

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-516036

(P2006-516036A)

(43) 公表日 平成18年6月15日(2006.6.15)

(51) Int.C1.	F 1	テーマコード (参考)
C 0 7 D 4 1 7 / 1 2 (2006.01)	C 0 7 D 4 1 7 / 1 2	4 C 0 6 3
A 0 1 N 1 / 0 2 (2006.01)	A 0 1 N 1 / 0 2	4 C 0 8 6
C 0 7 D 4 1 7 / 1 4 (2006.01)	C 0 7 D 4 1 7 / 1 4	4 H 0 1 1
A 6 1 K 3 1 / 4 9 6 (2006.01)	A 6 1 K 3 1 / 4 9 6	
A 6 1 P 3 / 1 0 (2006.01)	A 6 1 P 3 / 1 0	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 81 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-502846 (P2006-502846)	(71) 出願人	504003226 シーブイ・セラピューティクス・インコ ポレイテッド C V Therapeutics, Inc.
(86) (22) 出願日	平成16年1月16日 (2004.1.16)		
(85) 翻訳文提出日	平成17年9月14日 (2005.9.14)		
(86) 國際出願番号	PCT/US2004/001096		
(87) 國際公開番号	W02004/067506		
(87) 國際公開日	平成16年8月12日 (2004.8.12)		
(31) 優先権主張番号	10/346,684		
(32) 優先日	平成15年1月17日 (2003.1.17)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
		(74) 代理人	100068526 弁理士 田村 恒生
		(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】置換ヘテロ環式化合物

## (57) 【要約】

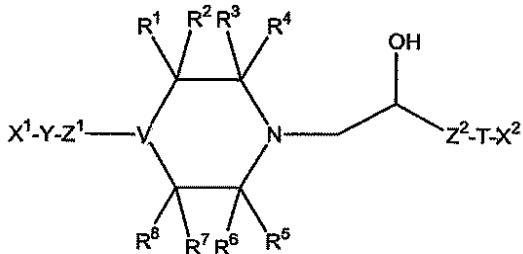
様々な病気状態、特に心房および心室不整脈、間欠性はこう、Prinzmetal(バリアント)アンギナ、安定型狭心症、不安定型狭心症、鬱血性心臓病、または心筋の梗塞等の心臓血管の病気の処置に有用な、新規なヘテロサイクル誘導体を開示する。その化合物は糖尿病の治療および哺乳動物におけるHDL血漿レベルの増加にも有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式：

## 【化 1】



式 I

10

(式中、

R<sup>1</sup> , R<sup>2</sup> , R<sup>3</sup> , R<sup>4</sup> , R<sup>5</sup> , R<sup>6</sup> , R<sup>7</sup> 、 R<sup>8</sup> は水素、低級アルキル、または - C (O) R であり、R は - OR<sup>9</sup> 若しくは NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> であり、R<sup>9</sup> および R<sup>10</sup> は水素、若しくは低級アルキルであるか；または

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> , R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> , R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> , R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> はそれらが結合する炭素と一緒にになった場合はカルボニルを表すか；または

R<sup>1</sup> および R<sup>5</sup> , または R<sup>1</sup> および R<sup>7</sup> , または R<sup>3</sup> および R<sup>5</sup> , または R<sup>3</sup> および R<sup>7</sup> は一緒にになった場合、架橋基 - (CR<sup>1</sup><sub>2</sub> R<sup>1</sup><sub>3</sub>)<sub>n</sub> - を形成し、ここで n は 1 , 2 または 3 であり、R<sup>1</sup><sub>2</sub> および R<sup>1</sup><sub>3</sub> は独立に水素または低級アルキルである。

但し、

i . カルボニル基の最大数は 2 であり；

ii . - C (O) NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> 基の最大数は 1 であり；

iii . 架橋基の最大数は 1 である。

T は酸素、イオウ、または NR<sup>11</sup> であり、ここで R<sup>11</sup> は水素または低級アルキルである。

V は、- NH<sub>2</sub> 、 - CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 、または - N - CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> である。

X<sup>1</sup> 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<sup>2</sup> 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性のヘテロアリーレニルである。

Z<sup>1</sup> および Z<sup>2</sup> は独立に場合により置換された 1 - 4 炭素原子のアルキレンである。 ) の化合物。

## 【請求項 2】

V は窒素であり、Z<sup>1</sup> および Z<sup>2</sup> は独立に低級アルキレンである請求項 1 に記載の化合物。

40

## 【請求項 3】

T が酸素である、請求項 2 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

R<sup>1</sup> , R<sup>2</sup> , R<sup>3</sup> , R<sup>4</sup> , R<sup>5</sup> , R<sup>6</sup> , R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> が水素およびメチルから独立に選択される請求項 3 に記載の化合物。

## 【請求項 5】

X<sup>1</sup> 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請求項 4 に記載の化合物。

## 【請求項 6】

X<sup>2</sup> 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のヘテロアリー

50

ルである請求項 5 に記載の化合物。

**【請求項 7】**

$X^2$  が 2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イル、 2 - シクロヘキシリベンゾチアゾール - 5 - イル、 2 - フェニルベンゾチアゾール - 5 - イル、 または 2 - フェニルベンゾオキサゾールである請求項 6 に記載の化合物。

**【請求項 8】**

$Z^1$  および  $Z^2$  が共にメチレンである請求項 7 に記載の化合物。

**【請求項 9】**

$Y$  がピラゾール、ベンゾオキサゾール、イソオキサゾール、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 - オキサジアゾールである請求項 8 に記載の化合物。 10

**【請求項 10】**

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  および  $R^8$  がすべて水素である請求項 9 に記載の化合物。

**【請求項 11】**

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  および  $R^8$  の 1 つがメチルであり、残りは水素である請求項 9 に記載の化合物。

**【請求項 12】**

$X^1$  が低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、フェニルまたはトリフェニルメチルにより場合により置換された請求項 9 に記載の化合物。 20

**【請求項 13】**

$Y$  がイソオキサゾールジラジカルである請求項 9 に記載の化合物。

**【請求項 14】**

化合物が、

(2R)-1-((2S)-4-{[5-(4-クロロフェニル)イソオキサゾール-3-イル]メチル}-2-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；

(2R)-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；

(2R)-3-[(2S)-2-メチル-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

(2R)-3-[(2S)-2-メチル-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；

(2R)-3-{(3S)-3-メチル-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；

(2R)-3-{(3S)-3-メチル-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；

(2R)-3-{(3S)-3-メチル-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；

(2S)-3-((2S)-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}-2-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

3-{(2S)-2-メチル-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}(2R)-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；

(2R)-3-((3S)-3-メチル-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)-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；

(2R)-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；

(2R)-3-((3S)-3-メチル-4-{[5-(4-フェニルフェニル)イソオキサゾール-3-イル]メチル}ピペラジニル)-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

50

(2R)-3-{(3S)-3-メチル-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;  
 (2R)-3-{(2S)-2-メチル-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;  
 (2R)-3-{(2S)-2-メチル-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;  
 (2R)-3-((2S)-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]-2-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;  
 (2R)-3-{(2S)-2-メチル-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}-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;  
 (2R)-3-{(2S)-2-メチル-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;  
 (2R)-3-{(2S)-2-メチル-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}-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  
 (2R)-3-{(2R)-2-メチル-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、  
 よりなる群から選択される請求項13の化合物。

## 【請求項15】

Yが、1,3-チアゾールジラジカルである請求項9に記載の化合物。 20

## 【請求項16】

化合物が、

(2R)-1-(4-[(2-(4-クロロフェニル)(1,3-チアゾール-4-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;  
 (2R)-1-((3S)-4-[(2-(4-クロロフェニル)(1,3-チアゾール-4-イル)メチル]-3-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;  
 (2R)-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-1-{4-[(2-フェニル(1,3-チアゾール-4-イル)メチル]ピペラジニル}プロパン-2-オール;  
 (2R)-1-{(3S)-3-メチル-4-[(2-フェニル(1,3-チアゾール-4-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; 30 および  
 (2R)-1-[(3S)-3-メチル-4-[(2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル](1,3-チアゾール-4-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

よりなる群から選択される請求項15の化合物。

## 【請求項17】

Yが、1,2,4-オキサジアゾールジラジカルである請求項9に記載の化合物。

## 【請求項18】

化合物が、

(2R)-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;  
 (2R)-3-(2S)-2-メチル-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}-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;  
 (2R)-1-(4-[(3-(2,4-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;  
 (2R)-1-((2S)-4-[(3-(2,4-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]-2-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;  
 (2R)-1-(4-[(3-(2-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)-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; 40  
 (2R)-1-[(3-(2-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)-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;

(2R)-1-[(3-(2-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)-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;  
 (2R)-1-[(3-(2-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) 50

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；  
 (2R)-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-1-(4-{[3-(2-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；  
 (2R)-1-[ (2S)-2-メチル-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；  
 (2R)-1-((3S)-4-{[5-(2, 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}-3-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；  
 (2R)-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-1-[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)ピペラジニル]プロパン-2-オール；  
 (2R)-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-1-(4-{[5-(2-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；  
 (2R)-1-(4-{5-(2-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)-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；  
 (2R)-1-(4-{5-(2-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)-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；  
 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；  
 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；  
 (2R)-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；  
 (2R)-1-[(3S)-3-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]-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；  
 および 30  
 (2R)-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、  
 よりなる群から選択される請求項 17 の化合物。  
**【請求項 19】**  
 Yがベンゾオキサゾールジラジカルである請求項 9 に記載の化合物。  
**【請求項 20】**  
 化合物が、  
 (2R)-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-1-{4-[(5-フェニルベンゾオキサゾール-2-イル)メチル]ピペラジニル}プロパン-2-オール；  
 および 40  
 (2R)-3-{(2S)-2-メチル-4-[(5-フェニルベンゾオキサゾール-2-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  
 よりなる群から選択される請求項 19 の化合物。  
**【請求項 21】**  
 Yが 1, 3, 4 - オキサジアゾールジラジカルである請求項 9 に記載の化合物。  
**【請求項 22】**  
 化合物が、  
 (2R)-1-((2S)-2-メチル-4-{{5-(4-メチルフェニル)(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-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； 50

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

(2R)-1-(4-{[5-(4-クロロフェニル)(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-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；

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

(2R)-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-1-[4-({5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル](1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)}メチル)ピペラジニル]プロパン-2-オール；

(2R)-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-1-[4-({5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル](1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)}メチル)ピペラジニル]プロパン-2-オール；

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

(2R)-1-[4-({5-[4-(tert-ブチル)フェニル](1, 3, 4-オキサジアゾール-2-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；

(2R)-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-1-{4-[(5-(2-ナフチル)(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル))メチル]ピペラジニル}プロパン-2-オール；

(2R)-1-[4-({5-[4-(ジメチルアミノ)フェニル](1, 3, 4-オキサジアゾール-2-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；

(2R)-1-(4-{[5-(2-クロロフェニル)(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-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；

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

(2R)-1-{(2S)-2-メチル-4-[(5-フェニル(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-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；

(2R)-1-[{(2S)-2-メチル-4-({5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル](1, 3, 4-オキサジアゾール-2-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；

(2R)-1-((2S)-2-メチル-4-{[5-(4-フェニルフェニル)(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-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；

(2R)-1-[{(2S)-2-メチル-4-({5-[4-(tert-ブチル)フェニル](1, 3, 4-オキサジアゾール-2-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；

(2R)-1-{(2S)-2-メチル-4-[(5-(2-ナフチル)(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-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；

(2R)-1-[{(2S)-2-メチル-4-({5-[4-(ジメチルアミノ)フェニル](1, 3, 4-オキサジアゾール-2-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；

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

(2R)-3-((2S)-4-{[5-(4-メトキシフェニル)(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)]メチル}-2-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；

および

(2R)-1-[(2S)-2-メチル-4-({5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル](1, 3, 4-オキサジア

ゾール-2-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、

よりなる群から選択される請求項21の化合物。

**【請求項23】**

Yが1, 3-オキサゾールジラジカルである請求項9に記載の化合物。

**【請求項24】**

化合物が、

(2R)-3-[(2S)-2-メチル-4-({2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル](1,3-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

および

(2R)-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、  
よりなる群から選択される請求項23の化合物。

**【請求項25】**

請求項1に記載の化合物の治療的有効用量の投与による哺乳動物における糖尿病、外傷またはショックから生ずる骨格筋の損傷、心臓血管の病気から選択される病気状態を処置する方法。

**【請求項26】**

心臓血管の病気が、心房不整脈、間欠性はこう、心室不整脈、プリンツメタル(バリアント)アンギナ、安定型狭心症、不安定型狭心症、鬱血性心臓病、または心筋の梗塞である請求項25に記載の方法。

20

**【請求項27】**

病気状態が糖尿病である請求項25に記載の方法。

**【請求項28】**

少なくとも1つの医薬的に許容し得る賦形剤および請求項1に記載の化合物の治療的有効量を含む医薬組成物。

**【請求項29】**

移植に用いるドナーの組織および器官を保存する方法であって、請求項1に記載の化合物の治療的有効量をその必要のある哺乳動物に投与することを含む方法。

30

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

**【0001】**

本発明は、新規なヘテロ環式化合物、特にピペラジンおよびピペリジン誘導体に関し、様々な病気状態、特に心房および心筋不整脈、間欠性は行、プリンツメタルアンギナ、安定型および非安定型狭心症、運動誘導狭心症、鬱血性心臓病、虚血、再灌流障害、糖尿病、心筋梗塞等の心臓血管病の様々な病気状態の治療における使用に関し、および血清中のHDLレベルを増加させ、LDLレベルを下げるための使用に関する。本発明はそれらの製造のための方法およびそのような化合物を含む医薬組成物にも関する。

40

**【背景技術】**

**【0002】**

ある種のピペラジン化合物は、不整脈、狭心症、心筋梗塞、および間欠性は行等の関連した病気を含む心臓血管の病気の治療に有用であることが知られている。例えば、米国特許第4567264号は、ラノラジン、(±)-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、およびその医薬的に許容し得る塩、並びに上記病気状態におけるその使用を開示する。

**【0003】**

非常に有効な心臓の治療剤であり、脂肪酸酸化の阻害剤として機能すると信じられるラノラジンによって証明される望ましい性質に係わらず、ラノラジンに類似の治療的性質を

50

有するが、より強力で、より長い半減期を有する化合物に対する必要が残っている。

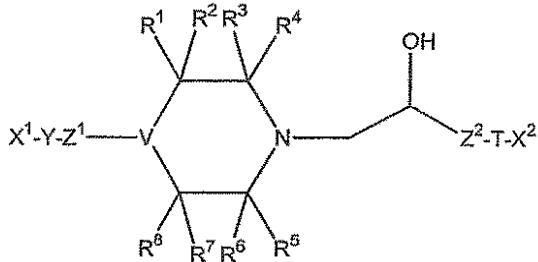
### 発明の概要

#### 【0004】

良好な治療的半減期を有する新規な置換されたピペラジンおよびピペリジンを提供するのが本発明の目的である。

従って、第一の態様において、本発明は、式Iの化合物に関する。

#### 【化1】



式1

(式中、

R<sup>1</sup> , R<sup>2</sup> , R<sup>3</sup> , R<sup>4</sup> , R<sup>5</sup> , R<sup>6</sup> , R<sup>7</sup> 、 R<sup>8</sup> は水素、低級アルキル、または - C (O) R であり、R は O R<sup>9</sup> 若しくは N R<sup>9</sup> R<sup>10</sup> であり、R<sup>9</sup> および R<sup>10</sup> は水素、若しくは低級アルキルであるか；または

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> , R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> , R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> , R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> はそれらが結合する炭素と一緒にになった場合はカルボニルを表すか；または

R<sup>1</sup> および R<sup>5</sup> , または R<sup>1</sup> および R<sup>7</sup> , または R<sup>3</sup> および R<sup>5</sup> , または R<sup>3</sup> および R<sup>7</sup> は一緒にになった場合、架橋基 - (C R<sup>1</sup> R<sup>2</sup> R<sup>1</sup> R<sup>3</sup>) n - を形成し、ここでnは1, 2または3であり、R<sup>1</sup> R<sup>2</sup> および R<sup>1</sup> R<sup>3</sup> は独立に水素または低級アルキルである。

但し、

i . カルボニル基の最大数は2であり；

i i . - C (O) N R<sup>9</sup> R<sup>10</sup> 基の最大数は1であり；

i i i . 架橋基の最大数は1である。

Tは酸素、イオウ、またはN R<sup>11</sup> であり、ここでR<sup>11</sup> 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<sup>1</sup> 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<sup>2</sup> 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性のヘテロアリーレニルである。

Z<sup>1</sup> および Z<sup>2</sup> は独立に場合により置換された1-4炭素原子のアルキレンである。)

#### 【0005】

本発明の第2の態様は、治療的に有効量の式Iの化合物および少なくとも1の医薬的に許容し得る賦形剤を含む医薬製剤に関する。

#### 【0006】

本発明の第3の態様は、脂肪酸酸化防止剤による治療に影響を受けやすい哺乳動物における病気または状態の治療における式Iの化合物を用いる方法に関する。そのような病気は、限定するものではないが、外傷、間欠性破行、ショックから生ずる損傷に対する骨格筋の保護、並びに心房および心室不整脈、プリンズメタル(バリアント)アンギナ、安定型狭心症、運動誘導狭心症、鬱血性心臓病、糖尿病、心筋梗塞、並びにLDLレベルを下げながらの血漿中のHDLレベルの増加を含む。式Iの化合物は移植に用いられるドナー

の組織および器官を保存するのにも用いられる。

【0007】

本発明の第4の態様は、式1の化合物を製造する方法に関する。

【0008】

式Iの化合物の中、1つの好ましい種類は、Vが窒素であるもの、特にZ<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>が低級アルキレン、より特にはメチレンであり、Tが酸素であるものである。この種類の内の好ましいグループは、R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>，R<sup>3</sup>，R<sup>4</sup>，R<sup>5</sup>，R<sup>6</sup>，R<sup>7</sup>、およびR<sup>8</sup>が独立に水素およびメチルから選択され、特にR<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>，R<sup>3</sup>，R<sup>4</sup>，R<sup>5</sup>，R<sup>6</sup>，R<sup>7</sup>、およびR<sup>8</sup>がすべて水素である場合、またはR<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>，R<sup>3</sup>，R<sup>5</sup>，R<sup>6</sup>，R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>がすべて水素で、R<sup>4</sup>がメチルである場合である。好ましいサブグループは、X<sup>1</sup>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、特にX<sup>1</sup>が場合により置換されたフェニルである場合である。X<sup>2</sup>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2環のヘテロアリール、特にX<sup>2</sup>が場合により置換された2環のヘテロアリールである場合はこの好ましいサブグループの範囲内である。10

【0009】

より好ましいこのサブグループ内のものは、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-オキサジアゾールに由来する2価の基であり、より好ましくはX<sup>1</sup>が、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチルにより場合により置換されたフェニルであり、X<sup>2</sup>は2-メチルベンゾ-1,3-チアゾール-5-イル、2-シクロヘキシリベンゾ-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化合物である。最も好ましいのは、X<sup>2</sup>が2-メチルベンゾ-1,3-チアゾール-5-イル、X<sup>1</sup>-Yが3-(4-tertブチルフェニル)1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、またはX<sup>1</sup>-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、またはX<sup>1</sup>-Yが5-(4-クロロフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル、またはX<sup>1</sup>-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、またはX<sup>1</sup>-Yが2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)オキサゾール-4-イルの化合物である。20

【0010】

好ましい化合物は以下のものを含むが、これらに限定されない：

(2R)-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-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；30

(2R)-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；

(2R)-3-{(2S)-2-メチル-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]-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

(2R)-3-[(2S)-2-メチル-4-(2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル](1,3-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；

(2R)-3-[(2S)-2-メチル-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；

(2R)-3-[(2S)-2-メチル-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；

(2R)-3-{(3S)-3-メチル-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；

(2R)-3-{(3S)-3-メチル-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；50

(2R)-3-{(3S)-3-メチル-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；  
 (2R)-3-{(3S)-3-メチル-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；  
 (2R)-3-((2S)-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}-2-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；  
 (2R)-3-{(2S)-2-メチル-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}-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；  
 (2R)-3-{(2S)-2-メチル-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；  
 3-{(2S)-2-メチル-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}(2R)-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；  
 (2R)-3-((3S)-3-メチル-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)-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；  
 (2R)-3-((3S)-3-メチル-4-{[5-(4-フェニルフェニル)イソオキサゾール-3-イル]メチル}ピペラジニル)-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；  
 (2R)-1-(4-{[2-(4-クロロフェニル)(1, 3-チアゾール-4-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；  
 (2R)-1-((3S)-4- {[2-(4-クロロフェニル)(1, 3-チアゾール-4-イル)]メチル}-3-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；  
 (2R)-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-1-{4-[(2-フェニル(1, 3-チアゾール-4-イル))メチル]ピペラジニル}プロパン-2-オール；  
 (2R)-1-{(3S)-3-メチル-4-[(2-フェニル(1, 3-チアゾール-4-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；  
 (2R)-1-[ (3S)-3-メチル-4-({2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル](1, 3-チアゾール-4-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；  
 (2R)-1-((3S)-4- {[5-(2, 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}-3-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；  
 (2R)-1-((2S)-2-メチル-4- {[5-(4-メチルフェニル)(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-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；  
 (2R)-1-((2S)-4- {[5-(4-クロロフェニル)(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)]メチル}-2-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；  
 (2R)-1-{4- {[5-(4-クロロフェニル)(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-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；  
 (2R)-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-1-(4-{[5-(4-メチルフェニル)(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)]メチル}ピペラジニル)プロパン-2-オール；  
 (2R)-1-[(2S)-2-メチル-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；  
 (2R)-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-1-[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}ピペラジニル]プロパン-2-オール；  
 (2R)-1-((2S)-4- {[5-(4-クロロフェニル)イソオキサゾール-3-イル]メチル}-2-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；  
 (2R)-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-1-[4- {[5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル](1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)}メチル}ピペラジニル]プロパン-2-オール  
 (2R)-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-1-[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}ピペラジニル]プロパン-2-オール  
 (2R)-1-((2S)-4- {[5-(4-クロロフェニル)イソオキサゾール-3-イル]メチル}-2-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；  
 (2R)-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-1-[4- {[5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル](1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)}メチル}ピペラジニル]プロパン-2-オール  
 (2R)-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-1-[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}ピペラジニル]プロパン-2-オール  
 10 10 20 30 40 50

フェニル](1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]ピペラジニル]プロパン-2-オール；

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

(2R)-1-[4-({5-[4-(tert-ブチル)フェニル](1, 3, 4-オキサジアゾール-2-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；

(2R)-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-1-{4-[(5-(2-ナフチル)(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)}メチル]ピペラジニル}プロパン-2-オール；

(2R)-1-[4-({5-[4-(ジメチルアミノ)フェニル](1, 3, 4-オキサジアゾール-2-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；

(2R)-1-(4-{[5-(2-クロロフェニル)(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-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；

(2R)-1-(4-{[5-(4-メトキシフェニル)(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-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；

(2R)-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-1-{4-[(5-フェニルベンゾオキサゾール-2-イル)}メチル]ピペラジニル}プロパン-2-オール；

(2R)-1-(4-{[3-(2, 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；

(2R)-1-((2S)-4-{[3-(2, 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}-2-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；

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

(2R)-1-(4-{[3-(2-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；

(2R)-1-(4-{[3-(2-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)-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；

(2R)-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-1-(4-{[3-(2-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；

(2R)-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-1-(4-{[5-(2-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；

(2R)-1-(4-{[5-(2-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)-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；

(2R)-1-(4-{[5-(2-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)-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；

(2R)-1-[(3S)-3-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]-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；

(2R)-1-((2S)-2-メチル-4-{(5-フェニル(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-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；

(2R)-1-[(2S)-2-メチル-4-({5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル](1, 3, 4-オキサジアゾール-2-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；

(2R)-1-((2S)-2-メチル-4-{[5-(4-フェニルフェニル)(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-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；

(2R)-1-[(2S)-4-({5-[4-(tert-ブチル)フェニル](1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)}メチル)-2-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；

10

20

30

40

50

(2R)-1-{(2S)-2-メチル-4-[(5-(2-ナフチル)(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-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；  
 (2R)-1-{(2S)-4-[(5-[4-(ジメチルアミノ)フェニル](1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-2-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；

(2R)-3-((2S)-4-[(5-(2-クロロフェニル)(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)]メチル)-2-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；  
 (2R)-3-((2S)-4-[(5-(4-メトキシフェニル)(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)]メチル)-2-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；

(2R)-3-{(2S)-2-メチル-4-[(5-フェニルベンゾオキサゾール-2-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；

および

(2R)-1-{(2S)-2-メチル-4-[(5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル](1, 3, 4-オキサジアゾール-2-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。

#### 定義および一般的パラメーター

##### 【0011】

「アルキル」の語は、1~20の炭素原子を有する一価の分岐または非分岐飽和炭化水素基をいう。この語は、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、t-ブチル、n-ヘキシル、n-デシル、テトラデシル等の基により例示される。

##### 【0012】

「置換アルキル」の語は、

1) 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、アルキルチオール、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、ヘテロサイクロオキシ、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<sub>2</sub>-アルキル、-SO<sub>2</sub>-アリール、-SO<sub>2</sub>-ヘテロアリールよりなる群から選択される、1~5の置換基、好ましくは1~3の置換基を有する、上に定義したアルキル基をいう。定義により別に束縛されない限り、すべての置換基は、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<sub>3</sub>、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、nは0, 1または2である）から選択される1~3の置換基により場合により更に置換されてもよい；または

2) 酸素、硫黄、および-NRa-（Ra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、ヘテロサイクリルより選択される）より独立に選択される1~5の原子または基により遮断される上に定義したアルキル基；または

3) 上に定義した1~5の置換基を有し、および上に定義した1~5の原子または基により遮断された上に定義したアルキル基；

を言う。

##### 【0013】

「低級アルキル」の語は、1~6個の炭素原子を有する一価の分岐または非分岐飽和炭化水素をいう。この語は、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、t-ブチル、n-ヘキシル等により例示される。

##### 【0014】

10

20

30

40

50

「置換低級アルキル」の語は、置換アルキルについて定義した1～5個の置換基、好ましくは1～3個の置換基を有する上に定義した低級アルキル、置換アルキルについて定義した1～5の原子により遮断された上に定義した低級アルキル、または上に定義した1～5の置換基を有し、上に定義した1～5の原子により遮断された、上に定義した低級アルキル基をいう。

## 【0015】

「アルキレン」という語は、1～20の炭素原子、好ましくは1～10の炭素原子、より好ましくは1～6の炭素原子を好ましくは有する2価の分岐または非分岐飽和炭化水素鎖をいう。この語はメチレン(-CH<sub>2</sub>-)、エチレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、プロピレン異性体(例えば、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-および-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-)等の基に10より例示される。

## 【0016】

「低級アルキレン」の語は、好ましくは1～6の炭素原子を有する2価の分岐または非分岐飽和炭化水素鎖をいう。

## 【0017】

「置換アルキレン」の語は、

(1) 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、ヘテロサイクルオキシ、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<sub>2</sub>-アルキル、-SO<sub>2</sub>-アリール、-SO<sub>2</sub>-ヘテロアリールよりなる群から選択される、1～5の置換基を有する上に定義したアルキレン基をいう。定義により特に束縛されない限り、すべての置換基は、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<sub>3</sub>、アミノ、置換アミノおよび-S(O)<sub>n</sub>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、nは0, 1または2である)から選択される1～3の置換基により場合により更に置換されてもよい; または

(2) 酸素、硫黄、および-NRa-(Ra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、ヘテロサイクリルより独立に選択される1～5の原子または基、またはカルボニル、カルボキエステル、カルボキシアミドおよびスルホニルにより遮断される上に定義したアルキレン基; または

(3) 上に定義した1～5の置換基を有しおよび上に定義した1～20の原子または基により遮断され上に定義したアルキレン基。置換アルキレンの例は、クロロメチレン(-CH(Cl)-)、アミノエチレン(-CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>-)、メチルアミノエチレン(-CH(NHMe)CH<sub>2</sub>-)、2-カルボキシプロピレン異性体(-CH<sub>2</sub>CH(CO<sub>2</sub>H)CH<sub>2</sub>-)、エトキシエチル(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、エチルメチルアミノエチル(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、1-エトキシ-2-(2-エトキシ-エトキシ)エタン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)等である

## 【0018】

「アラルキル」の語は、アルキレン基に共有結合したアリル基を言い、アリール基およびアルキレン基は本明細書に定義した。「場合により置換されたアラルキル基」とは場合により置換されたアルキレン基に共有結合した場合により置換されたアリール基を言う。そのような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)プロピル等により例示される。

## 【0019】

「アルコキシ」の語はR-O-基を言い、ここでRは場合により置換されたアルキルま

10

20

30

40

50

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-Y-Z基であり、ここでYは場合により置換されたアルキレンで、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り、ここでアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニルは上に定義した通りである。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、例として、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、iso-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-ヘキソキシ、1,2-ジメチルブトキシ、トリフルオロメトキシ等を含む。

## 【0020】

「アルキルチオ」の語はR-S-基を言い、Rはアルコキシについて定義した通りである。10

## 【0021】

「アルケニル」の語は、2~20の炭素原子、より好ましくは2~10の炭素原子、さらに好ましくは2から6の炭素原子および1~6、好ましくは1の2重結合を好ましくは有する一価の分岐または非分岐不飽和炭化水素基を言う。好ましくはアルケニル基は、エテニル即ちビニル(-CH=CH<sub>2</sub>)、1-プロピレン即ちアリル(-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)、イソプロピレン(-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>)、ビシクロ[2.2.1]ヘプテン等を含む。アルケニルが窒素に結合した場合、二重結合は窒素に対して であり得ない。

## 【0022】

「低級アルケニル」とは2~6の炭素原子を有する上に定義したアルケニルを言う。20

## 【0023】

「置換アルケニル」の語は、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、ヘテロサイクルオキシ、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<sub>2</sub>-アルキル、-SO<sub>2</sub>-アリール、-SO<sub>2</sub>-ヘテロアリールよりなる群から選択される1~5の置換基、好ましくは1~3の置換基を有する上に定義したアルケニル基をいう。定義により特に束縛されない限り、すべての置換基は、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<sub>3</sub>、アミノ、置換アミノおよび-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、nは0, 1または2である)から選択される1~3の置換基により場合により更に置換されてもよい。30

## 【0024】

「アルキニル」という用語は、2~20の炭素原子、より好ましくは2~10の炭素原子、更に好ましくは2~6の炭素原子を有し、少なくとも1、好ましくは1~6のアセチレン(3重結合)不飽和を好ましくは有する一価の不飽和炭化水素である。好ましいアルキニル基はエチニル(-C≡CH)、プロパギル(即ち、プロパ-1-イン-3-イル(CH<sub>2</sub>C≡CH)等を含む。アルキニルが窒素に結合する場合には三重結合は窒素にたいして ではあり得ない。40

## 【0025】

「置換アルキニル」という語は、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、50

ヘテロサイクリル、ヘテロサイクルオキシ、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<sub>2</sub>-アルキル、-SO<sub>2</sub>-アリール、-SO<sub>2</sub>-ヘテロアリールよりなる群から選択される、1～5の置換基、好ましくは1～3の置換基を有する上に定義したアルキニル基をいう。定義により特に束縛されない限り、すべての置換基はアルキル、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<sub>3</sub>、アミノ、置換アミノおよび-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、nは0, 1または2である)から選択される1～3の置換基により場合により更に置換されてもよい。

## 【0026】

10

「アミノカルボニル」という用語は、-C(O)NRR基を言い、ここで各Rは独立に水素、アルキル、アリール、ヘテロアリールであるか、両方のR基は結合して、複素環基(例えばモルホリノ)を形成する。定義により特に束縛されない限り、すべての置換基はアルキル、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<sub>3</sub>、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、nは0, 1または2である)から選択される1～3の置換基により場合により更に置換されてもよい。

## 【0027】

20

「アシルアミノ」という用語は-NRC(O)R基をいい、ここでRは独立に水素、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。定義により特に束縛されない限り、すべての置換基はアルキル、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<sub>3</sub>、アミノ、置換アミノおよび-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、nは0, 1または2である)から選択される1～3の置換基により場合により更に置換されてもよい。

## 【0028】

30

「アシルオキシ」という用語は-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いう。定義により特に束縛されない限り、すべての置換基はアルキル、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<sub>3</sub>、アミノ、置換アミノおよび-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、nは0, 1または2である)から選択される1～3の置換基により場合により更に置換されてもよい。

## 【0029】

40

「アリール」という用語は単一の環(例えばフェニル)、多数の環(例えばビフェニル)、または多数の縮合(融合)環(例えば、ナフチルまたはアンスリル)を有する6～20炭素原子の芳香属炭素環式基をいう。

## 【0030】

アリール置換基についての定義により束縛されない限り、そのようなアリール基はアルキル、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、ヘテロサイクルオキシ、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<sub>2</sub>-アルキル、-SO<sub>2</sub>-アリール、-SO<sub>2</sub>-ヘテロアリールよりなる群から選択される、1～5の置換基、好ましくは1～3の置換基で場合により置換されうる。定義により特に束縛されない限り、すべての置換基はアルキル、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<sub>3</sub>、アミノ、置換アミノおよび-S(O)nR(ここでRはアルキル、アリール、

50

ル、またはヘテロアリールであり、nは0，1または2である)から選択される1-3の置換基により場合により更に置換されてもよい。

#### 【0031】

「アリールオキシ」という用語は、アリール-O-を言い、ここにアリール基は上に定義したとおりであり、上に定義した場合により置換したアリール基を含む。「アリールチオ」という用語は、R-S-を言い、ここでRはアリールについて定義したとおりである。

#### 【0032】

「アミノ」という用語は-NH<sub>2</sub>基をいう

#### 【0033】

「置換アミノ」という用語は-NRR基を言い、各Rは独立に水素、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よりなる群から独立に選択される。但し、両方のR基が水素または-Y-Zとなることはない。ここでYは場合により置換されたアルキレンであり、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。定義により特に束縛されない限り、すべての置換基はアルキル、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<sub>3</sub>、アミノ、置換アミノおよび-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、nは0,1または2である)から選択される1-3の置換基により場合により更に置換されてもよい。

#### 【0034】

「カルボキシアルキル」という用語は、-C(O)O-アルキル、-C(O)O-シクロアルキルを言い、ここでアルキルおよびシクロアルキルは本明細書で定義したとおりであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、アミノ、置換アミノおよび-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、nは0,1または2である)により場合により更に置換されてもよい。

#### 【0035】

「シクロアルキル」という用語は、単一の環または多数の縮合環を有する3~20の炭素原子を有する環状のアルキル基をいう。そのようなシクロアルキルは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチル等の単一の環構造、またはアダマンタニルおよびバイシクロ[2.2.1]ヘプタン等の多数の環構造、またはアリール基が融合している環状アルキル基、例えばインダン等を含む

#### 【0036】

「置換シクロアルキル」という用語は、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、ヘテロサイクルオキシ、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<sub>2</sub>-アルキル、-SO<sub>2</sub>-アリール、-SO<sub>2</sub>-ヘテロアリールよりなる群から選択される、1~5の置換基、好ましくは1~3の置換基を有するシクロアルキル基をいう。定義により特に束縛されない限り、すべての置換基はアルキル、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<sub>3</sub>、アミノ、置換アミノおよび-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、nは0,1または2である)から選択される1-3の置換基により場合により更に置換されてもよい。

#### 【0037】

「ハロゲン」という用語は、フルオロ、ブロモ、クロロ、およびヨードを言う。

10

20

30

40

50

## 【0038】

「アシル」という用語は、-C(O)R基をいい、ここでRは、水素、場合により置換されたアルキル、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。

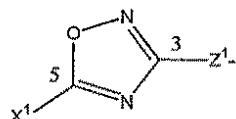
## 【0039】

「ヘテロアリール」という用語は、1~15の炭素原子および少なくとも1つの環内部に酸素、窒素および硫黄から選択される1~4ヘテロ原子を含む芳香属の基（即ち、不饱和）を言う。ヘテロアリール置換基についての定義により拘束されない限り、そのようなヘテロアリール基は、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、ヘテロサイクルオキシ、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<sub>2</sub>-アルキル、-SO<sub>2</sub>-アリール、-SO<sub>2</sub>-ヘテロアリールよりなる群から選択される、1~5の置換基、好みしくは1~3の置換基で場合により置換され得る。定義により特に束縛されない限り、すべての置換基はアルキル、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<sub>3</sub>、アミノ、置換アミノおよび-S(O)<sub>n</sub>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、nは0、1または2である）から選択される1~3の置換基により場合により更に置換されてもよい。そのようなヘテロアリール基は単一の環（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）、多数の縮合環（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、ベンゾチエニル等の2環のヘテロアリール基）を有し得る。窒素ヘテロサイクルおよびヘテロアリールの例は、限定するものではないが、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-ル、インド-ル、インダゾ-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、キノサリン、キナゾリン、シンノリン、ブテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナンスリジン、アクリジン、フェナンスロリン、チアゾール、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノオキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン等、そしてまたN-アルコキシ窒素を含むヘテロアリール化合物を含む

## 【0040】

「ヘテロアリーレン」または「ヘテロアリーレニル」という用語は、上に定義した2価のヘテロアリール基をいう。この語は、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、2,4-チアゾレニル等により例示される。例えば、式Iの化合物において3,5-[1,2,4]オキサジアゾレニルは

## 【化2】



として表される。

## 【0041】

ヘテロアリールまたはヘテロアリーレン置換基についての定義により拘束されない限り、そのようなヘテロアリーレン基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、

10

20

30

40

50

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、ヘテロサイクルオキシ、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<sub>2</sub>-アルキル、-SO<sub>2</sub>-アリール、-SO<sub>2</sub>-ヘテロアリールよりなる群から選択される、1～5の置換基、好ましくは1～3の置換基で場合により置換され得る。定義により特に束縛されない限り、すべての置換基はアルキル、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<sub>3</sub>、アミノ、置換アミノおよび-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、nは0, 1または2である)から選択される1～3の置換基により場合により更に置換されてもよい。

10

20

30

40

50

## 【0042】

「ヘテロアリールオキシ」という用語は、ヘテロアリール-O-基をいう。

## 【0043】

「ヘテロサイクリル」という用語は単一または多数の縮合環を有し、1～40の炭素原子と、環内に窒素、硫黄および/または酸素より選択される1～10のヘテロ原子、好ましくは1～4のヘテロ原子を有する一価の飽和または部分的に不飽和の基をいう。

## 【0044】

ヘテロサイクリルについての定義に拘束されない限り、そのようなヘテロサイクリル基は、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、ヘテロサイクルオキシ、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<sub>2</sub>-アルキル、-SO<sub>2</sub>-アリール、-SO<sub>2</sub>-ヘテロアリールよりなる群から選択される、1～5の置換基、好ましくは1～3の置換基で場合により置換され得る。定義により特に束縛されない限り、すべての置換基はアルキル、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<sub>3</sub>、アミノ、置換アミノおよび-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、nは0, 1または2である)から選択される1～3の置換基により場合により更に置換されてもよい。ヘテロサイクリル基は単一または多数の環を有する。好ましいヘテロサイクリルはテトラヒドロフラニル、モルホリの、ペペリジニル等を含む。

## 【0045】

「チオール」という用語は-SH基をいう。

## 【0046】

「置換アルキルチオ」という用語は、-S-置換アルキル基を言う。

## 【0047】

「ヘテロアリールチオール」という用語は、-S-ヘテロアリール基を言い。ここでヘテロアリール基は上に定義したとおりであり、上に定義した場合により置換したヘテロアリール基を含む。

## 【0048】

「スルホオキサイド」という用語は、-S(O)R基を言い、ここでRはアルキル、アリール、ヘテロアリールである。「置換スルホオキサイド」という用語は、-S(O)R基を言い、ここでRは上に定義した置換アルキル、置換アリール、または置換ヘテロアリ

ールである。

【0049】

「スルホン」という用語は、 $-S(O)_2R$ 基を言い、ここでRはアルキル、アリール、ヘテロアリールである。「置換スルホン」という用語は、 $-S(O)_2R$ 基を言い、ここでRは置換アルキル、置換アリール、置換ヘテロアリールである。

【0050】

「ケト」という用語は、 $-C(=O)-$ 基を言う。チオカルボニル」「という用語は $-C(S)-$ を指す。「カルボキシ」という用語は、 $-C(=O)OH$ 基を言う。

【0051】

「場合による」または「場合により」の語は次に記載された事象または環境が起こるかもしれないし、起こらないかもしれないということ、その記述は該事象または環境が起こる場合、起こらない場合を含む。

【0052】

「式Iの化合物」という用語は、開示した本発明の化合物、医薬的に受容しうる塩、医薬的に許容し得るエステルおよびそのような化合物の多形およびプロドラッグを含むことを意図する。更に、本発明の化合物は、1またはそれ以上の不整中心を有してもよく、ラセミ混合物として、個々のエナンチオマーまたはジアステレオイソマーとして生産されることができる。いずれかの或る式Iの化合物に存在する立体異性体の数は、存在する不整中心の数に依存し( $n$ が不整中心の数である場合 $2^n$ の立体異性体が存在する)。個々の立体異性体は合成の或る適当な段階の中間体のラセミまたは非ラセミ混合物を分割することによって、または従来の方法による式Iの化合物の分割によって、得られうる。その個々の立体異性体(個々のエナンチオマーおよびジアステレオマーを含む)そしてまた立体異性体のラセミおよび非ラセミ混合物は本発明の範囲内に含まれ、そのすべては、別に具体的に指示しない限り、この明細書の構造により描かれることを意図する。

【0053】

「異性体」は同じ分子構造を有する異なる化合物をいう。

【0054】

「立体異性体」は、原子が空間において配置する方法においてのみ異なる異性体である。

【0055】

「エナンチオマー」は互いに重ね合わせられない鏡像である1対の立体異性体である。1対の立体異性体の1:1混合物は「ラセミ」混合物である。「±」という用語は適当な場合ラセミ混合物を表すのに用いる。

【0056】

「ジアステレオマー」は、少なくとも2つの不整原子を有するが、互いの鏡像ではない立体異性体である。

【0057】

絶対的な立体化学はCahn-Ingold-PrelogのR-Sシステムに従って特定される。化合物が純粋なエナンチオマーである場合、各キラルな炭素における立体化学はRまたはSにより特定されうる。その絶対的な立体配置が未知である分割された化合物は、ナトリウムD線の波長において偏光面を回転させる方向(デキストロまたはラバロータリー)によって(+ )または(-)によって示される。

【0058】

「治療的に有効量」という用語は、そのような治療の必要のある哺乳動物に投与した場合、下に定義するように、治療を行うのに十分な式Iの化合物の量をいう。治療的に有効な量は患者、治療すべき病気の状態、患者の体重および年齢、病気の状態の重篤さ、投与方法に依存して変わるであろう、それは当業者により容易に決定できる。

【0059】

「処置」または「処置する」という用語は

(i) 病気を予防する、即ち病気の臨床的症状を進展させないようにする;

10

20

30

40

50

(ii) 病気を防止する、即ち臨床的症状の進展を抑える；そして／または  
 (iii) 病気を軽減する、即ち臨床的症状の緩解を起こさせる、  
 を含む、哺乳動物における病気の処置を意味する。

#### 【0060】

多くの場合、本発明の化合物は、アミノおよび／またはカルボキシ基またはこれらに類似の基の存在のために酸／および塩基の塩を形成しうる。医薬的に許容し得る塩」という用語は、式Iの化合物の生物学的有効性と性質を保持し、生物学的にまたは他の点で望ましくないことがない塩をいう。医薬的に許容し得る塩基付加塩は無機または有機塩基から製造できる。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を含む。有機塩基から誘導される塩は、限定されるものではないが、アルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、置換アルキルアミン、ジ(置換アルキル)アミン、トリ(置換アルキル)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、置換アルケニルアミン、ジ(置換アルケニル)アミン、トリ(置換アルケニル)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、ヘテロサイクリックアミン、ジヘテロサイクリックアミン、トリヘテロサイクリックアミン、混合ジ-およびトリアミン(ここでアミン上の置換基の少なくとも2つは異なっており、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロサクリック等から選択される)を含む。2つ又は3つの置換基がアミノ窒素と一緒にになってヘテロサイクリック又はヘテロアリール基を形成するアミンも含まれる。

#### 【0061】

適当なアミンの具体的な例は、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(iso-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、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グリコサミン、N-アルキルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、N-エチルピペリジン等を含む。

#### 【0062】

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できる。無機酸から誘導される塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等を含む。有機酸から誘導される塩は酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピブリン酸、蔥酸、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、ケイヒ酸、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、サリチル酸を含む。

#### 【0063】

本明細書で用いる「医薬的に許容し得る担体」はいずれかのそしてすべての溶媒、分散媒体、被覆物、抗細菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤等を含む。医薬的に活性な物質のためのそのような媒体および薬品は当業者に周知である。いずれかの従来の媒体又は試薬が活性成分と相容れない場合を除いて、治療組成物におけるその使用を企図する。補足的な活性成分も組成物中に導入できる。

#### 【0064】

「脂肪酸酸化阻害剤」は脂肪酸の酸化からのATP生産を抑制し、その結果グルコースおよび乳酸からのATP製造を刺激する化合物をいう。心臓においては、ATP生産の大部分は脂肪酸代謝を介することを必要とする。グルコースおよび乳酸の代謝はATPをより少ない割合で提供する。しかしながら、脂肪酸からのATPの生成はグルコースおよび乳酸の酸化か

10

20

30

40

50

らのATPの生成より酸素消費に関して有効性が低い。従って、脂肪酸酸化阻害剤の使用は、消費された酸素の分子あたりのより大きいエネルギー生産をもたらし、心臓により効果的にエネルギーを与える。脂肪酸酸化阻害剤はそれ故、酸素レベルが減少した虚血的環境を治療するのに特に有用である。

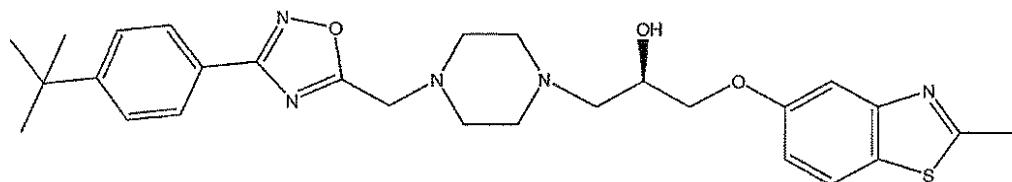
### 【0065】

#### 命名法

本発明の化合物のネーミングおよびナンバリングを、 $R^1$ ， $R^2$ ， $R^3$ ， $R^4$ ， $R^5$ ， $R^6$ ， $R^7$ および $R^8$ が水素で、Tが酸素で、 $X^1$ がt-ブチルフェニルで、 $X^2$ が2-メチルベンゾチアゾール-5-イルで、Yが1，2，4-オキサジアゾールで $Z^1$ および $Z^2$ がメチレンである、式Iの代表的かについて説明する。

10

### 【化3】



その化合物は、(2R)-3-[4-[{3-[4-(tert-ブチル)フェニル]ピペリジニル]-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オールと名付けられる。

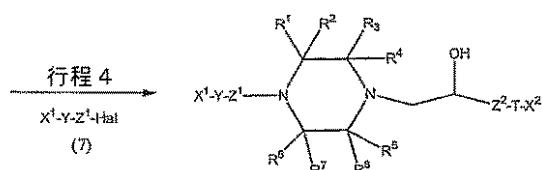
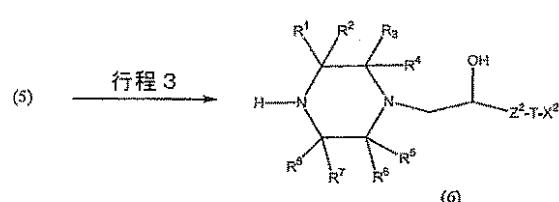
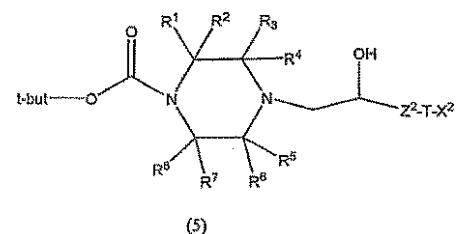
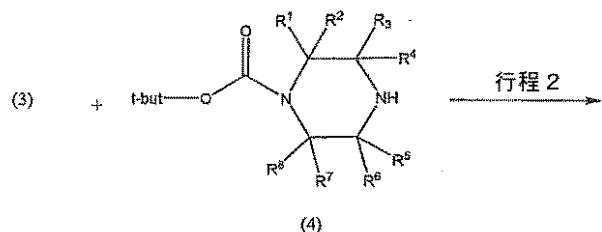
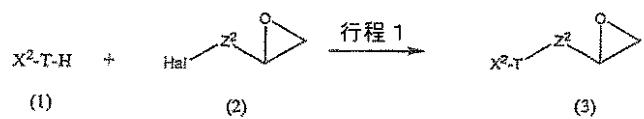
20

### 【0066】

#### 式Iの化合物の合成

式Iの化合物の製造方法は反応スキームIに示される

## 【化4】

反応スキーム I

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、発明の概要に定義した通りであり、 $\text{Hal}$  はハロゲンであり、 $t\text{-but}$  は tertiary ブチルである。

## 【0067】

## 出発物質

式(1)、(2)および(4)の化合物は商業的に利用可能か、当業者によくしられた従来の方法により製造できる。

## 【0068】

例えば、 $R^1$  および  $R^5$  が一緒に架橋メチレン基を表す式(4)の化合物の前駆体、即ち、

## 【化5】



は、商業的に利用できる 1S,4S-(+)-2,5-ジアゾバイシクロ[2.2.1]ヘプタン

10

20

30

40

50

であるか、J. Org. Chem., 1990, 55:1684-7 に開示の方法により製造できる。同様に、R<sup>1</sup>およびR<sup>5</sup>が一緒になって架橋エチレン基を表す式(4)の化合物の前駆体は J. Med. Chem., 1974, 17:481-7 に見出される公開された方法により製造できる。R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>が水素で、R<sup>8</sup>が-C(O)NH<sub>2</sub>である式(4)の化合物の前駆体は、商業的に利用できる化合物であるピペラジン-2-カルボキシアミドから製造される

#### 【0069】

##### 工程1 - 式(3)の製造

式(3)の化合物は、式(1)の化合物、例えば5-ヒドロキシ-2-メチルベンゾチアゾールを、ラセミ又はキラルであり得る式(2)のエポキシドと反応させることにより従来法により製造される。一般に、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、3級有機塩基又は無機塩基、好ましくは炭酸カリウム中でおよそ還流温度で約8-48時間、好ましくは一晩混合する。反応が実質的に完了したら式(3)の生成物を従来法、例えば濾過、減圧下の溶媒の除去、その後のシリカゲル上の残渣のクロマトグラフィーにより単離する。或いは、濾過後、生成物を濾液から結晶化する。

10

#### 【0070】

##### 工程2 - 式(5)の製造

式(3)の化合物を次に式(4)の保護したピペラジンと反応させる。一般に、2つの化合物を不活性な溶媒、好ましくはハロゲン化溶媒、例えばメチレンクロライド中で、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に混合する。触媒の存在下では、反応は約0-30、好ましくはおよそ室温で、約8-48時間、好ましくは一晩行う。触媒の非存在下では、混合物をトリエチルアミンの存在下にエタノール中で同様の時間還流させる。反応が実質的に完了したら式(5)の生成物を従来法、例えば、減圧下の溶媒の除去、その後のシリカゲル上のクロマトグラフィーにより単離する。

20

#### 【0071】

##### 工程3 - 式(6)の製造

式(5)の化合物を次にt-ブチルエステルを加水分解することにより脱保護する。一般に、式(5)の化合物を不活性な溶媒、好ましくはハロゲン化した溶媒、例えばメチレンクロライドおよび強酸、例えばトリフルオロ酢酸の混合物に溶解する。反応は0-30、好ましくは室温で、約8-48時間、好ましくは一晩行う。反応が実質的に完了したら式(6)の生成物を従来法、例えば塩基を加えて過剰の酸を除去し、減圧下に溶媒を除去することにより単離する。

30

#### 【0072】

##### 工程4 - 式Iの化合物の製造

式(6)の化合物を次に、式(7)の化合物(X<sup>1</sup>-Y-Z<sup>1</sup>-Hal)と反応させる。そのような化合物の例は、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、5-プロモメチル-4-メチル-2-フェニル-1,2,3-トリアゾール、又は4-クロロメチル-2-4-トリフルオロメチルフェニル-1,3-チアゾール等である。そのような化合物は商業的に利用できるか、当業者に周知の方法により製造できるか(例えば、J. Med. Chem., 1996, 39:237-243を参照)、本明細書に示すように製造する。一般に、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で、無機または有機塩基、好ましくはトリエチルアミンの存在下に混合する。反応は約30-100、好ましくは還流で、8-48時間、好ましくは一晩行う。反応が実質的に完了したら式(I)の生成物を従来法、例えば、減圧下の溶媒の除去、その後のクロマトグラフィーにより単離する

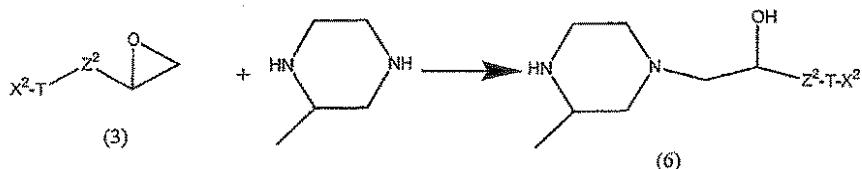
40

#### 【0073】

R<sup>8</sup>が低級アルキルであり、R<sup>1</sup>-R<sup>7</sup>が水素である式Iの化合物を製造するために修飾された方法が好ましい。R<sup>8</sup>がメチルである例を反応スキーム1Aに示す

## 【化6】

反応スキーム I A



## 【0074】

10

## 工程1 - 式(6)の製造

式(3)の化合物を2-メチルピペラジンと反応させる。一般に、2つの化合物をプロトン性溶媒、例えばエタノール中で混合する。反応は、5-100、好ましくは約80で約1-12時間、好ましくは約5時間行う。反応が実質的に完了したら式(6)の生成物を従来法、例えば、減圧下の溶媒の除去、その後のクロマトグラフィーにより単離する

## 【0075】

20

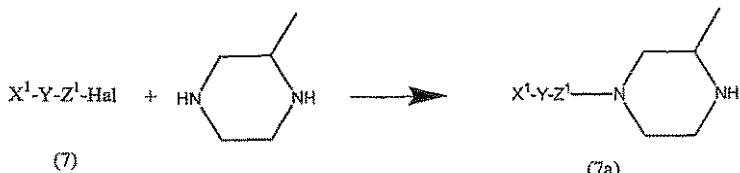
式(6)の化合物を次に反応スキームI、工程4に記載のように式(7)の化合物と反応させ、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、およびR<sup>7</sup>が水素で、R<sup>8</sup>がメチルである式Iの化合物を得る。

## 【0076】

R<sup>4</sup>が低級アルキルであり、R<sup>1</sup>～R<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>～R<sup>8</sup>が水素である、式Iの化合物を製造するために異なった方法が好ましい。R<sup>4</sup>がメチルである例を反応スキーム1Bに示す。

## 【化7】

反応スキーム I B



30

## 【0077】

## 工程1 - 式(7a)の製造

式(7)の化合物を2-メチルピペラジンと反応させる。一般に、2つの化合物を不活性溶媒中で、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3級有機塩基、好ましくはトリエチルアミンの存在下で混合する。反応は30-100、好ましくは約80、約2-12時間、好ましくは約8時間行う。反応が実質的に完了したら式(7a)の生成物を従来法、例えば、減圧下の溶媒の除去、その後のクロマトグラフィーにより単離する

40

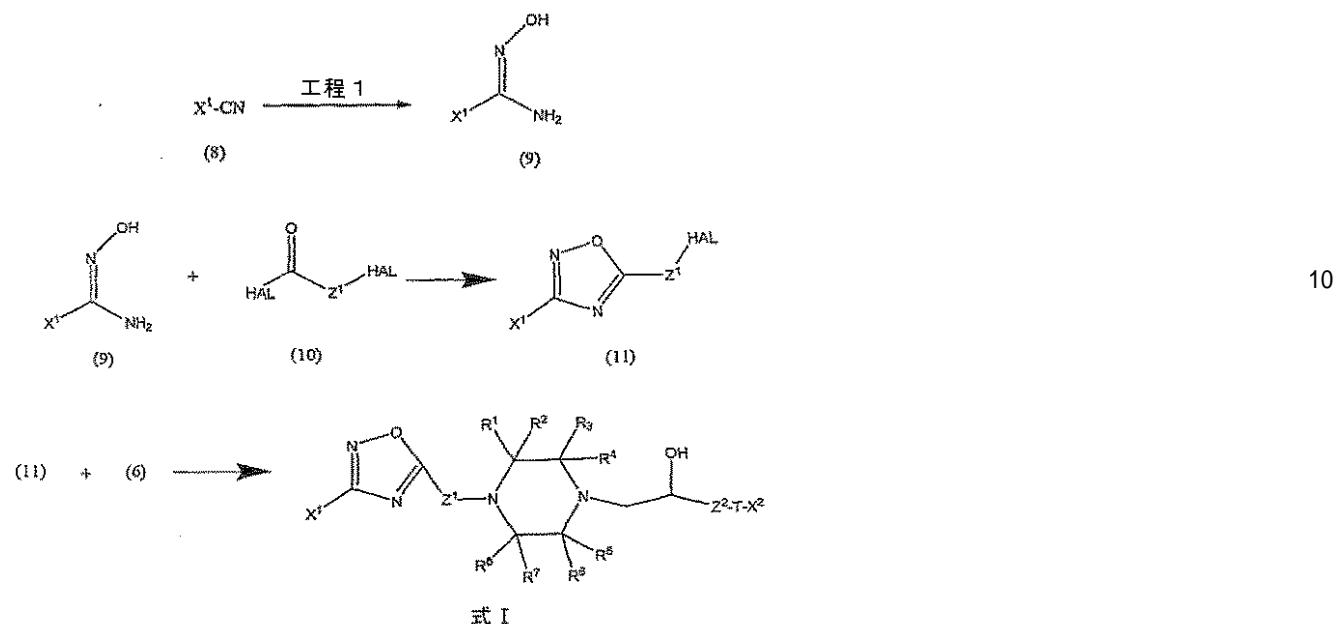
## 【0078】

式(7a)の化合物を次に反応スキームI、工程2に記載のように式(3)のエポキシドと反応させ、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が水素で、R<sup>4</sup>がメチルである式Iの化合物を得る。

## 【0079】

Yが1,2-オキサジアゾール誘導体である式Iの化合物の別の合成を反応スキームIに示す。

## 【化8】

反応スキームII

## 【0080】

20

式(9)の化合物を、公知の反応により、式 $X^1CN$ のニトリルを、ヒドロキシアミン塩酸塩と、エタノール中で3級塩基、好ましくはトリエチルアミンの存在下に50~100度反応させることにより製造する。

## 【0081】

式(9)の化合物を、式(10)のハロアルカノイルハライド、例えばクロロアセチルクロライドと不活性溶媒、例えばジクロロメタン中で、約-10~-30度反応させた後、85度反応させ、式(11)の化合物を得る。

## 【0082】

30

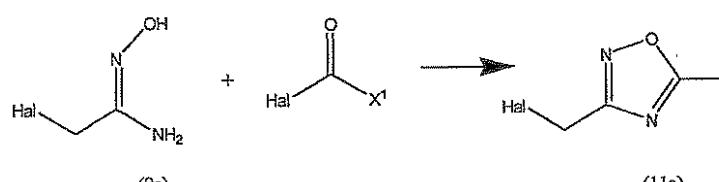
式(11)の化合物を次に式(6)の化合物と反応スキームIで示したのと同じ方法で反応させる。或いは、式(11)の化合物をtert-ブチルピペラジンカルボキシレートと反応させ、それを次に従来法(酸状態)により脱保護する。このように製造された化合物を反応スキームIで示した式(3)のエポキシドと反応させ、式Iの化合物を得る。

## 【0083】

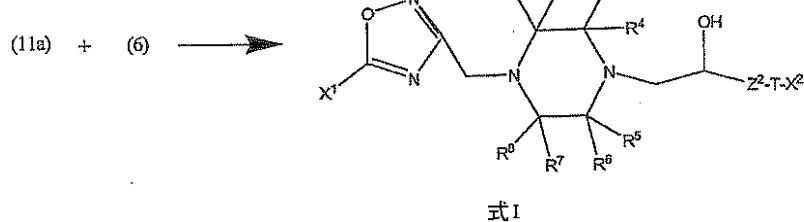
これは、3-置換[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルがピペラジンに結合している式Iの化合物を提供する。対応する5-置換[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル誘導体を製造するために、式(9a)の化合物を酸クロライド誘導体 $X^1C(O)C_1$ と反応させて、式(11a)の[1,2,4]オキサジアゾールのクロロメチル誘導体を得、それを次に式(6)の化合物と反応させて、Yが5-置換[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルである式Iの化合物を、反応スキームIIIに示すように得る。

## 【化9】

反応スキームIII



(9a) (11a)



式I

10

20

30

40

## 【0084】

式(9a)のハロメチル化合物を、公知の反応、例えばクロロアセトニトリルをヒドロキシリルアミン塩酸塩と、水性条件下で、塩基、好ましくは炭酸ナトリウムの存在下に、約0で反応させることにより製造する。

## 【0085】

2-クロロアセトキシアミドオキシム等の、このように生成した式(9a)の化合物を、式X<sup>1</sup>C(O)H<sub>2</sub>の酸ハライドと、塩基、好ましくは妨げられた3級塩基の存在下、不活性な溶媒、例えばトルエン中で、およそ室温で一晩反応させる。生成物を単離し、約80-120で2-3日間加熱する。反応が実質的に完了したら式(11a)の生成物を従来法により単離する。

## 【0086】

式(11a)の化合物を、上に示したように製造した式(6)の化合物と次に反応させる。一般に、2つの化合物を不活性溶媒、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3級有機塩基、好ましくはトリエチルアミンの存在下に混合する。反応は約30-100、好ましくはおよそ還流で、24-72時間、好ましくは約48時間行う。反応が実質的に完了したら式Iの生成物を従来法、例えば減圧下における溶媒の除去、それに続くクロマトグラフィーにより単離する。

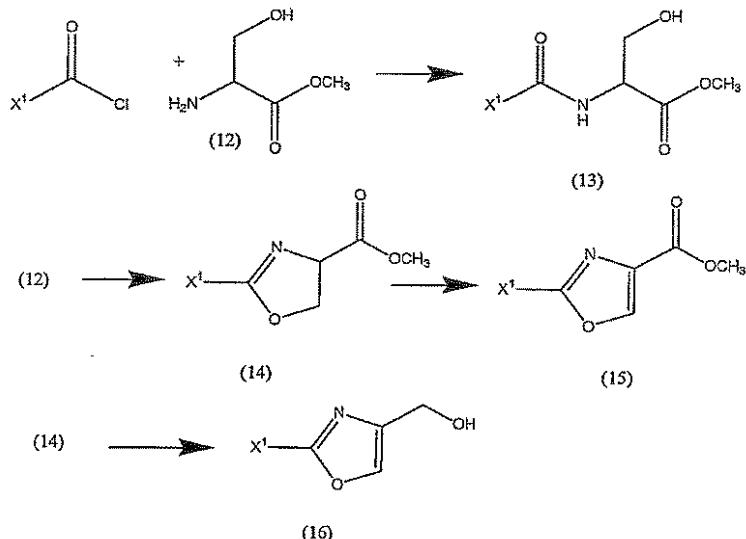
## 【0087】

或いは、式(11a)の化合物を、tert-ブチルピペラジンカルボキシレートと反応させ、それを次に従来法(酸条件)により脱保護する。かく製造した化合物は次に反応スキームIに示すように、式(3)のエポキシドと反応させ式Iの化合物を得る。

## 【0088】

僅かに異なる反応順序を用いて、Yが場合により置換したオキサゾールである化合物を反応スキームIVに示すように製造する。

## 【化10】

反応スキームIV

10

20

30

40

## 【0089】

工程1-式(13)の化合物の製造

式X<sup>1</sup>C(O)C1の化合物を、商業的に利用できるメチル2-アミノ-3-ヒドロキシプロパノエイト(12)と反応させる。一般に、2つの化合物を不活性溶媒、例えばジクロロメタン中で無機または3級有機塩基、好ましくはトリエチルアミンの存在下に混合する。反応は最初0で約5分間、次におよそ室温で約30分行う。反応が実質的に完了したら式(13)の生成物を従来法、例えば減圧下における溶媒の除去、それに続くクロマトグラフィーにより単離する。

## 【0090】

工程2-式(14)の化合物の製造

式(13)の化合物を次にジイソプロピルアゾジカルボキシレート等と、トリフェニルホスフィンの存在下に反応させることによって環化し、式(14)の4-カルボメトキシ-1,3-オキサゾリンを得る。反応は不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン中で室温で1-5日行う。反応が実質的に完了したら式(14)の生成物を従来法、例えば減圧下における溶媒の除去、それに続くクロマトグラフィーにより単離する。

## 【0091】

工程3-式(15)の化合物の製造

式(14)のオキサゾリンを次に、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、例えばトルエン中でおよそ還流で1-2日反応させることにより式(15)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。反応が実質的に完了したら式(15)の生成物を従来法、例えば減圧下における溶媒の除去、それに続くクロマトグラフィーにより単離する。

## 【0092】

工程4-式(16)の化合物の製造

式(15)の化合物のカルボメトキシ基を従来法によりヒドロキシメチル基に還元し、式(16)の化合物を得る。例えば、水素化リチウムアルミニウムとエーテル性溶媒、例えばテトラヒドロフラン中で約0で還元する。反応が実質的に完了したら式(16)の生成物を従来法、例えば、過剰の還元剤の水によるクエンチング、不活性溶媒、例えば酢酸エチルによる抽出、減圧下における溶媒の除去、それに続くクロマトグラフィーにより単離する。

## 【0093】

このようにして作った式(16)のヒドロキシメチル化合物を、ヒドロキシ基を脱離基

50

に変換できる試薬、例えば従来の方法によるクロライドへの変換、またはスルホニルクロライドとの反応、例えばメタンスルホニルクロライドとの反応によりメシレートを生成させる。そのメシレートは、反応スキーム I で示したのと同じ方法で式(6)の化合物と次に反応させ、Y が場合により置換されたオキサゾールである式 I の化合物を得る。

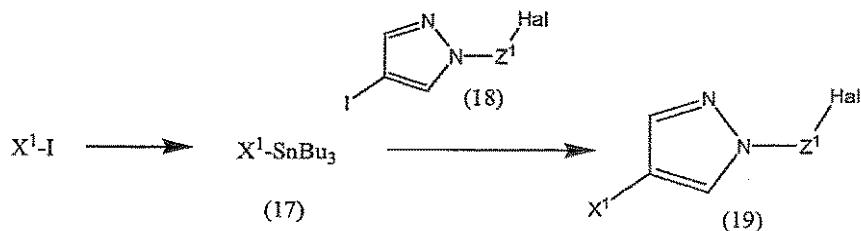
#### 【0094】

異なる反応順序を用いて、Y が場合により置換されたピラゾールである式(7)の化合物を反応スキーム V に示すように製造する。

#### 【化11】

##### 反応スキーム V

10



#### 【0095】

##### 工程1 - 式(17)の化合物の製造

20

式  $\text{X}^1\text{-I}$  の商業的に利用できるヨード化合物を  $n$ -ブチルリチウムと約  $-50 \sim -80$  の間の温度で不活性溶媒、例えばジエチルエーテル中で約1時間反応させる。このように作ったアニオンにトリ  $n$ -ブチルスタナンを加え、1時間後、混合物を室温にする。反応が実質的に完了したら式(17)の生成物を従来法、例えば、過剰の還元剤の塩化アンモニウム / 水によるクエンチング、不活性溶媒、例えばエーテルによる抽出、減圧下における溶媒の除去により単離する。

#### 【0096】

##### 工程2 - 式(19)の化合物の製造

30

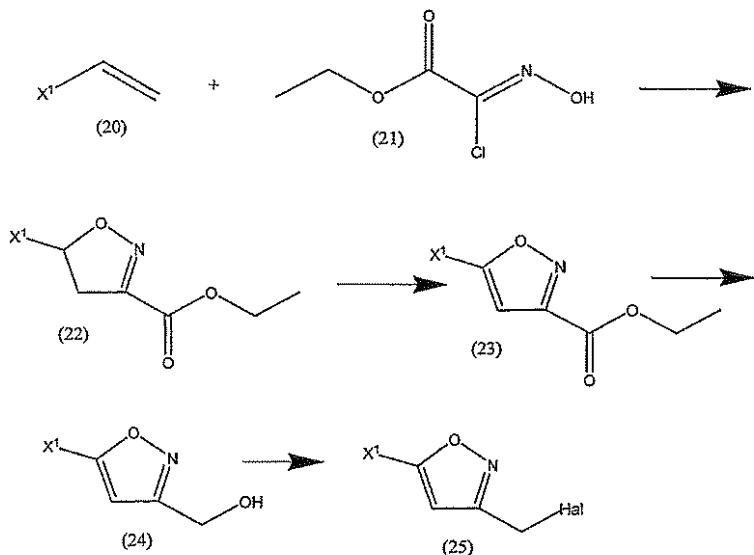
式(17)のスズ誘導体を次に式(18)の場合により置換されたピラゾール誘導体と混合する。これらの化合物は商業的に利用できるか、または当業者によく知られた方法で製造できる。反応は不活性溶媒、例えばアセトニトリル中で、トリフェニルアルシン、ヨウ化銅、炭素上のPdの存在下に、約  $60 \sim 100$  の温度で約1-3日間行う。反応が実質的に完了したら式(19)の生成物を従来法、例えば、濾過、減圧下における溶媒の除去、それに続く残渣のクロマトグラフィーにより単離する。

#### 【0097】

Y が場合により置換されたイソオキサゾールである式(7)の化合物は、反応スキーム V I に示すように製造する。

## 【化12】

## 反応スキームVI



## 【0098】

工程1-式(22)の化合物の製造

式(20)のビニル誘導体をエチル2-クロロ-2-(ヒドロキシアミノ)アセテート(21)と、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン中で3級塩基、例えばトリエチルアミンの存在下に約30分-4時間反応させる。反応が実質的に完了したら式(22)の生成物を従来法により単離する。

## 【0099】

工程2-式(23)の化合物の製造

式(22)の化合物を次に、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、例えばトルエン中でおよそ還流で1-2日反応させることにより式(23)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。反応が実質的に完了したら式(23)の生成物を従来法により、例えば減圧下における溶媒の除去、それに続く残渣のクロマトグラフィーにより単離する。

## 【0100】

工程3-式(24)の化合物の製造

式(23)の化合物のカルボキシエチル基を次に従来の方法によりヒドロキシメチル基に還元し、式(24)の化合物を得る。例えばホウ水素化ナトリウムで、不活性溶媒、例えばエタノール中で、約0度で、2-8時間還元による。反応が実質的に完了したら式(24)の生成物を従来法、例えば、過剰の還元剤の水によるクエンチング、不活性溶媒、例えば酢酸エチルによる抽出、減圧下における溶媒の除去、それに続くクロマトグラフィーにより単離する。

## 【0101】

工程4-式(25)の化合物の製造

式(24)の化合物のヒドロキシメチル基を次に、従来法、例えばチオニルハライドによりハロゲン化メチルに変換し、式(25)の化合物を得る。反応は不活性溶媒、例えばジクロロメタン中で約0度で約5分間行い、その後室温で一晩攪拌する。反応が実質的に完了したら、式(25)の生成物を従来法により、例えば減圧下における溶媒の除去により単離する。式(19)の化合物は、Yが5-イソオキサゾレン-3-イルである式(7)の化合物である。

## 【0102】

式(25)の化合物を次に、反応スキームIに示したのと同じ方法で式(6)のピペラジン誘導体と反応させ、Yが場合により置換された5-イソオキサゾレン-3-イルであ

10

20

30

40

50

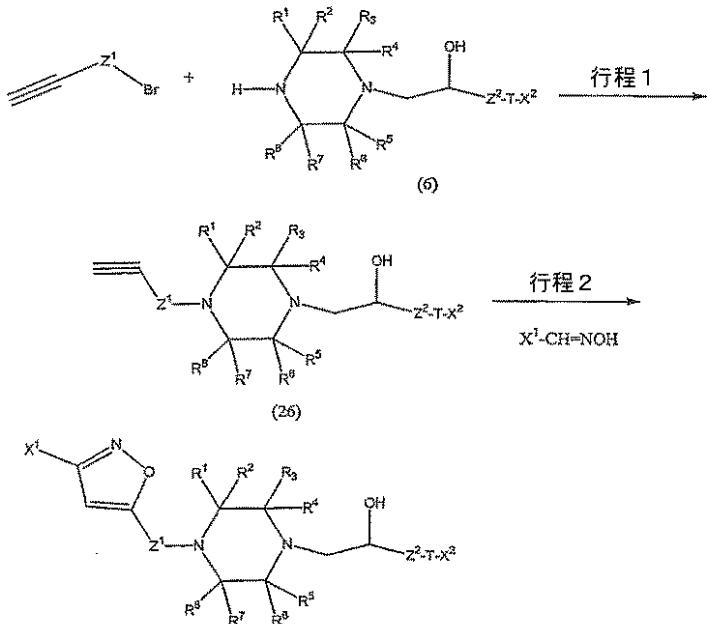
る式Iの化合物を得る。

**【0103】**

Yが場合により置換された5-イソオキサゾレン-3-イルである式Iの化合物を製造する別の方法を反応スキームVIIに示す。

**【化13】**

反応スキームVII



**【0104】**

工程1-式(26)の化合物の製造

式(6)の化合物を、式 $H\text{C}\equiv\text{C}-Z^1\text{Br}$ の化合物（例えばプロパギルブロマイド）と反応させる。一般に、2つの化合物を不活性溶媒、例えばアセトン中で無機または3級有機塩基、好ましくは炭酸カリウム存在下に混合する。反応は約30-100、好ましくは約40-80、例えば還流アセトンで約1-10時間、好ましくは約5時間行う。反応が実質的に完了したら式(26)の生成物を従来法により、例えば減圧下における溶媒の除去、その後の調製クロマトグラフィーにより単離する。

**【0105】**

工程2-式Iの化合物の製造

式(26)の化合物を次に、式 $X^1-\text{CH}=\text{NOH}$ のオキシムの酸化により製造したニトリルオキサイドと反応させる。その酸化は従来法により、例えばそのオキシムの、ジクロロメタン中の次亜塩素酸等の酸化剤による処理により行われる。生成した時そのニトリルオキサイドへ、式(26)の化合物を不活性溶媒、例えばジクロロメタン中で、無機または3級有機塩基、好ましくはトリエチルアミンの存在下に加える。反応はシールした容器中で、高温で、好ましくはシールした容器に約110度で約4分間マイクロ波をかける。反応が実質的に完了したら式Iの生成物を従来法により、例えば減圧下における溶媒の除去、その後の調製クロマトグラフィーにより単離する。これはYが場合により置換された3-イソオキサゾレン-5-イルである式Iの化合物を提供する。

**【0106】**

Yが場合により置換された3-イソオキサゾレン-5-イルである式Iの化合物を製造する別の方法を反応スキームVIIIに示す。

10

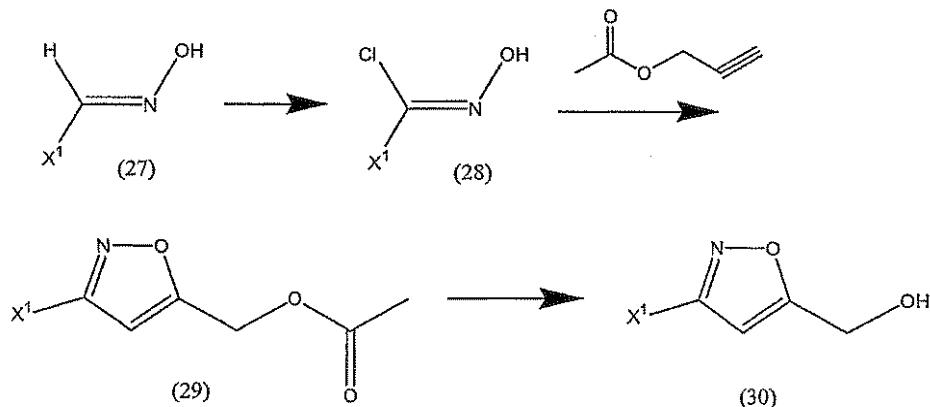
20

30

40

## 【化14】

## 反応スキームVIII



## 【0107】

## 工程1 - 式(28)の化合物の製造

商業的に利用できる化合物、または当業者に周知の方法により製造された、式(27)のオキシムを、ハロゲン化剤、例えばN-クロロスクシンイミドと反応させる。一般に2つの化合物を不活性な溶媒、例えばジクロロメタン中で混合し、約0-30、好ましくはおよそ室温で、約1-10時間、好ましくは約3時間反応させる。反応が実質的に完了したら典型的には式(28)の生成物は精製することなく次の反応に用いる。

## 【0108】

## 工程2 - 式(29)の化合物の製造

式(28)の化合物を次にプロパギルエステル、例えばプロパギルアセテートと反応させる。その反応は不活性溶媒、例えばジクロロメタン中で、無機または3級有機塩基、例えばトリエチルアミンの存在下に行う。その反応は、約0-30、好ましくはおよそ室温で、約10-48時間、好ましくは一晩行う。反応が実質的に完了したら式(29)の生成物を従来法により、例えば減圧下における溶媒の除去、その後の調製クロマトグラフィーにより単離する。

## 【0109】

## 工程3 - 式(30)の化合物の製造

式(29)の化合物を次に、強塩基、例えば水酸化ナトリウムと反応させることにより式(30)のヒドロキシメチル化合物に加水分解する。反応はプロトン溶媒、例えばエタノール-水混合物中で0-30、好ましくはおよそ室温で、1-6時間、好ましくは約3時間行う。反応が実質的に完了したら、生成した溶液を中和し、式(30)の生成物を従来法で単離し、精製する。

## 【0110】

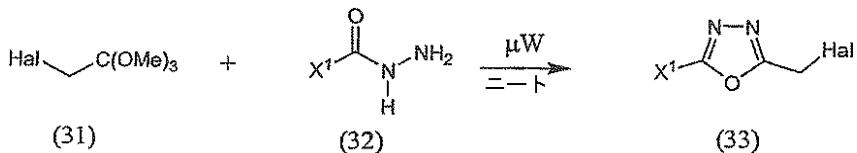
式(30)の化合物のヒドロキシ基を次に脱離基、例えばクロロまたはメシリル基に、前に示したように従来法で変換する。生じたハロメチルまたはメシリルメチル化合物を次に、反応スキームIに示したのと同じ方法で式(6)のピペラジン誘導体と反応させ、Yが場合により置換した3-イソオキサゾレン-5-イルである式Iの化合物を得る。

## 【0111】

Yが場合により置換された1,3,4-オキサジアゾール-2-イルである式Iの化合物を製造する別の方法を、反応スキームIXに示す。

【化 1 5】

### 反応スキームVIII



【 0 1 1 2 】

### 式(33)の化合物の製造

商業的に利用できるか、当業者に周知の方法により製造される、式(31)のハロゲン化トリメトキシエタンを、式(32)のヒドラジド、例えばベンゾイックヒドラジドと反応させる。一般的に、2つの化合物を溶媒なしに混合し、マイクロ波により、約160で普通の吸収レベルで、約2-8分、好ましくは約5分加熱する。反応が実質的に完了したら、式(33)の生成物を典型的には室温まで冷却し、次にメタノール中の希釈とその後のHPLC分離およびその後の溶媒蒸発により精製する。

( 0 1 1 3 )

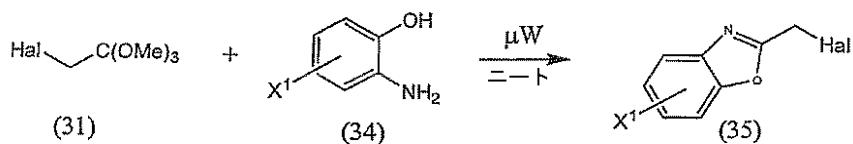
式(33)の化合物を次に、反応スキームIに示したのと同じ方法で式(6)のピペラジン誘導体と反応させ、Yが場合により置換した1,3,4-オキサジアゾール-2-イルである式Iの化合物を得る。

[ 0 1 1 4 ]

Yが場合により置換された5-フェニルベンゾオキサゾール-2-イルである式Iの化合物を製造する別の方法は反応スキームIXに示す。

【化 1 6】

反応スキーム IX



【 0 1 1 5 】

### 式(35)の化合物の製造

商業的に利用できるか、当業者に周知の方法により製造される、式(31)のハロゲン化トリメトキシエタンを、式(34)の場合により置換された2-アミノ-フェノール、例えば2-アミノ-4-フェニルフェノールと反応させる。一般に2つの化合物を溶媒なしに混合し、マイクロ波を用いて160℃で普通の吸収レベルで約2-8分間、好ましくは約5分間加熱する。反応が実質的に完了したら、式(35)の生成物を典型的には室温まで冷却し、次にメタノール中の希釈とその後のHPLC分離およびその後の溶媒蒸発により精製する。

【 0 1 1 6 】

式(35)の化合物を次に、反応スキームIに示したのと同じ方法で式(6)のピペラジン誘導体と反応させ、Yが場合により置換された5-フェニルベンゾオキサゾール-2-イルである式Iの化合物を得る。

【 0 1 1 7 】

## 一般的有用性

式 I の化合物は、外傷、間欠性は行、ショックから生ずる損傷に対する骨格筋の保護、心房および心室の不整脈、プリンツメタルアンギナ（バリアント）、安定性アンギナ、虚血、心臓、腎臓、肝臓、および脳の再灌流障害、運動誘導狭心症、鬱血性心臓病、および

心筋梗塞を含む心臓血管病の保護を含む、脂肪酸酸化阻害剤の投与に応答することが知られている状態の処置に有効である。脂肪酸酸化阻害剤は、最近、糖尿病患者におけるグルコースレベルを改変し、糖尿病を治療する新規な方法、特に糖尿病におけるアンギナの効果的処置を提供することが示された。脂肪酸酸化阻害剤は哺乳動物における血漿HDLを上げ、LDLレベルを下げ、従って冠動脈病を処置するための方法を提供することが示された。式Iの化合物は移植に用いられるドナーの組織および器官を保存するのにも用いることができ、血栓溶解剤、抗凝固剤、および他の薬品とともに共投与し得る。

#### 【0118】

##### 試験

活性試験は、上に述べた特許および特許出願、並びに以下の実施例に記載されたように 10 および当業者に明らかな方法により行われる。

#### 【0119】

##### 医薬組成物

式Iの化合物は、医薬組成物の形で通常投与される。従って、本発明は、活性成分として、1以上の式Iの化合物、医薬的に許容し得るその塩またはエステル、および1以上の医薬的に許容し得る賦形剤、担体を含み、担体は不活性な固体の希釈剤および充填剤、希釈剤を含み、それらは無菌の水溶液および様々な有機溶媒、浸透促進剤、可溶化剤およびアジュバンドを含む。式Iの化合物は、単独でまたは他の治療剤と組み合わせて投与し得る。そのような組成物は医薬業界でよく知られた方法で製造される（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17<sup>th</sup> Ed. (1985) 20 and "Modern Pharmaceutics" Marcel Dekker, Inc. 3<sup>rd</sup> Ed. (G. S. Bunker & C.T. Rhodes, Eds.) 参照）

#### 【0120】

##### 投与

式Iの化合物は、直腸、頬の、鼻腔内の、および経皮の経路、動脈内注入、静脈内的に、腹膜内に、腸管外に、筋肉的に、皮下に、経口的に、局所的に、吸入剤として、または例えばステント等の含浸させたまたは被覆した装置、動脈挿入円筒状ポリマーを介して、等を含む、例えば本明細書の一部を構成する特許および特許出願に記載された、類似の有用性を有する薬剤の受容された投与様式のいずれかにより単一または多数用量で投与し得る。

#### 【0121】

投与の1様式は非経口、特に注入である、本発明の新規な組成物が注入による投与のために導入される形は、水性または油懸濁液またはエマルジョンを含み、ゴマ油、とうもろこし油、綿実油、ピーナツ油、そしてまたエリキシル、マンニトール、デキシトローズ、または滅菌した水溶液液および類似の医薬的なビークルを含む。生理的食塩水中の水溶液も注入のために従来用いられているが本発明においては好ましさは少ない。エタノール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール等（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、および植物油も用いてよい。適当な流動性は、例えば分散液においては必要な粒径の維持によるレシチン等のコーティングの使用により、および界面活性剤の使用により維持できる。微生物の作用の防止は様々な抗細菌剤、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、チメロサル等により成し遂げうる。

#### 【0122】

滅菌した注入可能な用量は式Iの化合物を必要な量適当な溶媒に、必要に応じ、上に列挙した様々な他の成分と共に導入し、その後、濾過、滅菌することにより調製できる。一般に、分散液は、基礎となる分散媒体と上に列挙したものからの必要な他の成分を含む滅菌したビークルに様々な滅菌した活性な成分を導入することにより製造する。滅菌した注入可能な溶液の製造のための滅菌した粉末の場合には、好ましい製造方法は活性成分と前もって滅菌濾過した溶液からのいずれかの望ましい付加成分の粉末を生ずる真空乾燥および凍結乾燥技術である。

10

20

30

40

50

## 【0123】

式Iの化合物は、本開示を考慮して当業者により知られた方法を用いて、例えば拡散によってステントに浸透するか、ゲル形のステント上にコートすることができる。

## 【0124】

経口投与は式Iの化合物の投与のための他の経路である。投与はカプセルまたは腸溶性の錠剤により得る。少なくとも1の式Iの化合物を含む医薬組成物の製造において、活性成分は、通常賦形剤により希釈され、および/または、カプセル、サチエット、紙または他の容器の形であり得る担体内部に封じられる。賦形剤が希釈剤として働く場合、それは固体、半固体、または液体材料(上のように)の形であり得、それらは活性成分のためのビーグル、担体または媒体として作用する。従って、組成物は、錠剤、ピル、粉末、トローチ剤、サシェ、カシェ剤、エリキシル、懸濁液、乳濁液、溶液、シロップ、エーロゾル(固体として、または液体媒体中で)、例えば10重量%までの活性成分を含む軟膏、軟および硬ゼラチンカプセル、滅菌した注入可能な溶液および滅菌した包装した粉末の形であり得る。

## 【0125】

適当な賦形剤の例は、ラクトース、デキストロース、シュクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、ガムアカシア、燐酸カルシウム、アルギン酸、トラガカンス、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌した水、シロップ、およびメチルセルロースを含む。製剤は更に、タルク、ステアリン酸マグネシウム、鉛油等の潤滑剤、湿潤剤、乳化および懸濁化剤、メチル-およびプロピルヒドロキシベンゾエート等の保存剤、甘味剤、芳香剤を含み得る。

## 【0126】

本発明の組成物は、当業者に知られた方法を用いて患者に投与後の活性成分の早い、持続した、または遅い放出を提供するように製剤化できる。経口投与のための調節された放出ドラッグシステムは浸透ポンプシステム、およびポリマーでコートしたリザーバーまたは薬剤-ポリマーマトリックス製剤を含む溶解システムを含む。調節された放出システムは、米国特許第3845770号、4326525号、4902514号および5616345号に開示されている。本発明の方法における使用のための他の製剤は経皮デリバリー・デバイス(パッチ)を使用する。そのような経皮パッチを用いて、調節された量の本発明の化合物の連続的または非連続的注入を提供しうる。医薬の運搬のための経皮パッチの構築と使用は当業者によく知られている。例えば、米国特許第5023252号、4992445号および5001139号を参照。そのようなパッチは薬剤の、連続的、搏動性の、または要求ありしだいの運搬のために構築されうる。

## 【0127】

組成物は好ましくは単位用量形で製剤化される。「単位用量形」という用語は、ヒト患者および他の哺乳動物のための単位の用量として適当な物理的に分離した単位を言い。各単位は、適当な医薬賦形剤と共に所望の治療効果を得るよう計算された活性物質の所定の量を含む(例えば、錠剤、カプセル、アンプル)。式Iの化合物は広い用量範囲にわたって有効であり、一般的に医薬的有効量で投与する。好ましくは、経口投与の場合、各用量単位は式Iの化合物の1mg~2mgを含み、非経口投与の場合、好ましくは式Iの化合物の0.1mg~700mgを含む。しかしながら、実際に投与する式Iの化合物の量は、治療すべき状態、選択した投与経路、投与する実際の化合物およびその比活性、個々の患者の年齢、体重、応答、患者の症状の重篤性等を含む関連する環境を考慮して医者により決定されるであろう。

## 【0128】

錠剤等の固体組成物を製造するために、主な活性成分を医薬的な賦形剤と混合し、本発明の化合物の均一な混合物を含む固体の製剤前組成物を作る。均一としてこれらの製剤組成物を言うときは、活性成分は組成物全体に一様に分布し、その結果、組成物は、錠剤、ピルおよびカプセル等の等しく有効な単位用量形に容易に再分割しうる。

## 【0129】

10

20

30

40

50

本発明の錠剤およびピルはコートするか、さもなければコンパウンド化して、長い作用という利益を提供し、または胃の酸条件から保護する投与形を与える。例えば錠剤またはピルは内部投与成分および外部投与成分を含み、後者は前者の上のエンベロープの形である。その2つの成分は、胃中での崩壊に抵抗し、内部の成分を十二指腸に無傷で通すか、放出を遅らせる働きをする腸溶性の層により、分離され得る。様々な材料がそのような腸溶性の層またはコーティングのために用いることができ、そのような材料は多くの高分子酸およびシェラック、セチルアルコール、酢酸セルロース等の材料と高分子酸の混合物を含む。

### 【0130】

吸入または吹き込みのための組成物は、医薬的に許容し得る水性の、または有機溶媒、またはその混合物中の溶液および懸濁液、および粉末を含む。液体または固体組成物は上に記載したように適当な医薬的に許容し得る賦形剤を含み得る。好ましくは組成物は局部的または全身的効果のために経口、または鼻呼吸経路により投与する。好ましくは医薬的に許容し得る溶媒中の組成物は不活性気体の使用により噴霧しうる。噴霧化された溶液は噴霧化装置から直接に吸入するか、または噴霧化装置は顔マスクテントまたは間欠的陽圧呼吸機に取り付けてもよい。溶液、懸濁液、粉末組成物は、好ましくは経口的に、または鼻から、製剤を適当な方法で運搬する装置から投与しうる。

### 【0131】

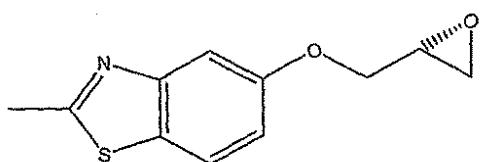
次の実施例は、本発明の好ましい態様を示すことを含む。以下の実施例において開示された技術は、発明者により発見された技術を表し、本発明の実施においてよく機能し、その実施のための好ましい様式を構成すると考えられることを当業者は認めるべきである。しかしながら、当業者は本開示を考慮して、多くの変化を、開示された具体的な態様においてすることができ、本発明の精神と範囲から離れることなく同様のまたは類似の結果を得ることを認識すべきである。

#### 実施例1

##### 式(3)の化合物の製造

A. Tが酸素であり、X<sup>2</sup>が2-メチル-ベンゾチアゾール-5-イルでありZ<sup>2</sup>がメチレンである式(3)の化合物の製造

### 【化17】



### 【0132】

2-メチルベンゾチアゾール-5-オール、式(1)の化合物(6.0g、36mmol)、式(2)の化合物(20ml、182mmol)および炭酸カリウム(20g、144mmol)のアセトン(100ml)中の混合物を還流まで加熱し、一晩攪拌した。その溶液を冷却し、セライト512で濾過した。濾液を蒸発させ(真空下)油を得た。その油をシリカ上でクロマトグラフィーし、20%の酢酸エチル/ヘキサンで溶出し、5-[((2R)オキシラン-2-イル)メトキシ]-2-メチルベンゾチアゾールを白色固体(6.2g、28mmol)を得た。

B. Tが酸素であり、X<sup>2</sup>が2-フェニル-ベンゾチアゾール-5-イルでありZ<sup>2</sup>がメチレンである式(3)の化合物の製造

### 【0133】

同様に、上の1Aの方法に従うが、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、X<sup>2</sup>が2-フェニルベンゾオキサゾール-5-イルであり、Tが酸素であり、Z<sup>2</sup>がメチレンである式(3)の化合物で置き換えて、5-[((2R)オキシラン-2-イル)メトキシ]-2-フェニルベンゾチアゾールを得た。

10

20

30

40

50

作った

【0134】

同様に次の式(3)の化合物を作った:

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-イルメトキシ)ベンゼン

C. T, X<sup>2</sup> および Z<sup>2</sup> を変えた式(3)の化合物の製造

【0135】

同様に、上の1Aの方法に従うが、2-メチルベンゾチアゾール-5-オールを式(1)の他の化合物で場合により置換し、(R)-(+)-エピクロロヒドリンを式(2)の適当に置換した他の化合物で場合により置きかえて、式(3)の次の化合物を製造する。

10

2-メチル-5-(R)-1-(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)-1-(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-イルエトキシ)ベンゼン;

2-クロロ-1-(オキシラン-2-イルエトキシ)ベンゼン;

2-メチル-5-(オキシラン-2-イルエトキシ)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;

20

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)ベンズイミダゾール; および、

2-フェニル-5-(オキシラン-2-イルメトキシ)ベンズイミダゾール。

D. T, X<sup>2</sup> および Z<sup>2</sup> を変えた式(3)の化合物の製造

【0136】

同様に、上の1Aの方法に従うが、2-メチルベンゾチアゾール-5-オールを式(1)の他の化合物に場合により置換し、(S)-(+)-エピクロロヒドリンを式(2)の他の適当に置換した化合物で場合により置きかえて、式(3)の次の化合物を製造する。

30

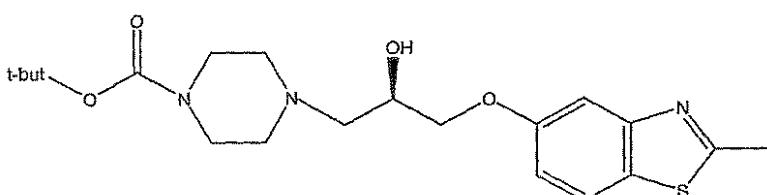
実施例2

式(5)の化合物の製造

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

40

【化18】



【0137】

5-[((2R)-オキシラン-2-イル)メトキシ]-2-メチルベンゾチアゾール、式(3)の化合物(6.2g、28mmol)およびtert-ブチル1-ピペラジンカルボキシレート、式(4)の化合物(5.7g、31mmol)のメチレンクロライド(200ml)中の溶液に、イッテビウム(III)トリフルオロメタンスルホネート(1.73g、28mmol)を加えた。生じた溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ(真空下に)、半固体を得、シリカゲルでクロマトグラフィーし、5%メタノール/メチレンクロライドで溶出し、(2R)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イル

50

オキシ)ブタン-2-オール、tert-ブチルピペラジンカルボキシレートを透明な油(9.5g、23mmol)として得た。

B.  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ 、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、 $Z^2$ はメチレンである式(5)の化合物の製造

#### 【0138】

同様に、上の2Aの方法に従うが、2-メチルベンゾチアゾール-5-オールを、 $X^2$ 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、 $Z^2$ はメチレンである式(3)の化合物、即ち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。 10

#### 【0139】

同様に、次の式(3)の化合物を製造した：

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。

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

#### 【0140】

同様に、上の2Aの方法に従うが、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)の他の化合物に場合により置換し、tert-ブチル1-ピペラジンカルボキシレートを式(4)の他の化合物で場合により置きかえて、式(5)の次の化合物を製造する。 20

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 30

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-フルオロナフス-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-フルオロナフス-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-メチルベンズイミダゾール-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-フェニルベンズイミダゾール-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。 40

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

#### 【0141】

10

20

30

40

50

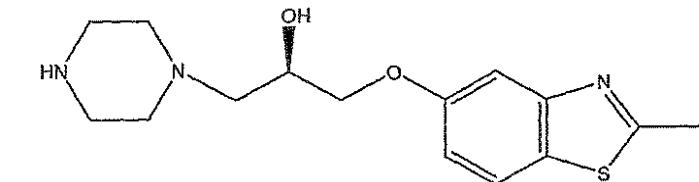
同様に、上の2Aの方法に従うが、2-メチル-5-(オキシラン-2-イルメトキシ)ベンゾチアゾールを、式(3)の他の化合物に場合により置換し、tert-ブチル1-ピペラジンカルボキシレートを式(4)の他の化合物で場合により置きかえて、式(5)の他の化合物を製造する。

### 実施例3

#### 式(6)の化合物の製造

A.  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ 、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、 $Z^2$ はメチレンである式(6)の化合物の製造

#### 【化19】



#### 【0142】

(2R)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)ブタン-2-オール、tert-ブチルピペラジンカルボキシレート、式(5)の化合物(2.0g、4.9mmol)および25%トリフルオロ酢酸/メチレンクロライド(20μL)の溶液を、室温で、一晩攪拌した。溶液を蒸発させ(真空下)、油を得た。その油をアセトン(20mL)で希釈し、固体の炭酸カリウムを発泡が止まるまで添加した。生じた混合物を一晩攪拌した。その溶液をセライト512で濾過し、濾液を蒸発(真空下に)させ、油を得た。その油を高真空下に一晩置き、(2R)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-ピペラジニルプロパン-2-オールを透明な粘い油として得た(3.4g、6.3mmol)

B.  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ 、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、 $Z^2$ はメチレンである式(6)の化合物の製造

#### 【0143】

同様に、上の3Aの方法に従うが、(2R)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)ブタン-2-オール、tert-ブチルピペラジンカルボキシレートを、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-ブチルエステルで置き換えて、 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ 、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、 $Z^2$ はメチレンである式(6)の化合物、即ち、1-(2-フェニ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-オールを製造した。

#### 【0144】

同様に、次の式(6)の化合物を製造した：

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。

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

#### 【0145】

同様に、上の3Aの方法に従うが、(2R)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)ブタン-2-オール、tert-ブチルピペラジンカルボキシレートを、式(5)の他の化合物に置換し、次の式(6)の他の化合物を製造する。

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；

10

20

30

40

50

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-フルオロナフス-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-フルオロナフス-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-メチルベンズイミダゾール-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-フェニルベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-3-ピペラジン-1-イル-プロパン-2-オール。

D. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, T, X<sup>2</sup>, および Z<sup>2</sup> を変えた式(6)の化合物の製造

10

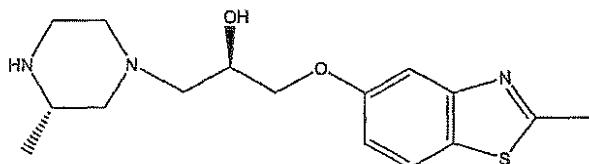
## 【0146】

同様に、上の3Aの方法に従うが、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)の他の化合物に置換し、式(6)の他の化合物を製造する。

E. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> は水素であり、R<sup>8</sup> は(R)-メチルであり、T は酸素であり、X<sup>2</sup> は2-メチルベンゾチアゾール-5-イルであり、Z<sup>2</sup> はメチレンである式(6)の化合物の製造

20

## 【化20】



30

## 【0147】

エタノール(10mL)中の(2R)-メチルピペラジン(1.0g、10.0mmol)の攪拌した溶液に、エタノール(10mL)中の5-[((2S)オキシラン-2-イル)メトキシ]-2-メチルベンゾチアゾール(2.20g、10.0mmol)の溶液をゆっくり添加した。生じた混合物を80℃で窒素雰囲気下に5時間攪拌した。それを次に冷却し、濃縮し、クロマトグラフィーにより精製し(1:9 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)、(2R)-(3-((3S)-3-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(2.28g、M+1=322.25)を得た。それを1,4-ジオキサン中の4N HCl(4mL, 8mmol)で処理し、続いて真空下に蒸発させ、塩酸塩を薄い黄色の固体として得た。

40

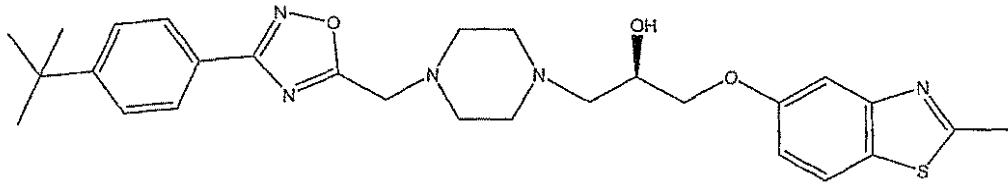
## 実施例4

## 式Iの化合物の製造

A. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, および R<sup>8</sup> は水素であり、T は酸素であり、X<sup>1</sup> は4-t-ブチルフェニルであり、X<sup>2</sup> 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、Z<sup>1</sup> および Z<sup>2</sup> はメチレンである式Iの化合物の製造

50

## 【化21】



## 【0148】

(2R)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-ピペラジニルプロパン-2-オール、式(6)の化合物(75mg、0.14mmol)、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(40mg、0.16mmol)の10%トリメチルアミン/エタノール中の溶液を、73まで加熱し、一晩攪拌した。溶媒を減圧下に蒸発させ、得られた残渣を、調製薄層クロマトグラフィー(PTLC)(3%メタノール/メチレンクロライド)によりクロマトグラフィーした。得られた油をメチレンクロライドで希釈し、高真空中に一晩置き、(2R)-3-[4-{3-[4-(tert-ブチル)フェニル]-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-オールを白色固体として得た。

B. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>、およびR<sup>8</sup>は水素であり、Tは酸素であり、X<sup>1</sup>は4-tert-ブチルフェニルであり、X<sup>2</sup>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、Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>はメチレンである式Iの化合物の製造

## 【0149】

同様に、上の4Aの方法に従うが、(2R)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-ピペラジニルプロパン-2-オールを、(2R)-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-オールで置換し、R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>、およびR<sup>8</sup>は水素であり、X<sup>1</sup>は4-tert-ブチルフェニルであり、X<sup>2</sup>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、Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>はメチレンである式Iの化合物、即ち、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。

C. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, T, X<sup>2</sup>、およびZ<sup>2</sup>を変えた式Iの化合物の製造

## 【0150】

同様に、上の4Aの方法に従うが、(2R)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-ピペラジンプロパン-2-オールを式(6)の他の化合物に場合により置換し、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)の他の化合物で場合により置きかえて、式Iの次の化合物を製造する。

(2R)-3-{4-[3-(2-フェニルベンズイミダゾール-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；

(2R)-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-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；

(2R)-3-{4-[3-(4-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；  
 (2R)-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-メトキシフェノキシ)-プロパン-2-オール；  
 (2R)-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；  
 (2R)-3-(4-{{3-(4-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-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；  
 (2R)-3-(4-{{3-(2-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)-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；  
 (2R)-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；  
 および

(2R)-3-{{(2S)-2-メチル-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}-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。

D.  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, T, X^2$ 、および $Z^2$ をえた式Iの化合物の製造

### 【0151】

同様に、上の4Aの方法に従うが、(2R)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-ピペラジニルプロパン-2-オールを式(6)の他の化合物に場合により置換し、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)の化合物で場合により置きかえて、式Iの次の化合物を製造する。

(2R)-3-[(2S)-2-メチル-4-({2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル](1, 3-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；

(2R)-3-{{(3S)-3-メチル-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}-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；

(2R)-3-{{(2S)-2-メチル-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}-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；

(2R)-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}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；

(2R)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-{{4-[(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；

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；

(2R)-3-{{4-[(2, 5-ジメチルピロリル)エチル]}ピペラジニル}-13-(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

(2R)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-{{4-[(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；

(2R)-3-{{2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ}-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；

(2R)-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；

(2R)-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；

3-[4-(2-メチル-1, 3-チアゾール-4-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；

(2R)-3-{{4-[(4-トリフルオロメチルフェニル)-1, 3-チアゾール-4-イルメチル]}}-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-(2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イルメチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(2-フェニルベ

10

20

30

40

50

ンゾオキサゾール-5-イルオキシ)-プロパン-2-オール；  
 (2R)-3-{4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1, 3-チアゾール-4-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；  
 (2R)-3-{4-[2-メチル(1, 3-チアゾール-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；  
 (2R)-3-{4-[(2-トリフルオロメチル(1, 3-チアゾール-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；  
 (2R)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-[4-({5-メチル-2-[4-メチル-2-(トリフルオロメチル)フェニル](1, 3-チアゾール-5-イル)}メチル)ピペラジニル]プロパン-2-オール；  
 (2R)-3-[<sup>10</sup>(3S)-3-メチル-4-({5-メチル-2-[4-メチル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル](1, 3-チアゾール-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；  
 (2R)-3-((2S)-2-メチル-4-{{4-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)(1, 3-チアゾール-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；  
 (2R)-1-(4-{{2-(4-クロロフェニル)(1, 3-チアゾール-4-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；  
 (2R)-1-((3S)-4-{{2-(4-クロロフェニル)(1, 3-チアゾール-4-イル)}メチル}-3-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；  
 (2R)-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-1-{{4-[(2-フェニル(1, 3-チアゾール-4-イル))メチル]ピペラジニル}プロパン-2-オール；  
 (2R)-1-{{(3S)-3-メチル-4-[(2-フェニル(1, 3-チアゾール-4-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；  
 および  
 (2R)-1-[(3S)-3-メチル-4-({2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル](1, 3-チアゾール-4-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。

実施例 5

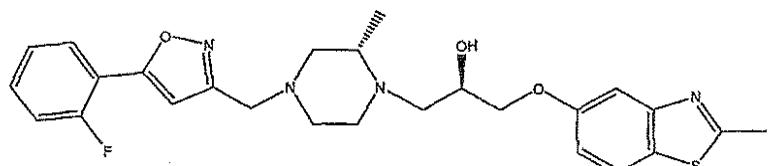
30

式 I の化合物の別の製造

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

## 【化 22】

40



## 【0152】

A. エタノール(5ml)中の(2R)-メチルピペラジン(40mg、0.40mmol)の攪拌した溶液に、3-クロロメチル-5-(2-フルオロフェニル)イソオキサゾール(42mg、0.20mmol)およびトリエチルアミン(60μL、0.43mmol)を添加した。生じた混合物を80℃で8時間攪拌した。それを次に冷却し、濃縮し、調製クロマトグラフィー(1:9メタノール:メチレンクロライド)により精製し、3-[(<sup>50</sup>(3S)-3-メチルピペラジニル)メチル]-5-(2-フルオロフェニル)イソオキサゾール( $M+1=276.14$ )を得た

## 【0153】

B. tert-アミルアルコール(5mL)中の3-[((3S)-3-メチルピペラジニル)メチル]-5-(2-フルオロフェニル)イソオキサゾール(28mg、0.10mmol)の溶液に、5-[((2S)オキシラン-2-イル)メトキシ]-2-メベンゾチアゾール(22mg、0.10mmol)を添加した。反応混合物を95℃で1日攪拌した。それを次に冷却し、濃縮し、調製クロマトグラフィー(1:19メタノール:メチレンクロライド)により精製し、(2R)-3-((2S)-4-{[5-(2-フルオロフェニル)イソオキサゾール-3-イル]メチル}-2-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(M+1=497.27)を得た。

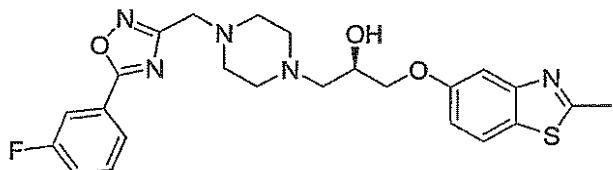
10

## 実施例6

## 式Iの化合物の別の製造

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は水素であり、Tは酸素であり、X<sup>1</sup>は3-フルオロフェニルであり、X<sup>2</sup>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、Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>はメチレンである式Iの化合物の製造

## 【化23】



20

## A. 2-クロロアセタミドオキシムの製造

## 【0154】

水(250mL)中のヒドロキシアミン塩酸塩(85g、1.22mol)を炭酸ナトリウム(60g、0.58mol)で処理し、溶液を0℃に冷却した。クロロアセトニトリル(100g、1.32mol)を2時間かけて添加し、反応を更に2時間進めた。生じたスラリーを濾過し、最小の冷H<sub>2</sub>Oで洗浄し、乾燥し、2-クロロアセタミドオキシムを得た。

## B. 3-クロロメチル-5-3-フルオロフェニル-1,2,4-オキサジアゾールの製造

## 【0155】

0℃室素下におけるトルエン(5mL)中の2-クロロアセタミドオキシム(1g、9.2mmol)をトルエン(5mL)中のN,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.2mL、18.4mmol)で処理した。5分後、トルエン(5mL)中の3-フルオロベンゾイルクロライド(1.49g、9.39mmol)の溶液を20分かけてゆっくり添加した。反応物を一晩室温まで暖めた。反応を炭酸水素ナトリウム水溶液(約100mL)でクエンチし、酢酸エチルで抽出した(3×100mL)。一緒にした有機抽出物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、溶媒を真空下に除去し、粗中間体を得、それをさらに精製することなく次の工程に用いた。

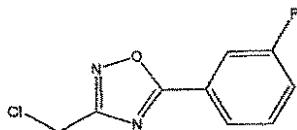
## 【0156】

前の工程からの中間体をトルエン(10mL)に溶解し、J-Kemブロックで110℃で60時間振とうした。反応混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーし(98:2~90:10ヘキサン-酢酸エチル)、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、式(11)の化合物を得た。

30

40

【化24】



## 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

## C. 式Iの化合物の製造

【0157】

10

*E t O H* (8 mL) 中の 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 (2S) - 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 (309 mg、1.0 mmol) を *E t<sub>3</sub>N* (0.5 mL, 3.57 mmol) で処理し、90 °C で *J - Kem* ブロックで 48 時間還流した。反応生成物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (90 : 10 酢酸エチル - ヘキサン) により精製し、3 - { [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、式Iの化合物を得た。

D. *R<sup>1</sup>*, *R<sup>2</sup>*, *R<sup>3</sup>*, *R<sup>4</sup>*, *R<sup>5</sup>*, *R<sup>6</sup>*, *R<sup>7</sup>*, *R<sup>8</sup>*, *T*, *X<sup>2</sup>*, *Z<sup>1</sup>* および *Z<sup>2</sup>* を変えた式Iの化合物の製造

20

【0158】

20

同様に、上の 6A の方法に従うが、(2*R*) - 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)の他の化合物に場合により置換し、3 - フルオロベンゾイルクロライドを式(10)の他の化合物で場合により置きかえて、式Iの次の化合物を製造する：

(2*R*) - 3 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルオキシ) - 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

30

(2*R*) - 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) - プロパン - 2 - オール；

(2*R*) - 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；

(2*R*) - 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；

(2*R*) - 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；

(2*R*) - 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；

(2*R*) - 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；

(2*R*) - 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；

(2*R*) - 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 - フルオロナフス - 1 - イルオキシ) - プロパン - 2 - オール；

(2*R*) - 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] - ピペラジン - 1 - イル} - 1 - (1 - フルオロナフス - 2 - イルオキシ) - プロパン - 2 - オール；

(2*R*) - 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

40

50



(2R)-3-(4-{[5-(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-3-イル)]メチル}-ピペラジニル)-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;

(2R)-3-{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)プロパン-2-オール}-1-(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]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;

エチル 3-{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}-3-メチルブタノエート;

(2R)-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; 10

(2R)-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)]フェニル}-2-メチルプロパン酸;

(2R)-3-[2, 2-ジメチル-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;

3-((3S)-4-{[5-(tert-ブチル)(1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)]メチル}-3-メチルピペラジニル)-(2R)-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

(2R)-3-(4-{[5-(tert-ブチル)(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-5-イルオキシ)プロパン-2-オール;

(2R)-3-[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;

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;

(2R)-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;

(2R)-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; 30

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;

(2R)-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;

(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;

(2R)-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;

(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; 40

(2R)-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;

(2R)-3-{4-[5-(シクロヘキサメチル(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;

(2R)-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;

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;

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) 50

-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；  
(2R)-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；  
(2R)-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；  
(2R)-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；  
(2R)-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；  
(2R)-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；  
エチル 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-メチルプロパノエート；  
エチル 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；  
10 1-[(2R)-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)ピペラジン-2-カルボキサミド；  
(2R)-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；  
20 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；  
1-[(2R)-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)ピペラジン-2-カルボキサミド；  
(2R)-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；  
30 (2R)-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；  
(2R)-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；  
(2R)-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；  
(2R)-3-[{(2S)-2-メチル-4-({5-[4-(フェニルフェニル)(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；  
(2R)-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；  
(2R)-1-[(2S)-2-メチル-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；  
40 (2R)-1-((3S)-4-{[5-(2, 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}-3-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；  
(2R)-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-1-[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)ピペラジニル]プロパン-2-オール；  
(2R)-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-1-[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)ピペラジニル]プロパン-2-オール； 50

(2R)-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-1-(4-{[5-(2-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；  
 (2R)-1-(4-{[5-(2-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)-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；  
 (2R)-1-(4-{[5-(2-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)-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；  
 (2R)-1-[ (3S)-3-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]-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；  
 (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；  
 (2R)-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；  
 および  
 (2R)-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。

10

20

30

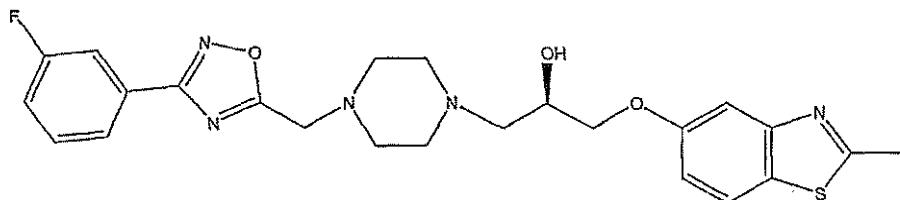
40

50

実施例 7式 I の化合物の別の製造

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  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、 $Z^1$  および  $Z^2$  はメチレンである式 I の化合物の製造

## 【化 25】



## 【0159】

A. 0 のエタノール (30 mL) 中の 3 - フルオロベンゾニトリル (3.2 mL, 30 mmol) およびヒドロキシリアルアミン塩酸塩 (4.6 g, 65.8 mmol) をトリエチルアミン (9.6 mL, 69 mmol) で処理した。その溶液を室温まで暖め、次に 80 度で一晩 J - Kem ブロックで振とうした。冷却したら、酢酸エチル (40 mL) を添加し、沈殿を濾過し酢酸エチルで洗浄した (約 100 mL)。濾液をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。粗製の生成物 (3 - フルオロフェニル) (ヒドロキシリノ) メチルアミン (4.69 g, 107%)、式 (9) の化合物をさらに精製することなく次の工程に用いた。

## 【0160】

B. ジクロロメタン (45 mL) 中の (3 - フルオロフェニル) (ヒドロキシリノ) メチルアミン (4.96 g, 32.2 mmol) を -20 度まで冷却し、ジイソプロピルエチルアミン (22.5 mL, 130 mmol) を滴加した。その溶液を 10 分間 -20 度で攪拌し、次にクロロアセチルクロライド (11.25 mL, 141 mmol) を約 5 分にわたって滴加した。その黒い溶液を室温まで暖め、次に 85 度で一晩 J - Kem ブロックで振とうした。冷却したら、反応混合物をジクロロメタン (約 200 mL) で希釈し、水 (x 2) およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、黒い油まで濃縮し

た。その油を9:1ヘキサン/酢酸エチルに溶解し*S i O<sub>2</sub>*のプラグでろ過した。プラグを最初9:1ヘキサン/酢酸エチルで、次に酢酸エチルで洗浄した。一緒にした濾液を濃縮し、生成物、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、式(11)の化合物をさらに精製することなく次の工程に用いた。

## 【0161】

C. EtOH(20mL, 無水)中の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(300mg, 1.41mmol)および(2R)-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(291mg, 1.89mmol)に、ジイソプロピルエチルアミン(0.329m, 1.89mmol)を添加し、反応物を90  
10で一晩J-Kemロックで振とうした。室温まで冷却したら、その溶液を油まで濃縮し、Redi Sepカラム(10g)を用いてIsco CombiFlash Si 10Xで、酢酸エチルで溶出し、次に4:1酢酸エチル/メタノールまでグラジエントして精製し、(2R)-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の化合物を得た。

D. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, T, X<sup>2</sup>, Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>を変えた式Iの化合物の製造

## 【0162】

同様に、実施例6の方法に従うが、(2R)-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

(2R)-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;  
30

(2R)-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;

(2R)-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;

(2R)-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;

(2R)-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;

(2R)-3-{4-[(3-シクロヘキシリル)(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

(2R)-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;

(2R)-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;

(2R)-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;

(2R)-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;  
50

(2R)-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；  
 (2R)-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；  
 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；  
 (2R)-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；  
 (2R)-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；  
 (2R)-3-{4-[(3-シクロヘンチル(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；  
 (2R)-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；  
 (2R)-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；  
 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；  
 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；  
 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；  
 (2R)-13-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-31-{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；  
 (2R)-3-{(2S)-2-メチル-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}-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；  
 (2R)-1-(4-{[3-(2, 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；  
 (2R)-1-((2S)-4-{[3-(2, 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}-2-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；  
 (2R)-1-(4-{[3-(2-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；  
 (2R)-1-(4-{[3-(2-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)-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；  
 (2R)-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-1-(4-{[3-(2-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；  
 (2R)-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；および  
 (2R)-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。

実施例 8式 I の化合物の製造

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  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 - メチルであり、Z<sup>1</sup> および Z<sup>2</sup> はメチレンで

10

20

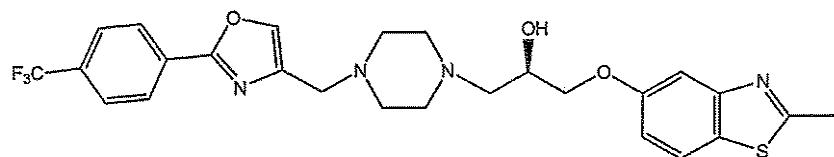
30

40

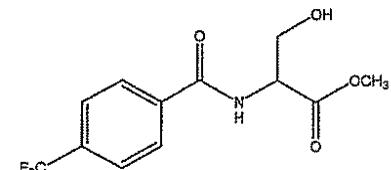
50

ある式 I の化合物の製造

【化 2 6】

A . 式 ( 1 3 ) の化合物の製造

【化 2 7】

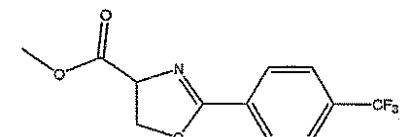


【0 1 6 3】

メチル 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシプロパノエート塩酸塩 ( L - セリンメチルエステル 塩酸塩、1 . 7 1 g、1 1 m m o l ) をジクロロメタン ( 2 0 m L ) 中で 0 担し、トリエチルアミン ( 2 . 7 9 m l 、 2 0 m m o l ) を添加し、続いて 4 - トリフルオロメチルベンゾイルクロライド ( 1 . 4 8 6 m L , 1 1 m m o l ) を滴加した。混合物を 0 で 30 分間攪拌し、次に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、濾過した。溶媒を減圧下濾液から除き、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、メチル 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 } プロパノエート、式 ( 1 3 ) の化合物を得た。

B . 式 ( 1 4 ) の化合物の製造

【化 2 8】

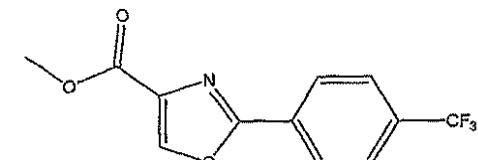


【0 1 6 4】

テトラヒドロフラン ( 3 0 m L ) 中のメチル 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 } プロパノエート ( 2 . 5 7 g、8 . 8 3 m m o l ) の溶液に、トリフェニルホスфин ( 2 . 5 5 g、9 . 7 1 m m o l ) を添加した。混合物を 0 に冷却し、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート ( 1 . 9 1 m L , 9 . 7 1 m m o l ) をゆっくり添加した。混合物を室温で 2 日間、攪拌した。溶媒を濾液から減圧下に除去し、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、メチル 2 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 1 , 3 - オキサゾリン - 4 - カルボキシレート、式 ( 1 4 ) の化合物を得た。

C . 式 ( 1 5 ) の化合物の製造

【化 2 9】



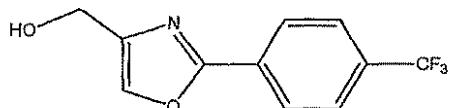
【0 1 6 5】

メチル 2 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 1 , 3 - オキサゾリン - 4 - カルボキシレート

ルボキシレート(1.33g、4.87mmol)をトルエン(60mL)中55ですべての出発物質が溶解するまで攪拌した。2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン(5.53g、24.365mmol)を次に少しづづ添加し、生じた溶液を75で36時間攪拌した。溶媒を減圧下に蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、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-4-カルボキシレート、式(15)の化合物を得た。

#### D. 式(16)の化合物の製造

##### 【化30】



10

##### 【0166】

テトラヒドロフラン(20mL)中のメチル2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシレート(1.365mmol)を0まで冷却し、テトラヒドロフラン中のリチウムアルミニウムハイドライド(1.365mmol)を滴加した。反応混合物は0で30分攪拌し、水でゆっくりクエンチし、塩化アンモニウム溶液を添加した。生じた混合物をセライト濾過し酢酸エチルで洗浄した。濾液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に除去した。残渣をクロマトグラフィーにより精製し、{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。

20

#### E. 式Iの化合物の製造

##### 【0167】

テトラヒドロフラン(15mL)中の{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(0.19g、0.78mmol)の溶液を0に冷却し、トリエチルアミン(0.33mL、2.34mmol)を添加後、メタンスルホニルクロライド(0.12mL、1.56mmol)を滴加した。混合物を1時間0で攪拌し、次に水を添加し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を濾液から減圧下に除去し、{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)の化合物のメシリル誘導体を得た。

30

##### 【0168】

そのメシリル誘導体(0.25g、0.78mmol)を次にエタノール(20mL)中のtert-ブチルピペラジンカルボキシレート(0.29g、1.56mmol)およびトリエチルアミン(0.33mL、2.34mmol)と混合し、混合物を2時間還流した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を酢酸エチルおよび水に分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を濾液から除去し、tert-ブチル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}ピペラジンカルボキシレートを得た。

40

##### 【0169】

BOC保護基を、ジオキサン中の4N塩酸で室温で一晩処理することにより、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-オキサゾールを塩酸塩として得た。

##### 【0170】

この化合物(40mg、0.115mmol)をエタノールに溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.08mL)および(2R)-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(25mg、0.115mmol)を添加した。その混合物を85で一晩攪拌し、次に溶媒を減圧下に除去し、残渣を調製TLCにより精製し、ジクロロメタン中の5

50

%メタノールで溶出し、(2R)-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、式Iの化合物を得た。  
F.  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, T, X^2, Z^1$  および  $Z^2$  を変えた式Iの化合物の製造

## 【0171】

同様に、実施例7の方法に従うが、(2R)-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)の他の化合物に場合により置換し、4-トリフルオロベンゾイルクロライドを他の酸クロライドで場合により置きかえて、式Iの次の化合物を製造した。

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；

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；

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；

(2R)-3-[4-[(4S)-2-(4-フルオロフェニル)-(1,3-オキサゾリン-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；

および

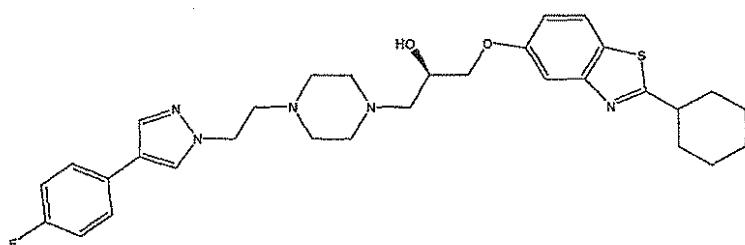
3-[2-(2-クロロフェニル)ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ]-1-[4-({2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-(1,3-オキサゾール-4-イル)}メチル)ピペラジニル]プロパン-2-オール。

## 実施例9

## 式Iの化合物の製造

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  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-シクロヘキシリベンゾチアゾール-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、および  $Z^2$  はメチレンである式Iの化合物の製造

## 【化31】



## 【0172】

A. - 78 でエーテル中の4-フルオロ-ヨードベンゼン(2.22g、10mmol)の溶液に、n-ブチルリチウム(2.5M溶液の5mL)をゆっくり添加した。反応混合物を1時間-78度で攪拌し、次にトリ(n-ブチル)スズクロライドを添加し、混合物を更に1時間-78度で攪拌した。混合物を室温まで暖め、塩化アンモニウム溶液でクエンチし、エーテルで希釈し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下濾液から除去し、4-フルオロ-(トリ-n-ブチル)スズベンゼン、式(17)の化合物を液体として得た。

## 【0173】

B. 乾燥アセトニトリル中の1-(2-クロロエチル)-4-ヨードピラゾール、式

10

20

30

40

50

(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) の混合物を窒素下 10 分攪拌した。この溶液にトリフェニルアルシンク (385 mg、1.26 mmol)、ヨウ化銅 (120 mg、0.63 mmol) および炭素上の 10% パラジウム (250 mg) を添加し、混合物を 80° で 48 時間加熱した。混合物を冷却し、セライト濾過し、ジクロロメタンで洗浄し、溶媒を減圧下濾液から除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーし、ジクロロメタンで溶出し、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。

## 【0174】

C. 1-(2-クロロエチル)-4-(4-フルオロフェニル)ピラゾールを次に (2R)-1-(2-シクロヘキシリベンゾチアゾール-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)の化合物と反応させて、(2R)-3-(2-シクロヘキシリベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-1-(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-オールを得た。  
10

## 【0175】

D. 同様に、実施例 9 の方法に従うが、4-フルオロヨードベンゼンを他の式 X<sup>1</sup> I の化合物で場合により置換し、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したピラゾールで場合により置き換え、1-(2-シクロヘキシリベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-ピペラジン-1-イル-プロパン-2-オールを他の式(6)の化合物と場合により置換し、式 I の次の化合物を製造した：  
20

(2R)-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；

(2R)-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；

(2R)-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；  
30

(2R)-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；

(2R)-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；

(2R)-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；  
40

(2R)-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；

(2R)-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；

(2R)-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；  
40

(2R)-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；

(2R)-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；

(2R)-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；  
50

(2R)-1-(2-シクロヘキシリベンゾチアゾール-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；

(2R)-1-(2-シクロヘキシリベンゾチアゾール-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；および

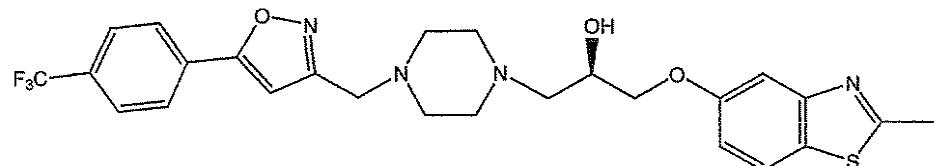
(2R)-1-(2-シクロヘキシリルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-[4-(2-{4-(トリフルオロメチル)フェニル}ピラゾリル)エチル]ピペラジニル]プロパン-2-オール。

### 実施例 10

#### 式 I の化合物の製造

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  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 5 - イソオキサゾール - 3 - イルであり、 $Z^1$  および  $Z^2$  は、メチレンである式 I の化合物の製造

【化 32】



【0176】

A. 無水 THF 中の 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、およびエチル 2 - クロロ 2 - (ヒドロキシアミノ)アセテート (2.11 g, 13.52 mmol)、式(21)の化合物の混合物に、テトラヒドロフラン中のトリエチルアミン (3.0 mL) の溶液を室温で滴加した。混合物を  $N_2$  下で一晩攪拌した。かく生成した白色沈澱を濾過し、テトラヒドロフラン (10 mL) で 2 度洗浄した。溶媒を減圧下に濾液から除去し、残渣を水 / 酢酸エチル (20 mL : 20 mL v/v) 間に分配し、20 mL の酢酸エチルで 3 度抽出した。一緒にした有機層を塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥し、エチル 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 - カルボキシレート、式(22)の化合物を得た。

【0177】

B. トルエン (15 mL) 中のエチル 5 - [4 - (トリフルオロエチル)フェニル] - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - カルボキシレート (3.3 g) の溶液を攪拌し、2, 3 - ジクロロ - 5 , 6 - ジシアノ - 1 , 4 - ベンゾキノン (1.00 g) を少しづつ滴加した後、3 A モレキュラーシーブの一部を加え、生じた混合物を 75 °C で 2 日間攪拌した。冷却後、エーテルを添加し、混合物を層状の無水硫酸ナトリウムを通して濾過した。溶媒を減圧下に蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、エチル 5 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] イソオキサゾール - 3 - カルボキシレート、式(23)の化合物を提供した。

【0178】

C. エチル 5 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] イソオキサゾール - 3 - カルボキシレート (130 mg) をエタノール (10 mL) に溶解し、0 °C に冷却し、ホウ水素化ナトリウム (26 mg) を攪拌した溶液に少しづつ添加した。混合物を室温で 4 時間攪拌し、次に過剰の水を添加した。溶媒を減圧下に蒸発させ、残渣を調製薄層クロマトグラフィーにより精製し、5 % メタノール / 酢酸エチルで溶出し、{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。

【0179】

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 (200 mg) を乾燥ジクロロメタン (10 mL) に溶解し、0 °C に冷却した。その溶液を攪拌しながらジクロロメタン (25 mL) 中のチオニルクロライド (2.74 mL) の溶液を添加し、次に室温まで暖め、一晩攪拌した。溶媒を減圧下に蒸発させ、残渣を調製薄層クロマトグラフィーにより精製し、30 % 酢酸エチル / ヘキサンで

溶出し、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。

## 【0180】

E. 室温のt-ブタノール中の(2R)-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)の溶液にトリエチルアミン(60μl)を添加し、混合物を室温で5分間混合した。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)を添加し、混合物を100℃で一晩攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を1mLのメタノールに溶解し、調製薄層クロマトグラフィーにより精製し、5%メタノール/ジクロロメタンで溶出し、(2R)-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。  
10

## 【0181】

F. 同様に、実施例10の方法に従うが、1-(トリフルオロメチル)-4-ビニルベンゼンを式(20)の他の化合物で場合により置換し、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-オール塩酸塩を他の式(6)の化合物と場合により置換し、式Iの次の化合物を製造した：

(2R)-3-[(2S)-2-メチル-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；  
20

(2R)-3-[(2S)-2-メチル-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；

(2R)-3-[(2S)-2-メチル-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]-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

3-{(3S)-3-メチル-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}(2R)-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；

(2R)-3-{(3S)-3-メチル-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；

(2R)-3-((2S)-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}-2-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

(2R)-3-{(3S)-3-メチル-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；

(2R)-3-{(3S)-3-メチル-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；

3-{(3S)-3-メチル-4-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メチル]ピペラジニル}(2R)-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；

(2R)-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)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；

(2R)-3-((3S)-3-メチル-4-{{5-(4-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)-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

(2R)-3-((3S)-3-メチル-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)-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；

(2R)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-(4-{{5-(4-フェニルフェニル)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；

(2R)-3-((3S)-3-メチル-4-{{5-(4-フェニルフェニル)イソオキサゾール-3-イル}メチル}ピペラジニル)-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；

(2R)-3-((2S)-2-メチル-4-{{5-(4-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)-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；

(2R)-3-((2S)-2-メチル-4-{{5-(4-フェニルフェニル)イソオキサゾール-3-イル}メチル})  
50

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;  
 (2R)-3-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)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;  
 (2R)-3-{(3S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)イソオキサゾール-3-イル]メチル}-3-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;  
 (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;  
 (2R)-3-{(3S)-3-メチル-4-{(5-ナフチ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;  
 (2R)-3-{(3S)-4-{[5-(2-フルオロフェニル)イソオキサゾール-3-イル]メチル}-3-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  
 (2R)-3-{(2S)-3-メチル-4-{(5-ナフチ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;  
 (2R)-3-{(2S)-3-メチル-4-{(5-(2-フルオロフェニル)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;  
 (2R)-3-{4-{(5-メチル(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;  
 (2R)-3-{4-{(5-(2-チエン-イル)(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; 20  
 (2R)-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;  
 (2R)-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;  
 (2R)-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;  
 (2R)-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; 30  
 (2R)-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;  
 (2R)-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;  
 (2R)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-31-[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;  
 (2R)-1-{(2S)-4-{[5-(4-クロロフェニル)イソオキサゾール-3-イル]メチル}-2-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;  
 (2R)-3-{(2S)-2-メチル-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;  
 (2R)-3-{(2S)-2-メチル-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; (CVT-6635 40 )  
 (2R)-3-{(3S)-3-メチル-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;  
 (2R)-3-{(3S)-3-メチル-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;  
 (2R)-3-{(3S)-3-メチル-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;  
 (2R)-3-{(2S)-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}-2-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;  
 3-{(2R)-2-メチル-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](2S)- 50

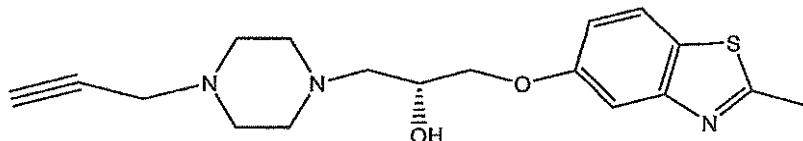
I-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール；  
 (2R)-3-((3S)-3-メチル-4-{[5-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソオキサゾール-3-イル]メチル}-ピペラジニル)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール；  
 (2R)-3-((3S)-3-メチル-4-{[5-(4-フェニルフェニル)イソオキサゾール-3-イル]メチル}ピペラジニル)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)プロパン-2-オール  
 3-[4-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルメチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-プロパン-2-オール；  
 および  
 3-[4-(5-メチルイソオキサゾール-3-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。  
 10

実施例 1 1式 I の化合物の製造

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  および  $R^8$  は水素であり、T は酸素であり、  
 $X^1$  は 2、3-ジクロロフェニルであり、 $X^2$  は 2-メチルベンゾチアゾール-5-イル  
 であり、Y は 3-イソオキサゾール-5-イルであり、 $Z^1$  および  $Z^2$  は、メチレンである式 I の化合物の製造

A.  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  および  $R^8$  は水素であり、 $X^2$  は 2-メチルベンゾチアゾール-5-イルであり、 $Z^1$  および  $Z^2$  は、メチレンである式(26)  
 20 の化合物の製造

## 【化 3 3】

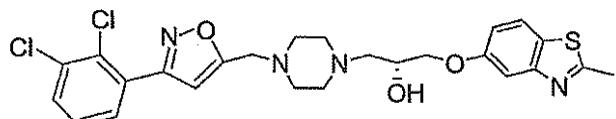


## 【0182】

アセトン(20ml)中の(2R)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-ピペラジニルプロパン-2-オール(800mg、2.6mmol)の溶液に、プロパルギルプロマイド(80%溶液、0.290ml、2.6mmol)および炭酸カリウム(720mg、5.2mmol)を添加した。その溶液を還流まで加熱し、5時間攪拌した。薄層クロマトグラフィー(10:1ジクロロメタン:メタノール)は、生成物の形成を示した。溶液を冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、調製薄層クロマトグラフィーにより精製し(ジクロロメタン:メタノール)、(2S)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-(4-プロパ-2-イニルピペラジニル)プロパン-2-オール( $M+1=346.2$ )を得た。  
 30

## B. 式 I の化合物の調製

## 【化 3 4】



## 【0183】

1mLのジクロロメタン中の2,3-ジクロロベンズアルデハイドオキシム(136mg、0.725mmol)の溶液に、次亜塩素酸ナトリウム水溶液(>4%、1.35ml、0.725mmol)を添加した。反応物を攪拌棒を有する反応容器にシールした。その容器を、以下の条件下にマイクロ波に付した。温度=60、時間=240(秒)、高吸収、固定したホールド時間=オン、前攪拌=10(秒)。4分後、1mlのジクロロメタン中の(2S)-1-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-3-(4-プロパ-2-イニルピペラジニル)プロパン-2-オール(450mg、0.725mmol)を得た。

40

- プロパン - 2 - オール ( 50 mg, 0.145 mmol ) を添加し、その後トリエチルアミン ( 0.022 ml, 0.145 mmol ) を添加した。反応容器を再び以下の条件下にマイクロ波に付した。温度 = 110 °C、時間 = 240 (秒)、高吸収、固定したホールド時間 = オン、前攪拌 = 10 (秒)。4分後、薄層クロマトグラフィー ( 10 : 1 ジクロロメタン : メタノール ) は出発物質の消費と生成物形成を示した。その溶液を減圧下蒸発させ、調製薄層クロマトグラフィーにより ( 10 : 1 ジクロロメタン : メタノール )、次に HPLC により精製し、( 2S ) - 3 - { [ 3 - ( 2 , 3 - 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 ( 20 ) ( M + 1 = 533.21 ) を得た。

C . R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, T, X<sup>2</sup>, Z<sup>1</sup> および Z<sup>2</sup> を  
変えた式 I の化合物の製造

#### 【 0184 】

同様に、実施例 11 の方法に従うが、( 2S ) - 1 - ( 2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルオキシ ) - 3 - ( 4 - プロパン - 2 - イルピペラジニル ) プロパン - 2 - オールを、式 ( 26 ) の他の化合物に場合により置換し、2 , 3 - ジクロロベンズアルデハイドオキシムを式 X<sup>1</sup> - CH = NOH の他のオキシムで場合により置きかえて、式 I の次の化合物を製造した：

(2R)-3-{(3S)-3-メチル-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；  
(2R)-3-{(3S)-3-メチル-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}-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；

(2R)-3-{(2S)-2-メチル-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}-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；

(2R)-3-{(2S)-2-メチル-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；

3-{(2S)-2-メチル-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}(2R)-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；

(2R)-3-[4-({3-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)(2-ピリジル)]イソオキサゾール-5-イル}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；

(2R)-3-[ (3S)-4-({3-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)(2-ピリジル)]イソオキサゾール-5-イル}エチル)-3-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；

(2R)-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)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；

(2R)-3-(4-{[3-(2-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；

(2R)-3-((2S)-4-[[3-(3, 4-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-5-イル]メチル]-2-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；

(2R)-3-(4-{[3-(2, 4-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；

(2R)-3-(4-{[3-(3-トリフルオロメチルフェニル)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；

(2R)-3-(4-{[3-(4-トリフルオロメチルオキシフェニル)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；

(2R)-3-(4-{[3-(3, 4-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；

10 10

50

(2R)-3-(4-{[3-(2-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；

(2R)-3-{[3-(4-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；

(2R)-3-(4-{[3-(2, 3-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；

(2R)-3-([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；

(2R)-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；

(2R)-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-メチルベンゼン)ピペラジン-2-オール

(2R)-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]メチリペペニル}プロパン-2-オール;

(R)-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-{[3-(4-フルオロフェニル)イソオキサゾール-5-イル]メチル}ピペニル)プロパン-2-オール,  
 (2R)-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-{[3-(4-フル

(2R)-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)スル]ヒペクシニル)プロパン-2-オール,

(2R)-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)イソオキサン-2-オール)-ヒペンシニル]クロバン-2-オール;

(2R)-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；  
 $(2R)$ -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;  
 $(2R)$ -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;  
(2R)-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

(2R)-1-(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)プロパン-2-オール；

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-オル；

(2R)-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；

(2R)-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

; (2R)-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-{[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;  
 $(2R)$ -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;  
 (2R)-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;  
 $(2R)-3-(4-\{[3-(2,6\text{-ジクロロフェニル})イソオキサゾール-5-イル]メチル\}\text{ピペラジニ$

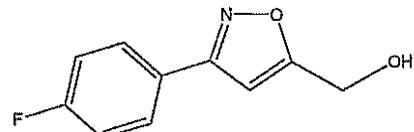
(2R)-3-(4-{{[3-(2-メトキシフェニル)イソオキサゾール-5-イル]メチル}ピペラジニル}-1-

- (2-フェニルベンゾチアソール-5-イルオキシ) プロパン-2-オール;

(2R)-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]ヒペラジニル]-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；

(2R)-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)ビペラシニル)-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;  
 (2R)-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;  
 (2R)-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;  
 (2R)-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;  
 (2R)-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;  
 (2R)-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;  
 (2R)-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;  
 (2R)-3-{(3S)-3-メチル-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;  
 (2R)-3-{(2S)-2-メチル-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}-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;  
 (2R)-3-{(2S)-2-メチル-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;  
 (2R)-3-(4-{[3-(4-フェニルエチニルフェニル)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;  
 および  
 (2R)-3-((2S, 5S)-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}-2, 5-ジ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。

実施例 12式(30)の化合物の製造X<sup>1</sup>が4-フルオロフェニルである式(30)の化合物の製造【化35】【0185】

A. メチレンクロライド(20mL)中のN-クロロスクシンイミド(0.53g、4.00mmol)の攪拌した溶液にsyn-4-フルオロベンズアルドキシム(0.56g、4.00mmol)を一度に添加した。生じた混合物を室温で3時間攪拌した。プロパルギルアセテート(0.10g、1.00mmol)を次に一度に添加し、その後メチレンクロライド(5mL)中のトリエチルアミン(0.28mL, 2.00mmol)を20分かけて添加した。生じた混合物は室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を調製-TLC(酢酸エチル:ヘキサン=1:4)により精製し、[3-(4-フルオロフェニル)イソオキサゾール-5-イル]メチルアセテートを得た。

【0186】

B. [3-(4-フルオロフェニル)イソオキサゾール-5-イル]メチルアセテートを2N水酸化ナトリウム(1.60g、20mL H<sub>2</sub>O)およびエタノール(10mL)の混合物中で室温で2時間攪拌した。反応混合物を次に2N HCl(20mL)で中和し、酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に除去し、[3-(4-フルオロフェニル)イソオキサゾール-5-イル]メタン-1

10

20

30

40

50

- オールを得た。

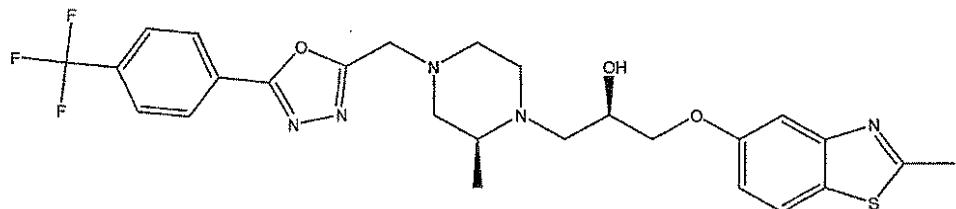
【0187】

C. 氷浴中のテトラヒドロフラン(20mL)中の[3-(4-フルオロフェニル)イソオキサゾール-5-イル]メタン-1-オールの攪拌した溶媒に、トリエチルアミン(0.52mL、3.73mmol)をゆっくり、次にメタンスルホニルクロライド(0.19mL, 2.49mmol)を添加した。生じた混合物を0で1時間攪拌し、次に酢酸エチル(40mL)および水(30mL)に分配した。有機層を更に水で洗浄し(3×20mL)、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。

実施例13

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

【化36】



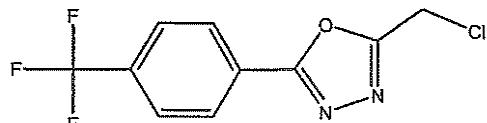
10

20

【0188】

A. 1-(トリフルオロメチル)ベンゼン-4-カルボハイドライド(2.5g、12.25mmol)を1-クロロ-2,2,2-トリメトキシエタン(2mL)と混合した。混合物を室温で72時間攪拌した。それを次に減圧下に蒸発させ、残渣をフラッショクロマトグラフィーにより精製し(ヘキサン中の10%酢酸エチル)、2-(クロロメチル)-5-((4-トリフルオロメチル)フェニル)-1,3,4-オキサジアゾールを白色固体として得た。

【化37】



30

【数1】

M+H 262.9.

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 8.21 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H).

40

【0189】

B. (2R)-((2S)-2-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(0.300g、0.84mmol)およびエタノール(10mL)を丸底フラスコに入れ、次に2-(クロロメチル)-5-(4-トリフルオロメチル)フェニル-1,3,4-オキサジアゾール(0.240g、0.91mmol)およびトリエチルアミン(0.21mL)を添加した。その混合物を70で20時間加熱した。それを次に室温まで冷却し、減圧下に蒸発させ、残渣をフラッショクロマトグラフィーにより精製し(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の3%MeOH)、(2R)-1-[(2S)-2-メチル-4-((5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]オキシ)プロパン-2-オキシ)エチル]-(1-

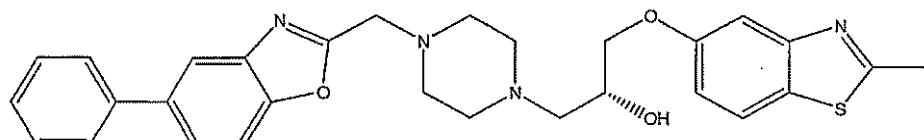
50

3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - 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 - オールを灰色がかった白色固体として得た。

#### 実施例 14

$R^1$  ,  $R^2$  ,  $R^3$  ,  $R^4$  ,  $R^5$  ,  $R^6$  ,  $R^7$  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5 - フェニル - ベンゾオキサゾールであり、 $Z^1$ および $Z^2$ は、メチレンである式Iの化合物の製造

#### 【化38】



#### 【0190】

A . 2 - アミノ - 4 - フェニルフェノール ( 0 . 180 g , 0 . 97 mmol ) をスミスプロセスバイアル ( Personal Chemistry, Inc., Uppsala ) ( 3 mL のガラス容器 ) に入れ、1 - クロロ - 2 , 2 , 2 - トリメチルオキシラン ( 1 mL ) を添加した。そのバイアルをシールし、混合物を Emrys Optimizer ( Personal Chemistry, Inc., Uppsala ) マイクロ波で 160 で 300 秒間、一定のホールドタイムオン、吸収レベルノルマル、前攪拌 10 秒で加熱した。それを次に室温まで冷却し、2 mL のメタノールで希釈し、セミ調製 HPLC で精製した。HPLC 画分を減圧下に蒸発させ、2 - ( クロロメチル ) - 5 - フェニル - ベンゾオキサゾールを灰色がかった白色固体として得た。

#### 【0191】

B . ( 2 R ) - 1 - ( 2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルオキシ ) - 3 - ( 4 - ブロブ - 2 - イニルピペラジニル ) プロパン - 2 - オール ( 0 . 035 G , 0 . 11 mmol ) および DMF ( 1 mL ) をスミスプロセスバイアル ( 3 mL のガラス容器 ) に入れ、次に 2 - ( クロロメチル ) - 5 - フェニル - ベンゾオキサゾール ( 0 . 027 g , 0 . 11 mmol ) を添加した。そのバイアルをシールし、混合物を Emrys Optimizer ( Personal Chemistry, Inc., Uppsala ) マイクロ波で 150 で 300 秒間、一定のホールドタイムオン、吸収レベルノルマル、前攪拌 10 秒で加熱した。それを次に室温まで冷却し、減圧下に蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (  $C_6H_6$  /  $C_2H_2$  中の 3 % MeOH ) により精製し、( 2 R ) - 3 - ( 2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルオキシ ) - 1 - { 4 - [ ( 5 - フェニルベンゾオキサゾール - 2 - イル ) メチル ] ピペラジニル } プロパン - 2 - オールを灰色がかった白色固体として得た。

#### 実施例 15

#### 【0192】

上の方法で示したように製造した式Iのいくつかの化合物をNMRおよび質量分析によりキャラクタライズした。例えば、

#### 【0193】

( 2 R ) - 3 - [ ( 2 S ) - 2 - メチル - 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

## 【数2】

MS (ESI+, m/z): 512.80, 514.87, 534.80, 536.84.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7.65 (d, 2H); 7.60 (d, 1H); 7.4 – 7.35 (m, 3H); 6.95 (dd, 1H); 6.48 (s, 1H); 4.05 – 4.01 (m, 1H); 4.00 – 3.96 (m, 2H); 3.55 (s, 2H); 2.98 – 2.82 (m, 2H); 2.77 (s, 3H); 2.77 – 2.65 (m, 2H); 2.60 – 2.50 (m, 1H); 2.40 – 2.25 (m, 3H); 2.01 (t, 1H); 1.00 (d, 3H).

## 【0 1 9 4】

(2R) - 1 - ((2S) - 4 - { [3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) (1, 2, 4 - オキサゾールジアゾール - 5 - イル) ] メチル} - 2 - 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

## 【数3】

MS (ESI+, m/z): 547.78.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H); 7.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 7.44 (d, 2.4 Hz, 1H); 7.38 (dd, J = 8.4 and 2.0 Hz, 1H); 7.20 (dd, J = 8.4 and 2.4 Hz, 1H); 4.20 (broad s, 1H); 4.10 – 4.00 (m, 2H); 3.98 (s, 2H); 3.20 – 1.80 (m, 9H); 2.81 (s, 3H); 1.18 (d, 7.0 Hz, 3H).

10

20

## 【0 1 9 5】

(2R) - 3 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルオキシ) - 1 - { 4 - [(5 - フェニルベンズオキサゾール - 2 - イル) メチル] ピペラジニル} プロパン - 2 - オール

## 【数4】

MS (ESI+, m/z): 515.10.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7.89 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 7.60 – 7.52 (m, 4 H); 7.47 – 7.43 (m, 3H); 7.36 (t, J = 7.2 Hz, 1H); 7.00 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H); 4.27 (broad s, J = 4.30 Hz, 1H); 4.08 – 4.01 (m, 2H); 3.92 (s, 2H); 3.09 (q, J = 7.43 Hz, 1H); 2.96 (broad s, 2H); 2.80 (s, 3H); 2.90 – 2.63 (m, 8H).

30

## 【0 1 9 6】

(2R) - 1 - [(2S) - 2 - メチル - 4 - ({ 5 - [4 - トリフルオロメチルフェニル] 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - 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

## 【数5】

MS (ESI+, m/z): 548.81.

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8.20 (d, J = 9.0 Hz, 2 H); 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2 H); 7.64 (d, J = 9.0 Hz, 1 H); 7.43 (d, J = 2.7 Hz, 1 H); 7.00 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1 H); 4.10 – 4.12 (m, 1 H); 4.01 – 4.07 (m, 2 H); 3.89 (s, 2 H); 2.83 – 3.04 (m, 4 H); 2.80 (s, 3 H); 2.63 (broad s, 1 H); 2.37 – 2.46 (m, 3H); 2.19 (broad t, 1 H); 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3 H).

## 【0 1 9 7】

(2R) - 3 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 5 - イルオキシ) - 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)}

50

} メチル)ビペラジニル]プロパン-2-オール【数6】

MS (ESI+, m/z): 534.98.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8.23 (d, 2H); 7.79 (d, 2H); 7.61 (d, 1H); 7.40 (dd, 1H); 6.69 (d, 1H); 4.20 – 4.40 (m, 3H); 3.80 (d, 2H); 3.50 (brs, 1H); 2.80 (s, 3H); 2.80 – 2.50 (m, 10H).

【0198】実施例16

次の成分を含む硬ゼラチンカプセルを作る：

成分	量 (mg / カプセル)
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

上の成分を混合し、硬ゼラチンカプセルを充填する。

【0199】実施例17

以下の成分を用いて錠剤フォーミュラを作る：

成分	量 (mg / 錠剤)
活性成分	25.0
セルロース、微結晶	200.0
コロイド状二酸化珪素	10.0
ステアリン酸	5.0

成分を混合して圧縮し錠剤を作る

【0200】実施例18

以下の成分を含む乾燥粉末吸入製剤を作る：

成分	重量パーセント
活性成分	5
ラクトース	95

活性成分をラクトースと混合し、混合物を乾燥粉末吸入用器具に添加する。

【0201】実施例19

30 mg の活性成分を含む錠剤を次のようにつくる：

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

【0202】

活性成分、デンプンおよびセルロースをNo. 20 メッシュのUS 篩を通し、よく混合する。ポリビニルピロリドンの溶液を生じた粉末と混合し、次に16 メッシュのUS 篩を通す。このように作られた顆粒を50 ~ 60 で乾燥し、16 メッシュのUS 篩を通す。まえもってNo. 30 メッシュのUS 篩を通したカルボキシメチルデンプンナトリウム

10

20

30

40

50

、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクを次に顆粒に加え、混合後、錠剤機で圧縮し、  
120 m g の重量の錠剤を得る。

## 【0203】

実施例20

25 m g の活性成分を含む坐剤を次のように作る：

成分	量
活性成分	25 m g
飽和脂肪酸グリセリド	2000 m g まで

## 【0204】

活性成分をNo.60メッシュのUS篩を通し、必要な最小の熱を用いて前もって融解した飽和脂肪酸グリセリド中に懸濁させる。混合物を次に公称2.0 g 容量の坐剤金型に注ぎ込み、冷却する。10

## 【0205】

実施例21

5.0 m lあたり50 m g の活性成分を含む懸濁液をつぎのように作る：

成分	量
活性成分	50.0 m g
キサンタンガム	4.0 m g
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 m g
シュクロース	1.75 g
安息香酸ナトリウム	10.0 m g
芳香剤および着色剤	適宜
精製水	5.0 m lまで

## 【0206】

活性成分、シュクロース、およびキサンタンガムを混合し、No.10メッシュのUS篩を通し、水中の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予め作った溶液と次に混合する。安息香酸ナトリウム、芳香剤および着色剤を幾分かの水で希釈し、攪拌しながら添加する。十分な水を次に加え必要な体積とする20

## 【0207】

実施例22

皮下製剤を次の様に作り得る

成分	量
活性成分	5.0 m g
コーン油	1.0 m L

## 【0208】

実施例23

以下の組成を有する注入可能な製品を作る：

成分	量
活性成分	2.0 m g / m l
マンニトール、U S P	50 m g / m l
グルコン酸、U S P	適量
水(蒸留、滅菌)	1.0 m lまで適量
窒素ガス、N F	適量

## 【0209】

実施例24

次の組成を有する局所製品を作る：

成分	グラム
活性成分	0.2 - 1.0
スパン60	2.0

10

20

30

40

50

トウイーン 6 0	2 . 0
鉛油	5 . 0
石油	0 . 1 0
メチルパラベン	0 . 1 5
プロピルパラベン	0 . 0 5
B H A ( プチル化ヒドロキシアニソール )	0 . 0 1
水	1 0 0 m l まで適量

## 【 0 2 1 0 】

水を除く上の成分のすべてを一緒にし、攪拌しながら 6 0 まで加熱する。次に 6 0 の十分量の水を激しく攪拌しながら加え、成分を乳化し、水を適量 1 0 0 g まで加える。 10

実施例 2 5徐放性組成物

成分	重量範囲	好みの範囲	もっとも好みの範囲 ( % )
	( % )	( % )	( % )
活性成分	50-95	70-90	75
微結晶セルロース ( フィラー )	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メチルセルロース	0.5-5.0	1-3	2.0
ステアリン酸マグネシウム	0.5-5.0	1-3	2.0

## 【 0 2 1 1 】

本発明の徐放性製剤は次のように作る：化合物および pH 依存性バインダーおよびいずれかの賦形剤を密接に混合する ( ドライブレンド ) 。ドライブレンドした混合物を次に、混合した粉末にスプレーする強塩基の水溶液の存在下に顆粒化する。顆粒を乾燥し、篩にかけ、場合により潤滑剤 ( タルクまたはステアリン酸マグネシウム等の ) と混合し、錠剤に圧縮する。強塩基の好みの水溶液は、水 ( 場合により、 25 %までの低級アルコール等の水と相溶性溶媒 ) 中の水酸化ナトリウムまたはカリウム、好みには水酸化ナトリウム等のアルカリ金属ヒドロキシドの溶液である。 20

## 【 0 2 1 2 】

生じた錠剤は、同定、味マスキングの目的および飲み込みの容易さを改良するために場合によりフィルム形成剤でコートしてもよい。フィルム形成剤は典型的には、錠剤重量の 2 % および 4 % の間の範囲の量で存在する。適当なフィルム形成剤は当業者によく知られており、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レート共重合体 (ジメチルアミノエチルメタクリレート / メチル - プチルメタクリレート共重合体 - Eudragit , E-Rohm , Pharma ) を含む。フィルム形成剤は場合により着色剤、可塑剤、および他の補助成分を含んでもよい ) 。 30

## 【 0 2 1 3 】

圧縮された錠剤は好みには 8 K p の圧縮に耐えるに十分な硬度を有する。錠剤ノサイズは主に錠剤中の化合物の量に依存するであろう。錠剤は 1 0 - 1 1 0 0 m g の化合物遊離塩基を含む。好みには錠剤は、 1 0 - 5 0 0 m g 、および 2 0 - 4 0 0 m g の範囲の化合物遊離塩基を含むであろう。 40

## 【 0 2 1 4 】

溶解速度に影響させるために、粉末を含んだ化合物を湿潤混合する時間を調節する。好みには全粉末ミックス時間、即ち粉末が水酸化ナトリウム溶液に曝される時間は 1 - 1 0 分、好みには 2 - 5 分の範囲であろう。顆粒化の後、粒子を顆粒機から除き、約 6 0 で乾燥するために流動床乾燥機中に置く。

実施例 2 6ミトコンドリア試験

## 【 0 2 1 5 】

ラットの心臓ミトコンドリアをNadergardおよびCannonの方法によって単離した（Methods in Enzymol., 55:3, 1979）。

【0216】

パルミトイールCoA酸化 - パルミトイールCoA酸化は次の試薬を含む100μlの全容積で行った。110 mM KCl, 33mM Tris buffer(pH 8), 8.2mM KPi, 2mM MgCl<sub>2</sub>, 0.1mM EDTA, 14.7 microM 脱脂肪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 micro M 1-C14/パルミトイールCoA(試験あたり5 micro lを用いて、比活性60mCi/mmol, 20 microCi/ml)。本発明の化合物をDMSO溶液で次の濃度で添加した：100 micro molar、30 micro molar, および30 micro molar。各試験においてDMSO対照を用いた。30℃で15分後、その酵素反応を遠心分離し(20000g、1分間)、70μlの上澄みを活性化した逆相ケイ酸カラム(約0.5mlのケイ酸)に添加した。そのカラムを、2mlの水で溶出し。0.5mlの溶出液をシンチレーションカウンティングに用い、C<sup>14</sup>炭酸水素イオンとしてトラップされたC<sup>14</sup>の量を決定した。10

【0217】

本発明の化合物は下の表1で示したこの試験における脂肪酸酸化阻害剤としての活性を示した

【表1】

表1 パルミトイルCoA酸化に及ぼす本発明の化合物の影響 (IC<sub>50</sub>)

化合物	IC <sub>50</sub> uM	
(2R)-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;	0.25	
(2R)-3-{ (2S)-2-メチル-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}-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;	0.49	10
(2R)-3-[ (2S)-2-メチル-4-{ {2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル] (1, 3-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;	0.37	
(2R)-3-[ (2S)-2-メチル-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;	0.14	
(2R)-3-[ (2S)-2-メチル-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;	0.6	20
(2R)-3-{ (3S)-3-メチル-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;	0.74	
(2R)-3-{ (3S)-3-メチル-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;	0.25	
(2R)-3-{ (3S)-3-メチル-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;	0.06	30
(2R)-3-{ (3S)-3-メチル-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;	0.33	
(2R)-3-((2S)-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}-2-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;	0.73	
(2R)-3-{ (2S)-2-メチル-4-[ (5-(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}-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;	0.41	40
3-{(2R)-2-メチル-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} (2S)-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;	0.44	

【表2】

(2R)-3-((3S)-3-メチル-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)-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;	0.25	
(2R)-3-((3S)-3-メチル-4-{[5-(4-フェニルフェニル)イソオキサゾール-3-イル]メチル}-ピペラジニル)-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;	0.97	
(2R)-1-((3S)-4-{[2-(4-クロロフェニル)(1, 3-チアゾール-4-イル]メチル}-3-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;	0.41	10
(2R)-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-1-{4-(2-フェニル(1, 3-チアゾール-4-イル))メチル}ピペラジニル]プロパン-2-オール;	2.7	
(2R)-1-{(3S)-3-メチル-4-[ (2-フェニル)(1, 3-チアゾール-4-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;	0.34	
(2R)-1-[(3S)-3-メチル-4-{2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル](1, 3-チアゾール-4-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;	0.21	20
(2R)-1-((3S)-4-{[5-(2, 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}-3-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;	0.68	
(2R)-1-((2S)-2-メチル-4-{[5-(4-メチルフェニル)(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-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;	0.54	
(2R)-1-((2S)-4-{[5-(4-クロロフェニル)(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)]メチル}-2-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;	0.69	30
(2R)-1-(4-{[5-(4-クロロフェニル)(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-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;	8.5	
(2R)-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-1-(4-{[5-(4-メチルフェニル)(1, 3-チアゾール-4-イル)]メチル}ピペラジニル)プロパン-2-オール;	10.7	
(2R)-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-1-[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}ピペラジニル]プロパン-2-オール;	30 μM 58%	
(2R)-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-1-[4-( {5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル](1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)}メチル}ピペラジニル]プロパン-2-オール;	4.8	40

【表3】

(2R)-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-1-[4-(5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル](1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)ピペラジニル]プロパン-2-オール;	6.3	
(2R)-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-1-(4-{[5-(4-フェニルフェニル)(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)]メチル}ピペラジニル)プロパン-2-オール;	0.99	
(2R)-1-[4-(5-[4-(tert-ブチル)フェニル](1, 3, 4-オキサジアゾール-2-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;	1.1	10
(2R)-1-(4-{[5-(2-クロロフェニル)(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-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;	2.1	
(2R)-1-(4-{[5-(4-メトキシフェニル)(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-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;	8.9	
(2R)-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-1-{4-[5-(フェニルベンゾオキサゾール-2-イル)メチル]ピペラジニル}プロパン-2-オール;	3.6	20
(2R)-1-(4-{[3-(2, 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;	1.14	
(2R)-1-((2S)-4-{[3-((2, 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}-2-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;	0.1	
(2R)-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-1-{4-[5-(フェニル(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル))メチル]ピペラジニル}プロパン-2-オール;	1.1	30
(2R)-1-(4-{[3-(2-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;	1.34	
(2R)-1-(4-{[3-(2-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)-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;	5.7	
(2R)-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-1-(4-{[3-(2-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;	0.23	40
(2R)-3-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イルオキシ)-1-(4-{[5-(2-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;	1.17	

【表4】

(2R)-1-(4-{[5-(2-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)-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;	1.14	
(2R)-1-[ (3S)-3-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]-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;	4.7	
(2R)-1-{(2S)-2-メチル-4-[ (5-フェニル(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-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;	1.57	10
(2R)-1-[ (2S)-2-メチル-4-( {5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-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;	1.05	
(2R)-1-{(2S)-2-メチル-4-[ {5-(4-フェニルフェニル)(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-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;	1.18	
(2R)-1-[ (2S)-4-( {5-[4-(tert-ブチル)フェニル](1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)} メチル)-2-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;	0.39	20
(2R)-1-{(2S)-2-メチル-4-[ (5-(2-ナフチル)(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-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;	1.15	
(2R)-1-[ (2S)-4-( {5-[4-(ジメチルアミノ)フェニル](1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)} メチル)-2-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;	1.48	
(2R)-3-{(2S)-4-{ [5-(2-クロロフェニル)(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)] メチル}-2-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;	0.34	30
(2R)-3-{(2S)-4-{ [5-(4-メトキシフェニル)(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)] メチル}-2-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;	1.24	
(2R)-3-{(2S)-2-メチル-4-[ (5-フェニルベンゾオキサゾール-2-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	
(2R)-1-[ (2S)-2-メチル-4-( {5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル](1, 3, 4-オキサジアゾール-2-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;	0.53	40

## 【0218】

実施例27

## 灌水

Langendorff灌流は以下のものを含むKrebs-Henseleit溶液を用いて行った：(mM) NaCl(118.0), KCl(4.7), KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(1.2), MgSO<sub>4</sub>(1.2), CaCl<sub>2</sub>(2.5), NaHCO<sub>3</sub>(25.0), およびグルコース(5.5または11) (Finegan et al. 1996)。使用心臓は3%ウシ血清アルブミン

(実質的に脂肪酸を含まないBSA)に予め結合したパルミチン酸(0.4または1.2mM)およびインスリン(100μU/ml)を添加したKrebs-Henseleit溶液よりなった。パルミチン酸は最初、1gのパルミチン酸あたり0.5-0.6gのNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を含むエタノール:水混合物(40%:60%)に溶解した。加熱してエタノールを蒸発させた後、この混合物を3%BSA-Krebs-Henseleit混合物(グルコースを除く)に次に添加し、10容積のグルコースを含まないKrebs-Henseleit溶液中で1晩透析(8000MWカットオフ)した。次の日、グルコースをその溶液に添加し、その混合物をガラスミクロファイバーフィルター(GF/C, Whatman, Maidstone, England)を通して濾過し、使用前、氷上に保つか冷凍した。その灌水は、95%CO<sub>2</sub>, 5%O<sub>2</sub>ガス混合物で酸素化し、灌流装置中では好気性条件を維持した。

10

## 【0219】

心臓灌流プロトコール

ラットをペントバルビタール(60mg/kg、腹膜内)で麻酔をかけ、心臓を素早く除去し、氷冷したKrebs-Henseleit溶液中に置いた。その心臓を大動脈スタンプにより素早くカヌーレし、一定圧で(60mmHg)でLangendorff灌流を開始し、10分の平衡期間続けた。この平衡期間の間に、肺動脈を切断し、過剰の脂肪および肺組織を除去して肺静脈を曝露した。左心房をカヌーレし、酸素送り込み箱から始まるプレロードラインに結合した。その10分の平衡期間の後、心臓をワーキングモードにスイッチし(Langendorffラインを緩め、プレロードおよびアフターロードラインを開けることによって)、一定の左心房プレロード(11.5mmHg)および大動脈アフターロード(80mmHg)で好気性条件下で37で灌流した。コンプライアンスチャンバーは50-60mmHgに生じた圧力を維持するのに適当な空気で満たした。灌水は大動脈および冠動脈流そしてまたオキシジェネーターからのオーバーフローを集めたりザバーチャンバーからせん動ポンプによりオキシジェネーションポンプに運搬された。

20

## 【0220】

典型的には、心臓を好気的条件下で60分間灌流した。心臓は灌流プロトコール(必要に応じて調節したボルテージ)の各相を通じて300ビート/分で整調した。ただし、再灌流の最初の5分は心臓は自発的にビートさせた。

30

## 【0221】

灌流プロトコールの最後に心臓は液体窒素の温度まで冷却したWollenbergerクランプを用いて素早く凍結した、凍結した組織は粉碎し、生じた粉末は-80で貯蔵した。

40

## 【0222】

心筋の機械的機能

大動脈の収縮期および拡張期圧は、大動脈流出ラインに取り付け、AD Instrumentデータ取得システムに結合したSesonar(Hoten Nor way)圧力トランステューサーを用いて測定した。心搏出量、大動脈流および冠動脈流(心搏出量-大動脈流)は、Transonic T206超音波フローメーターに結合したインライン超音波流量プローブを用いて測定した(mL/分)。心臓の出力×左心室で発生した圧力(大動脈の収縮期圧-プレロード圧)として計算した左心室の微小な仕事(LVワーク)を機械的機能の連続的指標として用いた。LVワークが60分の期間の好気的灌流の間、20%以上減少したなら心臓は排除される。

## 【0223】

心筋の酸素消費量および心臓の効率

灌水の酸素含量における心房静脈の差を測定し、心臓の出力を掛けることは、酸素消費の指標を提供する。心房の酸素含量(mmHg)はプレロードラインまたは左心房に入る直前に灌水中で測定した。静脈の酸素含量は肺動脈を出て行き、およびインラインO<sub>2</sub>プローブメーターMicroelectrodes Inc., Bedford, NHを通る灌水から測定した。心臓の効率は酸素消費あたりの心臓の仕事として計算した。

## 【0224】

グルコースおよび脂肪酸代謝

単離されたワーキングラットモデルにおける[<sup>3</sup>H/<sup>14</sup>C]グルコースからの<sup>3</sup>H<sub>2</sub>Oおよび

50

<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>の生産速度を測定することは、グリコリシスおよびグルコース酸化の速度の直接的な連続した測定を可能にする。或いは、[5-<sup>3</sup>H]パルミチン酸からの<sup>3</sup>H<sub>2</sub>Oの生産の測定は、パルミチン酸酸化速度の直接的な連続した測定を提供する。2重標識した基質はグリコリシスおよびグルコース酸化および脂肪酸酸化またはグルコース酸化の同時測定を可能にする。灌水の3mlサンプルを<sup>3</sup>H<sub>2</sub>Oおよび<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>の分析のプロトコールを通して様々な時間ポイントで再循環灌流装置の注入ポートから採り、代謝生成物蓄積について試験するまで鉛油の下に直ちに置いた。灌水に[<sup>3</sup>H/<sup>14</sup>C]グルコースまたは[5-<sup>3</sup>H]パルミチン酸を20dpm/mmolの比活性に近づくよう補った。グリコリシスおよびグルコース酸化の平均速度は、好気性の灌水について15および60分の間の生成物蓄積の線形の蓄積タイムコースから計算した。グリコリシスおよびグルコース酸化の速度は、代謝したグルコースμmol/分/g乾重量として表した。

10

20

30

40

50

### 【0225】

#### 心筋グリコリシスの測定

グリコリシスの速度はグリコリシスのエノラーゼ工程の放射標識した[5-<sup>3</sup>H]グルコースから遊離した<sup>3</sup>H<sub>2</sub>Oの定量的測定から、以前に記載されたように(Saddik & Lopaschuk, 1991)直接に測定した。灌水サンプルを灌流プロトコールを通じてさまざまな時間ポイントで集めた。<sup>3</sup>H<sub>2</sub>Oを、Dowex 1-X4 アニオン交換樹脂(200-400メッシュ)を含むカラムに灌水サンプルを通すことにより灌水から分離した。0.4M四ホウ酸カリウム混合物中の90g/L Dowexを一晩攪拌し、その後、2mlの懸濁液を分離カラムにロードし、dH<sub>2</sub>Oで十分洗浄し、四ホウ酸塩を除去した。そのカラムは全[<sup>3</sup>H]グルコース(saddik & Lopaschuk, 1996)の98-99.6%を排除することが見出された。灌水サンプル(100μl)はそれぞれそのカラムにロードし、1.0ml dH<sub>2</sub>Oで洗浄した。流出物は5mlのEcolite Scintillation Fluid(ICN, Radiochemicals, Irvine, CA)中に集め、自動の2重の(<sup>3</sup>H/<sup>14</sup>C)クエンチ修正プログラムを用いてBeckman LS 6500 Scintillation Counterで5分カウントした。灌流の各相についてのグリコリシスの平均速度は上述のように代謝したグルコースμmol/分/g乾重量として表した。

### 【0226】

#### 心筋のグルコース酸化の測定

グルコース酸化は、ピルビン酸デハイドロゲナーゼのレベルで、およびクレブスサイクルで遊離した[<sup>14</sup>C]グルコースからの<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>を測定することによって以前に記載されたように(Saddik & Lopaschuk, 1991)直接測定した。酸素化チャンバーから出て行く<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>および溶液中に保持される[<sup>14</sup>C]炭酸水素塩の両方を測定した。灌水サンプルを灌流プロトコールを通じて様々な時点に集めた。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>ガスは、ハイアミンヒドロオキサイドトラップ(灌流持続時間に依存して20-50ml)を通ってオキシジェネーターを出て行くガスを通すことにより集めた。それは雰囲気のCO<sub>2</sub>との平行によるガスの流出を防ぐためオイルの下に貯えた灌水サンプル(2×1ml)を、1mlの9N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を含む16×150mlの試験管に注入した。このプロセスは、H<sup>14</sup>CO<sub>3</sub><sup>-</sup>として存在する灌水から<sup>14</sup>C O<sub>2</sub>を放出する。これらの二つの試験管を、250μlのハイアミンヒドロオキサイドで飽和させた2×5cm片の濾紙を含む7mlのシンチレーションバイアルに取り付けたゴム栓でシールした。濾紙を有するシンチレーションバイアルを次に取り除き、Ecolite Scintillation Fluid(7ml)を添加した。サンプルを上に記載した標準的な方法によりカウントした。各相の灌流についてのグルコース酸化の平均速度は、上述のように、代謝したグルコースμmol/分/g乾重量として表した。

### 【0227】

#### 心筋の脂肪酸酸化の測定

パルミチン酸酸化速度は、放射標識した[5-<sup>3</sup>H]パルミチン酸から遊離した<sup>3</sup>H<sub>2</sub>Oの定量的測定から以前に記載(Saddik & Lopaschuk, 1991)されたように直接測定した。<sup>3</sup>H<sub>2</sub>Oは、0.5ml試料緩衝液のクロロホルム：メタノール(1:2v/vの1.88ml)抽出の後、0.625mlのクロロホルムと0.625mlの2M KCl:HCl溶液を添加後[5-<sup>3</sup>H]パルミチン酸から分離した。水相を除去し、クロロホルム、メタノ-

50

ルおよびK C 1 : H C 1 ( 1 : 1 : 0 . 9 v / v )の混合物で処理した。2つの試料を液体シンチレーションカウンティングのため水相から採取し、酸化速度は希釈因子を考慮に入れて決定した。これは、> 99%抽出および[ 5 - <sup>3</sup> H]パルミチン酸から<sup>3</sup> H<sub>2</sub>Oの、> 99%抽出および分離をもたらした。灌流の各相についてのグルコース酸化の平均速度は上記のように、代謝したグルコース μmol / 分 / g 乾重量として表す。

【0228】

乾対湿の比

凍結した心室を乳鉢と乳棒を用いて液体窒素の温度で粉碎した。乾対湿の測定は、凍結した心臓組織の少量の重量を量り、24 - 48時間の空気乾燥の後、同じ組織を再重量測定し、2つの重量の比を探ることにより行った。この比から全乾燥組織が計算できる。この比を用いて、1gの乾燥重量を基準にして、グリコリシスの速度、グルコース酸化およびグリコーゲンターンオーバーそしてまた代謝産物の内容を標準化する。

【0229】

本発明の化合物はこの試験で脂肪酸酸化防止剤としての活性を示した。

文献

【0230】

Finegan BA, Gandi M, Lopaschuk GD, Clanachan AS, 1996. Antecedent ischemia reverses effect of adenosine on glycolysis and mechanical function of working heart s. American Journal of Physiology 271:H2116-25.

【0231】

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

【0232】

本発明を具体的なその態様を示して記載したが、様々な変化がなされ、均等物が本発明の真の精神と範囲をはなれることなく置換することを当業者は認めるであろう。更に、多くの修飾がなされて、個々の状況、材料、物質の組成物、方法、方法の工程を、本発明の対象、精神、範囲に適合させる。すべてのそのような修飾は特許請求の範囲内であることを意図する。上に引用したすべての特許および刊行物は本発明の一部を構成する。

10

20

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No US2004/001096
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 C07D413/08 C07D413/14 C07D417/08 C07D417/14 C07D295/08 A61K31/42 A61P9/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, PAJ, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category <input checked="" type="checkbox"/>	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TSUNEJI SUZUKI ET AL: "Structure-Activity Relationship of Newly Synthesized Quinoline Derivatives for Reversal of Multidrug Resistance in Cancer" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 40, no. 13, 1997, pages 2047-2052, XP000926067 ISSN: 0022-2623 Table 2, compound 5  -/-	1-4, 28
<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 but published on or after the international filing date		
*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art		
*&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the International search	Date of mailing of the International search report	
15 July 2004	27/07/2004	
Name and mailing address of the ISA	Authorized officer	
European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018	Rudolf, M	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
JS2004/001096

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/47893 A (ASTRAZENECA AB ; BJOERSNE MAGNUS (SE); PÖNTEN FRITIOF (SE); STRANLUND) 5 July 2001 (2001-07-05) page 3, line 7 - page 7, line 20 page 43, line 1 - line 21 page 93, line 7 - line 8 page 94, line 11 - line 12 -----	1-3,25, 26,28
A	WO 01/62749 A (CV THERAPEUTICS INC ; ZABLOCKI JEFF (US); BLACKBURN BRENT (US); ELZEIN) 30 August 2001 (2001-08-30) Formula I page 1, line 10 - line 18 -----	1-29
A	WO 02/064576 A (CV THERAPEUTICS INC ; PALLE VENKATA (US); SHENK KEVIN (US); ELZEIN ELF) 22 August 2002 (2002-08-22) Formula I page 1, line 9 - line 16 -----	1-29
A	US 3 642 798 A (FURUE TOSHIYUKI ET AL) 15 February 1972 (1972-02-15) column 1, line 55 - line 60; example 90 -----	1-29
A	US 4 567 264 A (PASCAL JEAN-CLAUDE G ET AL) 28 January 1986 (1986-01-28) cited in the application Formula I column 13, line 27 - line 41 -----	1-28

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

national application No.  
PCT/US2004/001096

**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1.  Claims Nos.: 25, 29  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 25, 29 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.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

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

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

**Remark on Protest**

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
US2004/001096

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0147893	A	05-07-2001	AU 2565901 A BR 0016678 A CA 2394097 A1 CN 1434802 T CZ 20022174 A3 EE 200200305 A EP 1244631 A1 HU 0301030 A2 JP 2003519128 T NO 20023038 A NZ 519497 A WO 0147893 A1 SK 8912002 A3 US 2002137766 A1		09-07-2001 15-10-2002 05-07-2001 06-08-2003 11-09-2002 16-06-2003 02-10-2002 28-08-2003 17-06-2003 22-08-2002 27-02-2004 05-07-2001 04-02-2003 26-09-2002
WO 0162749	A	30-08-2001	AU 3859001 A WO 0162749 A1 US 2001044541 A1		03-09-2001 30-08-2001 22-11-2001
WO 02064576	A	22-08-2002	US 6573264 B1 CA 2426535 A1 EP 1339701 A1 HU 0303552 A2 NO 20031784 A NO 20031797 A WO 02064576 A1 US 2003216409 A1 US 2004029889 A1		03-06-2003 22-08-2002 03-09-2003 28-04-2004 23-04-2003 19-06-2003 22-08-2002 20-11-2003 12-02-2004
US 3642798	A	15-02-1972	FR 5086 M FR 1456392 A GB 1133989 A		16-05-1967 11-01-1967 20-11-1968
US 4567264	A	28-01-1986	AT 31533 T AU 566489 B2 AU 2834684 A BR 1100474 A3 CA 1256874 A1 CS 246099 B2 CS 246080 B2 DE 3468215 D1 DK 248384 A EP 0126449 A1 ES 8601947 A1 FI 841989 A ,B, HK 91989 A HU 34177 A2 IE 57487 B1 IL 71863 A JP 1780695 C JP 4069151 B JP 59219271 A KR 8900020 B1 MX 9203001 A1 NO 841968 A ,B, NZ 208188 A PH 20016 A PL 247722 A1		15-01-1988 22-10-1987 22-11-1984 14-03-2000 04-07-1989 16-10-1986 16-10-1986 04-02-1988 19-11-1984 28-11-1984 01-03-1986 19-11-1984 24-11-1989 28-02-1985 10-02-1993 30-10-1987 13-08-1993 05-11-1992 10-12-1984 06-03-1989 01-07-1992 19-11-1984 30-10-1987 01-09-1986 13-08-1985

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
'US2004/001096

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4567264	A	PL 252856 A1	19-11-1985
		PT 78604 A ,B	01-06-1984
		SG 59889 G	29-12-1989
		RU 2071471 C1	10-01-1997
		RU 2083570 C1	10-07-1997
		ZA 8403746 A	29-01-1986

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 P 21/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 21/00	
<b>A 6 1 P 9/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/00	
<b>A 6 1 P 9/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/06	
<b>A 6 1 P 9/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10	

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

## (72)発明者 ブラバ・イブラヒム

アメリカ合衆国94040カリフォルニア州マウンテン・ビュー、ルービッチ・ドライブ3380番

## (72)発明者 ケビン・シェンク

アメリカ合衆国94306カリフォルニア州パロ・アルト、アパートメント203、アラストラデロード565番

## (72)発明者 エルファティー・エルゼイン

アメリカ合衆国94555カリフォルニア州フレモント、クリークウッド・ドライブ4644番

## (72)発明者 ヴェンカタ・パレ

インド122001グルガオン、ディエルエフ・フェイズ2、アカシュ・ネーム・マーグ、オークウッド・エステイト、ディ-011

## (72)発明者 ジェフ・ザプロッキ

アメリカ合衆国94040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580番

## (72)発明者 ケネス・レーダー

アメリカ合衆国27705ノースカロライナ州ダーラム、クリープウッド・ドライブ510番

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB09 CC62 DD34 DD51 EE01  
 4C086 AA01 AA03 BC84 MA01 MA04 ZA36 ZC35  
 4H011 BB09 BC18 CA01 CB05 CD02