % の芳香族不純度) が示された。

【 0 2 6 4 】

実施例 1 0 4

トランス - 3 - [5 - (5 - メチル - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル

10

実施例 43 に記載したように、ジクロロエタン (2 m L) 中、トランス - 3 - [5 - (5 - メチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル (53 . 6 m g、0 . 2 m m o l) およびピリジン - 2 - カルバルデヒド (25 . 4 m g、0 . 24 m m o l) から、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (63 . 6 m g、0 . 3 m m o l) を用い、トランス - 3 - [5 - (5 - メチル - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル (32 . 5 m g、44 %) を得た。生成物を、ヘキサン中 50 % ~ 100 % の酢酸エチルを用い、カラムクロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.49 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.50 (dd, 1H), 2.96 (d, 1H), 1.91 (m, 5H), 1.10 (m, 1H) および 0.88 (d, 3H).

20

【 0 2 6 5 】

実施例 1 0 5

シス - 3 - [5 - (5 - メチル - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル

実施例 43 に記載したように、ジクロロエタン (2 m L) 中、シス - 3 - [5 - (5 - メチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル (53 . 6 m g、0 . 2 m m o l) およびピリジン - 2 - カルバルデヒド (25 . 4 m g、0 . 24 m m o l) から、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (63 . 6 m g、0 . 3 m m o l) を用い、シス - 3 - [5 - (5 - メチル - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル (64 . 3 m g、89 %) を得た。生成物を、ヘキサン中 50 % ~ 100 % の酢酸エチルを用い、カラムクロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.52 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.90 (q, 2H), 2.65 (d, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.63-1.82 (m, 2H), 1.32 (m, 1H) および 0.89 (d, 3H).

30

【 0 2 6 6 】

実施例 1 0 6

シス - 3 - [5 - (5 - メチル - 1 - チアゾール - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル

40

実施例 43 に記載したように、ジクロロエタン (2 m L) 中、シス - 3 - [5 - (5 - メチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル (53 . 6 m g、0 . 2 m m o l) および (27 . 8 m g、0 . 24 m m o l) から、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (63 . 6 m g、0 . 3 m m o l) を用い、シス - 3 - [5 - (5 - メチル - 1 - チアゾール - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル (67 . 5 m g、92 %) を得た。生成物を、ヘキサン中 50 % ~ 100 % の酢酸エチルを用い、カラムクロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.40 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.76 (dd, 1H), 2.68 (t, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.21 (m,

50

1H) および 0.89 (d, 3H).

【0267】

実施例 107

シス - 2 - { 2 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - イルメチル } - ピリジン

実施例 43 に記載したように、ジクロロエタン (1 mL) 中、シス - 2 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 4 - メチル - ピペリジン (23.9 mg、0.086 mmol) およびピリジン - 2 - カルバルデヒド (21.4 mg、0.2 mmol) から、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (31.8 mg、0.15 mmol) を用い、シス - 2 - { 2 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - イルメチル } - ピリジン (10.5 mg、33%) を得た。生成物を、ヘキサン中 3 ~ 5 % のアセトンを用い、カラムクロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.55 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.64 (dt, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.91 (q, 2H), 3.08 (td, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.72 (m, 3H), 1.37 (m, 1H), 0.95 (d, 3H),

10

【0268】

実施例 108

シス - 3 - [5 - (3 - メチル - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリルおよびトランス - 3 - [5 - (3 - メチル - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル

20

この反応は、実施例 43 に記載したように、3 - [5 - (3 - メチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル (29 mg、0.108 mmol) から、ジクロロエタン (2 mL) 中、ピリジン - 2 - カルバルデヒド (13.9 mg、0.13 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (34.3 mg、0.162 mmol) を用いて行い、シス - 3 - [5 - (3 - メチル - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル (20 mg、51.5%) ; ¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.55 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.18 (m, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.74 (m, 4H), 0.82 (d, 3H); およびトランス - 3 - [5 - (3 - メチル - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル (5 mg、12.9%) ; ¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.49+ (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.14 (m, 1H), 3.59 (m, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.27 (m, 1H), 0.87 (d, 3H). を得た。

30

【0269】

実施例 109

シス - 3 - [5 - (3 - メチル - 1 - チアゾール - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル

40

実施例 43 に記載したように、3 - [5 - (3 - メチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル (27 mg、0.1 mmol) から、ジクロロエタン (0.5 mL) 中、チアゾール - 2 - カルバルデヒド (13.5 mg、0.12 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (31.8 mg、0.15 mmol) を用い、シス - 3 - [5 - (3 - メチル - 1 - チアゾール - 2 - イルメチル - ピペリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル (25.8 mg、70.5%) を得た。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.45 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.73 (d, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.81 (m, 4

50

H), 0.94 (d, 3H).

【0270】

実施例 110

3 - [5 - (4 - チアゾール - 2 - イルメチル - モルホリン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4]
] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル

実施例 43 に記載したように、3 - (5 - モルホリン - 3 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル (80 mg、0.31 mmol) を用い、2 - チアゾールカルボキシアリデヒド (72 mg、0.64 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (159 mg、0.75 mmol) を用い、3 - [5 - (4 - チアゾール - 2 - イルメチル - モルホリン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ベンゾニトリル (55 mg, 50%) を得た。生成物を、ヘキサン中 10 ~ 25% の酢酸エチルを用い、シリカゲルでの SPE クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.44 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 4.31 (t, 1H), 4.15 (m, 4H), 3.88 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.73 (m, 1H).

10

【0271】

実施例 111

3 - { 5 - [4 - (4 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - モルホリン - 3 - イル]
- [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル

実施例 43 に記載したように、3 - (5 - モルホリン - 3 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル (72 mg、0.28 mmol) から、4 - メチル - ピリジン - 2 - カルバルデヒド (80 mg、0.66) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (185 mg、0.87 mmol) を用い、3 - { 5 - [4 - (4 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - モルホリン - 3 - イル] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル } - ベンゾニトリル (44 mg、43%) を得た。生成物を、ヘキサン中 10 ~ 5% の酢酸エチルを用い、シリカゲルでの SPE クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.39 (m, 3H), 7.82 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.02 (m, 1H), 4.21 (d, 1H), 4.08 (d, 2H), 3.89 (m, 3H), 3.78 (d, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.37 (s, 3H).

20

【0272】

実施例 112

3 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] -
4 - ピリジン - 2 - イルメチル - モルホリン

実施例 43 に記載したように、(63 mg、59%) 3 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - モルホリン (80 mg、0.30 mmol) から、2 - ピリジンカルボキシアリデヒド (65 mg、0.60) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (89 mg、0.42 mmol) を用い、3 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 4 - ピリジン - 2 - イルメチル - モルホリンを得た。生成物を、ヘキサン中 20 ~ 30% の酢酸エチルを用い、シリカゲルでの SPE クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.55 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.20 (dd, 1H), 4.21 (t, 1H), 4.07 (d, 2H), 3.87 (m, 4H), 3.18 (m, 1H), 2.62 (m, 1H).

30

40

【0273】

実施例 113

3 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] -
4 - チアゾール - 2 - イルメチル - モルホリン

実施例 43 に記載しように、(48 mg、44%) 3 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - モルホリン (80 mg、0.30 mmol) から、2 - チアゾールカルボキシアリデヒド (68 mg、0.60) およびトリ

50

アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (89 mg、0.42 mmol) を用い、3-[3-(3-クロロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-4-ピリジン-2-イルメチル-モルホリンを得た。生成物を、ヘキサン中20~60%の酢酸エチルを用い、シリカゲルでのSPEクロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.13 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.15 (m, 4H), 3.88 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.70 (m, 1H).

【0274】

実施例 114

2-{2-[3-(3-クロロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-ピリジン

実施例 80 に記載したように、トルエン (1.5 mL) およびエタノール (1 mL) 中、110 で一晩、3-クロロ-N-ヒドロキシ-ベンズアミジン (34 mg、0.2 mmol)、1-ピリジン-2-イルメチル-ピペリジン-2-カルボン酸メチルエステル (46.8 mg、0.2 mmol) およびナトリウム t-ブトキシド (19.2 mg、0.2 mmol) から、2-{2-[3-(3-クロロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-ピリジン (8.6 mg、12%) を得た。この反応混合物をシリカゲルで濃縮し、ヘキサン中5%のアセトンを用い、カラムクロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.51 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.13 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.74 (q, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.60 (m, 4H).

【0275】

実施例 115

2-[3-(3-クロロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-1-チアゾール-2-イルメチル-ピペリジン

実施例 80 に記載したように、トルエン (1.5 mL) およびエタノール (1 mL) 中、110 で一晩、3-クロロ-N-ヒドロキシ-ベンズアミジン (34 mg、0.2 mmol)、1-チアゾール-2-イルメチル-ピペリジン-2-カルボン酸メチルエステル (46.8 mg、0.2 mmol) およびナトリウム t-ブトキシド (19.2 mg、0.2 mmol) から、2-[3-(3-クロロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-1-チアゾール-2-イルメチル-ピペリジン (8.8 mg、12.2%) を得た。この反応混合物をシリカゲルで濃縮し、ヘキサン中5%のアセトンを用い、カラムクロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (CDCl₃), (ppm): 8.11 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 4.26 (t, 1H), 4.05 (d, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.62 (m, 4H).

【0276】

薬学的実施例

第I群受容体アンタゴニスト活性のFLIPRアッセイ

FLIPR分析については、細胞を、コラーゲンをコーティングした、底が透明で側面が黒い96穴プレートに播種し、播種して24時間後に[Ca²⁺]_i 取り込みの分析を行った。96穴プレートの細胞培養物に、0.01%プルロニック中、アセトキシメチルエステル形態の蛍光カルシウムインジケータフルオル-3 (Molecular Probes, Eugene, Oregon) の4 μl 溶液を添加した。アッセイは総て、127 mM NaCl、5 mM KCl、2 mM MgCl₂、0.7 mM NaH₂PO₄、2 mM CaCl₂、0.422 mg/ml NaHCO₃、2.4 mg/ml HEPES、1.8 mg/ml グルコースおよび1 mg/ml BSA IV画分 (pH 7.4) を含有するバッファー中で行った。

FLIPR試験は、レーザー設定0.800 WおよびCCDカメラのシャッター速度0.4秒、励起および発光波長、それぞれ488 nmおよび562 nmにて行った。各FLIPR試験は、細胞プレートの各穴に160 μLのバッファーを加えることで開始した。アンタゴニストプレートから40 μLを添加した後、アゴニストプレートから50 μLを

添加した。各々添加した後、1秒間隔で50回、その後、5秒間隔で3サンプル、蛍光シグナルをサンプリングした。応答は、サンプリング時間内の応答のピークの高さとして測定した。

【0277】

EC_{50} / IC_{50} の判定は、2回行った8点の濃度応答曲線 (CRC) から得られたデータから行った。アゴニストCRCは総ての応答をそのプレートに見られた最大応答に対してスケールリングすることにより作成した。アゴニスト投与のアンタゴニストブロックは、同じプレートの14の対照穴におけるアゴニスト投与の平均応答に対して標準化した。

【0278】

完全無傷細胞におけるイノシトールリン酸 (IP3) ターンオーバーの測定

ヒトmGluR5d受容体を安定的に発現するGHEKを24穴のポリ-L-リジンコートプレートの、 $1 \mu Ci$ / 穴 [3H] ミオイノシトール含有培地中に 40×10^4 細胞 / 穴で播種した。細胞を一晚 (16時間) 培養した後、1ユニット / ml のグルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼおよび2mMピルビン酸を添加したHEPES緩衝生理食塩水 (146mM NaCl、4.2mM KCl、0.5mM $MgCl_2$ 、0.1% グルコース、20mM HEPES、pH7.4) で3回洗浄し、そのバッファー中で37にて1時間インキュベートした。細胞をHEPES緩衝生理食塩水で1回洗浄し、10mM LiClを含有するHEPES緩衝生理食塩水中で10分間前培養した。

【0279】

化合物 (アゴニスト) を加え、37で30分間培養した。アゴニスト活性は、試験化合物で15分間前培養した後、グルタミン酸 (glutamate) ($80 \mu M$) またはDHPG ($30 \mu M$) の存在下で30分間培養することにより測定した。氷上で、過塩素酸 (5%) 0.5mlを加え、4で少なくとも30分間培養することにより反応を終了させた。サンプルを15ml Falconチューブに回収し、以下に記載するように、Dowexカラムを用いてイノシトールリン酸を分離した。

【0280】

重力流イオン交換カラムを用いたイノシトールリン酸のアッセイ

a) イオン交換カラムの調製

イオン交換樹脂 (Dowex AG1-X8ギ酸型、200~400メッシュ、BIO RAD) を蒸留水で3回洗浄し、4で保存した。樹脂1.6mlを各カラムに加え、3ml 2.5mM HEPES、0.5mM EDTA、pH7.4で洗浄した。

【0281】

b) サンプル処理

サンプルを15ml Falconチューブに採取し、0.375M HEPES、0.75M KOHで中和した。4mlのHEPES/EDTA (2.5/0.5mM、pH7.4) を加え、過塩素酸カリウムを沈殿させた。上清を調製したDowexカラムに添加した。

【0282】

c) イノシトールリン酸の分離

グリセロホスファチジルイノシトールを8mlの30mMギ酸アンモニウムで溶出させた。

8mlの700mMギ酸アンモニウム / 100mMギ酸で全イノシトールリン酸を溶出させ、溶出液をシンチレーション容器に採取した。8mlのシンチラントを混合した溶出液をカウントした。

【0283】

結果

上記のアッセイで測定される典型的な IC_{50} 値は $10 \mu M$ 以下である。本発明の一態様では、 IC_{50} は $2 \mu M$ より低い。本発明の別の態様では、 IC_{50} は $0.2 \mu M$ より低い。本発明のさらなる態様では、 IC_{50} は $0.05 \mu M$ より低い。

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 03/24915

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D413/14 C07D417/14 A61K31/4245 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 12627 A (SLASSI ABDELMALIK ; ISAAC METHVIN BENJAMIN (CA); STORMANN THOMAS M) 22 February 2001 (2001-02-22) claim 1	1-15, 21-23
X	WO 02 46166 A (HOFFMANN LA ROCHE) 13 June 2002 (2002-06-13) claim 1	1, 11-15, 21-23
X	EP 0 438 230 A (MERCK SHARP & DOHME) 24 July 1991 (1991-07-24) claim 1	1-11, 13, 21-23
X	US 3 816 426 A (LEE C) 11 June 1974 (1974-06-11) claim 1	1

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

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

*& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 January 2004

Date of mailing of the international search report

20/01/2004

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer _____

Wolf, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.
 PCT/US 03/24915

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02 24680 A (DEAN DAVID KENNETH ;SMITHKLINE BEECHAM PLC (GB); TAKLE ANDREW KENN) 28 March 2002 (2002-03-28) claim 1	1
X	WO 01 26656 A (LIBERATORE ANNE MARIE ;THURIEAU CHRISTOPHE (FR); BIGG DENNIS (FR);) 19 April 2001 (2001-04-19) claim 1	1
X	EP 0 377 457 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 11 July 1990 (1990-07-11) claim 1	1
X	US 5 631 269 A (BROUGHTON HOWARD B ET AL) 20 May 1997 (1997-05-20) claim 1	1
X	US 3 740 434 A (ASATO G ET AL) 19 June 1973 (1973-06-19) claim 1	1-9, 21-23
P,X	WO 03 008411 A (CV THERAPEUTICS INC ;PALLE VENKATA (US); SHENK KEVIN (US); ZABLOCK) 30 January 2003 (2003-01-30) claim 1	1-11,13, 21-23
X	US 4 022 901 A (GADEBUSCH HANS H ET AL) 10 May 1977 (1977-05-10) claim 1	1-11,13, 21-23
X	WO 00 35285 A (ROOK BURKHARD ;WOJTECH EVA (DE); KNAUF WERNER (DE); AVENTIS CROPS) 22 June 2000 (2000-06-22) claim 1	1-10, 21-23
X	US 4 476 128 A (YAMADA YOSHITSUGU ET AL) 9 October 1984 (1984-10-09) claim 1	1
X	WO 00 63204 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); REVESZ LASZLO (CH)) 26 October 2000 (2000-10-26) claim 1	1
X	US 3 647 809 A (REITER KALMAN HARSANYI JOZSEF ET AL) 7 March 1972 (1972-03-07) claim 1	1-11,15, 21-23

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/24915

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 16-20
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☒ Claims Nos.: 1-23
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US 03 24915

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 16-20 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.1

Claims Nos.: 16-20

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-23

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claim(s) may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, a meaningful search over the whole breadth of the claim(s) is impossible. Consequently the search has been restricted to the examples mentioned in the description.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/24915

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0112627	A	22-02-2001	AU 6782400 A BG 106493 A BR 0013427 A CA 2381975 A1 CN 1379775 T CZ 20020599 A3 EE 200200079 A EP 1210344 A1 HU 0202757 A2 JP 2003507378 T NO 20020823 A SK 2512002 A3 WO 0112627 A1 US 2003055085 A1 ZA 200201358 A	13-03-2001 31-01-2003 30-07-2002 22-02-2001 13-11-2002 12-06-2002 16-06-2003 05-06-2002 28-12-2002 25-02-2003 17-04-2002 02-07-2002 22-02-2001 20-03-2003 19-05-2003
WO 0246166	A	13-06-2002	AU 2956702 A BR 0115871 A CA 2430696 A1 WO 0246166 A1 EP 1349839 A1 NO 20032503 A US 2003208082 A1 US 2003225070 A1 US 2002128263 A1	18-06-2002 28-10-2003 13-06-2002 13-06-2002 08-10-2003 03-06-2003 06-11-2003 04-12-2003 12-09-2002
EP 0438230	A	24-07-1991	AT 152110 T AU 6944091 A CA 2034189 A1 CN 1053429 A CS 9100086 A2 DE 69125731 D1 DE 69125731 T2 EP 0438230 A2 FI 910228 A IE 910139 A1 JP 6100558 A NO 910187 A PT 96477 A	15-05-1997 25-07-1991 18-07-1991 31-07-1991 15-09-1991 28-05-1997 27-11-1997 24-07-1991 18-07-1991 17-07-1991 12-04-1994 18-07-1991 15-10-1991
US 3816426	A	11-06-1974	NONE	
WO 0224680	A	28-03-2002	AU 8790101 A CA 2423154 A1 EP 1318992 A1 WO 0224680 A1 NO 20031270 A	02-04-2002 28-03-2002 18-06-2003 28-03-2002 19-05-2003
WO 0126656	A	19-04-2001	FR 2799461 A1 FR 2812546 A1 AU 7796500 A BR 0014649 A CA 2388505 A1 CN 1391474 T CZ 20021292 A3 EP 1223933 A2 EP 1228760 A2 WO 0126656 A2	13-04-2001 08-02-2002 23-04-2001 18-06-2002 19-04-2001 15-01-2003 16-10-2002 24-07-2002 07-08-2002 19-04-2001

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 03/24915

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0126656	A		HU 0203841 A2	28-05-2003
			JP 2003511416 T	25-03-2003
			NO 20021689 A	30-05-2002
EP 0377457	A	11-07-1990	AU 631169 B2	19-11-1992
			AU 4768790 A	12-07-1990
			CA 2007133 A1	05-07-1990
			CN 1043936 A	18-07-1990
			EP 0377457 A1	11-07-1990
			FI 900035 A	06-07-1990
			HU 54129 A2	28-01-1991
			JP 3003148 B2	24-01-2000
			JP 3027370 A	05-02-1991
			NO 900032 A	06-07-1990
			PT 92786 A ,B	31-07-1990
			US 5145860 A	08-09-1992
			US 5217971 A	08-06-1993
			US 5229386 A	20-07-1993
			ZA 9000096 A	31-10-1990
			CA 2012716 A1	22-09-1990
			EP 0388909 A2	26-09-1990
			JP 3014569 A	23-01-1991
US 5631269	A	20-05-1997	AT 182139 T	15-07-1999
			AU 678186 B2	22-05-1997
			AU 5341494 A	24-05-1994
			CA 2146019 A1	11-05-1994
			DE 69325662 D1	19-08-1999
			DE 69325662 T2	10-02-2000
			EP 0665833 A1	09-08-1995
			ES 2133416 T3	16-09-1999
			WO 9410145 A1	11-05-1994
			JP 8502508 T	19-03-1996
US 3740434	A	19-06-1973	US 3842174 A	15-10-1974
			US 3666860 A	30-05-1972
			BE 708528 A	27-06-1968
			DE 1670018 A1	21-01-1971
			ES 348599 A1	16-06-1969
			ES 359720 A1	16-09-1970
			FR 7528 M	22-12-1969
			GB 1204699 A	09-09-1970
			IL 29034 A	30-05-1972
			NL 6717685 A	24-06-1968
			NO 120369 B	12-10-1970
			SE 328894 B	28-09-1970
			US 3830924 A	20-08-1974
			US 3452035 A	24-06-1969
			US 3904756 A	09-09-1975
			US 4065567 A	27-12-1977
WO 03008411	A	30-01-2003	WO 03008411 A1	30-01-2003
			US 2003181352 A1	25-09-2003
			US 2003176447 A1	18-09-2003
US 4022901	A	10-05-1977	US 4065563 A	27-12-1977
WO 0035285	A	22-06-2000	DE 19858191 A1	21-06-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/24915

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0035285	A	AU 2660900 A WO 0035285 A1	03-07-2000 22-06-2000
US 4476128	A	09-10-1984	JP 1445114 C 30-06-1988 JP 56127364 A 06-10-1981 JP 62054306 B 13-11-1987 DE 3107594 A1 11-02-1982 FR 2477151 A1 04-09-1981 GB 2070603 A ,B 09-09-1981 IT 1170763 B 03-06-1987
WO 0063204	A	26-10-2000	AT 244236 T 15-07-2003 AU 4295300 A 02-11-2000 BR 0010598 A 05-02-2002 CA 2370417 A1 26-10-2000 CN 1378544 T 06-11-2002 CZ 20013696 A3 13-02-2002 DE 60003709 D1 07-08-2003 DK 1224180 T3 20-10-2003 WO 0063204 A2 26-10-2000 EP 1224180 A2 24-07-2002 JP 2003503311 T 28-01-2003 NO 20014987 A 14-12-2001 SK 14562001 A3 05-03-2002 TR 200102967 T2 21-01-2002 US 2002049220 A1 25-04-2002 ZA 200108403 A 16-10-2002
US 3647809	A	07-03-1972	AT 292727 B 10-09-1971 AT 292728 B 10-09-1971 BE 732131 A 01-10-1969 CA 954858 A1 17-09-1974 CH 540925 A 31-08-1973 CH 542232 A 15-11-1973 DE 1920037 A1 12-11-1970 FR 2007529 A5 09-01-1970 GB 1271302 A 19-04-1972 IL 31990 A 16-05-1974 JP 48024394 B 20-07-1973 NL 6906401 A 28-10-1969 NO 124253 B 27-03-1972 PL 79435 B1 30-06-1975 SE 368576 B 08-07-1974

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 6 1 K 31/455 (2006.01)
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)
A 6 1 K 31/497 (2006.01)
A 6 1 K 31/506 (2006.01)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
A 6 1 P 1/16 (2006.01)
A 6 1 P 3/08 (2006.01)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)
A 6 1 P 9/00 (2006.01)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)
A 6 1 P 13/12 (2006.01)
A 6 1 P 15/00 (2006.01)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)
A 6 1 P 19/06 (2006.01)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/02 (2006.01)
A 6 1 P 25/04 (2006.01)
A 6 1 P 25/06 (2006.01)
A 6 1 P 25/14 (2006.01)
A 6 1 P 25/16 (2006.01)
A 6 1 P 25/18 (2006.01)
A 6 1 P 25/22 (2006.01)
A 6 1 P 25/24 (2006.01)
A 6 1 P 25/28 (2006.01)
A 6 1 P 25/30 (2006.01)
A 6 1 P 27/02 (2006.01)
A 6 1 P 27/06 (2006.01)
A 6 1 P 27/16 (2006.01)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
C 0 7 C 255/57 (2006.01)
C 0 7 C 257/18 (2006.01)
C 0 7 D 207/16 (2006.01)
C 0 7 D 211/60 (2006.01)
C 0 7 D 211/78 (2006.01)
C 0 7 D 213/48 (2006.01)
C 0 7 D 213/61 (2006.01)
C 0 7 D 233/56 (2006.01)
C 0 7 D 265/30 (2006.01)
C 0 7 D 271/06 (2006.01)
C 0 7 D 333/38 (2006.01)
C 0 7 D 401/06 (2006.01)
C 0 7 D 413/04 (2006.01)
C 0 7 D 417/14 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/455
A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/497
A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 3/08
A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 15/00
A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 19/06
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/02
A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 25/06
A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/30
A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 27/06
A 6 1 P 27/16
A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 43/00
C 0 7 C 255/57
C 0 7 C 257/18
C 0 7 D 207/16
C 0 7 D 211/60
C 0 7 D 211/78
C 0 7 D 213/48
C 0 7 D 213/61
C 0 7 D 233/56
C 0 7 D 265/30
C 0 7 D 271/06
C 0 7 D 333/38
C 0 7 D 401/06
C 0 7 D 413/04
C 0 7 D 417/14
C 0 7 M 7:00

テーマコード (参考)

4 C 0 6 9
4 C 0 8 6
4 H 0 0 6

1 0 1
1 1 1

C S P

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA, GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ, EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,M W,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA ,ZM,ZW

(74)代理人 100094640

弁理士 紺野 昭男

(74)代理人 100107342

弁理士 横田 修孝

(72)発明者 デイビッド、ウェンズボー

スウェーデン国サーデルタイエ、ケアオブ、アストラゼネカ、アクチボラグ

(72)発明者 タオ、シン

カナダ国オンタリオ州、ウッドブリッジ、コモク、アベニュー、10

(72)発明者 トミスラブ、ステファナック

カナダ国オンタリオ州、バーリントン、ベネット、ロード、4483

(72)発明者 ジャラジ、アローラ

カナダ国オンタリオ州、ケンブリッジ、アローナ、アベニュー、34

(72)発明者 ルイーズ、エドワーズ

カナダ国オンタリオ州、ミシソウガ、チップペンハム、ドライブ、871

(72)発明者 メスビン、イサック

カナダ国オンタリオ州、エトピコク、アイリントン、アベニュー、2101、アパート、ナンバー2
105

(72)発明者 アブデルマリク、スラッシ

カナダ国オンタリオ州、ミシソウガ、フルウェル、ロード、4780

Fターム(参考) 4C023 HA02

4C054 AA02 BB01 BB03 CC01 CC09 DD08 DD24 DD31 DD32 DD33

EE01 FF01 FF22 FF23 FF24

4C055 AA01 BA02 BA18 CA02 CA06 CA39 DA01 DA06

4C056 AA01 AA02 AB01 AB02 AD01 AE01 AE03 AF01 AF04 EA01

EB02 EC18 ED01 FA07 FB01 FC01

4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB03 CC12 CC58 CC62 CC92 DD03

DD10 DD12 DD54 DD58 EE01 EE05

4C069 AA17 BD02 BD03 CC18

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC71 BC73 BC82 BC84 GA04 GA07

GA08 GA09 GA10 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA03 ZA06 ZA08

ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA20 ZA22 ZA33 ZA34 ZA36 ZA40

ZA75 ZA81 ZA94 ZA96 ZB11 ZB15 ZB33 ZC31 ZC35 ZC41

ZC42 ZC55

4H006 AA01 AB84