

(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2006-514066**(P2006-514066A)**

(43) 公表日 平成18年4月27日(2006.4.27)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 231/56 (2006.01)	C O 7 D 231/56 Z	4 C O 8 6
C O 7 D 295/14 (2006.01)	C O 7 D 295/14 C S P A	
C O 7 D 277/62 (2006.01)	C O 7 D 277/62	
C O 7 D 277/82 (2006.01)	C O 7 D 277/82	
A 6 1 K 31/495 (2006.01)	A 6 1 K 31/495	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 51 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-566575 (P2004-566575)	(71) 出願人	504003226
(86) (22) 出願日	平成15年12月19日 (2003.12.19)		シーブイ・セラピューティクス・インコー
(85) 翻訳文提出日	平成17年7月26日 (2005.7.26)		ポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/040607		C V T h e r a p e u t i c s , I n
(87) 国際公開番号	W02004/063180		c .
(87) 国際公開日	平成16年7月29日 (2004.7.29)		アメリカ合衆国94304カリフォルニア
(31) 優先権主張番号	60/437,860		州パロ・アルト、ポーター・ドライブ31
(32) 優先日	平成15年1月3日 (2003.1.3)		72番
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100068526
			弁理士 田村 恭生
		(74) 代理人	100098925
			弁理士 上田 敏夫
		(74) 代理人	100126778
			弁理士 品川 永敏
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 置換ヘテロ環化合物

(57) 【要約】

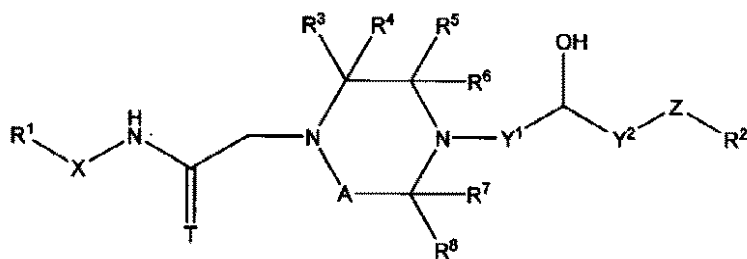
本発明は、様々な疾患状態、特に循環器疾患（例えば、心房不整脈、心室性不整脈、間欠性は行、プリンツメタル（異型）アンギナ、安定型アンギナ、不安定型アンギナ、運動誘発性アンギナ、うっ血性心不全、または心筋梗塞）の処置に有効な、新規なピペラジン誘導体を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



式 I

10

[式中、

R^1 および R^2 は独立して、場合により置換されたアルキル、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、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り；

A は $-(CR^9R^{10})_m-$ であって、m は 1 または 2 であり；

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{10} は独立して、水素、場合により置換された低級アルキル、または $-C(OR)$ であって、ここで、R は、 $-OR^{11}$ または $-NR^{11}R^{12}$ であり、 R^{11} および R^{12} は水素または場合により置換された低級アルキルであるか；

20

R^3 と R^4 、 R^5 と R^6 、 R^7 と R^8 、 R^9 と R^{10} は、それらが結合している炭素と一緒にカルボニルであるか；あるいは、

R^3 と R^7 、 R^3 と R^9 、 R^3 と R^{11} 、または R^5 と R^7 は一緒になって架橋基 $-(CR^{13}R^{14})_n-$ を形成し、ここで、n は 1、2 または 3 であり、そして R^{13} および R^{14} は独立して、水素または場合により置換された低級アルキルであり；

但し、

カルボニル基の最大数は 1 であり；

30

$-C(OR^{11})NR^{11}R^{12}$ 基の最大数は 1 であり；そして、

架橋基の最大数は 1 であって；

T は、酸素または硫黄であり；

X は、共有結合または $-(CR^{15}R^{16})_p-$ であって、ここで、 R^{15} および R^{16} は水素、場合により置換された低級アルキルまたは $-C(OR^{17})$ であり、p は 1、2 または 3 であり、そして R^{17} は水素、場合により置換された低級アルキルまたは場合により置換されたフェニルであり；

Y^1 および Y^2 は独立して $-(CR^{18}R^{19})_q-$ であって、ここで、q は 1、2 または 3 であり、そして R^{18} および R^{19} は独立して、水素、ヒドロキシまたは場合により置換された低級アルキルであり；

40

但し、

q が 1 である場合には、 R^{18} および R^{19} はヒドロキシではなく；

Z は、共有結合、 $-C(OR^{20})NR^{20}$ - または $-NR^{20}C(OR^{20})-$ であって、ここで、 R^{20} は水素または場合により置換された低級アルキルであるか；あるいは、

Y^2 および Z は一緒になって共有結合であり；

但し、

R^1 および R^2 が場合により置換されたフェニルであって、そして X が共有結合である場合には、Z は共有結合ではない]

で示される化合物。

【請求項 2】

50

R^1 は場合により置換されたアリールであり、そして R^2 は場合により置換されたアリールまたは場合により置換されたシクロアルキルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

X は共有結合であり、そして T は酸素である、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

Y^1 および Y^2 は低級アルキレンである、請求項 3 記載の化合物。

【請求項 5】

Y^1 はメチレンまたはエチレンであり、そして Y^2 はメチレンである、請求項 4 記載の化合物。

【請求項 6】

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{10} は水素であり、そして A はメチレンである、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】

Z は共有結合である、請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】

R^1 は場合により置換されたフェニルであり、そして R^2 は場合により置換されたシクロヘキシルである、請求項 7 記載の化合物。

【請求項 9】

R^1 は、2,6-ジメチルフェニルであり、 R^2 はシクロヘキシルであり、そして Y^1 はメチレンである、すなわち、N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-[4-(3-シクロヘキシル-2-ヒドロキシプロピル)ピペラジニル]アセトアミドである、請求項 8 記載の化合物。

【請求項 10】

R^1 および R^2 は共に場合により置換されたフェニルである、請求項 7 記載の化合物。

【請求項 11】

R^1 は 2,6-ジメチルフェニルである、請求項 10 記載の化合物。

【請求項 12】

R^2 は 4-メトキシフェニルであり、 Y^1 はエチレンである、すなわち、N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-{4-[3-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]ピペラジン-1-イル}アセトアミドである、請求項 11 記載の化合物。

【請求項 13】

R^2 は 2-メトキシフェニルであり、そして Y^1 はエチレンである、すなわち、N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-{4-[3-ヒドロキシ-4-(2-メトキシフェニル)ブチル]ピペラジニル}アセトアミドである、請求項 11 記載の化合物。

【請求項 14】

Z は $-C(O)NR^{20}$ であり、そして R^{20} は水素である、請求項 6 記載の化合物。

【請求項 15】

R^1 および R^2 は共に場合により置換されたフェニルである、請求項 14 記載の化合物。

【請求項 16】

R^1 は 2,6-ジメチルフェニルであり、 R^2 は 2-フルオロフェニルであり、そして Y^1 はメチレンである、すなわち 4-(4-{[N-(2,6-ジメチルフェニル)カルバモイル]メチル}ピペラジニル)-3-ヒドロキシ-N-(2-フルオロフェニル)ブタンアミドである、請求項 15 記載の化合物。

【請求項 17】

Z は $-NR^{20}C(O)-$ であり、そして R^{20} は水素である、請求項 6 記載の化合物。

【請求項 18】

R^1 および R^2 は共に場合により置換されたフェニルである、請求項 17 記載の化合物。

【請求項 19】

10

20

30

40

50

R^1 は 2, 6 - ジメチルフェニルであり、 R^2 は 2 - フルオロフェニルであり、そして Y^1 はメチレンである、すなわち、N - (2, 6 - ジメチルフェニル) - 2 - (4 - {3 - [(2 - フルオロフェニル)カルボニルアミノ]} - 2 - ヒドロキシプロピル}ピペラジニル)アセトアミドである、請求項 18 記載の化合物。

【請求項 20】

治療学的に有効な量の請求項 1 記載の化合物を投与することによる、哺乳動物における糖尿病、外傷もしくはショックから生じる骨格筋肉の損傷、または循環器疾患から選ばれる疾患状態の処置方法。

【請求項 21】

循環器疾患は、心房不整脈、間欠性は行、心室性不整脈、プリンツメタル（異型）アンギナ、安定型アンギナ、不安定型アンギナ、うっ血性心不全、または心筋梗塞である、請求項 20 記載の方法。

【請求項 22】

疾患状態は糖尿病である、請求項 21 記載の方法。

【請求項 23】

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

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

優先権は、米国仮特許出願 60/437,860（2003年1月3日出願）（このものは、本明細書の一部を構成する）を主張する。

【0002】

（技術分野）

本発明は、新規なヘテロ環誘導体；並びに、様々な疾患状態、特に循環器疾患（例えば、心房不整脈、心室性不整脈、間欠性は行、プリンツメタル（異型）アンギナ、安定型および不安定型アンギナ、運動誘発性アンギナ、うっ血性心不全、虚血、再かん流損傷、糖尿病、および心筋梗塞）の処置におけるそれらの使用に関する。本発明はまた、それらの製造方法、および該化合物を含有する医薬組成物にも関する。

【0003】

（背景技術）

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

【0004】

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

【0005】

（発明の概要）

本発明の目的は、良好な治療学的な半減期を有する脂肪酸酸化インヒビターである、新規な置換ヘテロ環化合物を提供することである。従って、第 1 の態様において、本発明は式 I：

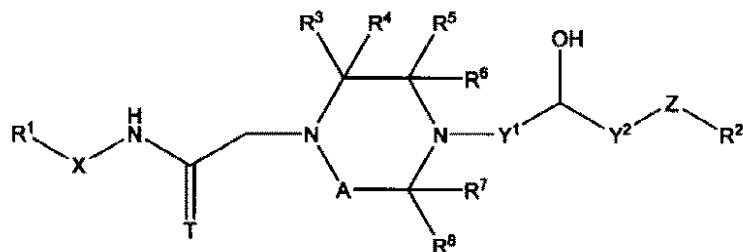
10

20

30

40

【化 1】



式 I

10

で示される化合物に関する。上記式中、

R^1 および R^2 は独立して、場合により置換されたアルキル、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、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り；

A は $-(CR^9R^{10})_m-$ であって、m は 1 または 2 であり；

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{10} は独立して、水素、場合により置換された低級アルキル、または $-C(O)R$ であって、ここで、R は、 $-OR^{11}$ または $-NR^{11}R^{12}$ であり、 R^{11} および R^{12} は水素または場合により置換された低級アルキルであるか；

R^3 と R^4 、 R^5 と R^6 、 R^7 と R^8 、 R^9 と R^{10} は、それらが結合している炭素と一緒に becoming カルボニルであるか；あるいは、

R^3 と R^7 、 R^3 と R^9 、 R^3 と R^{11} 、または R^5 と R^7 は一緒になって架橋基 $-(CR^{13}R^{14})_n-$ を形成し、ここで、n は 1、2 または 3 であり、そして R^{13} および R^{14} は独立して、水素または場合により置換された低級アルキルであり；

但し、

カルボニル基の最大数は 1 であり；

$-C(O)NR^{11}R^{12}$ 基の最大数は 1 であり；そして、

架橋基の最大数は 1 であって；

T は、酸素または硫黄であり；

X は、共有結合または $-(CR^{15}R^{16})_p-$ であって、ここで、 R^{15} および R^{16} は水素、場合により置換された低級アルキルまたは $-C(O)OR^{17}$ であり、p は 1、2 または 3 であり、そして R^{17} は水素、場合により置換された低級アルキルまたは場合により置換されたフェニルであり；

Y^1 および Y^2 は独立して $-(CR^{18}R^{19})_q-$ であって、ここで、q は 1、2 または 3 であり、そして R^{18} および R^{19} は独立して、水素、ヒドロキシまたは場合により置換された低級アルキルであり；

但し、

q が 1 である場合には、 R^{18} および R^{19} はヒドロキシではなく；

Z は、共有結合、 $-C(O)NR^{20}-$ または $-NR^{20}C(O)-$ であって、ここで、 R^{20} は水素または場合により置換された低級アルキルであるか；あるいは、

Y^2 および Z は一緒になって共有結合であり；

但し、

R^1 および R^2 が場合により置換されたフェニルであって、そして X が共有結合である場合には、Z は共有結合ではない。

【0006】

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

【0007】

本発明の第 3 の態様は、脂肪酸酸化インヒビターによる処置を受ける哺乳動物の疾患または病気の処置における、式 1 の化合物の使用方法に関する。該疾患としては例えば、外

50

傷が原因の損傷からの骨格筋の保護、間欠性は行、ショックおよび循環器疾患（例えば、心房不整脈、心室性不整脈、プリンツメタル（異型）アンギナ、安定型アンギナ、不安定型アンギナ、うっ血性心不全、糖尿病、および心筋梗塞を含む）を含むが、これらに限定されない。式 I の化合物はまた、移植において使用されるドナーの組織および臓器を保存するために使用することもできる。

【 0 0 0 8 】

本発明の第 4 の態様は、式 I の化合物の製造法に関する。

【 0 0 0 9 】

式 I の化合物のうち、1つの好ましいクラスは、A がメチレンである化合物を含み、特に R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 および R^8 が水素である化合物を含む。このクラス内の好ましい群は、 R^1 は場合により置換されたアリールであり、 R^2 は場合により置換されたアリールまたは場合により置換されたシクロアルキルであり、特に X は共有結合であり、T は酸素であり、そして Y^1 および Y^2 は共に低級アルキレンである化合物を含む。好ましいサブ群は、 Y^1 はメチレンまたはエチレンであり、 Y^2 はメチレンであり、そして Z は共有結合であり、特に R^1 は場合により置換されたフェニルであり、 R^2 は場合により置換されたシクロアルキルである、化合物を含む。別の好ましいサブ群は、 Y^1 はメチレンまたはエチレンであり、 Y^2 はメチレンであり、そして Z は $-C(O)NR^{20}$ - または $-NR^{20}C(O)-$ であり、特に R^{20} は水素であり、そして R^1 および R^2 は共に場合により置換されたフェニルである、化合物を含む。

10

【 0 0 1 0 】

別の態様において、本発明は、以下の化合物を含む：

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(4-{3-[(2-フルオロフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-ピペラジニル)アセトアミド；

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(4-{2-ヒドロキシ-3-[(4-メトキシフェニル)カルボニルアミノ]-プロピル}ピペラジニル)アセトアミド；

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(4-{2-ヒドロキシ-3-[(3,4,5-トリメトキシフェニル)-カルボニルアミノ]プロピル}ピペラジニル)アセトアミド；

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-{4-[3-ヒドロキシ-4-(2-メトキシフェニル)ブチル]ピペラジニル}アセトアミド；

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-{4-[3-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]ピペラジン-1-イル}アセトアミド；

30

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-{4-[3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロピル]ピペラジン-1-イル}アセトアミド；

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-[4-(4-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)ピペラジン-1-イル]アセトアミド；

2-{4-[4-(4-tert-ブチルフェニル)-4-ヒドロキシブチル]ピペラジン-1-イル}-N-(2,6-ジメチルフェニル)アセトアミド；

2-{4-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシブチル]ピペラジン-1-イル}-N-(2,6-ジメチルフェニル)アセトアミド；

2-(4-{3-[(2-フルオロフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ピペラジニル)-N-[3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド；

40

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-[4-(3-シクロヘキシル-2-ヒドロキシプロピル)ピペラジニル]アセトアミド；

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(4-{3-[(4-メトキシフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ピペラジニル)アセトアミド；

N-[(2,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-(4-{3-[(2-フルオロフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ピペラジニル)アセトアミド；

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-[4-(4-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)ピペラジニル]アセトアミド；

N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(4-{3-[(2-フルオロフェニル)カル

50

- ボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ピペラジニル)アセトアミド ;
- 2-(4-{4-[4-(tert-ブチル)フェニル]-4-ヒドロキシブチル}ピペラジニル)-N-(2,6-ジメチルフェニル)アセトアミド ;
- N-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(4-{3-[(2-フルオロフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-ピペラジニル)アセトアミド ;
- N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-{4-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシブチル]ピペラジニル}アセトアミド ;
- N-(3,5-ジクロロフェニル)-2-(4-{3-[(2-フルオロフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ピペラジニル)アセトアミド ;
- N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-{4-[3-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]ピペラジニル}アセトアミド ; 10
- 2-(4-{3-[(2-フルオロフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ピペラジニル)-N-[5-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド ;
- N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-{4-[3-ヒドロキシ-4-(2-メトキシフェニル)ブチル]ピペラジニル}アセトアミド ;
- 2-(4-{3-[(2-フルオロフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ピペラジニル)-N-ナフチルアセトアミド ;
- N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-{4-[3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロピル]ピペラジニル}アセトアミド ;
- 2-(4-{3-[(2-フルオロフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ピペラジニル)-N-インダン-5-イルアセトアミド ; 20
- N-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロピル]ピペラジニル}-アセトアミド ;
- N-(2-クロロ-4-メチルフェニル)-2-(4-{3-[(2-フルオロフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ピペラジニル)アセトアミド ;
- 4-(4-{[N-(2,6-ジメチルフェニル)カルバモイル]メチル}ピペラジニル)-3-ヒドロキシ-N-(2-フルオロフェニル)ブタンアミド ;
- 4-(4-{[N-(2,6-ジメチルフェニル)カルバモイル]メチル}-ピペラジニル)-3-ヒドロキシ-N-(4-メトキシフェニル)ブタンアミド ;
- N-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロピル]ピペラジニル}-アセトアミド ; 30
- N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(4-{3-[(3,4,5-トリメトキシフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ピペラジニル)アセトアミド ;
- N-[(2,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-ピペラジニル}アセトアミド ;
- 2-(4-{3-[(2-フルオロフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ピペラジニル)-N-ベンジルアセトアミド ;
- N-(1H-インダゾール-5-イル)-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロピル]ピペラジニル}アセトアミド ;
- N-シクロヘキシル-2-(4-{3-[(2-フルオロフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-ピペラジニル)アセトアミド ; 40
- N-ベンゾチアゾール-2-イル-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロピル]ピペラジニル}アセトアミド ;
- 2-(4-{3-[(2-フルオロフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ピペラジニル)-N-フェニルアセトアミド ;
- 2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロピル]ピペラジニル}-N-ベンジルアセトアミド ;
- 2-(4-{3-[(2-フルオロフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ピペラジニル)-N-(3,4,5-トリクロロフェニル)アセトアミド ;
- N-シクロヘキシル-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロピル]ピペラジニル}アセトアミド ; 50

ル}アセトアミド；

2-(4-{3-[(2-フルオロフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ピペラジニル)-N-(2-フェニルエチル)アセトアミド；

N-シクロペンチル-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロピル]ピペラジニル}アセトアミド；

N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-2-(4-{3-[(2-フルオロフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ピペラジニル)アセトアミド；

N-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-[4-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ピペラジニル]アセトアミド；

2-(4-{3-[(2-フルオロフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ピペラジニル)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド； 10

N-[(2,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-[4-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ピペラジニル]アセトアミド；

4-[4-({N-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]カルバモイル}メチル)ピペラジニル]-N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタンアミド；

N-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[4-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ピペラジニル]アセトアミド；

4-[4-({N-[(2,4-ジクロロフェニル)メチル]カルバモイル}メチル)ピペラジニル]-N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタンアミド；

N-(1H-インダゾール-5-イル)-2-[4-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ピペラジニル]アセトアミド； 20

4-(4-{[N-(3,5-ジクロロフェニル)カルバモイル]メチル}ピペラジニル)-N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタンアミド；

N-ベンゾチアゾール-2-イル-2-[4-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ピペラジニル]アセトアミド；

4-(4-{[N-(3,4-ジクロロフェニル)カルバモイル]メチル}ピペラジニル)-N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタンアミド；

2-[4-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ピペラジニル]-N-ベンジルアセトアミド；

4-(4-{[N-(4-クロロ-2-メトキシ-5-メチルフェニル)カルバモイル]メチル}ピペラジニル)-N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタンアミド； 30

N-シクロヘキシル-2-[4-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ピペラジニル]アセトアミド；

N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-[4-({N-[3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-メチル)ピペラジニル]ブタンアミド；

N-シクロペンチル-2-[4-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ピペラジニル]アセトアミド；

N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-{4-[(N-ナフチルカルバモイル)メチル]ピペラジニル}ブタンアミド；

2-[4-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ピペラジニル]-N-(2-フェニルエチル)アセトアミド； 40

N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-{4-[(N-インダン-5-イルカルバモイル)メチル]ピペラジニル}ブタンアミド；

N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-2-[4-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ピペラジニル]アセトアミド；

4-(4-{[N-(2-クロロ-4-メチルフェニル)カルバモイル]メチル}ピペラジニル)-N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタンアミド；

2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロピル]ピペラジニル}-N-(2-フェニルエチル)アセトアミド；

4-(4-{[N-(2,6-ジメチルフェニル)カルバモイル]メチル}ピペラジニル)-N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタンアミド； 50

N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-ピペラジニル}アセトアミド；

N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(4-{[N-ベンジルカルバモイル]メチル}ピペラジニル)ブタンアミド；

N-ベンゾチアゾール-2-イル-2-{4-[2-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]ピペラジニル}アセトアミド；

N-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-{4-[2-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]ピペラジニル}アセトアミド；

4-{4-[(N-シクロヘキシルカルバモイル)メチル]ピペラジニル}-N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタンアミド；

N-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-{4-[2-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]-ピペラジニル}アセトアミド；

4-{4-[(N-シクロペンチルカルバモイル)メチル]ピペラジニル}-N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタンアミド；

N-[(2,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-{4-[2-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]-ピペラジニル}アセトアミド；

N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-{4-[(N-フェニルカルバモイル)メチル]ピペラジニル}ブタンアミド；

N-(1H-インダゾール-5-イル)-2-{4-[2-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]ピペラジニル}アセトアミド；

N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(4-{[N-(3,4,5-トリクロロフェニル)カルバモイル]メチル}-ピペラジニル)ブタンアミド；

N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(4-{[N-(2-フェニルエチル)カルバモイル]メチル}-ピペラジニル)ブタンアミド；

2-{4-[2-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]ピペラジニル}-N-ベンジルアセトアミド；

4-[4-({N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルバモイル}メチル)ピペラジニル]-N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタンアミド；

N-シクロヘキシル-2-{4-[2-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]ピペラジニル}アセトアミド；

N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-[4-({N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}メチル)-ピペラジニル]ブタンアミド；

N-シクロペンチル-2-{4-[2-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]ピペラジニル}アセトアミド；

4-[4-({N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}メチル)ピペラジニル]-N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタンアミド；

N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-2-{4-[2-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]-ピペラジニル}アセトアミド；

N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-{4-[(N-(1H-インダゾール-5-イル)カルバモイル)メチル]-ピペラジニル}ブタンアミド；

2-{4-[2-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]ピペラジニル}-N-(2-フェニルエチル)アセトアミド；

N-(4-クロロ-2-メトキシ-5-メチルフェニル)-2-(4-{3-[(2-フルオロフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ピペラジニル)アセトアミド；

2-{4-[2-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]ピペラジニル}-N-{2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}アセトアミド；

N-シクロペンチル-2-(4-{3-[(2-フルオロフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ピペラジニル)-アセトアミド；

2-(4-{3-[(2,4-ジフルオロフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ピペラジニル)-N-(2,6-ジメチルフェニル)アセトアミド；

10

20

30

40

50

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(4-{2-ヒドロキシ-3-[(3,4,5-トリメトキシフェニル)カルボニルアミノ]-プロピル}ピペラジニル)アセトアミド；

2-{4-[3-(ベンゾチアゾール-5-イルカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル]ピペラジニル}-N-(2,6-ジメチルフェニル)アセトアミド；

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(4-{2-ヒドロキシ-3-[(4-メトキシフェニル)カルボニルアミノ]プロピル}-ピペラジニル)アセトアミド；

N-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-{3-[(2-フルオロフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ピペラジニル)アセトアミド；

4-(4-{[N-(2,6-ジメチルフェニル)カルバモイル]メチル}ピペラジニル)-N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタンアミド；

N-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-(4-{3-[(2-フルオロフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ピペラジニル)アセトアミド；

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(4-{3-[(4-フルオロフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ピペラジニル)アセトアミド；

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(4-{2-ヒドロキシ-3-[(2-ヒドロキシフェニル)カルボニルアミノ]プロピル}-ピペラジニル)アセトアミド；および、

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(4-{2-ヒドロキシ-3-[(2-メトキシフェニル)カルボニルアミノ]プロピル}-ピペラジニル)アセトアミド。

【0011】

(定義および一般的なパラメータ)

本明細書中で使用する、以下の用語および語句は、特に断って使用する文脈の場合を除いて、通常以下に記載する意味を有すると意図する。

【0012】

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

【0013】

用語「置換(された)アルキル」とは、以下のものを意味する：

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

2) 1～10個の原子によって中断される上で定義するアルキル基(ここで、該原子は独立して、酸素、硫黄、または-NR_a-から独立して選ばれ、R_aは水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロサイクリルから選ばれる；全ての置換基は場合により更に、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、または-S(O)_nR(ここで、Rはアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてnは0、1または2

10

20

30

40

50

である)によって置換され得る);または、

3)上で定義する1~5個の置換基を有し且つ上で定義する1~10個の原子によって中断されてもいる、上で定義するアルキル基。

【0014】

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

【0015】

用語「置換(された)低級アルキル」とは、置換アルキルについて定義する置換基の1~5個(1~3個の置換基が好ましい)を有する上で定義する低級アルキル基;置換アルキルについて定義する1~5個の原子によって中断される上で定義する低級アルキル基;または、上で定義する1~5個の置換基を有し且つ上で定義する1~5個の原子によって中断されてもいる上で定義する低級アルキル基を意味する。

【0016】

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

【0017】

用語「低級アルキレン」とは、好ましくは1~6個の炭素原子を有する分枝または非分枝の飽和炭化水素鎖の二価の基を意味する。

【0018】

用語「置換(された)アルキレン」とは、以下のものを意味する:

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

(2)1~20個の原子によって中断される上で定義するアルキレン基(該原子は独立して、酸素、硫黄、または-NR_a- (ここで、R_aは、水素、場合により置換されたアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、または基(これは、カルボニル、カルボキシエステル、カルボキシアミド、またはスルホニルから選ばれる)から選ばれる)から独立して選ばれる);または

(3)上で定義する1~5個の置換基を有し且つ上で定義する1~20個の原子によって中断されてもいる上で定義するアルキレン基(ここで、置換アルキレン基としては例えば、クロロメチレン(-CH(Cl)-)、アミノエチレン(-CN(NH₂)CH₂-)、メチルアミノエチレン(-CH(NHMe)CH₂-)、2-カルボキシプロピレン異性体(-CH₂CH(CO₂H)CH₂-)、エトキシエチル(-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-)、エチルメチルアミノエチル(-CH₂CH₂N(CH₃)CH₂CH₂-)、1-

10

20

30

40

50

エトキシ - 2 - (2 - エトキシ - エトキシ) エタン (- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O} - \text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{OCH}_2\text{CH}_2 - \text{OCH}_2\text{CH}_2$) など を 挙 げ ら れ る) 。

【 0 0 1 9 】

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

【 0 0 2 0 】

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

【 0 0 2 1 】

用語「アルキルチオ」とは、基 $\text{R} - \text{S} -$ を意味し、ここで R はアルコキシについて定義する通りである。

【 0 0 2 2 】

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

【 0 0 2 3 】

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

【 0 0 2 4 】

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

【 0 0 2 5 】

10

20

30

40

50

用語「アルキニル」とは、好ましくは2～20個の炭素原子、より好ましくは2～10個の炭素原子、一層より好ましくは2～6個の炭素原子を有し、且つ少なくとも1個、好ましくは1～6個のアセチレン（三重結合）不飽和の部位を有する、不飽和炭化水素の一価の基を意味する。好ましいアルキニル基は、エチニル（ $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ）、プロパルギル（または、プロピニル、 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ ）などを含む。アルキニルが窒素と結合する場合には、該三重結合は該窒素のアルファ位であり得ない。

【0026】

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

10

20

【0027】

用語「アミノカルボニル」とは、基 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ を意味し、ここで各Rは独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロサイクリルであるか、あるいは両方のR基が一緒になってヘテロ環基（例えば、モルホリノ）を形成する。該定義によって特に制限されない限り、全ての置換基は場合により更に1～3個の置換基によって置換され得て、ここで該置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換アミノ、シアノ、または $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ （ここで、Rは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてnは0、1または2である）から選ばれる。

30

【0028】

用語「エステル」または「カルボキシエステル」とは、基 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ を意味し、ここでRは、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロサイクリルであって、これらは場合により更に、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換アミノ、シアノ、または $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}_a$ によって置換され得て、ここで R_a は、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであって、そしてnは、0、1、または2である。

【0029】

用語「アシルアミノ」とは、基 $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}$ を意味し、ここで各Rは独立して、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロサイクリルである。全ての置換基は場合により更に、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換アミノ、シアノ、または $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ （ここで、Rはアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてnは0、1または2である）によって置換され得る。

40

【0030】

用語「アシルオキシ」とは、基 $-\text{O}(\text{O})\text{C}-$ アルキル、 $-\text{O}(\text{O})\text{C}-$ シクロアルキル、 $-\text{O}(\text{O})\text{C}-$ アリール、 $-\text{O}(\text{O})\text{C}-$ ヘテロアリール、および $-\text{O}(\text{O})\text{C}-$ ヘテロサイクリルを意味する。該定義によって特に制限されない限り、全ての置換基は場合により更に1～3個の置換基によって置換され得て、ここで該置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、ア

50

ミノ、置換アミノ、シアノ、または $-S(O)_n R$ (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って、n は 0、1 または 2 である) から選ばれる。

【0031】

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

【0032】

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

【0033】

用語「アリールオキシ」とは、基アリール-O-を意味し、ここで該アリール基は上で定義する通りであり、そしてこのものは場合により置換されたアリール基 (これは、上でも定義する) を含む。用語「アリールチオ」とは、基 R-S-を意味し、ここで R はアリールについて定義する通りである。

【0034】

用語「アミノ」とは、基 $-NH_2$ を意味する。

【0035】

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

【0036】

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

【0037】

10

20

30

40

50

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

【0038】

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

【0039】

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

【0040】

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

【0041】

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

【0042】

ヘテロアリール置換基についての定義によって特に制限されない限り、該ヘテロアリール基は場合により 1 ~ 5 個の置換基（1 ~ 3 個の置換基が好ましい）で置換され得て、ここで該置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル（アルキルエステル）、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、アラルキル、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロサイクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO₂-アルキル、-SO₂-アリール、および-SO₂-ヘテロアリールからなる群から選ばれる。該定義によって特に制限されない限り、全ての置換基は場合により更に 1 ~ 3 個の置換基によって置換され得て、ここで該置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、または-S(O)_nR（ここで、R はアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そして n は 0、1 または 2 である）から選ばれる。該ヘテロアリー

ル基は、単環（例えば、ピリジルまたはフリル）または多縮合環（例えば、インドリジニル、ベンゾチアゾール、またはベンゾチエニル）を有し得る。窒素ヘテロ環およびヘテロアリアルとしては例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリンなど、並びに N - アルコキシ - 窒素含有のヘテロアリアル化合物を含むが、これらに限定されない。

【0043】

用語「ヘテロアリアルオキシ」とは、基ヘテロアリアル - O - を意味する。

10

【0044】

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

【0045】

ヘテロ環の置換基の定義について特に制限されない限り、該ヘテロ環基は場合により 1 ~ 5 個の置換基（1 ~ 3 個の置換基が好ましい）で置換され得て、ここで該置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリアルチオ、ヘテロアリアルチオ、ヘテロサイクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリアル、アリアルオキシ、ヘテロアリアル、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリアルオキシ、ヘテロサイクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、- SO - アルキル、- SO - アリアル、- SO - ヘテロアリアル、- SO₂ - アルキル、- SO₂ - アリアル、または - SO₂ - ヘテロアリアルから選ばれる。該定義によって特に制限されない限り、全ての置換基は場合により更に 1 ~ 3 個の置換基によって置換され得て、ここで該置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、または - S(O)_nR（ここで、R はアルキル、アリアルまたはヘテロアリアルであり、そして n は 0、1 または 2 である）から選ばれる。ヘテロ環基は、単環または多縮合環を有し得る。好ましいヘテロ環としては、テトラヒドロフラニル、モルホリノ、ピペリジニルなどを含む。

20

30

【0046】

用語「チオール」とは、基 - SH を意味する。

【0047】

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

【0048】

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

40

【0049】

用語「スルホキシド」とは、基 - S(O)R を意味し、ここで、R はアルキル、アリアルまたはヘテロアリアルである。「置換（された）スルホキシド」とは、基 - S(O)R を意味し、ここで、R は置換アルキル、置換アリアル、または置換ヘテロアリアル（これらは、本明細書中に定義する）である。

【0050】

用語「スルホン」とは、基 - S(O)₂R を意味し、ここで、R はアルキル、アリアル、またはヘテロアリアルである。「置換（された）スルホン」とは、基 - S(O)₂R を意味

50

し、ここで、Rは置換アルキル、置換アリール、または置換ヘテロアリール（これらは、本明細書中に定義する）である。

【0051】

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

【0052】

用語「カルボキシ」とは、基 - C(O) - OHを意味する。

【0053】

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

10

【0054】

用語「式Iの化合物」とは、開示する本発明の化合物、並びに該化合物の医薬的に許容し得る塩、医薬的に許容し得るエステル、およびプロドラッグを包含すると意図する。加えて、本発明の化合物は1つ以上の不斉中心を有し得て、そしてこのものはラセミ混合物としてまたは個々のエナンチオマーもしくはジアステレオマーとして得ることができる。式Iのいずれかの示す化合物に存在する立体異性体の数は、存在する不斉中心の数に依存する（nが不斉中心の数である場合には、 2^n 個の立体異性体があり得る）。個々の立体異性体は、合成のある適当な段階での中間体のラセミもしくは非ラセミの混合物を分割することによって、または通常の方法による式Iの化合物の分割によって、得ることができる。個々の立体異性体（このものは、個々のエナンチオマーおよびジアステレオ異性体を含む）並びに立体異性体のラセミおよび非ラセミの混合物は、本発明の範囲内に包含され、それらの全ては特に断らなければ、本明細書の構造によって示されると意図する。

20

【0055】

「異性体」とは、同じ分子式を有する異なる化合物を意味する。

【0056】

「立体異性体」とは、原子が空間中に配置される様式のみが異なる異性体を意味する。

【0057】

「エナンチオマー」とは、互いに重ね合わせることができない鏡像体である立体異性体の対を意味する。エナンチオマー対の1:1混合物は、「ラセミ」混合物である。用語「(±)」を用いて適宜、ラセミ混合物を示す。

30

【0058】

「ジアステレオ異性体」とは、少なくとも2個の不斉原子を有するが、しかし互いに鏡像ではない立体異性体を意味する。

【0059】

該絶対的な立体化学は、カーン・インゴールド・プレログ(Cahn-Ingold-Prelog) R - Sシステムに従って明記する。該化合物が純粋なエナンチオマーである場合には、各々のキラル炭素上の立体化学はRまたはSのいずれかによって明記される。絶対配置が分かっていない分割された化合物は、それらがナトリウムD線の波長での偏光面を回転する方向（右旋性または左旋性）に従って、(+)または(-)と示す。

40

【0060】

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

【0061】

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

50

【0062】

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

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

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

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

【0063】

多くの場合に、本発明の化合物は、アミノ基および/またはカルボキシ基またはそれらに類似する基の存在によって、酸および/または塩基の塩を形成することができる。用語「医薬的に許容し得る塩」とは、式Iの化合物の生物学的な有効性および性質を保持し、そして生物学的にまたはそれ以外に望ましくない塩を意味する。医薬的に許容し得る塩基付加塩は、無機および有機の塩基から製造することができる。無機塩基から誘導される塩は例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウムおよびマグネシウム塩を含む。有機塩基から誘導される塩は例えば、第1級、第2級および第3級のアミン（例えば、アルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、置換アルキルアミン、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、ヘテロ環状アミン、ジヘテロ環状アミン、トリヘテロ環状アミン、混合型ジ-およびトリ-アミン（ここで、該アミン上の少なくとも2つの置換基は異なり、そしてこのものはアルキル、置換アルキル、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、ヘテロ環などからなる群から選ばれる））の塩を含むが、これらに限定されない。該2または3個の置換基がアミノ窒素と一緒になってヘテロ環基またはヘテロアリール基を形成するアミンをも含む。

【0064】

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

【0065】

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

【0066】

本明細書で使用する「医薬的に許容し得る担体」とは、いずれかのおよび全ての溶媒、

10

20

30

40

50

分散媒質、コーティング剤、抗菌剤、抗真菌剤、等張剤、および吸収遅延剤などを含む。医薬的に活性な物質のためのそれらの媒質および剤の使用は、当該分野においてよく知られる。いずれかの通常の媒質または剤が活性成分と不適合である場合を除いて、治療学的な組成物中でのその使用が企図される。補助的な活性成分もまた、該組成物中に含有することができる。

【0067】

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

10

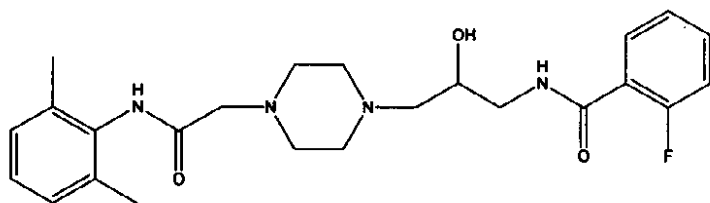
【0068】

(命名法)

本発明の化合物の命名および番号付けを、式Iの代表的な化合物(式中、 R^1 は2,6-ジメチルフェニルであり、 R^2 は2-フルオロフェニルであり、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は水素であり、Aはメチレンであり、Tは酸素であり、Xは共有結合であり、 Y^1 および Y^2 は共にメチレンであり、そしてZは-NHC(CO)-である)を用いて例示する。

20

【化2】



30

は、N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(4-{3-[(2-フルオロフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-ピペラジニル)アセトアミドと命名する。

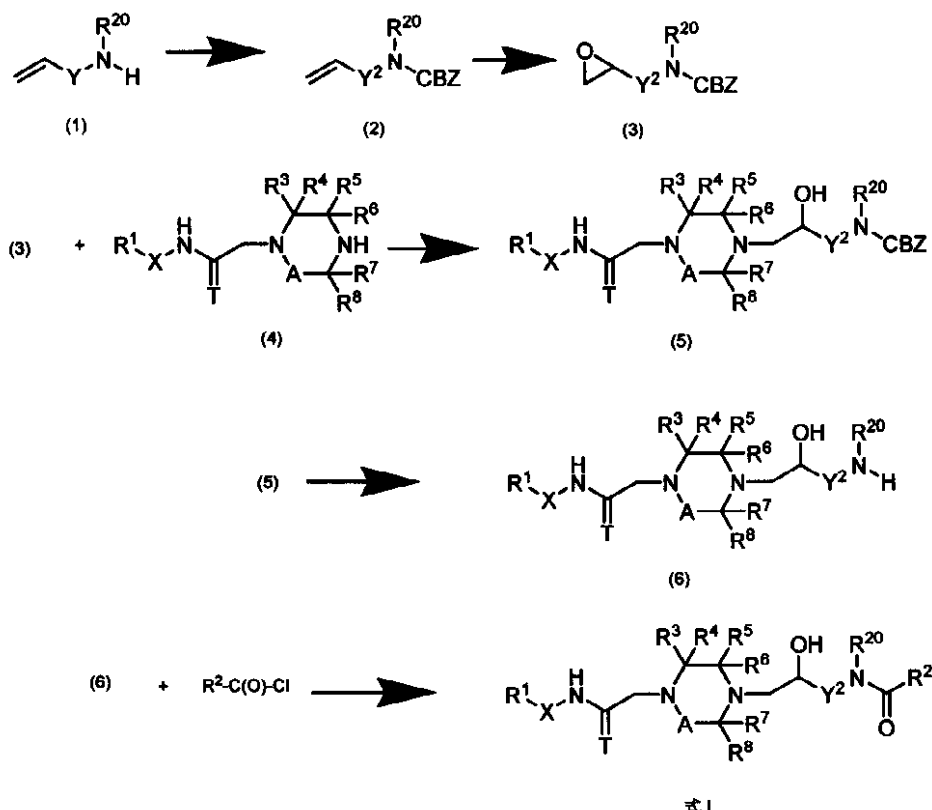
【0069】

(式Iの化合物の製造)

Y^1 はメチレンであり、そしてZは-NR²(CO)-である式Iの化合物の1製造法を、反応式Iに示す。

【化 3】

反応式 I



10

20

式 I

【 0 0 7 0 】

工程 1 - 式 (2) の化合物の製造

式 (2) の化合物は通常、式 (1) の化合物 (例えばアリルアミン) をベンジルククロホルメートと反応させることによって製造する。通常、該反応は不活性溶媒 (例えば、ジクロロメタン) および第 3 級有機塩基 (例えば、トリエチルアミン) または無機塩基 (例

30

【 0 0 7 1 】

工程 2 - 式 (3) の化合物の製造

式 (3) の化合物は、(2) の末端二重結合をエポキシ化することができる剤 (例えば、*m*-クロロ過安息香酸) と反応させることによって (2) から製造する。通常、該反応は、不活性溶媒 (例えば、ジクロロメタン) 中、最初に 0 で、続いておよそ室温で 1 2 ~ 2 4 時間反応させることによって行なう。該反応が実質的に完結後に、式 (3) の生成物を、通常の方法 (例えば、該溶媒を減圧下で除去し、続いて該残渣のシリカゲルクロマトグラフィーによる) によって単離しそして精製する。

40

【 0 0 7 2 】

工程 3 - 式 (5) の化合物の製造

式 (5) の化合物は、エポキシド (3) を式 (4) の化合物と反応させることによって製造する。通常、該反応は、プロトン性溶媒 (例えば、エタノール) 中、第 3 級有機塩基 (例えば、トリエチルアミン) または無機塩基 (例えば、炭酸カリウム) の存在下、温度が約 5 0 ~ 1 2 0 で (還流温度が好ましい) 行なう。該反応が実質的に完結後に、式 (5) の生成物を、通常の方法 (例えば、該溶媒を減圧下で除去し、続いて該残渣のシリカ

50

ゲルクロマトグラフィーによる)によって単離しそして精製する。

【0073】

工程4 - 式(6)の化合物の製造

式(5)の化合物を、適当な剤を用いて(例えば、触媒(例えば、パラジウム - 炭素)の存在下での水素添加によって)脱保護する。通常、該反応は、プロトン性溶媒中、室温で行なう。該反応は実質的に完結後に、式(6)の生成物を通常の方法(例えば、該溶媒を減圧下で除去し、続いて該残渣のシリカゲルクロマトグラフィーによる)によって単離しそして精製する。

【0074】

工程5 - 式Iの化合物の製造

式(6)の化合物を、式 $R^2C(O)Hal$ (式中、 Hal はハロゲンである)(例えば、 $R^2C(O)Cl$)の酸クロリドと反応する。通常、該反応は不活性溶媒(例えば、ジクロロメタン)中、第3級有機塩基(例えば、トリエチルアミン)または無機塩基(例えば、炭酸カリウム)の存在下、温度が約50~120(還流温度は好ましい)で行なう。該反応が実質的に完結後に、式Iの生成物を通常の方法(例えば、該溶媒を減圧下で除去し、続いてプレパラティブ薄相クロマトグラフィーによる)によって単離しそして精製する。

【0075】

出発物質

式(1)、(2)、(3)および(4)の化合物は商業的に入手可能であるか、または当該分野の当業者にとって知られる通常の方法によって製造することができる。例えば、式(4)の化合物(式中、 R^3 および R^7 は一緒になって架橋メチレン基である)の前駆体、すなわち、

【化4】



は、商業的に入手可能な[(1S,4S)-(+)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン]であるか、またはJ. Org. Chem., 1990, 55, 1684-7中に開示されている方法によって製造することができる。同様に、式(4)の化合物(式中、 R^3 および R^7 は一緒になって架橋メチレン基である)の前駆体、および式(4)の化合物(式中、 R^3 および R^9 は一緒になって架橋メチレン基である)の前駆体は、J. Med. Chem., 1974, 17, 481-7中に知られる公開された方法によって製造することができる。

【0076】

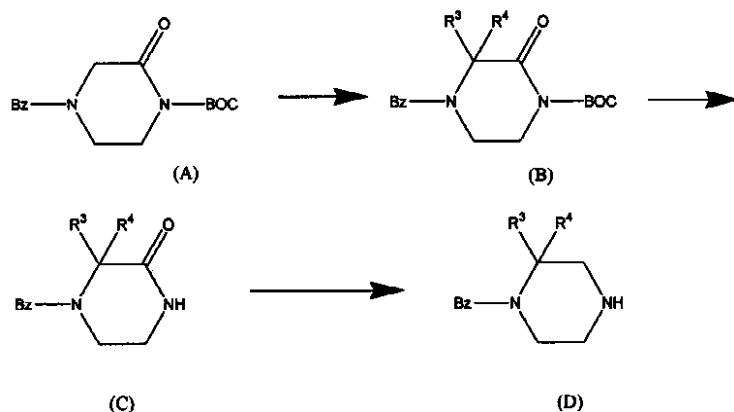
別法として、式(4)の中間体(式中、 A は CH_2 基である)に対する前駆体は、以下の反応式1Aに示す通りに製造することができる。

10

20

30

【化5】

反応式 1A

10

式中、Bz はベンジルであり、BOC はベンジルオキシカルボニルである。

【0077】

化合物 (A) を、塩基として $t\text{-BuLi}$ を用いて式 $R^3\text{Hal}$ のアルキルハライドによりアルキル化することにより、式 (B) (式中、 R^3 はアルキルであり、そして R^4 は水素である) の化合物を得る。式 $R^4\text{Hal}$ の第2のアルキルハライドと反応させることにより、 R^3 および R^4 は共にアルキルである式 B の化合物を得る。該反応は、Pohlman らによる (J. Org. Chem., 1997, 62, 1016-1022) 中により詳細に記載されている。

20

【0078】

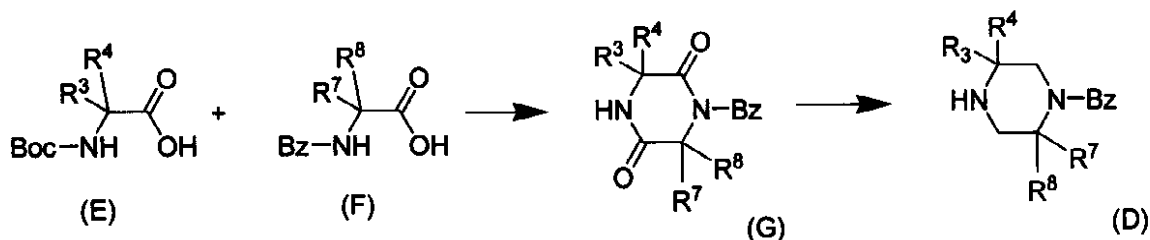
トリフルオロ酢酸を用いて (B) の BOC 脱保護により、式 (C) の化合物を得る。例えば、ジボランを用いる (C) の還元により、式 (D) の化合物を得る。この還元反応は、Jacobson らによる J. Med. Chem., 1999, 42, 1123-1144 中により詳細に記載されている。式 (D) のキラル化合物はまた、同様な方法に従って製造することができる。

【0079】

前駆体 (D) はまた、以下の反応式 1B において概説する通り、D または L のアミノ酸の標準的なカップリング (例えば、EDC または PyBrop)、および標準的な脱保護によって製造することもできる (Cledera, P. らによる Tetrahedron, 1998, 頁 12349-12360 頁; および、Smith, R. A. らによる Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 頁 2369-2374 中に記載する)。

30

【化6】

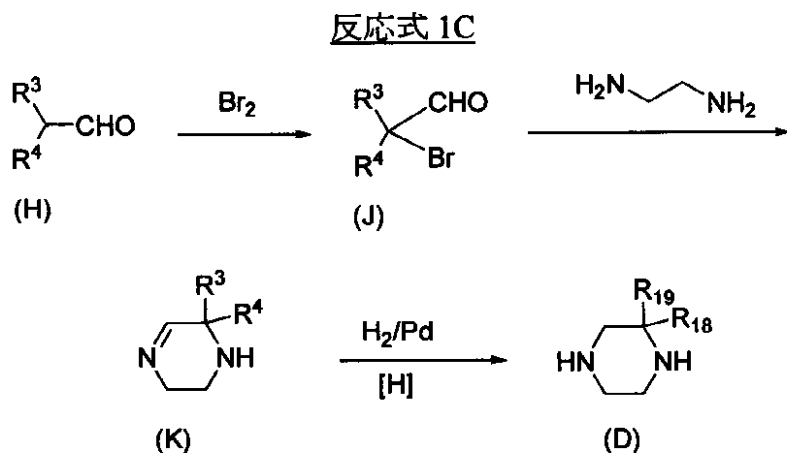
反応式 1B

40

【0080】

ジボランを用いるジケトピペラジン (G) の通常還元により、前駆体 (D) の N-ベンジル保護体を得る。前駆体 (D) はまた、以下の反応式 1C 中に示す通り製造することができる。

【化 7】



10

【0081】

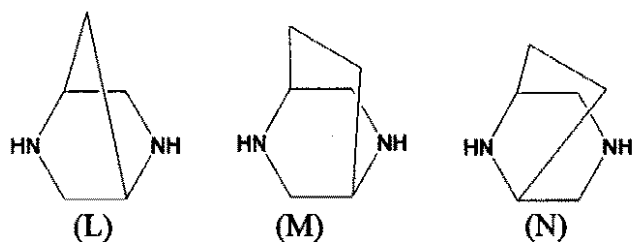
式 (H) のアルデヒドの臭素化により、式 (J) の化合物を得て、このものをエチレンジアミンと反応させて、式 (K) の化合物を得る。(K) の触媒的な水素添加により、式 (D) の化合物を得る。該反応は、Bogeso, K. P.らによる J. Med. Chem. 1995, 38, 頁 4380 - 4392 中により詳細に記載されている。式 (J) のアルデヒドは商業的に入手可能でありまたは当該分野においてよく知られている方法によって製造することができる。

20

【0082】

前駆体 (D) はまた、ピペラジン (1S, 4S) - (+) - 2, 5 - ジアザピシクロ [2.2.1]ヘプタン、3, 8 - ジアザピシクロ [3.2.1]オクタン、および 2, 5 - ジアザピシクロ [2.2.2]オクタンの二環式同族体をも含む。

【化 8】



30

【0083】

商業的に入手可能な二環式アナログは、(1S, 4S) - (+) - 2, 5 - ジアザピシクロ [2.2.1]ヘプタン (L) を含む。化合物 (M) および (N)、並びに (L) の (1R, 4R) 異性体は、公開されている方法 ((M) および (N) については、Sturm, P. A.らによる J. Med. Chem. 1974, 17, 481-487; 83 については、Barish, T. F. および Fox, D. E. による J. Org. Chem., 1990, 55, 1684-1687 を参照) によって製造することができる。

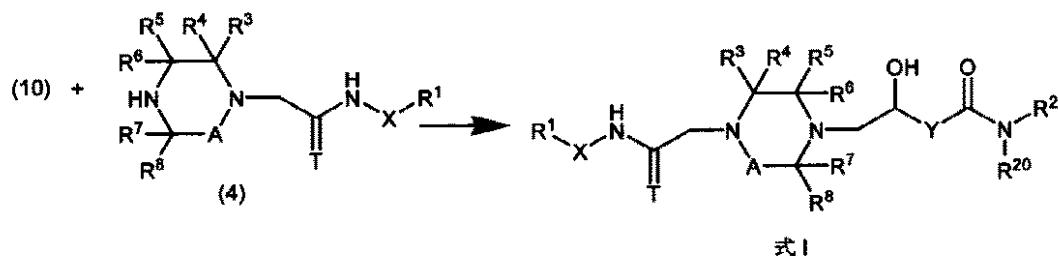
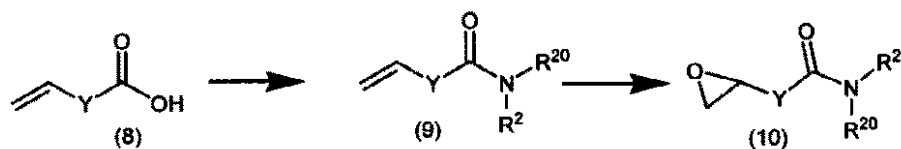
40

【0084】

Y^1 はメチレンであり、そして Z は $-(\text{CO})\text{NR}^{20}-$ である式 I の化合物の製造法は、反応式 II 中に示す。

【化 9】

反応式 II



10

【0085】

工程 1 - 式 (9) の化合物の製造

式 (9) の化合物は通常、式 (8) の化合物 (例えば、ブテノン酸) を式 $\text{HN}(\text{R}^2)(\text{R}^{20})$ (式中、 R^2 および R^{20} は上で定義する通りである) (例えば、4 - メトキシアニリンまたは 2 - フルオロアニリン) のアミンと反応させることによって製造する。通常、該反応は、不活性溶媒 (例えば、ジクロロメタン) 中、アミド結合の形成を促進することができる剤 (例えば、 N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)) の存在下、室温で約 8 ~ 48 時間 (約 18 時間が好ましい) 行なう。該反応が実質的に完結後に、式 (9) の生成物を、通常の方法 (例えば、ろ過し、該溶媒を減圧下で除去し、続いて該残渣のシリカゲルクロマトグラフィーによる) によって単離する。

20

【0086】

工程 2 - 式 (10) の化合物の製造

式 (9) の化合物を、該末端二重結合をエポキシ化することができる剤 (例えば、 m - クロロ過安息香酸) と反応させる。通常、該反応は、不活性溶媒 (例えば、ジクロロメタン) 中、最初は約 0 ° で、続いておよそ室温で 12 ~ 24 時間反応させることによって行なう。該反応が実質的に完結後に、式 (3) の生成物を通常の方法 (例えば、該溶媒を減圧下で除去し、続いて該残渣のシリカゲルクロマトグラフィーによる) によって単離する。

30

【0087】

工程 3 - 式 I の化合物の製造

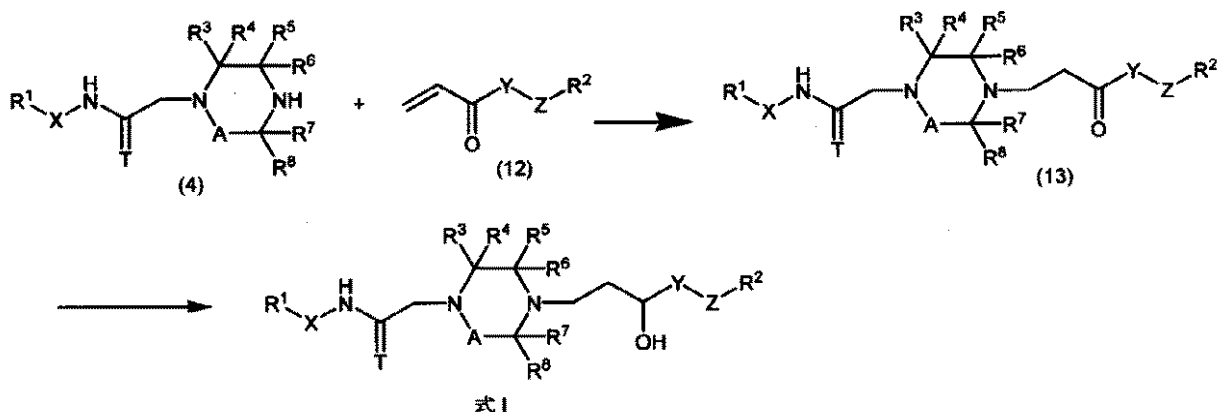
次いで、式 (10) のエポキシドを、式 (4) の化合物と反応する。通常、該反応は、プロトン性溶媒 (例えば、エタノール) 中、第 3 級有機塩基 (例えば、トリエチルアミン) または無機塩基 (例えば、炭酸カリウム) の存在下、温度が約 50 ~ 120 ° で (約 80 ° が好ましい) で行なう。該反応が実質的に完結後に、式 I の生成物を、通常の方法 (例えば、該溶媒を減圧下で除去し、続いて該残渣のシリカゲルクロマトグラフィーによる) によって単離する。

40

【0088】

X^1 がエチレンである式 I の化合物の製造法を、反応式 III に示す。

【化 1 0】

反応式 III

10

【0089】

工程 1 - 式 (13) の化合物の製造

式 (13) の化合物は、式 (4) の化合物を式 (12) の化合物 (例えば、4 - (2 - メトキシフェニル) - 1 - ブテン - 3 - オン) と反応させることによって、通常製造する。通常、該反応は、プロトン性溶媒 (例えば、エタノール) 中、温度が約 50 ~ 120 で (約 80 が好ましい) 約 8 ~ 48 時間 (約 18 時間が好ましい) 行なう。該反応が実質的に完結後に、式 (13) の化合物を、通常の方法 (例えば、該溶媒を減圧下で除去し、続いて該残渣のシリカゲルクロマトグラフィーによる) によって単離する。

20

【0090】

工程 2 - 式 I の化合物の製造

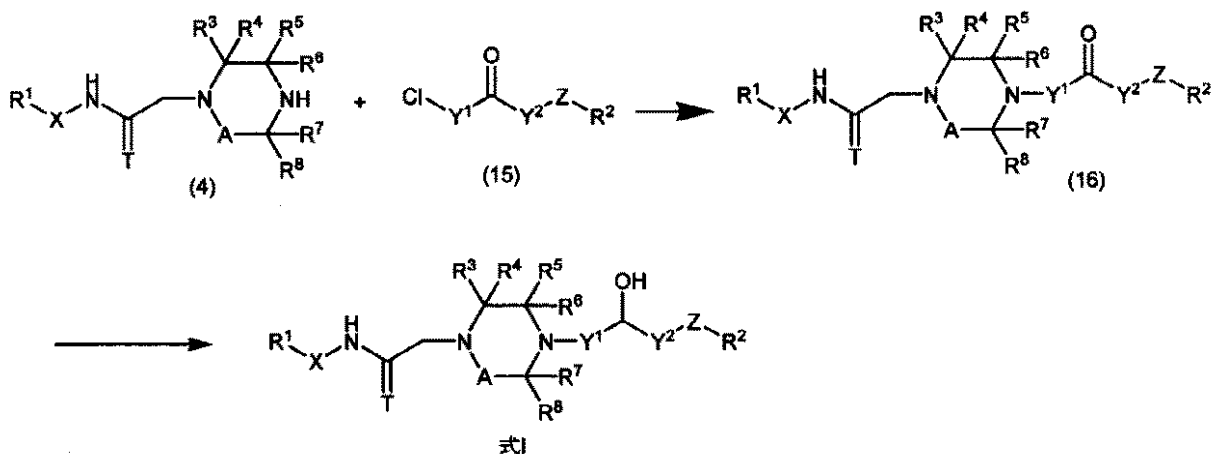
式 I の化合物は通常、アミド (例えば、水素化ホウ素ナトリウム) の存在下、ケトンカルボニルを選択的に還元することができる還元剤を用いた還元によって、式 (13) の化合物から製造する。通常、該反応は、プロトン性溶媒 (例えば、エタノール) 中、温度が約 50 ~ 120 で (約 80 が好ましい)、約 8 ~ 48 時間 (約 18 時間が好ましい) で行なう。該反応が実質的に完結後に、式 I の生成物を、通常の方法 (例えば、ろ過し、該溶媒を減圧下で除去し、続いて該残渣のシリカゲルクロマトグラフィーによる) によって単離する。

30

【0091】

式 I の化合物の別の製造法を、反応式 IV に示す。

【化 1 1】

反応式 IV

40

50

【 0 0 9 2 】

工程 1 - 式 (1 6) の化合物の製造

式 (1 6) の化合物は通常、式 (4) の化合物を式 (1 5) のハロケトンと反応させることによって製造する。通常、該反応は、プロトン性溶媒 (例えば、エタノール) 中、第 3 級有機塩基 (例えば、トリエチルアミン) または無機塩基 (例えば、炭酸カリウム) の存在下、温度が約 5 0 ~ 1 2 0 で (約 8 0 が好ましい)、約 8 ~ 4 8 時間 (約 1 8 時間が好ましい) で行なう。該反応が実質的に完結後に、式 (1 6) のケトン生成物を、通常の方法 (例えば、該溶媒を減圧下で除去し、続いて該残渣のシリカゲルクロマトグラフィーによる) によって単離する。別法として、ろ過後に、該生成物を該る液から結晶化することができる。

10

【 0 0 9 3 】

工程 2 - 式 I の化合物の製造

式 I の化合物は、アミド (例えば、水素化ホウ素ナトリウム) の存在下、ケトンカルボニルを選択的に還元することができる還元剤を用いて還元することによって、式 (1 6) の化合物から製造する。通常、該反応は、およそ室温でプロトン性溶媒 (例えば、エタノール) 中、約 8 ~ 4 8 時間 (約 1 8 時間が好ましい) で行なう。該反応が実質的に完結後に、式 I の生成物を、通常の方法 (例えば、該溶媒を減圧下で除去し、続いて該残渣のシリカゲルクロマトグラフィーによる) によって単離する。

【 0 0 9 4 】

(一般的な有用性)

式 I の化合物は、脂肪酸酸化インヒビターの投与に応答することが知られる病気の処置において有効であり、該病気としては、外傷が原因の損傷からの骨格筋の保護、間欠性は行、ショック、および循環器疾患 (これは、心房不整脈、心室性不整脈、プリンツメタル (異型) アンギナ、安定型アンギナ、虚血、再かん流損傷 (心臓、腎臓、肝臓、および脳における)、不安定型アンギナ、うっ血性心不全、および心筋梗塞を含む) を含む。式 I の化合物はまた、移植において使用するドナー組織および臓器を保存するために使用することができる、そしてこのものは血栓溶解薬、抗凝固薬、および他の薬物と一緒に同時投与することができる。

20

【 0 0 9 5 】

(試験)

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

30

【 0 0 9 6 】

(医薬組成物)

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

40

【 0 0 9 7 】

(投与)

式 I の化合物は、例えば引用によって包含される特許および特許出願中に記載されているのと同様な有用性を有する薬剤のいずれかの許容される投与様式によって、1 回投与または複数回投与のいずれかで投与することができる。該投与は、直腸、頬側、鼻腔内、動脈内注射による経皮、静脈内、腹腔内、非経口、筋肉内、皮下、経口、局所 (吸入剤として、または浸透性デバイスもしくは被覆デバイス (ステント、例えば動脈挿入したシリ

50

ドリカルな高分子など)による)の経路を含む。

【0098】

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

10

【0099】

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

20

【0100】

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

【0101】

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

30

【0102】

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

40

【0103】

本発明の組成物は、当該分野において知られる方法を用いることによって、患者に投与後に、活性成分の速効性で、持続性または遅延性の放出を与えるために、製剤化することができる。経口投与のための徐放性の薬物運搬システムとしては、高分子被覆貯蔵または薬物-高分子マトリックス製剤を含有する浸透圧ポンプシステムおよび溶解(dissolution

50

a1) システムを含む。徐放性システムの例としては、米国特許第3,845,770号、第4,326,525号、第4,902,514号および第5,616,345号において示されている。本発明の方法における使用のための別の製剤は、経皮運搬デバイス(「パッチ」)を使用する。該経皮パッチを用いて、徐放量で本発明の化合物の連続的なまたは非連続的な注入を得ることができる。医薬的な薬物の運搬のための経皮パッチの構築および使用は、当該分野においてよく知られる。例えば、米国特許第5,023,252号、第4,992,445号および第5,001,139号を参照。該パッチは、医薬的な薬物の連続的な、拍動性のまたはオンデマンドの運搬のために構築することができる。

【0104】

該組成物は単位用量形態で製剤化することが好ましい。用語「単位用量形態」とは、ヒト被験者および他の動物にとって1回用量として適当な物理的に別個の単位を意味し、ここで各単位は、適当な医薬賦形剤(例えば、錠剤、カプセル剤、アンプル)と組み合わせて所望する治療学的な効果を得るように算出した、予め決めた量の活性物質を含有する。式Iの化合物は、広い用量範囲において有効であり、そしてこのものは通常、医薬的に有効な量で投与する。例えば、経口投与の場合には、各用量単位は式Iの化合物の1mg~2gを含み、そして非経口投与の場合には、式Iの化合物の0.1~700mgを含む。しかしながら、実際に投与される式Iの化合物の量は、関連する状況(これは、処置する病気、選択した投与経路、投与する実際の化合物、およびその相対的な活性、個体患者の年齢、体重および反応、該患者の症状の激しさなどを含む)に照らして、医師によって決められると理解されるであろう。

10

20

【0105】

固体組成物(例えば、錠剤)を製造する場合に、実際の活性成分を医薬賦形剤と一緒に混合して、本発明の化合物の均一な混合物を含有する固体の予備処方(preformulation)組成物を得る。これらの予備処方組成物が均一であると呼ぶ場合には、それは、該活性成分が該組成物中に均一に分散されて、その結果該組成物が等しく有効な単位用量形態(例えば、錠剤、丸剤およびカプセル剤)に容易に細分化することができることを意味する。

【0106】

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

30

【0107】

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

40

【0108】

以下の実施例を、本発明の好ましい実施態様を実証するために含める。以下の実施例に開示する方法は本発明の実施において十分に機能すると本発明者によって発見された方法であり、従ってこのものはその実施のための好ましい様式を構築すると考えることができ

50

ることを、当該分野の当業者によって認められるべきである。しかしながら、当該分野の当業者は、本発明の開示に照らして、開示されている具体的な実施態様において多数の改変を行なうことができ、そして更に本発明の精神および範囲を逸脱することなく同じかまたは似た結果を得ることができる、ことを認めるべきである。

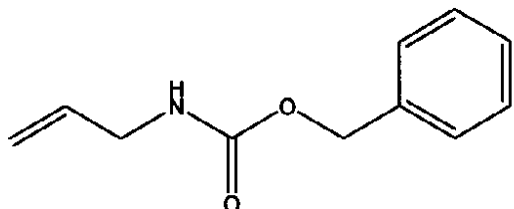
【 0 1 0 9 】

(実施例 1)

式 I の化合物の製造

A . Y^2 が $-CH_2-$ であり、そして R^{20} が水素である、式 (2) の化合物の製造

【 化 1 2 】



10

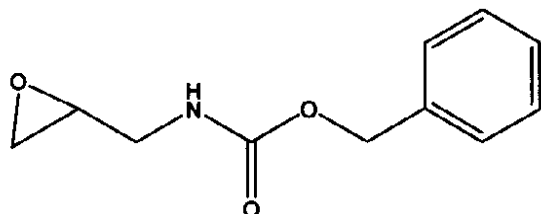
ジクロロメタン (1 0 0 m L) 中のアリルアミン (5 8 m m o l 、 3 . 3 4 g) の 0 の溶液に、トリエチルアミン (1 2 0 m m o l 、 1 6 m L) を加えた。該混合物を 2 分間攪拌し、次いでベンジルクロロホルメート (5 8 m m o l 、 8 . 2 5 m L) を滴下した。得られた溶液を 0 で 2 時間、そして室温で更に 9 0 分間攪拌した。白色沈殿物が生成し、このものをろ過した。溶媒を該ろ液から減圧下で除去し、そして該残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (2 0 % 酢酸エチル / ヘキサンを用いて溶出) を行なって、透明油状物のベンジルアリルカルバメート、式 (2) の化合物 (収量 : 5 . 0 g) を得た。

20

【 0 1 1 0 】

B . Y^2 は $-CH_2-$ であり、そして R^{20} は水素である、式 (3) の化合物の製造

【 化 1 3 】



30

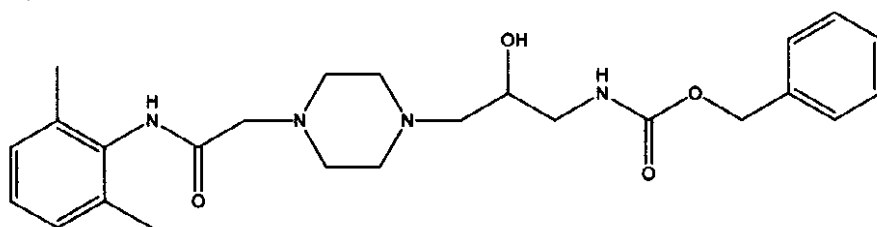
ジクロロメタン (1 1 0 m L) 中のベンジルアリルカルバメート (2 6 . 1 m m o l 、 5 g) の溶液に 0 で、7 7 重量 % の m - クロロ過安息香酸 (5 2 . 2 m m o l 、 1 1 . 7 1 g) を加え、そして該混合物を 1 8 時間攪拌し、その間、該混合物を徐々に室温まで昇温させた。該反応混合物をジクロロメタン (5 0 0 m L) を用いて希釈し、そして該有機相を 2 . 5 N NaOH 溶液 (2 x 2 0 0 m L) を用いて洗浄した。次いで、該有機相を $MgSO_4$ を用いて乾燥し、ろ過し、そして該ろ液を蒸発させて淡黄色油状物を得て、このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 0 % 酢酸エチル / ヘキサンを用いて溶出) によって精製して、純粋なベンジロキシラン - 2 - イルメチルカルバメート、式 (3) の化合物 (収量 : 4 . 8 g) を得た。

40

【 0 1 1 1 】

C . A および Y^2 は $-CH_2-$ であり、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、および R^{20} は水素であり、T は酸素であり、X は共有結合であり、そして R^1 は 2 , 6 - ジメチルフェニルである、式 (5) の化合物の製造

【化 1 4】



エタノール（100 mL）中のベンジルオキシラン - 2 - イルメチルカルバメート（12 mmol、2.5 g）の溶液に、トリエチルアミン（24 mmol、3.34 mL）、
 続いて N - (2,6 - ジメチルフェニル) - 2 - ピペラジニルアセトアミド（24 mmol、5.94 g）、式（4）の化合物を加えた。得られた混合物を18時間還流し、次いで
 溶媒を該反応混合物から減圧下で除去した。該残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（5% MeOH / ジクロロメタンを用いて溶出）によって精製して、オフホワイト色固
 体の N - (2,6 - ジメチルフェニル) - 2 - (4 - {2 - ヒドロキシ - 3 - [(フェニルメトキシ)カルボニルアミノ]プロピル}ピペラジニル)アセトアミド、式（5）の化合物（収量：
 2.25 g）を得た。

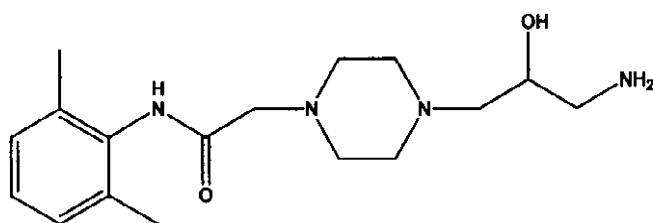
10

【0112】

D. A および Y² は -CH₂- であり、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ および R²⁰ は水素であり、T は酸素であり、X は共有結合であり、そして R¹ は 2,6 - ジメチルフェニルである、式（6）の化合物の製造

20

【化 1 5】



メタノール（70 mL）中の N - (2,6 - ジメチルフェニル) - 2 - (4 - {2 - ヒドロキシ - 3 - [(フェニルメトキシ) - カルボニルアミノ]プロピル}ピペラジニル)アセトアミド溶液に室温で一定流量の窒素下、Pd/C（10重量%、0.337 g）を加えた。水素ガスを排出口としてニードルを用いてセプタムを介して、該反応混合物に2分間バブルし、そして該反応液を陽圧水素下で2時間攪拌した。窒素を該懸濁液上に吹き込み、その後、そのものをセライトを用いてろ過した。該ろ液を蒸発させて、透明油状物の 2 - [4 - (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシプロピル)ピペラジン - 1 - イル] - N - (2,6 - ジメチルフェニル)アセトアミド、式（6）の化合物（2.0 g）を得た。

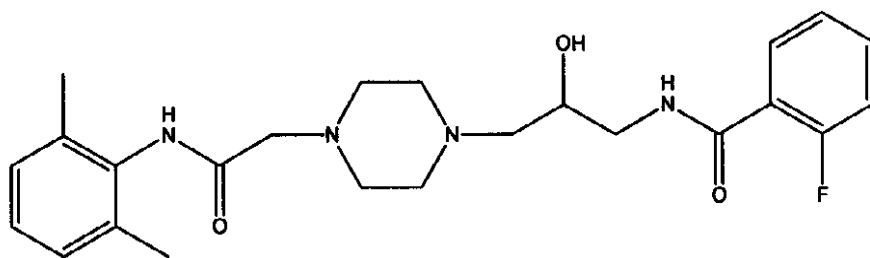
30

【0113】

E. A、Y¹ および Y² は -CH₂- であり、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ および R²⁰ は水素であり、T は酸素であり、X は共有結合であり、Z は -NHCO- であり、R¹ は 2,6 - ジメチルフェニルであり、そして R² は 2 - フルオロフェニルである、式 I の化合物の製造

40

【化 1 6】



エタノール (2 m L) 中の 2 - [4 - (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシプロピル) ピペラジン - 1 - イル] - N - (2 , 6 - ジメチルフェニル) - アセトアミド (0 . 3 1 2 m m o l) の溶液に、トリエチルアミン (1 0 0 μ L)、続いて 2 - フルオロベンジルクロリド (0 . 3 1 2 m m o l) を加え、そして該溶液を 9 0 で 1 8 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、そして該残渣をプレパラティブ T L C (5 % メタノール / ジクロロメタンを用いて溶出) によって精製して、N - (2 , 6 - ジメチルフェニル) - 2 - (4 - { 3 - [(2 - フルオロフェニル) - カルボニルアミノ] - 2 - ヒドロキシプロピル } ピペラジニル) アセトアミド、式 I の化合物を得た。

【 0 1 1 4】

F . A、Y¹ および Y² は - C H₂ - であり、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ および R^{2 0} は水素であり、T は酸素であり、X は共有結合であり、Z は - N H C (O) - であり、R¹ は 2 , 6 - ジメチルフェニルであり、そして R² は 4 - メトシフェニルまたは 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルである、式 I の化合物の製造

同様に、上記 1 E の製法に従って、2 - フルオロベンジルクロリドを式 R² - C (O) C l の他の化合物に置き代えて、以下の式 I の化合物を製造した。

N - (2 , 6 - ジメチルフェニル) - 2 - (4 - { 3 - [(4 - メトキシフェニル) カルボニルアミノ] - 2 - ヒドロキシプロピル } ピペラジニル) アセトアミド ;

N - (2 , 6 - ジメチルフェニル) - 2 - (4 - { 3 - [(3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) カルボニルアミノ] - 2 - ヒドロキシプロピル } ピペラジニル) アセトアミド ;

N - (2 , 6 - ジメチルフェニル) - 2 - (4 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [(4 - メトキシフェニル) カルボニルアミノ] - プロピル } ピペラジニル) アセトアミド ;

N - (2 , 6 - ジメチルフェニル) - 2 - (4 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [(3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) - カルボニルアミノ] プロピル } ピペラジニル) アセトアミド ;

2 - (4 - { 3 - [(2 - フルオロフェニル) カルボニルアミノ] - 2 - ヒドロキシプロピル } ピペラジニル) - N - [3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミド ;

N - [(2 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 2 - (4 - { 3 - [(2 - フルオロフェニル) カルボニルアミノ] - 2 - ヒドロキシプロピル } ピペラジニル) アセトアミド ;

N - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - (4 - { 3 - [(2 - フルオロフェニル) カルボニルアミノ] - 2 - ヒドロキシプロピル } ピペラジニル) アセトアミド ;

N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - (4 - { 3 - [(2 - フルオロフェニル) カルボニルアミノ] - 2 - ヒドロキシプロピル } - ピペラジニル) アセトアミド ;

N - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 2 - (4 - { 3 - [(2 - フルオロフェニル) カルボニルアミノ] - 2 - ヒドロキシプロピル } ピペラジニル) アセトアミド ;

2 - (4 - { 3 - [(2 - フルオロフェニル) カルボニルアミノ] - 2 - ヒドロキシプロピル } ピペラジニル) - N - [5 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミド ;

2 - (4 - { 3 - [(2 - フルオロフェニル) カルボニルアミノ] - 2 - ヒドロキシプロピル } ピペラジニル) - N - ナフチルアセトアミド ;

2 - (4 - { 3 - [(2 - フルオロフェニル) カルボニルアミノ] - 2 - ヒドロキシプロピル } ピペラジニル) - N - インダン - 5 - イルアセトアミド ;

N - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 2 - (4 - { 3 - [(2 - フルオロフェニル) カルボニルアミノ] - 2 - ヒドロキシプロピル } ピペラジニル) アセトアミド ;

2-(4-{3-[(2-フルオロフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ピペラジニル)-N-ベンジルアセトアミド；

N-シクロヘキシル-2-(4-{3-[(2-フルオロフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-ピペラジニル)アセトアミド；

2-(4-{3-[(2-フルオロフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ピペラジニル)-N-フェニルアセトアミド；

2-(4-{3-[(2-フルオロフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ピペラジニル)-N-(3,4,5-トリクロロフェニル)アセトアミド；

2-(4-{3-[(2-フルオロフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ピペラジニル)-N-(2-フェニルエチル)アセトアミド；

N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-2-(4-{3-[(2-フルオロフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ピペラジニル)アセトアミド；

2-(4-{3-[(2-フルオロフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ピペラジニル)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド；

N-(4-クロロ-2-メトキシ-5-メチルフェニル)-2-(4-{3-[(2-フルオロフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ピペラジニル)アセトアミド；

N-シクロペンチル-2-(4-{3-[(2-フルオロフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ピペラジニル)-アセトアミド；

2-(4-{3-[(2,4-ジフルオロフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ピペラジニル)-N-(2,6-ジメチルフェニル)アセトアミド；

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(4-{2-ヒドロキシ-3-[(3,4,5-トリメトキシフェニル)カルボニルアミノ]-プロピル}ピペラジニル)アセトアミド；

2-{4-[3-(ベンゾチアゾール-5-イルカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル]ピペラジニル}-N-(2,6-ジメチルフェニル)アセトアミド；

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(4-{2-ヒドロキシ-3-[(4-メトキシフェニル)カルボニルアミノ]プロピル}-ピペラジニル)アセトアミド；

N-[4-(クロロフェニル)メチル]-2-(4-{3-[(2-フルオロフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ピペラジニル)アセトアミド；

N-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-(4-{3-[(2-フルオロフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ピペラジニル)アセトアミド；

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(4-{3-[(4-フルオロフェニル)カルボニルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ピペラジニル)アセトアミド；

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(4-{2-ヒドロキシ-3-[(2-ヒドロキシフェニル)カルボニルアミノ]プロピル}-ピペラジニル)アセトアミド；および、

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(4-{2-ヒドロキシ-3-[(2-メトキシフェニル)カルボニルアミノ]プロピル}-ピペラジニル)アセトアミド。

【0115】

F・Tは酸素であり、Xは共有結合であり、そしてZは-NHC(O)-である、式Iの化合物の製造

同様に、上記の1A～Eの製法に従って、式Iの他の化合物を製造する。

【0116】

(実施例2)

式(11)の化合物の製造

A・Yは-CH₂-であり、R²⁰は水素であり、そしてR²は4-メトキシフェニルである、式(9)の化合物の製造

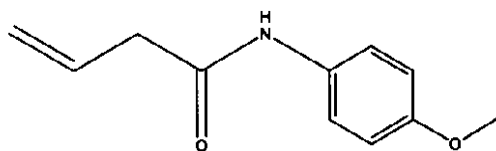
10

20

30

40

【化 17】



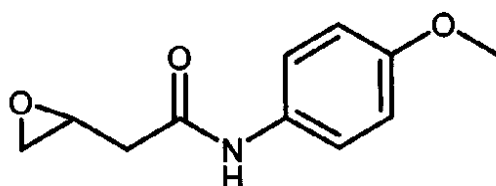
ジクロロメタン (5 mL) 中のビニル酢酸 (8) (0.35 g) の溶液に、ジシクロヘキシルカルボジイミド樹脂 (4 g)、および p-メトキシアニリン (4 mmol) を加え、そして該混合物を周囲温度で 18 時間撹拌した。得られた懸濁液をろ過し、該ろ液を 10% クエン酸 (1 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム (1 mL) を用いて洗浄した。N-(4-メトキシフェニル)ブタ-3-エナミド、式 (9) の化合物を含有する有機相を、更なるワークアップすることなく次の工程に使用した。

10

【0117】

B、Y は -CH₂- であり、R²⁰ は水素であり、そして R² は 4-メトキシフェニルである、式 (10) の化合物の製造

【化 18】



20

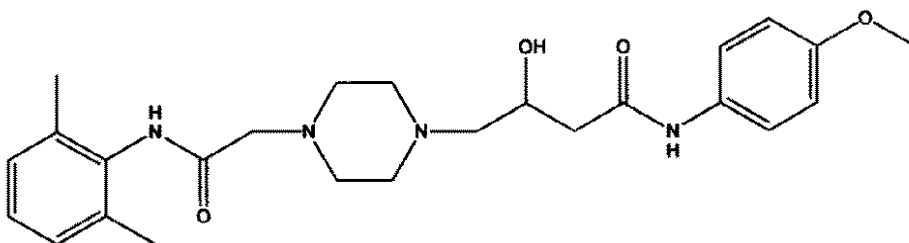
上記の反応由来の N-(4-メトキシフェニル)ブタ-3-エナミド (9) の溶液を、m-クロロ過安息香酸 (2 当量) を用いて処理し、そして室温で 18 時間撹拌した。該反応混合物をジクロロメタンを用いて希釈し、そして 1 N 水酸化ナトリウムを用いて洗浄した。該有機相を分離し、硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、ろ過し、そして該ろ液を減圧下で蒸発させて、粗 N-(4-メトキシフェニル)-2-オキシラン-2-イルアセトアミド、式 (10) の化合物を得た。

【0118】

C、A および Y は -CH₂- であり、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ および R²⁰ は水素であり、T は酸素であり、X は共有結合であり、R¹ は 2,6-ジメチルフェニルであり、そして R² は 4-メトキシフェニルである、式 I の化合物の製造

30

【化 19】



40

エタノール (2.5 mL) 中の N-(4-メトキシフェニル)-2-オキシラン-2-イルアセトアミド (10) の粗溶液に、トリエチルアミン (0.5 mL)、続いて N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-ピペラジニルアセトアミド、式 (4) の化合物 (150 mg) を加え、そして該混合物を 18 時間加熱還流した。溶媒を該反応混合物から減圧下で除去し、そして該残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% MeOH / ジクロロメタンを用いて溶出) によって精製して、オフホワイト色固体の 4-(4-{[N-(2,6-ジメチルフェニル)カルバモイル]メチル}-ピペラジニル)-3-ヒドロキシ-N-(4-メトキシフェニル)ブタンアミド、式 I の化合物を得た。

50

【 0 1 1 9 】

D、AおよびYは $-CH_2-$ であり、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^2 ⁰は水素であり、Tは酸素であり、Xは共有結合であり、そして R^1 および R^2 は様々である、式Iの化合物の製造

同様に、上記の2Bおよび2Cの製法に従って(場合により、N-(4-メトキシフェニル)-2-オキシラン-2-イルアセトアミドを式(10)の他の化合物に置き換え、そして場合によりN-(2,6-ジメチルフェニル)-2-ピペラジニルアセトアミドを式(4)の他の化合物に置き換えることを除く)、以下の式Iの化合物を製造した。

4-(4-{[N-(2,6-ジメチルフェニル)カルバモイル]メチル}ピペラジニル)-3-ヒドロキシ-N-(2-フルオロフェニル)ブタンアミド；

10

4-[4-{[N-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]カルバモイル}メチル]ピペラジニル]-N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタンアミド；

4-[4-{[N-[(2,4-ジクロロフェニル)メチル]カルバモイル}メチル]ピペラジニル]-N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタンアミド；

4-(4-{[N-(3,5-ジクロロフェニル)カルバモイル]メチル}ピペラジニル)-N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタンアミド；

4-(4-{[N-(3,4-ジクロロフェニル)カルバモイル]メチル}ピペラジニル)-N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタンアミド；

4-(4-{[N-(4-クロロ-2-メトキシ-5-メチルフェニル)カルバモイル]メチル}ピペラジニル)-N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタンアミド；

20

N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-[4-{[N-[3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}メチル]ピペラジニル]ブタンアミド；

N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-{4-[N-ナフチルカルバモイル]メチル}ピペラジニル]ブタンアミド；

N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-{4-[N-インダン-5-イルカルバモイル]メチル}ピペラジニル]ブタンアミド；

4-(4-{[N-(2-クロロ-4-メチルフェニル)カルバモイル]メチル}ピペラジニル)-N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタンアミド；

4-(4-{[N-(2,6-ジメチルフェニル)カルバモイル]メチル}ピペラジニル)-N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタンアミド；

30

N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(4-{[N-ベンジルカルバモイル]メチル}ピペラジニル)ブタンアミド；

4-{4-[N-シクロヘキシルカルバモイル]メチル}ピペラジニル}-N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタンアミド；

4-{4-[N-シクロペンチルカルバモイル]メチル}ピペラジニル}-N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタンアミド；

N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-{4-[N-フェニルカルバモイル]メチル}ピペラジニル]ブタンアミド；

N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(4-{[N-(3,4,5-トリクロロフェニル)カルバモイル]メチル}-ピペラジニル)ブタンアミド；

40

N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(4-{[N-(2-フェニルエチル)カルバモイル]メチル}-ピペラジニル)ブタンアミド；

4-[4-{[N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルバモイル}メチル]ピペラジニル]-N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタンアミド；

N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-[4-{[N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]メチル}-ピペラジニル]ブタンアミド；

4-[4-{[N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]メチル}ピペラジニル]-N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタンアミド；

N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-{4-[N-(1H-インダゾール-5-イル)カルバモイル]メチル}-ピペラジニル]ブタンアミド；および、

50

4-(4-{[N-(2,6-ジメチルフェニル)カルバモイル]メチル}ピペラジニル)-N-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタンアミド。

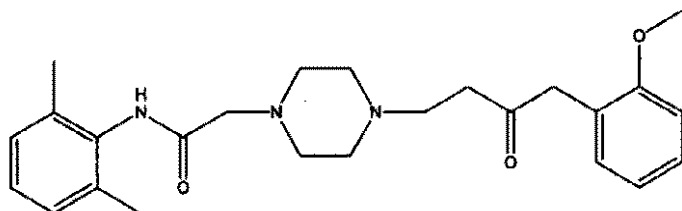
【0120】

(実施例3)

式Iの化合物の製造

A. AおよびYは $-CH_2-$ であり、 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およびZは共有結合であり、 R^1 は2,6-ジメチルフェニルであり、そして R^2 は2-メトキシフェニルである、式(13)の化合物の製造

【化20】



10

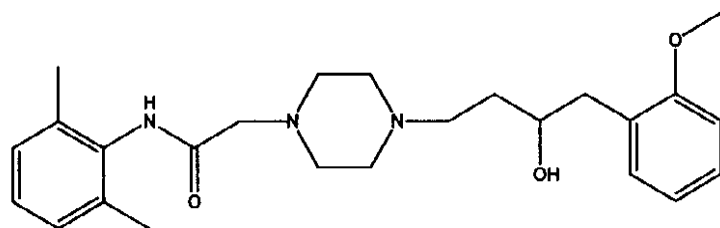
エタノール(2mL)中のN-(2,6-ジメチルフェニル)-2-ピペラジニルアセトアミド(100mg、0.4mmol)および1-(2-メトキシフェニル)ブタ-3-エン-2-オン(100mg、0.56mmol)、式(12)の化合物の混合物を、16時間加熱還流した。エタノールを減圧下で除去し、そして該残渣をプレパラティブTLC(移動相として10%メタノール/ジクロロメタンを用いる)によって精製して、N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-{4-[4-(2-メトキシフェニル)-3-オキシブチル]ピペラジン-1-イル}アセトアミド、式(13)の化合物を得た。

20

【0121】

B. AおよびYは $-CH_2-$ であり、 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およびZは共有結合であり、 R^1 は2,6-メチルフェニルであり、そして R^2 は2-メトキシフェニルである、式Iの化合物の製造

【化21】



30

エタノール(2mL)中のN-(2,6-ジメチルフェニル)-2-{4-[4-(2-メトキシフェニル)-3-オキシブチル]ピペラジン-1-イル}アセトアミド(100mg、0.23mmol)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(50mg)を加え、そして該混合物を16時間撹拌した。次いで、過剰量の水素化ホウ素を、飽和塩化アンモニウム溶液を加えることによってクエンチした。ジクロロメタン(20mL)を加え、該混合物を振り混ぜ、該有機相を分離し、水洗し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣を、プレパラティブTLC(移動相として、10%メタノール/ジクロロメタンを使用)によって精製して、N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-{4-[3-ヒドロキシ-4-(2-メトキシフェニル)ブチル]ピペラジン-1-イル}アセトアミド、式Iの化合物を得た。

40

【0122】

C. AおよびYは $-CH_2-$ であり、 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およびZは共有結合であり、 R^1 および R^2 は様々である、式Iの化合物の製造

同様に、上記の3Aおよび3Bの製法に従って、以下の式Iの化合物を製造した。

50

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-{4-[3-ヒドロキシ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ブチル]ピペラジン-1-イル}アセトアミド ;

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-{4-[3-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]ピペラジン-1-イル}アセトアミド ;

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-{4-[3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロピル]ピペラジン-1-イル}アセトアミド ;

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-{4-[3-ヒドロキシ-4-(2-メトキシフェニル)ブチル]ピペラジニル}アセトアミド ;

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-{4-[3-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]ピペラジン-1-イル}アセトアミド ;

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-{4-[3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロピル]ピペラジン-1-イル}アセトアミド ;

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-[4-(4-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)ピペラジン-1-イル]アセトアミド ;

2-{4-[4-(4-tert-ブチルフェニル)-4-ヒドロキシブチル]ピペラジン-1-イル}-N-(2,6-ジメチルフェニル)アセトアミド ;

2-{4-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシブチル]ピペラジン-1-イル}-N-(2,6-ジメチルフェニル)アセトアミド ;

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-[4-(3-シクロヘキシル-2-ヒドロキシプロピル)ピペラジニル]アセトアミド ;

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-[4-(4-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)ピペラジニル]アセトアミド ;

2-(4-{4-[4-(tert-ブチル)フェニル]-4-ヒドロキシブチル}ピペラジニル)-N-(2,6-ジメチルフェニル)アセトアミド ;

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-{4-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシブチル]ピペラジニル}アセトアミド ;

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-{4-[3-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]ピペラジニル}アセトアミド ;

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-{4-[3-ヒドロキシ-4-(2-メトキシフェニル)ブチル]ピペラジニル}アセトアミド ;

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-{4-[3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロピル]ピペラジニル}アセトアミド ;

N-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロピル]ピペラジニル}-アセトアミド ;

N-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロピル]ピペラジニル}-アセトアミド ;

N-[(2,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-ピペラジニル}アセトアミド ;

N-(1H-インダゾール-5-イル)-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロピル]ピペラジニル}アセトアミド ;

N-ベンゾチアゾール-2-イル-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロピル]ピペラジニル}アセトアミド ;

N-シクロヘキシル-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロピル]ピペラジニル}アセトアミド ;

N-シクロペンチル-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロピル]ピペラジニル}アセトアミド ;

N-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-[4-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ピペラジニル]アセトアミド ;

N-[(2,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-[4-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ピペラジニル]アセトアミド ;

10

20

30

40

50

N-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[4-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ピペラジニル]アセトアミド；

N-(1H-インダゾール-5-イル)-2-[4-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ピペラジニル]アセトアミド；

N-ベンゾチアゾール-2-イル-2-[4-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ピペラジニル]アセトアミド；

N-シクロヘキシル-2-[4-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ピペラジニル]アセトアミド；

N-シクロペンチル-2-[4-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ピペラジニル]アセトアミド；

2-[4-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ピペラジニル]-N-(2-フェニルエチル)アセトアミド；

N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-2-[4-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ピペラジニル]アセトアミド；

2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロピル]ピペラジニル}-N-(2-フェニルエチル)アセトアミド；

N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-ピペラジニル}アセトアミド；

N-ベンゾチアゾール-2-イル-2-{4-[2-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]ピペラジニル}アセトアミド；

N-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-{4-[2-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]ピペラジニル}アセトアミド；

N-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-{4-[2-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]-ピペラジニル}アセトアミド；

N-[(2,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-{4-[2-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]-ピペラジニル}アセトアミド；

N-(1H-インダゾール-5-イル)-2-{4-[2-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]ピペラジニル}アセトアミド；

N-シクロヘキシル-2-{4-[2-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]ピペラジニル}アセトアミド；

N-シクロペンチル-2-{4-[2-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]ピペラジニル}アセトアミド；

N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-2-{4-[2-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]-ピペラジニル}アセトアミド；

2-{4-[2-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]ピペラジニル}-N-(2-フェニルエチル)アセトアミド；および、

2-{4-[2-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]ピペラジニル}-N-{2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}アセトアミド。

【0123】

D. 式 I の化合物の製造

同様に、上記の 3 A および 3 B の製法に従って、式 I の他の化合物を製造する。

【0124】

(実施例 4)

式 (17) の化合物の製造

A. Y および Z は一緒になって共有結合であり、A は -CH₂- であり、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ および R⁸ は水素であり、T は酸素であり、X は共有結合であり、R¹ は 2, 6 - メチルフェニルであり、そして R² はフェニルである、式 (16) の化合物の製造

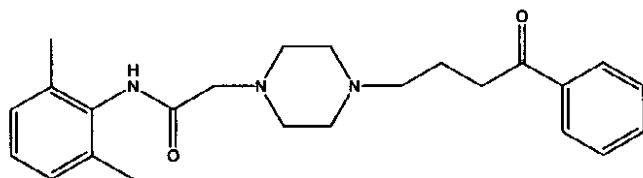
10

20

30

40

【化 2 2】



エタノール（3 mL）中の N - (2, 6 - ジメチルフェニル) - 2 - ピペラジニルアセトアミド（4）（100 mg、0.4 mmol）、4 - クロロ - 1 - フェニルブタン - 1 - オン（12）（100 mg、0.55 mmol）およびトリメチルアミン（0.4 mL）の混合物を、16 時間加熱還流した。エタノールを減圧下で除去し、そして該残渣をプレパラティブ TLC（移動相として、10%メタノール/ジクロロメタンを用いる）によって精製して、N - (2, 6 - ジメチルフェニル) - 2 - [4 - (4 - オキシ - 4 - フェニルブチル)ピペラジン - 1 - イル]アセトアミド、式（16）の化合物を得た。

10

【0125】

B. 同様に、上記の実施例 4 A の製法に従って（4 - クロロ - 1 - フェニルブタン - 1 - オンを 4 - クロロ - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル)ブタン - 1 - オンおよび 4 - クロロ - 1 - (4 - クロロブチルフェニル)ブタン - 1 - オンで置き換えることを除く）、以下の式（16）の化合物を製造した。

2 - {4 - [4 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 4 - オキシブチル]ピペラジン - 1 - イル} - N - (2, 6 - ジメチルフェニル)アセトアミド；および、

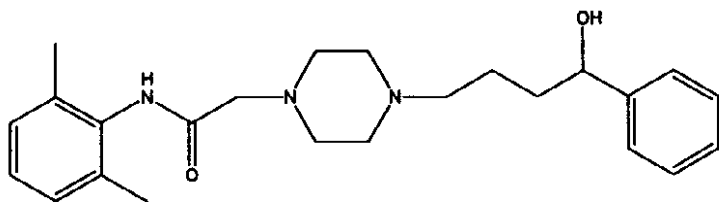
20

2 - {4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - オキシブチル]ピペラジン - 1 - イル} - N - (2, 6 - ジメチルフェニル)アセトアミド。

【0126】

C. Y および Z は一緒になって共有結合であり、A は - CH₂ - であり、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ および R⁸ は水素であり、T は酸素であり、X は共有結合であり、R¹ は 2, 6 - メチルフェニル基であり、そして R² はフェニルである、式 I の化合物の製造

【化 2 3】



30

N - (2, 6 - ジメチルフェニル) - 2 - [4 - (4 - オキシ - 4 - フェニルブチル)ピペラジン - 1 - イル]アセトアミド（16）を、実施例 3 B に示すのと同じ条件下で水素化ホウ素ナトリウムを用いて、N - (2, 6 - ジメチルフェニル) - 2 - [4 - (4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル)ピペラジン - 1 - イル]アセトアミドに還元した。同様に、2 - {2 - {4 - [4 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 4 - ヒドロキシブチル]ピペラジン - 1 - イル} - N - (2, 6 - ジメチルフェニル)アセトアミド、および 2 - {4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシブチル]ピペラジン - 1 - イル} - N - (2, 6 - ジメチルフェニル)アセトアミドを製造した。

40

【0127】

以下の実施例は、式 I の化合物（例えば、上記の実施例 1 ~ 4 に従って製造する化合物）を含有する代表的な医薬製剤の製造を例示する。

【0128】

（実施例 5）

以下の成分を含有する硬カプセル剤を製造する：

【表 1】

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

【0129】

上記の成分を混合し、そして硬カプセル剤中に充填する。

10

【0130】

(実施例 6)

錠剤製剤を、以下の成分を用いて製造する：

【表 2】

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

20

【0131】

該構成成分を混合し、そして圧縮して錠剤を得る。

【0132】

(実施例 7)

以下の構成成分を含有する乾燥粉末吸入用製剤を製造する：

【表 3】

成分	重量%
活性成分	5
ラクトース	95

30

【0133】

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

【0134】

(実施例 8)

各活性成分 (30 m g) を含有する錠剤を、以下の通り製造する：

【表 4】

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

10

【0135】

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

20

【0136】

(実施例9)

各活性成分(25 m g)を含有する坐剤を、以下の通り製造する：

【表 5】

成分	量
活性成分	25 m g
飽和脂肪酸グリセリド	2,000 m g

30

【0137】

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

【0138】

(実施例10)

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

40

【表 6】

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

10

【0139】

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

【0140】

(実施例 11)

20

皮下製剤を、以下の通り製造することができる：

【表 7】

成分	量
活性成分	5.0 mg
コーン油	1.0 mL

【0141】

(実施例 12)

以下の構成成分を有する注射可能な製剤を製造する：

30

【表 8】

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

【0142】

40

(実施例 13)

以下の構成成分を有する局所用製剤を製造する：

【表 9】

成分	グラム
活性成分	0.2 ~ 10
スパン 60	2.0
ツィーン 60	2.0
鉱油	5.0
ワセリン	0.10
メチルパラベン	0.15
プロピルパラベン	0.05
BHA (ブチル化ヒドロキシアニソール)	0.01
水	十分な量で 100 とする

10

【0143】

水を除く上記の活性成分の全てを混合し、そして 60 まで攪拌しながら加熱する。次いで、60 の十分な量の水を激しく攪拌しながら加えて該成分を乳化し、次いで十分な量の水を加えて 100 g とする。

【0144】

(実施例 14)

徐放性組成物

20

【表 10】

成分	重量 範囲 (%)
活性成分	50 ~ 95
微結晶セルロース (賦形剤)	1 ~ 35
メタクリル酸共重合体	1 ~ 35
水酸化ナトリウム	0.1 ~ 1.0
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.5 ~ 5.0
ステアリン酸マグネシウム	0.5 ~ 5.0

30

【0145】

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

【0146】

40

得られた錠剤を、確認のため、風味をマスクする目的で、および嚥下の容易さを改善するために、任意の被膜剤を用いてコーティングすることができる。該被膜剤は典型的に、錠剤の重量の 2 % ~ 4 % の範囲の量で存在する。適当な被膜剤は当該分野においてよく知られており、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、カチオン性メタクリル酸共重合体 (ジメチルアミノエチルメタクリレート / メチル - ブチルメタクリレート共重合体 - ユードラジッド (Eudragit) (登録商標 E) (Rohm. Pharma 製)) などを含む。これらの被膜剤は、場合により着色剤、可塑剤および他の補充成分を含むことができる。

【0147】

(実施例 15)

(ミトコンドリアのアッセイ)

50

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

【0148】

パルミトイル CoA 酸化 - パルミチル CoA 酸化は、以下の物質を含有する総容量が 100 μ L 中で行なう：110 mM KCl、33 mM トリス緩衝液 (pH 8)、2 mM KPi、2 mM $MgCl_2$ 、0.1 mM EDTA、14.7 μ M 脱脂 BSA、0.5 mM リンゴ酸、13 mM カルニチン、1 mM ADP、52 μ g ミトコンドリアタンパク質、および 16 μ M 1-C14 パルミトイル CoA (Sp. 活性 60 mCi / mmole ; 20 μ Ci / ml、アッセイ当たり 5 μ L を使用)。本発明の化合物を、100 μ モル濃度、30 μ モル濃度、および 3 μ モル濃度の DMSO 溶液に加える。各アッセイにおいて、DMSO コントロールを使用する。30 で 15 分後に、該酵素反応液を遠心分離し (20,000 g で 1 分間)、そして該上清液の 70 μ L を活性化した逆相ケイ酸カラム (約 0.5 mL のケイ酸) に加える。該カラムを水 (2 mL) を用いて溶出し、そして該溶出液の 0.5 mL をシンチレーションカウンタのために使用して、 C^{14} 炭酸水素塩イオンとしてトラップした C^{14} の量を測定する。

【0149】

本発明の化合物は、本アッセイにおいて脂肪酸酸化インヒビターとしての活性を示した。試験データの代表例を、それらの NMR と合わせて以下に示す。

【0150】

N - (2,6 - ジメチルフェニル) - 2 - (4 - {3 - [(2 - フルオロフェニル)カルボニルアミノ] - 2 - ヒドロキシプロピル}ピペラジニル)アセトアミド；

MS (ESI): 443.56 ($M+H^+$), 465.56 ($M+Na^+$)。 1H NMR (, 400 MHz, $CDCl_3$): 8.82 (brs, 1H); 8.03 (t, 1H); 7.48 (dd, 1H); 7.30-7.18 (m, 2H); 7.18-7.01 (m, 4H); 4.00-3.90 (m, 1H); 2.78-3.69 (m, 1H); 3.50-3.40 (m, 1H); 3.20 (s, 2H); 2.80-2.25 (m, 10H); 2.18 (s, 6H)。

阻害は、被験化合物の 100 μ M で 24 % であることが分かった。

【0151】

4 - (4 - {[N - (2,6 - ジメチルフェニル)カルバモイル]メチル}ピペラジニル) - 3 - ヒドロキシ - N - (2 - フルオロフェニル)ブタンアミド；

TLC: R_f = 0.21 (5% MeOH/ CH_2Cl_2)；MS (ESI $^+$): 443.54 ($M+H^+$), 465.52 ($M+Na^+$)。 1H NMR (, 400 MHz, $CDCl_3$): 8.80 (brs, 1H); 8.60 (brs, 1H); 8.30 (t, 1H); 7.17-6.99 (m, 6H); 4.20-4.12 (m, 1H); 3.20 (s, 2H); 2.80-2.25 (m, 12H); 2.21 (s, 6H)。

阻害は、被験化合物の 100 μ M で 36 % であることが分かった。

【0152】

N - (2,6 - ジメチルフェニル) - 2 - [4 - (3 - シクロヘキシル - 2 - ヒドロキシプロピル)ピペラジニル]アセトアミド

TLC: R_f = 0.45 (5% MeOH/ CH_2Cl_2)；MS (ESI $^+$): 388.61 ($M+H^+$)； 1H NMR (, 400 MHz, $CDCl_3$): 8.70 (brs, 1H); 7.10 (s, 3H); 3.82-3.78 (m, 1H); 3.20 (s, 2H); 2.80-2.68 (brs, 4H); 2.58-2.38 (brs, 2H); 2.26 (t, 2H); 2.20 (s, 6H); 2.01-0.98 (m, 15 H)。

阻害は、被験化合物の 100 μ M で 8 % であることが分かった。

【0153】

(実施例 16)

(灌流液)

ランゲンドルフ灌流を、以下のものを含有するクレブス - ヘンセレイト (Krebs-Henseleit) 溶液を用いて行なう：(mM 単位) NaCl (118.0)、KCl (4.7)、 KH_2PO_4 (1.2)、 $MgSO_4$ (1.2)、 $CaCl_2$ (2.5)、 $NaHCO_3$ (25.0) およびグルコース (5.5 または 11) (Finegan らによる 1996)。研究用臓器灌流は、クレブス - ヘンセレイト溶液、加えて 3 % ウシ血清アルブミン (このものは、

10

20

30

40

50

本質的に脂肪酸なしのBSA)と予め結合させたパルミチン酸(0.4または1.2 mM)、およびインスリン(100 μ U/mL)から構成する。パルミチン酸を最初に、エタノール：水の混合物(40%：60%) (このものは、パルミチン酸のg当たり0.5~0.6 gのNa₂CO₃を含有する)中に溶解する。加熱して該エタノールを蒸発後に、次いで、この混合物を該3%BSA-クレブス-ヘンセレイト混合物(グルコースなし)に加え、そしてこのものを10倍容量のグルコースなし-クレブス-ヘンセレイト溶液中で終夜、透析する(8000 MW カットオフ)。翌日に、グルコースを該溶液に加え、そして該混合物をガラスマイクロファイバーフィルター(GF/C、ワットマン(Whatman), Maidstone, 英国)を通してろ過し、そして使用前に氷上に保つかまたは冷蔵する。該灌流液を、有酸素条件を維持するために灌流装置中で、絶えず95%CO₂と5%O₂のガス混合物を用いて酸素負荷する。 10

【0154】

(実施例17)

(心臓灌流プロトコール)

ラットを、ペントバルビタール(60 mg/kg、腹腔内)を用いて麻酔をかけ、そして心臓をすばやく取り出し、そしてこのものを氷冷クレブス-ヘンセレイト溶液中に置く。次いで、心臓を大動脈スタンプによってすばやくカニキュレ処置し、一定の圧(60 mmHg)でのランゲンドルフ灌流を開始し、そして10分間の平衡期間を継続する。この平衡期間の間に、該肺動脈を切断し、そして過剰量の脂肪および肺組織を除いて、肺静脈を明らかにする。左心房をカニキュレ処置し、そしてこのものを酸素負荷チャンバーから出る前負荷(preload)ラインと連結する。10分間の平衡期間の後、心臓を作業モードに切り替え(ランゲンドルフラインをクランプオフし、および前負荷ラインおよび後負荷ラインを開口することによる)、そして一定の左心房前負荷(11.5 mmHg)および大動脈後負荷(80 mmHg)での有酸素条件下、37℃で灌流する。該コンプライアンスチャンバーを、展開する圧を50~60 mmHgに保つのに十分な空気で満たす。灌流液は、貯蔵チャンバー(このものは、大動脈血流および冠動脈血流、並びに酸素負荷機からのオーバーフローを集める)からのぜん動(peristaltic)ポンプによって該酸素負荷チャンバーにまで運搬する。 20

【0155】

典型的に、心臓は有酸素条件下で60分間灌流する。心臓は、そのものが自発的に拍動することができる再灌流の最初の5分間を除いて、灌流プロトコール(必要であれば、電位を調節する)の各段階中、300ビート/分で歩調する。 30

【0156】

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

【0157】

(実施例18)

(心筋の機械的な機能)

大動脈の収縮期および拡張期の圧は、大動脈拍出ラインと結合しそしてADインスツルメントデータ獲得システムと連結したセンサー(Sensoror)(Horten Norway)圧トランスデューサーを用いて測定する。心拍出量、大動脈流量および冠動脈流量(心拍出量-大動脈流量)を、トランスニック(Transonic)T206超音波流量メーターと連結したインライン(in-line)超音波流量プローブを用いて測定する(mL/分)。左心室の分作用(LV作用)(このものは、心拍出量×左心室での展開(developed)圧(このものは、大動脈収縮期圧-前負荷圧である)で算出される)を、機械的機能の連続的指標として使用する。LV作用が有酸素灌流の60分間の期間中に20%以上低下する場合には、心臓を除外する。 40

【0158】

(実施例19)

(心筋による酸素の消費および心臓の効率)

灌流液中での酸素含有量の心房と静脈の差違を測定し、および心拍出量を掛けることにより、酸素消費量の指標を提供する。心房の酸素含有量 (mm H g) は、前負荷ラインまたは左心房に入る直前の灌流液中を測定する。静脈の酸素含有量は、肺動脈を出て且つインライン O_2 プロブおよびメーター微小電極 (in-line O_2 probes and meters Microelectrodes) (Bedford, NH) を通過する灌流液から測定する。心臓の効率は、酸素消費量当たりの心臓の作用として算出する。

【 0 1 5 9 】

(実施例 2 0)

(グルコースおよび脂肪酸の代謝の測定)

単離した研究用ラットモデルにおける $[^3H / ^{14}C]$ グルコースからの 3H_2O および $^{14}CO_2$ の産生の速度を測定することにより、解糖およびグルコース酸化の速度の直接的且つ連続的な測定が可能となる。別に、 $[5 - ^3H]$ パルミチン酸から 3H_2O の産生の測定は、パルミチン酸酸化の速度の直接的且つ連続的な測定を与える。二組の標識基質は、解糖およびグルコース酸化、または脂肪酸酸化およびグルコース酸化のいずれかの同時測定を可能とする。灌流液の試料 (3 mL) を、 3H_2O および $^{14}CO_2$ の分析のためのプロトコール中、様々な時点で、該再循環性灌流装置の注射部分から取り出し、そしてこのものを直ぐに代謝性産物の蓄積についてアッセイするまで鉱油下に置く。灌流液を、 $[^3H / ^{14}C]$ グルコースまたは $[5 - ^3H]$ パルミチン酸を用いて補足して、比活性を約 20 dpm / mmol とする。解糖およびグルコース酸化の平均速度は、有酸素灌流の 15 分から 60 分間の間の産物の蓄積の、直線的で蓄積的な時間経過 (linear cumulative time-courses) から算出する。解糖およびグルコース酸化の速度は、代謝されたグルコースの $\mu mol / 分 / 乾燥重量 g$ として表す。

【 0 1 6 0 】

(実施例 2 1)

(心筋による解糖の測定)

解糖の速度は、上記の通り (Saddik & Lopaschuk による 1991)、解糖のエノラーゼ段階での放射標識 $[5 - ^3H]$ グルコースから遊離する 3H_2O の定量的な測定から直接的に測定する。灌流液試料を、灌流プロトコール中、様々な時点で集める。 3H_2O は、灌流液試料を Dowex 1 - X4 アニオン交換樹脂 (200 ~ 400 メッシュ) を含有するカラムに通すことによって分離する。0.4 M テトラボレートカリウム混合物中の 90 g / L の Dowex を終夜攪拌し、その後に該懸濁液 (2 mL) を分離用カラム中にロードし、そして dH_2O で十分に洗浄して、該テトラボレートを除去する。該カラムは、全 $[^3H]$ グルコースの 98 ~ 99.6 % を除くことが分かっている (Saddik & Lopaschuk による 1996)。灌流液の試料 (100 μL) を各々、該カラムにロードし、そしてこのものを dH_2O (1.0 mL) で洗浄する。溶出液をエコライトシンチレーション液 (Ecolite Scintillation Fluid) (ICN, Radiochemicals, Irvine, CA) (5 mL) 中に集め、このものを自動二重 ($^3H / ^{14}C$) クエンチ校正プログラムを備えたベックマン (Beckman) LS 6500 シンチレーションカウンター中で 5 分間カウントする。灌流液の各段階についての解糖の平均速度を、上記の通り、代謝されたグルコースの $\mu mol / 分 / 乾燥重量 g$ として表す。

【 0 1 6 1 】

(実施例 2 2)

(心筋によるグルコース酸化の測定)

グルコース酸化はまた、ピルビン酸デヒドロゲナーゼのレベルで遊離する $[^{14}C]$ グルコース由来のおよびクレブス回路中の $^{14}CO_2$ を測定することによって、上記の通り (Saddik & Lopaschuk による 1991) 直接的に測定する。酸素負荷チャンバーから出る $^{14}CO_2$ ガスおよび溶液中に残存する $[^{14}C]$ 炭酸水素塩の両方を、測定する。灌流液試料を、灌流プロトコール中、様々な時点で集める。該酸素負荷器から出るガスをヒアミン (hyamine) 水酸化物トラップに通すことによって、 $^{14}CO_2$ ガスを集める (灌流期間に応じ

10

20

30

40

50

て、20～50 mL)。灌流液試料(2×1 mL)(このものは、大気CO₂との平衡によるガスの漏れを防止するために、油下で保存する)を、9N H₂SO₄(1 mL)を含有する試験管(16×150 mm)中に注入する。この操作により、存在する該灌流液から、H¹⁴CO₃⁻として¹⁴CO₂を放出する。これら二組のチューブを、ヒアミン水酸化物(250 μL)を用いて飽和としたろ紙片(2×5 cm)を含有するシンチレーションバイアル(7 mL)と連結させたゴムストッパーを用いて封する。次いで、ろ紙を有する該シンチレーションバイアルを取り出し、そしてエコライトシンチレーション液(7 mL)を加える。試料を、上記の通り標準的な方法によってカウントする。各段階の灌流についてのグルコース酸化の平均速度を、上記の通り、代謝されたグルコースのμmol/分/乾燥重量gとして表す。

10

【0162】

(実施例23)

(心筋による脂肪酸酸化の測定)

パルミチン酸酸化の速度は、上記の通り(Saddik & Lopaschukによる1991)、放射標識[5-³H]パルミチン酸から遊離する³HH₂Oの定量的な測定から、直接的に測定する。緩衝液の試料(0.5 mL)をクロロホルム：メタノール(容量比が1：2である、1.88 mL)で抽出し、次いでクロロホルム(0.625 mL)および2M KCl：HCl溶液(0.625 mL)を加えた後に、³H₂Oを[5-³H]パルミチン酸から分離する。該水相を取り出し、そしてこのものをクロロホルム、メタノールおよびKCl：HClの混合物(容量比が、1：1：0.9である)を用いて処理する。液体シンチレーションカウンタのために、二組の試料を該水相から取り出し、そして酸化の速度を希釈因子を考慮に入れて決定する。これは、[5-³H]パルミチン酸からの³H₂Oの>99%の抽出および分離を示す。各段階の灌流についてのグルコース酸化の平均速度を、上記の通り、代謝されたグルコースのμmol/分/乾燥重量gとして表す。

20

【0163】

(湿性に対する乾燥の比率)

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

30

【0164】

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

【0165】

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

40

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int. Application No PCT/US 03/40607
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D295/14 C07D231/56 C07D277/82 A61K31/495 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 A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/62744 A (BLACKBURN BRENT K ; CV THERAPEUTICS INC (US); ZABLOCKI JEFF (US); ELZE) 30 August 2001 (2001-08-30) claims 1,34 page 54 <div style="text-align: center;">--- -/--</div>	1-23
<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 : <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> *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 </div> <div style="width: 45%;"> *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 </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search 27 May 2004		Date of mailing of the international search report 23/06/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fitz, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int onal Application No
PCT/US 03/40607

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; LI, JIANQI ET AL: "Preparation of aroylalkylpiperazine derivatives as neuroprotectants for cerebral ischemia" retrieved from STN Database accession no. 2003:759269 XP002282398 abstract & CN 1 381 448 CN (SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY, PEOP. REP. CHINA) 27 November 2002 (2002-11-27)	1,2,6,7, 10,23
A	US 4 567 264 A (PASCAL JEAN-CLAUDE G ET AL) 28 January 1986 (1986-01-28) cited in the application abstract	1,20,23
A	WO 01/62749 A (CV THERAPEUTICS INC ; ZABLOCKI JEFF (US); BLACKBURN BRENT (US); ELZEIN) 30 August 2001 (2001-08-30) claim 1	1,20,23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national application No.
PCT/US 03/40607

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 20-22 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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/40607

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0162744	A	30-08-2001	AU 3862301 A CA 2400176 A1 CN 1404471 T EP 1259493 A2 JP 2003531116 T NO 20023954 A NZ 520782 A WO 0162744 A2 US 2002016463 A1 ZA 200207255 A US 2003176440 A1 US 2001041704 A1 US 2003064994 A1 US 2001047001 A1	03-09-2001 30-08-2001 19-03-2003 27-11-2002 21-10-2003 30-09-2002 26-03-2004 30-08-2001 07-02-2002 12-08-2003 18-09-2003 15-11-2001 03-04-2003 29-11-2001
CN 1381448	CN	27-11-2002	WO 03095437 A1	20-11-2003
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 PL 252856 A1 PT 78604 A ,B SG 59889 G RU 2071471 C1 RU 2083570 C1 ZA 8403746 A	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 19-11-1985 01-06-1984 29-12-1989 10-01-1997 10-07-1997 29-01-1986
WO 0162749	A	30-08-2001	AU 3859001 A WO 0162749 A1 US 2001044541 A1	03-09-2001 30-08-2001 22-11-2001

フロントページの続き

(51) Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 19/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
	A 6 1 P 9/10	1 0 3

(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, 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, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ヴェンカタ・パレ

インド 1 2 2 0 0 1 グルガオン、ディエルエフ - フェイズ 2、アカシュ・ネーム・マーズ、オーク
 ウッド・エステイツ・ディ - 0 1 1

(72) 発明者 ジェフ・ザブロッキ

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

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC50 BC84 GA07 GA10 MA01 MA04 NA14
 ZA36 ZA38 ZA40 ZA89 ZA94 ZA96 ZC35