

(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2004-537554

(P2004-537554A)

(43) 公表日 平成16年12月16日(2004. 12. 16)

(51) Int. Cl.⁷

C07D 277/64
A61K 31/4245
A61K 31/496
A61P 3/06
A61P 3/10

F I

C O 7 D 277/64
 A 6 1 K 31/4245
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 3/10

テーマコード (参考)

4 C O 6 3
 4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 131 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-513970 (P2003-513970)
 (86) (22) 出願日 平成14年7月18日 (2002. 7. 18)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年1月19日 (2004. 1. 19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/022897
 (87) 国際公開番号 W02003/008411
 (87) 国際公開日 平成15年1月30日 (2003. 1. 30)
 (31) 優先権主張番号 60/306, 621
 (32) 優先日 平成13年7月19日 (2001. 7. 19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 504003226
 シーブイ・セラピューティクス・インコー
 ポレイテッド
 C V T h e r a p e u t i c s , I n
 c .
 アメリカ合衆国 9 4 3 0 4 カリフォルニア
 州 パロ・アルト、ポーター・ドライブ 3 1
 7 2 番
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100098925
 弁理士 上田 敏夫
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏

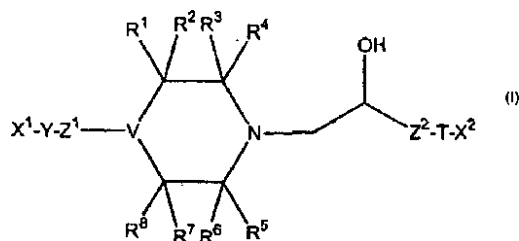
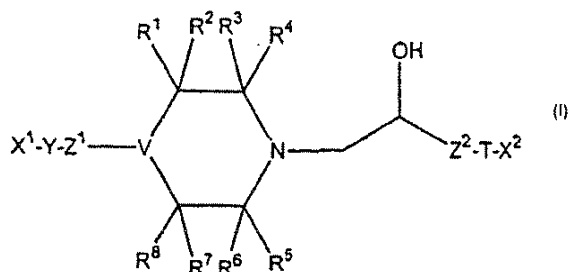
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換されたピペラジン化合物および脂肪酸酸化インヒビターとしてのその使用

(57) 【要約】

本発明は、式：

【化1】



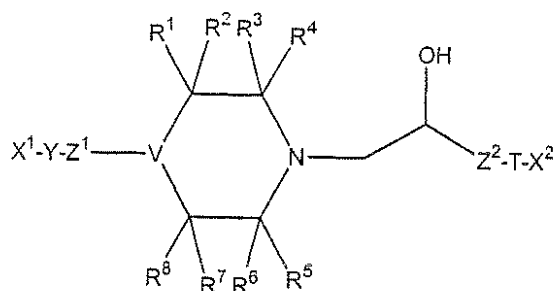
〔式中、特に R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、水素である。Tは、酸素、硫黄または NR^{11} であり、ここで R^{11} は水素または低級アルキルである。Vは、 $-N<$ 、 $-CH<$ または $-N-CH<$ である。 X^1 は、水素、場合により置換された低級アルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたアリール、または場合により置換されたヘテロアリールである。 X^2 は、場合により置換されたア

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



式 I

10

[式中、

カルボニル基の最大数は 2 であり；

- C (O) N R⁹ R¹⁰ 基の最大数は 1 であり；そして、

架橋基の最大数は 1 であるという条件で、

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ および R⁸ は、水素、低級アルキル、または 20- C (O) R であり、ここで R は - O R⁹ または - N R⁹ R¹⁰ であって、そして R⁹ および R¹⁰ は水素または低級アルキルであるか；R¹ と R²、R³ と R⁴、R⁵ と R⁶、R⁷ と R⁸ はそれらが結合している炭素と一緒に
なってカルボニルであるか；あるいはR¹ と R⁵、R¹ と R⁷、R³ と R⁵、または R³ と R⁷ は一緒になって架橋基 - (C R¹² R¹³)_n - を形成し、ここで n は 1、2 または 3 であって、そして R¹² および R¹³ は独立して水素または低級アルキルである。T は、酸素、硫黄または N R¹¹ であり、ここで R¹¹ は水素または低級アルキルである。

V は、- N <、- C H < または - N - C H < である。 30

X¹ は、水素、場合により置換された低級アルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたアリール、または場合により置換されたヘテロアリールである。X² は、場合により置換されたアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールである。

Y は、場合により置換された単環ヘテロアリーレニルである。そして、

Z¹ および Z² は独立して、場合により置換された炭素数が 1 ~ 4 のアルキレンである]
の化合物。

【請求項 2】

V が窒素であって、そして Z¹ および Z² が独立して低級アルキレンである、請求項 1 記載の化合物。 40

【請求項 3】

T は酸素である、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ および R⁸ は独立して水素またはメチルから選ばれる、請求項 3 記載の化合物。

【請求項 5】

X¹ は場合により置換されたアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールである、請求項 4 記載の化合物。

【請求項 6】

50

X¹ は場合により置換されたフェニルであり、そして X² は場合により置換されたフェニルまたは場合により置換された二環性ヘテロアリールである、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】

Y はピラゾール、1,2-オキサゾール、1,3-オキサゾール、1,3-チアゾール、1,2,4-オキサジアゾールまたは 1,3,4-オキサジアゾール由来の二価の基である、請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】

X² は 2-メチルベンゾ-1,3-チアゾール-5-イル、2-シクロヘキシルベンゾ-1,3-チアゾール-5-イル、2-フェニルベンゾ-1,3-チアゾール-5-イル、2-フェニルベンゾ-1,3-オキサゾール-5-イルまたは 2-メトキシフェニルである、請求項 7 記載の化合物。 10

【請求項 9】

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ および R⁸ は全て水素である、請求項 8 記載の化合物。

【請求項 10】

Z¹ および Z² は共にメチレンである、請求項 9 記載の化合物。

【請求項 11】

X¹ は、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンまたはトリフルオロメチルによって場合により置換されたフェニルである、請求項 10 記載の化合物。

【請求項 12】 20

X¹ - Y - が 3 - (4 - t - ブチルフェニル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イルであり、そして X² が 2 - メチルベンゾ - 1,3 - チアゾール - 5 - イルである、すなわち 3 - {4 - [3 - (4 - t - ブチルフェニル) - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - イルメチル] - ピペラジン - 1 - イル} - 1 - (2 - メチルベンゾチアゾ - 5 - イルオキシ) - プロパン - 2 - オールである、請求項 11 記載の化合物。

【請求項 13】

X¹ - Y - が 5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イルであり、そして X² が 2 - メチルベンゾ - 1,3 - チアゾール - 5 - イルである、すなわち 3 - {4 - [5 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - [1,2,4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル] - ピペラジン - 1 - イル} - 1 - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イルオキシ) - プロパン - 2 - オールである、請求項 11 記載の化合物。 30

【請求項 14】

X¹ - Y - が 5 - (4 - クロロフェニル) - 1,2 - オキサゾール - 3 - イルであり、そして X² が 2 - メチルベンゾ - 1,3 - チアゾール - 5 - イルである、すなわち 3 - (4 - {[5 - (4 - クロロフェニル)イソオキサゾール - 3 - イル]メチル}ピペラジニル) - 1 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルオキシ)プロパン - 2 - オールである、請求項 11 記載の化合物。

【請求項 15】

X¹ - Y - が 5 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - イソオキサゾール - 3 - イルであり、そして X² が 2 - メチルベンゾ - 1,3 - チアゾール - 5 - イルである、すなわち (2S) - 1 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルオキシ) - 3 - [4 - ({5 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]イソオキサゾール - 3 - イル}メチル)ピペラジニル]プロパン - 2 - オールである、請求項 11 記載の化合物。 40

【請求項 16】

X¹ - Y - が 2 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - オキサゾール - 4 - イルであり、X² が 2 - メチルベンゾ - 1,3 - チアゾール - 5 - イルである、すなわち 1 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルオキシ) - 3 - [4 - ({2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル](1,3-オキサゾール - 4 - イル)}メチル)ピペラジニル]プロパン - 2 - オールである、請求項 11 記載の化合物。

【請求項 17】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 の 1 つはメチルであって、そして残りは水素である、請求項 8 記載の化合物。

【請求項 18】

Z^1 および Z^2 は共にメチレンである、請求項 17 記載の化合物。

【請求項 19】

X^1 は、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンまたはトリフルオロメチルによって場合により置換されたフェニルである、請求項 18 記載の化合物。

【請求項 20】

R^4 はメチルであって、そして R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は水素である、請求項 19 記載の化合物。

10

【請求項 21】

X^1 - Y - が 5 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イルであり、そして X^2 が 2 - メチルベンゾ - 1,3 - チアゾール - 5 - イルである、すなわち (2S) - 3 - [(2S) - 2 - メチル - 4 - ({5 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]}(1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル))メチル)ピペラジニル] - 1 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルオキシ)プロパン - 2 - オールである、請求項 20 記載の化合物。

【請求項 22】

脂肪酸酸化インヒビターを用いる処置によって緩和することができる哺乳動物における疾患状態の処置法であって、該処置の必要な哺乳動物に治療学的に有効な量の請求項 1 記載の化合物を投与することを含む、該方法。

20

【請求項 23】

疾患状態は外傷、ショックまたは循環器疾患から生じる骨格筋肉への損傷である、請求項 22 記載の方法。

【請求項 24】

循環器疾患は心房不整脈、間欠性は行、心室性不整脈、プリンツメタル（異型）アンギナ、安定型アンギナ、運動誘発性アンギナ、うっ血性心不全、または心筋梗塞である、請求項 23 記載の方法。

【請求項 25】

疾患状態は糖尿病である、請求項 24 記載の方法。

30

【請求項 26】

動物における血漿中の HDL レベルを増大する方法であって、該処置の必要な哺乳動物に治療学的に有効な量の請求項 1 記載の化合物を投与することを含む、該方法。

【請求項 27】

哺乳動物はヒトである、請求項 26 記載の方法。

【請求項 28】

移植において使用するドナーの組織および臓器を保存する方法であって、該処置の必要な哺乳動物に治療学的に有効な量の請求項 1 記載の化合物を投与することを含む、該方法。

【請求項 29】

少なくとも 1 つの医薬的に許容し得る賦形剤および治療学的に有効な量の請求項 1 記載の化合物を含有する、医薬組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

米国仮特許出願番号 06/306,621（これは、本明細書の一部を構成する）による優先権を主張する。

【0002】

本発明は、新規なヘテロ環誘導体、特にピペラジンおよびピペリジン誘導体、並びに様々な疾患状態、特に循環器疾患（例えば、心房不整脈、心室性不整脈、間欠性は行、プリンツメタル（異型）アンギナ、安定型アンギナ、不安定型アンギナ、運動誘発性アンギナ、

50

うっ血性心不全、虚血、再かん流損傷、糖尿病、心筋梗塞)の処置におけるそれらの使用、およびLDLレベルを低下させる一方で血漿中HDLレベルを増加させるためのそれらの使用に関する。本発明はまた、それらの製造方法、および該化合物を含有する医薬組成物にも関する。

【0003】

(背景技術)

あるクラスのピペラジン化合物は、循環器疾患(これは、不整脈、アンギナ、心筋梗塞、および間欠性は行などの関連疾患を含む)の処置に有用であることが知られる。例えば、米国特許第4,567,264号は、ラノラジン(ranolazine)、(±)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-4-[2-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェノキシ)-プロピル]-1-ピペラジンアセトアミドとして知られる化合物を含む置換されたピペラジン化合物のクラス、およびその医薬的に許容し得る塩、並びに上記疾患状態におけるそれらの使用を開示する。

10

【0004】

ラノラジン(このものは、非常に有効な心臓の治療学的薬物であって、そして脂肪酸酸化インヒビターとして機能すると考えられている)が示す所望する性質にもかかわらず、ラノラジンと同様な治療学的性質を有するが、しかしより長い半減期を有する化合物に対する要求がなおある。

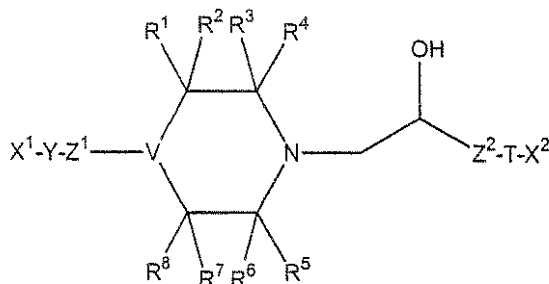
【0005】

(発明の概要)

本発明の目的は、良好な治療学的な半減期を有する脂肪酸酸化インヒビターである、新規な置換されたピペラジンおよびピペリジン化合物を提供することである。従って、第1の状態において、本発明は式I:

20

【化1】



30

式 I

[式中、

カルボニル基の最大数は2であり;

-C(O)NR⁹R¹⁰基の最大数は1であり;そして、

架橋基の最大数は1であるという条件で、

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、水素、低級アルキル、または-C(O)Rであり、ここでRは-OR⁹または-NR⁹R¹⁰であって、そしてR⁹およびR¹⁰は水素または低級アルキルであるか;

40

R¹とR²、R³とR⁴、R⁵とR⁶、R⁷とR⁸はそれらが結合している炭素と一緒になってカルボニルであるか;あるいは

R¹とR⁵、R¹とR⁷、R³とR⁵、またはR³とR⁷は一緒になって架橋基-(CR¹²R¹³)_n-を形成し、ここでnは1、2または3であって、そしてR¹²およびR¹³は独立して水素または低級アルキルである。

Tは、酸素、硫黄またはNR¹¹であり、ここでR¹¹は水素または低級アルキルである。

Vは、-N<、-CH<または-N-CH<である。

X¹は、水素、場合により置換された低級アルキル、場合により置換されたシクロアルキ

50

ル、場合により置換されたアリール、または場合により置換されたヘテロアリールである。
 X^2 は、場合により置換されたアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールである。

Y は、場合により置換された単環ヘテロアリーレニルである。そして、
 Z^1 および Z^2 は独立して、場合により置換された炭素数が 1 ~ 4 のアルキレンである]
 の化合物に関する。

【 0 0 0 6 】

本発明の第 2 の態様は、治療学的に有効な量の式 1 に記載の化合物および少なくとも 1 つの医薬的に許容し得る賦形剤を含有する医薬組成物に関する。

10

【 0 0 0 7 】

本発明の第 3 の態様は、脂肪酸酸化インヒビターによる処置に影響を受けやすい哺乳動物における疾患または病気の処置における、式 1 の化合物の使用法に関する。該疾患としては例えば、外傷が原因の損傷からの骨格筋の保護、間欠性は行、ショックおよび循環器疾患（これは、心房不整脈、心室性不整脈、プリンツメタル（異型）アンギナ、安定型アンギナ、運動誘発性アンギナ、うっ血性心不全、糖尿病、心筋梗塞を含む）、並びに LDL レベルを低下させる一方で血漿中 HDL レベルを増加させることを含む。式 I の化合物はまた、移植において使用されるドナーの組織および臓器を保存するために使用することもできる。

【 0 0 0 8 】

本発明の第 4 の態様は、式 I の化合物の製造法に関する。

20

【 0 0 0 9 】

式 I の化合物中、1 つの好ましいクラスは、V が窒素である化合物を含み、特に Z^1 および Z^2 が低級アルキレン（より特に、メチレン）であって、そして T が酸素である化合物を含む。このクラス内における好ましい群は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 が独立して水素およびメチルから選ばれる化合物を含み、特に R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 が全て水素であるか、または R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 が全て水素であって且つ R^4 がメチルである、化合物を含む。好ましいサブ群は例えば、 X^1 が場合により置換されたアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールである化合物を含み、より特に X^1 が場合により置換されたフェニルである化合物を含む。このサブ群において、 X^2 が場合により置換されたフェニルまたは場合により置換された二環性ヘテロアリールである場合が好ましく、 X^2 が場合により置換された二環性ヘテロアリールである場合が特に好ましい。

30

【 0 0 1 0 】

このサブ群中、Y がピラゾール、1,2 - オキサゾール、1,3 - オキサゾール、1,3 - チアゾール、1,2,4 - オキサジアゾールまたは 1,3,4 - オキサジアゾールから誘導される二価の基である化合物がより好ましく、 X^1 が場合により低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンまたはトリフルオロメチルによって置換されたフェニルであり、そして X^2 が 2 - メチルベンゾ - 1,3 - チアゾール - 5 - イル、2 - シクロヘキシルベンゾ - 1,3 - チアゾール - 5 - イル、2 - フェニルベンゾ - 1,3 - チアゾール - 5 - イル、2 - フェニルベンゾ - 1,3 - オキサゾール - 5 - イルまたは 2 - メトキシフェニルから選ばれる化合物がより特に好ましい。 X^2 が 2 - メチルベンゾ - 1,3 - チアゾール - 5 - イルであり、そして X^1 - Y - が 3 - (4 - t - ブチルフェニル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イルであるか、 X^1 - Y - が 5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イルであるか、 X^1 - Y - が 5 - (4 - クロロフェニル) - 1,2 - オキサゾール - 3 - イルであるか、 X^1 - Y - が 5 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - イソオキサゾール - 3 - イルであるか、あるいは X^1 - Y - が 2 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - オキサゾール - 4 - イルである化合物が最も好ましい。

40

【 0 0 1 1 】

定義および一般的なパラメータ

50

用語「アルキル」とは、1～20個の炭素原子を有する一価の分枝または非分枝の飽和炭化水素鎖を意味する。この用語は、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、t-ブチル、n-ヘキシル、n-デシル、テトラデシルなどの基によって例示される。

【0012】

用語「置換アルキル」とは、以下のものを意味する：

1) 1～5個の置換基、好ましくは1～3個の置換基を有する上で定義するアルキル基（ここで、該置換基は、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロサイクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリーロキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリーロキシ、ヘテロサイクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO₂-アルキル、-SO₂-アリールおよび-SO₂-ヘテロアリールからなる群から選ばれる；該定義によって特に制限されない限り、全ての置換基は場合により、更にアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)_nR（ここで、Rはアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてnは0、1または2である）から選ばれる置換基の1～3個によって置換され得る）；

2) 1～5個の原子もしくは基によって中断されている上で定義するアルキル基（ここで、該原子または基は独立して、酸素、硫黄および-NR_a-から独立して選ばれ、R_aは水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルから選ばれ；該定義によって特に制限されない限り、全ての置換基は場合により、更にアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換されたアミノ、シアノおよび-S(O)_nR（ここで、Rはアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてnは0、1または2である）から選ばれる置換基の1～3個によって置換され得る）；または、

3) 上で定義する1～5個の置換基を有し、且つ上で定義する1～5個の原子もしくは基によって中断されてもいる、上で定義するアルキル基。

【0013】

用語「低級アルキル」とは、1～6個の炭素原子を有する一価の分枝または非分枝の飽和炭化水素鎖を意味する。この用語は、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、t-ブチル、n-ヘキシルなどの基によって例示される。

【0014】

用語「置換された低級アルキル」とは、置換されたアルキル基について定義する、1～5個の置換基、好ましくは1～3個の置換基を有する上で定義する低級アルキル基；置換されたアルキル基について定義する、1～5個の原子によって中断されている上で定義する低級アルキル基；または、上で定義する1～5個の置換基を有し且つ上で定義する1～5個の原子によって中断されてもいる、上で定義する低級アルキル基を意味する。

【0015】

用語「アルキレン」とは、好ましくは1～20個の炭素原子、より好ましくは1～10個の炭素原子、より好ましくは1～6個の炭素原子を有する、分枝または非分枝の飽和炭化水素鎖の二価の基を意味する。この用語は、例えばメチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂CH₂-)、プロピレン異性体（例えば、-CH₂CH₂CH₂-および-CH(CH₃)CH₂-）などの基によって例示される。

【0016】

用語「低級アルキレン」とは、好ましくは1～6個の炭素原子を有する分枝または非分枝

10

20

30

40

50

の飽和炭化水素鎖の二価の基を意味する。

【0017】

用語「置換されたアルキレン」とは、以下のものを意味する：

(1) 1～5個の置換基を有する上で定義するアルキレン基（ここで、該置換基はアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロサイクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロサイクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ アリールおよび $-SO_2-$ ヘテロアリールからなる群から選ばれる；該定義によって特に制限されない限り、全ての置換基は場合により、更にアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換されたアミノ、シアノおよび $-S(O)_nR$ （ここで、 R はアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そして n は0、1または2である）から選ばれる置換基の1～3個によって置換され得る）；

(2) 1～5個の原子もしくは基によって中断されている上で定義するアルキレン基（該原子もしくは基は独立して、酸素、硫黄および $-NR_0-$ （ここで、 R_0 は水素、場合により置換されたアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、またはカルボニル、カルボキシエステル、カルボキシアミドおよびスルホニルから選ばれる基から選ばれる）から独立して選ばれる）；または

(3) 上で定義する1～5個の置換基を有し且つ上で定義する1～20個の原子によって中断されてもいる、上で定義するアルキレン基（ここで、置換されたアルキレン基としては例えば、クロロメチレン($-CH(Cl)-$)、アミノエチレン($-CN(NH_2)CH_2-$)、メチルアミノエチレン($-CH(NHMe)CH_2-$)、2-カルボキシプロピレン異性体($-CH_2CH(CO_2H)CH_2-$)、エトキシエチル($-CH_2CH_2O-CH_2CH_2-$)、2-カルボキシプロピレン異性体($-CH_2CH(CO_2H)CH_2-$)、エトキシエチル($-CH_2CH_2O-CH_2CH_2-$)、エチルメチルアミノエチル($-CH_2CH_2N(CH_3)CH_2CH_2-$)、1-エトキシ-2-(2-エトキシ-エトキシ)エタン($-CH_2CH_2O-CH_2CH_2-OCH_2CH_2-OCH_2CH_2-$)などを挙げられる）。

【0018】

用語「アラルキル」とは、アルキレン基と共有結合したアリール基を意味し、ここでアリールおよびアルキレンは本明細書中に定義する。「場合により置換されたアラルキル」とは、場合により置換されたアルキレン基と共有結合した場合により置換されたアリール基を意味する。該アラルキル基は、ベンジル、フェニルエチル、3-(4-メトキシフェニル)プロピルなどによって例示される。

【0019】

用語「アルコキシ」とは、基 $R-O$ を意味し、ここで、 R は場合により置換されたアルキルまたは場合により置換されたシクロアルキルであるか； R は基 $-Y-Z$ （ここで、 Y は場合により置換されたアルキレンであり、そして Z は場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、または場合により置換されたシクロアルケニルである）であって、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびシクロアルケニルは本明細書中で定義する通りである。好ましいアルコキシ基は、場合により置換されたアルキル $-O-$ であり、このものは例えばメトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソ-プロポキシ、 n -ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、 n -ペントキシ、 n -ヘキシオキシ、1,2-ジメチルブトキシ、トリフルオロメトキシなどを含む。

【0020】

用語「アルキルチオ」とは、基 $R-S-$ を意味し、ここで R はアルコキシについて定義す

10

20

30

40

50

る通りである。

【0021】

用語「アルケニル」とは、好ましくは2～20個の炭素原子、より好ましくは2～10個の炭素原子、一層より好ましくは2～6個の炭素原子を有し、且つ1～6個、好ましくは1個の二重結合（ビニル）を有する、分枝または非分枝の不飽和炭化水素基の一価の基を意味する。好ましいアルケニル基は例えば、エテニルまたはビニル（ $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ）、1-プロピレンまたはアリル（ $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ）、イソプロピレン（ $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ ）、ビシクロ[2.2.1]ヘプテンなどを含む。アルケニルが窒素と結合する場合には、該二重結合は窒素に対してアルファ位であり得ない。

【0022】

用語「低級アルケニル」とは、2～6個の炭素原子を有する上で定義するアルケニルを意味する。

【0023】

用語「置換されたアルケニル」とは、1～5個の置換基、好ましくは1～3個の置換基を有する上で定義するアルケニル基を意味し、該置換基はアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロサイクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロサイクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルキルアミノ、ニトロ、 $-\text{SO}-$ アルキル、 $-\text{SO}-$ アリール、 $-\text{SO}-$ ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2-$ アリールおよび $-\text{SO}_2-$ ヘテロアリールからなる群から選ばれる。該定義によって特に制限されない限り、全ての置換基は場合により、更に1～3個の置換基によって置換され得て、ここで該置換基はアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換されたアミノ、シアノおよび $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ （ここで、Rはアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてnは0、1または2である）から選ばれる。

【0024】

用語「アルキニル」とは、好ましくは2～20個の炭素原子、より好ましくは2～10個の炭素原子、一層より好ましくは2～6個の炭素原子を有し、且つ少なくとも1個、好ましくは1～6個のアセチレン（三重結合）不飽和の部位を有する、不飽和炭化水素の一価の基を意味する。好ましいアルキニル基は、エチニル（ $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ）、プロパルギル（または、プロパ-1-イン-3-イル、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ）などを含む。アルキニルが窒素と結合する場合には、該三重結合は該窒素のアルファ位であり得ない。

【0025】

用語「置換アルキニル」とは、1～5個の置換基、好ましくは1～3個の置換基を有する上で定義するアルキニル基を意味し、ここで該置換基はアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロサイクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロサイクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-\text{SO}-$ アルキル、 $-\text{SO}-$ アリール、 $-\text{SO}-$ ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2-$ アルキル、 $-\text{SO}_2-$ アリールおよび $-\text{SO}_2-$ ヘテロアリールからなる群から選ばれる。該定義によって特に制限されない限り、全ての置換基は場合により、更に1～3個の置換基によって置換され得て、ここで該置換基はアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換されたアミノ、シアノおよび $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ （ここで、Rはアルキル、アリールまた

10

20

30

40

50

はヘテロアリールであり、そして n は 0、1 または 2 である) から選ばれる。

【0026】

用語「アミノカルボニル」とは、基 - $C(O)NR_2$ を意味し、ここで各 R は独立して、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロサイクリルであるか、あるいは両方の R 基が一緒になってヘテロ環基 (例えば、モルホリノ) を形成する。該定義によって特に制限されない限り、全ての置換基は場合により 1 ~ 3 個の置換基によって置換され得て、ここで該置換基はアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換されたアミノ、シアノおよび - $S(O)_nR$ (ここで、 R はアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そして n は 0、1 または 2 である) から選ばれる。

10

【0027】

用語「アシルアミノ」とは、基 - $NR_2C(O)R$ を意味し、ここで各 R は独立して、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロサイクリルである。該定義によって特に制限されない限り、全ての置換基は場合により、更に 1 ~ 3 個の置換基によって置換され得て、ここで該置換基はアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換されたアミノ、シアノおよび - $S(O)_nR$ (ここで、 R はアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そして n は 0、1 または 2 である) から選ばれる。

【0028】

用語「アシルオキシ」とは、基 - $O(O)C$ - アルキル、- $O(O)C$ - シクロアルキル、- $O(O)C$ - アリール、- $O(O)C$ - ヘテロアリールおよび - $O(O)C$ - ヘテロサイクリルを意味する。該定義によって特に制限されない限り、全ての置換基は場合により、更に 1 ~ 3 個の置換基によって置換され得て、ここで該置換基はアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換されたアミノ、シアノおよび - $S(O)_nR$ (ここで、 R はアルキル、アリールまたはヘテロアリールであって、 n は 0、1 または 2 である) から選ばれる。

20

【0029】

用語「アリール」とは、単環 (例えば、フェニル)、多環 (例えば、ビフェニル)、または多縮合 (融合) 環 (例えば、ナフチルまたはアントリル) を有する、6 ~ 20 個の炭素原子の芳香族炭素環式基を意味する。好ましいアリールは、フェニル、ナフチルなどを含む。

30

【0030】

アリール置換基についての定義によって特に制限されない限り、それらのアリール基は場合により、1 ~ 5 個の置換基、好ましくは 1 ~ 3 個の置換基で置換され得て、ここで該置換基はアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロサイクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロサイクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、- SO - アルキル、- SO - アリール、- SO - ヘテロアリール、- SO_2 - アルキル、- SO_2 - アリールおよび - SO_2 - ヘテロアリールからなる群から選ばれる。該定義によって特に制限されない限り、全ての置換基は場合により、更に 1 ~ 3 個の置換基によって置換され得て、ここで該置換基はアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換されたアミノ、シアノおよび - $S(O)_nR$ (ここで、 R はアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そして n は 0、1 または 2 である) から選ばれる。

40

【0031】

用語「アリールオキシ」とは、基アリール - O - を意味し、ここで該アリール基は上で定

50

義する通りであり、そしてこのものは例えば上でも定義する場合により置換されたアリール基を含む。用語「アリールチオ」とは、基 $R-S-$ を意味し、ここで R はアリールについて定義する通りである。

【0032】

用語「アミノ」とは、基 $-NH_2$ を意味する。

【0033】

用語「置換されたアミノ」とは、基 $-NRR$ (ここで、両方の R 基が水素でないという条件で、各 R は独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、カルボキシアルキル (例えば、ベンジルオキシカルボニル)、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルからなる群から選ばれる)、または基 $-Y-Z$ (ここで、 Y は場合により置換されたアルキレンであり、そして Z はアルケニル、シクロアルケニルまたはアルキニルである) を意味する。該定義によって特に制限されない限り、全ての置換基は場合により更に、1~3個の置換基によって置換され得て、ここで該置換基はアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換アミノ、シアノ、および $-S(O)_nR$ (ここで、 R はアルキル、アリールまたはヘテロアリールであって、そして n は0、1または2である) から選ばれる。

10

【0034】

用語「カルボキシアルキル」とは、基 $-C(O)O-$ アルキル、 $-C(O)O-$ シクロアルキルを意味し、ここでアルキルおよびシクロアルキルは本明細書中で定義する通りであり、そしてこのものは場合により更に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換アミノ、シアノまたは $-S(O)_nR$ (ここで、 R はアルキル、アリールまたはヘテロアリールであって、そして n は0、1または2である) によって置換され得る。

20

【0035】

用語「シクロアルキル」とは、単環または多縮合環を有する、炭素数が3~20個の環状アルキル基を意味する。該シクロアルキル基は例えば、単環 (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチルなど)、多環構造 (例えば、アダマンチルおよびビシクロ[2.2.1]ヘプタン)、またはアリール基と縮合した環状アルキル基 (例えば、インダン) などを含む。

【0036】

用語「置換されたシクロアルキル」とは、1~5個の置換基、好ましくは1~3個の置換基を有するシクロアルキル基を意味し、ここで該置換基はアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロサイクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロサイクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ アリールおよび $-SO_2-$ ヘテロアリールからなる群から選ばれる。該定義によって特に制限されない限り、全ての置換基は場合により更に1~3個の置換基によって置換され得て、ここで該置換基はアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換アミノ、シアノおよび $-S(O)_nR$ (ここで、 R はアルキル、アリールまたはヘテロアリールであって、そして n は0、1または2である) から選ばれる。

30

40

【0037】

用語「ハロゲン」または「ハロ」とは、フルオロ、ブロモ、クロロおよびヨードを意味する。

【0038】

用語「アシル」とは、基 $-C(O)R$ を意味し、ここで、 R は、水素、場合により置換され

50

たアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたヘテロサイクリル、場合により置換されたアリールおよび場合により置換されたヘテロアリールである。

【0039】

用語「ヘテロアリール」とは、1～15個の炭素原子、並びに少なくとも1つの環内に酸素、窒素および硫黄から選ばれるヘテロ原子を1～4個含有する芳香族基（すなわち、不飽和）を意味する。

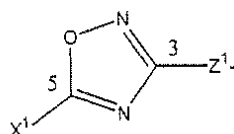
【0040】

ヘテロアリール置換基についての定義によって特に制限されない限り、該ヘテロアリール基は、場合により1～5個の置換基、好ましくは1～3個の置換基で置換され得て、ここで該置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロサイクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロサイクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO₂-アルキル、-SO₂-アリールおよび-SO₂-ヘテロアリールからなる群から選ばれる、該定義によって特に制限されない限り、全ての置換基は場合により更に1～3個の置換基によって置換され得て、ここで該置換基はアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換されたアミノ、シアノおよび-S(O)_nR（ここで、Rはアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてnは0、1または2である）から選ばれる。該ヘテロアリール基は、単環（例えば、ピリジル、フリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル）または多縮合環（例えば、二環性ヘテロアリール基（例えば、インドリジニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニルなど））を有し得る。窒素ヘテロ環およびヘテロアリールとしては例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリンなど、並びにN-アルコキシ-窒素含有のヘテロアリール化合物を含むが、これらに限定されない。

【0041】

用語「ヘテロアリレン」または「ヘテロアリレニル」、上で定義するヘテロアリール基の二価の基を意味する。この用語は、例えば3,5-[1,2,4]オキサジアゾレニル、2,4-[1,3]オキサゾレニル、2,5-[1,3]オキサゾレニル、3,5-イソオキサゾリレニル、3,4-ピラゾレニル、3,5-ピラゾレニルなどの基によって例示される。例えば、式Iの化合物の文脈における3,5-[1,2,4]オキサジアゾレニルは、

【化2】



で表される。

【0042】

ヘテロアリールまたはヘテロアリレンの置換基についての定義によって特に制限されない限り、該ヘテロアリレン基は場合により1～5個の置換基、好ましくは1～3個の置換基

10

20

30

40

50

で置換され得て、ここで該置換基はアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロサイクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロサイクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ アリールおよび $-SO_2-$ ヘテロアリールからなる群から選ばれる。該定義によって特に制限されない限り、全ての置換基は場合により更に、1～3個の置換基によって置換され得て、ここで該置換基はアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換されたアミノ、シアノおよび $-S(O)_nR$ （ここで、 R はアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そして n は0、1または2である）から選ばれる。

10

【0043】

用語「ヘテロアリールオキシ」とは、基ヘテロアリール- O -を意味する。

【0044】

用語「ヘテロサイクリル」とは、単環または多縮合環を有し、該環内に1～40個の炭素原子、並びに1～10個のヘテロ原子、好ましくは1～4個のヘテロ原子（このものは、窒素、硫黄、リンおよび/または酸素から選ばれる）を有する、一価の飽和または部分的な不飽和の基を意味する。

20

【0045】

ヘテロ環の置換基について特に制限されない限り、該ヘテロ環基は場合により1～5個の置換基、好ましくは1～3個の置換基で置換され得て、ここで該置換基はアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロサイクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロサイクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ アリールおよび $-SO_2-$ ヘテロアリールから選ばれる。該定義によって特に制限されない限り、全ての置換基は場合により更に1～3個の置換基によって置換され得て、ここで該置換基はアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換されたアミノ、シアノおよび $-S(O)_nR$ （ここで、 R はアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そして n は0、1または2である）から選ばれる。ヘテロ環基は、単環または多縮合環を有し得る。好ましいヘテロ環としては、テトラヒドロフラン、モルホリン、ピペリジニルなどを含む。

30

【0046】

用語「チオール」とは、基 $-SH$ を意味する。

40

【0047】

用語「置換されたアルキルチオ」とは、基 $-S-$ 置換されたアルキルを意味する。

【0048】

用語「ヘテロアリールチオール」とは、基 $-S-$ ヘテロアリールを意味し、ここで該ヘテロアリール基は上で定義する通りであり、このものは場合により置換されたヘテロアリール基（これもまた上で定義する通りである）を含む。

【0049】

用語「スルホキシド」とは、基 $-S(O)R$ を意味し、ここで、 R はアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。「置換されたスルホキシド」とは、基 $-S(O)R$ を意味し、

50

ここで、Rは置換されたアルキル、置換されたアリールまたは置換されたヘテロアリール（これらは、本明細書中に定義する）である。

【0050】

用語「スルホン」とは、基 - $S(O)_2R$ を意味し、ここで、Rはアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。「置換されたスルホン」とは、基 - $S(O)_2R$ を意味し、ここで、Rは置換されたアルキル、置換されたアリールまたは置換されたヘテロアリール（これらは、本明細書中に定義する）である。

【0051】

用語「ケト」とは、基 - $C(O)$ を意味する。用語「チオカルボニル」とは、基 $C(S)-$ を意味する。用語「カルボキシ」とは、基 - $C(O)-OH$ を意味する。

10

【0052】

「場合の」または「場合により」とは、あとに記載する事象または状況が生じても生じなくてもよいこと、および該記載は該事象または状況が生じる場合とそのようなことが生じない場合とを含むことを意味する。

【0053】

用語「式Iの化合物」とは、開示する本発明の化合物、並びに該化合物の医薬的に許容し得る塩、医薬的に許容し得るエステルおよびプロドラッグを包含すると意図する。

【0054】

用語「治療学的に有効な量」とは、それらの処置の必要な哺乳動物に投与する場合に、以下で定義する処置を有効とするのに十分である式Iの化合物の量を意味する。該治療学的に有効な量は、処置する被験者および疾患状態、該被験者の体重および年齢、該疾患の激しさ、投与の様式などによって変わり、このことは当該分野の当業者によって容易に決定することができる。

20

【0055】

用語「処置」または「処置するための」とは、哺乳動物における疾患のいずれかの処置を意味し、このものは例えば、以下のものを含む：

(i) 該疾患を予防すること、すなわち、該疾患の臨床的な症状が発生しないようにすること；

(ii) 該疾患を抑制すること、すなわち、臨床的な症状の発生を抑止すること；および/または

30

(iii) 該疾患を軽減すること、すなわち、臨床的な症状の後退を引き起こすこと。

【0056】

多くの場合に、本発明の化合物は、アミノ基および/カルボキシ基またはそれらに類似する基の存在によって、酸および/または塩基の塩を形成することができる。用語「医薬的に許容し得る塩」とは、式Iの化合物の生物学的な有効性および性質を保持し、そしてそのものは生物学的にまたはそれ以外には望ましくない塩を意味する。医薬的に許容し得る塩基付加塩は、無機および有機の塩基から製造することができる。無機塩基から誘導される塩は例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウムおよびマグネシウム塩を含む。有機塩基から誘導される塩は例えば、1級、2級および3級のアミン（例えば、アルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、置換されたアルキルアミン、ジ(置換されたアルキル)アミン、トリ(置換されたアルキル)アミン、アルケニルアミン、ジアルケニルアミン、トリアルケニルアミン、置換されたアルケニルアミン、ジ(置換アルケニル)アミン、トリ(置換されたアルケニル)アミン、シクロアルキルアミン、ジ(シクロアルキル)アミン、トリ(シクロアルキル)アミン、置換されたシクロアルキルアミン、ジ置換シクロアルキルアミン、トリ置換シクロアルキルアミン、シクロアルケニルアミン、ジ(シクロアルケニル)アミン、トリ(シクロアルケニル)アミン、置換されたシクロアルケニルアミン、ジ置換シクロアルケニルアミン、トリ置換シクロアルケニルアミン、アリールアミン、ジアリールアミン、トリアリールアミン、ヘテロアリールアミン、ジヘテロアリールアミン、トリヘテロアリールアミン、ヘテロ環状アミン、ジヘテロ環状アミン、トリヘテロ環状アミン、混合型ジ-およびトリ-アミン（ここで、該アミン上の少な

40

50

くとも2つの置換基は異なり、そしてこのものはアルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、シクロアルケニル、置換されたシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環などからなる群から選ばれる))の塩を含むが、これらに限定されない。該2または3個の置換基がアミノ窒素と一緒にあってヘテロ環基またはヘテロアリール基を形成するアミンもまた、含む。

【0057】

適当なアミンの具体的な例は例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリ(イソプロピル)アミン、トリ(n-プロピル)アミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、トロメタミン(tromethamine)、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカリン、ヒドラブラミン(hydrabamine)、クロリン、ペタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、N-アルキルグルカミン、テオブロミン(theobromine)、プリン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、N-エチルピペリジンなどを含む。

10

【0058】

医薬的に許容し得る酸付加塩は、無機および有機の酸から製造することができる。無機酸から誘導される塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの塩を含む。有機酸から誘導される塩としては、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルピン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などを含む。

20

【0059】

本明細書で使用する「医薬的に許容し得る担体」とは、いずれかのおよび全ての溶媒、分散媒質、コーティング剤、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などを含む。医薬的に活性な物質のためのそれらの媒質および剤の使用は、当該分野においてよく知られる。いずれかの通常の媒質または剤が活性成分と不適合である場合を除いて、治療学的な組成物中でのその使用を企図する。補助的な活性成分もまた、該組成物中に含有することができる。

【0060】

「脂肪酸酸化インヒビター」とは、脂肪酸の酸化からのATP産生を抑制し、そしてその結果グルコースおよび乳酸の酸化からのATP産生を刺激する化合物を意味する。心臓では、ほとんどのATP産生は、脂肪酸酸の代謝によって獲得する。グルコースおよび乳酸の代謝により、ATPのより低い比率を与える。しかしながら、脂肪酸からのATPの発生は、グルコースおよび乳酸の酸化からのATPの発生よりも、酸素消費の点で効率が劣る。従って、脂肪酸酸化インヒビターの使用により、消費される酸素の1分子当たりより多くのエネルギー産生が生じ、そのことにより、より効率よく心臓にエネルギーを与えることができる。従って、脂肪酸酸化インヒビターは、酸素レベルが減少する虚血性環境を処置するのに特に有用である。

30

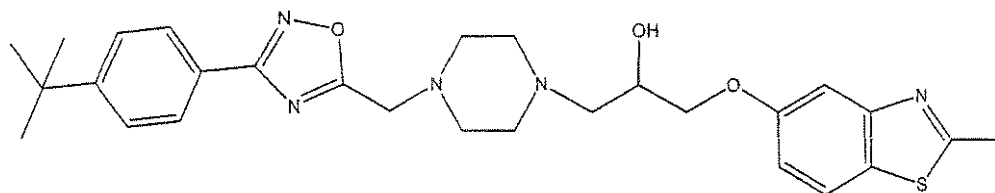
【0061】

(命名法)

40

本発明の化合物の命名およびナンバリングは、式I(該式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は水素であり、Tは酸素であり、 X^1 は4-t-ブチルフェニルであり、 X^2 は2-メチルベンゾチアゾール-5-イルであり、Yは1,2,4-オキサジアゾールであり、そして Z^1 および Z^2 はメチレンである)の代表的な化合物

【化3】



を用いて例示し、このものは

3 - [4 - ({ [4 - (t e r t - ブチル) フェニル] (1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) } メチル) ピペラジニル] - 1 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルオキシ) プロパン - 2 - オール 10

と命名する。

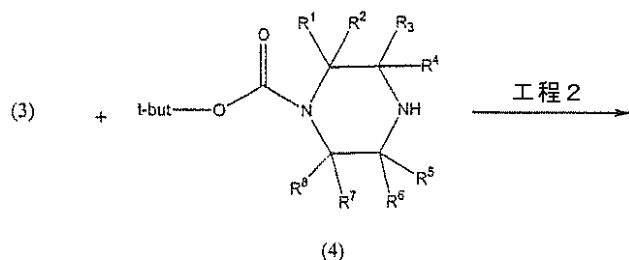
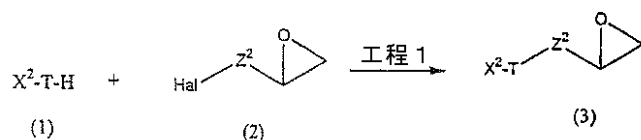
【 0 0 6 2 】

式 1 の化合物の製造

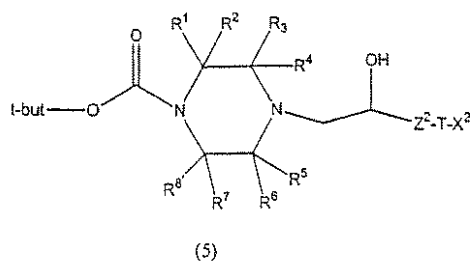
式 I の化合物の 1 製造法を、反応式 I に示す。

【 化 4 】

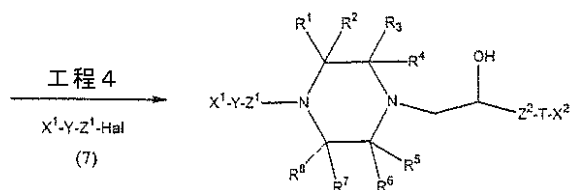
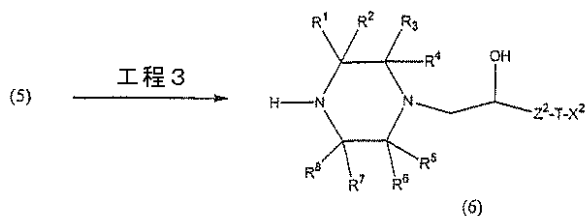
反応式 I



10



20



30

式 I

式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 T 、 X^1 、 X^2 、 Y 、 Z^1 および Z^2 は、発明の概要において定義する通りであり、そして Hal はハロゲンであり、そして t-but は tert -ブチルである。

40

【0063】

出発物質

式(1)、(2)および(4)の化合物は、商業的に入手可能であったりまたは当該分野の当業者にとってよく知られる通常の方法によって製造することができる。

【0064】

例えば、式(4)（式中、 R^1 および R^5 は一緒になって、架橋メチレン基である）の化合物の前駆体、すなわち

【化5】



は、商業的に入手可能な[(1S, 4S) - (+) - 2, 5 - ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン]であるか、またはJ. Org. Chem., 1990, 55, 1684-7に開示された製法によって製造することができる。同様に、式(4)(式中、R¹およびR⁵は一緒になって架橋エチレン基である)の化合物についての前駆体、および式(4)(式中、R¹およびR⁷は一緒になって架橋エチレン基である)の化合物についての前駆体は、J. Med. Chem., 1974, 17, 481-7中に知られる公知の製法によって製造することができる。式(4)(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は水素であり、そしてR⁸は-C(O)NH₂である)の化合物についての前駆体は、ピペラジン-2-カルボキサミド(このものは商業的に入手可能な化合物である)から製造する。

【0065】

工程1 - 式(3)の製造

式(3)の化合物は、式(1)の化合物の反応によって、例えば5-ヒドロキシ-2-メチルベンゾチアゾールと式(2)のエポキシドとの反応によって、通常製造する。通常、該2つの化合物を不活性な溶媒、好ましくはケトン(例えば、アセトン)および三級有機塩基または無機塩基(炭酸カリウムが好ましい)中で、およそ還流の温度で約8~48時間(終夜が好ましい)混合する。該反応が実質的に完結後に、式(3)の生成物を、通常の方法、例えばろ過、減圧下での溶媒の除去、続くシリカゲル上での該残渣のクロマトグラフィー精製によって単離する。別法として、ろ過後に、該生成物を該る液から結晶化することができる。

【0066】

工程2 - 式(5)の製造

次いで、式(3)の化合物を、式(4)の保護したピペラジンと反応させる。通常、該2つの化合物を不活性な溶媒(ハロゲン化溶媒、例えばジクロロメタンが好ましい)中で、場合により触媒(例えば、イッテルビウム(III)トリフルオロメタンスルホネート)の存在下で混合する。触媒の存在下で、該反応を約0~30、好ましくはおよそ室温で、約8~48時間、好ましくは終夜行なう。触媒の非存在下では、該混合物をトリエチルアミンの存在下でエタノール中、同様な期間、還流する。該反応が実質的に完結後に、式(5)の生成物を、通常の方法、例えば減圧下での該溶媒の除去、続く該残渣のシリカゲル上でのクロマトグラフィー精製によって単離する。

【0067】

工程3 - 式(6)の製造

次いで、式(5)の化合物を、t-ブチルエステルを加水分解することによって脱保護する。通常、式(5)の化合物を、不活性な溶媒(ハロゲン化溶媒、例えばジクロロメタンが好ましい)および強酸(例えば、トリフルオロ酢酸)の混合物中に溶解する。該反応を、約0~30、好ましくは室温で、約8~48時間、好ましくは終夜行なう。該反応が実質的に完結後に、式(6)の生成物を通常の方法、例えば塩基を加えることによって過剰の酸を除去し、そして減圧下で該溶媒を除去することによって、単離する。

【0068】

工程4 - 式Iの化合物の製造

次いで、式(6)の化合物を式(7)(X¹-Y-Z¹-Hal)の化合物(例えば、3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-5-クロロメチル-1,2,4-オキサジアゾールと反応させる。通常、該2つの化合物を不活性な溶媒中、好ましくはプロトン性溶媒(例えば、エタノール)中で、無機または第3級の有機塩基(トリエチルアミンが好ましい)の存在下、混合する。該反応は約30~100、好ましくはおよそ還流下で約8~48時間、好ましくは終夜行なう。該反応が実質的に完結後に、式Iの生成物を通常の方法、

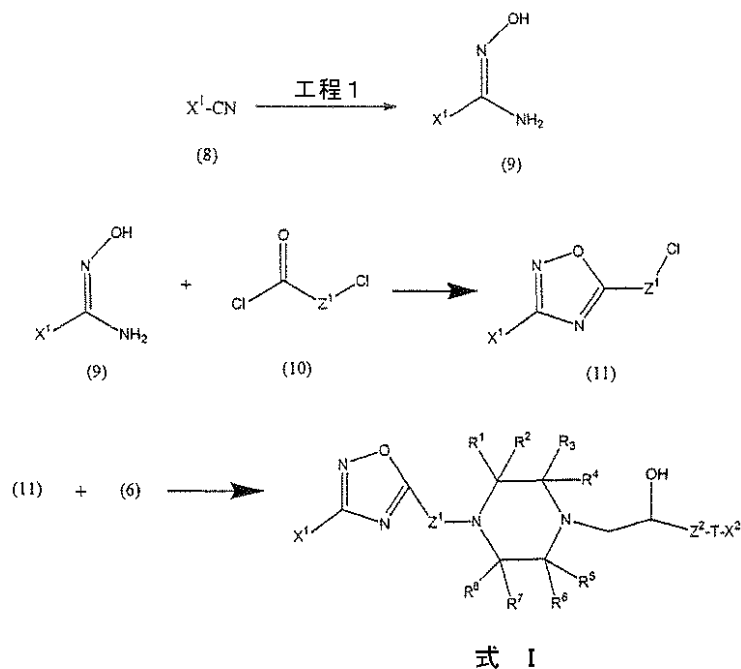
例えば該溶媒を減圧下で除去し、続いてクロマトグラフィー精製を行なうことによって、単離する。

【 0 0 6 9 】

式 I (式中、Y は 1, 2, 4 - オキサジアゾールである) の化合物の誘導体の別製造法を、反応式 I I に示す。

【 化 6 】

反応式 I I



【 0 0 7 0 】

式 (9) の化合物は、公知の反応によって、式 X^1-CN のニトリルとヒドロキシルアミン塩酸塩とをエタノール中、第 3 級塩基、好ましくはトリエチルアミンの存在下、約 0 で反応させることによって製造する。

30

【 0 0 7 1 】

式 (9) の化合物を、式 (10) のクロロアルカノイルクロリド (例えば、クロロアセチルクロリド) と、不活性な溶媒 (例えば、ジクロロメタン) 中、約 - 10 ~ - 30 で反応させ、続いて約 85 で反応させることによって、式 (I I) の化合物を得る。

【 0 0 7 2 】

次いで、式 (I I) の化合物を式 (6) の化合物と、反応式 I に示す方法と同じ方法で反応させる。別法として、式 (I I) の化合物を、ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルと反応させ、このものを次いで通常の方法 (酸性条件) によって脱保護することができる。次いで、その結果得られる化合物を反応式 I に示す通り、式 (3) のエポキシドと反応させて式 I の化合物を得る。

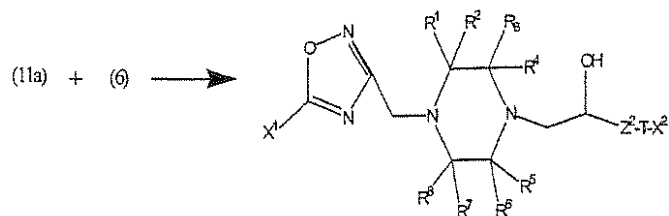
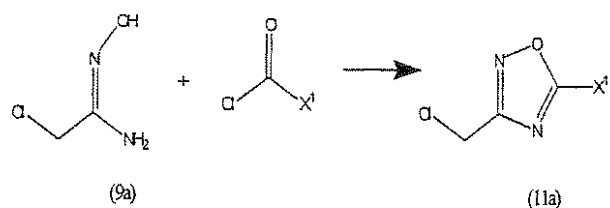
40

【 0 0 7 3 】

このことにより、3 - 置換 [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イルはピペラジンと結合している式 I の化合物を得る。相当する 5 - 置換 - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル誘導体を製造するために、式 (9 a) の化合物を酸クロリド誘導体 $X^1-C(O)Cl$ と反応させて、式 (11 a) の [1, 2, 4] オキサジアゾールの 3 - クロロメチル誘導体を得て、次いでこのものを反応式 I I I に示す通り式 (6) の化合物と反応させて、式 I (式中、Y は 5 - 置換 [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イルである) の化合物を得る。

【 化 7 】

反応式 III



10

【0074】

該式(9a)のクロロメチル化合物を、公知の方法によって、クロロアセトニトリルをヒドロキシルアミン塩酸塩と水性条件下、塩基(炭酸ナトリウムが好ましい)の存在下で約20℃で反応させることによって、製造する。

20

【0075】

その結果得られる式(9a)の2-クロロアセトキサミドオキシムを式X¹C(O)Clの酸クロリドと、塩基(障害のある第3級塩基が好ましい)の存在下、不活性な溶媒(例えば、トルエン)中、室温で終夜反応させる。該生成物を単離し、そして約80~120℃で約2~3日間加熱する。該反応が実質的に完結後に、式(11a)の生成物を通常の方法によって単離する。

【0076】

次いで、式(11a)の化合物を、上記の通り製造する式(6)の化合物と反応させる。通常、該2つの化合物を不活性な溶媒、好ましくはプロトン性溶媒(例えば、エタノール)中、無機または第3級有機の塩基(トリエチルアミンが好ましい)の存在下で混合する。該反応は、約30~100℃、好ましくはおよそ還流下で、約24~72時間、好ましくは約48時間行なう。該反応が実質的に完結後に、式Iの生成物を通常の方法によって、例えば該溶媒を減圧下で除去し、続いてクロマトグラフィー精製を行なうことによって単離する。

30

【0077】

別法として、式(11a)の化合物を、ピペラジンカルボン酸tert-ブチルと反応させ、次いでこのものを通常の方法(酸条件)によって脱保護する。次いで、その結果得られた化合物を、反応式Iに示す通り式(3)のエポキシドと反応させて、式Iの化合物を得る。

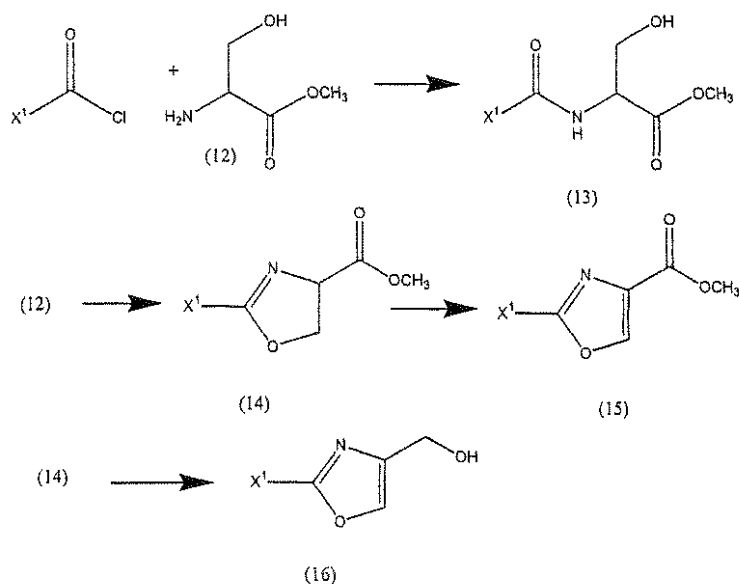
40

【0078】

わずかに異なる反応の順序を用いて、反応式IVに示す通り、式I(式中、Yは場合により置換されたオキサゾールである)の化合物を製造する。

【化8】

反応式 I V



10

20

【 0 0 7 9 】

工程 1

式 X¹ C (O) C 1 の化合物を、商業的に入手可能な 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシプロパン酸メチル (1 2) と反応させる。通常、該 2 つの化合物を不活性な溶媒 (例えば、ジクロロメタン) 中、無機または第 3 級有機の塩基 (トリエチルアミンが好ましい) の存在下で混合する。該反応は、最初に約 0 で約 5 分間、次いで室温で約 3 0 分間行なう。該反応が実質的に完結後に、式 (1 3) の生成物を通常の方法によって、例えば該溶媒を減圧下で除去し、続いてクロマトグラフィー精製を行なうことによって単離する。

【 0 0 8 0 】

工程 2

次いで、式 (1 3) の化合物を、アゾニカルボン酸ジイソプロピル等と、トリフェニルホスフィンの存在下で反応させることによって環化して、式 (1 4) の 4 - カルボメトキシ - 1 , 3 - オキサゾリンを得る。該反応を不活性な溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン) 中、およそ室温で 1 ~ 5 日間行なう。該反応が実質的に完結後に、式 (1 4) の生成物を通常の方法によって、例えば該溶媒を減圧下で除去し、続いてクロマトグラフィー精製を行なうことによって単離する。

30

【 0 0 8 1 】

工程 3

次いで、式 (1 4) のオキサゾリンを、2,3 - ジクロロ - 5,6 - ジシアノ - 1,4 - ベンゾキノンと不活性な溶媒 (例えば、トルエン) 中、およそ還流下で 1 ~ 2 日間反応させることによって、式 (1 5) の 4 - カルボキシメチル - 1,3 - オキサゾール誘導体に変換する。該反応が実質的に完結後に、式 (1 5) の生成物を通常の方法、例えば該溶媒を減圧下で除去し、続いてクロマトグラフィー精製を行なうことによって単離する。

40

【 0 0 8 2 】

工程 4

次いで、式 (1 5) の化合物のカルボキシメトキシ基を、通常の方法によってヒドロキシメチル基に還元して、式 (1 6) の化合物を得る。例えば、エーテル性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン) 中、約 0 で水素化アルミニウムリチウムを用いて還元することによって行なう。該反応が実質的に完結後に、式 (1 6) の生成物を通常の方法、例えば過剰量の還元剤を水を用いてクエンチし、不活性な溶媒 (例えば、酢酸エチル) を用いて抽出

50

し、該溶媒を減圧下で除去し、続いてクロマトグラフィー精製を行なうことによって単離する。

【0083】

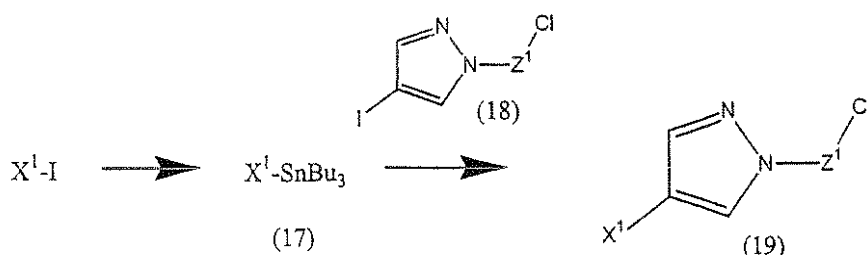
その結果得られた式(16)のヒドロキシメチル化合物を、例えばクロリドに通常の方法によって変換することによって、または好ましくはスルホニルクロリドと反応させることによって(例えば、メタンスルホニルクロリドと反応させることによってメシレートを得る)、ヒドロキシ基を脱離基に変換することができる試薬と反応させる。次いで、該メシレートを、反応式Iに示す方法と同様な方法で式(6)の化合物と反応させて、式I(式中、Yは場合により置換されたオキサゾールである)の化合物を得る。

【0084】

異なる反応順序を用いて、反応式Vに示す通り、式(8)(式中、Yは場合により置換されたピラゾールである)の化合物を製造する。

【化9】

反応式 V



【0085】

工程 1

式 X^1-I の商業的に入手可能なヨード化合物を、n-ブチルリチウムと温度が約 -50 ~ -80 の間で不活性な溶媒(例えば、ジエチルエーテル)中、約1時間反応させる。その結果得られるアニオンに、トリn-ブチルスタナンを加え、そして約1時間後に、該混合物を室温まで昇温させる。該反応が実質的に完結後に、式(17)の生成物を通常の方法によって、例えば、過剰量の還元剤を塩化アンモニウム/水を用いてクエンチし、不活性な溶媒(例えば、エーテル)を用いて抽出し、そして該溶媒を減圧下で除去することによって単離する。

【0086】

工程 2

次いで、該式(17)のスズ誘導体を、式(18)の場合により置換されたピラゾール誘導体と混合する。これらの化合物は、商業的に入手可能であったりまたは当該分野でよく知られる方法によって製造することができる。該反応は不活性な溶媒(例えば、アセトニトリル)中、トリフェニルアルシン、ヨウ化銅およびPd-炭素の存在下で、温度が約60 ~ 100 で約1 ~ 3日間行なう。該反応が実質的に完結後に、式(19)の生成物を通常の方法によって、例えば、過剰量の還元剤を塩化アンモニウム/水を用いてクエンチし、不活性な溶媒(例えば、エーテル)を用いて抽出し、そして該溶媒を減圧下で除去し、そして該残渣のクロマトグラフィー精製を行なうことによって単離する。

【0087】

式(7)(式中、Yは場合により置換されたイソオキサゾールである)の化合物を、反応式VIに示す通り製造する。

【化10】

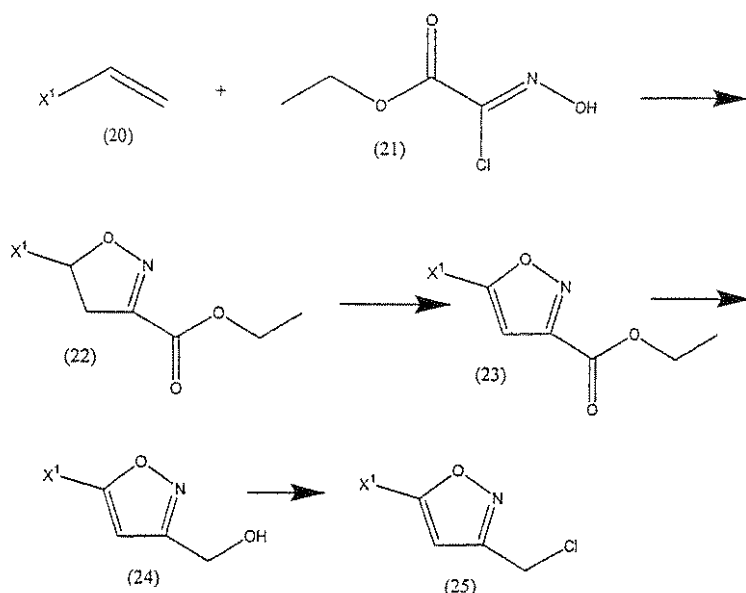
10

20

30

40

反応式 V I



10

20

【 0 0 8 8 】

工程 1

式 (2 0) のビニル誘導体を、2 - クロロ - 2 - (ヒドロキシアミノ)アセテートエチル (2 1) と、不活性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン) 中、第 3 級塩基 (例えば、トリエチルアミン) の存在下、約 3 0 分間 ~ 4 時間反応させる。該反応が実質的に完結後に、式 (2 2) の生成物を通常の方法によって単離する。

【 0 0 8 9 】

工程 2

次いで、式 (2 2) の化合物を、2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - 1, 4 - ベンゾキノンと、不活性溶媒 (例えば、トルエン) 中、およそ還流下で 1 ~ 2 日間反応させることによって、式 (2 3) の 4 - カルボキシエチル - 1, 2 - オキサゾール誘導体に変換する。該反応が実質的に完結後に、式 (2 3) の生成物を通常の方法によって、例えば該溶媒の減圧下での除去、続くクロマトグラフィー精製によって単離する。

30

【 0 0 9 0 】

工程 3

次いで、式 (2 3) の化合物のカルボキシエチル基を通常の方法によってヒドロキシメチル基に還元して、式 (2 4) の化合物を得る。例えば、水素化ホウ素ナトリウムを不活性溶媒 (例えば、エタノール) 中、約 0 ° で約 2 ~ 8 時間還元することによる。該反応が実質的に完結後に、式 (2 4) の生成物を通常の方法によって、例えば過剰量の還元剤を水でクエンチし、不活性溶媒 (例えば、酢酸エチル) を用いて抽出し、該溶媒を減圧下で除去し、続いてクロマトグラフィー精製によって単離する。

40

【 0 0 9 1 】

工程 4

次いで、式 (2 4) の化合物のヒドロキシメチル基を、通常の方法 (例えば、塩化チオニル) によってクロロメチル基に変換して、式 (2 5) の化合物を得る。該反応を不活性溶媒 (例えば、ジクロロメタン) 中、約 0 ° で約 5 分間、続いて室温で終夜攪拌することによって行なう。該反応が実質的に完結後に、式 (2 5) の生成物を、通常の方法によって、例えば該溶媒の減圧下での除去によって単離する。

【 0 0 9 2 】

次いで、式 (2 5) の化合物を、反応式 I に示す方法と同様な方法で式 (6) のピペラジ

50

ン誘導体と反応させて、式 I (式中、Y は場合により置換されたイソオキサゾールである) の化合物を得る。

【0093】

一般的な有用性

式 I の化合物は、脂肪酸酸化インヒビターの投与にตอบสนองすることが知られる病気の処置に有効であり、該病気としては、外傷が原因の損傷からの骨格筋の保護、間欠性は行、ショックおよび循環器疾患（これは、心房不整脈、心室性不整脈、プリンツメタル（異型）アングナ、安定型アングナ、虚血、再かん流損傷（心臓、腎臓、肝臓、および脳における）、運動誘発性アングナ、うっ血性心不全、および心筋梗塞を含む）を含む。脂肪酸酸化インヒビターは、糖尿病患者におけるグルコースレベルを改善し、その結果糖尿病を処置する新規な方法を提供し、そして特に糖尿病患者におけるアングナの有効な処置を提供することが最近分かった。脂肪酸酸化インヒビターはまた、哺乳動物における血漿中 HDL レベルを上昇させ、且つ LDL レベルを低下させて、その結果冠動脈疾患を処置する方法を提供することも分かった。式 I の化合物はまた、移植において使用するドナー組織および臓器を保存するために使用得ることができ、そしてこのものは血栓溶解薬、抗凝固薬および他の薬物と一緒に同時投与することができる。

10

【0094】

試験

活性試験は、上で引用する特許や特許出願、および以下の実施例に記載されている通りに、並びに当該分野の当業者にとって明らかな方法によって行なう。

20

【0095】

医薬組成物

式 I の化合物は通常、医薬組成物の形態で投与する。従って、本発明は活性成分として式 I の化合物またはその医薬的に許容し得る塩もしくはエステル、および 1 つ以上の医薬的に許容し得る賦形剤、担体（これは、不活性な固体希釈剤および賦形剤を含む）、希釈剤（これは、滅菌な水溶液および様々な有機溶媒を含む）、浸透増強剤、可溶化剤およびアジュバントを含む、医薬組成物を提供する。式 I の化合物は、単独でまたは他の治療学的な薬物と組み合わせて投与することができる。それら組成物は、医薬分野においてよく知られる方法で製造する（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mac e Publishing Co., Philadelphia, PA 17th Ed. (1985)、および「Modern Pharmaceutics」, Marcel Dekker, Inc. 3版 (G.S. Banker & C.T. Rhodes編) を参照)。

30

【0096】

投与

式 I の化合物は、例えば引用によって包含する特許および特許出願に記載されているのと同様な有用性を有する薬物の許容される投与様式のいずれかによって、1 回投与または複数回投与のいずれかで投与することができる。該投与は、直腸、頬側、鼻腔内、動脈内注射による経皮、静脈内、腹腔内、非経口、筋肉内、皮下、経口、局所（吸入剤として、または浸透性デバイスもしくは被覆デバイス（例えば、動脈挿入したシリンドリカルな高分子などのステント）による）の経路を含む。

【0097】

1 投与様式は、非経口、特に注射によるものである。本発明の新規な組成物を注射による投与のために包含することができ、このものとしては、ゴマ油、コーン油、綿実油もしくはピーナッツ油、およびエリキシル剤、マンニトール、デキストロースを有する水性もしくは油性の懸濁液もしくは乳液、または滅菌水溶液、並びに同様な医薬ビヒクルを含む。生理食塩水の水溶液はまた通常注射に使用されるが、本発明においてはあまり好ましくはない。エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール液など（および、それらの適当な混合物）、シクロデキストリン誘導体、および植物性油をまた使用することができる。適当な流動性は、例えばコーティング剤（例えば、レシチン）を使用することによって、分散の場合には必要とされる粒子サイズを保持することによって、および界面活性剤を使用することによって、保持することができる。微生物の作用か

40

50

らの防止は、様々な抗菌剤および抗真菌剤（例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサル(thimerosal)など）によって行なうことができる。

【0098】

滅菌性の注射可能な液剤は、適当な溶媒中で、上に列挙する様々な他の活性成分と一緒に式Ⅰの化合物を含有することによって、および必要に応じて、続いて滅菌ろ過することによって、製造する。通常、分散剤は、塩基性分散媒質およびそれらの上で列挙するものからの必要とされる他の成分を含む滅菌ビヒクル中に、様々な滅菌した活性成分を含有することによって製造する。滅菌性の注射可能な液剤の製造のための滅菌散剤の場合には、好ましい製造法は真空乾燥法および凍結乾燥法であり、これらはその予め滅菌ろ過した溶液から、該活性成分の粉末に加えていずれかの別の所望する成分を与える。

10

【0099】

式Ⅰの化合物は、例えば本発明の開示に照らして当該分野の当業者によって知られる方法を用いて、分散によってステント中に浸透させたり、または例えばゲル形態などのステント中にコーティングすることができる。

【0100】

経口投与は、式Ⅰの化合物の投与のための別経路である。投与は、カプセル剤または腸溶錠などによることができる。式Ⅰの化合物の少なくとも1つを含む医薬組成物を製造する際には、該活性成分は通常、賦形剤によって希釈したりおよび/または例えばカプセル剤、サッシェ、紙剤もしくは他の容器の形態をとることができる担体中に取り込む。賦形剤が希釈剤として機能する場合には、そのものは固体、半固体、または液体物質（上記）の形態であり得て、このものはビヒクル、担体または活性成分のための媒質として機能する。従って、該組成物は、錠剤、丸剤、散剤、トローチ剤、サッシェ、カシエ剤、エリキシル剤、懸濁剤、液剤、シロップ剤、エアロゾル剤（固体としてまたは液体媒質中で）、例えば活性化合物の10重量%までを含有する軟膏、軟カプセル剤および硬カプセル剤、滅菌注射可能な液剤、並びに滅菌パッケージ散剤の形態をとり得る。

20

【0101】

適当な賦形剤の例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギン酸、トラガカント、ゼラチン、経皮酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップ、およびメチルセルロースを含む。該製剤は加えて、滑沢剤（例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよび鉱油）；湿潤剤；乳化剤および懸濁化剤；保存剤（例えば、メチル安息香酸およびプロピルヒドロキシ安息香酸）；甘味剤；および、芳香剤を含む。

30

【0102】

本発明の組成物は、当該分野において知られる方法を用いることによって、患者に投与後に、活性成分の速効性で、持続性または遅延性の放出を与えるために、製剤化することができる。経口投与のための徐放性の薬物運搬システムとしては、高分子被覆貯蔵または薬物-高分子マトリックス製剤を含有する浸透圧ポンプシステムおよび溶解(dissolutional)システムを含む。徐放性のシステムの例としては、米国特許第3,845,770号、第4,326,525号、第4,902,514号および第5,616,345号において示されている。本発明の方法における使用のための別製剤は、経皮運搬デバイス（「パッチ」）を使用する。該経皮パッチを用いて、徐放量で本発明の化合物の連続的なまたは非連続的な注入を得ることができる。医薬薬物の運搬のための経皮パッチの構築および使用は、当該分野においてよく知られる。例えば、米国特許第5,023,252号、第4,992,445号および第5,001,139号を参照。該パッチは、医薬薬物の連続的な、拍動性のまたはオンデマンドの運搬のために構築することができる。

40

【0103】

該組成物は、単位用量形態に製剤化することが好ましい。用語「単位用量形態」とは、ヒト被験者および他の動物にとって1回用量として適当な物理的に別個の単位を意味し、ここで各単位は、適当な医薬賦形剤（例えば、錠剤、カプセル剤、アンプル）と組み合わせ

50

て、所望する治療学的な効果を得るように算出した、予め決めた量の活性物質を含有する。式Ⅰの化合物は、広い用量範囲において有効であり、そしてこのものは通常、医薬的に有効な量で投与する。経口投与の場合には、各用量単位は式Ⅰの化合物の1 mg ~ 2 gを含むことが好ましく、そして非経口投与の場合には、式Ⅰの化合物の0.1 ~ 700 mgを含むことが好ましい。しかしながら、実際に投与される式Ⅰの化合物の量は、関連する環境（これは、処置する病気、投与の選択経路、投与する実際の化合物およびその相対的な活性(relative activity)、個体患者の年齢、体重および反応、該患者の症状の激しさなどを含む）に照らして、医師によって決められると理解されるであろう。

【0104】

固体組成物（例えば、錠剤）を製造する場合には、実際の活性成分は医薬賦形剤と一緒に混合して、本発明の化合物の均一な混合物を含有する固体の予備処方(preformulation)組成物を得る。これらの予備処方組成物を均一であると呼ぶ場合には、それは、該活性成分が該組成物中に均一分散されて、その結果該組成物が等しく有効な単位用量形態（例えば、錠剤、丸剤およびカプセル剤）に容易に細分化することができることを、意味する。

10

【0105】

本発明の錠剤または丸剤は被膜したり、またはそれ以外には、長時間作用の利点を与える剤形を供するためにまたは胃の酸性条件から防止するために、成型することができる。例えば、該錠剤または丸剤は、内部投与成分または外部投与成分を含むことができ、該後者は前者のエンベロープの形態である。該2つの成分は、胃中での分解に抵抗したり、また該内部成分が無傷で十二指腸を通過したりもしくは放出を遅延させるように機能する、腸溶層によって隔離することができる。様々な物質を、それらの腸溶の層またはコーティング剤のために使用することができ、該物質としては多数の高分子の酸、並びに例えばセラック、セチルアルコールおよびセルロースアセテートなどの物質との高分子酸の混合物を含む。

20

【0106】

吸入またはガス注入のための組成物は、医薬的に許容し得る水性もしくは有機溶媒、またはそれらの混合物中の溶液および懸濁液、並びに粉末を含む。該液体および固体の組成物は、上記の適当な医薬的に許容し得る賦形剤を含み得る。該組成物は、局所または全身の効果のための経口呼吸または鼻腔呼吸によって投与することが好ましい。医薬的に許容し得る溶媒中の組成物は不活性ガスの使用によって噴霧することができることが、好ましい。噴霧溶液は噴霧デバイスから直接的に吸入することができ、または噴霧デバイスをフェイスマスク Tent もしくは間欠的な加圧呼吸機と連結することができる。溶液、懸濁液または粉末の組成物を、好ましくは適当な方法で該製剤を運搬するデバイスから経口または鼻腔的に投与することができる。

30

【0107】

以下の実施例を、本発明の好ましい実施態様を実証するために含める。以下の実施例に開示する方法は本発明の実施において十分に機能すると本発明者によって発見された方法であり、そして従ってこのものはその実施のための好ましい方法を構築すると考えることができることは、当該分野の当業者によって認められるべきである。しかしながら、当該分野の当業者は、本発明の開示に照らして、開示されている具体的な実施態様において多数の変化を行なうことができ、そして更に本発明の精神および範囲を逸脱することなく、同じかまたは似た結果を得ることができることを、認めるべきである。

40

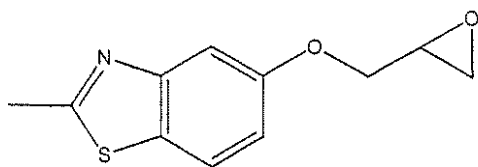
【0108】

実施例 1

式(3)の化合物の製造

A. 式(3)（式中、Tは酸素であり、X²は2-メチルベンゾチアゾール-5-イルであり、そしてZ²はメチレンである）の化合物の製造

【化11】



2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - オール、式 (1) の化合物 (6 . 0 g、36 mmol)、(S) - (+) - エピクロロヒドリン、式 (2) の化合物 (20 mL、182 mmol) および炭酸カリウム (20 g、144 mmol) のアセトン (100 mL) 混合物を加熱還流して、そして終夜撹拌した。該溶液を冷却し、そしてセライト 512 を通してろ過した。該ろ液を蒸発 (真空下) させて油状物を得た。該油状物をシリカゲルクロマトグラフィー精製 (20 % 酢酸エチル / ヘキサンを用いて溶出) を行なって、白色固体の 2 - メチル - 5 - (S) - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) ベンゾチアゾール (6 . 2 g、28 mmol) を得た。

【 0 1 0 9 】

B . 式 (3) (式中、T は酸素であり、 X^2 は 2 - フェニル - ベンゾオキサゾール - 5 - イルであり、そして Z^2 はメチレンである) の化合物の製造

同様に、上記の 1 A の方法 (2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - オールを 2 - フェニルベンゾオキサゾール - 5 - オールに置き換えることを除いて) に従って、式 (3) (式中、 X^2 は 2 - フェニルベンゾオキサゾール - 5 - イルであり、T は酸素であり、そして Z^2 はメチレンである) の化合物、すなわち 2 - フェニル - 5 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) ベンゾオキサゾールを、製造した。

【 0 1 1 0 】

同様に、以下の式 (3) の化合物：

2 - メトキシ - 1 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) ベンゼン；および
2 - フルオロ - 1 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) ベンゼン
を製造した。

【 0 1 1 1 】

C . T、 X^2 および Z^2 を変えた式 (3) の化合物の製造

同様に、上記の 1 A の製法 (場合により、2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - オールを式 (I) の他の化合物に置き換え、および場合により (S) - (+) - エピクロロヒドリンを他の適当に置換された式 (2) の化合物に置き換えることを除いて) に従って、以下の式 (3) の化合物：

2 - メチル - 5 (R) - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) ベンゾチアゾール；
2 - メチル - 5 (RS) - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) ベンゾチアゾール；
2 - メトキシ - 1 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) ベンゼン；
2 - クロロ - 1 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) ベンゼン；
2 - メチル - 5 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) ベンゾチアゾール；
2 - フルオロ - 1 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) ベンゼン；
4 - メトキシ - 1 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) ベンゼン；
8 - フルオロ - 1 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) ナフタレン；
1 - フルオロ - 2 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) ナフタレン；
2 - エチル - 4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) チアゾール；
4 - メチル - 2 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) イミダゾール；
2 - メチル - 5 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) ベンゾイミダゾール；および
2 - フェニル - 5 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) ベンゾイミダゾール
を製造した。

【 0 1 1 2 】

D . T、 X^2 および Z^2 を変えた式 (3) の化合物の製造

同様に、上記の 1 A の製法 (場合により 2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - オールを式 (50

1) の他の化合物に置き換え、および場合により (S) - (+) - エピクロロヒドリンを他の適当に置換された式 (2) の化合物に置き換えることを除いて) に従って、式 (3) の他の化合物を製造する。

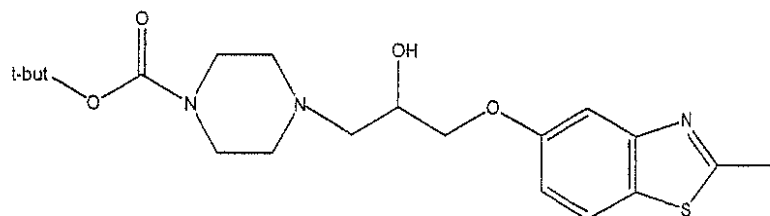
【0113】

実施例 2

式 (5) の化合物の製造

A. 式 (5) (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は水素であり、T は酸素であり、 X^2 は 2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルであり、そして Z^2 はメチレンである) の化合物の製造

【化 12】



2 - メチル - 5 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ)ベンゾチアゾール、式 (3) の化合物 (6.2 g、28 mmol) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチル、式 (4) の化合物 (5.7 g、31 mmol) のジクロロメタン (200 mL) 溶液に、イッテルビウム (III) トリフルオロメタンスルホネート (1.73 g、28 mmol) を加えた。得られた溶液を室温で終夜撹拌した。該溶媒を蒸発 (真空下) させて半固体を得て、このものをシリカゲルクロマトグラフィー精製 (5% メタノール / ジクロロメタンを用いて溶出) を行なって、透明油状物の 4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルオキシ)プロピル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (9.5 g、23 mmol) を得た。

【0114】

B. 式 (5) (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は水素であり、T は酸素であり、 X^2 は 2 - フェニルベンゾオキサゾール - 5 - イルであり、そして Z^2 はメチレンである) の化合物の製造

同様に、上記 2 A の製法 (2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルを 2 - フェニルベンゾオキサゾール - 5 - イルに置き換えることを除いて) に従って、式 (3) (式中、 X^2 は 2 - フェニルベンゾオキサゾール - 5 - イルであり、T は酸素であり、そして Z^2 はメチレンである) の化合物、すなわち 4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - フェニルベンゾオキサゾール - 5 - イルオキシ)プロピル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを製造した。

【0115】

同様に、以下の式 (3) の化合物：

4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メトキシフェノキシ)プロピル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル；および

4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - フルオロフェノキシ)プロピル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

を製造した。

【0116】

C. R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、T、 X^2 および Z^2 を変えた、式 (5) の化合物の製造

同様に、上記 2 A の製法 (場合により 2 - メチル - 5 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ)ベンゾチアゾールを式 (3) の他の化合物に置き換え、および場合により 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルを式 (4) の他の化合物に置き換えることを除いて) に従って、式 (5) の化合物：

10

20

30

40

50

4 - [2 - ヒドロキシ - 4 - (2 - メトキシフェノキシ)ブチル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル ;
 4 - [2 - ヒドロキシ - 4 - (2 - フルオロフェノキシ)ブチル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル ;
 4 - [2 - ヒドロキシ - 4 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルオキシ)ブチル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル ;
 4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - フルオロフェノキシ)プロピル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル ;
 4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メトキシフェノキシ)プロピル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル ;
 4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (8 - フルオロナфта - 1 - イルオキシ)プロピル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル ;
 4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - フルオロナфта - 2 - イルオキシ)プロピル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル ;
 4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - エチルチアゾール - 4 - イルオキシ)プロピル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル ;
 4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メチルイミダゾール - 4 - イルオキシ)プロピル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル ;
 4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチルベンゾイミダゾール - 5 - イルオキシ)プロピル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル ; および
 4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - フェニルベンゾイミダゾール - 5 - イルオキシ)プロピル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル
 を製造する。

10

20

30

【0117】

D . R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、T、 X^2 および Z^2 を変えた、式 (5) の化合物の製造

同様に、上記 2 A の製法 (場合により 2 - メチル - 5 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ)ベンゾチアゾールを式 (3) の他の化合物に置き換え、および場合により 1 - ピペラジンカルボン酸 *tert* - ブチルを式 (4) の他の化合物に置き換えることを除いて) に従って、式 (5) の他の化合物を製造する。

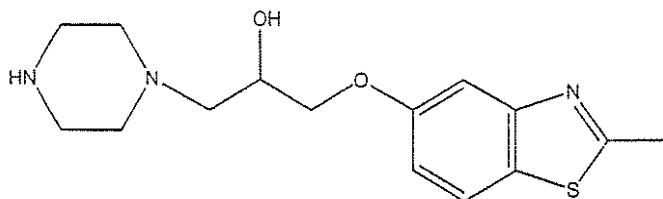
【0118】

実施例 3

式 (6) の化合物の製造

A . 式 (6) (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は水素であり、T は酸素であり、 X^2 は 2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルであり、そして Z^2 はメチレンである) の化合物の製造

【化 13】



40

4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルオキシ)プロピル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル、式 (5) の化合物 (2 . 0 g、4 . 9 mmol) および 25 % トリフルオロ酢酸 / ジクロロメタン (20 mL) 溶液を室温で終夜攪拌した。該溶媒を蒸発 (真空下) させて油状物を得た。該油状物をアセトン (20 mL) を用いて希釈し、そして炭酸カリウムを発泡が止むまで加えた。得られた混合物を終夜攪拌した。該溶液をセライト 512 を通してろ過し、そして該ろ液を蒸発 (真空

50

下)させて油状物を得た。該油状物を高真空下に終夜置いて、透明な粘性油状物の 1 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルオキシ) - 3 - ピペラジン - 1 - イルプロパン - 2 - オール (3 . 4 g、6 . 3 m m o l) を得た。

【0119】

B . 式 (6) (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は水素であり、T は酸素であり、 X^2 は 2 - フェニルベンゾオキサゾール - 5 - イルであり、そして Z^2 はメチレンである) の化合物の製造

同様に、上記 3 A の製法 (4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルオキシ)プロピル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを、4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - フェニルベンゾオキサゾール - 5 - イルオキシ)プロピル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルに置き換えることを除いて) に従って、式 (6) (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は水素であり、 X^2 は 2 - フェニルベンゾオキサゾール - 5 - イルであり、T は酸素であり、そして Z^2 はメチレンである) の化合物、すなわち 1 - (2 - フェニルベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 3 - ピペラジン - 1 - イル - プロパン - 2 - オールを製造した。

【0120】

同様に、以下の式 (6) の化合物：

1 - (2 - メトキシフェノキシ) - 3 - ピペラジン - 1 - イル - プロパン - 2 - オール；および

1 - (2 - フルオロフェノキシ) - 3 - ピペラジン - 1 - イル - プロパン - 2 - オール
を製造した。

【0121】

C . R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、T、 X^2 および Z^2 を変えた、式 (6) の化合物の製造

同様に、上記 3 A の製法 (4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルオキシ)プロピル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを式 (5) の他の化合物に置き換えることを除いて) に従って、以下の式 (6) の化合物：

1 - (2 - メトキシフェノキシ) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ブタン - 3 - オール；
1 - (2 - クロロフェノキシ) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ブタン - 3 - オール；
1 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルオキシ) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ブタン - 3 - オール；

1 - (2 - フルオロフェノキシ) - 3 - ピペラジン - 1 - イル - プロパン - 2 - オール；
1 - (4 - メトキシフェノキシ) - 3 - ピペラジン - 1 - イル - プロパン - 2 - オール；
1 - (8 - フルオロナфта - 1 - イルオキシ) - 3 - ピペラジン - 1 - イル - プロパン - 2 - オール；

1 - (1 - フルオロナфта - 2 - イルオキシ) - 3 - ピペラジン - 1 - イル - プロパン - 2 - オール；

1 - (2 - エチルチアゾール - 4 - イルオキシ) - 3 - ピペラジン - 1 - イル - プロパン - 2 - オール；

1 - (4 - メチルイミダゾール - 4 - イルオキシ) - 3 - ピペラジン - 1 - イル - プロパン - 2 - オール；

1 - (2 - メチルベンゾイミダゾール - 5 - イルオキシ) - 3 - ピペラジン - 1 - イル - プロパン - 2 - オール；および

1 - (2 - フェニルベンゾイミダゾール - 5 - イルオキシ) - 3 - ピペラジン - 1 - イル - プロパン - 2 - オール

を製造する。

【0122】

D . R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、T、 X^2 および Z^2 を変えた、式 (6) の化合物の製造

同様に、上記 3 A の製法 (4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 5

- イルオキシ)プロピル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルを、式 (5) の他の化合物に置き換えることを除いて) に従って、式 (6) の他の化合物を製造する。

【0123】

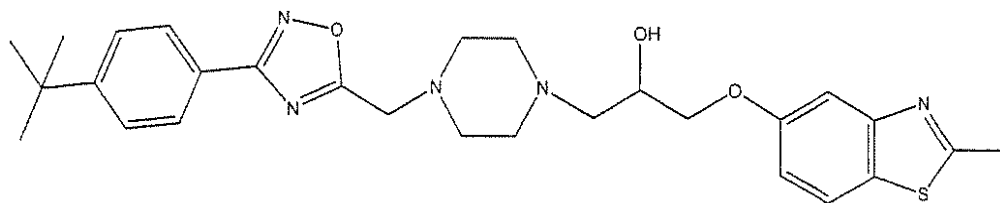
実施例 4

式 I の化合物の製造

A. 式 I (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は水素であり、 T は酸素であり、 X^1 は 4 - *t* - ブチルフェニルであり、 X^2 は 2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルであり、 Y は 1, 2, 4 - オキサジアゾールであり、そして Z^1 および Z^2 はメチレンである) の化合物の製造

10

【化 1 4】



1 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルオキシ) - 3 - ピペラジン - 1 - イル - プロパン - 2 - オール、式 (6) の化合物 (75 mg、0.14 mmol) および 3 - (4 - *tert* - ブチルフェニル) - 5 - クロロメチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール (40 mg、0.16 mmol) の 10% トリメチルアミン/エタノール溶液を 73℃ まで加熱し、そして終夜撹拌した。該溶媒を減圧下で蒸発させ、そして得られた残渣を P T L C (3% メタノール/ジクロロメタンを使用) によってクロマトグラフィー精製を行なった。得られた油状物をジクロロメタンを用いて希釈し、そしてこのものを高真空下に終夜置いて、白色固体の 3 - {4 - [3 - (4 - *t* - ブチルフェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イルメチル] - ピペラジン - 1 - イル} - 1 - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イルオキシ) - プロパン - 2 - オール (52 mg、0.09 mmol) を得た。

20

【0124】

B. 式 I (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は水素であり、 T は酸素であり、 X^1 は 4 - *t* - ブチルフェニルであり、 X^2 は 2 - フェニルベンゾオキサゾール - 5 - イルであり、 Y は 1, 2, 4 - オキサジアゾールであり、そして Z^1 および Z^2 はメチレンである) の化合物の製造

30

同様に、上記 4 A の製法 (1 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルオキシ) - 3 - ピペラジン - 1 - イル - プロパン - 2 - オールを 1 - (2 - フェニルベンゾオキサゾール - 5 - イルオキシ) - 3 - ピペラジン - 1 - イル - プロパン - 2 - オールに置き換えることを除いて) に従って、式 I (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は水素であり、 X^1 は 4 - *t* - ブチルフェニルであり、 X^2 は 2 - フェニルベンゾオキサゾール - 5 - イルであり、 Y は 1, 2, 4 - オキサジアゾールであり、 T は酸素であり、そして Z^1 および Z^2 は共にメチレンである) の化合物、すなわち 3 - {4 - [3 - (4 - *t* - ブチルフェニル) - [1, 2, 4] - オキサジアゾール - 5 - イルメチル] - ピペラジン - 1 - イル} - 1 - (2 - フェニルベンゾオキサゾール - 5 - イルオキシ) - プロパン - 2 - オールを製造した。

40

【0125】

同様に、以下の式 I の化合物：

3 - {4 - (3, 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] - オキサジアゾール - 5 - イルメチル] - ピペラジン - 1 - イル} - 1 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルオキシ) - プロパン - 2 - オール；

3 - {4 - [5 - (2 - メトキシフェニル)] - [1, 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - イルメチル] - ピペラジン - 1 - イル} - 1 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルオキシ) -

50

10

20

30

40

50

; 1 - { 4 - [5 - (5 - メトキシフェニル)] - [1 , 2 , 4] - オキサジアゾール - 3 - イルメチル] - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (2 - メトキシフェノキシ) - プロパン - 2 - オール ;

3 - { 4 - [5 - (3 - トリフルオロメチルフェニル)] - [1 , 2 , 4] - オキサジアゾール - 3 - イルメチル] - ピペラジン - 1 - イル } - 1 - (2 - メトキシフェノキシ) - プロパン - 2 - オール ;

3 - { 4 - [3 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] - オキサジアゾール - 5 - イルメチル] - ピペラジン - 1 - イル } - 1 - (2 - フルオロフェノキシ) - プロパン - 2 - オール ;

3 - { 4 - [5 - (2 - メトキシフェニル)] - [1 , 2 , 4] - オキサジアゾール - 3 - イルメチル] - ピペラジン - 1 - イル } - 1 - (2 - フルオロフェノキシ) - プロパン - 2 - オール ;

3 - { 4 - [5 - (5 - メトキシフェニル)] - [1 , 2 , 4] - オキサジアゾール - 3 - イルメチル] - ピペラジン - 1 - イル } - 1 - (2 - フルオロフェノキシ) - プロパン - 2 - オール ; および

3 - { 4 - [5 - (3 - トリフルオロメチルフェニル)] - [1 , 2 , 4] - オキサジアゾール - 3 - イルメチル] - ピペラジン - 1 - イル } - 1 - (2 - フルオロフェノキシ) - プロパン - 2 - オール

を製造した。

【 0 1 2 6 】

C , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , T , X^1 , X^2 , Z^1 および Z^2 を変えた、式 I の化合物の製造

同様に、上記 4 A の製法 (場合により 1 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルオキシ) - 3 - ピペラジン - 1 - イル - プロパン - 2 - オール を式 (6) の他の化合物に置き換えて、および場合により 3 - (4 - t e r t - ブチルフェニル) - 5 - クロロメチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール を式 (7) の他の化合物に置き換えることを除いて) に従って、以下の式 I の化合物 :

3 - { 4 - [5 - (4 - t - ブチルフェニル)] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イルメチル] - ピペラジン - 1 - イル } - 1 - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 1 - イルオキシ) - プロパン - 2 - オール ;

3 - { 4 - [5 - (4 - t - ブチルフェニル)] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イルメチル] - ピペラジン - 1 - イル } - 1 - (2 - メトキシフェノキシ) - ブタン - 3 - オール ;

3 - { 4 - [5 - (4 - t - ブチルフェニル)] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イルメチル] - ピペラジン - 1 - イル } - 1 - (2 - クロロフェノキシ) - ブタン - 3 - オール ;

3 - { 4 - [5 - (4 - t - ブチルフェニル)] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イルメチル] - ピペラジン - 1 - イル } - 1 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルオキシ) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ブタン - 3 - オール ;

3 - { 4 - [5 - (4 - t - ブチルフェニル)] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イルメチル] - ピペラジン - 1 - イル } - 1 - (2 - フルオロフェノキシ) - 3 - ピペラジン - 1 - イル - プロパン - 2 - オール ;

3 - { 4 - [5 - (4 - t - ブチルフェニル)] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イルメチル] - ピペラジン - 1 - イル } - 1 - (2 - フルオロフェノキシ) - プロパン - 2 - オール ;

3 - { 4 - [5 - (3 - トリフルオロメチルフェニル)] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イルメチル] - ピペラジン - 1 - イル } - 1 - (4 - メトキシフェノキシ) - プロパン - 2 - オール ;

3 - { 4 - [5 - (4 - t - ブチルフェニル)] - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イルメチル] - ピペラジン - 1 - イル } - 1 - (8 - フルオロナフタ - 1 - イルオキシ) - プロパン - 2 - オール ;

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

10

20

30

40

50

- ピペラジン - 1 - イル} - 1 - (1 - フルオロナフタ - 2 - イルオキシ) - プロパン - 2 - オール ;
 3 - {4 - [5 - (2 - メトキシフェニル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル] - ピペラジン - 1 - イル} - 1 - (2 - エチルチアゾール - 4 - イルオキシ) - プロパン - 2 - オール ;
 3 - {4 - [5 - (4 - メチルイミダゾール - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル] - ピペラジン - 1 - イル} - 1 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルオキシ) - プロパン - 2 - オール ;
 3 - {4 - [5 - (2 - メチルベンゾイミダゾール - 5 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル] - ピペラジン - 1 - イル} - 1 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルオキシ) - プロパン - 2 - オール ; および
 3 - {4 - [3 - (2 - フェニルベンゾイミダゾール - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イルメチル] - ピペラジン - 1 - イル} - 1 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルオキシ) - プロパン - 2 - オール
 を製造する。

【0127】

D、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、T、 X^1 、 X^2 、 Z^1 および Z^2 を変えた、式 I の化合物の製造

同様に、上記 4 A の製法（場合により 1 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルオキシ) - 3 - ピペラジン - 1 - イル - プロパン - 2 - オールを式 (6) の他の化合物に置き換えて、および場合により 3 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 5 - クロロメチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾールを式 (7) の他の化合物に置き換えることを除いて）に従って、式 I の他の化合物を製造する。

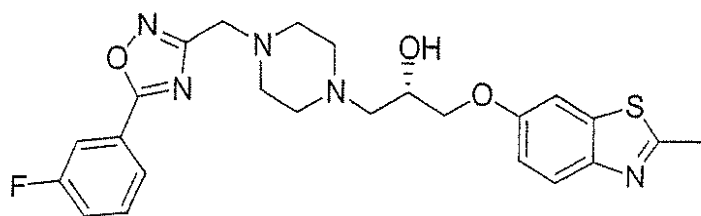
【0128】

実施例 5

式 I の化合物の別製造法

式 I（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は水素であり、T は酸素であり、 X^1 は 3 - フルオロフェニルであり、 X^2 は 2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルであり、Y は 1, 2, 4 - オキサジアゾールであり、そして Z^1 および Z^2 はメチレンである）の化合物の製造

【化 15】



A. 2 - クロロアセトアミドオキシムの製造：

ヒドロキシルアミン塩酸塩（85 g、1.22 mol）の水（250 mL）を炭酸ナトリウム（60 g、0.58 mol）を用いて処理し、そして該溶液を 0℃ まで冷却した。クロロアセトニトリル（100 g、1.32 mol）を 2 時間かけて加え、そして該反応液を更に 2 時間進行させた。得られたスラリーをろ過し、最少量の冷 H_2O で洗浄し、そして乾燥して 2 - クロロアセトアミドオキシム（55.0 g、42%）を得た。

【0129】

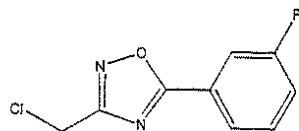
B. 2 - クロロアセトアミドオキシム（1 g、9.2 mmol）のトルエン（5 mL）を 0℃ で N_2 下、N,N - ジイソプロピルエチルアミン（3.2 mL、18.4 mmol）のトルエン（5 mL）溶液を用いて処理した。5 分後に、3 - フルオロベンゾイルクロリド（1.49 g、9.39 mmol）のトルエン（5 mL）溶液をゆっくり 20 分間かけ

て加えた。該反応液を室温まで終夜かけて昇温させた。該反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液（～100 mL）を用いてクエンチし、そして酢酸エチル（3×100 mL）を用いて抽出した。該有機抽出液を合わせて乾燥（MgSO₄を使用）し、ろ過し、そして該溶媒を真空下で除去して粗中間体を得て、このものを更に精製することなく次の工程に使用した。

【0130】

C.

【化16】



(12a)

10

上記の工程由来の中間体をトルエン（10 mL）に溶解し、そしてJ-Kem（登録商標）ブロック(block)を用いて110℃で60時間振り混ぜた。該反応混合物を濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー精製（98：2～90：10のヘキサン-EtOAcを使用）を行なって、3-(クロロメチル)-5-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾールである式(12a)の化合物（242 mg、12%）を得た。

【0131】

20

式I：3-(クロロメチル)-5-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール（242 mg、1.02 mmol）および1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-ピペラジン-1-イル-プロパン-2-オールである式(6)の化合物（309 mg、1.0 mmol）のEtOH（8 mL）をEt₃N（0.5 mL、3.57 mmol）を用いて処理し、そしてJ-Kem block中、90℃で48時間還流した。該反応生成物を濃縮し、そして該生成物をフラッシュクロマトグラフィー（90：10のEtOAc-MeOHを使用）を行なって、3-(4-{[5-(3-フルオロフェニル)(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)]メチル}ピペラジニル)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オールである式Iの化合物を得た。

【0132】

30

D. R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、T、X¹、X²、Z¹ および Z² を変えた、式Iの化合物の製造

同様に、上記の実施例5の製法（場合により1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-ピペラジン-1-イル-プロパン-2-オールを式(6)の他の化合物に置き換えて、および場合により3-フルオロベンゾイルクロリドを他の酸クロリドに置き換えることを除いて）に従って、式Iの他の化合物を製造する。

【0133】

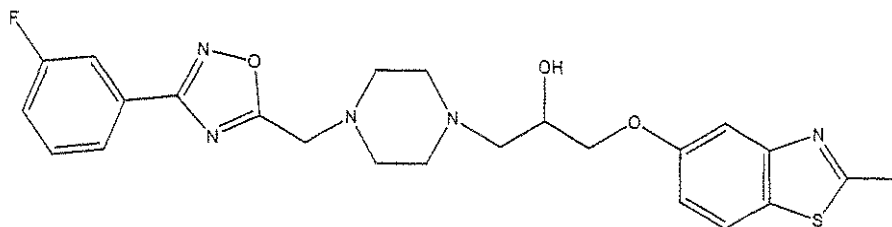
実施例6

式Iの化合物の別製造法

式I（式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ および R⁸ は水素であり、Tは酸素であり、X¹ は3-フルオロフェニルであり、X² は2-メチルベンゾチアゾール-5-イルであり、Yは1,2,4-オキサジアゾールであり、およびZ¹ および Z² はメチレンである）の化合物の製造

40

【化17】



A. 3-フルオロベンゾニトリル (3.2 mL、30 mmol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (4.6 g、65.8 mmol) のエタノール (30 mL) を 0 で、トリエチルアミン (9.6 mL、69 mmol) を用いて処理した。該溶液を室温まで昇温させ、次いで J-Kem block を用いて 80 で終夜振り混ぜた。冷却後に、酢酸エチル (40 mL) を加え、そして該沈降物をろ過し、そして酢酸エチル (~100 mL) を用いて洗浄した。該ろ液をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、ろ過し、そして濃縮した。該粗生成物である (3-フルオロフェニル)(ヒドロキシミノ)メチルアミン (4.96 g、107%)、式 (9) の化合物を、更に精製することなく次の工程に使用した。

【0134】

B. (3-フルオロフェニル)(ヒドロキシミノ)メチルアミン (4.96 g、32.2 mmol) のジクロロエタン (45 mL) を -20 まで冷却し、そしてジイソプロピルエチルアミン (22.5 mL、130 mmol) を滴下した。該溶液を -20 で 10 分間攪拌し、次いでクロロアセチルクロリド (11.25 mL、141 mmol) を ~5 分間かけて滴下した。該暗色溶液を室温まで昇温させ、次いで J-Kem block を用いて 85 で終夜振り混ぜた。冷却後に、該反応混合物をジクロロメタン (~200 mL) を用いて希釈し、水 (×2) およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、ろ過し、そして濃縮して暗色油状物を得た。該油状物を 9:1 のヘキサン:酢酸エチル中に溶解し、SiO₂ のプラグを通してろ過した。該プラグを、最初に 9:1 のヘキサン/酢酸エチル、次いで酢酸エチルを用いて洗浄した。該ろ液を合わせて濃縮し、そして生成物である 5-(クロロメチル)-3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾールである、式 (11) の化合物を、更に精製することなく次の工程に使用した。

【0135】

C. 5-(クロロメチル)-3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール (300 mg、1.41 mmol) および 1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-ピペラジン-1-イル-プロパン-2-オール、式 (6) の化合物 (291 mg、0.94 mmol) の EtOH (20 mL、無水) に、ジイソプロピルエチルアミン (0.329 mg、1.89 mmol) を加え、そして該反応液を J-Kem (登録商標) ブロック (block) を用いて 90 で終夜振り混ぜた。室温まで冷却後に、該溶液を濃縮して油状物を得て、そして Isco (登録商標) Combiフラッシュ Si10X (Redi Sep カラム (10 g)) を使用し; 酢酸エチル、次いで 4:1 の酢酸エチル/メタノールの勾配を用いて溶出) を用いて精製して、3-(4-{[3-(3-フルオロフェニル)(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)]メチル}ピペラジニル)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール、式 I の化合物 (136 mg、30%) を得た。

【0136】

D. R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、T、X¹、X²、Z¹ および Z² を変えた、式 I の化合物の製造

同様に、上記実施例 6 の製法 (場合により 1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-ピペラジン-1-イル-プロパン-2-オールを式 (6) の他の化合物に置き換えて、および場合により 3-フルオロベンゾニトリルを他のニトリルに置き換えることを除いて) に従って、式 I の他の化合物を製造する。

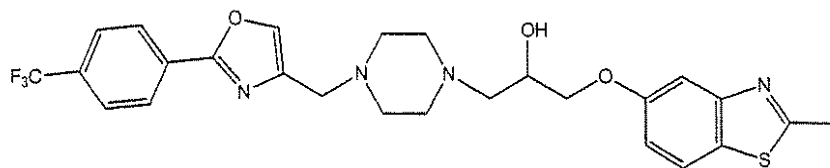
【0137】

実施例 7

式 I の化合物の製造法

式 I (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は水素であり、T は酸素であり、 X^1 は 4 - トリフルオロメチルフェニルであり、 X^2 は 2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルであり、Y は 1, 3 - オキサゾールであり、および Z^1 および Z^2 はメチレンである) の化合物の製造

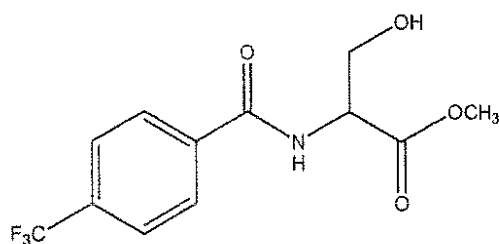
【化 18】



10

A. 式 (13) の化合物の製造

【化 19】



20

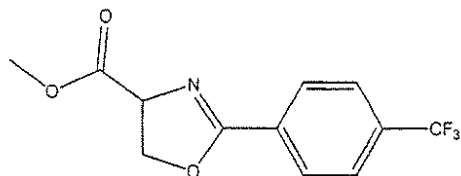
2 - アミノ - 3 - ヒドロキシプロパン酸メチル・塩酸塩 (L - セリンメチルエステル・塩酸塩、1.61 g、11 mmol) を、ジクロロメタン (20 mL) 中、0 で攪拌し、そしてトリエチルアミン (2.79 mL、20 mmol) を加え、続いて 4 - トリフルオロメチルベンゾイルクロリド (1.486 mL、11 mmol) を滴下した。該混合物を 0 で 30 分間攪拌し、次いでジクロロメタンおよび水の間で分配し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そしてろ過した。溶媒を該ろ液から減圧下で除去し、そして該残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、3 - ヒドロキシ - 2 - {[4 - (トリフルオロメチル)フェニル]カルボニルアミノ}プロパン酸メチル、式 (13) の化合物を得た。

30

【0138】

B. 式 (14) の化合物の製造

【化 20】



3 - ヒドロキシ - 2 - {[4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - カルボニルアミノ}プロパン酸メチル (2.57 g、8.83 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (2.55 g、9.71 mmol) を加えた。該混合物を 0 まで冷却し、そしてアゾニカルボン酸ジイソプロピル (1.91 mL、9.71 mmol) をゆっくり加えた。該混合物を室温で 2 日間攪拌した。溶媒を該ろ液から減圧下で除去し、そして該残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3 - オキサゾリン - 4 - カルボン酸メチル、式 (14) の化合物を得た。

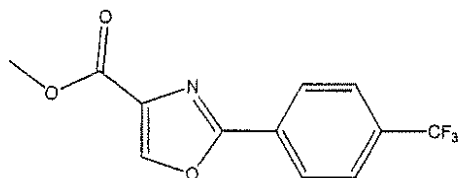
40

【0139】

C. 式 (15) の化合物の製造

【化 21】

50

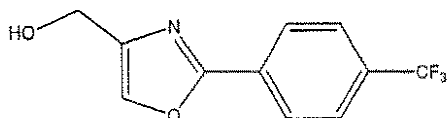


2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1,3 - オキサゾリン - 4 - カルボン酸メチル (1.33 g、4.87 mmol) 溶液を、全ての出発物質が溶解するまで、トルエン (60 mL) 中、55 で攪拌した。次いで、2,3 - ジクロロ - 5,6 - ジシアノ - 1,4 - ベンゾキノン (5.53 g、24.365 mmol) を数回に分けて加え、そして得られた溶液を 75 で 36 時間攪拌した。該溶媒を減圧下で蒸発させ、そして該残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1,3 - オキサゾール - 4 - カルボン酸メチル、式 (15) の化合物を得た。

【0140】

D. 式 (16) の化合物の製造

【化22】



2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1,3 - オキサゾール - 4 - カルボン酸メチル (1.365 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液を 0 まで冷却し、そして水素化アルミニウムリチウムのテトラヒドロフラン (1.365 mmol) を滴下した。該反応混合物を 0 で 30 分間攪拌し、水および、続いて塩化アンモニウム溶液を加えることによってゆっくりとクエンチした。得られた混合物をセライトを通してろ過し、そして酢酸エチルを用いて洗浄した。該ろ液をブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、そして溶媒を減圧下で除去した。該残渣をクロマトグラフィーによって精製して、{2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1,3 - オキサゾール - 4 - イル}メタン - 1 - オール、式 (16) の化合物を得た。

【0141】

E. 式 I の化合物の製造

{2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1,3 - オキサゾール - 4 - イル}メタン - 1 - オール (0.19 g、0.78 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液を 0 まで冷却し、そしてトリエチルアミン (0.33 mL、2.34 mmol) を加え、続いてメタンスルホニルクロリド (0.12 mL、1.56 mmol) を滴下した。該混合物を 0 で 1 時間攪拌し、次いで水を加え、そして生成物を酢酸エチルを用いて抽出した。該有機層を硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、そして溶媒を減圧下で該ろ液から除去して、{2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1,3 - オキサゾール - 4 - イル}メチルメチルスルホネート、式 (15) の化合物のメシル誘導体を得た。

【0142】

次いで、該メシル誘導体 (0.25 g、0.78 mmol) をピペラジンカルボン酸 tert - ブチル (0.29 g、1.56 mmol) およびトリエチルアミン (0.33 mL、2.34 mmol) と一緒にエタノール (20 mL) 中で混合し、そして該混合物を 2 時間還流した。該溶媒を減圧下で除去し、そして該残渣を酢酸エチルおよび水の間で分配した。該有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶媒を該ろ液から除去して、4 - ({2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1,3 - オキサゾール - 4 - イル}メチル)ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルを得た。

【0143】

次いで、BOC 保護基を、4 N 塩酸のジオキサン溶液を用いて室温で終夜処理すること

によって、その塩酸塩である 4 - (ピペラジニルメチル) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1,3 - オキサゾールを得た。

【0144】

本化合物 (40 mg、0.115 mmol) をエタノール中に溶解し、そして N,N - ジイソプロピルエチルアミン (0.08 mL) および 1 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルオキシ) - 3 - ピペラジン - 1 - イル - プロパン - 2 - オール、式 (6) の化合物 (25 mg、0.115 mmol) を加えた。該混合物を 85 で終夜攪拌し、次いで溶媒を減圧下で除去し、そして該残渣をプレパラティブ TLC (5% メタノールのジクロロメタンを用いて溶出) によって精製して、1 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルオキシ) - 3 - [4 - ({2 - (トリフルオロメチル)フェニル}(1,3 - オキサゾール - 4 - イル))メチル]ピペラジニル]プロパン - 2 - オール、式 I の化合物を得た。

10

【0145】

F、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、T、 X^1 、 X^2 、 Z^1 および Z^2 を変えた、式 I の化合物の製造

同様に、上記実施例 7 の製法 (場合により 1 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルオキシ) - 3 - ピペラジン - 1 - イル - プロパン - 2 - オールを式 (6) の他の化合物に置き換えて、および場合により 4 - トリフルオロメチルベンゾイルクロリドを他の酸クロリドに置き換えることを除いて) に従って、式 I の他の化合物を製造する。

【0146】

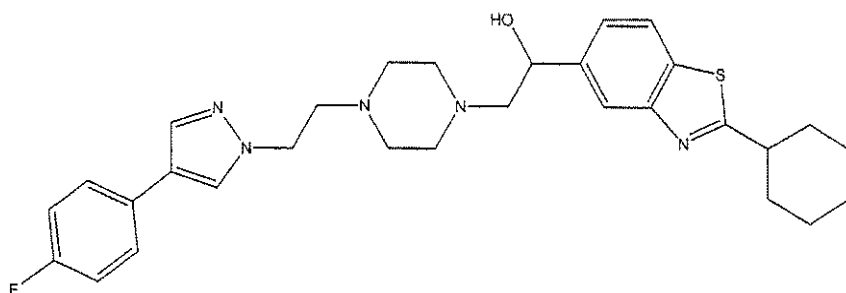
実施例 8

20

式 I の化合物の製造

式 I (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は水素であり、T は酸素であり、 X^1 は 4 - フルオロメチルフェニルであり、 X^2 は 2 - シクロヘキシルベンゾチアゾール - 5 - イルであり、Y は N - ピラゾールであり、 Z^1 はエチレンであり、そして Z^2 はメチレンである) の化合物の製造

【化 23】



30

A. 4 - フルオロ - ヨードベンゼン (2.22 g、10 mmol) のエーテル溶液に - 78 で、n - ブチルリチウム (2.5 M 溶液の 5 mL) をゆっくりと加えた。該反応混合物を - 78 で 1 時間攪拌し、次いでトリ - (n - ブチル)スズクロリドを加え、そして該混合物を - 78 で更に 1 時間攪拌した。該混合物を室温まで昇温させ、次いで塩化アンモニウム溶液を用いてクエンチし、エーテルを用いて希釈し、ブラインを用いて洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、ろ過し、そして溶媒を該ろ液から減圧下で除去して、液体の 4 - フルオロ - (トリ - n - ブチル)スズ - ベンゼン、式 (17) の化合物を得た。

40

【0147】

B. 1 - (2 - クロロエチル) - 4 - ヨードピラゾール、式 (18) の化合物 (2.0 g、6.3 mmol) および 4 - フルオロ - (トリ - n - ブチル)スズ - ベンゼン (2.9 g、7.6 mmol) の乾燥アセトニトリル混合物を窒素下で 10 分間攪拌した。この溶液に、トリフェニルアルシン (385 mg、1.26 mmol)、ヨウ化銅 (120 mg、0.63 mmol) および 10% パラジウムの炭素 (250 mg) を加え、そして該混合物を 80 で 48 時間加熱した。該混合物を冷却し、セライトを通してろ過し、ジクロロメタンを用いて洗浄し、そして該溶媒を該ろ液から減圧下で除去した。該残渣をフラッシュ

50

クロマトグラフィー精製（ジクロロメタンを用いて溶出）を行なって、1 - (2 - クロロエチル) - 4 - (4 - フルオロフェニル)ピラゾール、式（19）の化合物を得た。

【0148】

C. 次いで、上記の通り、1 - (2 - クロロエチル) - 4 - (4 - フルオロフェニル)ピラゾールを、1 - (2 - シクロヘキシルベンゾチアゾール - 5 - イルオキシ) - 3 - ピペラジン - 1 - イル - プロパン - 2 - オール、式（6）の化合物とを反応させて、1 - (2 - シクロヘキシルベンゾチアゾール - 5 - イル) - 2 - (4 - {2 - [4 - (4 - フルオロフェニル)ピラゾリル]エチル}ピペラジニル)エタン - 1 - オールを得た。

【0149】

D. R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、T、 X^1 、 X^2 、 Z^1 および Z^2 を変えた、式 I の化合物の製造 10

同様に、上記実施例 8 の製法（場合により 4 - フルオロ - ヨードベンゼンを式 X^1 I の他の化合物に置き換えて、1 - (2 - クロロエチル) - 4 - ヨードピラゾールを他の場合により置換されたピラゾールに置き換えて、および場合により 1 - (2 - シクロヘキシルベンゾチアゾール - 5 - イルオキシ) - 3 - ピペラジン - 1 - イル - プロパン - 2 - オールを式（6）の他の化合物に置き換えることを除いて）に従って、式 I の他の化合物を製造した。

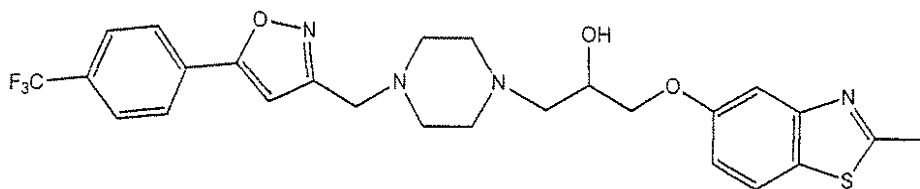
【0150】

実施例 9

式 I の化合物の製造

式 I（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は水素であり、T は酸素であり、 X^1 は 4 - トリフルオロメチルフェニルであり、 X^2 は 2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルであり、Y はイソオキサゾールであり、そして Z^1 および Z^2 はメチレンである）の化合物の製造

【化 24】



30

A. 1 - (トリフルオロメチル) - 4 - ビニルベンゼン（2.0 g、11.27 mmol）、式（20）の化合物および 2 - クロロ - 2 - (ヒドロキシアミノ)酢酸エチル（2.11 g、13.52 mmol）、式（21）の化合物の無水 THF の混合物に、トリエチルアミン（3.0 mL）のテトラヒドロフラン溶液を室温で滴下した。該混合物を N_2 下で終夜撹拌した。その結果得られた白色沈降物をろ過して除き、このものをテトラヒドロフラン（10 mL）を用いて 2 回洗浄した。該溶媒を該ろ液から減圧下で除去し、そして該残渣を水 / 酢酸エチル（容量比：20 mL / 20 mL）の間で分配し、酢酸エチル（20 mL）を用いて 3 回抽出した。該有機層を合わせて塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、そして $MgSO_4$ を用いて乾燥して、5 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4,5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - カルボン酸エチル、式（22）の化合物を得た。

40

【0151】

B. 5 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4,5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - カルボン酸エチル（3.3 g）溶液をトルエン（15 mL）中で撹拌し、そして次いで 2,3 - ジクロロ - 5,6 - ジシアノ - 1,4 - ベンゾキノン（1.00 g）を数回に分けて加え、続いて 3 A モレキュラーシーブの一部を加え、そして得られた混合物を 75 で 2 日間撹拌した。冷却後に、エーテルを加え、そして該混合物を無水硫酸ナトリウム層を通してろ過した。溶媒を減圧下で蒸発させ、そして該残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、5 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]イソオキサゾール - 3 - カル 50

ボン酸エチル、式(33)の化合物を得た。

【0152】

C. 5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]イソオキサゾール-3-カルボン酸エチル(130mg)をエタノール(10mL)に溶解し、0℃まで冷却し、そして水素化ホウ素ナトリウム(26mg)を該攪拌溶液に数回に分けて加えた。該混合物を室温で4時間攪拌し、次いで過剰量の水を加えた。溶媒を減圧下で蒸発させ、そして該残渣をプレパラティブ薄相クロマトグラフィー(5%メタノール/酢酸エチルを用いて溶出)によって精製して、{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]イソオキサゾール-3-イル}メタン-1-オール、式(24)の化合物を得た。

【0153】

D. {5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]イソオキサゾール-3-イル}メタン-1-オール(200mg)を乾燥ジクロロメタン(10mL)に溶解し、そしてこのものを0℃まで冷却した。該溶液を、塩化チオニル(2.74mL)のジクロロメタン(15mL)溶液を加えながら攪拌し、次いで室温まで昇温させ、そして終夜攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、そして該残渣をプレパラティブ薄相クロマトグラフィー(30%酢酸エチル/ヘキサンを用いて溶出)によって精製して、3-(クロロメチル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]イソオキサゾール、式(25)の化合物を得た。

【0154】

E. 1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-ピペラジン-1-イルプロパン-2-オール・塩酸塩(50mg)のt-ブタノール溶液に室温で、トリエチルアミン(60μL)を加え、そして該混合物を室温で5分間攪拌した。この混合物に、3-(クロロメチル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]イソオキサゾール(26mg)を加え、そして該混合物を100℃で終夜攪拌した。該溶媒を減圧下で除去し、そして該残渣をメタノール(1mL)に溶解し、そしてプレパラティブ薄相クロマトグラフィー(5%メタノール/ジクロロメタンを用いて溶出)によって精製して、1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-[4-({5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]イソオキサゾール-3-イル}メチル)ピペラジニル]プロパン-2-オール、式Iの化合物を得た。

【0155】

F. R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、T、 X^1 、 X^2 、 Z^1 および Z^2 を変えた、式Iの化合物の製造

同様に、上記実施例9の製法(場合により1-(トリフルオロメチル)-4-ビニルベンゼンを式(20)の他の化合物に置き換えて、および場合により1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-ピペラジン-1-イルプロパン-2-オール塩酸塩を式(6)の他の化合物に置き換えることを除いて)、式Iの他の化合物を製造した。

【0156】

実施例10

上記実施例1~9の製法を用いて、以下の式Iの化合物を製造した：

【表1】

10

20

30

1	(2S)-3-[(2S)-2-メチル-4-({5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル](1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)}メチル)ピペラジニル]-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール	
2	1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-[4-({5-(4-トリフルオロメチル)フェニル](1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)}メチル)ピペラジニル]プロパン-2-オール	
3	(2S)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-[4-({5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル](1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)}メチル)ピペラジニル]プロパン-2-オール	
4	(2S)-3-(2-フルオロフェノキシ)-1-[4-({5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル](1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)}メチル)ピペラジニル]プロパン-2-オール	10
5	3-(2-メトキシフェノキシ)-1-[4-({5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル](1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)}メチル)ピペラジニル]プロパン-2-オール	
6	(2S)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-{4-[5-(トリフルオロメチル)(2-ピリジル)]ピペラジニル}プロパン-2-オール	
7	(2S)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-{4-[(5-フェニル(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル))メチル]ピペラジニル}プロパン-2-オール	
8	(2S)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-[4-({3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル](1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)}メチル)ピペラジニル]プロパン-2-オール	20
9	(2R)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-{4-[(5-ナフチル(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル))メチル]ピペラジニル}プロパン-2-オール	
10	(2S)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-{4-[(5-フェニル(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル))メチル]ピペラジニル}プロパン-2-オール	
11	(2R)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-(4-{[5-(3-メチルフェニル)(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)]メチル}ピペラジニル)プロパン-2-オール	30
12	(2S)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-[4-({3-(トリフルオロメチル)フェニル](1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)}メチル)ピペラジニル]プロパン-2-オール	
13	(2S)-3-(4-{[5-(3-クロロフェニル)(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)]メチル}ピペラジニル)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-6-イルオキシ)プロパン-2-オール	
14	(2S)-3-{4-[(5-シクロペンチル(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル))メチル]ピペラジニル}-1-(2-メチルベンゾチアゾール-6-イルオキシ)プロパン-2-オール	
15	(2S)-3-(4-{[5-(3-フルオロフェニル)(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)]メチル}ピペラジニル)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-6-イルオキシ)プロパン-2-オール	40

【表2】

16	3-(4-{[5-(4-シアノフェニル)(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)]メチル}ピペラジニル)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール	
17	3-(4-{[5-(3-シアノフェニル)(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)]メチル}ピペラジニル)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール	
18	(2S)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-(4-{[3-(4-メチルフェニル)(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)]メチル}ピペラジニル)プロパン-2-オール	
19	(2S)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-(4-{[3-(3-(フェニルフェニル)(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)]メチル}ピペラジニル)プロパン-2-オール	10
20	(2S)-3-(4-{[3-(3-フルオロフェニル)(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)]メチル}ピペラジニル)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール	
21	(2S)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-[4-({3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル](1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)}メチル)ピペラジニル]プロパン-2-オール	
22	(2S)-3-{4-[({3-シクロヘキシル(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)}メチル)ピペラジニル]-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール	20
23	(2S)-1-(4-{[3-(3,4-ジクロロフェニル)(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)]メチル}ピペラジニル)-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール	
24	(2S)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-[4-({3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル](1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)}メチル)ピペラジニル]プロパン-2-オール	
25	(2S)-3-(4-{[3-(4-フルオロフェニル)(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)]メチル}ピペラジニル)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール	
26	(2S)-3-[4-({3-[4-(tert-ブチル)フェニル](1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)}メチル)ピペラジニル]-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール	30
27	(2S)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-[4-({3-[4-(メチルエチル)フェニル](1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)}メチル)ピペラジニル]プロパン-2-オール	
28	(2S)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-(4-{[3-(4-フェニルフェニル)(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)]メチル}ピペラジニル)プロパン-2-オール	
29	3-(4-{[3-(4-シアノフェニル)(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)]メチル}ピペラジニル)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール	40
30	(2S)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-(4-{[3-(3-メチルフェニル)(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)]メチル}ピペラジニル)プロパン-2-オール	

【表3】

31	(2S)-3-(4-{[3-(3-クロロフェニル)(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)]メチル}ピペラジニル)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール	
32	(2S)-3-{4-[(3-シクロペンチル(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル))メチル]ピペラジニル}-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール	
33	(2S)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-{4-[(3-ナフチル(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル))メチル]ピペラジニル}プロパン-2-オール	
34	(2S)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-[4-({5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル](1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)}メチル)ピペラジニル]プロパン-2-オール	10
35	(2S)-3-(4-{(5-(4-クロロフェニル)(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)]メチル}ピペラジニル)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール	
36	(2S)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-(4-{[5-(4-メチルフェニル)(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)]メチル}ピペラジニル)プロパン-2-オール	
37	(2S)-3-[4-({3-[3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル](1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)}メチル)ピペラジニル]-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール	20
38	(2S)-3-(4-{[5-(4-フルオロフェニル)(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)]メチル}ピペラジニル)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-6-イルオキシ)プロパン-2-オール	
39	(2S)-3-(4-{[5-(3,4-ジクロロフェニル)(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)]メチル}ピペラジニル)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-6-イルオキシ)プロパン-2-オール	
40	(2S)-3-(4-{[5-(2-クロロフェニル)イソオキサゾール-3-イル]メチル}ピペラジニル)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール	
41	(2S)-3-(4-{[5-(4-クロロフェニル)イソオキサゾール-3-イル]メチル}ピペラジニル)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール	30
42	(2S)-3-(4-{[3-(4-メトキシフェニル)イソオキサゾール-5-イル]メチル}ピペラジニル)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール	
43	(2S)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-[4-({5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル](4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル)}メチル)ピペラジニル]プロパン-2-オール	
44	3-(4-{[3-(4-スルホニアミドフェニル)(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)]メチル}ピペラジニル)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール	40
45	3-(4-{[3-(3-シアノフェニル)(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)]メチル}ピペラジニル)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール	

【表4】

46	3-(4-{[3-(4-(メチル 2,2-ジメチルアセテート)フェニル)(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)]メチル}ピペラジニル)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール	
47	2-{4-[5-({4-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)]プロピル}ピペラジニル)メチル)(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)]フェノキシ}-2-メチルプロパン酸エチル	
48	2-{4-[5-({4-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-(2-メチル(5,6-ジヒドロベンゾチアゾール-5-イルオキシ)]プロピル}ピペラジニル)メチル)(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)]フェノキシ}-2-メチルプロパン酸エチル	10
49	2-{4-[5-({4-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロピル}ピペラジニル)メチル)(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)]フェノキシ}-2-メチルプロパン酸	
50	1-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロピル]-4-({5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル](1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)}メチル)ピペラジニル-2-カルボキアミド	
51	(2S)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-{4-[(5-フェニルイソオキサゾール-3-イル)メチル]ピペラジニル}プロパン-2-オール	
52	(2S)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-[4-({5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]イソオキサゾール-3-イル}メチル)ピペラジニル]プロパン-2-オール	20
53	1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-{4-[(1-フェニルピロール-3-イル)メチル]ピペラジニル}プロパン-2-オール	
54	(2S)-1-[2-(2-クロロフェニル)ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ]-3-[4-({5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル][1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]}メチル)ピペラジニル]プロパン-2-オール	
55	(2S)-1-(2-エチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-[4-({5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル](1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)}メチル)ピペラジニル]プロパン-2-オール	
56	(2S)-1-(2-プロピルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-[4-({5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル](1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)}メチル)ピペラジニル]プロパン-2-オール	30
57	(2S)-3-[4-({5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル](1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)}メチル)ピペラジニル]-1-{2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ}プロパン-2-オール	
58	(2S)-3-[4-({5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル](1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)}メチル)ピペラジニル]-1-{2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ}プロパン-2-オール	
59	(2S)-1-(2-フェニルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-{4-[2-(4-フェニルピラゾリル)エチル]ピペラジニル}プロパン-2-オール	40
60	(2S)-3-(4-{2-[4-(4-フルオロフェニル)ピラゾリル]エチル}ピペラジニル)-1-(2-フェニルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール	

【表 5】

61	(2S)-1-(2-フェニルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-[4-(2-{4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾリル}エチル)ピペラジニル]プロパン-2-オール	
62	(2S)-1-(2-エチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-{4-[2-(4-フェニルピラゾリル)エチル]ピペラジニル}プロパン-2-オール	
63	(2S)-1-(2-エチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-(4-{2-[4-(4-フルオロフェニル)ピラゾリル]エチル}ピペラジニル)プロパン-2-オール	
64	(2S)-1-(2-エチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-[4-(2-{4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾリル}エチル)ピペラジニル]プロパン-2-オール	10
65	(2S)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-{4-[2-(4-フェニルピラゾリル)エチル]ピペラジニル}プロパン-2-オール	
66	(2S)-3-(4-{2-[4-(4-フルオロフェニル)ピラゾリル]エチル}ピペラジニル)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール	
67	(2S)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-[4-(2-{4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾリル}エチル)ピペラジニル]プロパン-2-オール	
68	(2S)-3-{4-[2-(4-フェニルピラゾリル)エチル]ピペラジニル}-1-(2-プロピルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール	20
69	(2S)-3-(4-{2-[4-(4-フルオロフェニル)ピラゾリル]エチル}ピペラジニル)-1-(2-プロピルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール	
70	(2S)-1-(2-プロピルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-[4-(2-{4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾリル}エチル)ピペラジニル]プロパン-2-オール	
71	3-[2-(3-フルオロフェニル)ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ]-1-[4-({2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル](1,3-オキサゾール-4-イル)}メチル)ピペラジニル]プロパン-2-オール	
72	3-[2-(4-フルオロフェニル)ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ]-1-[4-({2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル](1,3-オキサゾール-4-イル)}メチル)ピペラジニル]プロパン-2-オール	30
73	1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-[4-({2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル](1,3-オキサゾール-4-イル)}メチル)ピペラジニル]プロパン-2-オール	
74	(2S)-3-(4-{[(4S)-2-(4-フルオロフェニル)(1,3-オキサゾリ-4-イル)]メチル}ピペラジニル)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール	
75	(2S)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-{4-[(3-フェニルイソオキサゾール-5-イル)メチル]ピペラジニル}プロパン-2-オール	40

【表6】

76	(2S)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-{4-[(3-メチル-5-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メチル]ピペラジニル}プロパン-2-オール	
77	(2S)-3-(4-{[5-(3,4-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-3-イル]メチル}ピペラジニル)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール	
78	3-[2-(2-クロロフェニル)ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ]-1-[4-({2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル](1,3-オキサゾール-4-イル)}メチル)ピペラジニル]プロパン-2-オール	
79	(2S)-3-(4-{[3-(4-フルオロフェニル)イソオキサゾール-5-イル]メチル}ピペラジニル)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール	10
80	(2S)-1-[2-(2-クロロフェニル)ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ]-1-(4-{[3-(4-フルオロフェニル)イソオキサゾール-5-イル]メチル}ピペラジニル)プロパン-2-オール	
81	(2S)-3-[2-(3-フルオロフェニル)ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ]-1-(4-{[3-(4-フルオロフェニル)イソオキサゾール-5-イル]メチル}ピペラジニル)プロパン-2-オール	
82	(2S)-3-[2-(4-フルオロフェニル)ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ]-1-(4-{[3-(4-フルオロフェニル)イソオキサゾール-5-イル]メチル}ピペラジニル)プロパン-2-オール	20
83	(2S)-1-(2-シクロヘキシルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-{4-[2-(4-フェニルピラゾリル)エチル]ピペラジニル}プロパン-2-オール	
84	(2S)-1-(2-シクロヘキシルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-(4-{2-[4-(4-フルオロフェニル)ピラゾリル]エチル}ピペラジニル)プロパン-2-オール	
85	(2S)-1-(2-シクロヘキシルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-[4-(2-{4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾリル}エチル)ピペラジニル]プロパン-2-オール	
86	(2S)-3-{4-[2-(2,5-ジメチルピロリル)エチル]ピペラジニル}-1,3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール	30
87	(2S)-1,3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3,1-{4-[(5-メチル-2-フェニル(1,2,3-トリアゾール-4-イル))メチル]ピペラジニル}プロパン-2-オール	
88	(2S)-1,3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3,1-{4-[(3-(2-チエニル)(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル))メチル]ピペラジニル}プロパン-2-オール	
89	(2S)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3,1-[4-({5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]イソオキサゾール-3-イル}メチル)ピペラジニル]プロパン-2-オール	
90	(2S)-1-[2-(4-クロロフェニル)ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ]-3-(4-{[3-(2-メトキシフェニル)イソオキサゾール-5-イル]メチル}ピペラジニル)プロパン-2-オール	40

【表7】

91	(2S)-3-(4-{[3-(2,4-ジメトキシフェニル)イソオキサゾール-5-イル]メチル}ピペラジニル)-3-[2-(4-クロロフェニル)ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ]プロパン-2-オール	
92	(2S)-3-(4-{[3-(2-メトキシフェニル)イソオキサゾール-5-イル]メチル}ピペラジニル)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール	
93	(2S)-3-(4-{[3-(2,4-ジメトキシフェニル)イソオキサゾール-5-イル]メチル}ピペラジニル)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール	
94	(2S)-3-[2-(3-フルオロフェニル)ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ]-1-(4-{[3-(2-メトキシフェニル)イソオキサゾール-5-イル]メチル}ピペラジニル)プロパン-2-オール	10
95	(2S)-1-(4-{[3-(2,4-ジメトキシフェニル)イソキサゾール-5-イル]メチル}ピペラジニル)-3-[2-(3-フルオロフェニル)ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ]プロパン-2-オール	
96	(2S)-3-[2-(4-フルオロフェニル)ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ]-1-(4-{[3-(2-メトキシフェニル)イソオキサゾール-5-イル]メチル}ピペラジニル)プロパン-2-オール	
97	(2S)-3-(4-{[3-(2,4-ジメトキシフェニル)イソオキサゾール-5-イル]メチル}ピペラジニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ]プロパン-2-オール	20
98	(2S)-1-[2-(4-クロロフェニル)ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ]-3-(4-{[3-(2-クロロフェニル)イソオキサゾール-5-イル]メチル}ピペラジニル)プロパン-2-オール	
99	(2S)-3-(4-{(3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-5-イル]メチル}ピペラジニル)-1-[2-(4-クロロフェニル)ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ]プロパン-2-オール	
100	(2S)-3-(4-{[3-(2-クロロフェニル)イソオキサゾール-5-イル]メチル}ピペラジニル)-1-(2-フェニルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール	
101	(2S)-3-(4-{[3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-5-イル]メチル}ピペラジニル)-1-(2-フェニルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール	30
102	(2S)-3-(4-{[3-(2-メトキシフェニル)イソオキサゾール-5-イル]メチル}ピペラジニル)-1-(2-フェニルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール	
103	(2S)-3-(4-{[3-(2,4-ジメトキシフェニル)イソオキサゾール-5-イル]メチル}ピペラジニル)-1-(2-フェニルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール	
104	(2S)-3-(4-{[3-(2-クロロフェニル)イソオキサゾール-5-イル]メチル}ピペラジニル)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール	40
105	(2S)-3-(4-{[3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-5-イル]メチル}ピペラジニル)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール	

【表 8】

106	(2S)-3-(4-{[3-(2-クロロフェニル)イソオキサゾール-5-イル]メチル}ピペラジニル)-1-[2-(3-フルオロフェニル)ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ]プロパン-2-オール
107	(2S)-3-(4-{[3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-5-イル]メチル}ピペラジニル)-1-[2-(3-フルオロフェニル)ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ]プロパン-2-オール
108	(2S)-3-(4-{[3-(2-クロロフェニル)イソオキサゾール-5-イル]メチル}ピペラジニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ]プロパン-2-オール
109	(2S)-3-(4-{[3-(2,6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-5-イル]メチル}ピペラジニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ]プロパン-2-オール
110	(2S)-1-[2-(2-フェニル(1,3-オキサゾール-4-イル))エトキシ]-3-[4-({5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル](1,2,4-オキサジアゾール-3-イル))メチル}ピペラジニル]プロパン-2-オール
111	(2S)-1-[2-(4-クロロフェニル)ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ]-3-{4-[(5-メチル-2-フェニル(1,2,3-トリアゾール-4-イル))メチル]ピペラジニル}プロパン-2-オール
112	(2S)-1-[2-(4-クロロフェニル)ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ]-3-{4-[(3-(2-チエニル)(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル))メチル]ピペラジニル}プロパン-2-オール
113	(2S)-3-{4-[(5-メチル-2-フェニル(1,2,3-トリアゾール-4-イル))メチル]ピペラジニル}-1-(2-フェニルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール
114	(2S)-1-(2-フェニルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-{4-[(3-(2-チエニル)(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル))メチル]ピペラジニル}プロパン-2-オール
115	(2S)-3-(4-{[3-(4-ヒドロキシフェニル)イソオキサゾール-5-イル]メチル}ピペラジニル)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール

10

20

30

【0157】

以下の実施例は、式 I の化合物（例えば、実施例 4 に従って製造した化合物）を含有する代表的な医薬製剤の製造を例示する。

【0158】

実施例 1 1

以下の活性成分を含有する硬カプセル剤を製造する：

（表 9）

成分	量 (mg / カプセル剤)
活性成分	30.0
デンプン	305.0
ステアリン酸マグネシウム	5.0

40

【0159】

上記の成分を混合し、そして硬カプセル剤中に充填する。

【0160】

実施例 1 2

錠剤製剤を、以下の製分を用いて製造する：

（表 10）

成分	量 (m g / 錠剤)
活性成分	25.0
微結晶セルロース	200.0
コロイド状二酸化ケイ素	10.0
ステアリン酸	5.0

【0161】

該構成成分を混合し、そして圧縮して錠剤を得る。

10

【0162】

実施例 13

以下の構成成分を含有する乾燥粉末吸入用製剤を製造する：

(表 11)

成分	重量%
活性成分	5
ラクトース	95

【0163】

該活性成分をラクトースと混合し、そして該混合物を乾燥粉末吸入用装置に加える。

20

【0164】

実施例 14

各活性成分 (30 mg) を含有する錠剤を、以下の通り製造する：

(表 12)

成分	量 (m g / 錠剤)
活性成分	30.0 mg
デンプン	45.0 mg
微結晶セルロース	35.0 mg
ポリビニルピロリドン (滅菌水の 10% 溶液として)	4.0 mg
カルボキシメチルデンプンナトリウム	4.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
タルク	1.0 mg
総量	120 mg

30

【0165】

該活性成分、デンプンおよびセルロースを 20 番メッシュの U.S.ふるいに通し、そして十分に混合する。ポリビニルピロリドン溶液を得られた粉末と一緒に混合し、次いでこのものを 16 番メッシュの U.S.ふるいに通す。その結果得られた顆粒物を 50 ~ 60 で乾燥し、そしてこのものを 16 番メッシュの U.S.ふるいに通す。次いで、予め 30 番メッシュの U.S.ふるいに通したカルボキシメチルデンプンナトリウム、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクを該顆粒物に加え、混合後、そのものを錠剤機を用いて圧縮して、各重量が 120 mg である錠剤を得る。

40

【0166】

実施例 15

各活性成分を 25 mg を含有する坐剤を、以下の通り製造する：

(表 13)

成分	量
活性成分	25 mg
飽和脂肪酸グリセリド	2,000 mg

【0167】

該活性成分を60番メッシュのU.S.ふるいに通し、そしてこのものを必要な最小量の熱を用いて予め融解した飽和脂肪酸グリセリド中で懸濁させる。次いで、該混合物を名目上2.0g容量の坐剤型中に注ぎ、そしてこのものを冷却する。

【0168】

実施例16

10

各々、用量5.0mL当たり活性成分の50mgを含有する懸濁剤を以下の通り製造する：

(表14)

成分	量
活性成分	50.0 mg
キサンタンガム	4.0 mg
カルボキシメチルセルロースナトリウム (11%)	
微結晶セルロース (89%)	50.0 mg
スクロース	1.75 g
安息香酸ナトリウム	10.0 mg
芳香剤および着色剤	適宜
精製水	5.0 mL

20

【0169】

該活性成分、スクロースおよびキサンタンガムを混合し、10番メッシュのU.S.ふるいを通し、そして次いでこのものを予め調製した微結晶セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムの溶液と水中で混合する。安息香酸ナトリウム、芳香剤および着色剤を水を用いて希釈し、そしてこのものを攪拌しながら加える。次いで、十分な量の水を加えて、必要とされる容量を得る。

30

【0170】

実施例17

皮下製剤を、以下の通り製造することができる：

(表15)

成分	量
活性成分	5.0 mg
コーン油	1.0 mL

【0171】

実施例18

40

以下の構成成分を有する注射可能な製剤を、製造する：

(表16)

成分	量
活性成分	2.0 mg / mL
マンニトール、USP	50 mg / mL
グルコン酸、USP	十分な量 (q.s.) (pH 5~6)
水 (蒸留および滅菌)	十分な量で1.0 mLとする
窒素ガス、NF	十分な量

50

【 0 1 7 2 】

実施例 1 9

以下の構成成分を有する局所用製剤を製造する：

(表 1 7)

成分	グラム
活性成分	0.2 ~ 1.0
スパン 60	2.0
ツィーン 60	2.0
鉱油	5.0
ワセリン	0.10
メチルパラベン	0.15
プロピルパラベン	0.05
BHA (ブチル化ヒドロキシアニソール)	0.01
水	十分な量で 100 とする

10

【 0 1 7 3 】

水を除く上記の活性成分の全てを混合し、そして 60 まで攪拌しながら加熱する。次いで、十分な量の 60 の水を激しく攪拌しながら加えて、該活性成分を乳化し、次いで十分な量の水を加えて 100 g とする。

20

【 0 1 7 4 】

実施例 2 0

徐放性成分

(表 1 8)

成分	重量 範囲 (%)	好ましい重量 範囲 (%)	最も好ましい重 量 (%)
活性成分	50 ~ 95	70 ~ 90	75
微結晶セルロース (賦形剤)	1 ~ 35	5 ~ 15	10.6
メタクリル酸共重合体	1 ~ 35	5 ~ 12.5	10.0
水酸化ナトリウム	0.1 ~ 1.0	0.2 ~ 0.6	0.4
ヒドロキシプロピル	0.5 ~ 5.0	1 ~ 3	2.0
メチルセルロース			
ステアリン酸マグネシウム	0.5 ~ 5.0	1 ~ 3	2.0

30

【 0 1 7 5 】

本発明の徐放性製剤は、以下の通り製造する：化合物、pH 依存性結合剤およびいずれかの任意の賦形剤を完全に混合 (乾燥混合) する。次いで、該乾燥混合した混合物を、強塩基の水溶液の存在下で造粒し、このものを混合粉末中にスプレーする。該顆粒物を乾燥し、スクリーニングし、任意の滑沢剤 (例えば、タルクまたはステアリン酸マグネシウム) と一緒に混合し、そして圧縮して錠剤を得る。強塩基の好ましい水溶液は、アルカリ金属の水酸化物 (例えば、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムであり、水酸化ナトリウムが好ましい) の水溶液 (このものは、場合により 25 % までの水混和性溶媒 (例えば、低級アルコール) を含有する) である。

40

【 0 1 7 6 】

得られた錠剤を、確認のため、風味をマスクする目的で、および嚥下の容易さを改善するために、任意の被膜剤を用いてコーティングすることができる。該被膜剤は典型的に、錠剤の重量の 2 % ~ 4 % の範囲の量で存在する。適当な被膜剤は当該分野においてよく知られており、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、カチオン性メタクリル酸共重合

50

体（ジメチルアミノエチルメタクリレート／メチル－ブチルメタクリレート共重合体－ユードラジッド(Eudragit) E（登録商標）（Rohm. Pharma製）などを含む。これらの被膜剤は、場合により着色剤、可塑剤および他の補充活性成分を含むことができる。

【0177】

圧縮された錠剤は、8 K pの圧縮にまで広げるのに十分な硬度を有することが好ましい。該錠剤の大きさは、第1に該錠剤中の化合物の量に依存する。該錠剤は、化合物の遊離塩基の300～1100 mgを含む。好ましくは、該錠剤は化合物遊離塩基の量が400～600 mg、650～850 mg、および900～1100 mgの範囲を含む。

【0178】

溶解速度に影響を及ぼすために、該粉末を含有する化合物を湿式混合する間の時間を制御する。好ましくは、粉末混合の総時間、すなわち該粉末を水酸化ナトリウム溶液に曝露する期間は、1～10分間の範囲であり、好ましくは2～5分間である。造顆後に、該粒子を該造顆機から取り出し、そしてこのものを約60 で乾燥するために、流動層乾燥機中に置く。

【0179】

実施例 2 1

ミトコンドリアのアッセイ

ラットの心臓ミトコンドリアは、NedergardおよびCannonによる方法（Methods in Enzymology, 55, 3, 1979）によって単離する。

【0180】

パルミトイルC o A 酸化 - パルミトイルC o A 酸化は、以下の物質を含有する総容量が100 μL中で行なう：110mM KCl、33 mM トリス緩衝液（pH 8）、2mM KPi、2mM MgCl₂、0.1mM EDTA、14.7 μM 脱脂BSA、0.5 mMリンゴ酸、13 mM カルニチン、1 mM ADP、52 μg ミトコンドリアタンパク質および16 μM 1-C14パルミトイルC o A（Sp.活性 60 mCi/mmol; 20 μCi/ml、アッセイ当たり5 μLを使用）。本発明の化合物を、以下の濃度：100 μmol濃度、30 μmol濃度および3 μmol濃度のDMSO溶液中に加える。各アッセイにおいて、DMSOコントロールを使用する。30 で15分後に、該酵素反応液を遠心分離し（20,000 gで1分間）、そして該上清液の70 μLを活性化した逆相ケイ酸カラム（約0.5 mLのケイ酸）に加える。該カラムを、水（2 mL）を用いて溶出し、そして該溶出液の0.5 mLをシンチレーションカウンターのために使用して、C¹⁴ 炭酸水素塩イオンとしてトラップしたC¹⁴ の量を測定する。

【0181】

本発明の化合物は、本アッセイにおいて脂肪酸酸化インヒビターとしての活性を示した。

【0182】

実施例 2 2

灌流液

ランゲンドルフ灌流を、以下のものを含有するクレブス－ヘンセleit溶液を用いて行なう：（mM単位）NaCl（118.0）、KCl（4.7）、KH₂PO₄（1.2）、MgSO₄（1.2）、CaCl₂（2.5）、NaHCO₃（25.0）およびグルコース（5.5または11）（Fineganらによる1996）。研究用心臓灌流は、クレブス－ヘンセleit溶液、加えて3%ウシ血清アルブミン（このものは、本質的に脂肪酸なしのBSA）と予め結合させたパルミチン酸（0.4または1.2 mM）およびインスリン（100 μU/mL）から構成する。パルミチン酸を最初に、エタノール：水の混合物（40%：60%）（このものは、パルミチン酸のgあたり0.5～0.6 gのNa₂CO₃を含有する）中に溶解する。加熱して該エタノールを蒸発後に、次いで、この混合物を該3%BSA－クレブス－ヘンセleit混合物（グルコースなし）に加え、そしてこのものを10倍容量のグルコースなし－クレブス－ヘンセleit溶液中で終夜、透析する（8000 MW カットオフ）。翌日に、グルコースを該溶液に加え、そして該混合物をガラスマイクロファイバーフィルター（GF/C、ワットマン(Whatman), Maidstone, 英国）を通してろ過し、そして使用前に氷上に保ったりまたは冷蔵する。該灌

10

20

30

40

50

流液を、有酸素条件を維持するために灌流装置中で、絶えず 95% CO₂ と 5% O₂ のガス混合物を用いて酸素負荷する。

【0183】

心臓灌流プロトコール

ラットを、ペントバルビタール (60 mg/kg、腹腔内) を用いて麻酔をかけ、そして心臓をすばやく取り出し、そしてこのものを氷冷クレブス - ヘンセleit 溶液中に置く。次いで、心臓を大動脈スタンプによってすばやくカニユーレ処置し、一定の圧 (60 mmHg) でのランゲンドルフ灌流を開始し、そして10分間の平衡期間を継続する。この平衡期間の間に、該肺動脈を切断し、そして過剰量の脂肪および肺組織を取り出して、肺静脈を明らかにする。左心房をカニユーレ処置し、そしてこのものを酸素負荷チャンバーから出る前負荷 (preload) ラインと連結する。10分間の平衡期間の後、心臓を作業モードに切り替え (ランゲンドルフラインをクランプオフし、および前負荷ラインおよび後負荷ラインを開口することによる)、そして一定の左心房前負荷 (11.5 mmHg) および大動脈後負荷 (80 mmHg) での有酸素条件下、37℃で灌流する。該コンプライアンスチャンバーを、展開する圧を 50 ~ 60 mmHg に保つのに十分な空気で満たす。灌流液は、貯蔵チャンバー (reservoir chamber) (このものは、大動脈血流および冠動脈血流、並びに酸素負荷機からのオーバーフローを集める) からのぜん動 (peristaltic) ポンプによって該酸素負荷チャンバーにまで運搬する。

10

【0184】

典型的に、心臓は有酸素条件下で60分間灌流する。心臓は、そのものが自発的に拍動することができる再灌流の最初の5分間を除いて、灌流プロトコール (必要であれば、電位を調節する) の各段階中、300ビート/分で歩調する。

20

【0185】

灌流プロトコールの最後に、心臓を、液体窒素の温度まで冷却したウォーレンベルガー (Warrenberger) クランプを用いて速く凍結させる。凍結組織を微粉碎し、そして得られる粉末を -80℃で保存する。

【0186】

心筋の機械的な機能

大動脈の収縮期および拡張期の圧は、大動脈拍出ラインと結合しそしてADインストルメントデータ獲得システムと連結したセンサー (Sensor) (Horten Norway) トランスデューサーを用いて測定する。心拍出量、大動脈流量および冠動脈流量 (心拍出量 - 大動脈流量) を、トランスソニック (transonic) T206 超音波流量メーターと連結したインライン (in-line) 超音波流量プローブを用いて測定する (ml/分)。左心室の分作用 (LV作用) (このものは、心拍出量 × 左心室で展開される (developed) 圧力 (このものは、大動脈収縮期圧 - 前負荷圧である) で算出される) を、機械的機能の連続的指標として使用する。LV作用が有酸素灌流の60分間の期間中に20%以上低下する場合には、心臓は除外 (excluded) する。

30

【0187】

心筋による酸素の消費および心臓の効率

灌流液中での酸素含有量の心房と静脈の差違を測定し、および心拍出量を掛けることにより、酸素消費量の指標を提供する。心房の酸素含有量 (mmHg) は、前負荷ラインまたは左心房に入る直前の灌流液中を測定する。静脈の酸素含有量は、肺動脈を出て且つインライン O₂ プローブおよびメーター微小電極 (in-line O₂ probes and meters Microelectrodes) (Bedford, NH) を通過する灌流液から測定する。心臓の効率は、酸素消費量当たりの心臓の作用として算出する。

40

【0188】

グルコースおよび脂肪酸の代謝の測定

単離した研究用ラットモデルにおける [³H / ¹⁴C] グルコースからの ³H₂O および ¹⁴CO₂ の産生の速度を測定することによって、解糖およびグルコース酸化の速度の直接的且つ連続的な測定が可能となる。別に、[5 - ³H] パルミチン酸から ³H₂O の産生の

50

測定は、パルミチン酸酸化の速度の直接的且つ連続的な測定を与える。二組の標識した基質は、解糖およびグルコース酸化、または脂肪酸酸化およびグルコース酸化のいずれかの同時測定を可能とする。灌流液の試料 (3 mL) を、 $^3\text{H}_2\text{O}$ および $^{14}\text{CO}_2$ の分析のためのプロトコール中、様々な時点で、該再循環性灌流装置の注射部分から取り出し、そしてこのものを直ぐに代謝性産物の蓄積についてアッセイするまで鉍油下に置く。灌流液を、 $[^3\text{H} / ^{14}\text{C}]$ グルコースまたは $[5 - ^3\text{H}]$ パルミチン酸を用いて補足して、比活性を約 20 dpm / mmol とする。解糖およびグルコース酸化の平均速度は、有酸素灌流の 15 分から 60 分間の間の産物の蓄積の、直線的で蓄積的な時間経過 (linear cumulative time-courses) から算出する。解糖およびグルコース酸化の速度は、代謝されたグルコースの mol / 分 / 乾燥重量 g として表す。

10

【0189】

心筋による解糖の測定

解糖の速度は、上記の通り (Saddik & Lopaschuk による 1991)、解糖のエノラーゼ段階での放射標識 $[5 - ^3\text{H}]$ グルコースから遊離する $^3\text{H}_2\text{O}$ の定量的な測定から直接的に測定する。灌流液試料を、灌流プロトコール中、様々な時点で集める。 $^3\text{H}_2\text{O}$ は、灌流液試料を Dowex 1-X4 アニオン交換樹脂 (200 ~ 400 メッシュ) を含有するカラムに通すことによって、分離する。0.4 M テトラボレートカリウム混合物中の 90 g / L の Dowex を終夜攪拌し、その後に該懸濁液 (2 mL) を分離用カラム中にロードし、そして dH_2O で十分に洗浄して、該テトラボレートを除去する。該カラムは、全 $[^3\text{H}]$ グルコースの 98 ~ 99.6 % を除くことが分かっている (Saddik & Lopaschuk による 1996)。灌流液の試料 (100 μL) を各々、該カラムにロードし、そしてこのものを dH_2O (1.0 mL) で洗浄する。溶出液を集めて、エコライトシンチレーション液 (Ecolite Scintillation Fluid) (ICN, Radiochemicals, Irvine, CA) (5 mL) として、このものを自動二重 ($^3\text{H} / ^{14}\text{C}$) クエンチ補正プログラムを備えたベックマン (Beckman) LS 6500 シンチレーションカウンター中で 5 分間カウントする。灌流液の各段階についての解糖の平均速度を、上記の通り、代謝されたグルコースの $\mu\text{mol} / \text{分} / \text{乾燥重量 g}$ として表す。

20

【0190】

心筋によるグルコース酸化の測定

グルコース酸化はまた、ピルビン酸デヒドロゲナーゼのレベルで遊離する $[^{14}\text{C}]$ グルコース由来のおよびクレブス回路中の $^{14}\text{CO}_2$ を測定することによって、上記の通り (Saddik & Lopaschuk による 1991) 直接的に測定する。酸素負荷チャンバーから出る $^{14}\text{CO}_2$ ガスおよび溶液中に残存する $[^{14}\text{C}]$ 炭酸水素塩の両方を、測定する。灌流液試料を、灌流プロトコール中、様々な時点で集める。該酸素負荷から出るガスをヒアミン (hyamine) 水酸化物トラップに通すことによって、 $^{14}\text{CO}_2$ ガスを集める (灌流期間に応じて、20 ~ 50 mL)。灌流液試料 (2 x 1 mL) (このものは、大気中の CO_2 との平衡によるガスの漏れを防止するために、油下で保存する) を、9 N H_2SO_4 (1 mL) を含有する試験管 (16 x 150 mm) 中に注入する。この操作により、存在する該灌流液から、 $\text{H}^{14}\text{CO}_3^-$ として $^{14}\text{CO}_2$ を放出する。これら二組の管を、ヒアミン水酸化物 (250 μL) を用いて飽和としたろ紙片 (2 x 5 cm) を含有するシンチレーションバイアル (7 mL) と連結させたゴムストッパーを用いて封する。次いで、ろ紙を有する該シンチレーションバイアルを取り出し、そしてエコライトシンチレーション液 (7 mL) を加える。試料を、上記の通り標準的な方法によってカウントする。各段階の灌流についてのグルコース酸化の平均速度を、上記の通り、代謝されたグルコースの $\mu\text{mol} / \text{分} / \text{乾燥重量 g}$ として表す。

30

40

【0191】

心筋による脂肪酸酸化の測定

パルミチン酸酸化の速度は、上記の通り (Saddik & Lopaschuk による 1991)、放射標識 $[5 - ^3\text{H}]$ パルミチン酸から遊離する $^3\text{H}_2\text{O}$ の定量的な測定から、直接的に測定する。緩衝液試料 (0.5 mL) をクロロホルム : メタノール (容量比が 1 : 2 である、1.8

50

8 mL)で抽出し、次いでクロロホルム(0.625 mL)および2 M KCl:HCl溶液(0.625 mL)を加えることによって、 $^3\text{H}_2\text{O}$ を $[5-^3\text{H}]$ パルミチン酸から分離する。該水相を取り出し、そしてこのものをクロロホルム、メタノールおよびKCl:HClの混合物(容量比が1:1:0.9である)を用いて処理する。液体シンチレーションカウントのために、二組の試料を該水相から取り出し、そして酸化の速度を希釈因子を考慮に入れて決める。これは、 $[5-^3\text{H}]$ パルミチン酸からの $^3\text{H}_2\text{O}$ の>99%の抽出および分離を示す。各段階の灌流液についてのグルコース酸化の平均速度を、上記の通り、代謝されたグルコースの $\mu\text{mol}/\text{分}/\text{乾燥重量 g}$ として表す。

【0192】

湿性に対する乾燥の比率

凍結した心室(ventricle)を、液体窒素の温度で、乳鉢および乳棒を用いて微粉碎する。湿性に対する乾燥の測定は、凍結した心臓組織の少量を秤量し、同じ組織を風乾の24~48時間後に再秤量し、そして該2つの重量の比率を計算することによって、行なう。この比率から、全乾燥組織を算出することができる。この比率を用いて、乾燥重量g基準当たりの、解糖の速度、グルコース酸化の速度およびグリコーゲンの代謝回転速度、並びに代謝産物の含有量について正規化する。

10

【0193】

本発明の化合物は、本アッセイにおいて脂肪酸酸化インヒビターとしての活性を示す。

【0194】

引用文献

1. Finegan BA, Gandhi M, Lopaschuk GD, Clanachan ASによる1996、「Antecedent ischemia reverses effects of adenosine on glycolysis and mechanical function of working hearts.」、American Journal of Physiology 271: H2116-25。

2. Saddik M, Lopaschuk GDによる1991、「Myocardial triglyceride turnover and contribution to energy substrate utilization in isolated working rat hearts.」、Journal of Biological Chemistry 266: 8162-8170。

20

【0195】

本発明はその具体的な実施態様を引用して記載するが、当該分野の当業者は、本発明の真の精神および範囲を逸脱することなく、様々な変形を行なうことができたり、および等価物で置き換えることができることは、当該分野の当業者によって理解される。加えて、多数の改変を、本発明の目的、精神および範囲に、ある状況、物質、物質の組成物、方法、方法の工程を適応させるように行なうことができる。全ての改変は、本明細書に添付する特許請求の範囲の精神内であるべきであると意図する。上記の引用する全ての特許および刊行物は、本明細書の一部を構成する。

30

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
30 January 2003 (30.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/008411 A1(51) International Patent Classification: C07D 417/12,
263/56, 277/64, 413/12, 413/04, 271/06, 417/14, 413/14,
A61K 31/496, A61P 9/00, 3/10REHDER, Kenneth [US/US]; 510 Crieswood Drive,
Durham, NC 27705 (US).

(21) International Application Number: PCT/US02/23897

(74) Agent: HUGHES, A., Blair; McDonnell Boonhen Huf-
bert & Berghoff, 300 S. Wacker Drive, S. 3200, Chicago,
IL 60606 (US).

(22) International Filing Date: 18 July 2002 (18.07.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/306,621 19 July 2001 (19.07.2001) US

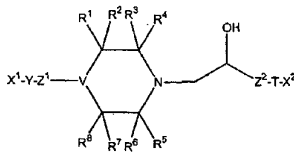
(71) Applicant (for all designated States except US): CV
THERAPEUTICS, INC. [US/US]; 3172 Porter Drive,
Palo Alto, CA 94304 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): IBRAHIM, Prabha
[US/US]; 3380 Labich Drive, Mountain View, CA 94040
(US); SHENK, Kevin [US/US]; 565 Arasiradeno Road,
Apt. 203, Palo Alto, CA 94306 (US); ELZEIN, Elfarith
[SD/US]; 4644 Creekwood Drive, Fremont, CA 94555
(US); PALLE, Venkata [IN/US]; 725 Blair Court, Apt. A,
Sunnyvale, CA 94087 (US); ZABLOCKI, Jeff [US/US];
580 Sleeper Avenue, Mountain View, CA 94040 (US).(81) Designated States (national): AB, AG, AI, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GI, GR, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KI, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BI, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).Published:
with international search reportFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SUBSTITUTED PIPERAZINE COMPOUNDS AND THEIR USE AS FATTY ACID OXIDATION INHIBITORS

WO 03/008411 A1

(57) Abstract: Disclosed are novel heterocyclic derivatives of
the formula (I), wherein amongst others R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷,
and R⁸ are hydrogen; T is oxygen, sulfur, or NR¹, in which R¹
is hydrogen or lower alkyl; V is N<, -CH<, or N-CH<; X¹ is hy-
drogen, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted
cycloalkyl, optionally substituted aryl, or optionally substituted
heteroaryl; X² is optionally substituted aryl or optionally sub-
stituted heteroaryl; Y is optionally substituted monocyclic he-
teroarylethyl; and Z¹ and Z² are independently optionally substi-
tuted alkylene or 1-4 carbon atoms. The compounds are useful
for the treatment of various disease states, in particular cardiovascular diseases such as atrial and ventricular arrhythmias, intermittent
claudication, Prinzmetal's (variant) angina, stable and unstable angina, exercise induced angina, congestive heart disease, and my-
ocardial infarction. The compounds are also useful in the treatment of diabetes, and for increasing HDL plasma levels in mammals.

WO 03/008411

PCT/US02/22897

SUBSTITUTED PIPERAZINE COMPOUNDS AND THEIR USE AS FATTY ACID OXIDATION
INHIBITORSField of the Invention

Priority is claimed to U.S. Provisional Patent Application Serial No. 06/306,621, the
5 complete disclosure of which is hereby incorporated by reference.

The present invention relates to novel heterocyclic derivatives, in particular piperazine
and piperidine derivatives, and to their use in the treatment of various disease states, in particular
cardiovascular diseases such as atrial and ventricular arrhythmias, intermittent claudication,
Prinzmetal's (variant) angina, stable and unstable angina, exercise induced angina, congestive
10 heart disease, ischemia, reperfusion injury, diabetes, myocardial infarction, and for increasing
HDL levels in plasma while lowering LDL levels. The invention also relates to methods for their
preparation, and to pharmaceutical compositions containing such compounds.

Summary of the Invention

15 Certain classes of piperazine compounds are known to be useful for the treatment of
cardiovascular diseases, including arrhythmias, angina, myocardial infarction, and related
diseases such as intermittent claudication. For example, U.S. Patent No. 4,567,264 discloses a
class of substituted piperazine compounds that includes a compound known as ranolazine, (\pm)-N-
(2,6-dimethylphenyl)-4-[2-hydroxy-3-(2-methoxyphenoxy)-propyl]-1-piperazineacetamide, and
20 its pharmaceutically acceptable salts, and their use in the above disease states.

Despite the desirable properties demonstrated by ranolazine, which is a very effective
cardiac therapeutic agent, believed to function as a fatty acid oxidation inhibitor, there remains a
need for compounds that have similar therapeutic properties to ranolazine, but are more potent
and have a longer half-life.

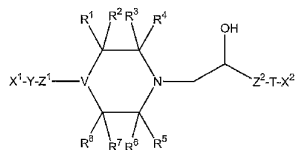
25

WO 03/008411

PCT/US02/22897

SUMMARY OF THE INVENTION

It is an object of this invention to provide novel substituted piperazine and piperidine compounds that are fatty acid oxidation inhibitors with good therapeutic half-lives. Accordingly, in a first aspect, the invention relates to compounds of Formula I:



Formula I

5 wherein:

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7$, and R^8 are hydrogen, lower alkyl, or $-C(O)R$;

in which R is $-OR^9$ or $-NR^9R^{10}$, where R^9 and R^{10} are hydrogen or lower alkyl; or

R^1 and R^2, R^3 and R^4, R^5 and R^6, R^7 and R^8 , when taken together with the carbon to which they are attached, represent carbonyl; or

10 R^1 and R^5 , or R^1 and R^7 , or R^3 and R^5 , or R^3 and R^7 , when taken together form a bridging group - $(CR^{12}R^{13})_n$, in which n is 1, 2 or 3, and R^{12} and R^{13} are independently hydrogen or lower alkyl;

with the proviso that the maximum number of carbonyl groups is 2;

the maximum number of $-C(O)NR^9R^{10}$ groups is 1; and

15 the maximum number of bridging groups is 1;

T is oxygen, sulfur, or NR^{11} , in which R^{11} is hydrogen or lower alkyl;

V is $-N<$, $-CH<$, or $-N-CH<$;

X^1 is hydrogen, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted aryl, or optionally substituted heteroaryl;

20 X^2 is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl;

Y is optionally substituted monocyclic heteroarylenyl; and

Z^1 and Z^2 are independently optionally substituted alkylene of 1-4 carbon atoms.

A second aspect of this invention relates to pharmaceutical formulations, comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I and at least one pharmaceutically

WO 03/008411

PCT/US02/22897

acceptable excipient.

A third aspect of this invention relates to a method of using the compounds of Formula I in the treatment of a disease or condition in a mammal that is amenable to treatment by a fatty acid oxidation inhibitor. Such diseases include, but are not limited to, protection of skeletal muscles against damage resulting from trauma, intermittent claudication, shock, and cardiovascular diseases including atrial and ventricular arrhythmias, Prinzmetal's (variant) angina, stable angina, exercise induced angina, congestive heart disease, diabetes, myocardial infarction, and for increasing HDL levels in plasma while lowering LDL levels. The compounds of Formula I can also be used to preserve donor tissue and organs used in transplants.

A fourth aspect of this invention relates to methods of preparing the compounds of Formula I.

Of the compounds of Formula I, one preferred class includes those in which V is nitrogen, particularly those compounds in which Z¹ and Z² are lower alkylene, more especially methylene, and T is oxygen. A preferred group within this class includes those compounds in which R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ are independently chosen from hydrogen and methyl, particularly where R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ are all hydrogen, or where R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ are all hydrogen and R⁴ is methyl. A preferred subgroup includes those compounds in which X¹ is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl, more especially where X¹ is optionally substituted phenyl. Within this subgroup preferred is when X² is optionally substituted phenyl or optionally substituted bicyclic heteroaryl, particularly where X² is optionally substituted bicyclic heteroaryl.

More preferred within this subgroup are those compound in which Y is a diradical derived from pyrazole, 1,2-oxazole, 1,3-oxazole, 1,3-thiazole, 1,2,4-oxadiazole, or 1,3,4-oxadiazole, more especially where X¹ is phenyl optionally substituted by lower alkyl, lower alkoxy, halogen, or trifluoromethyl and X² is chosen from 2-methylbenzo-1,3-thiazol-5-yl, 2-cyclohexylbenzo-1,3-thiazol-5-yl, 2-phenylbenzo-1,3-thiazol-5-yl, 2-phenylbenz-1,3-oxazol-5-yl, or 2-methoxyphenyl. Most preferred are those compounds in which X² is 2-methylbenzo-1,3-thiazol-5-yl and X¹-Y- is 3-(4-t-butylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl, or X¹-Y- is 5-(4-trifluoromethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl, or X¹-Y- is 5-(4-chlorophenyl)-1,2-oxazol-3-yl, or X¹-Y- is 5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-isoxazol-3-yl, or X¹-Y- is 2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-oxazol-4-yl.

WO 03/008411

PCT/US02/22897

Definitions and General Parameters

The term "alkyl" refers to a monoradical branched or unbranched saturated hydrocarbon chain having from 1 to 20 carbon atoms. This term is exemplified by groups such as methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, t-butyl, n-hexyl, n-decyl, tetradecyl, and the like.

The term "substituted alkyl" refers to:

- 1) an alkyl group as defined above, having from 1 to 5 substituents, preferably 1 to 3 substituents, selected from the group consisting of alkenyl, alkynyl, alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, acyl, acylamino, acyloxy, amino, aminocarbonyl, alkoxycarbonylamino, azido, cyano, halogen, hydroxy, keto, thiocarbonyl, carboxy, carboxyalkyl, arylthio, heteroarylthio, heterocyclylthio, thiol, alkylthio, aryl, aryloxy, heteroaryl, aminosulfonyl, aminocarbonylamino, heteroaryloxy, heterocyclyl, heterocycloxy, hydroxyamino, alkoxyamino, nitro, -SO-alkyl, -SO-aryl, -SO-heteroaryl, -SO₂-alkyl, SO₂-aryl and -SO₂-heteroaryl. Unless otherwise constrained by the definition, all substituents may optionally be further substituted by 1-3 substituents chosen from alkyl, carboxy, carboxyalkyl, aminocarbonyl, hydroxy, alkoxy, halogen, CF₃, amino, substituted amino, cyano, and -S(O)_nR, where R is alkyl, aryl, or heteroaryl and n is 0, 1 or 2; or
- 2) an alkyl group as defined above that is interrupted by 1-5 atoms or groups independently chosen from oxygen, sulfur and -NR_a-, where R_a is chosen from hydrogen, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl. Unless otherwise constrained by the definition, all substituents may optionally be further substituted by 1-3 substituents chosen from alkyl, carboxy, carboxyalkyl, aminocarbonyl, hydroxy, alkoxy, halogen, CF₃, amino, substituted amino, cyano, and -S(O)_nR, where R is alkyl, aryl, or heteroaryl and n is 0, 1 or 2; or
- 3) an alkyl group as defined above that has both from 1 to 5 substituents as defined above and is also interrupted by 1-5 atoms or groups as defined above.

The term "lower alkyl" refers to a monoradical branched or unbranched saturated hydrocarbon chain having from 1 to 6 carbon atoms. This term is exemplified by groups such as methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, t-butyl, n-hexyl, and the like.

The term "substituted lower alkyl" refers to lower alkyl as defined above having 1 to 5 substituents, preferably 1 to 3 substituents, as defined for substituted alkyl, or a lower alkyl group

WO 03/008411

PCT/US02/22897

as defined above that is interrupted by 1-5 atoms as defined for substituted alkyl, or a lower alkyl group as defined above that has both from 1 to 5 substituents as defined above and is also interrupted by 1-5 atoms as defined above.

The term "alkylene" refers to a diradical of a branched or unbranched saturated hydrocarbon chain, preferably having from 1 to 20 carbon atoms, preferably 1-10 carbon atoms, more preferably 1-6 carbon atoms. This term is exemplified by groups such as methylene ($-\text{CH}_2-$), ethylene ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), the propylene isomers (e.g., $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ and $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$) and the like.

The term "lower alkylene" refers to a diradical of a branched or unbranched saturated hydrocarbon chain, preferably having from 1 to 6 carbon atoms.

The term "substituted alkylene" refers to:

- (1) an alkylene group as defined above having from 1 to 5 substituents selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, acyl, acylamino, acyloxy, amino, aminocarbonyl, alkoxy-carbonylamino, azido, cyano, halogen, hydroxy, keto, thiocarbonyl, carboxy, carboxyalkyl, arylthio, heteroarylthio, heterocyclylthio, thiol, alkylthio, aryl, aryloxy, heteroaryl, aminosulfonyl, aminocarbonylamino, heteroaryloxy, heterocyclyl, heterocycloxy, hydroxyamino, alkoxyamino, nitro, $-\text{SO}-\text{alkyl}$, $-\text{SO}-\text{aryl}$, $-\text{SO}-\text{heteroaryl}$, $-\text{SO}_2-\text{alkyl}$, SO_2-aryl and $-\text{SO}_2-\text{heteroaryl}$. Unless otherwise constrained by the definition, all substituents may optionally be further substituted by 1-3 substituents chosen from alkyl, carboxy, carboxyalkyl, aminocarbonyl, hydroxy, alkoxy, halogen, CF_3 , amino, substituted amino, cyano, and $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$, where R is alkyl, aryl, or heteroaryl and n is 0, 1 or 2; or
- (2) an alkylene group as defined above that is interrupted by 1-5 atoms or groups independently chosen from oxygen, sulfur and NR_s , where R_s is chosen from hydrogen, optionally substituted alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl, or groups selected from carbonyl, carboxyester, carboxyamide and sulfonyl; or
- (3) an alkylene group as defined above that has both from 1 to 5 substituents as defined above and is also interrupted by 1-20 atoms as defined above. Examples of substituted alkenes are chloromethylene ($-\text{CH}(\text{Cl})-$), aminoethylene ($-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2-$), methylaminoethylene ($-\text{CH}(\text{NHMe})\text{CH}_2-$), 2-carboxypropylene isomers(-

WO 03/008411

PCT/US02/22897

CH₂CH(CO₂H)CH₂-), ethoxyethyl (-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-), ethylmethlaminoethyl (-CH₂CH₂N(CH₃)CH₂CH₂-), 1-ethoxy-2-(2-ethoxy-ethoxy)ethane (-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-OCH₂CH₂-OCH₂CH₂-), and the like.

The term "aralkyl" refers to an aryl group covalently linked to an alkylene group, where
 5 aryl and alkylene are defined herein. "Optionally substituted aralkyl" refers to an optionally substituted aryl group covalently linked to an optionally substituted alkylene group. Such aralkyl groups are exemplified by benzyl, phenylethyl, 3-(4-methoxyphenyl)propyl, and the like.

The term "alkoxy" refers to the group R-O-, where R is optionally substituted alkyl or optionally substituted cycloalkyl, or R is a group -Y-Z, in which Y is optionally substituted
 10 alkylene and Z is optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl; or optionally substituted cycloalkenyl, where alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl and cycloalkenyl are as defined herein. Preferred alkoxy groups are optionally substituted alkyl-O- and include, by way of example, methoxy, ethoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, tert-butoxy, sec-butoxy, n-pentoxy, n-hexoxy, 1,2-dimethylbutoxy, trifluoromethoxy, and the like.

15 The term "alkylthio" refers to the group R-S-, where R is as defined for alkoxy.

The term "alkenyl" refers to a monoradical of a branched or unbranched unsaturated hydrocarbon group preferably having from 2 to 20 carbon atoms, more preferably 2 to 10 carbon atoms and even more preferably 2 to 6 carbon atoms and having 1-6, preferably 1, double bond (vinyl). Preferred alkenyl groups include ethenyl or vinyl (-CH=CH₂), 1-propylene or allyl (-CH₂CH=CH₂), isopropylene
 20 (-C(CH₃)=CH₂), bicyclo[2.2.1]heptene, and the like. In the event that alkenyl is attached to nitrogen, the double bond cannot be alpha to the nitrogen.

The term "lower alkenyl" refers to alkenyl as defined above having from 2 to 6 carbon atoms.

25 The term "substituted alkenyl" refers to an alkenyl group as defined above having from 1 to 5 substituents, and preferably 1 to 3 substituents, selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, acyl, acylamino, acyloxy, amino, aminocarbonyl, alkoxycarbonylamino, azido, cyano, halogen, hydroxy, keto, thiocarbonyl, carboxy, carboxyalkyl, arylthio, heteroarylthio, heterocyclithio, thiol, alkylthio, aryl, aryloxy, heteroaryl, aminosulfonyl, aminocarbonylamino, heteroaryloxy, heterocyclyl, heterocyclooxy,
 30 hydroxyamino, alkoxyamino, nitro, -SO-alkyl, -SO-aryl, -SO-heteroaryl, -SO₂-alkyl, SO₂-aryl and

WO 03/008411

PCT/US02/22897

-SO₂-heteroaryl. Unless otherwise constrained by the definition, all substituents may optionally be further substituted by 1-3 substituents chosen from alkyl, carboxy, carboxyalkyl, aminocarbonyl, hydroxy, alkoxy, halogen, CF₃, amino, substituted amino, cyano, and -S(O)_nR, where R is alkyl, aryl, or heteroaryl and n is 0, 1 or 2.

5 The term "alkynyl" refers to a monoradical of an unsaturated hydrocarbon, preferably having from 2 to 20 carbon atoms, more preferably 2 to 10 carbon atoms and even more preferably 2 to 6 carbon atoms and having at least 1 and preferably from 1-6 sites of acetylene (triple bond) unsaturation. Preferred alkynyl groups include ethynyl, (-C≡CH), propargyl (or prop-1-yn-3-yl, -CH₂C≡CH), and the like. In the event that alkynyl is
10 attached to nitrogen, the triple bond cannot be alpha to the nitrogen.

The term "substituted alkynyl" refers to an alkynyl group as defined above having from 1 to 5 substituents, and preferably 1 to 3 substituents, selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, acyl, acylamino, acyloxy, amino, aminocarbonyl, alkoxy-carbonylamino, azido, cyano, halogen, hydroxy, keto, thiocarbonyl,
15 carboxy, carboxyalkyl, arylthio, heteroarylthio, heterocyclylthio, thiol, alkylthio, aryl, aryloxy, heteroaryl, aminosulfonyl, aminocarbonylamino, heteroaryloxy, heterocyclyl, heterocycloxy, hydroxyamino, alkoxyamino, nitro, -SO-alkyl, -SO-aryl, -SO-heteroaryl, -SO₂-alkyl, SO₂-aryl and -SO₂-heteroaryl. Unless otherwise constrained by the definition, all substituents may optionally be further substituted by 1-3 substituents chosen from alkyl, carboxy, carboxyalkyl,
20 aminocarbonyl, hydroxy, alkoxy, halogen, CF₃, amino, substituted amino, cyano, and -S(O)_nR, where R is alkyl, aryl, or heteroaryl and n is 0, 1 or 2.

The term "aminocarbonyl" refers to the group -C(O)NRR where each R is independently hydrogen, alkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl or where both R groups are joined to form a heterocyclic group (e.g., morpholino). Unless otherwise constrained by the definition, all
25 substituents may optionally be further substituted by 1-3 substituents chosen from alkyl, carboxy, carboxyalkyl, aminocarbonyl, hydroxy, alkoxy, halogen, CF₃, amino, substituted amino, cyano, and -S(O)_nR, where R is alkyl, aryl, or heteroaryl and n is 0, 1 or 2.

The term "acylamino" refers to the group -NRC(O)R where each R is independently hydrogen, alkyl, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl. Unless otherwise constrained by the definition,
30 all substituents may optionally be further substituted by 1-3 substituents chosen from alkyl, carboxy, carboxyalkyl, aminocarbonyl, hydroxy, alkoxy, halogen, CF₃, amino, substituted amino,

WO 03/008411

PCT/US02/22897

cyano, and $-S(O)_nR$, where R is alkyl, aryl, or heteroaryl and n is 0, 1 or 2.

The term "acyloxy" refers to the groups $-O(O)C$ -alkyl, $-O(O)C$ -cycloalkyl, $-O(O)C$ -aryl, $-O(O)C$ -heteroaryl, and $-O(O)C$ -heterocyclyl. Unless otherwise constrained by the definition, all substituents may optionally be further substituted by 1-3 substituents chosen from alkyl, carboxy, carboxyalkyl, aminocarbonyl, hydroxy, alkoxy, halogen, CF_3 , amino, substituted amino, cyano, and $-S(O)_nR$, where R is alkyl, aryl, or heteroaryl and n is 0, 1 or 2.

The term "aryl" refers to an aromatic carbocyclic group of 6 to 20 carbon atoms having a single ring (e.g., phenyl) or multiple rings (e.g., biphenyl), or multiple condensed (fused) rings (e.g., naphthyl or anthryl). Preferred aryls include phenyl, naphthyl and the like.

Unless otherwise constrained by the definition for the aryl substituent, such aryl groups can optionally be substituted with from 1 to 5 substituents, preferably 1 to 3 substituents, selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, acyl, acylamino, acyloxy, amino, aminocarbonyl, alkoxycarbonylamino, azido, cyano, halogen, hydroxy, keto, thiocarbonyl, carboxy, carboxyalkyl, arylthio, heteroarylthio, heterocyclylthio, thiol, alkylthio, aryl, aryloxy, heteroaryl, aminosulfonyl, aminocarbonylamino, heteroaryloxy, heterocyclyl, heterocycloxy, hydroxyamino, alkoxyamino, nitro, $-SO$ -alkyl, $-SO$ -aryl, $-SO$ -heteroaryl, $-SO_2$ -alkyl, SO_2 -aryl and $-SO_2$ -heteroaryl. Unless otherwise constrained by the definition, all substituents may optionally be further substituted by 1-3 substituents chosen from alkyl, carboxy, carboxyalkyl, aminocarbonyl, hydroxy, alkoxy, halogen, CF_3 , amino, substituted amino, cyano, and $-S(O)_nR$, where R is alkyl, aryl, or heteroaryl and n is 0, 1 or 2.

The term "aryloxy" refers to the group aryl-O- wherein the aryl group is as defined above, and includes optionally substituted aryl groups as also defined above. The term "arylthio" refers to the group R-S-, where R is as defined for aryl.

The term "amino" refers to the group $-NH_2$.

The term "substituted amino" refers to the group $-NRR$ where each R is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, cycloalkyl, carboxyalkyl (for example, benzyloxycarbonyl), aryl, heteroaryl and heterocyclyl provided that both R groups are not hydrogen, or a group $-Y-Z$, in which Y is optionally substituted alkylene and Z is alkenyl, cycloalkenyl, or alkynyl. Unless otherwise constrained by the definition, all substituents may optionally be further substituted by 1-3 substituents chosen from alkyl, carboxy, carboxyalkyl, aminocarbonyl, hydroxy, alkoxy, halogen, CF_3 , amino, substituted amino, cyano, and $-S(O)_nR$,

WO 03/008411

PCT/US02/22897

where R is alkyl, aryl, or heteroaryl and n is 0, 1 or 2.

The term "carboxyalkyl" refers to the groups -C(O)O-alkyl, -C(O)O-cycloalkyl, where alkyl and cycloalkyl, are as defined herein, and may be optionally further substituted by alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, halogen, CF₃, amino, substituted amino, cyano, or -S(O)_nR, in which R is alkyl, aryl, or heteroaryl and n is 0, 1 or 2.

The term "cycloalkyl" refers to cyclic alkyl groups of from 3 to 20 carbon atoms having a single cyclic ring or multiple condensed rings. Such cycloalkyl groups include, by way of example, single ring structures such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclooctyl, and the like, or multiple ring structures such as adamantanyl, and bicyclo[2.2.1]heptane, or cyclic alkyl groups to which is fused an aryl group, for example indan, and the like.

The term "substituted cycloalkyl" refers to cycloalkyl groups having from 1 to 5 substituents, and preferably 1 to 3 substituents, selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, acyl, acylamino, acyloxy, amino, aminocarbonyl, alkoxy-carbonylamino, azido, cyano, halogen, hydroxy, keto, thiocarbonyl, carboxy, carboxyalkyl, arylthio, heteroarylthio, heterocyclylthio, thiol, alkylthio, aryl, aryloxy, heteroaryl, aminosulfonyl, aminocarbonylamino, heteroaryloxy, heterocyclyl, heterocyclooxy, hydroxyamino, alkoxyamino, nitro, -SO-alkyl, -SO-aryl, -SO-heteroaryl, -SO₂-alkyl, SO₂-aryl and -SO₂-heteroaryl. Unless otherwise constrained by the definition, all substituents may optionally be further substituted by 1-3 substituents chosen from alkyl, carboxy, carboxyalkyl, aminocarbonyl, hydroxy, alkoxy, halogen, CF₃, amino, substituted amino, cyano, and -S(O)_nR, where R is alkyl, aryl, or heteroaryl and n is 0, 1 or 2.

The term "halogen" or "halo" refers to fluoro, bromo, chloro, and iodo.

The term "acyl" denotes a group -C(O)R, in which R is hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted heterocyclyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl.

The term "heteroaryl" refers to an aromatic group (i.e., unsaturated) comprising 1 to 15 carbon atoms and 1 to 4 heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur within at least one ring.

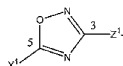
Unless otherwise constrained by the definition for the heteroaryl substituent, such heteroaryl groups can be optionally substituted with 1 to 5 substituents, preferably 1 to 3 substituents selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cycloalkyl,

WO 03/008411

PCT/US02/22897

cycloalkenyl, acyl, acylamino, acyloxy, amino, aminocarbonyl, alkoxycarbonylamino, azido, cyano, halogen, hydroxy, keto, thiocarbonyl, carboxy, carboxyalkyl, arylthio, heteroarylthio, heterocyclylthio, thiol, alkylthio, aryl, aryloxy, heteroaryl, aminosulfonyl, aminocarbonylamino, heteroaryloxy, heterocyclyl, heterocycloxy, hydroxyamino, alkoxyamino, nitro, -SO-alkyl, -SO-aryl, -SO-heteroaryl, -SO₂-alkyl, SO₂-aryl and -SO₂-heteroaryl. Unless otherwise constrained by the definition, all substituents may optionally be further substituted by 1-3 substituents chosen from alkyl, carboxy, carboxyalkyl, aminocarbonyl, hydroxy, alkoxy, halogen, CF₃, amino, substituted amino, cyano, and -S(O)_nR, where R is alkyl, aryl, or heteroaryl and n is 0, 1 or 2. Such heteroaryl groups can have a single ring (e.g., pyridyl, furyl, oxadiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl) or multiple condensed rings (e.g., bicyclic heteroaryl groups, such as indolizyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzothienyl, and the like). Examples of nitrogen heterocycles and heteroaryls include, but are not limited to, pyrrole, imidazole, pyrazole, pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, indolizine, isoindole, indole, indazole, purine, quinoline, isoquinoline, quinoline, phthalazine, naphthylpyridine, quinoxaline, quinazoline, cinnoline, pteridine, carbazole, carboline, phenanthridine, acridine, phenanthroline, isothiazole, phenazine, isoxazole, phenoxazine, phenothiazine, imidazolidine, imidazoline, and the like as well as N-alkoxy-nitrogen containing heteroaryl compounds.

The term "heteroarylene" or "heteroarylenyl" refers to a diradical of a heteroaryl group as defined above. This term is exemplified by groups such as 3,5-[1,2,4]oxadiazoleny, 2,4-[1,3]oxazoleny, 2,5-[1,3]oxazoleny, 3,5-isoxazoleny, 3,4-pyrazoleny, 3,5-pyrazoleny, and the like. For example, 3,5-[1,2,4]oxadiazoleny in the context of a compound of Formula I is represented as:



Unless otherwise constrained by the definition for the heteroaryl or heteroarylene substituent, such heterarylene groups can be optionally substituted with 1 to 5 substituents, preferably 1 to 3 substituents selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, acyl, acylamino, acyloxy, amino, aminocarbonyl, alkoxycarbonylamino, azido, cyano, halogen, hydroxy, keto, thiocarbonyl, carboxy, carboxyalkyl, arylthio, heteroarylthio, heterocyclylthio, thiol, alkylthio, aryl, aryloxy, heteroaryl, aminosulfonyl, aminocarbonylamino, heteroaryloxy, heterocyclyl, heterocycloxy,

WO 03/008411

PCT/US02/22897

hydroxyamino, alkoxyamino, nitro, -SO-alkyl, -SO-aryl, -SO-heteroaryl, -SO₂-alkyl, SO₂-aryl and -SO₂-heteroaryl. Unless otherwise constrained by the definition, all substituents may optionally be further substituted by 1-3 substituents chosen from alkyl, carboxy, carboxyalkyl, aminocarbonyl, hydroxy, alkoxy, halogen, CF₃, amino, substituted amino, cyano, and -S(O)_nR, where R is alkyl, aryl, or heteroaryl and n is 0, 1 or 2.

The term "heteroaryloxy" refers to the group heteroaryl-O-.

The term "heterocyclyl" refers to a monoradical saturated or partially unsaturated group having a single ring or multiple condensed rings, having from 1 to 40 carbon atoms and from 1 to 10 hetero atoms, preferably 1 to 4 heteroatoms, selected from nitrogen, sulfur, phosphorus, and/or oxygen within the ring.

Unless otherwise constrained by the definition for the heterocyclic substituent, such heterocyclic groups can be optionally substituted with 1 to 5, and preferably 1 to 3 substituents, selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, acyl, acylamino, acyloxy, amino, aminocarbonyl, alkoxycarbonylamino, azido, cyano, halogen, hydroxy, keto, thiocarbonyl, carboxy, carboxyalkyl, arylthio, heteroarylthio, heterocyclylthio, thiol, alkylthio, aryl, aryloxy, heteroaryl, aminosulfonyl, aminocarbonylamino, heteroaryloxy, heterocyclyl, heterocycloxy, hydroxyamino, alkoxyamino, nitro, -SO-alkyl, -SO-aryl, -SO-heteroaryl, -SO₂-alkyl, SO₂-aryl and -SO₂-heteroaryl. Unless otherwise constrained by the definition, all substituents may optionally be further substituted by 1-3 substituents chosen from alkyl, carboxy, carboxyalkyl, aminocarbonyl, hydroxy, alkoxy, halogen, CF₃, amino, substituted amino, cyano, and -S(O)_nR, where R is alkyl, aryl, or heteroaryl and n is 0, 1 or 2. Heterocyclic groups can have a single ring or multiple condensed rings. Preferred heterocyclics include tetrahydrofuranyl, morpholino, piperidinyl, and the like.

The term "thiol" refers to the group -SH.

The term "substituted alkylthio" refers to the group -S-substituted alkyl.

The term "heteroarylthiol" refers to the group -S-heteroaryl wherein the heteroaryl group is as defined above including optionally substituted heteroaryl groups as also defined above.

The term "sulfoxide" refers to a group -S(O)R, in which R is alkyl, aryl, or heteroaryl.

"Substituted sulfoxide" refers to a group -S(O)R, in which R is substituted alkyl, substituted aryl, or substituted heteroaryl, as defined herein.

The term "sulfone" refers to a group -S(O)₂R, in which R is alkyl, aryl, or heteroaryl.

WO 03/008411

PCT/US02/22897

“Substituted sulfone” refers to a group $-S(O)_2R$, in which R is substituted alkyl, substituted aryl, or substituted heteroaryl, as defined herein.

The term “keto” refers to a group $-C(O)-$. The term “thiocarbonyl” refers to a group $-C(S)-$. The term “carboxy” refers to a group $-C(O)-OH$.

5 “Optional” or “optionally” means that the subsequently described event or circumstance may or may not occur, and that the description includes instances where said event or circumstance occurs and instances in which it does not.

The term “compound of Formula I” is intended to encompass the compounds of the invention as disclosed, and the pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable esters, and prodrugs of such compounds.

10 The term “therapeutically effective amount” refers to that amount of a compound of Formula I that is sufficient to effect treatment, as defined below, when administered to a mammal in need of such treatment. The therapeutically effective amount will vary depending upon the subject and disease condition being treated, the weight and age of the subject, the severity of the disease condition, the manner of administration and the like, which can readily be determined by one of ordinary skill in the art.

The term “treatment” or “treating” means any treatment of a disease in a mammal, including:

- 20 (i) preventing the disease, that is, causing the clinical symptoms of the disease not to develop;
- (ii) inhibiting the disease, that is, arresting the development of clinical symptoms; and/or
- (iii) relieving the disease, that is, causing the regression of clinical symptoms.

In many cases, the compounds of this invention are capable of forming acid and/or base salts by virtue of the presence of amino and/or carboxyl groups or groups similar thereto. The term “pharmaceutically acceptable salt” refers to salts that retain the biological effectiveness and properties of the compounds of Formula I, and which are not biologically or otherwise undesirable. Pharmaceutically acceptable base addition salts can be prepared from inorganic and organic bases. Salts derived from inorganic bases, include by way of example only, sodium, potassium, lithium, ammonium, calcium and magnesium salts. Salts derived from organic bases include, but are not limited to, salts of primary, secondary and tertiary amines, such as alkyl amines, dialkyl amines, trialkyl amines, substituted alkyl amines, di(substituted alkyl) amines,

WO 03/008411

PCT/US02/22897

tri(substituted alkyl) amines, alkenyl amines, dialkenyl amines, trialkenyl amines, substituted alkenyl amines, di(substituted alkenyl) amines, tri(substituted alkenyl) amines, cycloalkyl amines, di(cycloalkyl) amines, tri(cycloalkyl) amines, substituted cycloalkyl amines, disubstituted cycloalkyl amine, trisubstituted cycloalkyl amines, cycloalkenyl amines, 5 di(cycloalkenyl) amines, tri(cycloalkenyl) amines, substituted cycloalkenyl amines, disubstituted cycloalkenyl amine, trisubstituted cycloalkenyl amines, aryl amines, diaryl amines, triaryl amines, heteroaryl amines, diheteroaryl amines, triheteroaryl amines, heterocyclic amines, diheterocyclic amines, triheterocyclic amines, mixed di- and tri-amines where at least two of the substituents on the amine are different and are selected from the group consisting of alkyl, 10 substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, cycloalkenyl, substituted cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclic, and the like. Also included are amines where the two or three substituents, together with the amino nitrogen, form a heterocyclic or heteroaryl group.

Specific examples of suitable amines include, by way of example only, isopropylamine, 15 trimethyl amine, diethyl amine, tri(iso-propyl) amine, tri(n-propyl) amine, ethanolamine, 2-dimethylaminoethanol, tromethamine, lysine, arginine, histidine, caffeine, procaine, hydrabamine, choline, betaine, ethylenediamine, glucosamine, N-alkylglucamines, theobromine, purines, piperazine, piperidine, morpholine, N-ethylpiperidine, and the like.

Pharmaceutically acceptable acid addition salts may be prepared from inorganic and 20 organic acids. Salts derived from inorganic acids include hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, and the like. Salts derived from organic acids include acetic acid, propionic acid, glycolic acid, pyruvic acid, oxalic acid, malic acid, malonic acid, succinic acid, maleic acid, fumaric acid, tartaric acid, citric acid, benzoic acid, cinnamic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, p-toluene-sulfonic acid, salicylic acid, 25 and the like.

As used herein, "pharmaceutically acceptable carrier" includes any and all solvents, dispersion media, coatings, antibacterial and antifungal agents, isotonic and absorption delaying agents and the like. The use of such media and agents for pharmaceutically active substances is well known in the art. Except insofar as any conventional media or agent is incompatible with 30 the active ingredient, its use in the therapeutic compositions is contemplated. Supplementary active ingredients can also be incorporated into the compositions.

WO 03/008411

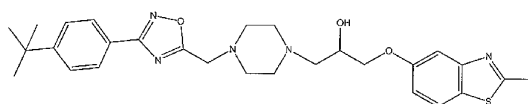
PCT/US02/22897

“Fatty acid oxidation inhibitors” refers to compounds that suppress ATP production from the oxidation of fatty acids and consequently stimulate ATP production from the oxidation of glucose and lactate. In the heart, most of the ATP production is acquired through the metabolism of fatty acids. The metabolism of glucose and lactate provides a lesser proportion of ATP.

- 5 However, the generation of ATP from fatty acids is less efficient with respect to oxygen consumption than the generation of ATP from the oxidation of glucose and lactate. Thus, the use of fatty acid oxidation inhibitors results in more energy production per molecule of oxygen consumed, allowing the heart to be energized more efficiently. Fatty acid oxidation inhibitors are especially useful, therefore, for treating an ischemic environment in which oxygen levels are
- 10 reduced.

Nomenclature

- The naming and numbering of the compounds of the invention is illustrated with a representative compound of Formula I in which R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, and R⁸ are hydrogen, T is oxygen, X¹ is 4-*t*-butylphenyl, X² is 2-methylbenzothiazol-5-yl, Y is 1,2,4-oxadiazole, and Z¹ and Z² are methylene:
- 15



which is named:

- 20 3-[4-({3-[4-(*tert*-butyl)phenyl]}(1,2,4-oxadiazol-5-yl)}methyl)piperazinyl]-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol

Synthesis of the Compounds of Formula I

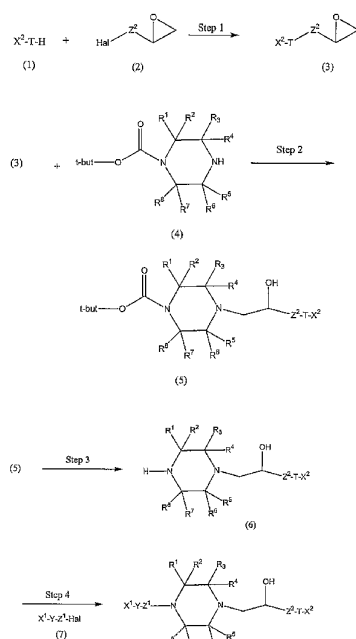
One method of preparing the compounds of Formula I is shown in Reaction Scheme I.

25

WO 03/008411

PCT/US02/22897

REACTION SCHEME I



- 5 in which $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, T, X^1, X^2, Y, Z^1$, and Z^2 are as defined in the Summary of the Invention, Hal is halogen, and t-but is tertiary butyl.

Starting Materials

The compounds of formula (1), (2), and (4) are either commercially available or can be

WO 03/008411

PCT/US02/22897

made by conventional methods well known to those of ordinary skill in the art.

For example, the precursor to a compound of formula (4) where R^1 and R^5 when taken together represent a bridging methylene group, i.e.;



- 5 is commercially available [(1S,4S)-(+)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane], or can be made by a procedure disclosed in *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 1684-7. Similarly, the precursor to a compound of formula (4) where R^1 and R^5 when taken together represent a bridging ethylene group, and the precursor to a compound of formula (4) where R^1 and R^7 when taken together represent a bridging ethylene group, can be made by published procedures found in *J. Med. Chem.*, 1974, 17, 481-7. The precursor to a compound of formula (4) in which R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , and R^7 are hydrogen and R^8 is $-C(O)NH_2$ is prepared from piperazine-2-carboxamide, a commercially available compound.

Step 1 - Preparation of Formula (3)

- 15 The compound of formula (3) is prepared conventionally by reaction of a compound of formula (1), for example 5-hydroxy-2-methylbenzothiazole, with an epoxide of formula (2). In general, the two compounds are mixed in an inert solvent, preferably a ketone, for example acetone, and a tertiary organic base or an inorganic base, preferably potassium carbonate, at a temperature of about reflux, for about 8-48 hours, preferably overnight. When the reaction is
- 20 substantially complete, the product of formula (3) is isolated by conventional means, for example by filtration, removal of the solvent under reduced pressure, followed by chromatography of the residue on silica gel. Alternatively, after filtration the product can be crystallized from the filtrate.

25 Step 2 - Preparation of Formula (5)

The compound of formula (3) is then reacted with a protected piperazine of formula (4). In general, the two compounds are mixed in an inert solvent, preferably a halogenated solvent, for example methylene chloride, optionally in the presence of a catalyst, for example ytterbium (III) trifluoromethanesulfonate. In the presence of a catalyst the reaction is conducted at about 0-

WO 03/008411

PCT/US02/22897

30°C, preferably at about room temperature, for about 8-48 hours, preferably overnight. In the absence of a catalyst, the mixture is refluxed for a similar period of time in ethanol in the presence of triethylamine. When the reaction is substantially complete, the product of formula (5) is isolated by conventional means, for example by removal of the solvent under reduced pressure, followed by chromatography of the residue on silica gel.

Step 3 - Preparation of Formula (6)

The compound of formula (5) is then deprotected by hydrolyzing the t-butyl ester. In general, the compound of formula (5) is dissolved in a mixture of an inert solvent, preferably a halogenated solvent, for example methylene chloride, and a strong acid, for example trifluoroacetic acid. The reaction is conducted at about 0-30°C, preferably at about room temperature, for about 8-48 hours, preferably overnight. When the reaction is substantially complete, the product of formula (6) is isolated by conventional means, for example by adding a base to remove excess acid, and removal of the solvent under reduced pressure.

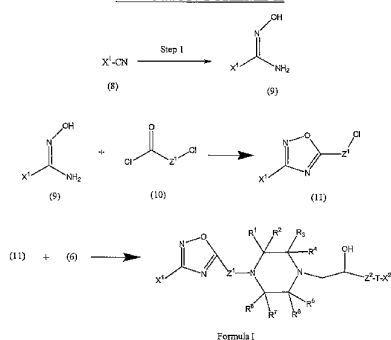
Step 4 - Preparation of a Compound of Formula I

The compound of formula (6) is then reacted with a compound of formula (7) (X^1-Y-Z^1-Hal), for example 3-(4-trifluoromethylphenyl)-5-chloromethyl-1,2,4-oxadiazole. In general, the two compounds are mixed in an inert solvent, preferably a protic solvent, for example ethanol, in the presence of an inorganic or tertiary organic base, preferably triethylamine. The reaction is conducted at about 30-100°C, preferably at about reflux, for about 8-48 hours, preferably overnight. When the reaction is substantially complete, the product of Formula I is isolated by conventional means, for example by removal of the solvent under reduced pressure, followed by chromatography.

An alternative synthesis of the compounds of Formula I where Y is a 1,2,4-oxadiazole derivative is shown in Reaction Scheme II.

WO 03/008411

PCT/US02/22897

REACTION SCHEME II

The compound of formula (9) is prepared by a known reaction, by reacting a nitrile of the
 5 formula X^1CN with hydroxylamine hydrochloride in ethanol, in the presence of a tertiary base, preferably triethylamine, at about 0°C .

The compound of formula (9) is reacted with a chloroalkenyl chloride of formula (10),
 for example chloroacetyl chloride, in an inert solvent, for example dichloromethane, at about -10
 to -30°C , followed by reaction at about 85°C , to provide a compound of formula (11).

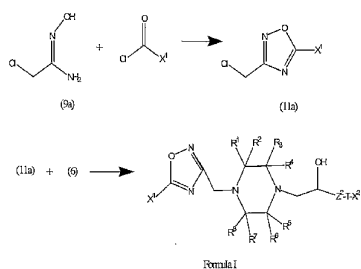
10 The compound of formula (11) is then reacted with a compound of formula (6) in the same manner as shown in Reaction Scheme I. Alternatively, the compound of formula (11) can be reacted with tert-butyl piperazine carboxylate, which is then deprotected by conventional means (acid conditions). The compound thus produced is then reacted with an epoxide of formula (3) as shown in Reaction Scheme I, to provide a compound of Formula I.

15 This provides a compound of Formula I in which a 3-substituted-[1,2,4]oxadiazol-5-yl is attached to a piperazine. To prepare the corresponding 5-substituted-[1,2,4]oxadiazol-3-yl derivative, a compound of formula (9a) is reacted with an acid chloride derivative $X^1C(O)Cl$ to give a 3-chloromethyl derivative of a [1,2,4]oxadiazole of formula (11a), which is then reacted with a compound of formula (6) to give a compound of Formula I in which Y is a 5-
 20 substituted-[1,2,4]oxadiazol-3-yl, as shown in Reaction Scheme III.

WO 03/008411

PCT/US02/22897

REACTION SCHEME III



The chloromethyl compound of formula (9a) is prepared by a known reaction, by reacting
 5 chloroacetonitrile with hydroxylamine hydrochloride under aqueous conditions, in the presence
 of a base, preferably sodium carbonate, at about 0°C.

The 2-chloroacetoxamidoxime of formula (9a) thus formed is reacted with an acid
 chloride of formula X'C(O)Cl in the presence of a base, preferably a hindered tertiary base, in an
 inert solvent, for example toluene, at about room temperature overnight. The product is isolated,
 10 and heated at about 80-120°C for about 2-3 days. When the reaction is substantially complete,
 the product of formula (11a) is isolated by conventional means.

The compound of formula (11a) is then reacted with a compound of formula (6), prepared
 as shown above. In general, the two compounds are mixed in an inert solvent, preferably a protic
 solvent, for example ethanol, in the presence of an inorganic or tertiary organic base, preferably
 15 triethylamine. The reaction is conducted at about 30-100°C, preferably at about reflux, for about
 24-72 hours, preferably about 48 hours. When the reaction is substantially complete, the product
 of Formula I is isolated by conventional means, for example by removal of the solvent under
 reduced pressure, followed by chromatography.

Alternatively, the compound of formula (11a) can be reacted with tert-butyl piperazine
 20 carboxylate, which is then deprotected by conventional means (acid conditions). The compound
 thus produced is then reacted with an epoxide of formula (3) as shown in Reaction Scheme I, to

WO 03/008411

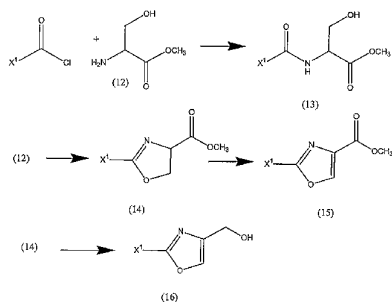
PCT/US02/22897

provide a compound of Formula I.

A slightly different reaction sequence is used to prepare compounds of Formula I in which Y is an optionally substituted oxazole, as shown in Reaction Scheme IV.

5

REACTION SCHEME IV



Step 1

10 A compound of formula X¹C(O)Cl, is reacted with commercially available methyl 2-amino-3-hydroxypropanoate (12). In general, the two compounds are mixed in an inert solvent, for example dichloromethane, in the presence of an inorganic or tertiary organic base, preferably triethylamine. The reaction is initially conducted at about 0°C for about 5 minutes, then at about room temperature for about 30 minutes. When the reaction is substantially complete, the product
15 of formula (13) is isolated by conventional means, for example by removal of the solvent under reduced pressure, followed by chromatography.

Step 2

20 The compound of formula (13) is then cyclized by reaction with diisopropylazodicarboxylate, or the like, in the presence of triphenylphosphine, to provide a 4-carbomethoxy-1,3-oxazoline of formula (14). The reaction is conducted in an inert solvent, for

WO 03/008411

PCT/US02/22897

example tetrahydrofuran, at about room temperature for 1-5 days. When the reaction is substantially complete, the product of formula (14) is isolated by conventional means, for example by removal of the solvent under reduced pressure, followed by chromatography.

5 Step 3

The oxazoline of formula (14) is then converted to a 4-carboxymethyl-1,3-oxazole derivative of formula (15) by reaction with 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone in an inert solvent, for example toluene, at about reflux for 1-2 days. When the reaction is substantially complete, the product of formula (15) is isolated by conventional means, for example by removal of the solvent under reduced pressure, followed by chromatography.

Step 4

The carbomethoxy group of the compound of formula (15) is then reduced by conventional means to a hydroxymethyl group, to provide a compound of formula (16). For example, by reduction with lithium aluminum hydride in an ethereal solvent, for example tetrahydrofuran, at about 0°C. When the reaction is substantially complete, the product of formula (16) is isolated by conventional means, for example by quenching excess reducing agent with water, extraction with an inert solvent, for example ethyl acetate, removal of the solvent under reduced pressure, followed by chromatography.

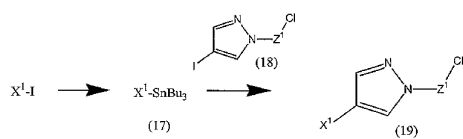
The hydroxymethyl compound of formula (16) thus produced is reacted with a reagent capable of converting the hydroxy group to a leaving group, for example by conversion to a chloride by conventional means, or preferably by reaction with a sulfonyl chloride, for example reaction with methanesulfonyl chloride to form a mesylate. The mesylate is then reacted with a compound of formula (6) in the same manner as shown in Reaction Scheme I to provide a compound of Formula I in which Y is optionally substituted oxazole.

A different reaction sequence is used to prepare compounds of formula (8) in which Y is an optionally substituted pyrazole, as shown in Reaction Scheme V.

WO 03/008411

PCT/US02/22897

REACTION SCHEME V



Step 1

The commercially available iodo compound of formula X^1I is reacted with n -butyl lithium at a temperature of between about -50°C to -80°C in an inert solvent, for example diethyl ether, for about 1 hour. To the anion thus produced is added tri n -butylstannane, and after about 1 hour the mixture is allowed to come to room temperature. When the reaction is substantially complete, the product of formula (17) is isolated by conventional means, for example by quenching excess reducing agent with ammonium chloride/water, extraction with an inert solvent, for example ether, and removal of the solvent under reduced pressure.

Step 2

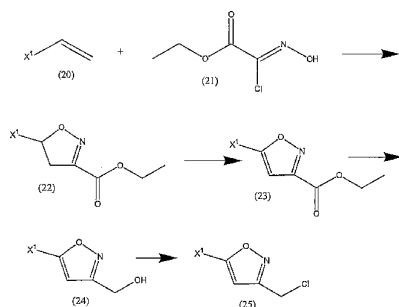
The tin derivative of formula (17) is then mixed with an optionally substituted pyrazole derivative of formula (18). These compounds are either commercially available, or may be prepared by means well known in the art. The reaction is conducted in an inert solvent, for example acetonitrile, in the presence of triphenylarsine, copper iodide, and Pd on carbon, at a temperature of about 60 - 100°C , for about 1-3 days. When the reaction is substantially complete, the product of formula (19) is isolated by conventional means, for example by filtration, removal of the solvent under reduced pressure, and chromatography of the residue.

Compounds of formula (7) in which Y is an optionally substituted isoxazole are prepared as shown in Reaction Scheme VI.

WO 03/008411

PCT/US02/22897

REACTION SCHEME VI

Step 1

- 5 A vinyl derivative of formula (20) is reacted with ethyl 2-chloro-2-(hydroxyamino)acetate (21) in an inert solvent, for example tetrahydrofuran, in the presence of a tertiary base, for example triethylamine, for about 30 minutes to 4 hours. When the reaction is substantially complete, the product of formula (22) is isolated by conventional means.

10 Step 2

- The compound of formula (22) is then converted to a 4-carboxyethyl-1,2-oxazole derivative of formula (23) by reaction with 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone in an inert solvent, for example toluene, at about reflux for 1-2 days. When the reaction is substantially complete, the product of formula (23) is isolated by conventional means, for example by removal of the solvent under reduced pressure, followed by chromatography.

Step 3

- The carboxyethyl group of the compound of formula (23) is then reduced by conventional means to a hydroxymethyl group, to provide a compound of formula (24). For example, by reduction with sodium borohydride in an inert solvent, for example ethanol, at about 0°C, for about 2-8 hours. When the reaction is substantially complete, the product of formula (24) is isolated by conventional means.

WO 03/008411

PCT/US02/22897

isolated by conventional means, for example by quenching excess reducing agent with water, extraction with an inert solvent, for example ethyl acetate, removal of the solvent under reduced pressure, followed by chromatography.

5 Step 4

The hydroxymethyl group of the compound of formula (24) is then converted to a chloromethyl group by conventional means, for example thionyl chloride, to provide a compound of formula (25). The reaction is carried out in an inert solvent, for example dichloromethane, at about 0°C, for about 5 minutes, followed by stirring overnight at room temperature. When the
10 reaction is substantially complete, the product of formula (25) is isolated by conventional means, for example by removal of the solvent under reduced pressure.

The compound of formula (25) is then reacted with a piperazine derivative of formula (6) in the same manner as shown in Reaction Scheme I to provide a compound of Formula I in which
15 Y is optionally substituted isoxazole.

General Utility

The compounds of Formula I are effective in the treatment of conditions known to respond to administration of fatty acid oxidation inhibitors, including protection of skeletal
20 muscles against damage resulting from trauma, intermittent claudication, shock, and cardiovascular diseases including atrial and ventricular arrhythmias, Prinzmetal's (variant) angina, stable angina, ischemia and reperfusion injury in cardiac, kidney, liver and the brain, exercise induced angina, congestive heart disease, and myocardial infarction. Fatty acid oxidation inhibitors have recently been shown to modify glucose levels in diabetic patients, thus
25 providing a novel method of treating diabetes, and in particular provide an effective treatment of angina in diabetics. Fatty acid oxidation inhibitors have also been shown to raise plasma HDL levels and lower LDL levels in mammals, thus providing a method for treating coronary artery disease. The compounds of Formula I can also be used to preserve donor tissue and organs used in transplants, and may be coadministered with thrombolytics, anticoagulants, and other agents.

30 Testing

Activity testing is conducted as described in those patents and patent applications

WO 03/008411

PCT/US02/22897

referenced above, and in the Examples below, and by methods apparent to one skilled in the art.
Pharmaceutical Compositions

The compounds of Formula I are usually administered in the form of pharmaceutical compositions. This invention therefore provides pharmaceutical compositions that contain, as the
5 active ingredient, one or more of the compounds of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, and one or more pharmaceutically acceptable excipients, carriers, including inert solid diluents and fillers, diluents, including sterile aqueous solution and various organic solvents, permeation enhancers, solubilizers and adjuvants. The compounds of Formula I may be administered alone or in combination with other therapeutic agents. Such compositions are
10 prepared in a manner well known in the pharmaceutical art (see, e.g., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17th Ed. (1985) and "Modern Pharmaceutics", Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

Administration

The compounds of Formula I may be administered in either single or multiple doses by
15 any of the accepted modes of administration of agents having similar utilities, for example as described in those patents and patent applications incorporated by reference, including rectal, buccal, intranasal and transdermal routes, by intra-arterial injection, intravenously, intraperitoneally, parenterally, intramuscularly, subcutaneously, orally, topically, as an inhalant, or via an impregnated or coated device such as a stent, for example, or an artery-inserted
20 cylindrical polymer.

One mode for administration is parental, particularly by injection. The forms in which the novel compositions of the present invention may be incorporated for administration by injection include aqueous or oil suspensions, or emulsions, with sesame oil, corn oil, cottonseed oil, or peanut oil, as well as elixirs, mannitol, dextrose, or a sterile aqueous solution, and similar
25 pharmaceutical vehicles. Aqueous solutions in saline are also conventionally used for injection, but less preferred in the context of the present invention. Ethanol, glycerol, propylene glycol, liquid polyethylene glycol, and the like (and suitable mixtures thereof), cyclodextrin derivatives, and vegetable oils may also be employed. The proper fluidity can be maintained, for example, by the use of a coating, such as lecithin, by the maintenance of the required particle size in the case
30 of dispersion and by the use of surfactants. The prevention of the action of microorganisms can be brought about by various antibacterial and antifungal agents, for example, parabens,

WO 03/008411

PCT/US02/22897

chlorobutanol, phenol, sorbic acid, thimerosal, and the like.

Sterile injectable solutions are prepared by incorporating the compound of Formula I in the required amount in the appropriate solvent with various other ingredients as enumerated above, as required, followed by filtered sterilization. Generally, dispersions are prepared by incorporating the various sterilized active ingredients into a sterile vehicle which contains the basic dispersion medium and the required other ingredients from those enumerated above. In the case of sterile powders for the preparation of sterile injectable solutions, the preferred methods of preparation are vacuum-drying and freeze-drying techniques which yield a powder of the active ingredient plus any additional desired ingredient from a previously sterile-filtered solution thereof.

Compounds of Formula I may be impregnated into a stent by diffusion, for example, or coated onto the stent such as in a gel form, for example, using procedures known to one of skill in the art in light of the present disclosure.

Oral administration is another route for administration of the compounds of Formula I.

Administration may be via capsule or enteric coated tablets, or the like. In making the pharmaceutical compositions that include at least one compound of Formula I, the active ingredient is usually diluted by an excipient and/or enclosed within such a carrier that can be in the form of a capsule, sachet, paper or other container. When the excipient serves as a diluent, it can be in the form of a solid, semi-solid, or liquid material (as above), which acts as a vehicle, carrier or medium for the active ingredient. Thus, the compositions can be in the form of tablets, pills, powders, lozenges, sachets, cachets, elixirs, suspensions, emulsions, solutions, syrups, aerosols (as a solid or in a liquid medium), ointments containing, for example, up to 10% by weight of the active compound, soft and hard gelatin capsules, sterile injectable solutions, and sterile packaged powders.

Some examples of suitable excipients include lactose, dextrose, sucrose, sorbitol, mannitol, starches, gum acacia, calcium phosphate, alginates, tragacanth, gelatin, calcium silicate, microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, cellulose, sterile water, syrup, and methyl cellulose. The formulations can additionally include: lubricating agents such as talc, magnesium stearate, and mineral oil; wetting agents; emulsifying and suspending agents; preserving agents such as methyl- and propylhydroxy-benzoates; sweetening agents; and flavoring agents.

WO 03/008411

PCT/US02/22897

The compositions of the invention can be formulated so as to provide quick, sustained or delayed release of the active ingredient after administration to the patient by employing procedures known in the art. Controlled release drug delivery systems for oral administration include osmotic pump systems and dissolutional systems containing polymer-coated reservoirs or drug-polymer matrix formulations. Examples of controlled release systems are given in U.S. Patent Nos. 3,845,770; 4,326,525; 4,902,514; and 5,616,345. Another formulation for use in the methods of the present invention employs transdermal delivery devices ("patches"). Such transdermal patches may be used to provide continuous or discontinuous infusion of the compounds of the present invention in controlled amounts. The construction and use of transdermal patches for the delivery of pharmaceutical agents is well known in the art. *See, e.g.*, U.S. Patent Nos. 5,023,252, 4,992,445 and 5,001,139. Such patches may be constructed for continuous, pulsatile, or on demand delivery of pharmaceutical agents.

The compositions are preferably formulated in a unit dosage form. The term "unit dosage forms" refers to physically discrete units suitable as unitary dosages for human subjects and other mammals, each unit containing a predetermined quantity of active material calculated to produce the desired therapeutic effect, in association with a suitable pharmaceutical excipient (e.g., a tablet, capsule, ampoule). The compounds of Formula I are effective over a wide dosage range and are generally administered in a pharmaceutically effective amount. Preferably, for oral administration, each dosage unit contains from 1 mg to 2 g of a compound of Formula I, and for parenteral administration, preferably from 0.1 to 700 mg of a compound of Formula I. It will be understood, however, that the amount of the compound of Formula I actually administered will be determined by a physician, in the light of the relevant circumstances, including the condition to be treated, the chosen route of administration, the actual compound administered and its relative activity, the age, weight, and response of the individual patient, the severity of the patient's symptoms, and the like.

For preparing solid compositions such as tablets, the principal active ingredient is mixed with a pharmaceutical excipient to form a solid preformulation composition containing a homogeneous mixture of a compound of the present invention. When referring to these preformulation compositions as homogeneous, it is meant that the active ingredient is dispersed evenly throughout the composition so that the composition may be readily subdivided into equally effective unit dosage forms such as tablets, pills and capsules.

WO 03/008411

PCT/US02/22897

The tablets or pills of the present invention may be coated or otherwise compounded to provide a dosage form affording the advantage of prolonged action, or to protect from the acid conditions of the stomach. For example, the tablet or pill can comprise an inner dosage and an outer dosage component, the latter being in the form of an envelope over the former. The two
5 components can be separated by an enteric layer that serves to resist disintegration in the stomach and permit the inner component to pass intact into the duodenum or to be delayed in release. A variety of materials can be used for such enteric layers or coatings, such materials including a number of polymeric acids and mixtures of polymeric acids with such materials as shellac, cetyl alcohol, and cellulose acetate.

10 Compositions for inhalation or insufflation include solutions and suspensions in pharmaceutically acceptable, aqueous or organic solvents, or mixtures thereof, and powders. The liquid or solid compositions may contain suitable pharmaceutically acceptable excipients as described *supra*. Preferably the compositions are administered by the oral or nasal respiratory route for local or systemic effect. Compositions in preferably pharmaceutically acceptable
15 solvents may be nebulized by use of inert gases. Nebulized solutions may be inhaled directly from the nebulizing device or the nebulizing device may be attached to a face mask tent, or intermittent positive pressure breathing machine. Solution, suspension, or powder compositions may be administered, preferably orally or nasally, from devices that deliver the formulation in an appropriate manner.

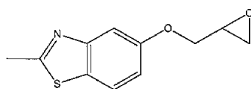
20 The following examples are included to demonstrate preferred embodiments of the invention. It should be appreciated by those of skill in the art that the techniques disclosed in the examples which follow represent techniques discovered by the inventor to function well in the practice of the invention, and thus can be considered to constitute preferred modes for its
25 practice. However, those of skill in the art should, in light of the present disclosure, appreciate that many changes can be made in the specific embodiments which are disclosed and still obtain a like or similar result without departing from the spirit and scope of the invention.

WO 03/008411

PCT/US02/22897

EXAMPLE 1Preparation of a Compound of Formula (3)

A. Preparation of a Compound of Formula (3) in which T is Oxygen, X² is 2-Methylbenzothiazol-5-yl, and Z² is Methylene



5

A mixture of 2-methylbenzothiazol-5-ol, a compound of formula (1) (6.0 g, 36 mmol), (S)-(+)-epichlorohydrin, a compound of formula (2) (20 ml, 182 mmol), and potassium carbonate (20 g, 144 mmol) in acetone (100 ml), was heated to reflux and allowed to stir overnight. The solution was allowed to cool and filtered through Celite 512. The filtrate was evaporated (in vacuo), to yield an oil. The oil was chromatographed on silica gel, eluting with 20% ethyl acetate/hexanes, to yield 2-methyl-5-(S)-(oxiran-2-ylmethoxy)benzothiazole as white solid (6.2 g, 28 mmol).

15 B. Preparation of a Compound of Formula (3) in which T is Oxygen, X² is 2-Phenylbenzothiazol-5-yl, and Z² is Methylene

Similarly, following the procedure of 1A above, but replacing 2-methylbenzothiazol-5-ol with 2-phenylbenzothiazol-5-ol, a compound of formula (3) where X² is 2-phenylbenzothiazol-5-yl, T is oxygen, and Z² is methylene was prepared, namely 2-phenyl-5-(oxiran-2-ylmethoxy)benzothiazole.

20 Similarly, the following compounds of formula (3) were prepared:

2-methoxy-1-(oxiran-2-ylmethoxy)benzene; and

2-fluoro-1-(oxiran-2-ylmethoxy)benzene.

C. Preparation of a Compound of Formula (3), varying T, X², and Z²

25 Similarly, following the procedure of 1A above, but optionally replacing 2-methylbenzothiazol-5-ol with other compounds of formula (1), and optionally replacing (S)-(+)-

WO 03/008411

PCT/US02/22897

epichlorohydrin with other appropriately substituted compounds of formula (2), the following compounds of formula (3) are prepared:

- 2-methyl-5-(R)-(oxiran-2-ylmethoxy)benzothiazole;
- 2-methyl-5-(RS)-(oxiran-2-ylmethoxy)benzothiazole
- 5 2-methoxy-1-(oxiran-2-ylethoxy)benzene;
- 2-chloro-1-(oxiran-2-ylethoxy)benzene;
- 2-methyl-5-(oxiran-2-ylethoxy)benzothiazole;
- 2-fluoro-1-(oxiran-2-ylmethoxy)benzene;
- 4-methoxy-1-(oxiran-2-ylmethoxy)benzene;
- 10 8-fluoro-1-(oxiran-2-ylmethoxy)naphthalene;
- 1-fluoro-2-(oxiran-2-ylmethoxy)naphthalene;
- 2-ethyl-4-(oxiran-2-yl methoxy)thiazole;
- 4-methyl-2-(oxiran-2-yl methoxy)imidazole;
- 2-methyl-5-(oxiran-2-yl methoxy)benzimidazole; and
- 15 2-phenyl-5-(oxiran-2-yl methoxy)benzimidazole.

D. Preparation of a Compound of Formula (3), varying T, X², and Z²

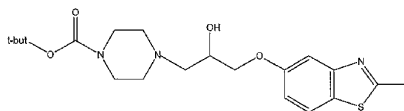
- Similarly, following the procedure of 1A above, but optionally replacing 2-methylbenzothiazol-5-ol with other compounds of formula (1), and optionally replacing (S)-(+)-epichlorohydrin with other appropriately substituted compounds of formula (2), other compounds of formula (3) are prepared.
- 20

WO 03/008411

PCT/US02/22897

EXAMPLE 2Preparation of a Compound of Formula (5)

- A. Preparation of a Compound of Formula (5) in which R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, and R⁸ are Hydrogen, T is Oxygen, X² is 2-Methylbenzothiazol-5-yl, and Z² is Methylene



To a solution of 2-methyl-5-(oxiran-2-ylmethoxy)benzothiazole, a compound of formula (3) (6.2 g, 28 mmol), and *tert*-butyl 1-piperazinecarboxylate, a compound of formula (4) (5.7 g, 31 mmol), in methylene chloride (200 ml), was added ytterbium (III) trifluoromethanesulfonate (1.73, 28 mmol). The resulting solution was allowed to stir at room temperature overnight. The solvent was evaporated (in vacuo), to yield a semi-solid, which was chromatographed on silica gel, eluting with 5% methanol/methylene chloride, to yield 4-[2-hydroxy-3-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester as a clear oil (9.5 g, 23 mmol).

15

- B. Preparation of a Compound of Formula (5) in which R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, and R⁸ are Hydrogen, T is Oxygen, X² is 2-Phenylbenzoxazol-5-yl, and Z² is Methylene

Similarly, following the procedure of 2A above, but replacing 2-methylbenzothiazol-5-ol with 2-phenylbenzoxazol-5-ol, the compound of formula (3) where X² is 2-phenylbenzoxazol-5-yl, T is oxygen, and Z² is methylene was prepared, namely 4-[2-hydroxy-3-(2-phenylbenzoxazol-5-yloxy)propyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester.

Similarly, the following compounds of formula (3) were prepared:
4-[2-hydroxy-3-(2-methoxyphenoxy)propyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester; and
4-[2-hydroxy-3-(2-fluorophenoxy)propyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester.

25

WO 03/008411

PCT/US02/22897

C. Preparation of a Compound of Formula (5), varying R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , T, X^2 , and Z^2

Similarly, following the procedure of 2A above, but optionally replacing 2-methyl-5-(oxiran-2-ylmethoxy)benzothiazole with other compounds of formula (3), and optionally replacing *tert*-butyl 1-piperazinecarboxylate with other compounds of formula (4), the following compounds of formula (5) are prepared:

4-[2-hydroxy-4-(2-methoxyphenoxy)butyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester; 4-[2-hydroxy-4-(2-fluorophenoxy)butyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester; 4-[2-hydroxy-4-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)butyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester.

4-[2-hydroxy-3-(2-fluorophenoxy)propyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester; 4-[2-hydroxy-3-(4-methoxyphenoxy)propyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester; 4-[2-hydroxy-3-(8-fluoronaphth-1-yloxy)propyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester; 4-[2-hydroxy-3-(1-fluoronaphth-2-yloxy)propyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester; 4-[2-hydroxy-3-(2-ethylthiazol-4-yloxy)propyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester; 4-[2-hydroxy-3-(4-methylimidazol-4-yloxy)propyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester; 4-[2-hydroxy-3-(2-methylbenzimidazol-5-yloxy)propyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester; and 4-[2-hydroxy-3-(2-phenylbenzimidazo-5-yloxy)propyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester.

D. Preparation of a Compound of Formula (5), varying R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , T, X^2 , and Z^2

Similarly, following the procedure of 2A above, but optionally replacing 2-methyl-5-(oxiran-2-ylmethoxy)benzothiazole with other compounds of formula (3), and optionally replacing *tert*-butyl 1-piperazinecarboxylate with other compounds of formula (4), other compounds of formula (5) are prepared.

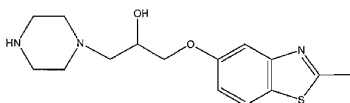
WO 03/008411

PCT/US02/22897

EXAMPLE 3

Preparation of a Compound of Formula (6)

A. Preparation of a Compound of Formula (6) in which R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, and R⁸ are Hydrogen, T is Oxygen, X² is 2-Methylbenzothiazol-5-yl, and Z² is Methylene



5 A solution of 4-[2-hydroxy-3-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester, a compound of formula (5) (2.0 g, 4.9 mmol), and 25% trifluoroacetic acid /methylene chloride (20 ml) was allowed to stir at room temperature overnight. The solvent was evaporated (in vacuo) to yield an oil. The oil was diluted with
10 acetone (20 ml) and solid potassium carbonate was added until the foaming stopped. The resulting mixture was allowed to stir overnight. The solution was filtered through Celite 512, and the filtrate was evaporated (in vacuo), to yield an oil. The oil was placed under high vacuum overnight, to yield 1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-piperazin-1-ylpropan-2-ol, as a clear viscous oil (3.4 g, 6.3 mmol).

15 B. Preparation of a Compound of Formula (6) in which R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, and R⁸ are Hydrogen, T is Oxygen, X² is 2-Phenylbenzoxazol-5-yl, and Z² is Methylene

Similarly, following the procedure of 3A above, but replacing 4-[2-hydroxy-3-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester with 4-[2-hydroxy-3-(2-phenylbenzoxazol-5-yloxy)propyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester,
20 the compound of formula (6) where R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, and R⁸ are hydrogen, X² is 2-phenylbenzoxazol-5-yl, T is oxygen, and Z² is methylene was prepared, namely 1-(2-phenylbenzothiazol-5-yloxy)-3-piperazin-1-ylpropan-2-ol.

Similarly, the following compounds of formula (6) were prepared:

25 1-(2-methoxyphenoxy)-3-piperazin-1-ylpropan-2-ol; and
1-(2-fluorophenoxy)-3-piperazin-1-ylpropan-2-ol.

WO 03/008411

PCT/US02/22897

C. Preparation of a Compound of Formula (6), varying R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , T, X^2 , and Z^2

- Similarly, following the procedure of 3A above, but replacing 4-[2-hydroxy-3-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propyl]piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester with other compounds of formula (5), the following compounds of formula (6) are prepared:
- 1-(2-methoxyphenoxy)-4-piperazin-1-yl-butan-3-ol;
 - 1-(2-chlorophenoxy)-4-piperazin-1-yl-butan-3-ol;
 - 1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-4-piperazin-1-yl-butan-3-ol;
 - 1-(2-fluorophenoxy)-3-piperazin-1-yl-propan-2-ol;
 - 1-(4-methoxyphenoxy)-3-piperazin-1-yl-propan-2-ol;
 - 1-(8-fluoronaphth-1-yloxy)-3-piperazin-1-yl-propan-2-ol;
 - 1-(1-fluoronaphth-2-yloxy)-3-piperazin-1-yl-propan-2-ol;
 - 1-(2-ethylthiazol-4-yloxy)-3-piperazin-1-yl-propan-2-ol;
 - 1-(4-methylimidazol-4-yloxy)-3-piperazin-1-yl-propan-2-ol;
 - 1-(2-methylbenzimidazol-5-yloxy)-3-piperazin-1-yl-propan-2-ol; and
 - 1-(2-phenylbenzimidazol-5-yloxy)-3-piperazin-1-yl-propan-2-ol.

D. Preparation of a Compound of Formula (6), varying R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , T, X^2 , and Z^2

- Similarly, following the procedure of 3A above, but replacing 4-[2-hydroxy-3-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propyl]piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester with other compounds of formula (5), other compounds of formula (6) are prepared.

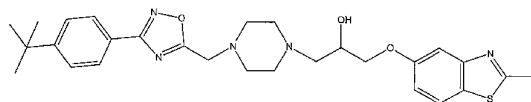
WO 03/008411

PCT/US02/22897

EXAMPLE 4

Preparation of a Compound of Formula I

- A. Preparation of a Compound of Formula I in which R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, and R⁸ are Hydrogen, T is Oxygen, X¹ is 4-*t*-Butylphenyl, X² is 2-Methylbenzothiazol-5-yl, Y is 1,2,4-Oxadiazole, and Z¹ and Z² are Methylene



- A solution of 1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-piperazine-1-yl-propan-2-ol, a compound of formula (6) (75 mg, 0.14 mmol), and 3-(4-*tert*-butylphenyl)-5-chloromethyl-1,2,4-oxadiazole (40 mg, 0.16 mmol) in 10% trimethylamine/ethanol, was heated to 73° C and allowed to stir overnight. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue chromatographed by PTLC (3% methanol/methylene chloride). The resulting oil was diluted with methylene chloride and placed on the high Vac. overnight, to yield 3-{4-[3-(4-*t*-butylphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-methyl-benzothiazo-5-yloxy)-propan-2-ol as a white solid (52 mg, 0.09 mmol).

- B. Preparation of a Compound of Formula I in which R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, and R⁸ are Hydrogen, T is Oxygen, X¹ is 4-*t*-Butylphenyl, X² is 2-Phenylbenzoxazol-5-yl, Y is 1,2,4-Oxadiazole, and Z¹ and Z² are Methylene
- Similarly, following the procedure of 4A above, but replacing 1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-piperazine-1-yl-propan-2-ol with 1-(2-phenylbenzoxazol-5-yloxy)-3-piperazine-1-yl-propan-2-ol, the compound of Formula I where R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, and R⁸ are hydrogen, X¹ is 4-*t*-butylphenyl, X² is 2-phenylbenzoxazol-5-yl, Y is 1,2,4-oxadiazole, T is oxygen, and Z¹ and Z² are both methylene, was prepared, namely 3-{4-[3-(4-*t*-butylphenyl)-[1,2,4]-oxadiazol-5-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-phenylbenzoxazo-5-yloxy)-propan-2-ol.

Similarly, the following compounds of Formula I were prepared:

WO 03/008411

PCT/US02/22897

- 3-{4-[3-(3,5-dimethyl-isoxazol-4-yl)-[1,2,4]-oxadiazol-5-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-methylbenzothiazol-1,5-yloxy)-propan-2-ol;
- 3-{4-[5-(2-methoxyphenyl)-[1,2,4]-oxadiazol-3-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-methylbenzothiazol-1,5-yloxy)-propan-2-ol;
- 5 3-{4-[5-(4-methoxyphenyl)-[1,2,4]-oxadiazol-3-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-methylbenzothiazol-1,5-yloxy)-propan-2-ol;
- 3-{4-[5-(3-trifluoromethylphenyl)-[1,2,4]-oxadiazol-3-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-methylbenzothiazol-1,5-yloxy)-propan-2-ol;
- 3-{4-[5-(4-trifluoromethylphenyl)-[1,2,4]-oxadiazol-3-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-methylbenzothiazol-1,5-yloxy)-propan-2-ol;
- 10 3-{4-[2-methyl-1,3-thiazol-4-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-methylbenzothiazol-1,5-yloxy)-propan-2-ol;
- 3-{4-[5-methylisoxazol-3-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-methylbenzothiazol-1,5-yloxy)-propan-2-ol;
- 15 3-{4-[2-(4-trifluoromethylphenyl)-1,3-thiazol-4-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-methylbenzothiazol-1,5-yloxy)-propan-2-ol;
- 3-{4-[3-(4-chlorophenyl)-[1,2,4]-oxadiazol-5-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-methylbenzothiazol-1,5-yloxy)-propan-2-ol;
- 3-{4-[2-(3,5-dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)-[1,2,4]-oxadiazol-3-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-phenylbenzoxazol-1,5-yloxy)-propan-2-ol;
- 20 3-{4-[5-(2-methoxyphenyl)-[1,2,4]-oxadiazol-3-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-phenylbenzoxazol-1,5-yloxy)-propan-2-ol;
- 3-{4-[5-(4-methoxyphenyl)-[1,2,4]-oxadiazol-3-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-phenylbenzoxazol-1,5-yloxy)-propan-2-ol;
- 25 3-{4-[5-(3-trifluoromethylphenyl)-[1,2,4]-oxadiazol-3-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-phenylbenzoxazol-1,5-yloxy)-propan-2-ol;
- 3-{4-[5-(4-trifluoromethylphenyl)-[1,2,4]-oxadiazol-3-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-phenylbenzoxazol-1,5-yloxy)-propan-2-ol;
- 3-{4-[2-methyl-1,3-thiazol-4-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-phenylbenzoxazol-1,5-yloxy)-propan-2-ol;
- 30 3-{4-[2-methyl-1,3-thiazol-4-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-phenylbenzoxazol-1,5-yloxy)-propan-2-ol;

WO 03/008411

PCT/US02/22897

- 3-[4-(5-methylisoxazol-3-ylmethyl)-piperazin-1-yl]-1-(2-phenylbenzoxazol-1,5-ylloxy)-propan-2-ol;
 3-{4-[2-(4-trifluoromethylphenyl)-1,3-thiazol-4-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-phenylbenzoxazol-1,5-ylloxy)-propan-2-ol;
 5 3-{4-[5-(4-chlorophenyl)-[1,2,4]-oxadiazol-3-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-phenylbenzoxazol-1,5-ylloxy)-propan-2-ol;
 3-{4-[3-(3,5-dimethyl-isoxazol-4-yl)-[1,2,4]-oxadiazol-5-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-methoxyphenoxy)-propan-2-ol;
 3-{4-[5-(2-methoxyphenyl)-[1,2,4]-oxadiazol-3-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-methoxyphenoxy)-propan-2-ol;
 10 1-{4-[5-(5-methoxyphenyl)-[1,2,4]-oxadiazol-3-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-3-(2-methoxyphenoxy)-propan-2-ol;
 3-{4-[5-(3-trifluoromethylphenyl)-[1,2,4]-oxadiazol-3-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-methoxyphenoxy)-propan-2-ol;
 15 3-{4-[3-(3,5-dimethyl-isoxazol-4-yl)-[1,2,4]-oxadiazol-5-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-fluorophenoxy)-propan-2-ol;
 3-{4-[5-(2-methoxyphenyl)-[1,2,4]-oxadiazol-3-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-fluorophenoxy)-propan-2-ol;
 3-{4-[5-(5-methoxyphenyl)-[1,2,4]-oxadiazol-3-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-fluorophenoxy)-propan-2-ol; and
 20 3-{4-[5-(3-trifluoromethylphenyl)-[1,2,4]-oxadiazol-3-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-fluorophenoxy)-propan-2-ol.

- C. Preparation of a Compound of Formula I, varying R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , T, X^1 , X^2 , Z^1 and Z^2
 25

- Similarly, following the procedure of 4A above, but optionally replacing 1-(2-methylbenzothiazol-5-ylloxy)-3-piperazine-1-yl-propan-2-ol with other compounds of formula (6), and optionally replacing 3-(4-*tert*-butylphenyl)-5-chloromethyl-1,2,4-oxadiazole with other compounds of formula (7), the following compounds of Formula I are prepared:
 30 3-{4-[5-(4-*t*-butylphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-methylbenzothiazol-5-ylloxy)-propan-2-ol;

WO 03/008411

PCT/US02/22897

- 3-{4-[5-(4-*t*-butylphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-methoxyphenoxy)-butan-3-ol;
 3-{4-[5-(4-*t*-butylphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-chlorophenoxy)-butan-3-ol;
 5 3-{4-[5-(4-*t*-butylphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-4-piperazin-1-yl-butan-3-ol;
 3-{4-[5-(4-*t*-butylphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-fluorophenoxy)-3-piperazin-1-yl-propan-2-ol;
 3-{4-[5-(4-*t*-butylphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-fluorophenoxy)-propan-2-ol;
 10 3-{4-[5-(4-trifluoromethylphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(4-methoxyphenoxy)-propan-2-ol;
 3-{4-[5-(4-*t*-butylphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(8-fluoronaphth-1-yloxy)-propan-2-ol;
 15 3-{4-[5-(4-chlorophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(1-fluoronaphth-2-yloxy)-propan-2-ol;
 3-{4-[5-(2-methoxyphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-ethylthiazol-4-yloxy)-propan-2-ol;
 3-{4-[5-(4-methylimidazol-2-yl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-methylbenzothiazol-1,5-yloxy)-propan-2-ol;
 20 3-{4-[5-(2-methylbenzimidazol-5-yl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-methylbenzothiazol-1,5-yloxy)-propan-2-ol; and
 3-{4-[3-(2-phenylbenzimidazol-2-yl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-(2-methylbenzothiazol-1,5-yloxy)-propan-2-ol.

25

D. Preparation of a Compound of Formula I, varying R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, T, X¹, X², Z¹ and Z²

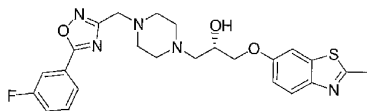
- Similarly, following the procedure of 4A above, but optionally replacing 1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-piperazine-1-yl-propan-2-ol with other compounds of formula
 30 (6), and optionally replacing 3-(4-*tert*-butylphenyl)-5-chloromethyl-1,2,4-oxadiazole with other compounds of formula (7), other compounds of Formula I are prepared.

WO 03/008411

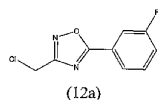
PCT/US02/22897

EXAMPLE 5Alternative Preparation of a Compound of Formula I

- 5 Preparation of a Compound of Formula I in which R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, and R⁸ are Hydrogen, T is Oxygen, X¹ is 3-Fluorophenyl, X² is 2-Methylbenzothiazol-5-yl, Y is 1,2,4-Oxadiazole, and Z¹ and Z² are Methylene



- 10 **A.** Preparation of 2-chloroacetamidoxime: Hydroxylamine hydrochloride (85 g, 1.22 mol) in water (250 mL) was treated with sodium carbonate (60 g, 0.58 mol), and the solution cooled to 0°C. Chloroacetonitrile (100 g, 1.32 mol) was added over 2 hours, and the reaction allowed to proceed for an additional 2 hours. The resultant slurry was filtered, washed with minimal cold H₂O, and dried to yield 2-chloroacetamidoxime (55.0 g, 42%).
- 15 **B.** 2-Chloroacetamidoxime (1 g, 9.2 mmol) in toluene (5 mL) at 0°C under N₂ was treated with a solution of N,N-diisopropylethylamine (3.2 mL, 18.4 mmol) in toluene (5 mL). After 5 minutes a solution of 3-fluorobenzoyl chloride (1.49 g, 9.39 mmol) in toluene (5 mL) was added slowly over 20 minutes. The reaction was allowed to warm to room temperature overnight. The reaction was quenched with aqueous sodium bicarbonate (~100 mL) and extracted with ethyl acetate (3x 100 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered, and the solvent removed under vacuum to provide crude intermediate, which was used in the next step without further purification.
- 20 **C.**



WO 03/008411

PCT/US02/22897

The intermediate from the preceding step was dissolved in toluene (10 mL) and shaken on a J-KemTM block at 110°C for 60 hours. The reaction mixture was concentrated and flash chromatographed (98:2 to 90:10 hexanes-EtOAc) to give 3-(chloromethyl)-5-(3-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazole, a compound of formula (12a) (242 mg, 12%).

- 5 **Formula I** 3-(Chloromethyl)-5-(3-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazole (242 mg, 1.02 mmol) and 1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-piperazine-1-yl-propan-2-ol, a compound of formula (6) (309 mg, 1.0 mmol) in EtOH (8 mL) were treated with Et₃N (0.5 mL, 3.57 mmol) and refluxed at 90°C on a J-Kemblock for 48 hours. The reaction product was concentrated and the product purified by flash chromatography (90:10 EtOAc-MeOH) to yield 3-(4-{{[5-(3-fluorophenyl)(1,2,4-oxadiazol-3-yl)]methyl}piperazinyl}-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol, a compound of Formula I.
- 10

D. Preparation of a Compound of Formula I, varying R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, T, X¹, X², Z¹ and Z²

- 15 Similarly, following the procedure of Example 5 above, but optionally replacing 1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-piperazine-1-yl-propan-2-ol with other compounds of formula (6), and optionally replacing 3-fluorobenzoyl chloride with other acid chlorides, other compounds of Formula I are prepared.

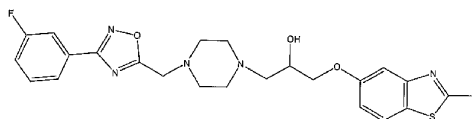
20

EXAMPLE 6

Alternative Preparation of a Compound of Formula I

Preparation of a Compound of Formula I in which R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, and R⁸ are Hydrogen, T is Oxygen, X¹ is 3-Fluorophenyl, X² is 2-Methylbenzothiazol-5-yl, Y is 1,2,4-Oxadiazole, and Z¹ and Z² are Methylene

- 25



WO 03/008411

PCT/US02/22897

A. 3-Fluorobenzonitrile (3.2 mL, 30 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (4.6 g, 65.8 mmol) in ethanol (30 mL) at 0°C was treated with triethylamine (9.6 mL, 69 mmol). The solution was allowed to warm to room temperature, then shaken on a J-Kemblock at 80°C overnight. Upon cooling, ethyl acetate (40 mL) was added and the precipitate filtered and washed with ethyl acetate (~100 mL). The filtrate was washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated. The crude product (3-fluorophenyl)(hydroxyimino)methylamine (4.96 g, 107%), a compound of formula (9), was used in the next step without further purification.

B (3-Fluorophenyl)(hydroxyimino)methylamine (4.96 g, 32.2 mmol) in dichloroethane (45 mL) was cooled to -20°C and diisopropylethylamine (22.5 mL, 130 mmol) was added dropwise. The solution was stirred for 10 minutes at -20°C, then chloroacetylchloride (11.25 mL, 141 mmol) was added dropwise over ~5 min. The dark black solution was allowed to warm to room temperature, then shaken on a J-Kemblock at 85°C overnight. Upon cooling, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (~200 mL), washed with water (x2) and brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated to a black oil. The oil was dissolved in 9:1 hexanes/ethyl acetate and filtered through a plug of SiO₂. The plug was washed first with 9:1 hexanes/ethyl acetate, then with ethyl acetate. The combined filtrates were concentrated and the product, 5-(chloromethyl)-3-(3-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazole, a compound of formula (11), was used in next step without further purification.

C. To 5-(chloromethyl)-3-(3-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazole (300 mg, 1.41 mmol) and 1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-piperazine-1-yl-propan-2-ol, a compound of formula (6) (291 mg, 0.94 mmol) in EtOH (20 mL, anhydrous) was added diisopropylethylamine (0.329 mL, 1.89 mmol), and the reaction was shaken on a J-Kem™ block overnight at 90°C. Upon cooling to room temperature, the solution was concentrated to an oil and purified on an Isco™ Combi Flash Si 10X, using Redi Sep columns (10 g), eluting with ethyl acetate, then gradient to 4:1 ethyl acetate/methanol, to yield 3-(4-([3-(3-fluorophenyl)(1,2,4-oxadiazol-5-yl)]methyl)piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol, a compound of Formula I, (136 mg, 30%).

D. Preparation of a Compound of Formula I, varying R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, T, X¹, X², Z¹ and Z²

Similarly, following the procedure of Example 6 above, but optionally replacing 1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-piperazine-1-yl-propan-2-ol with other compounds of formula

WO 03/008411

PCT/US02/22897

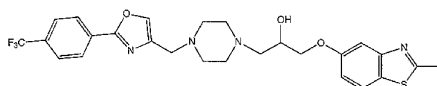
(6), and optionally replacing 3-fluorobenzonitrile with other nitriles, other compounds of Formula I are prepared.

5

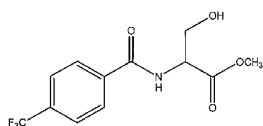
EXAMPLE 7Preparation of a Compound of Formula I

Preparation of a Compound of Formula I in which R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, and R⁸ are Hydrogen, T is Oxygen, X¹ is 4-Trifluoromethylphenyl, X² is 2-Methylbenzothiazol-5-yl, Y is 1,3-Oxazole, and Z¹ and Z² are Methylene

10

**A. Preparation of a Compound of Formula (13)**

15

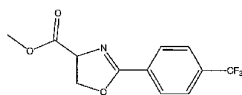


Methyl 2-amino-3-hydroxypropanoate hydrochloride (L-serine methyl ester hydrochloride, 1.71 g, 11 mmol) was stirred in dichloromethane (20 ml) at 0°C, and triethylamine (2.79 ml, 20 mmol) added, followed by dropwise addition of 4-trifluoromethylbenzoyl chloride (1.486 ml, 11 mmol). The mixture was stirred at 0°C for 30 minutes, then partitioned between dichloromethane and water, dried over magnesium sulfate, and filtered. Solvent was removed from the filtrate under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography, to yield methyl 3-hydroxy-2-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]carbonylamino]propanoate, a compound of formula (13).

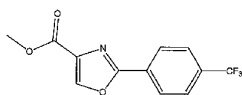
25

WO 03/008411

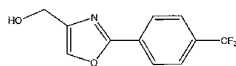
PCT/US02/22897

B. Preparation of a Compound of Formula (14)

- To a solution of methyl 3-hydroxy-2-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]-carbonylamino]propanoate (2.57g, 8.83mmol) in tetrahydrofuran (30ml) was added triphenylphosphine (2.55g, 9.71mmol). The mixture was cooled to 0°C, and diisopropylazodicarboxylate (1.91ml, 9.71mmol) was added slowly. The mixture was stirred at room temperature for 2 days. Solvent was removed from the filtrate under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography, to yield methyl 2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazoline-4-carboxylate, a compound of formula (14).

C. Preparation of a Compound of Formula (15)

- A solution of methyl 2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazoline-4-carboxylate (1.33g, 4.87mmol) was stirred in toluene (60ml) at 55°C until all of the starting material was dissolved. 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (5.53g, 24.365mmol) was then added in portions, and the resulting solution was stirred at 75°C for 36 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography, to provide methyl 2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazole-4-carboxylate, a compound of formula (15).

D. Preparation of a Compound of Formula (16)

WO 03/008411

PCT/US02/22897

A solution of methyl 2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazole-4-carboxylate (1.365mmol) in tetrahydrofuran (20ml) was cooled to 0°C, and lithium aluminum hydride in tetrahydrofuran (1.365mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at 0°C for 30 minutes, slowly quenched with water, followed by addition of ammonium chloride solution.

- 5 The resulting mixture was filtered through celite, and washed with ethyl acetate. The filtrate was washed with brine, dried over sodium sulfate, and solvent removed under reduced pressure. The residue was purified by chromatography, to yield {2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-4-yl}methan-1-ol, a compound of formula (16).

10 E. Preparation of a Compound of Formula I

A solution of {2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-4-yl}methan-1-ol (0.19g, 0.78mmol) in tetrahydrofuran (15ml) was cooled to 0°C, and triethylamine (0.33ml, 2.34mmol) was added, followed by methanesulfonyl chloride (0.12ml, 1.56 mmol) dropwise. The mixture was stirred for 1 hour at 0°C, then water was added, and product was extracted with ethyl acetate.

- 15 The organic layer was dried over sodium sulfate, and solvent removed from the filtrate under reduced pressure, to yield {2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-4-yl}methyl methylsulfonate, the mesyl derivative of a compound of formula (15),

- The mesyl derivative (0.25g, 0.78mmol) was then mixed with tert-butyl piperazine carboxylate (0.29g, 1.56mmol) and triethylamine (0.33ml, 2.34mmol) in ethanol (20ml), and the mixture refluxed for 2 hours. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was dried over sodium sulfate, and solvent removed from the filtrate, to provide tert-butyl 4-({2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazol-4-yl}methyl)piperazinecarboxylate.

- 25 The BOC protecting group was then removed by treatment with 4N hydrochloric acid in dioxane at room temperature overnight, to provide 4-(piperazinylmethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazole, as its hydrochloride salt.

- This compound (40mg, 0.115mmol) was dissolved in ethanol, and N,N-diisopropylethylamine (0.08ml) and 1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-piperazine-1-yl-propan-2-ol, a compound of formula (6) (25 mg, 0.115 mmol), were added. The mixture was stirred at 30 85°C for overnight, then solvent removed under reduced pressure, and the residue purified by preparative TLC, eluting with 5% methanol in dichloromethane, to provide 1-(2-

WO 03/008411

PCT/US02/22897

methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-(2-[4-(trifluoromethyl)phenyl](1,3-oxazol-4-yl)methyl)piperazinyl]propan-2-ol, a compound of Formula I.

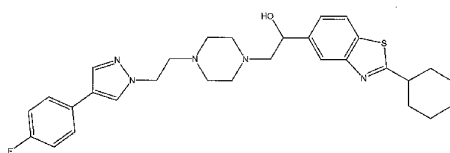
F. Preparation of a Compound of Formula I, varying R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, T, X¹, X², Z¹ and Z²

Similarly, following the procedure of Example 7 above, but optionally replacing 1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-piperazine-1-yl-propan-2-ol with other compounds of formula (6), and optionally replacing 4-trifluoromethylbenzoyl chloride with other acid chlorides, other compounds of Formula I are prepared.

EXAMPLE 8

Preparation of a Compound of Formula I

Preparation of a Compound of Formula I in which R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, and R⁸ are Hydrogen, T is Oxygen, X¹ is 4-Fluoromethylphenyl, X² is 2-Cyclohexylbenzothiazol-5-yl, Y is N-Pyrazole, Z¹ is Ethylene, and Z² is Methylene



A To a solution of 4-fluoro-iodobenzene (2.22g, 10mmol) in ether at -78°C was slowly added n-butyllithium (5ml of 2.5M solution). The reaction mixture was stirred for 1 hour at -78°C, then tri-(n-butyl)tin chloride added, and the mixture stirred for a further 1 hour at -78°C. The mixture was allowed to warm to room temperature, then quenched with ammonium chloride solution, diluted with ether, washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and solvent removed from the filtrate under reduced pressure, to provide 4-fluoro-(tri-n-butyl)tin-benzene, a compound of formula (17), as a liquid.

WO 03/008411

PCT/US02/22897

- B. A mixture of 1-(2-chloroethyl)-4-iodopyrazole, a compound of formula (18), (2.0g, 6.3 mmol) and 4-fluoro-(tri-n-butyl)tin-benzene (2.9g, 7.6mmol) in dry acetonitrile was stirred for 10 minutes under nitrogen. To this solution was added triphenylarsine (385mg, 1.26mmol), copper iodide (120mg, 0.63mmol), and 10% palladium on carbon (250mg), and the mixture heated at 80°C for 48 hours. The mixture was cooled, filtered through celite, washed with dichloromethane, and the solvent removed from the filtrate under reduced pressure. The residue was flash chromatographed, eluting with dichloromethane, to provide 1-(2-chloroethyl)-4-(4-fluorophenyl)pyrazole, a compound of formula (19).
- 10 C. 1-(2-chloroethyl)-4-(4-fluorophenyl)pyrazole was then reacted with 1-(2-cyclohexylbenzothiazol-5-yloxy)-3-piperazine-1-yl-propan-2-ol, a compound of formula (6), as shown above to provide 1-(2-cyclohexylbenzothiazol-5-yl)-2-(4-{2-[4-(4-fluorophenyl)pyrazolyl]ethyl}piperazinyl)ethan-1-ol.
- 15 D. Preparation of a Compound of Formula I, varying R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, T, X¹, X², Z¹ and Z²
- Similarly, following the procedure of Example 8 above, but optionally replacing 4-fluorobenzene with other compounds of formula X¹I, and optionally replacing 1-(2-chloroethyl)-4-iodopyrazole with other optionally substituted pyrazoles, and optionally replacing 1-(2-cyclohexylbenzothiazol-5-yloxy)-3-piperazine-1-yl-propan-2-ol with other compounds of
- 20 formula (6), other compounds of Formula I were prepared.

WO 03/008411

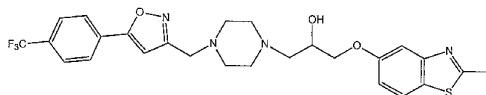
PCT/US02/22897

EXAMPLE 9

Preparation of a Compound of Formula I

Preparation of a Compound of Formula I in which R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, and R⁸ are

- 5 Hydrogen, T is Oxygen, X¹ is 4-Trifluoromethylphenyl, X² is 2-Methylbenzothiazol-5-yl, Y is Isoxazole, and Z¹ and Z² are Methylene



- A. To a mixture of 1-(trifluoromethyl)-4-vinylbenzene (2.0 g, 11.27 mmol), a compound of
 10 formula (20) and ethyl 2-chloro-2-(hydroxyamino)acetate (2.11 g, 13.52 mmol), a compound of
 formula (21), in anhydrous THF was added a solution of triethylamine (3.0 ml) in tetrahydrofuran
 was added dropwise at room temperature. The mixture was stirred overnight under N₂. The
 white precipitate thus formed was filtered off, and washed twice with tetrahydrofuran (10ml).
 The solvent was removed from the filtrate under reduced pressure, and the residue partitioned
 15 between water/ethyl acetate (20ml:20ml v/v), extracting three times with 20 ml of ethyl acetate.
 The combined organic layers were washed with aqueous ammonium chloride, and dried over
 MgSO₄, to provide ethyl 5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4,5-dihydroisoxazole-3-carboxylate, a
 compound of formula (22).
 B. A solution of ethyl 5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4,5-dihydroisoxazole-3-carboxylate
 20 (3.3g) was stirred in toluene (15ml), and 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (1.00g) was
 then added in portions, followed by a portion of 3A molecular sieves, and the resulting mixture
 was stirred at 75°C for 2 days. After cooling, ether was added and the mixture filtered through a
 layer anhydrous sodium sulfate. Solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue
 was purified by column chromatography, to provide ethyl 5-[4-
 25 (trifluoromethyl)phenyl]isoxazole-3-carboxylate, a compound of formula (23).
 C. Ethyl 5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]isoxazole-3-carboxylate (130mg) was dissolved in
 ethanol (10ml), cooled to 0°C, and sodium borohydride (26mg) was added in portions to the
 stirred solution. The mixture was stirred at room temperature for 4 hours, then excess water

WO 03/008411

PCT/US02/22897

added. Solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by preparative thin layer chromatography, eluting with 5% methanol/ethyl acetate, to provide {5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]isoxazol-3-yl}methan-1-ol, a compound of formula (24).

D. {5-[4-(Trifluoromethyl)phenyl]isoxazol-3-yl}methan-1-ol (200mg) was dissolved in dry dichloromethane (10ml), and cooled to 0°C. The solution was stirred while adding a solution of thionyl chloride (2.74ml) in dichloromethane (25ml), then allowed to warm to room temperature and stirred overnight. Solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by preparative thin layer chromatography, eluting with 30% ethyl acetate/hexane, to afford 3-(chloromethyl)-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]isoxazole, a compound of formula (25).

E. To a solution of 1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-piperazin-1-ylpropan-2-ol hydrochloride (50mg) in t-butanol at room temperature was added triethylamine (60μl), and the mixture was stirred at room temperature for 5 minutes. To this mixture was added 3-(chloromethyl)-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]isoxazole (26mg), and the mixture was stirred at 100°C overnight. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was dissolved in 1ml of methanol, and purified by preparative thin layer chromatography, eluting with 5% methanol/dichloromethane, to afford 1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-{5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]isoxazol-3-yl}methyl]piperazinyl]propan-2-ol, a compound of Formula I.

F. Preparation of a Compound of Formula I, varying R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, T, X¹, X², Z¹ and Z²

Similarly, following the procedure of Example 9 above, but optionally replacing 1-(trifluoromethyl)-4-vinylbenzene with other compounds of formula (20), and optionally replacing 1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-piperazin-1-ylpropan-2-ol hydrochloride with other compounds of formula (6), other compounds of Formula I were prepared.

WO 03/008411

PCT/US02/22897

EXAMPLE 10

Using the procedures of Examples 1-9 above, the following compounds of Formula I were prepared:

1	(2S)-3-[(2S)-2-methyl-4-({5-[4-(trifluoromethyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-3-yl)}methyl)piperazinyl]-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
2	1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-{4-({5-[4-(trifluoromethyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-3-yl)}methyl)piperazinyl}propan-2-ol
3	(2S)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-{4-({5-[4-(trifluoromethyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-3-yl)}methyl)piperazinyl}propan-2-ol
4	2S)-3-(2-fluorophenoxy)-1-{4-({5-[4-(trifluoromethyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-3-yl)}methyl)piperazinyl}propan-2-ol
5	3-(2-methoxyphenoxy)-1-{4-({5-[4-(trifluoromethyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-3-yl)}methyl)piperazinyl}propan-2-ol
6	(2S)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-{4-[5-(trifluoromethyl)(2-pyridyl)]piperazinyl}propan-2-ol
7	(2S)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-{4-[(5-phenyl)(1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]piperazinyl}propan-2-ol
8	(2S)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-{4-({3-[4-(trifluoromethyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-5-yl)}methyl)piperazinyl}propan-2-ol
9	(2R)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-{4-[(5-naphthyl)(1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]piperazinyl}propan-2-ol
10	(2S)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-{4-[(5-phenyl)(1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]piperazinyl}propan-2-ol
11	(2R)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-{4-[(5-(3-methylphenyl)(1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]piperazinyl}propan-2-ol
12	(2S)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-{4-({3-[4-(trifluoromethyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-5-yl)}methyl)piperazinyl}propan-2-ol
13	(2S)-3-{4-[(5-(3-chlorophenyl)(1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-6-yloxy)propan-2-ol
14	(2S)-3-{4-[(5-(cyclopentyl)(1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-6-yloxy)propan-2-ol
15	(2S)-3-{4-[(5-(3-fluorophenyl)(1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-6-yloxy)propan-2-ol
16	3-{4-[(5-(4-cyanophenyl)(1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
17	3-{4-[(5-(3-cyanophenyl)(1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
18	(2S)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-{4-[(3-(4-methylphenyl)(1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]piperazinyl}propan-2-ol
19	(2S)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-{4-[(3-(3-phenylphenyl)(1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]piperazinyl}propan-2-ol
20	(2S)-3-{4-[(3-(3-fluorophenyl)(1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol

WO 03/008411

PCT/US02/22897

21	(2S)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-({3-[2-(trifluoromethyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-5-yl)}methyl)piperazinyl]propan-2-ol
22	(2S)-3-{4-[(3-cyclohexyl(1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)piperazinyl]-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
23	(2S)-1-(4-({3-(3,4-dichlorophenyl)(1,2,4-oxadiazol-5-yl)}methyl)piperazinyl)-3-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
24	(2S)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-({3-[4-(trifluoromethoxy)phenyl](1,2,4-oxadiazol-5-yl)}methyl)piperazinyl]propan-2-ol
25	(2S)-3-(4-({3-(4-fluorophenyl)(1,2,4-oxadiazol-5-yl)}methyl)piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
26	(2S)-3-[4-({3-[4-(tert-butyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-5-yl)}methyl)piperazinyl]-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
27	(2S)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-({3-[4-(methyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-5-yl)}methyl)piperazinyl]propan-2-ol
28	(2S)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-(4-({3-(4-phenylphenyl)(1,2,4-oxadiazol-5-yl)}methyl)piperazinyl)propan-2-ol
29	3-(4-({3-(4-cyanophenyl)(1,2,4-oxadiazol-5-yl)}methyl)piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
30	(2S)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-(4-({3-(3-methylphenyl)(1,2,4-oxadiazol-5-yl)}methyl)piperazinyl)propan-2-ol
31	(2S)-3-(4-({3-(3-chlorophenyl)(1,2,4-oxadiazol-5-yl)}methyl)piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
32	(2S)-3-{4-[(3-cyclopentyl(1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)piperazinyl]-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
33	(2S)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-{4-[(3-naphthyl(1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)piperazinyl]propan-2-ol
34	(2S)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-({5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl](1,2,4-oxadiazol-3-yl)}methyl)piperazinyl]propan-2-ol
35	(2S)-3-(4-({5-[4-chlorophenyl](1,2,4-oxadiazol-3-yl)}methyl)piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
36	(2S)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-(4-({5-[4-methylphenyl](1,2,4-oxadiazol-3-yl)}methyl)piperazinyl)propan-2-ol
37	(2S)-3-[4-({3-[3-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-5-yl)}methyl)piperazinyl]-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
38	(2S)-3-(4-({5-[4-fluorophenyl](1,2,4-oxadiazol-3-yl)}methyl)piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-6-yloxy)propan-2-ol
39	(2S)-3-(4-({5-[3,4-dichlorophenyl](1,2,4-oxadiazol-3-yl)}methyl)piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-6-yloxy)propan-2-ol
40	(2S)-3-(4-({5-[2-chlorophenyl]isoxazol-3-yl}methyl)piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
41	(2S)-3-(4-({5-[4-chlorophenyl]isoxazol-3-yl}methyl)piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
42	(2S)-3-(4-({3-[4-methoxyphenyl]isoxazol-5-yl}methyl)piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
43	(2S)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-({5-[4-(trifluoromethyl)phenyl](4,5-dihydroisoxazol-3-yl)}methyl)piperazinyl]propan-2-ol

WO 03/008411

PCT/US02/22897

44	3-(4-{[3-(4-sulfonamidophenyl)(1,2,4-oxadiazol-5-yl)]methyl}piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
45	3-(4-{[3-(3-cyanophenyl)(1,2,4-oxadiazol-5-yl)]methyl}piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
46	3-(4-{[3-(4-(methyl 2,2-dimethylacetate)phenyl)(1,2,4-oxadiazol-5-yl)]methyl}piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
47	ethyl 2-[4-[5-(4-[(2S)-2-hydroxy-3-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propyl]piperazinyl)methyl](1,2,4-oxadiazol-3-yl)]phenoxy]-2-methylpropanoate
48	ethyl 2-[4-[5-(4-[(2S)-2-hydroxy-3-(2-methyl(5,6-dihydrobenzothiazol-5-yloxy)propyl]piperazinyl)methyl](1,2,4-oxadiazol-3-yl)]phenoxy]-2-methylpropanoate
49	2-[4-[5-(4-[(2S)-2-hydroxy-3-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propyl]piperazinyl)methyl](1,2,4-oxadiazol-3-yl)]phenoxy]-2-methylpropanoic acid
50	1-[(2S)-2-hydroxy-3-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propyl]-4-(5-[4-(trifluoromethyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-3-yl)]methyl)piperazine-2-carboxamide
51	(2S)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-[(5-phenylisoxazol-3-yl)methyl]piperazinyl]propan-2-ol
52	(2S)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-[(5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]isoxazol-3-yl)methyl]piperazinyl]propan-2-ol
53	1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-[(1-phenylpyrrol-3-yl)methyl]piperazinyl]propan-2-ol
54	(2S)-1-[2-(2-chlorophenyl)benzoxazol-5-yloxy]-3-[4-[(5-[4-(trifluoromethyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-3-yl)]methyl)piperazinyl]propan-2-ol
55	(2S)-1-(2-ethylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-[(5-[4-(trifluoromethyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-3-yl)]methyl)piperazinyl]propan-2-ol
56	(2S)-1-(2-propylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-[(5-[4-(trifluoromethyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-3-yl)]methyl)piperazinyl]propan-2-ol
57	(2S)-3-[4-[(5-[4-(trifluoromethyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-3-yl)]methyl)piperazinyl]-1-(2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]benzoxazol-5-yloxy)propan-2-ol
58	(2S)-3-[4-[(5-[4-(trifluoromethyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-3-yl)]methyl)piperazinyl]-1-(2-[3-(trifluoromethyl)phenyl]benzoxazol-5-yloxy)propan-2-ol
59	(2S)-1-(2-phenylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-[2-(4-phenylpyrazolyl)ethyl]piperazinyl]propan-2-ol
60	(2S)-3-(4-[2-[4-(4-fluorophenyl)pyrazolyl]ethyl]piperazinyl)-1-(2-phenylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
61	(2S)-1-(2-phenylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-(2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolyl)ethyl]piperazinyl]propan-2-ol
62	(2S)-1-(2-ethylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-[2-(4-phenylpyrazolyl)ethyl]piperazinyl]propan-2-ol
63	(2S)-1-(2-ethylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-[2-[4-(4-fluorophenyl)pyrazolyl]ethyl]piperazinyl]propan-2-ol
64	(2S)-1-(2-ethylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-[2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolyl]ethyl]piperazinyl]propan-2-ol
65	(2S)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-[2-(4-phenylpyrazolyl)ethyl]piperazinyl]propan-2-ol
66	(2S)-3-(4-[2-[4-(4-fluorophenyl)pyrazolyl]ethyl]piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol

WO 03/008411

PCT/US02/22897

67	(2S)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-(2-{4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolyl}ethyl)piperazinyl]propan-2-ol
68	(2S)-3-{4-[2-(4-phenylpyrazolyl)ethyl]piperazinyl}-1-(2-propylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
69	(2S)-3-(4-{2-[4-(4-fluorophenyl)pyrazolyl]ethyl}piperazinyl)-1-(2-propylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
70	(2S)-1-(2-propylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-(2-{4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolyl}ethyl)piperazinyl]propan-2-ol
71	3-[2-(3-fluorophenyl)benzoxazol-5-yloxy]-1-[4-(2-{4-(trifluoromethyl)phenyl}(1,3-oxazol-4-yl)methyl)piperazinyl]propan-2-ol
72	3-[2-(4-fluorophenyl)benzoxazol-5-yloxy]-1-[4-(2-{4-(trifluoromethyl)phenyl}(1,3-oxazol-4-yl)methyl)piperazinyl]propan-2-ol
73	1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-(2-{4-(trifluoromethyl)phenyl}(1,3-oxazol-4-yl)methyl)piperazinyl]propan-2-ol
74	(2S)-3-(4-{[(4S)-2-(4-fluorophenyl)(1,3-oxazolin-4-yl)methyl]piperazinyl})-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
75	(2S)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-{4-[(3-phenylisoxazol-5-yl)methyl]piperazinyl}propan-2-ol
76	(2S)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-{4-[(3-methyl-5-phenylisoxazol-4-yl)methyl]piperazinyl}propan-2-ol
77	(2S)-3-(4-{[5-(3,4-dichlorophenyl)isoxazol-3-yl]methyl}piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
78	3-[2-(2-chlorophenyl)benzoxazol-5-yloxy]-1-[4-(2-{4-(trifluoromethyl)phenyl}(1,3-oxazol-4-yl)methyl)piperazinyl]propan-2-ol
79	(2S)-3-(4-{[3-(4-fluorophenyl)isoxazol-5-yl]methyl}piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
80	(2S)-1-[2-(2-chlorophenyl)benzoxazol-5-yloxy]-1-(4-{[3-(4-fluorophenyl)isoxazol-5-yl]methyl}piperazinyl)propan-2-ol
81	(2S)-3-[2-(3-fluorophenyl)benzoxazol-5-yloxy]-1-(4-{[3-(4-fluorophenyl)isoxazol-5-yl]methyl}piperazinyl)propan-2-ol
82	(2S)-3-[2-(4-fluorophenyl)benzoxazol-5-yloxy]-1-(4-{[3-(4-fluorophenyl)isoxazol-5-yl]methyl}piperazinyl)propan-2-ol
83	(2S)-1-(2-cyclohexylbenzothiazol-5-yloxy)-3-{4-[2-(4-phenylpyrazolyl)ethyl]piperazinyl}propan-2-ol
84	(2S)-1-(2-cyclohexylbenzothiazol-5-yloxy)-3-(4-{2-[4-(4-fluorophenyl)pyrazolyl]ethyl}piperazinyl)propan-2-ol
85	(2S)-1-(2-cyclohexylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-(2-{4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolyl}ethyl)piperazinyl]propan-2-ol
86	(2S)-3-{4-[2-(2,5-dimethylpyrrolyl)ethyl]piperazinyl}-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
87	(2S)-13-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-31-{4-[(5-methyl-2-phenyl(1,2,3-triazol-4-yl)methyl]piperazinyl}propan-2-ol
88	(2S)-13-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-31-{4-[(3-(2-thienyl)(1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]piperazinyl}propan-2-ol
89	(2S)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-31-[4-{5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]isoxazol-3-yl}methyl]piperazinyl]propan-2-ol

WO 03/008411

PCT/US02/22897

90	(2S)-1-[2-(4-chlorophenyl)benzoxazol-5-yloxy]-3-(4-{{[3-(2-methoxyphenyl)isoxazol-5-yl]methyl}piperazinyl})propan-2-ol
91	(2S)-3-(4-{{[3-(2,4-dimethoxyphenyl)isoxazol-5-yl]methyl}piperazinyl})-3-[2-(4-chlorophenyl)benzoxazol-5-yloxy]propan-2-ol
92	(2S)-3-(4-{{[3-(2-methoxyphenyl)isoxazol-5-yl]methyl}piperazinyl})-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
93	(2S)-3-(4-{{[3-(2,4-dimethoxyphenyl)isoxazol-5-yl]methyl}piperazinyl})-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
94	(2S)-3-[2-(3-fluorophenyl)benzoxazol-5-yloxy]-1-(4-{{[3-(2-methoxyphenyl)isoxazol-5-yl]methyl}piperazinyl})propan-2-ol
95	(2S)-1-(4-{{[3-(2,4-dimethoxyphenyl)isoxazol-5-yl]methyl}piperazinyl})-3-[2-(3-fluorophenyl)benzoxazol-5-yloxy]propan-2-ol
96	(2S)-3-[2-(4-fluorophenyl)benzoxazol-5-yloxy]-1-(4-{{[3-(2-methoxyphenyl)isoxazol-5-yl]methyl}piperazinyl})propan-2-ol
97	(2S)-3-(4-{{[3-(2,4-dimethoxyphenyl)isoxazol-5-yl]methyl}piperazinyl})-1-[2-(4-fluorophenyl)benzoxazol-5-yloxy]propan-2-ol
98	(2S)-1-[2-(4-chlorophenyl)benzoxazol-5-yloxy]-3-(4-{{[3-(2-chlorophenyl)isoxazol-5-yl]methyl}piperazinyl})propan-2-ol
99	(2S)-3-(4-{{[3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-5-yl]methyl}piperazinyl})-1-[2-(4-chlorophenyl)benzoxazol-5-yloxy]propan-2-ol
100	(2S)-3-(4-{{[3-(2-chlorophenyl)isoxazol-5-yl]methyl}piperazinyl})-1-(2-phenylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
101	(2S)-3-(4-{{[3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-5-yl]methyl}piperazinyl})-1-(2-phenylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
102	(2S)-3-(4-{{[3-(2-methoxyphenyl)isoxazol-5-yl]methyl}piperazinyl})-1-(2-phenylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
103	(2S)-3-(4-{{[3-(2,4-dimethoxyphenyl)isoxazol-5-yl]methyl}piperazinyl})-1-(2-phenylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
104	(2S)-3-(4-{{[3-(2-chlorophenyl)isoxazol-5-yl]methyl}piperazinyl})-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
105	(2S)-3-(4-{{[3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-5-yl]methyl}piperazinyl})-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
106	(2S)-3-(4-{{[3-(2-chlorophenyl)isoxazol-5-yl]methyl}piperazinyl})-1-[2-(3-fluorophenyl)benzoxazol-5-yloxy]propan-2-ol
107	(2S)-3-(4-{{[3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-5-yl]methyl}piperazinyl})-1-[2-(3-fluorophenyl)benzoxazol-5-yloxy]propan-2-ol
108	(2S)-3-(4-{{[3-(2-chlorophenyl)isoxazol-5-yl]methyl}piperazinyl})-1-[2-(4-fluorophenyl)benzoxazol-5-yloxy]propan-2-ol
109	(2S)-3-(4-{{[3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-5-yl]methyl}piperazinyl})-1-[2-(4-fluorophenyl)benzoxazol-5-yloxy]propan-2-ol
110	(2S)-1-[2-(2-phenyl(1,3-oxazol-4-yl)ethoxy)-3-{4-{{[5-(4-(trifluoromethyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-3-yl))methyl}piperazinyl}}]propan-2-ol
111	(2S)-1-[2-(4-chlorophenyl)benzoxazol-5-yloxy]-3-{4-{{[5-methyl-2-phenyl(1,2,3-triazol-4-yl))methyl}piperazinyl}}propan-2-ol
112	(2S)-1-[2-(4-chlorophenyl)benzoxazol-5-yloxy]-3-{4-{{[3-(2-thienyl)(1,2,4-oxadiazol-5-yl))methyl}piperazinyl}}propan-2-ol

WO 03/008411

PCT/US02/22897

113	(2S)-3-{4-[(5-methyl-2-phenyl(1,2,3-triazol-4-yl)methyl]piperazinyl}-1-(2-phenylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
114	(2S)-1-(2-phenylbenzothiazol-5-yloxy)-3-{4-[(3-(2-thienyl)(1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]piperazinyl}propan-2-ol
115	(2S)-3-(4-{[3-(4-hydroxyphenyl)isoxazol-5-yl]methyl}piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol

The following examples illustrate the preparation of representative pharmaceutical formulations containing a compound of Formula I, such as those prepared in accordance with

5 Example 4.

EXAMPLE 11

Hard gelatin capsules containing the following ingredients are prepared:

	Quantity
10 <u>Ingredient</u>	<u>(mg/capsule)</u>
Active Ingredient	30.0
Starch	305.0
Magnesium stearate	5.0

The above ingredients are mixed and filled into hard gelatin capsules.

15

EXAMPLE 12

A tablet formula is prepared using the ingredients below:

	Quantity
20 <u>Ingredient</u>	<u>(mg/tablet)</u>
Active Ingredient	25.0
Cellulose, microcrystalline	200.0
Colloidal silicon dioxide	10.0
Stearic acid	5.0

The components are blended and compressed to form tablets.

25

WO 03/008411

PCT/US02/22897

EXAMPLE 13

A dry powder inhaler formulation is prepared containing the following components:

	<u>Ingredient</u>	<u>Weight %</u>
	Active Ingredient	5
5	Lactose	95

The active ingredient is mixed with the lactose and the mixture is added to a dry powder inhaling appliance.

EXAMPLE 14

10 Tablets, each containing 30 mg of active ingredient, are prepared as follows:

	<u>Ingredient</u>	<u>Quantity</u> <u>(mg/tablet)</u>
	Active Ingredient	30.0 mg
	Starch	45.0 mg
15	Microcrystalline cellulose	35.0 mg
	Polyvinylpyrrolidone	
	(as 10% solution in sterile water)	4.0 mg
	Sodium carboxymethyl starch	4.5 mg
	Magnesium stearate	0.5 mg
20	Talc	<u>1.0 mg</u>
	Total	120 mg

The active ingredient, starch and cellulose are passed through a No. 20 mesh U.S. sieve and mixed thoroughly. The solution of polyvinylpyrrolidone is mixed with the resultant powders, which are then passed through a 16 mesh U.S. sieve. The granules so produced are
25 dried at 50 °C to 60 °C and passed through a 16 mesh U.S. sieve. The sodium carboxymethyl starch, magnesium stearate, and talc, previously passed through a No. 30 mesh U.S. sieve, are then added to the granules which, after mixing, are compressed on a tablet machine to yield tablets each weighing 120 mg.

30

WO 03/008411

PCT/US02/22897

EXAMPLE 15

Suppositories, each containing 25 mg of active ingredient are made as follows:

	<u>Ingredient</u>	<u>Amount</u>
5	Active Ingredient	25 mg
	Saturated fatty acid glycerides to	2,000 mg

The active ingredient is passed through a No. 60 mesh U.S. sieve and suspended in the saturated fatty acid glycerides previously melted using the minimum heat necessary. The mixture
10 is then poured into a suppository mold of nominal 2.0 g capacity and allowed to cool.

EXAMPLE 16

Suspensions, each containing 50 mg of active ingredient per 5.0 mL dose are made as
15 follows:

	<u>Ingredient</u>	<u>Amount</u>
	Active Ingredient	50.0 mg
	Xanthan gum	4.0 mg
	Sodium carboxymethyl cellulose (11%)	
20	Microcrystalline cellulose (89%)	50.0 mg
	Sucrose	1.75 g
	Sodium benzoate	10.0 mg
	Flavor and Color	q.v.
	Purified water to	5.0 mL

25 The active ingredient, sucrose and xanthan gum are blended, passed through a No. 10 mesh U.S. sieve, and then mixed with a previously made solution of the microcrystalline cellulose and sodium carboxymethyl cellulose in water. The sodium benzoate, flavor, and color are diluted with some of the water and added with stirring. Sufficient water is then added to
30 produce the required volume.

WO 03/008411

PCT/US02/22897

EXAMPLE 17

A subcutaneous formulation may be prepared as follows:

	<u>Ingredient</u>	<u>Quantity</u>
5	Active Ingredient	5.0 mg
	Corn Oil	1.0 mL

EXAMPLE 18

An injectable preparation is prepared having the following composition:

	<u>Ingredients</u>	<u>Amount</u>
	Active ingredient	2.0 mg/ml
15	Mannitol, USP	50 mg/ml
	Gluconic acid, USP	q.s. (pH 5-6)
	water (distilled, sterile)	q.s. to 1.0 ml
	Nitrogen Gas, NF	q.s.

EXAMPLE 19

A topical preparation is prepared having the following composition:

	<u>Ingredients</u>	<u>grams</u>
25	Active ingredient	0.2-10
	Span 60	2.0
	Tween 60	2.0
	Mineral oil	5.0
	Petrolatum	0.10
30	Methyl paraben	0.15
	Propyl paraben	0.05
	BHA (butylated hydroxy anisole)	0.01
	Water	q.s. to 100

35 All of the above ingredients, except water, are combined and heated to 60° C with stirring.

A sufficient quantity of water at 60° C is then added with vigorous stirring to emulsify the ingredients, and water then added q.s. 100 g.

WO 03/008411

PCT/US02/22897

EXAMPLE 20Sustained Release Composition

	<u>Ingredient</u>	<u>Weight</u>	<u>Preferred</u>	<u>Most Preferred</u>
		<u>Range (%)</u>	<u>Range (%)</u>	
	Active ingredient	50-95	70-90	75
	Microcrystalline cellulose (filler)	1-35	5-15	10.6
5	Methacrylic acid copolymer	1-35	5-12.5	10.0
	Sodium hydroxide	0.1-1.0	0.2-0.6	0.4
	Hydroxypropyl methylcellulose	0.5-5.0	1-3	2.0
	Magnesium stearate	0.5-5.0	1-3	2.0

The sustained release formulations of this invention are prepared as follows: compound and pH-dependent binder and any optional excipients are intimately mixed(dry-blended). The dry-blended mixture is then granulated in the presence of an aqueous solution of a strong base which is sprayed into the blended powder. The granulate is dried, screened, mixed with optional lubricants (such as talc or magnesium stearate), and compressed into tablets. Preferred aqueous solutions of strong bases are solutions of alkali metal hydroxides, such as sodium or potassium hydroxide, preferably sodium hydroxide, in water (optionally containing up to 25% of water-miscible solvents such as lower alcohols).

The resulting tablets may be coated with an optional film-forming agent, for identification, taste-masking purposes and to improve ease of swallowing. The film forming agent will typically be present in an amount ranging from between 2% and 4% of the tablet weight.

Suitable film-forming agents are well known to the art and include hydroxypropyl methylcellulose, cationic methacrylate copolymers (dimethylaminoethyl methacrylate/ methyl-butyl methacrylate copolymers - Eudragit® E - Röhm. Pharma), and the like. These film-forming agents may optionally contain colorants, plasticizers, and other supplemental ingredients.

The compressed tablets preferably have a hardness sufficient to withstand 8 Kp compression. The tablet size will depend primarily upon the amount of compound in the tablet. The tablets will include from 300 to 1100 mg of compound free base. Preferably, the tablets will

WO 03/008411

PCT/US02/22897

include amounts of compound free base ranging from 400-600 mg, 650-850 mg, and 900-1100 mg.

In order to influence the dissolution rate, the time during which the compound containing powder is wet mixed is controlled. Preferably the total powder mix time, i.e. the time during which the powder is exposed to sodium hydroxide solution, will range from 1 to 10 minutes and preferably from 2 to 5 minutes. Following granulation, the particles are removed from the granulator and placed in a fluid bed dryer for drying at about 60°C.

10

EXAMPLE 21
Mitochondrial Assays

Rat heart mitochondria were isolated by the method of Nedergard and Cannon (Methods in Enzymol. 55, 3, 1979).

Palmitoyl CoA oxidation – The Palmitoyl CoA oxidation was carried out in a total volume of 100 micro liters containing the following agents: 110 mM KCl, 33 mM Tris buffer at pH 8, 2 mM KPi, 2 mM MgCl₂, 0.1 mM EDTA, 14.7 microM defatted BSA, 0.5 mM malic acid, 13 mM carnitine, 1 mM ADP, 52 micrograms of mitochondrial protein, and 16 microM 1-C14 palmitoyl CoA (Sp. Activity 60 mCi/mmol; 20 microCi/ml, using 5 microliters per assay). The compounds of this invention were added in a DMSO solution at the following concentrations: 100 micro molar, 30 micro molar, and 3 micro molar. In each assay, a DMSO control was used. After 15 min at 30°C, the enzymatic reaction was centrifuged (20,000 g for 1 min), and 70 microliters of the supernatant was added to an activated reverse phase silicic acid column (approximately 0.5 ml of silicic acid). The column was eluted with 2 ml of water, and 0.5 ml of the eluent was used for scintillation counting to determine the amount of C¹⁴ trapped as C¹⁴ bicarbonate ion.

The compounds of the invention showed activity as fatty acid oxidation inhibitors in this assay.

WO 03/008411

PCT/US02/22897

EXAMPLE 22*Perfusate*

Langendorff perfusion was conducted using a Krebs-Henseleit solution containing: (mM)

5 NaCl (118.0), KCl (4.7), KH_2PO_4 (1.2), MgSO_4 (1.2), CaCl_2 (2.5), NaHCO_3 (25.0) and glucose (5.5 or 11) (Finigan et al. 1996). The working heart perfusate consisted of a Krebs-Henseleit solution with the addition of palmitate (0.4 or 1.2 mM) pre-bound to 3% bovine serum albumin (essentially fatty acid free BSA) and insulin (100 $\mu\text{U}/\text{ml}$). Palmitate was initially dissolved in an ethanol:water mixture (40%:60%) containing 0.5-0.6 g Na_2CO_3 per g of palmitate. Following

10 heating to evaporate the ethanol, this mixture was then added to the 3% BSA-Krebs-Henseleit mixture (without glucose) and allowed to dialyze (8000 MW cut-off) overnight in 10 volumes of glucose-free Krebs-Henseleit solution. The next day, glucose was added to the solution and the mixture was filtered through glass microfiber filters (GF/C, Whatman, Maidstone, England) and kept on ice, or refrigerated, prior to use. The perfusate was continuously oxygenated with a 95%

15 CO_2 , 5% O_2 gas mixture while in the perfusion apparatus to main aerobic conditions.

Heart Perfusion Protocols

Rats were anesthetized with pentobarbital (60 mg/kg, intraperitoneally) and hearts were rapidly removed and placed in ice-cold Krebs-Henseleit solution. The hearts were then rapidly

20 cannulated via the aortic stump and Langendorff perfusion at constant pressure (60 mm Hg) was initiated and continued for a 10-min equilibration period. During this equilibration period, the pulmonary artery was cut, and excess fat and lung tissue removed to reveal the pulmonary vein. The left atrium was cannulated and connected to the preload line originating from the oxygenation chamber. After the 10-min equilibration period, hearts were switched to working

25 mode (by clamping off the Langendorff line and opening the preload and afterload lines) and perfused at 37°C under aerobic conditions at a constant left atrial preload (11.5 mm Hg) and aortic afterload (80 mm Hg). The compliance chamber was filled with air adequate to maintain developed pressure at 50-60 mm Hg. Perfusate was delivered to the oxygenation chamber via a peristaltic pump from the reservoir chamber that collected aortic and coronary flows as well as

30 overflow from the oxygenator.

Typically, hearts were perfused under aerobic conditions for 60 min. Hearts were paced

WO 03/008411

PCT/US02/22897

at 300 beats/min throughout each phase of the perfusion protocol (voltage adjusted as necessary) with the exception of the initial 5 min of reperfusion when hearts were allowed to beat spontaneously.

- At the end of the perfusion protocol, hearts were rapidly frozen using Wollenberger clamps cooled to the temperature of liquid nitrogen. Frozen tissues were pulverized and the resulting powders stored at -80°C.

Myocardial Mechanical Function

- Aortic systolic and diastolic pressures were measured using a Sensoror (Horten Norway) pressure transducer attached to the aortic outflow line and connected to an AD Instruments data acquisition system. Cardiac output, aortic flow and coronary flow (cardiac output minus aortic flow) were measured (ml/min) using in-line ultrasonic flow probes connected to a Transonic T206 ultrasonic flow meter. Left ventricular minute work (LV work), calculated as cardiac output x left ventricular developed pressure (aortic systolic pressure - preload pressure), was used as a continuous index of mechanical function. Hearts were excluded if LV work decreased more than 20% during the 60-min period of aerobic perfusion.

Myocardial Oxygen Consumption and Cardiac Efficiency

- Measuring the atrial-venous difference in oxygen content of the perfusate and multiplying by the cardiac output provides an index of oxygen consumption. Atrial oxygen content (mmHg) was measured in perfusate in the preload line or just prior to entering the left atria. Venous oxygen content was measured from perfusate exiting the pulmonary artery and passing through in-line O₂ probes and meters Microelectrodes Inc., Bedford, NH. Cardiac efficiency was calculated as the cardiac work per oxygen consumption.

Measurement of Glucose and Fatty Acid Metabolism

- Determining the rate of production of ³H₂O and ¹⁴CO₂ from [³H/¹⁴C]glucose in the isolated working rat model allows a direct and continuous measure of the rates of glycolysis and glucose oxidation. Alternatively, the measure of the production of ³H₂O from [5-³H]palmitate provides a direct and continuous measure of the rate of palmitate oxidation. Dual labelled substrates allows for the simultaneous measure of either glycolysis and glucose oxidation or fatty

WO 03/008411

PCT/US02/22897

acid oxidation and glucose oxidation. A 3-ml sample of perfusate was taken from the injection port of the recirculating perfusion apparatus at various time-points throughout the protocol for analysis of $^3\text{H}_2\text{O}$ and $^{14}\text{CO}_2$ and immediately placed under mineral oil until assayed for metabolic product accumulation. Perfusate was supplemented with [$^3\text{H}/^{14}\text{C}$]glucose or [$5\text{-}^3\text{H}$]palmitate to approximate a specific activity of 20 dpm/mmol. Average rates of glycolysis and glucose oxidation were calculated from linear cumulative time-courses of product accumulation between 15 and 60 min for aerobic perfusion. Rates of glycolysis and glucose oxidation are expressed as mol glucose metabolized/min/g dry wt.

10 Measurement of Myocardial Glycolysis

Rates of glycolysis were measured directly as previously described (Saddik & Lopaschuk, 1991) from the quantitative determination of $^3\text{H}_2\text{O}$ liberated from radiolabeled [$5\text{-}^3\text{H}$]glucose at the enolase step of glycolysis. Perfusate samples were collected at various time-points throughout the perfusion protocol. $^3\text{H}_2\text{O}$ was separated from the perfusate by passing perfusate samples through columns containing Dowex 1-X 4 anion exchange resin (200-400 mesh). A 90 g/L Dowex in 0.4 M potassium tetraborate mixture was stirred overnight after which 2 ml of the suspension was loaded into separation columns and washed extensively with dH_2O to remove the tetraborate. The columns were found to exclude 98-99.6 % of the total [^3H]glucose (Saddik & Lopaschuk, 1996). Perfusate samples (100 μl) were each loaded onto the columns and washed with 1.0 ml dH_2O . Effluent was collected into 5 ml of Ecolite Scintillation Fluid (ICN, Radiochemicals, Irvine, CA) and counted for 5 min in a Beckman LS 6500 Scintillation Counter with an automatic dual ($^3\text{H}/^{14}\text{C}$) quench correction program. Average rates of glycolysis for each phase of perfusion are expressed as μmol glucose metabolized/min/g dry wt as described above.

25 Measurement of Myocardial Glucose Oxidation

Glucose oxidation was also determined directly as previously described (Saddik & Lopaschuk, 1991) by measuring $^{14}\text{CO}_2$ from [^{14}C]glucose liberated at the level of pyruvate dehydrogenase and in the Krebs cycle. Both $^{14}\text{CO}_2$ gas exiting the oxygenation chamber and [^{14}C]bicarbonate retained in solution were measured. Perfusate samples were collected at various time-points throughout the perfusion protocol. $^{14}\text{CO}_2$ gas was collected by passing the gas exiting the oxygenator through a hyamine hydroxide trap (20-50 ml depending on perfusion

WO 03/008411

PCT/US02/22897

duration). Perfusate samples (2 x 1 ml), which were stored under oil to prevent the escape of gas by equilibration with atmospheric CO₂, were injected into 16 x 150 mm test tubes containing 1 ml of 9 N H₂SO₄. This process releases ¹⁴C¹⁴CO₂ from the perfusate present as H¹⁴CO₃⁻. These duplicate tubes were sealed with a rubber stopper attached to a 7-ml scintillation vial containing a 2 x 5 cm piece of filter paper saturated with 250 µl of hyamine hydroxide. The scintillation vials with filter papers were then removed and Ecolite Scintillation Fluid (7 ml) added. Samples were counted by standard procedures as described above. Average rates of glucose oxidation for each phase of perfusion are expressed as µmol glucose metabolized/min/g dry wt as described above.

10 Measurement of Myocardial Fatty Acid Oxidation

Rates of palmitate oxidation were measured directly as previously described (Saddik & Lopaschuk, 1991) from the quantitative determination of ³H₂O liberated from radiolabeled [5-³H]palmitate. ³H₂O was separated from [5-³H]palmitate following a chloroform:methanol (1.88 ml of 1:2 v/v) extraction of a 0.5 ml sample of buffer then adding 0.625 ml of chloroform and 0.625 ml of a 2M KCL:HCl solution. The aqueous phase was removed and treated with a mixture of chloroform, methanol and KCL:HCl (1:1:0.9 v/v). Duplicate samples were taken from the aqueous phase for liquid scintillation counting and rates of oxidation were determined taking into account a dilution factor. This results in >99% extraction and separation of ³H₂O from [5-³H]palmitate. Average rates of glucose oxidation for each phase of perfusion are expressed as µmol glucose metabolized/min/g dry wt as described above.

Dry to Wet Ratios

Frozen ventricles were pulverized at the temperature of liquid nitrogen with a mortar and pestle. Dry to wet determinations were made by weighing a small amount of frozen heart tissue and re-weighing that same tissue after 24-48 hr of air drying and taking the ratio of the two weights. From this ratio, total dry tissue could be calculated. This ratio was used to normalize, on a per g dry weight basis, rates of glycolysis, glucose oxidation and glycogen turnover as well as metabolite contents.

The compounds of the invention showed activity as fatty acid oxidation inhibitors in this assay.

WO 03/008411

PCT/US02/22897

REFERENCES

1. Finegan BA, Gandhi M, Lopaschuk GD, Clanachan AS, 1996. Antecedent ischemia reverses effects of adenosine on glycolysis and mechanical function of working hearts. *American Journal of Physiology* 271: H2116-25.

5

2. Saddik M, Lopaschuk GD, 1991. Myocardial triglyceride turnover and contribution to energy substrate utilization in isolated working rat hearts. *Journal of Biological Chemistry* 266: 8162-8170.

10

While the present invention has been described with reference to the specific embodiments thereof, it will be understood by those skilled in the art that various changes may be made and equivalents may be substituted without departing from the true spirit and scope of the invention. In addition, many modifications may be made to adapt a particular situation, material, composition of matter, process, process step or steps, to the objective, spirit and scope of the present invention. All such modifications are intended to be within the scope of the claims appended hereto. All patents and publications cited above are hereby incorporated by reference.

15

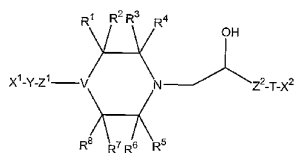
20

WO 03/008411

PCT/US02/22897

What is claimed is:

1. A compound of the formula:



Formula I

5 wherein:

 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7,$ and R^8 are hydrogen, lower alkyl, or $-C(O)R$;in which R is $-OR^9$ or NR^9R^{10} , where R^9 and R^{10} are hydrogen or lower alkyl; or R^1 and R^2, R^3 and R^4, R^5 and R^6, R^7 and R^8 , when taken together with the carbon to which they are attached, represent carbonyl; or10 R^1 and R^5 , or R^1 and R^7 , or R^3 and R^5 , or R^3 and R^7 , when taken together form a bridging group $-(CR^{12}R^{13})_n-$, in which n is 1, 2 or 3, and R^{12} and R^{13} are independently hydrogen or lower alkyl;

with the proviso that the maximum number of carbonyl groups is 2;

the maximum number of $-C(O)NR^9R^{10}$ groups is 1; and

15 the maximum number of bridging groups is 1;

 T is oxygen, sulfur, or NR^{11} , in which R^{11} is hydrogen or lower alkyl; V is $-N<$, $-CH<$, or $-N-CH<$; X^1 is hydrogen, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted aryl, or optionally substituted heteroaryl;20 X^2 is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl; Y is optionally substituted monocyclic heteroarylenyl; and Z^1 and Z^2 are independently optionally substituted alkylene of 1-4 carbon atoms.2. The compound of claim 3, wherein V is nitrogen and Z^1 and Z^2 are independently lower

25 alkylene.

WO 03/008411

PCT/US02/22897

3. The compound of claim 2, wherein T is oxygen.
4. The compound of claim 3, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 and R^8 are independently chosen from hydrogen and methyl.
5. The compound of claim 4, wherein X^1 is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl.
6. The compound of claim 5, wherein X^1 is optionally substituted phenyl, and X^2 is optionally substituted phenyl or optionally substituted bicyclic heteroaryl.
7. The compound of claim 6, wherein Y is a diradical derived from pyrazole, 1,2-oxazole, 1,3-oxazole, 1,3-thiazole, 1,2,4-oxadiazole, or 1,3,4-oxadiazole.
8. The compound of claim 7, wherein X^2 is 2-methylbenzo-1,3-thiazol-5-yl, 2-cyclohexylbenzo-1,3-thiazol-5-yl, 2-phenylbenzo-1,3-thiazol-5-yl, 2-phenylbenz-1,3-oxazol-5-yl, or 2-methoxyphenyl.
9. The compound of claim 8, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 and R^8 are all hydrogen.
10. The compound of claim 9, wherein Z^1 and Z^2 are both methylene.
11. The compound of claim 10, wherein X^1 is phenyl optionally substituted by lower alkyl, lower alkoxy, halogen, or trifluoromethyl.
12. The compound of claim 11, wherein X^1 -Y- is 3-(4-t-butylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl and X^2 is 2-methylbenzo-1,3-thiazol-5-yl, namely 3-{4-[3-(4-t-butylphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]piperazin-1-yl}-1-(2-methylbenzothiazol-1,5-yloxy)-propan-2-ol.
13. The compound of claim 11, wherein X^1 -Y- is 5-(4-trifluoromethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl and X^2 is 2-methylbenzo-1,3-thiazol-5-yl, namely 3-{4-[5-(4-

WO 03/008411

PCT/US02/22897

(trifluoromethyl)phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]-piperazin-1-yl]-1-(2-methyl-benzothiazol-1,5-yloxy)-propan-2-ol.

14. The compound of claim 11, wherein X¹-Y- is 5-(4-chlorophenyl)-1,2-oxazol-3-yl and X² is 2-methylbenzo-1,3-thiazol-5-yl, namely 3-(4-([5-(4-chlorophenyl)isoxazol-3-yl]methyl)piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol.

15. The compound of claim 11, wherein X¹-Y- is 5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-isoxazol-3-yl and X² is 2-methylbenzo-1,3-thiazol-5-yl, namely (2S)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-({5-[4-(trifluoromethyl)phenyl] isoxazol-3-yl}methyl)piperazinyl]propan-2-ol.

16. The compound of claim 11, wherein X¹-Y- is 2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-oxazol-4-yl and X² is 2-methylbenzo-1,3-thiazol-5-yl, namely 1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-({2-[4-(trifluoromethyl)phenyl](1,3-oxazol-4-yl)}methyl)piperazinyl]propan-2-ol.

17. The compound of claim 8, wherein one of R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ is methyl and the remainder are hydrogen.

18. The compound of claim 17, wherein Z¹ and Z² are both methylene.

19. The compound of claim 18, wherein X¹ is phenyl optionally substituted by lower alkyl, lower alkoxy, halogen, or trifluoromethyl.

20. The compound of claim 19, wherein R⁴ is methyl and R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ are hydrogen.

21. The compound of claim 20, wherein X¹-Y- is 5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl and X² is 2-methylbenzo-1,3-thiazol-5-yl, namely (2S)-3-[(2S)-2-methyl-4-({5-[4-(trifluoromethyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-3-yl)}methyl)piperazinyl]-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol.

WO 03/008411

PCT/US02/22897

- 22 A method of treating a disease state in a mammal that is alleviable by treatment with a fatty acid oxidation inhibitor, comprising administering to a mammal in need thereof a therapeutically effective dose of a compound of claim 1.
- 5 23. The method of claim 22, wherein the disease state is damage to skeletal muscles resulting from trauma, shock, or a cardiovascular disease.
24. The method of claim 23, wherein the cardiovascular disease is atrial arrhythmia, intermittent claudication, ventricular arrhythmia, Prinzmetal's (variant) angina, stable angina, exercise induced angina, congestive heart disease, or myocardial infarction.
- 10 25. The method of claim 24, wherein the disease state is diabetes.
26. A method of increasing HDL levels in plasma in a mammal, comprising administering to a mammal in need thereof a therapeutically effective dose of a compound of claim 1.
- 15 27. The method of claim 26, wherein the mammal is a human.
- 28 A method of preserving donor tissue and organs used in transplants, comprising administering to a mammal in need thereof a therapeutically effective dose of a compound of claim 1.
- 20 29. A pharmaceutical composition comprising at least one pharmaceutically acceptable excipient and a therapeutically effective amount of a compound of claim 1.
- 25

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/22897
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D417/12 C07D263/56 C07D277/64 C07D413/12 C07D413/04 C07D271/06 C07D417/14 C07D413/14 A61K31/496 A61P9/00 A61P3/10 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 A61P 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) BEILSTEIN Data, WPI Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data, MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SUZUKI T ET AL: "Structure-activity relationship of newly synthesized quinoline derivatives for reversal of multidrug resistance in cancer" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 40, no. 13, 1997, pages 2047-2052, XP000926067 the whole document, particularly page 2049, table 2, compound 5 --- -/--	1,29
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
3 October 2002		17/10/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Allard, M

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int. Patent Application No. PCT/US 02/22897
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ZACHAROWSKI K ET AL: "Ranolazine, a partial fatty acid oxidation inhibitor, reduces myocardial infarct size and cardiac troponin T release in the rat" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 418, no. 1-2, 20 April 2001 (2001-04-20), pages 105-110, XP002215620 the whole document	1,22
A	LOPASCHUK G D: "Treating ischemic heart disease by pharmacologically improving cardiac energy metabolism" THE AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY, vol. 82, no. 5A, 3 September 1998 (1998-09-03), pages 14K-17K, XP002215621 the whole document	1,22
P,A	WO 01 62744 A (CV THERAPEUTICS, INC.) 30 August 2001 (2001-08-30) the whole document	1,22

International Application No. PCT/US 02 22897

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1, 22-29 (all partly)

Present claims 1 and 22-29 relate to an extremely large number of possible compounds and their use. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Consequently, a complete search has only been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds as recited in claims 2-21 and their use.

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		International application No. PCT/US 02/22897
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. <input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claims 22-28 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.	
2. <input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: 1, 22-29 (all partly) 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. <input type="checkbox"/>	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. <input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2. <input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. <input type="checkbox"/>	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. <input type="checkbox"/>	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		
<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.		
<input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
information on patent family membersInternational Application No.
PCT/US 02/22897

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0162744 A	30-08-2001	AU 3862301 A	03-09-2001
		WO 0162744 A2	30-08-2001
		US 2002016463 A1	07-02-2002
		US 2001041704 A1	15-11-2001
		US 2001047001 A1	29-11-2001

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 9/06	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 17/02	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 19/00	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 21/00	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 37/06	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 413/12	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 417/12	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 417/14	C 0 7 D 417/14	

(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, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, 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, 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, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72) 発明者 パラブハ・イブラヒム

アメリカ合衆国 9 4 0 4 0 カリフォルニア州マウンテン・ビュー、ルビッチ・ドライブ 3 3 8 0 番

(72) 発明者 ケビン・シェンク

アメリカ合衆国 9 4 3 0 6 カリフォルニア州パロ・アルト、アパートメント 2 0 3、アラストラデロ・ロード 5 6 5 番

(72) 発明者 エルファティ・エルツェイン

アメリカ合衆国 9 4 5 5 5 カリフォルニア州フレモント、クリークウッド・ドライブ 4 6 4 4 番

(72) 発明者 ヴェンカタ・パレ

インド 1 2 2 0 0 1 グルゴアン、ディエルエフ - フェイズ 2、アカシュ・ニーム・マルグ、オークウッド・エステイト・ディ - 0 1 1

(72) 発明者 ジェフ・ザブロッキー

アメリカ合衆国 9 4 0 4 0 カリフォルニア州マウンテン・ビュー、スリーパー・アベニュー 5 8 0 番

(72) 発明者 ケネス・レーダー

アメリカ合衆国 2 7 7 0 5 ノースカロライナ州ダーラム、クリープウッド・ドライブ 5 1 0 番

F ターム (参考) 4C063 AA01 AA03 BB08 CC58 CC62 DD52 DD58 EE01

4C086 AA01 AA03 BC71 BC82 BC84 GA02 GA03 GA09 GA10 MA01

MA04 NA14 ZA36 ZA94 ZA96 ZB08 ZC02 ZC33 ZC35

【要約の続き】

リールまたは場合により置換されたヘテロアリアルである。Y は、場合により置換された単環ヘテロアリーレニルである。そして、Z¹ および Z² は独立して、場合により置換された炭素数が 1 ~ 4 のアルキレンである] の新規なヘテロ環誘導体を提供する。本発明はまた、様々な疾患状態、特に循環器疾患（例えば、心房不整脈、心室性不整脈、間欠性は行、プリンツメタル（異型）アンギナ、安定型アンギナ、不安定型アンギナ、運動誘発性アンギナ、うっ血性心不全、および心筋梗塞）の処置に有用な化合物を提供する。本発明は更に、糖尿病の処置、および哺乳動物において血漿中 HDL レベルを増加させるのに有用な化合物を提供する。