(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl.
C07D 241/04 (2006.01)

(45) 공고일자 2006년07월03일
(11) 등록번호 10-0595942
(24) 등록일자 2006년06월26일

(21) 출원번호	10-2002-7011014	(65) 공개번호	10-2002-0079893
(22) 출원일자	2002년08월22일	(43) 공개일자	2002년10월19일
번역문 제출일자	2002년08월22일		
(86) 국제출원번호	PCT/US2001/005606	(87) 국제공개번호	WO 2001/62744
국제출원일자	2001년02월22일	국제공개일자	2001년08월30일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르키즈스탐, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크맨, 터어키, 트리니아드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 남아프리카, 벨리제, 모잠비크, 탄자니아, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탐, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크맨,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터어키,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장

60/184,182	2000년02월22일	미국(US)
60/184,457	2000년02월22일	미국(US)
60/184,306	2000년02월22일	미국(US)
60/206,396	2000년05월23일	미국(US)
60/209,262	2000년06월05일	미국(US)

(73) 특허권자 씨브이 쎄러퓨틱스, 인코포레이티드
미국 94304 캘리포니아 팔로 알토 포터 드라이브 3172

(72) 발명자 자블록키,제프
미국94040캘리포니아마운틴뷰슬리퍼애브뉴580

엘제인,엘파티

미국94555캘리포니아프레몬트크릭우드드라이브4644

누델맨,그리고리
미국94044캘리포니아퍼시피카크레스피드라이브1084

마르쿼트,팀
미국94112캘리포니아샌프란시스코캐인127

바르크헤드카,바이브하브
미국94086캘리포니아써니베일에스.베르나르도애브뉴#2142

이브라힘,프라브하,엔.
미국94040캘리포니아마운틴뷰루비치드라이브3380

팔레,벤카타,피.
미국94041캘리포니아마운틴뷰레인보우드라이브600

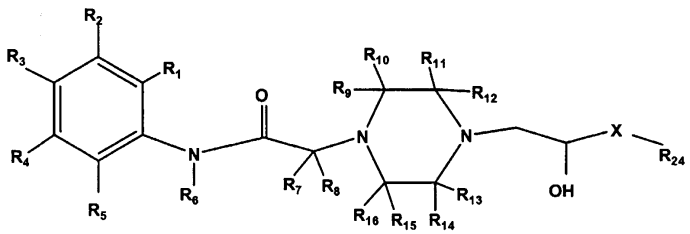
블랙번,브렌트,케이.
미국94022캘리포니아로스알토스알라메디아애브뉴633

(74) 대리인 특허법인코리아나

심사관 : 문선흡

(54) 치환된 피페라진 유도체

요약



(I)

외상으로 인한 상해에 대한 골격근 보호, 근육 질환 또는 전신 질환, 예를 들어 간헐성 파행 이후의 골격근 보호, 쇼크 상태 치료, 이식에 사용되는 기증자의 조직 및 기관 보존 및 심방성 및 심실성 부정맥, 프린즈메탈(이형) 협심증(Prinzmetal's (variant) angina), 안정형 협심증, 운동 유도 협심증, 울혈성 심장 질환 및 심근 경색을 포함하는 심혈관계 질환 치료에 유용한 화합물인 화학식(I)의 새로운 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 산부가염이 제공된다.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 배경

본 출원은 그 전문이 본원에 참고문헌으로 삽입되는 2000년 2월 22일자 출원된 미국 특허 출원 60/184182호, 2000년 2월 22일자 출원된 미국 특허 출원 60/184457호, 2000년 5월 23일자 출원된 미국 특허 출원 60/206396호, 2000년 2월 22일자 출원된 미국 특허 출원 60/184306호 및 2000년 6월 5일자 출원된 미국 특허 출원 60/209262호에 대해 우선권을 주장한다.

1. 발명의 분야

본 발명은 치환된 피페라진 화합물, 하나 이상의 상기 화합물을 포함하는 치료 제형 및 외상으로 인한 상해에 대한 골격근 보호, 근육 질환 또는 전신 질환, 예를 들어 간헐성 파행 이후의 골격근 보호, 쇼크 상태 치료, 이식에 사용되는 기증자의 조직 및 기관 보존 및 심방성 및 심실성 부정맥, 프린즈메탈(이형) 협심증(Prinzmetal's (variant) angina), 안정형 협심증, 운동 유도 협심증, 울혈성 심장 질환 및 심근 경색을 포함하는 심혈관계 질환 치료로 구성된 군으로부터 선택된 치료에서 포유동물 및 특히 사람의 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

2. 종래 기술의 설명

본원에 전문이 참고문헌으로 삽입되는 미국 특허 제 4,567,264호에는 라놀라진, 즉 (±)-N-(2,6-디메틸페닐)-4-[2-히드록시-3-(2-메톡시페녹시)프로필]-1-피페라진아세트아미드로 알려진 화합물을 포함하는 일군의 치환된 피페라진 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 부정맥, 이형 및 운동 유도 협심증 및 심근 경색을 포함하는 심혈관계 질환의 치료에서의 용도가 기재되어 있다.

본원에 참고문헌으로 삽입된 미국 특허 제 5,506,229호에는 심장마비, 심근 또는 골격근 또는 뇌조직에 대한 저산소성 또는 재관류 손상을 포함하는 물리적 또는 화학적 손상을 입은 조직의 치료 및 이식에 사용하기 위한 라놀라진 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 에스테르의 용도가 기재되어 있다. 특히, 라놀라진은 심장의 지방산 산화를 부분적으로 억제함으로써 부정맥, 이형 및 운동 유도 협심증 및 심근 경색을 치료하는데 유용하다. 방출 제어 제형을 포함하는 종래의 경구 및 비경구 라놀라진 제형이 개시되어 있다. 특히, 미국 특허 제 5,506,229호의 실시예 7D에는 방출 제어 중합체로 코팅된 미결정 셀룰로오스 및 라놀라진의 마이크로스피어를 포함하는 캡슐 형태의 방출 제어 제형이 기재되어 있다.

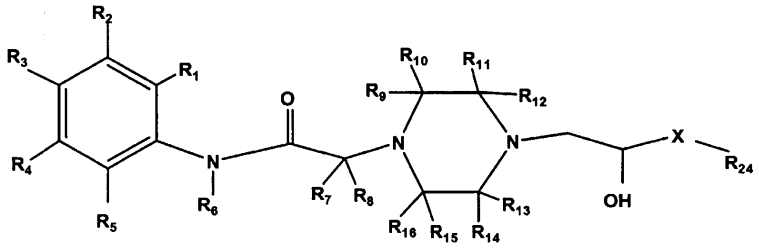
라놀라진이 매우 유용한 심장 치료제라는 중요한 발견에도 불구하고, 라놀라진 보다 반감기가 길고 활성은 라놀라진과 적어도 유사한 부분적인 지방산 산화 억제제인 화합물에 대한 필요성이 여전히 존재한다.

발명의 요약

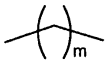
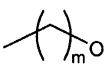
본 발명은 우수한 치료적 반감기를 가진 부분적인 지방산 산화 억제제인 새로운 치환된 피페라진 화합물을 포함한다.

본 발명은 또한 외상으로 인한 상해에 대해 골격근을 보호하고, 근육 질환 또는 전신 질환, 예를 들어 간헐성 파행 이후의 골격근을 보호하며, 쇼크 상태를 치료하고, 이식에 사용되는 기증자의 조직 및 기관을 보존하고, 심방성 및 심실성 부정맥, 프린즈메탈(이형) 협심증(Prinzmetal's (variant) angina), 안정형 협심증, 운동 유도 협심증, 울혈성 심장 질환 및 심근 경색을 포함하는 심혈관계 질환을 치료하기 위해 포유동물에게 투여할 수 있는 새로운 치환된 피페라진 화합물을 포함한다.

본 발명은 하기 화학식을 갖는 일군의 치환된 피페라진 화합물을 포함한다:



상기 식에서,

X는  및  (여기서, m=1 또는 2 또는 3)로 구성된 군으로부터 선택되고;

R_1, R_2, R_3, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 수소, 할로, NO_2, CF_3, CN, OR_{23}, SR_{23}, $N(R_{23})_2$, $S(O)R_{22}$, SO_2R_{22}, $SO_2N(R_{23})_2$, $NR_{23}CO_2R_{22}$, $NR_{23}CON(R_{23})_2$, COR_{23}, CO_2R_{23}, $CON(R_{23})_2$, $NR_{23}SO_2R_{22}$, C_{1-15} 알킬, C_{2-15} 알케닐, C_{2-15} 알키닐, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되며, 알킬 및 아릴 치환기는 할로, NO_2, CF_3, CN, OR_{23}, SR_{23}, $N(R_{23})_2$, $S(O)R_{22}$ 및 SO_2R_{22}로 구성된 군으로부터 선택된 하나의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않고, R_2 및 R_3는 함께 결합하여 3개 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 융합된 고리계를 형성할 수 있으며, R_4 및 R_5는 함께 결합하여 -CH=CH-CH=CH-를 형성할 수 있고;

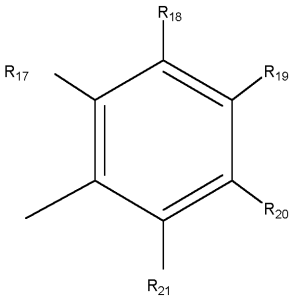
R_6, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-15} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며;

R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 수소, CO_2R_{23}, $CON(R_{23})_2$, C_{1-4} 알킬 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 알킬 및 아릴 치환기는 할로, CF_3, CN, OR_{23}, $N(R_{23})_2$, CO_2R_{23}, $CON(R_{23})_2$ 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택된 하나의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않으며, R_9 및 R_{10}는 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R_{11} 및 R_{12}가 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R_{13} 및 R_{14}가 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R_{15} 및 R_{16}이 함께 카보닐을 형성할 수 있고, R_{11} 및 R_{13} 또는 R_9 및 R_{15} 또는 R_9 및 R_{11} 또는 R_{11} 및 R_{15} 또는 R_9 및 R_{13}이 함께 결합하여 1 내지 4개 탄소 원자를 갖는 브릿징된 고리계를 형성할 수 있고, R_9 및 R_{10} 또는 R_{11} 및 R_{12}, 또는 R_{13} 및 R_{14} 또는 R_{15} 및 R_{16}이 결합하여 1 내지 5개 탄소 원자를 갖는 브릿징된 고리계를 형성할 수 있으며;

R_{22}는 C_{1-15} 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 알킬 및 아릴 치환기는 할로, 알킬, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬 아미드, 아릴 아미드, 헤테로아릴 아미드, CN, O-C_{1-6} 알킬, CF_3 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택된 하나의 치환기로 치환되거나 치환되지 않으며;

R_{23}은 H, C_{1-15} 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 알킬 및 아릴 치환기는 할로, 알킬, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬-CN, -O-C_{1-6} 알킬 및 CF_3로 구성된 군으로부터 선택된 하나의 치환기로 치환되거나 치환되지 않으며;

R_{24}는 알킬, 시클로알킬 및 부착 지점이 시클로알킬상에 있는 융합된 페닐시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 알킬, 시클로알킬 및 융합된 페닐시클로알킬은 할로, CF_3, CN, OR_{23}, SR_{23}, $S(O)R_{22}$, SO_2R_{22}, $SO_2N(R_{23})_2$, $NR_{23}CO_2R_{22}$, C_{1-2} 알킬 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않으며, 임의의 아릴 치환기는 할로, 페닐, CF_3, CN, OR_{23} 및 C_{1-6} 알킬 및



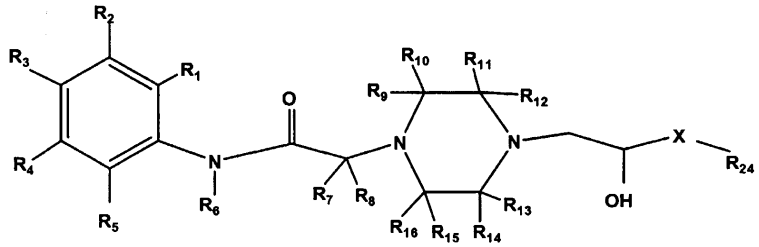
로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고, R_{17}, R_{18}, R_{19}, R_{20} 및 R_{21}은 각각 독립적으로 수소, 할로, NO_2, CF_3, CN, OR_{23}, SR_{23}, $N(R_{23})_2$, $S(O)R_{22}$, SO_2R_{22}, $SO_2N(R_{23})_2$, $NR_{23}CO_2R_{22}$, $NR_{23}CON(R_{23})_2$,

COR_{23}, CO_2R_{23}, $CON(R_{23})_2$, $NR_{23}SO_2R_{22}$, C_{1-15} 알킬, C_{2-15} 알케닐, C_{2-15} 알키닐, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되며, 알킬 및 아릴 치환기는 할로, NO_2, CF_3, CN, OR_{23}, SR_{23}, $N(R_{23})_2$, $S(O)R_{22}$ 및 SO_2R_{22}로 구성된 군으로부터 선택된 하나의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않는다.

다른 구현예에서, 본 발명은 외상으로 인한 상해에 대한 골격근 보호, 근육 질환 또는 전신 질환, 예를 들어 간헐성 파행 이후의 골격근 보호, 쇼크 상태 치료, 이식에 사용되는 기증자의 조직 및 기관 보존 및 심방성 및 심실성 부정맥, 프린즈메탈(이형) 협심증(Prinzmetal's (variant) angina), 안정형 협심증, 운동 유도 협심증, 울혈성 심장 질환 및 심근 경색을 포함하는 심혈관계 질환 치료로 구성된 군으로부터 선택된 치료에서 포유동물에게 하나 이상의 본 발명의 화합물을 투여하는 방법이다.

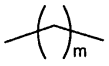
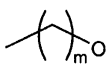
발명의 상세한 설명

본 발명은 하기 화학식을 갖는 일군의 치환된 피페라진 화합물을 포함한다:



I

상기 식에서,

X는  및  (여기서, m=1 또는 2 또는 3)로 구성된 군으로부터 선택되고;

R_1, R_2, R_3, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 수소, 할로, NO_2, CF_3, CN, OR_{23}, SR_{23}, $N(R_{23})_2$, $S(O)R_{22}$, SO_2R_{22}, $SO_2N(R_{23})_2$, $NR_{23}CO_2R_{22}$, $NR_{23}CON(R_{23})_2$, COR_{23}, CO_2R_{23}, $CON(R_{23})_2$, $NR_{23}SO_2R_{22}$, C_{1-15} 알킬, C_{2-15} 알케닐, C_{2-15} 알키닐, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되며, 알킬 및 아릴 치환기는 할로, NO_2, CF_3, CN, OR_{23}, SR_{23}, $N(R_{23})_2$, $S(O)R_{22}$ 및 SO_2R_{22}로 구성된 군으로부터 선택된 하나의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않고, R_2 및 R_3는 함께 결합하여 3개 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 융합된 고리계를 형성할 수 있으며, R_4 및 R_5는 함께 결합하여 -CH=CH-CH=CH-를 형성할 수 있고;

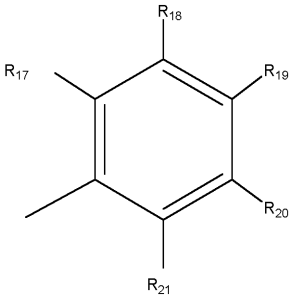
R_6, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-15} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며;

R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 수소, CO_2R_{23}, $CON(R_{23})_2$, C_{1-4} 알킬 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 알킬 및 아릴 치환기는 할로, CF_3, CN, OR_{23}, $N(R_{23})_2$, CO_2R_{23}, $CON(R_{23})_2$ 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택된 하나의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않으며, R_9 및 R_{10}는 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R_{11} 및 R_{12}가 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R_{13} 및 R_{14}가 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R_{15} 및 R_{16}이 함께 카보닐을 형성할 수 있고, R_{11} 및 R_{13} 또는 R_9 및 R_{15} 또는 R_9 및 R_{11} 또는 R_{11} 및 R_{15} 또는 R_9 및 R_{13}이 함께 결합하여 1 내지 4개 탄소 원자를 갖는 브릿징된 고리계를 형성할 수 있고, R_9 및 R_{10} 또는 R_{11} 및 R_{12}, 또는 R_{13} 및 R_{14} 또는 R_{15} 및 R_{16}이 결합하여 1 내지 5개 탄소 원자를 갖는 브릿징된 고리계를 형성할 수 있으며;

R_{22}는 C_{1-15} 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 알킬 및 아릴 치환기는 할로, 알킬, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬 아미드, 아릴 아미드, 헤테로아릴 아미드, CN, O-C_{1-6} 알킬, CF_3 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택된 하나의 치환기로 치환되거나 치환되지 않으며;

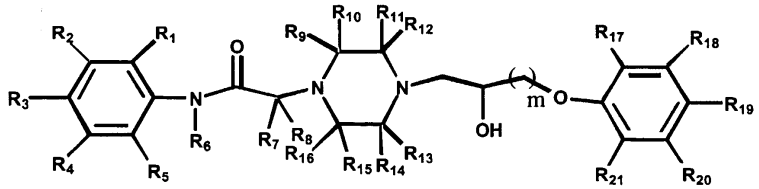
R_{23}은 H, C_{1-15} 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 알킬 및 아릴 치환기는 할로, 알킬, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬-CN, -O-C_{1-6} 알킬 및 CF_3로 구성된 군으로부터 선택된 하나의 치환기로 치환되거나 치환되지 않으며;

R_{24}는 알킬, 시클로알킬 및 부착 지점이 시클로알킬상에 있는 융합된 페닐시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 알킬, 시클로알킬 및 융합된 페닐시클로알킬은 할로, CF_3, CN, OR_{23}, SR_{23}, $S(O)R_{22}$, SO_2R_{22}, $SO_2N(R_{23})_2$, $NR_{23}CO_2R_{22}$, C_{1-2} 알킬 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않으며, 임의의 아릴 치환기는 할로, 페닐, CF_3, CN, OR_{23} 및 C_{1-6} 알킬 및



로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고, R_{17}, R_{18}, R_{19}, R_{20} 및 R_{21}은 각각 독립적으로 수소, 할로, NO_2, CF_3, CN, OR_{23}, SR_{23}, $N(R_{23})_2$, $S(O)R_{22}$, SO_2R_{22}, $SO_2N(R_{23})_2$, $NR_{23}CO_2R_{22}$, $NR_{23}CON(R_{23})_2$, COR_{23}, CO_2R_{23}, $CON(R_{23})_2$, $NR_{23}SO_2R_{22}$, C_{1-15} 알킬, C_{2-15} 알케닐, C_{2-15} 알키닐, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되며, 알킬 및 아릴 치환기는 할로, NO_2, CF_3, CN, OR_{23}, SR_{23}, $N(R_{23})_2$, $S(O)R_{22}$ 및 SO_2R_{22}로 구성된 군으로부터 선택된 하나의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않는다.

본 발명은 또한 하기 화학식(IA)를 갖는 상기 화학식(I)에서 확인되는 치환된 피페라진 화합물군의 서브세트를 포함한다:



IA

상기 식에서,

m=1 또는 2이고;

R_1, R_2, R_3, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 수소, 할로, CF_3, OR^{22} 및 C_{1-4} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며, R^{22}는 C_{1-3} 알킬이고;

R_6, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-3} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며;

R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되거나, R_9 및 R_{10}는 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R_{11} 및 R_{12}가 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R_{13} 및 R_{14}가 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R_{15} 및 R_{16}이 함께 카보닐을 형성할 수 있고, R_{11} 및 R_{13} 또는 R_9 및 R_{15} 또는 R_9 및 R_{11} 또는 R_{11} 및 R_{15} 또는 R_9 및 R_{13}이 함께 결합하여 두 R기가 함께 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함하는 브리징된 고리계를 형성할 수 있으며, 단 R_{17}, R_{18}, R_{19}, R_{20} 및 R_{21} 이 모두 수소인 경우, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15} 및 R_{16}은 모두 동시에 수소가 아니고;

R_{17}, R_{18}, R_{19}, R_{20} 및 R_{21}은 각각 독립적으로 수소, 할로, CF_3, CN, OR^{22}, $S(O)R^{22}$, SO_2R^{22}, $SON(R^{22})_2$, $CON(R^{22})_2$, C_{1-4} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되거나(여기서, R^{22}는 C_{1-3} 알킬임), R_{17} 및 R_{18}은 함께 -CH=CH-CH=CH-를 형성할 수 있거나, R_{18} 및 R_{19}는 함께 $-OCH_2O-$를 형성할 수 있다.

화학식(IA)의 보다 바람직한 화합물에서, R_1, R_2, R_3, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 수소, 할로, CF_3, OR_{23} 및 C_{1-4} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, R_{23}는 C_{1-3} 알킬이며; R_6은 수소 및 메틸로부터 선택되고; R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되거나, R_9 및 R_{10}는 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R_{13} 및 R_{14}가 함께 카보닐을 형성할 수 있고, 단 R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15} 및 R_{16}은 모두 동시에 수소가 아니고; R_{17}, R_{18}, R_{19}, R_{20} 및 R_{21}은 각각 독립적으로 수소, 할로, CF_3, OR_{23}, C_{1-3} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되거나, R_{17} 및 R_{18}은 함께 -CH=CH-CH=CH-를 형성할 수 있거나, R_{18} 및 R_{19}는 함께 $-OCH_2O-$를 형성할 수 있다.

화학식(IA)의 더욱 바람직한 화합물에서, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 메틸 및 수소로 구성된 군으로부터 선택되며; R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되거나, R_9 및 R_{10}는 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R^{13} 및 R^{14}가 함께 카보닐을 형성할 수 있고, 단 R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15} 및 R_{16}은 모두 동시에 수소가 아니고; R_{17}, R_{18}, R_{19}, R_{20} 및 R_{21}은 각각 독립적으로 수소, 할로, CF_3 및 OR_{23} 로 구성된 군으로부터 선택되거나(여기서, R_{23}는 메틸임), 또는 R_{17} 및 R_{18}은 함께 -CH=CH-CH=CH-를 형성할 수 있거나, R_{18} 및 R_{19}는 함께 $-OCH_2O-$를 형성할 수 있다.

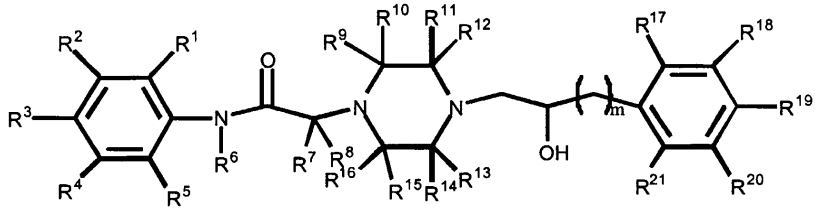
화학식(IA)의 보다 바람직한 화합물에서, R_1 및 R_5는 각각 메틸이고; R_2, R_3, R_4, R_6, R_7 및 R_8은 각각 수소이며; R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되거나, R_9 및 R_{10}는 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R_{13} 및 R_{14}가 함께 카보닐을 형성할 수 있고, 단 R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15} 및 R_{16}은 모두 동시에 수소가 아니고; R_{17}, R_{18}, R_{19}, R_{20} 및 R_{21}은 각각 독립적으로 수소, 할로, 메틸, OR_{23}로 구성된 군으로부터 선택되거나(여기서, R_{23}는 메틸임), R_{17} 및 R_{18}은 함께 -CH=CH-CH=CH-를 형성할 수 있거나, R_{18} 및 R_{19}는 함께 $-OCH_2O-$를 형성할 수 있다.

화학식(IA)의 더욱더 바람직한 화합물에서, R_1 및 R_5는 각각 메틸이고; R_2, R_3, R_4, R_6, R_7 및 R_8은 각각 수소이며; R_9 및 R_{10}은 수소 및 메틸로부터 선택되거나, 함께 카보닐을 형성할 수 있고; R_{11} 및 R_{12}는 수소 및 메틸로부터 선택되며; R_{13} 및 R_{14}가 수소 및 메틸로부터 선택되거나, 함께 카보닐을 형성할 수 있고; R_{15} 및 R_{16}은 각각 수소이며, 단 R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15} 및 R_{16}은 모두 동시에 수소가 아니고; R_{17}은 수소, 클로로, 플루오로 또는 메톡시로 구성된 군으로부터 선택되고; R_{18} 및 R_{19}는 수소 및 메톡시로 구성된 군으로부터 선택되거나, R_{18} 및 R_{19}는 함께 $-OCH_2O-$를 형성할 수 있거나, R_{17} 및 R_{18}은 함께 -CH=CH-CH=CH-를 형성할 수 있고; 고; R^{20}은 수소이며; R^{21}은 수소 및 클로로로부터 선택된다.

가장 바람직하게는, 화학식(IA)의 치환된 피페라진 화합물은 N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-3-(2-메톡시페녹시)프로필]-3-옥소피페라지닐}아세트아미드, N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-3-(2-메톡시페녹시)프로필]-3,5-디메틸피페라지닐}아세트아미드, 2-{(5S,2R)-4-[2-히드록시-3-(2-메톡시페녹시)프로필]-2,5-디메틸피페라지닐}-N-(2,6-디메틸페닐)아세트아미드, 2-{2,5-디아자-5-[2-히드록시-3-(2-메톡시페녹시)프로필]비시클로[4.4.0]데크-2-일}-N-(2,6-디메틸페닐)아세트아미드, N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-3-(2-메톡시페녹시)프로필]

-3-옥소피페라지닐}아세트아미드, N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-3-(2-메톡시페녹시)프로필]-3,3-디메틸피페라지닐}아세트아미드, 2-{5-[(2S)-2-히드록시-3-(2-메톡시페녹시)프로필](1S,4S)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일}-N-(2,6-디메틸페닐)아세트아미드, N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-4-(2-메톡시페녹시)부틸]피페라지닐}아세트아미드, N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[4-(4- 플루오로페녹시)-2-히드록시부틸]피페라지닐}아세트아미드, 2-(4-{4-[4-(3차-부틸)페녹시]-2-히드록시부틸}피페라지닐)-N-(2,6-디메틸페닐)아세트아미드, N-(2,6-디메틸페닐-2-{4-[2-히드록시-4-(4-페닐페녹시)부틸]피페라지닐}아세트아미드, N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-4-(4-메톡시페녹시)부틸]피페라지닐}아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(2,6-디메틸페닐)아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(2,6-디클로로페닐)아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(4-설파모일페닐)아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(5-메톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-인단-5-일아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-나프틸아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(4-클로로나프틸)아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(2-피롤릴페닐)아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-페닐아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(2-클로로페닐)아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(2-클로로-4-메틸페닐)아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-[2-(1-메틸비닐)페닐]아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(2-메틸메틸페닐)아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-[6-메틸-2-(메틸에틸)페닐]아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(3-메틸티오페닐)아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(4-클로로-2-메톡시-5-메틸페닐)아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-[4-(디메틸아미노)페닐]아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(2,4-디메톡시페닐)아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(3,4-디클로로페닐)아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(4-클로로페닐)아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(3-클로로페닐)아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(3,5-디클로로페닐)아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(4-메톡시페닐)아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(4-메틸페닐)아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(3-메틸페닐)아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(4-플루오로페닐)아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(4-시아노페닐)아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(4-아세틸페닐)아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(2-메톡시페닐)아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-[(4-트리플루오로메틸)페닐]아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(4-클로로-3-트리플루오로메틸)페닐]아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(3,5-디메톡시페닐)아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(4-모르폴린-4-일페닐)아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(3-플루오로-4-메톡시페닐)아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(3,4,5-트리메톡시페닐)아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(3,4-디메톡시페닐)아세트아미드, 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(4-클로로-2-플루오로페닐)아세트아미드 및 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-[2-(히드록시메틸-6-메틸페닐]아세트아미드로 구성된 군으로부터 선택된다.

본 발명은 하기 화학식(IB)를 갖는 화학식(I)의 치환된 피페라진 화합물의 서브세트를 포함한다:



IB

상기 식에서,

m= 1 또는 2 또는 3이고;

R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 수소, 할로, NO_2, CF_3, CN, OR_{23}, SR_{23}, $N(R_{23})_2$, $S(O)R_{22}$, SO_2R_{22}, $SO_2N(R_{23})_2$, $NR_{23}CO_2R_{22}$, $NR_{23}CON(R_{23})_2$, COR_{23}, CO_2R_{23}, $CON(R_{23})_2$, $NR_{23}SO_2R_{22}$, C_{1-15} 알킬, C_{2-15} 알케닐, C_{2-15} 알키닐, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되며, 알킬 및 아릴 치환기는 할로, NO_2, CF_3, CN, OR_{23}, SR_{23}, $N(R_{23})_2$, $S(O)R_{22}$ 및 SO_2R_{22}로 구성된 군으로부터 선택된 하나의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않고;

R^6, R^7 및 R^8은 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-15} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며;

R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} 및 R^{16}은 각각 독립적으로 수소, CO_2R_{23}, $CON(R_{23})_2$, C_{1-4} 알킬 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 알킬 및 아릴 치환기는 할로, CF_3, CN, OR_{23}, $N(R_{23})_2$, CO_2R_{23}, $CON(R_{23})_2$ 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택된 하나의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않으며, R^9 및 R^{10}이 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R^{11} 및 R^{12}가 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R^{13} 및 R^{14}가 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R^{15} 및 R^{16}이 함께 카보닐을 형성할 수 있고, R^{11} 및 R^{13} 또는 R^9 및 R^{15} 또는 R^9 및 R^{11} 또는 R^{11} 및 R^{15} 또는 R^9 및 R^{13}이 함께 결합하여 두 R기가 함께 1 내지 4개 탄소 원자를 포함하는 브릿징된 고리계를 형성할 수 있고, R^9 및 R^{10} 또는 R^{11} 및 R^{12}, 또는 R^{13} 및 R^{14} 또는 R^{15} 및 R^{16}이 결합하여 두 R기가 함께 1 내지 5개 탄소 원자를 포함하는 스피로 고리계를 형성할 수 있으며;

R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20} 및 R^{21}은 각각 독립적으로 수소, 할로, NO_2, CF_3, CN, OR_{23}, SR_{23}, $N(R_{23})_2$, $S(O)R_{22}$, SO_2R_{22}, $SO_2N(R_{23})_2$, $NR_{23}CO_2R_{22}$, $NR_{23}CON(R_{23})_2$, COR_{23}, CO_2R_{23}, $CON(R_{23})_2$, $NR_{23}SO_2R_{22}$, C_{1-15} 알킬, C_{2-15} 알케닐, C_{2-15} 알키닐, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되거나(여기서, 알킬 및 아릴 치환기는 할로, NO_2, CF_3, CN, OR_{23}, SR_{23}, $N(R_{23})_2$, $S(O)R_{22}$ 및 SO_2R_{22}로 구성된 군으로부터 선택된 하나의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않음), R_{17} 및 R_{18}이 함께 결합하여 -CH=CH-CH=CH-를 형성할 수 있거나, R_{17} 및 R_{18} 또는 R_{18} 또는 R_{19} 또는 R_{19} 및 R_{20} 또는 R_{20} 또는 R_{21}은 결합하여 3개 내지 6개 탄소 원자를 포함하는 포화 고리(여기서, 0 내지 2개의 탄소 원자는 산소 원자로 치환될 수 있음)를 형성할 수 있고, 상기 고리는 수소, 할로, NO_2, CF_3, CN, OR^{23}, SR^{23}, $N(R^{23})_2$, $S(O)R^{22}$, SO_2R^{22}, $SO_2N(R^{23})_2$, $NR^{23}CO_2R^{22}$, $NR^{23}CON(R^{23})_2$, COR^{23}, CO_2R^{23}, $CON(R^{23})_2$, $NR^{23}SO_2R^{22}$, C_{1-15} 알킬, C_{2-15} 알케닐, C_{2-15} 알키닐, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고, 알킬 및 아릴 치환기는 할로, NO_2, CF_3, CN, OR^{23}, SR^{23}, $N(R^{23})_2$, $S(O)R^{22}$ 및 SO_2R^{22}로 구성된 군으로부터 선택된 하나의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않으며;

R_{22}는 C_{1-15} 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬 및 아릴 치환기는 할로, 알킬, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬 아미드, 아릴 아미드, 헤테로아릴 아미드, CN, O-C_{1-6} 알킬, CF_3 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택된 하나의 치환기로 치환되거나 치환되지 않으며;

R_{23}은 H, C_{1-15} 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬 및 아릴 치환기는 할로, 알킬, 모노- 또는 디알킬아미노, 알킬-CN, -O-C_{1-6} 알킬 및 CF_3로 구성된 군으로부터 선택된 하나의 치환기로 치환되거나 치환되지 않는다.

본 발명의 바람직한 화합물에서, m = 1 또는 2 또는 3이고; R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 수소, 할로, CF_3, CN, OR^{22} 및 C_{1-4} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며; R^6, R^7 및 R^8은 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-3} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며; R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} 및 R^{16}은 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되거나, R^9 및 R^{10}이 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R^{11} 및 R^{12}가 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R^{13} 및 R^{14}가 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R^{15} 및 R^{16}이 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R^{11} 및 R^{13} 또는 R^9 및 R^{15} 또는 R^9 및 R^{11} 또는 R^{11} 및 R^{15} 또는 R^9 및 R^{13}이 함께 결합하여 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함하는 고리를 형성할 수 있고, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} 및 R^{16}은 모두 수소가 아니며; R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20} 및 R^{21}은 각각 독립적으로 수소, 할로, CF_3, CN, OR_{23}, $S(O)R_{23}$, SO_2R_{23}, $SON(R_{23})_2$, $CON(R_{23})_2$, C_{1-4} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되거나, R_{17} 및 R_{18}은 함께 -CH=CH-CH=CH- 또는 페닐을 형성할 수 있다.

다른 바람직한 화합물에서, R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 수소, 할로, CF_3, OR_{23} 및 C_{1-2} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, R_{23}는 C_{1-3} 알킬이며; R^6, R^7 및 R^8은 각각 독립적으로 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되며; R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} 및 R^{16}은 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-2} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되거나, R^9 및 R^{10}이 카보닐을 형성할 수 있거나, R^{15} 및 R^{16}이 카보닐을 형성할 수 있고, 단 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} 및 R^{16}은 모두 동시에 수소가 아니며 R^{11} 및 R^{13} 또는 R^9 및 R^{15} 또는 R^9 및 R^{11} 또는 R^{11} 및 R^{15} 또는 R^9 및 R^{13}이 함께 결합하여 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함하는 고리를 형성할 수 있고; R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20} 및 R^{21}은 각각 독립적으로 수소, 할로, CF_3, CN, OR_{23} 및 C_{1-4} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, R_{17} 및 R_{18}이 함께 -CH=CH-CH=CH- 및 페닐로 구성된 군으로부터 선택된 치환기를 형성할 수 있다.

다른 더욱 바람직한 화합물에서, m = 1 또는 2이고; R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 수소, 할로, CF_3, OR_{23} 및 C_{1-2} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, R_{23}는 C_{1-3} 알킬이며; R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} 및 R^{16}은 각각 독립적으로 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되며; R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20} 및 R^{21}은 각각 독립적으로 수소, 할로, CF_3, OR_{23} 및 C_{1-3} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되거나(여기서, R_{23}는 메틸임), R_{17} 및 R_{18}이 함께 -CH=CH-CH=CH-를 형성할 수 있거나, R^{18} 및 R^{19}가 함께 $-OCH_2O-$를 형성할 수 있다.

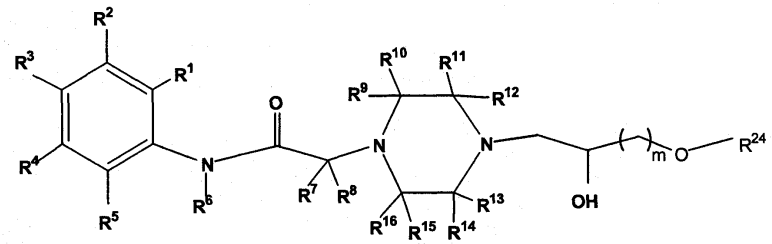
다른 보다 더 바람직한 화합물에서, m = 1 또는 2이고; R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 및 R^8은 각각 독립적으로 메틸 및 수소로부터 선택되고; R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} 및 R^{16}은 각각 수소이며; R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20} 및 R^{21}은 각각 독립적으로 수소, 할로, CF_3, OR_{23}로 구성된 군으로부터 선택되거나(여기서, R_{23}는 메틸임), R_{17} 및 R_{18}이 함께 -CH=CH-CH=CH-를 형성할 수 있거나, R^{18} 및 R^{19}가 함께 $-OCH_2O-$를 형성할 수 있다.

다른 바람직한 화합물에서, m = 1 또는 2이고; R^1 및 R^5는 메틸이고; R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} 및 R^{16}은 수소이며; R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20} 및 R^{21}은 각각 독립적으로 수소, 할로, OR_{23}로 구성된 군으로부터 선택되거나 (여기서, R_{23}는 메틸임), R_{17} 및 R_{18}이 함께 -CH=CH-CH=CH-를 형성할 수 있거나, R^{18} 및 R^{10}가 함께 $-OCH_2O-$를 형성할 수 있다.

다른 더욱 바람직한 화합물에서, R^1 및 R^5는 메틸이고; R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} 및 R^{16}은 수소이며; R^{17}은 수소, 클로로, 플루오로 및 메톡시로 구성된 군으로부터 선택되고; R^{18}은 수소 및 메톡시로부터 선택되며; R^{19}는 수소 및 메톡시로부터 선택되고; R^{20}은 수소이며; R^{21}은 수소 및 클로로로부터 선택되거나, R_{17} 및 R_{18}이 함께 -CH=CH-CH=CH-를 형성할 수 있거나, R^{18} 및 R^{19}가 함께 $-OCH_2O-$를 형성할 수 있다.

가장 바람직하게는, 본 발명의 치환된 피페라진 화합물은 N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-(히드록시-4-페닐부틸)피페라지닐}아세트아미드; N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-3-(2-메톡시페닐)프로필]피페라지닐}아세트아미드; 2-[4-(3-(2H-벤조[d]1,3-디옥솔렌-5-일)-2-히드록시프로필)피페라지닐]-N-(2,6-디메틸페닐)아세트아미드; N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-3-(4-메톡시페닐)프로필]피페라지닐}아세트아미드; N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-3-페닐프로필]피페라지닐}아세트아미드; N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[4-(4-메톡시페닐)-2-히드록시부틸]피페라지닐}아세트아미드; 2-{4-[4-(2,6-디플루오로페닐)-2-히드록시부틸}피페라지닐)-N-(2,6-디메틸페닐)아세트아미드; N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[4-(2-클로로페닐)-2-히드록시부틸]피페라지닐}아세트아미드; 2-(4-{4-[4-(3차-1부틸)페닐]-2-히드록시부틸}피페라지닐)-N-(2,6-디메틸페닐)아세트아미드; N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[4-(2-플루오로페닐)-2-히드록시부틸]피페라지닐}아세트아미드; N-(2,6-디메틸페닐)-2-(4-{2-히드록시-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]부틸}피페라지닐)아세트아미드; 2-{4-[3-(2H-벤조[d]1,3-디옥솔렌-5-일)-2-히드록시프로필)피페라지닐}-N-(2,6-디메틸페닐)-2-메틸프로판아미드; N-(2,6-디메틸페닐)-2-(4-(2-히드록시-3-페닐프로필)피페라지닐]-2-메틸프로판아미드; N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)프로필]피페라지닐}-2-메틸프로판아미드; N-(2,6-디메틸페닐)-2-[4-(2-히드록시-5-페닐펜틸)피페라지닐}아세트아미드; N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[5-(2-플루오로페닐)-2-히드록시-펜틸]피페라지닐}아세트아미드; 및 N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[5-(2-클로로페닐)-2-히드록시-펜틸]피페라지닐}아세트아미드로 구성된 군으로부터 선택된다.

본 발명은 추가로 하기 화학식(IC)를 갖는 상기 화학식(I)의 화합물의 서브세트를 포함한다:



IC

상기 식에서,

m=1 또는 2 또는 3이고;

R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 수소, 할로, NO_2, CF_3, CN, OR^{20}, SR^{20}, $N(R^{20})_2$, $S(O)R^{22}$, SO_2R^{22}, $SO_2N(R^{20})_2$, $NR^{20}CO_2R^{22}$, $NR^{20}CON(R^{20})_2$, COR^{20}, CO_2R^{20}, $CON(R^{20})_2$, $NR^{20}SO_2R^{22}$, C_{1-15} 알킬, C_{2-15} 알케닐, C_{2-15} 알키닐, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되며, 알킬 및 아릴 치환기는 할로, NO_2, CF_3, CN, OR^{20}, SR^{20}, $N(R^{20})_2$, $S(O)R^{22}$ 및 SO_2R^{22}로 구성된 군으로부터 선택된 하나의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않고;

R^6, R^7 및 R^8은 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-3} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며;

R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} 및 R^{16}은 각각 독립적으로 수소, CO_2R^{20}, $CON(R^{20})_2$, C_{1-4} 알킬 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 알킬 및 아릴 치환기는 할로, CF_3, CN, OR^{20}, $N(R^{20})_2$, CO_2R^{20}, $CON(R^{20})_2$ 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택된 하나의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않으며, R^9 및 R^{10}는 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R^{11} 및 R^{12}가 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R^{13} 및 R^{14}가 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R^{15} 및 R^{16}이 함께 카보닐을 형성할 수 있고, 단 R^{11} 및 R^{13} 또는 R^9 및 R^{15} 또는 R^9 및 R^{11} 또는 R^{11} 및 R^{15} 또는 R^9 및 R^{13}이 함께 결합하여 1 내지 3개 탄소 원자를 포함하는 고리를 형성할 수 있으며;

R^{24}는 알킬, 시클로알킬 및 부착 지점이 시클로알킬상에 있는 융합된 페닐시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 알킬, 시클로알킬 및 융합된 페닐시클로알킬은 할로, CF_3, CN, OR^{20}, SR^{20}, $S(O)R^{22}$, SO_2R^{22}, $SO_2N(R^{20})_2$, $NR^{20}CO_2R^{22}$, C_{1-2} 알킬 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않으며, 임의의 아릴 치환기는 할로, 페닐, CF_3, CN, OR^{20} 및 C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않고;

R^{20}은 H, C_{1-15} 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 알킬 및 아릴 치환기는 할로, 알킬, 모노-, 또는 디알킬아미노, 알킬-CN, O-C_{1-6} 알킬 및 CF_3로 구성된 군으로부터 선택된 하나의 치환기로 치환되거나 치환되지 않으며;

R^{22}는 C_{1-15} 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 알킬 및 아릴 치환기는 할로, 알킬, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬 아미드, 아릴 아미드, 헤테로아릴 아미드, CN, -O-C_{1-6} 알킬, CF_3 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택된 하나의 치환기로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(IC)에서, m=1 또는 2인 것이 바람직하며, m=1인 것이 가장 바람직하다.

화학식(IC)에서, R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 수소, 할로, CF_3, OR^{22} 및 C_{1-4} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며, R^{22}는 C_{1-3} 알킬이다. 다른 바람직한 화합물에서, R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 수소, CF_3, OR^{20} 및 C_{1-2} 알킬로 구성된 군으로부터 선택된다. 보다 바람직하게는, R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되고, R^2, R^3 및 R^4가 수소이고 R_1 및 R_5가 메틸인 것이 바람직하다.

화학식(IC)의 다른 바람직한 화합물에서, R^6, R^7 및 R^8은 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-3} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며, 수소 또는 메틸인 것이 바람직하고, 수소인 것이 가장 바람직하다.

화학식(IC)의 다른 더욱 바람직한 화합물에서, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} 및 R^{16}은 각각 독립적으로 수소, $CON(R^{20})_2$, C_{1-4} 알킬 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 알킬 및 아릴 치환기는 각각 할로, CF_3, OR^{20}, $N(R^{20})_2$, $CON(R^{20})_2$ 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택된 하나의 치환기로 치환되거나 치환되지 않으며, R^9 및 R^{10}가 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R^{11} 및 R^{12}가 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R^{13} 및 R^{14}가 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R^{15} 및 R^{16}이 함께 카보닐을 형성할 수 있고, 단 R^{11} 및 R^{13} 또는 R^9 및 R^{15} 또는 R^9 및 R^{11} 또는 R^{11} 및 R^{15} 또는 R^9 및 R^{13}이 함께 결합하여 1 내지 3 개의 탄소 원자를 가진 고리를 형성할 수 있다, 다른 대안적인 화합물에서, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} 및 R^{16}은 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되거나, R^9 및 R^{10}는 함께 카보닐을 형성하거나, R^{11} 및 R^{12}가 함께 카보닐을 형성하거나, R^{13} 및 R^{14}가 함께 카보닐을 형성하거나, R^{15} 및 R^{16}이 함께 카보닐을 형성

한다. 다른 구현예에서, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} 및 R^{16}은 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-2} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되거나(여기서, 알킬 치환기는 $N(R^{20})_2$ 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택된 하나의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않음), R^9 및 R^{10}는 함께 카보닐을 형성할 수 있다. 보다 바람직하게는, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} 및 R^{16}은 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-2} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되거나, R^9 및 R^{10}는 함께 카보닐을 형성할 수 있다. 다른 구현예에서, R^{11} 및 R^{15}는 각각 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되고, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} 및 R^{16}은 각각 수소이며, R_9 및 R_{10}이 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} 및 R^{16}은 각각 수소일 수 있다.

화학식(IC)의 화합물에서, R^{24}는 알킬, 시클로알킬 및 부착 지점이 시클로알킬상에 있는 융합된 페닐시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 알킬, 시클로알킬 및 융합된 페닐시클로알킬은 할로, CF_3, CN, OR^{20}, SR^{20}, $S(O)R^{22}$, SO_2R^{22}, $SO_2N(R^{20})_2$, $NR^{20}CO_2R^{22}$, C_{1-2} 알킬 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않으며, 임의의 아릴 치환기는 할로, 페닐, CF_3, CN, OR^{20} 및 C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않는다. 화학식(IC)의 바람직한 특정 화합물에서, R^{24}는 알킬, 시클로알킬 및 부착 지점이 시클로알킬상에 있는 융합된 페닐시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 알킬, 시클로알킬 및 융합된 페닐시클로알킬은 할로, CF_3, CN, OR^{20}, SR^{20}, $S(O)R^{22}$, SO_2R^{22}, C_{1-2} 알킬 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않으며, 임의의 아릴 치환기는 할로, 페닐, CF_3, CN, OR^{20} 및 C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않는다. 화학식(IC)의 다른 바람직한 화합물에서, R^{24}는 알킬, 시클로알킬 및 부착 지점이 시클로알킬상에 있는 융합된 페닐시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 알킬, 시클로알킬 및 융합된 페닐시클로알킬은 할로, CF_3, OR^{20} 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않으며, 임의의 아릴 치환기는 할로, 페닐, CF_3, CN, OR^{20} 및 C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않는다. 화학식(IC)의 다른 바람직한 화합물에서, R^{24}는 1 내지 6개 탄소 원자를 갖는 알킬, 4 내지 6개 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 및 페닐과 융합된 페닐시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 페닐은 할로, CF_3, OH, 메틸 및 아릴로 구성된 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않으며, 아릴은 할로, CF_3, OH, C_{1-2} 알킬 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않는다. 화학식(IC)의 다른 바람직한 화합물에서, R^{24}는 1 내지 6개 탄소 원자를 갖는 알킬이거나, R^{24}는 할로, CF_3, OR^{20}, C_{1-2} 알킬 및 아릴로 구성된 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 융합된 페닐시클로알킬이거나, R^{24}는 할로, CF_3, OR^{20}, C_{1-4} 알킬 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐메틸이다.

화학식(IC)의 화합물에서, R^{20}은 H, C_{1-15} 알킬 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬 및 아릴 치환기는 할로, -OMe 및 CF_3로 구성된 군으로부터 선택된 하나의 치환기로 치환되거나 치환되지 않는다. 보다 바람직하게는, R^{20}은 H 및 C_{1-3} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 가장 바람직하게는, R^{20}은 메틸이거나 수소이다.

가장 바람직하게는, 화학식(IC)의 치환된 피페라진 화합물은 2-({2-[4-(3-이소프로폭시-2-히드록시프로필)피페라지닐]-N-({2,6-디메틸페닐)아세트아미드; N-(2,6-디메틸페닐)-2-[4-(2-히드록시-3-인단-2-일옥시프로필)피페라지닐]아세트아미드; N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-3-(페닐메톡시)프로필]피페라지닐}아세트아미드; 2-[4-(3-{[4-(3차-부틸)페닐]메톡시}-2-히드록시프로필)피페라지닐]-N-(2,6-디메틸페닐)아세트아미드; N-(2,6-디메틸페닐)-2-(4-{3-[(2-플루오로페닐)메톡시]-2-히드록시프로필}피페라지닐)아세트아미드; 2-(4-{3-[(2,4-디플루오로페닐)메톡시]-2-히드록시프로필}피페라지닐)-N-(2,6-디메틸페닐)아세트아미드; N-(2,6-디메틸페닐)-2-[4-(2-히드록시-3-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]메톡시}프로필)피페라지닐]아세트아미드, N-(2,6-디메틸페닐)-2-(4-{2-히드록시-3-[(2-메톡시페닐)메톡시]프로필}피페라지닐)아세트아미드; 2-(4-{3-[(2,4-디메톡시페닐)메톡시]-2-히드록시프로필}피페라지닐)-N-(2,6-디메틸페닐)아세트아미드; N-(2,6-디메틸페닐)-2-(4-{2-히드록시-3-[(4-메톡시페닐)메

톡시]프로필}피페라지닐)아세트아미드; N-(2,6-디메틸페닐)-2-(4-{3-[(4-플루오로페닐)메톡시]-2-히드록시프로필}피페라지닐)아세트아미드; N-(2,6-디메틸페닐)-2-(4-{2-히드록시-3-[(4-메틸페닐)메톡시]프로필}피페라지닐)아세트아미드; N-(2,6-디메틸페닐)-2-(4-{2-히드록시-3-[(4-페닐페닐)메톡시]프로필}피페라지닐)아세트아미드; N-(2,6-디메틸페닐)-2-(4-{3-[(4-부틸페닐)메톡시]-2-히드록시프로필}피페라지닐)아세트아미드; N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-3-(2-나프틸메톡시)프로필]피페라지닐}아세트아미드; N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[3-(시클로헥실메톡시)-2-히드록시프로필]피페라지닐}아세트아미드; 및 N-(2,6-디메틸페닐)-2-(4-{3-[(4-플루오로페닐)메톡시]-2-히드록시프로필}-3,3-디메틸피페라지닐)아세트아미드로 구성된 군으로부터 선택된다.

하기 정의가 본원에서 사용되는 용어에 적용된다.

"할로" 또는 "할로겐"은 단독 또는 조합하여 모든 할로겐, 즉, 클로로(Cl), 플루오로(F), 브로모(Br), 요오도(I)를 의미한다.

"히드록실"은 -OH기를 칭한다.

"티올" 또는 "머캅토"는 -SH기를 칭한다.

"알킬"은 단독 또는 조합하여 (특별히 정의되지 않는 경우) 1개 내지 20개, 바람직하게는 1개 내지 15개의 탄소 원자를 함유하는 알칸-유래 라디칼을 의미한다. 이것은 직쇄 알킬, 분지쇄 알킬 또는 시클로알킬이다. 바람직하게는, 직쇄 또는 분지쇄 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, t-부틸 등과 같은, 1개 내지 15개, 더욱 바람직하게는 1개 내지 8개, 더욱 더 바람직하게는 1개 내지 6개, 더욱 더 바람직하게는 1개 내지 4개 및 가장 바람직하게는 1개 내지 2개의 탄소 원자를 함유한다. 용어 "저급 알킬"은 바로 위에 기술한 직쇄 알킬기를 설명하기 위해 본원에 사용된다. 바람직하게는, 시클로알킬기는 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 아다만틸 등과 같은, 고리당 3 내지 8개, 더욱 바람직하게는 3 내지 6개 고리 원자를 갖는 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 고리계이다. 또한, 알킬은 시클로알킬 부분을 함유하거나 시클로알킬 부분에 의해 막힌 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 포함한다. 직쇄 또는 분지쇄 알킬기는 안정한 화합물을 생성하기 위해 임의의 유용한 지점에 결합한다. 이러한 예에는 4-(이소프로필)-시클로헥실에틸 또는 2-메틸-시클로프로필펜틸이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다. 치환된 알킬은 앞서 정의된 직쇄 알킬, 분지쇄 알킬 또는 시클로알킬기이고, 할로, 히드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 아실옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로 임의로 일치환 또는 이치환된 아미노, 아미디노, 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴기로 치환되거나 치환되지 않은 우레아, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로 임의로 N-일치환 또는 N,N-이치환된 아미노설포닐, 알킬설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노 등의 1개 내지 3개의 기 또는 치환기로 독립적으로 치환된다.

"알케닐"은 단독 또는 조합하여 2개 내지 20개, 바람직하게는 2개 내지 17개, 더욱 바람직하게는 2개 내지 10개, 더욱 더 바람직하게는 2개 내지 8개, 가장 바람직하게는 2개 내지 4개의 탄소 원자 및 1개 이상, 바람직하게는 1개 내지 3개, 더욱 바람직하게는 1개 내지 2개, 가장 바람직하게는 1개의 탄소 대 탄소 이중결합을 함유하는 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 탄화수소를 의미한다. 시클로알킬기의 경우, 하나 이상의 탄소 대 탄소 이중 결합의 컨쥬게이션은 고리에 방향성을 부여하지 않는다. 탄소 대 탄소 이중결합은 시클로프로필을 제외하고, 시클로알킬 부분 또는 직쇄 또는 분지쇄 부분내에 함유될 수 있다. 알케닐의 예에는 에테닐, 프로페닐, 이소프로페닐, 부테닐, 시클로헥세닐, 시클로헥세닐알킬 등이 포함된다. 치환된 알케닐은 앞서 정의한 직쇄 알케닐, 분지쇄 알케닐 또는 시클로알케닐기이고, 할로, 히드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 아실옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로 임의로 일치환 또는 이치환된 아미노, 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴기로 치환되거나 치환되지 않은 우레아, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로 임의로 N-일치환 또는 N,N-이치환된 아미노설포닐, 알킬설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 헤테로카보닐아미노, 카복시, 알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 헤테로아릴옥시카보닐 등 안정한 화합물을 생성시키기 위해 임의의 유용한 지점에 결합된 1개 내지 3개의 기 또는 치환기로 독립적으로 치환된다.

"알키닐"은 단독 또는 조합하여 1개 이상, 바람직하게는 1개의 탄소 대 탄소 삼중 결합을 함유하는 2개 내지 20개, 바람직하게는 2개 내지 17개, 더욱 바람직하게는 2개 내지 10개, 더욱 더 바람직하게는 2개 내지 8개, 가장 바람직하게는 2개 내지 4개의 탄소 원소를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다. 알키닐기의 예에는 에티닐, 프로피닐, 부티닐 등이 포함된다. 치환된 알키닐은 앞서 정의한 직쇄 알키닐 또는 분지쇄 알케닐을 칭하며, 할로, 히드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 아실옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로 임의로 일치환 또는 이치환된 아미노, 아미디노, 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴기로 치환되거나 치환되지 않은 우레아, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로 임의로 N-일치환 또는 N,N-이치환된 아미노설포닐, 알킬설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노 등 안정한 화합물을 생성시키기 위해 임의의 유용한 지점에 결합된 1개 내지 3개의 기 또는 치환기로 독립적으로 치환된다.

"알킬 알케닐"은 기 -R-CR'=CR'''R''''를 칭하며, 여기서 R은 저급 알킬 또는 치환된 저급 알킬이고, R', R''', R''''는 하기 정의한 바와 같이 독립적으로 수소, 할로겐, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 아실, 아릴, 치환된 아릴, 헤타릴 또는 치환된 헤타릴일 수 있다.

"알킬 알키닐"은 기 -RC ≡CR'를 칭하며, 여기서 R은 저급 알킬 또는 치환된 저급 알킬이고, R'는 하기 정의한 바와 같이 수소, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 아실, 아릴, 치환된 아릴, 헤타릴 또는 치환된 헤타릴이다.

"알콕시"는 기 -OR을 지칭하며, 여기서 R은 정의된 바와 같은 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 아실, 아릴, 치환된 아릴, 아르알킬, 치환된 아르알킬, 헤테로알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로헤테로알킬 또는 치환된 시클로헤테로알킬이다.

"알킬티오"는 기 -SR, $-S(O)_{n=1-2}-R$을 지칭하며, 여기서 R은 본원에 정의한 바와 같은 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아르알킬 또는 치환된 아르알킬이다.

"아실"은 기 -C(O)R을 지칭하며, 여기서 R은 본원에 정의한 바와 같은 수소, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 아릴, 치환된 아릴 등이다.

"아릴옥시"는 기 -OAr을 지칭하며, 여기서 Ar은 본원에 정의한 바와 같은 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴기이다.

"아미노"는 기 NRR'를 지칭하며, 여기서 R 및 R'는 독립적으로 본원에 정의한 바와 같은 수소, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤타릴 또는 치환된 헤타릴 또는 아실로 치환될 수 있다.

"아미도"는 기 -C(O)NRR'를 지칭하며, 여기서 R 및 R'는 독립적으로 본원에 정의한 바와 같은 수소, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤타릴, 치환된 헤타릴로 치환될 수 있다.

"카복실"은 기 -C(O)OR을 지칭하며, 여기서 R은 본원에 정의한 바와 같은 수소, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤타릴 및 치환된 헤타릴이다.

"아릴"은 단독 또는 조합하여, 바람직하게는 5 내지 7개, 더욱 바람직하게는 5 내지 6개 고리 원자로 된 시클로알킬과 임의로 카보시클릭 융합되고/거나, 할로, 히드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 아실옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로 임의로 일치환 또는 이치환된 아미노, 아미디노, 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴기로 치환되거나 치환되지 않은 우레아, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로 임의로 N-일치환 또는 N,N-이치환된 아미노설포닐, 알킬설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노 등의 1개 내지 3개의 기 또는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 나프틸을 의미한다.

"치환된 아릴"은 하나 이상의 작용기, 예컨대, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시, 알킬티오, 아세틸렌, 아미노, 아미도, 카복실, 히드록실, 아릴, 아릴옥시, 헤테로사이클, 헤타릴, 치환된 헤타릴, 니트로, 시아노, 티올, 설파미도 등으로 치환되거나 치환되지 않은 아릴을 칭한다.

"헤테로사이클"은 단일 고리(예컨대, 모르폴리노, 피리딜 또는 퓨릴) 또는 다중 축합 고리(예컨대, 나프트피리딜, 퀴녹살릴, 퀴놀리닐, 인돌리지닐 또는 벤조티에닐)를 갖고 고리내에 N, O 또는 S와 같은 1종 이상의 헤테로 원자를 가진 포화, 불포화 또는 방향족 카보사이클기를 칭하며, 이는 예컨대, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시, 알킬티오, 아세틸렌, 아미노, 아미도, 카복실, 히드록실, 아릴, 아릴옥시, 헤테로사이클, 헤타릴, 치환된 헤타릴, 니트로, 시아노, 티올, 설파미도 등으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

"헤테로아릴"은 단독 또는 조합하여 5개 또는 6개의 고리 원자를 함유하는 모노시클릭 방향족 고리 구조 또는 8개 내지 10개의 원자를 갖는 비시클릭 방향족 기로서, O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상, 바람직하게는 1개 내지 4개, 더욱 바람직하게는 1개 내지 3개, 더욱 더 바람직하게는 1개 내지 2개의 헤테로원자를 함유하고 할로, 히드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 아실옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로 임의로 일치환 또는 이치환된 아미노, 아미디노, 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴기로 치환되거나 치환되지 않은 우레아, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로 임의로 N-일치환 또는 N,N-이치환된 아미노설포닐, 알킬설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤

테로아릴설포닐아미노, 알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노 등의 1개 내지 3개의 기 또는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 것을 의미한다. 헤테로아릴에 또한 설피닐 옥사이드, 설포닐 옥사이드 및 3차 고리 질소의 N-옥사이드와 같은 산화된 S 또는 N을 포함시키고자 한다. 탄소 또는 질소 원자는 안정한 방향족 고리를 유지하기 위한 헤테로아릴 고리의 결합 지점이다. 헤테로아릴기의 예에는 피리디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 퀴나졸리닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 피리미디닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 옥사티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 테트라졸릴, 이미다졸릴, 트리아지닐, 퓨라닐, 벤조퓨릴, 인돌릴 등이다. 치환된 헤테로아릴은 안정한 화합물을 생성시키기 위해 유용한 탄소 또는 질소에 결합된 치환기를 포함한다.

"헤테로시클릴"은 단독 또는 조합하여 고리내의 1개 내지 3개의 탄소 원자가 O, S 또는 N의 헤테로원자로 치환되고 임의로 벤조 융합 또는 5 내지 6개 고리 원자의 헤테로아릴 융합되고/거나 시클로알킬의 경우에서와 같이 치환되거나 치환되지 않은, 5개 내지 10개의 원자를 갖는 비방향족 시클로알킬기를 의미한다. 또한 헤테로시클릴에 설피닐 옥사이드, 설포닐 옥사이드 및 3차 고리 질소의 N-옥사이드와 같은 산화된 S 또는 N을 포함시키고자 한다. 결합 지점은 탄소 또는 질소 원자에서이다. 헤테로시클릴기의 예는 테트라히드로퓨라닐, 디히드로피리디닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 디히드로벤조퓨릴, 디히드로인돌릴 등이다. 치환된 헤테로시클릴은 안정한 화합물을 생성시키기 위해 유용한 탄소 또는 질소에 결합된 치환된 질소를 함유한다.

"치환된 헤테로아릴"은 하나 이상의 작용기, 예컨대, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시, 알킬티오, 아세틸렌, 아미노, 아미도, 카복실, 히드록실, 아릴, 아릴옥시, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 헤타릴, 치환된 헤타릴, 니트로, 시아노, 티올, 설프아미드 등으로 임의로 일치환 또는 다치환된 헤테로사이클을 칭한다.

"아르알킬"은 기 -R-Ar을 지칭하며, 여기서 Ar은 아릴기이고 R은 저급 알킬 또는 치환된 저급 알킬기이다. 아릴기는 예컨대, 할로겐, 저급 알킬, 알콕시, 알킬티오, 아세틸렌, 아미노, 아미도, 카복실, 히드록실, 아릴, 아릴옥시, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 헤타릴, 치환된 헤타릴, 니트로, 시아노, 티올, 설파미도 등으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

"헤테로아릴알킬"은 기 -R-HetAr을 지칭하며, HetAr은 헤테로아릴기이고 R은 저급 알킬 또는 치환된 저급 알킬이다. 헤테로아릴알킬기는 예컨대, 할로겐, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 알콕시, 알킬티오, 아세틸렌, 아릴, 아릴옥시, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 헤타릴, 치환된 헤타릴, 니트로, 시아노, 티올, 설파미도 등으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

"시클로알킬"은 3개 내지 15개 탄소 원자를 함유하는 2가 시클릭 또는 폴리시클릭 알킬기를 칭한다.

"치환된 시클로알킬"은 예컨대, 할로겐, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 알콕시, 알킬티오, 아세틸렌, 아릴, 아릴옥시, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 헤타릴, 치환된 헤타릴, 니트로, 시아노, 티올, 설파미도 등의 하나 이상의 치환기를 포함하는 시클로알킬기를 칭한다.

"알킬 시클로알킬"은 기 -R-시클로알킬로 지칭되며, 여기서 시클로알킬은 시클로알킬기이고 R은 저급 알킬 또는 치환된 저급 알킬이다. 시클로알킬기는 예컨대, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시, 알킬티오, 아세틸렌, 아미노, 아미도, 카복실, 히드록실, 아릴, 아릴옥시, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 헤타릴, 치환된 헤타릴, 니트로, 시아노, 티올, 설파미도 등으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

"임의의" 및 "임의로"는 후속하여 기술되는 사건 또는 상황이 일어나거나 또는 일어나지 않을 수 있음을 의미하며, 이 설명은 사건 또는 상황이 일어나는 경우와 일어나지 않는 경우를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어 "임의의 약제학적 부형제"는 이렇게 기재된 제형이 특별히 존재하는 것으로 언급한 것 이외의 약제학적 부형제를 포함하거나 포함하지 않을 수 있음을 의미하고, 이렇게 기재된 제형은 임의의 부형제가 존재하는 경우와 존재하지 않는 경우를 포함하는 것을 의미한다.

"치료하는 것" 및 "치료"는 포유동물, 특히 사람의 질병의 모든 치료를 지칭하며, 하기 의미를 포함한다:

(ⅰ) 그 질병에 걸릴 소인이 있으나, 그 질병이 있는 것으로 아직 진단되지 않은 환자에서 질병이 발생하는 것을 방지하는 것;

(ⅱ) 그 질병을 억제하는 것, 즉 질병의 발병을 정지시키는 것; 또는

(ⅲ) 그 질병을 경감시키는 것, 즉 그 질병의 퇴행을 초래하는 것.

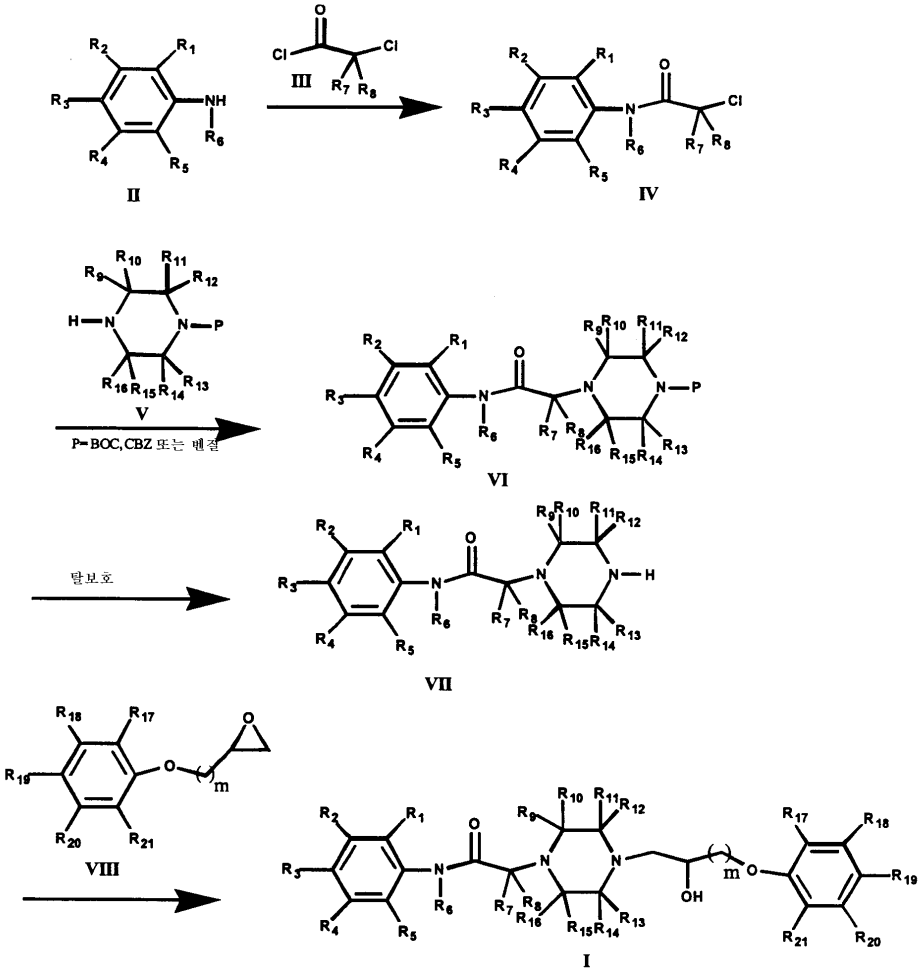
본 발명의 화합물은 외상으로 인한 상해에 대한 골격근 보호, 근육 질환 또는 전신 질환, 예를 들어 간헐성 파행 이후의 골격근 보호, 쇼크 상태 치료, 이식에 사용되는 기증자의 조직 및 기관 보존 및 심방성 및 심실성 부정맥, 프린즈메탈(이형) 협심증(Prinzmetal's (variant) angina), 안정형 협심증, 운동 유도 협심증, 울혈성 심장 질환 및 심근 경색을 포함하는 심혈관계 질환 치료로 구성된 군으로부터 선택된 치료에서 포유동물을 치료하는데 유용하다. 상기 치료는 치료적 유효량의 하나 이상의 본 발명의 화합물 및/또는 이것의 약제학적으로 허용되는 산부가염을 약제학적으로 허용되는 부형제와 함께 사용하여 수행된다.

본 발명의 범주에 포함되는 화합물은 상기 확인된 화합물의 광학적 이성질체 (+) 및 (-) 및 R- 및 S- 이성질체 및 이들의 혼합물을 포함한다. 본 발명은 개별적인 이성질체 및 이들의 모든 가능한 혼합물을 포함한다.

상기 모든 구현예는 이들의 약제학적으로 허용되는 산부가염, 특히 모노 및 디히드로클로라이드 및 이의 혼합물을 포함한다.

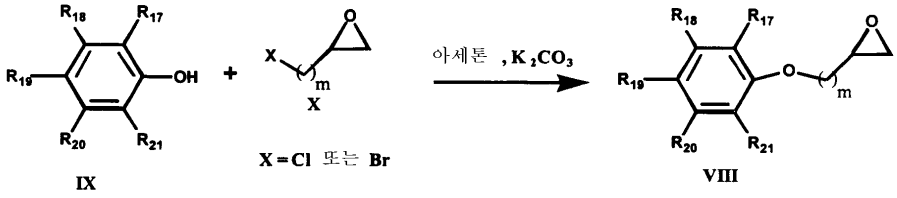
화학식(I) 및 (IA)를 갖는 화합물은 반응식 1A 내지 7A에 약술된 바에 따라 제조할 수 있다. 본 발명의 화합물의 일반적인 합성은 반응식 IA에 약술되어 있다. 화합물(IV)는 치환된 아닐린(II)를 2-치환된 클로로아세틸클로라이드(III)으로 N-아실화하여 제조할 수 있다. 화합물(II)는 상업적으로 입수가능하거나 상응하는 니트로벤젠 유도체의 환원(산/$SnCl^2$ 또는 촉매 수소화, 참조: Advanced Organic Chemistry, Rd. J. March, (1992) A. Wiley-Interscience)에 의해 용이하게 제조된다. 화학 구조(II)에 상응하는 시판되는 치환된 아닐린의 몇가지 예로 2,6-디메틸아닐린, 2,3-디메틸아닐린, 2-메틸아닐린, 4-메틸아닐린, 2,4-디클로로아닐린, 3,4-디클로로아닐린, 2,5-디클로로아닐린, 2,4-디클로로아닐린, 2-클로로아닐린, 3-클로로아닐린, 2,6-디플루오로아닐린, 2,5-디플루오로아닐린, 3,4-디플루오로아닐린, 2-플루오로아닐린, 4-플루오로아닐린, 3-플루오로아닐린, 2-플루오로-6-클로로아닐린, 4-플루오로-3-클로로아닐린이 있다.

반응식 1A



화합물(VI)는 화합물(IV)와 N-보호된 치환된 피페라진(V)를 적당한 용매(예를 들어, DMF, EtOH)중에서 가온하여 반응시킴으로써 수득할 수 있다. 화합물(V)의 질소 보호는 화합물(V)를 화합물(IV)에 첨가하는 반응의 레지오화학(regiochemistry)을 조절하는 것이 유용한 경우에만 필요하다. 일부 경우에, 화합물(V)는 상업적인 공급처로부터 입수할 수 있다. 상업적으로 입수가능한 화학 구조(V)에 상응하는 화합물의 예로는 2-메틸 피페라진, 2,5-디메틸 피페라진 및 2,6-디메틸 피페라진이 있다. 화합물(VI)의 탈보호는 표준 조건을 이용하여 수행할 수 있다(예를 들어 Boc기에 대해서는 TFA를 이용하고, CBZ 및 벤질에 대해서는 수소화를 이용한다). 화합물(I)은 화합물(VII)과 에폭시드(VIII)를 적당한 용매(에탄올, DMF)중에서 가온하여 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

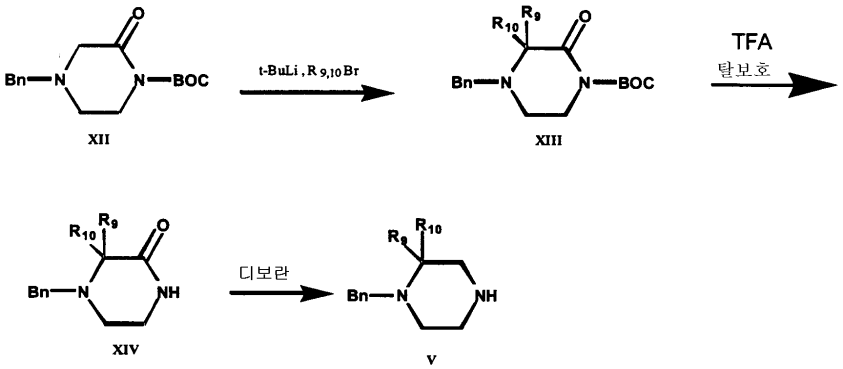
반응식 2A



IX VIII

에폭시드(VIII)(m=1 또는 2인 경우)는 반응식 2에 약술된 바에 따라 제조할 수 있다. 치환된 페놀(IX)를 에피클로로히드린, 에피브로모히드린, 또는 4-브로모-1,2-에폭시부탄 및 아세톤중의 탄산 칼륨과 함께 가열하여 에폭시드(VIII)를 수득할 수 있다. 화합물(IX)는 상업적인 공급처로부터 입수할 수 있다. 화합물(IX)의 상업적으로 입수가능한 화합물의 예로는 2-클로로페놀, 2-플루오로페놀, 2-메톡시페놀, 2-메틸페놀, 세사몰, 2,6-디클로로페놀, 3,5-디클로로페놀, 2,6-디플루오로페놀, 2,4-디플루로오페놀5-인다놀, 3-클로로-4-플루오로페놀, 2-클로로-4-플루오로페놀 및 5,6,7,8-테트라히드로-2-나프톨이 있다. 일부 경우에, 화합물(VIII)은 상업적인 공급처로부터 입수할 수 있다. 화학 구조(VIII)에 상응하는 상업적으로 입수가능한 화합물의 예로는 벤질 글리시딜 에테르, 글리시딜 2-메틸페닐 에테르, 글리시딜 4-메톡시페닐 에테르, 글리시딜 4-클로로페닐 에테르, 글리시딜 2-클로로페닐 에테르, 글리시딜 2-메톡시페닐 에테르, 글리시딜 4-메틸페닐 에테르, 글리시딜 3,4-디클로로페닐 에테르 및 글리시딜 4-플루오로페닐 에테르가 있다.

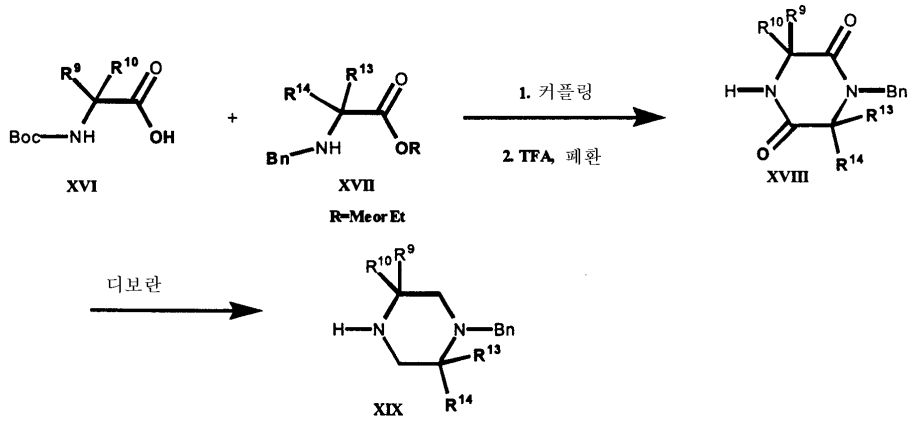
반응식 3A



XII XIII XIV V

화합물(V)는 반응식 3에 기술된 바에 따라 제조할 수 있다. 문헌[Pohlman et al., J. Org. Chem., (1997), 62, 1016-1022]에 기술된 바에 따라 화합물(XII)를 염기로서 t-BuLi를 사용하여 알킬 할라이드로 알킬화하면 화합물(XIII)를 수득할 수 있다. 트리플루오로아세트산(TFA)로 N-Boc 탈보호후에 디보란을 사용하여 화합물(XIV)를 환원시키면 화합물(V)의 N-벤질 보호된 형태를 수득할 수 있다[디보란 환원에 대해서는 하기 문헌 참조: Jacobson et al., J. Med. Chem, (1999), 42, 1123-1144].

반응식 4A

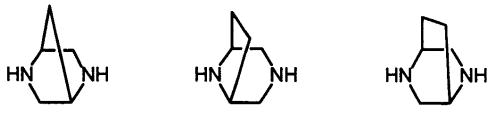


XVI XVII XVIII XIX

R=Me or Et

화합물(V)도 반응식 4에 약술된 바와 같이 D 또는 L 아미노산의 표준 커플링 및 표준 탈보호에 의해 제조할 수 있다[디케토피페라진의 제조에 대해서는 하기 문헌 참조: P. Cledera et al. Tetrahedron, (1998), p. 12349-12360 and R. A. Smith et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. (1998) p. 2369-2374]. 디케토피페라진을 디보란으로 환원시키면 화합물(V)의 N-벤질 보호된 형태인 화합물(XIX)를 수득할 수 있다.

화합물(V)도 피페라진의 비시클릭 동족체들인 (1S,4S)-(+)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄(83), 3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄(84) 및 2,5-디아자비시클로[2.2.2]옥탄(85)을 포함한다.

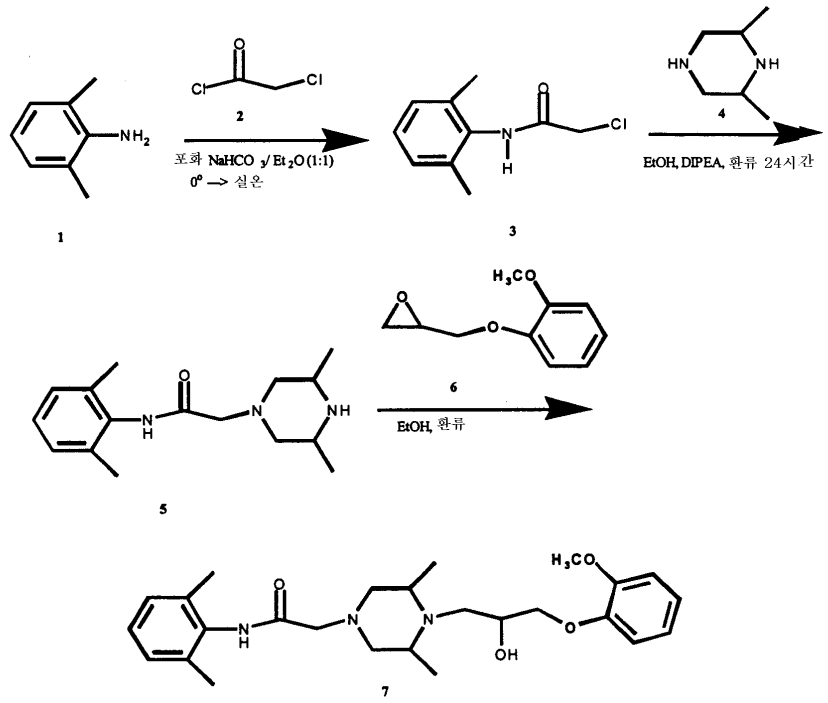


83 84 85

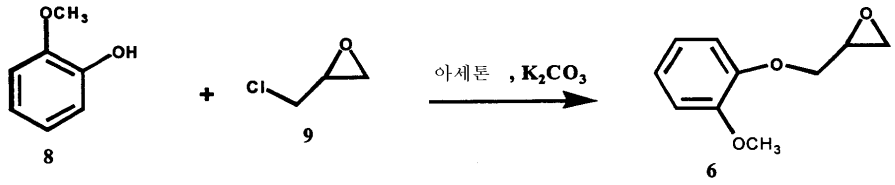
상업적으로 입수가능한 비시클릭 유사체는 (1S,4S)-(+)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄(83)을 포함한다. 화합물(84), (85)와 화합물(83)의 (1R,4R) 이성질체는 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다[화합물(84) 및 (85)에 대한 참고 문헌: Sturm, P. A. et al., J. Med. Chem. 1974, 17, 481-487; 화합물(83)에 대한 참고문헌: Barish, T. F. and Fox, D. E. J. Org. Chem., 1990, 55, 1684-1687].

본 발명의 화합물을 제조하는 방법을 더욱 예시하기 위하여 화학식(IA)의 화합물의 특정 제조예를 반응식 5A, 6A 및 7A에 기재한다. 특히, 염기 및 공용매(co-solvent)로서 각각 포화 중탄산염 및 에테르(1:1)를 이용하여 2,6-디클로로아닐린을 2-클로로아세틸 클로라이드로 아세틸화하여 클로로아세트아미드 유도체(3)을 수득하였다. 화합물(3)과 2,6-디메틸 피페라진을 에탄올중에서 가온하여 추가로 반응시켜 화합물(5)를 수득하였다. 화합물(5)와 에폭시드(6) 두 성분을 에탄올중에서 환류하에 가온하여 반응시켜 2,6-디메틸 피페라진 유도체(7)을 수득하였다. 화합물(6)은 반응식 6에 기술된 바에 따라 K_2CO_3 존재하에 아세톤중에서 에피클로로히드린을 2-메톡시페놀과 함께 가온하여 제조하였다.

반응식 5A

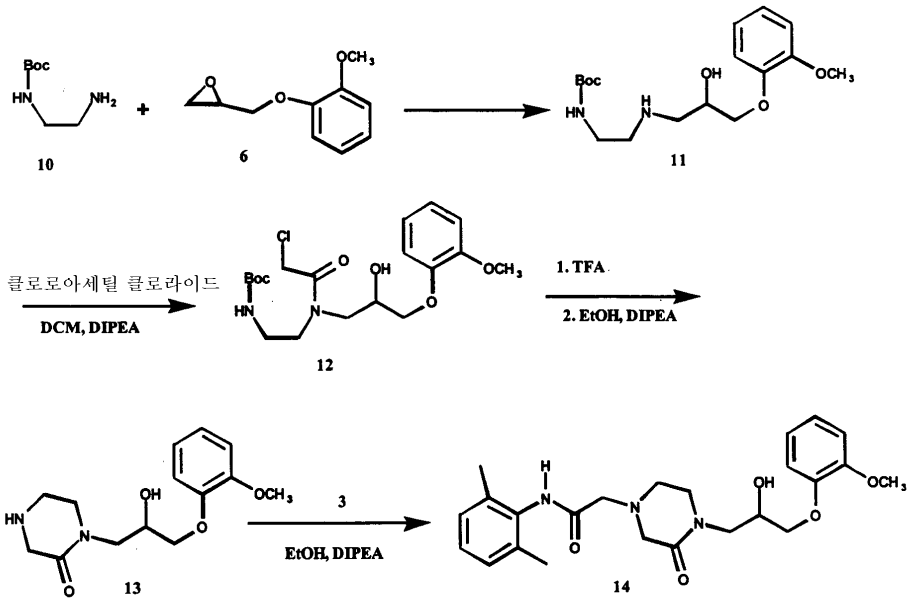


반응식 6A



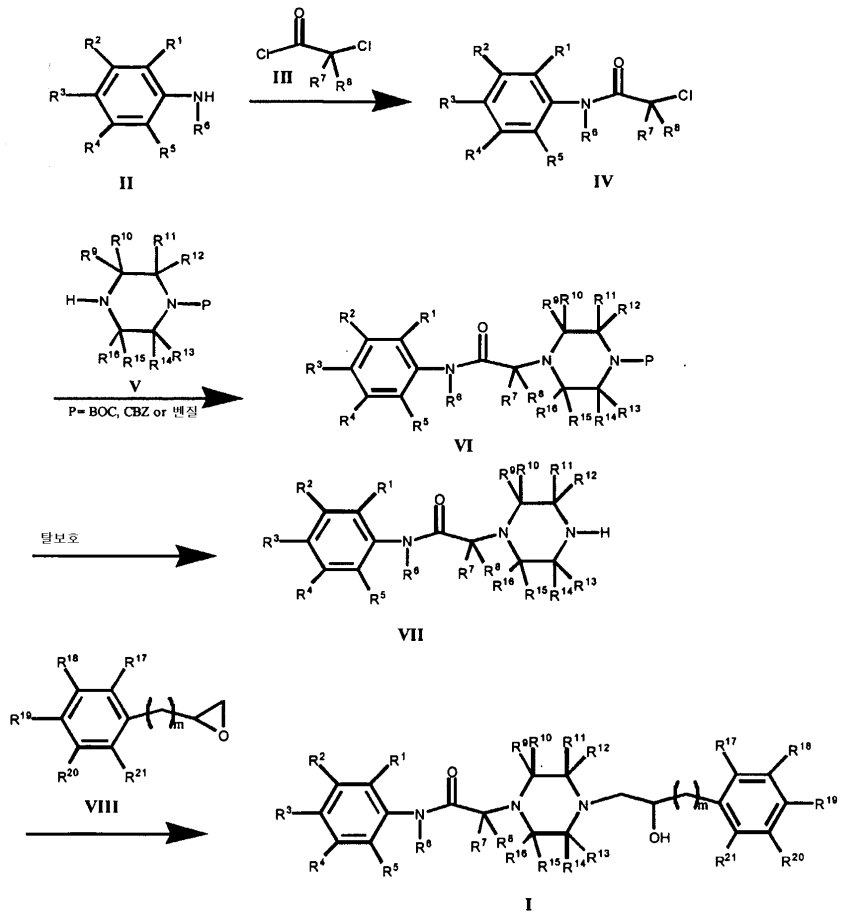
화합물(14)의 특정 합성예는 반응식 7에 기술되어 있다. EtOH중에서 가온하여 에폭시드(6)을 Boc-에틸렌디아민으로 개환시킴으로써 화합물(11)을 제조하였다. 화합물(11)의 아실화는 염기로서 디이소프로필에틸 아민을 사용하여 디클로로메탄중의 클로로아세틸 클로라이드를 사용하여 수행하였다. TFA를 사용하여 Boc기를 제거한 후에 EtOH중에서 가온하여 폐환시켜 화합물(13)을 수득하였다. 상기한 바와 같이 화합물(13)과 화합물(3)을 반응시켜 화합물(14)를 수득하였다.

반응식 7A



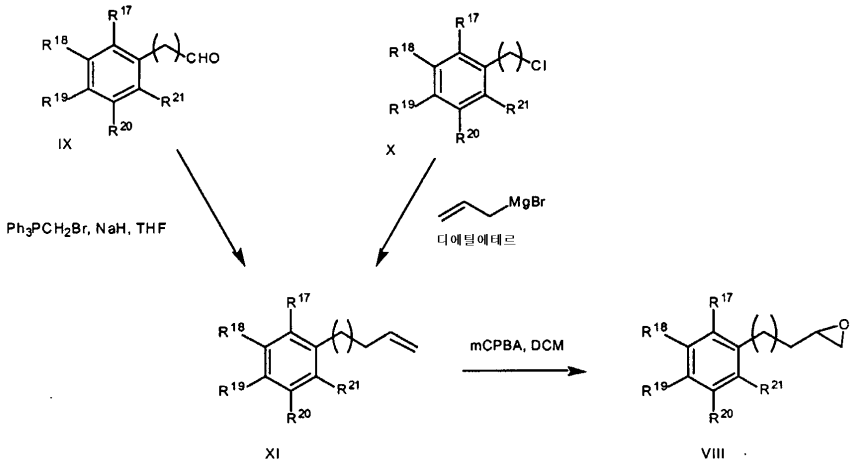
화학식(I) 및 (IB)를 갖는 화합물은 반응식 IB 내지 7B에 약술된 바에 따라 제조할 수 있다. 본 발명의 화합물의 일반 합성은 반응식 1B에 약술되어 있다. 화합물(IV)는 화학식(II)의 치환된 아닐린을 2-치환된 클로로아세틸 클로라이드(III)으로 N-아실화하여 제조할 수 있다. 화합물(II)는 상업적으로 입수가능하거나 상응하는 니트로벤젠 유도체의 환원(산/$SnCl^2$ 또는 촉매 수소화, 참조: Advanced Organic Chemistry, Rd. J. March, (1992) A. Wiley-Interscience)에 의해 용이하게 제조된다. 화학 구조(II)에 상응하는 시판되는 치환된 아닐린의 몇가지 예로 2,6-디메틸아닐린, 2,3-디메틸아닐린, 2-메틸아닐린, 4-메틸아닐린, 4-메틸아닐린, 2,4-디클로로아닐린, 3,4-디클로로아닐린, 2,5-디클로로아닐린, 2,4-디클로로아닐린, 2-클로로아닐린, 3-클로로아닐린, 2,6-디플루오로아닐린, 2,5-디플루오로아닐린, 3,4-디플루오로아닐린, 2-플루오로아닐린, 4-플루오로아닐린, 3-플루오로아닐린, 2-플루오로-6-클로로아닐린, 4-플루오로-3-클로로아닐린이 있다.

반응식 1B



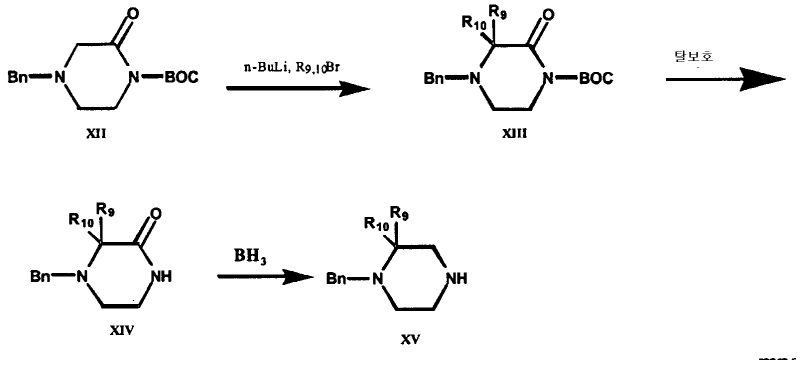
N-보호된 치환된 피페라진(Ⅴ)과 화합물(Ⅳ)을 적당한 용매(예를 들어, DMF, EtOH)중에서 가온하여 반응시킴으로써 화합물(Ⅵ)을 수득할 수 있다. 화합물(Ⅴ) 의 질소의 보호는, 화합물(Ⅴ)를 화합물(Ⅳ)에 첨가하는 반응의 레지오화학을 조절하는 것이 유용한 경우에만 필요하다. 몇몇 경우에는, 화합물(Ⅴ)이 상업적 공급원으로부터 수득될 수 있다. 화학식(Ⅴ)의 상업적으로 입수가능한 화합물의 예로는 2-메틸 피페라진, 2,5-디메틸 피페라진 및 2,6-디메틸 피페라진을 포함한다. 화합물(Ⅵ)의 탈보호는 표준 조건(예를 들어, Boc기에 대하여 TFA를 사용하고, CBZ 및 벤질에 대하여 수소화를 이용함)을 사용하여 수행될 수 있다. 화합물(Ⅶ)과 에폭시드(Ⅷ)를 적당한 용매(에탄올, DMF)중에서 가온하여 반응시킴으로써 화합물(Ⅰ)을 제조할 수 있다.

반응식 2B



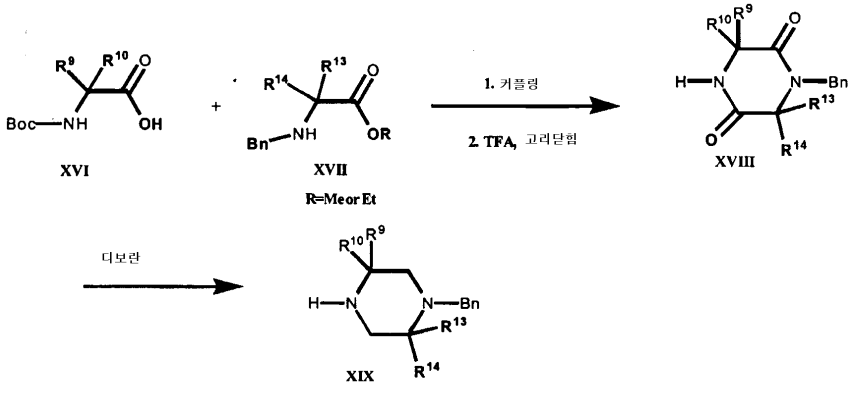
에폭시드(Ⅷ)는 반응식 2B에 나타낸 바와 같이 제조될 수 있다. 치환된 알릴벤젠(ⅩⅠ)을 mCPBA 또는 과산화수소를 이용하여 에폭시화시켜 에폭시드(Ⅷ)를 수득할 수 있다[참고문헌: G. Majetich, R. Hicks, Sun and P. McGill, (1998), 63, 2564-2573]. 그 다음, 화합물(ⅩⅠ)은 비티히(Wittig) 조건 또는 호너 에몬스(Horner Emmons) 조건하에 알데히드(Ⅸ)를 메틸렌트리페닐포스포란과 반응시켜 제조할 수 있다[참고문헌: Advanced Orangic Chemistry, Eds. J. March, (1992), Wiley-Interscience publication and S. Pine, G. Shen and H. Hoang, Synthesis, (1991), 1]. 또한, 화합물(ⅩⅠ)은 화학식(X)의 할라이드를 알릴 마그네슘 브로마이드로 커플링시켜 용이하게 제조될 수 있다. 몇몇 경우에, 화합물(ⅩⅠ)은 상업적 공급원으로부터 수득될 수 있다. 화학식(ⅩⅠ)에 상응하는 상업적으로 입수가능한 화합물의 예로는 (m=0인 경우) 3-플루오로스티렌, 4-플루오로스티렌, 2-클로로스티렌, 3-클로로스티렌, 4-클로로스티렌, 2,6-디클로로스티렌, 3,4-디클로로스티렌 및 3,4-디메톡시스티렌을 포함한다. 화학식(ⅩⅠ)의 상업적으로 입수가능한 화합물의 다른 예로는 (m=1인 경우에) 4-메톡시알릴벤젠, 2-히드록시알릴벤젠, 4,5-디메톡시알릴벤젠, 2-메틸알릴벤젠 사프롤 및 1-알릴나프탈렌을 포함한다.

반응식 3B



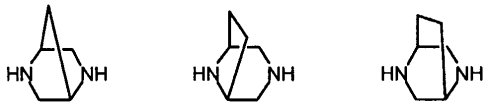
화합물(Ⅴ)은 반응식 3B에 나타낸 바와 따라 제조될 수 있다. 염기로서 t-BuLi를 사용하여 할라이드로 화합물(ⅩⅡ)을 알킬화하여 참고문헌[Pohlman et. al. (J. Org. Chem, (1997), 62, 1016-1022)]에 개시된 바와 같이 화합물(ⅩⅢ)을 수득할 수 있다. 트리플루오로아세트산(TFA)으로 N-Boc 탈보호한 후, 디보란을 사용하여 화합물(ⅩⅢ)을 환원하여 화합물(Ⅴ)의 N-벤질 보호된 형태를 수득할 수 있다[디보란 환원에 대한 참고문헌: Jacobson et. al, J. Med. Chem, (1999), 42, 1123-1144].

반응식 4B



또한, 화합물(Ⅴ)은 반응식 4에 나타낸 바와 같이 D 또는 L 아미노산의 표준 커플링(예를 들어, EDC 또는 PyBroP) 및 표준 탈보호(예를 들어, TFA 처리에 의한 Boc 제거)를 통해 제조될 수 있다[디케토피페라진의 제조에 대한 참고문헌: P. Cledera et al. Tetrahedron, (1998) p. 12349-12360 및 R. A. Smith et al Bioorg. Med. Chem. Lett. (1998) p.2369-2374]. 디케토피페라진을 디보란으로 환원하여 화합물(Ⅴ)의 N-벤질 보호된 형태를 수득할 수 있다.

또한, 화합물(Ⅴ)는 피페라진의 비시클릭 동족체인 (1S,4S)-(+)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄(83), 3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄(84) 및 2,5-디아자비시클로[2.2.2]옥탄(85)을 포함한다.

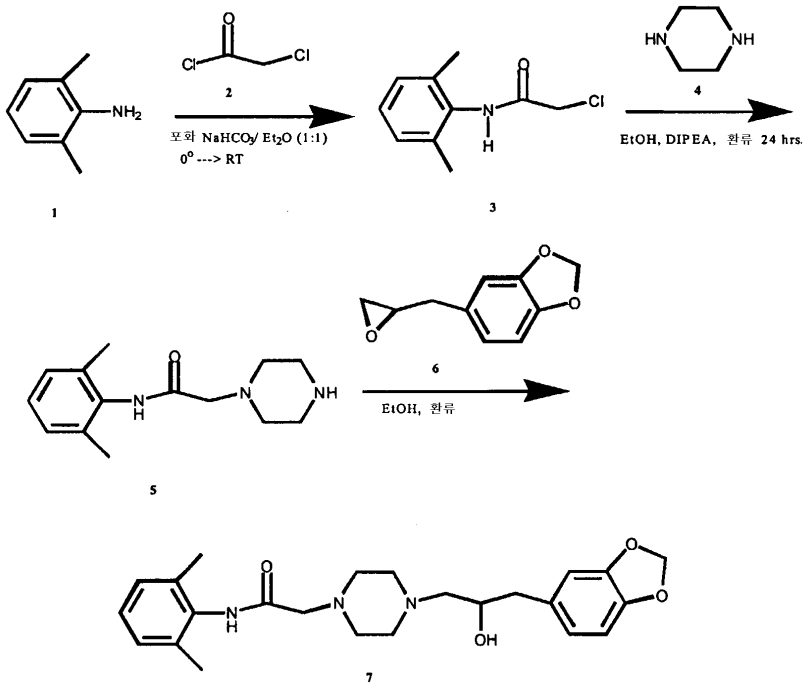


83 84 85

상업적으로 입수가능한 비시클릭 유사체로는 (1S,4S)-(+)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄(83)을 포함한다. 화합물(84, 85) 및 화합물(83)의 (1R,4R) 이성질체는 공지된 절차[화합물 84 및 85에 대한 참고문헌: Sturm, P.A. et al. J. Med. Chem. 1974, 17, 481-487; 화합물 83에 대한 참고문헌: Barish, T. F. and Fox, D. E. J. Org. Chem., 1990, 55, 1684-1687]에 의해 제조될 수 있다.

본 발명의 화합물을 제조하는 방법을 추가로 예시하기 위해 본 발명의 화합물을 제조하는 특정예를 반응식 5B에 개시한다. 특히, 포화 중탄산나트륨 및 에테르(1:1)를 각각 염기 및 공용매(co-solvent)로 사용하여 2,6-디클로로아닐린을 2-클로로아세틸 클로라이드(2)로 아실화하여 클로로아세트아미드 유도체(3)를 수득하였다. 화합물(3)과 피페라진을 에탄올중에서 가온하여 추가로 반응시켜 화합물(5)을 수득하였다. 화합물(5)과 에폭시드(6) 두 성분을 환류하에 에탄올중에서 가온하여 반응시켜 피페라진 유도체(7)를 수득하였다.

반응식 5B



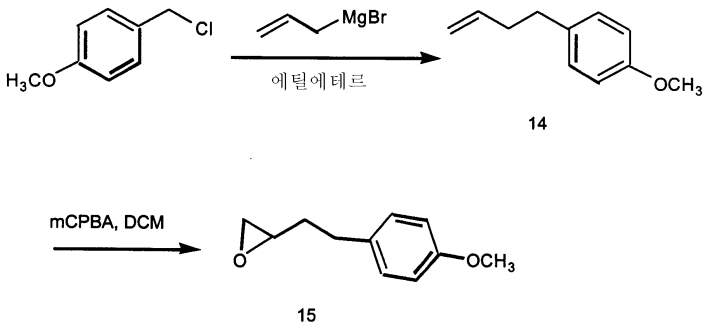
화합물(8)은 상업적으로 입수가능하고, 이를 반응식 6B에 도시된 바와 같이 디클로로메탄중의 3-클로로퍼옥시벤조산을 이용하여 에폭시화시켰다.

반응식 6B



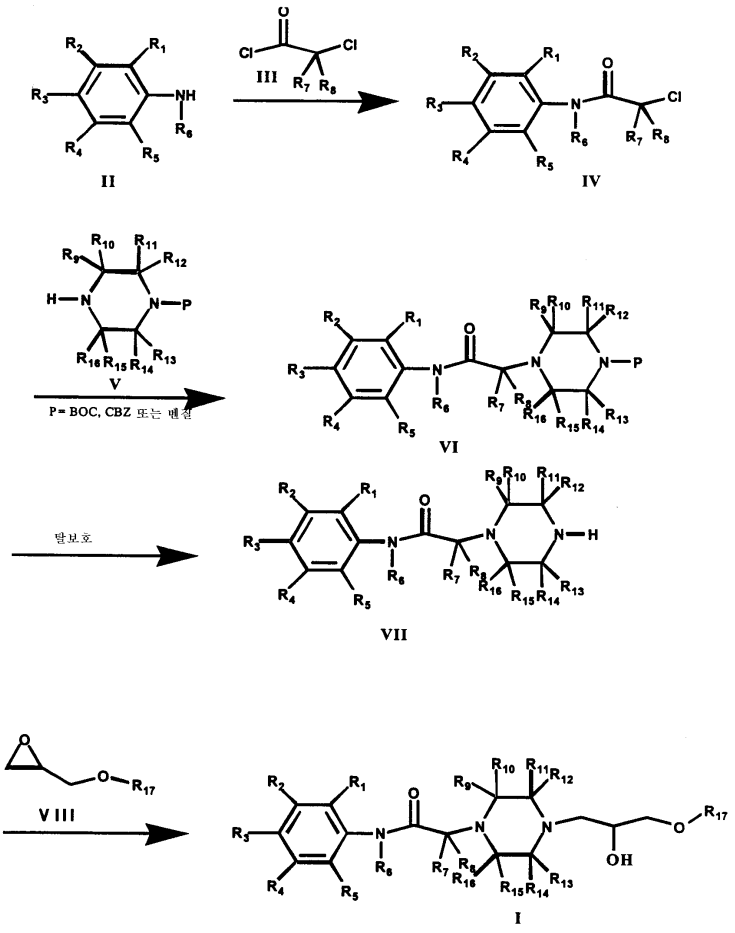
반응식 7B에 기술한 바와 같이 상업적으로 입수가능한 4-메톡시벤질 클로라이드를 알릴마그네슘 브로마이드와 커플링시킨 후, mCPBA로 산화시켜 4 탄소 에폭시드를 제조할 수 있다.

반응식 7B



화학식(I) 및 (IC)의 화합물을 반응식 1C 내지 6C에 약술된 바와 같이 제조할 수 있다. 본 발명의 화합물의 일반적인 합성을 반응식 1C에 약술한다.

반응식 1C

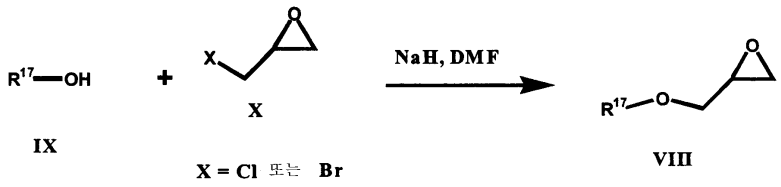


치환된 아닐린(Ⅱ)를 2-치환된 클로로아세틸 클로라이드(Ⅲ)으로 N-아실화하여 화합물(Ⅳ)를 제조하였다. 화합물(Ⅱ)는 상업적으로 입수가능하거나, 상응하는 니트로벤젠 유도체의 환원에 의하여 용이하게 제조된다(산/$SnCl_2$ 또는 촉매 수소화 반응, Advanced Organic Chemistry, Ed. J. March, A. Willey-Interscience, 1992 참조). 상업적으로 입수가능한 치환

된 아닐린(Ⅱ)의 예는 2,6-디메틸아닐린, 2,3-디메틸아닐린, 2-메틸아닐린, 4-메틸아닐린, 2,4-디클로로아닐린, 3,4-디클로로아닐린, 2,5-클로로아닐린, 2,4-디클로로아닐린, 2-클로로아닐린, 3-클로로아닐린, 2,6-디플루오로아닐린, 2,5-디플루오로아닐린, 3,4-디플루오로아닐린, 2-플루오로아닐린, 4-플루오로아닐린, 3-플루오로아닐린, 2-플루오로-6-클로로아닐린, 4-플루오로-3-클로로아닐린을 포함한다.

N-보호되고 치환된 피페라진(Ⅴ)와 화합물(Ⅳ)를 적당한 용매(예: DMF, EtOH)중에서 가온하여 반응시켜 화합물(Ⅵ)를 수득한다. 화합물(Ⅴ)의 질소의 보호는 화합물(Ⅴ)를 화합물(Ⅳ)에 첨가하는 반응의 레지오화학을 조절하는 것이 유용할 경우에만 필요하다. 일부 경우에, 화합물(V)를 상업적 공급원으로부터 입수할 수 있다. 화학식(V)에 상응하는 상업적으로 입수가능한 화합물의 예는 2-메틸 피페라진, 2,5-디메틸피페라진, 2,6-디메틸 피페라진 및 4-벤질옥시카보닐피페라진-2-온을 포함한다. 화합물(Ⅵ)의 탈보호를 표준 조건(예: Boc 기를 위하여 TFA를, CBZ 및 벤질을 위하여 수소화를 이용한다)을 사용하여 수행할 수 있다. 에폭시드(Ⅷ)과 화합물(Ⅶ)을 적절한 용매(에탄올, DMF)중에서 가온하여 반응시켜 화합물(I)을 제조할 수 있다.

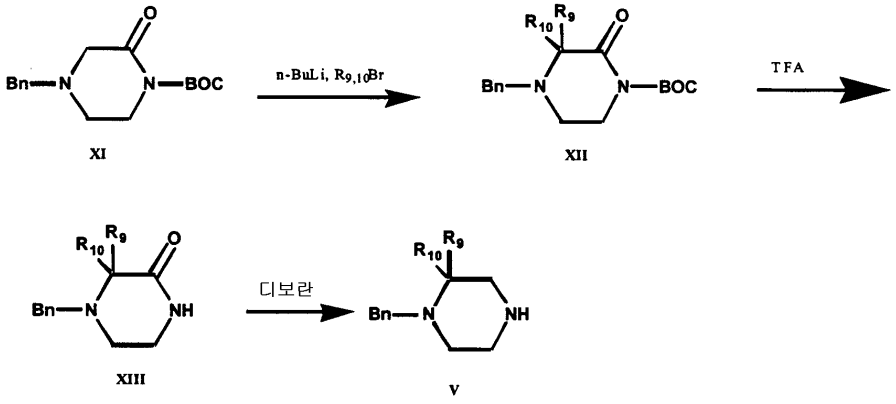
반응식 2C



에폭시드(Ⅷ)을 반응식 2C에 약술된 바와 같이 제조할 수 있다. 알킬 알콜 (Ⅸ)을 에피클로히드린 또는 에피브로모히드린 및 DMF 중의 수소화 나트륨과 함께 가열하여 에폭시드(Ⅷ)을 수득할 수 있다. 일부 경우에, 화합물(Ⅷ)을 상업적 공급원으로부터 입수할 수 있다. 상업적으로 입수가능한 화학식(Ⅷ)의 화합물은 글리시딜 이소프로필 에테르, N 부틸 글리시딜 에테르, T 부틸 글리시딜 에테르 및 이소-부틸 글리시딜 에테르를 포함한다.

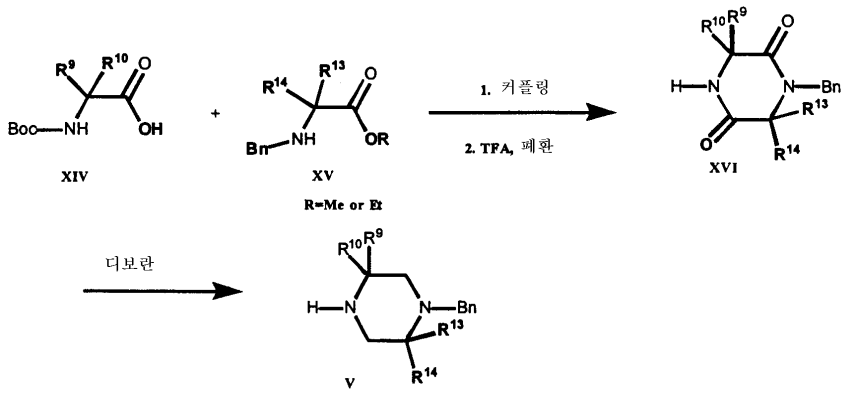
화합물(V)을 반응식 3C에서 기술한 바와 같이 제조할 수 있다. t-BuLi를 염기로 사용하여 화합물(ⅩⅡ)를 알킬 할라이드로 알킬화하여 문헌[Pohlman et al., J. Org. Chem 62: 1016-1022, 1997]에 기술된 바와 같이 화합물(Ⅷ)을 수득한다. 트리플루오로아세트산(TFA)을 N-Boc 탈보호한 후에 디보란을 사용하여 화학식(ⅩⅣ)을 환원하여 화학식(V)의 N-벤질 보호된 형태를 수득할 수 있다[디보란 환원에 대한 참고 문헌: Jacobson et al., Med. Chem. 42: 1123-1144, 1999].

반응식 3C



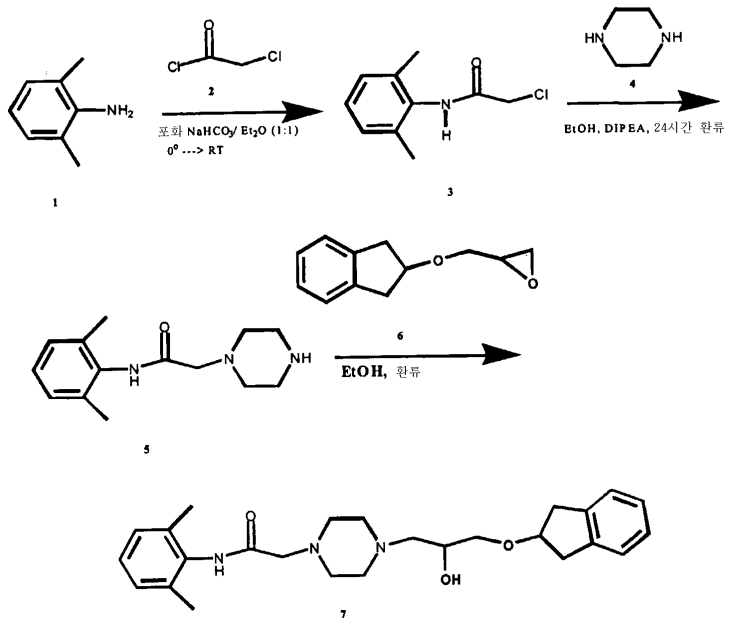
화합물(Ⅴ)를 반응식 4C에서 약술한 D 또는 L 아미노 산의 표준 커플링(예: EDC 또는 PyBroP)을 통해 제조할 수 있다[디케토피페라진의 제조에 대한 참고 문헌: P. Clerdera et al., Tetrahedron: 12349-12360, 1998; 및 R. A. Smith et al., Bioorg. Med. Chem. Lett.: 2369-2374, 1998]. 디케토피페라진을 디보란으로 환원하여 화합물(V)의 N-벤질 보호된 형태를 수득할 수 있다.

반응식 4C



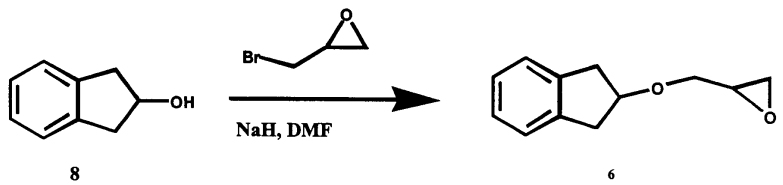
본 발명의 화합물을 제조하는 방법을 추가로 예시하기 위하여 본 발명의 화합물 제조의 특정예를 반응식 5C 및 6C에서 설명한다.

반응식 5



특히, 포화 중탄산염 및 에테르 (1:1)를 각각 염기 및 공용매로 사용하여 2,6-디클로로아닐린을 2-클로로아세틸 클로라이드(2)로 아실화하였다. 화합물(3)과 피페라진을 에탄올 중에서 가온하여 추가 반응시켜 화합물(5)를 수득하였다. 화합물(5)과 에폭시드(6) 두 성분을 환류하에 에탄올중에서 가온하여 반응시켜 피페라진 유도체(7)을 수득하였다. 반응식 6C에서 기술한 바와 같이 에피브로모히드린을 NaH의 존재하에 DMF중의 2-인다놀과 함께 가온하여 화합물(6)을 제조하였다.

반응식 6C



본 발명의 화합물의 산부가염은 전형적으로 수성 용매의 존재하에서 0℃ 내지 100℃의 온도에서 적당한 염기, 예를 들어 탄산 칼륨 또는 수산화 나트륨으로 처리함으로써 상응하는 유리 염기로 전환될 수 있다. 유리 염기 형태는 통상적인 수단에 의해, 예를 들어 유기 용매로 추출함으로써 분리된다.

본 발명의 화합물의 염은 차별적인 용해도 및 휘발성을 이용하여, 또는 적당하게 로딩된 이온 교환 수지로 처리함으로써 상호변화될 수 있다. 이 전환은 약 0℃ 내지 절차상 매질로 사용되는 용매의 비점간의 온도에서 수행된다. 본원에서 기술된 활성 화합물 및 염의 투여는 치료제의 투여에 허용되는 모든 방식에 의해 이루어질 수 있다. 이러한 방법은 경구, 비경구, 경피, 피하 및 기타 전신적인 방식을 포함한다. 바람직한 투여 방법은 환자가 스스로 어떠한 약물도 소화할 수 없는 경우를 제외하고는 경구 투여이다. 이러한 경우, 조성물을 비경구로 투여하는 것이 필수적일 수 있다.

사용하고자 하는 방식에 따라, 조성물은 고체, 반고체, 또는 액체 제형의 형태, 예를 들어 정제, 좌제, 알약, 캡슐, 산제, 액제, 현탁액 등의 형태일 수 있고, 바람직하게는 정확한 투여량의 단회 투여에 적합한 단위 투여 형태일 수 있다. 조성물은 하나 이상의 통상적인 약제학적 부형제 및 하나 이상의 본 발명의 활성 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있고, 추가로 다른 약제, 약제학적 제제, 담체, 보조제, 희석제 등을 포함할 수 있다.

투여되는 활성 화합물의 양은 물론 치료받는 환자, 환자의 체중, 고통의 경중도, 투여 방식 및 처방의의 판단에 의존할 것이다. 그러나, 유효 투여량은 0.1 내지 30mg/kg/일의 범위이며, 바람직하게는 0.5 내지 20mg/kg/일이다. 평균 70kg인 사람의 경우, 이는 7 내지 2100mg/일의 양이거나, 바람직하게는 35 내지 1400mg/일이다. 본원의 화합물의 많은 효과(외상으로 인한 상해에 대한 골격근 보호; 근육 질환 또는 전신 질환, 예를 들어 간헐성 파행 이후의 골격근 보호; 쇼크 상태 치료; 이식에 사용되는 기증자의 조직 및 기관 보존; 및 심방성 및 심실성 부정맥, 프린즈메탈(이형) 협심증(Prinzmetal's (variant) angina), 안정형 협심증, 운동 유도 협심증, 울혈성 심장 질환 및 심근 경색을 포함하는 심혈관계 질환 치료)는 유사한 메카니즘(부분적인 지방산 산화 억제)에 의해 달성되며 투여량(및 투여 형태)은 통상적으로 이들 모든 용도에 대해 동일한 일반적인 범위 및 바람직한 범위내에 있다.

고체 조성물의 경우, 예를 들어 약제 등급의 만니톨, 락토오스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 사카린, 탈쿰(talcum), 셀룰로오스, 클루코오스, 수크로오스, 마그네슘 카보네이트 등을 포함하는 통상적인 비독성 고체가 사용될 수 있다. 상기에서 정의된 활성 화합물은 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리알킬렌 글리콜을 담체로 사용하여 좌제로 제형화될 수 있다. 약제학적으로 투여가능한 액체 조성물은 용액 또는 현탁액을 형성하도록, 예를 들어 상기 정의된 활성 화합물 및 임의의 약제학적 보조제를, 예를 들어 물, 식염수, 수성 덱스트로스, 글리세롤, 에탄올 등과 같은 부형제중에 용해, 조제함으로써 제조될 수 있다. 소망에 따라, 투여되는 약제 조성물은 또한 소량의 비독성 보조 물질, 예를 들어 습윤제 또는 에멀션화제, pH 완충제 등, 예를 들어 소듐 아세테이트, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 소듐 아세테이트, 트리에탄올아민 올레에이트 등을 함유할 수 있다. 이러한 제형을 제조하는 실제 방법은 공지되어 있거나, 이 분야의 당업자에게 명백할 것이다[참조: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 15th Edition, 1975]. 투여되는 조성물 또는 제형은 여하튼 활성 화합물의 양을 치료적 유효량, 즉 치료받는 환자의 증상을 경감시키는데 유효한 양으로 함유한다. 경구 투여의 경우, 약제학적으로 허용되는 비독성 조성물은 통상적으로 사용되는 부형제, 예를 들어 약제 등급의 만니톨, 락토오스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 사카린, 탈쿰, 셀룰로오스, 글루코오스, 수크로오스, 마그네슘 카보네이트 등의 혼입에 의해 형성된다. 이러한 조성물은 용액, 현탁액, 정제, 알약, 캡슐, 산제, 지속 방출형 제형 등의 형태를 취한다. 이러한 조성물은 10% 내지 95%의 활성 성분, 바람직하게는 1 내지 70%를 함유할 수 있다.

비경구 투여는 일반적으로, 피하, 근내, 또는 정맥내 주사하는 것을 특징으로 한다. 주사제는 액체 용액 또는 현탁액, 주사 전에 액체에 용해 또는 현탁하기에 적합한 고체 형태, 또는 에멀션과 같은 통상적인 형태로 제조될 수 있다. 적합한 부형제는 예를 들어 물, 식염수, 덱스트로스, 글리세롤, 에탄올 등이다. 또한, 소망에 따라, 투여되는 약제 조성물은 또한 소량의 비독성 보조 물질, 예를 들어 습윤제 또는 에멀션화제, pH 완충제 등, 예를 들어 소듐 아세테이트, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레에이트 등을 함유할 수 있다.

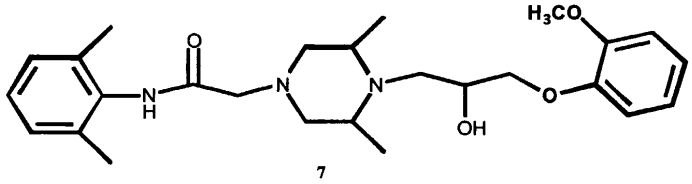
비경구 투여를 위해 보다 최근에 고안된 방법은 일정 수준의 투여량이 유지되도록 서방출 또는 지속 방출 시스템의 이식을 이용한다[본원에 참고문헌으로 삽입되는 미국 특허 제 3,710,795호 참조]. 또다른 최근의 방법에서는, 그 명세서가 본원에 참고문헌으로 삽입되는 1999년 5월 27일자 출원된 미국 특허 출원 제 09/321,522호에 공개된 조성물 및/또는 방법을 이용하여 지속 방출 제형으로 본 발명의 조성물을 경구 투여할 수 있다.

볼루스(bolus), 정맥내, 경피, 흡입, 피하를 포함하나 이에 한정되지 않는, 약제학적 제형의 다른 공지된 투여 방식, 또는 당업자에게 공지된 다른 치료제 투여 방법 또는 방식에 의해, 하나 이상의 본 발명의 화합물을 포유동물에게, 바람직하게는 사람에게 투여하는 것은 본 발명의 범주에 속한다.

하기 실시예는 본 발명을 예시하지만 청구 범위를 한정하는 것으로 해석되어서는 안된다.

실시예 1

N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-3-(2-메톡시)프로필]-3,5-디메틸피페라지닐}아세트아미드 (7)



7

파트 A.

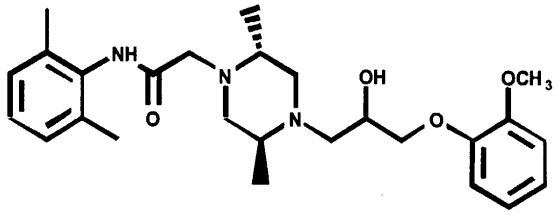
N-(2,6-디메틸페닐)-2-클로로아세트아미드(3)의 합성

2,6-디메틸아닐린(9.8g, 81.2mmol)을 에테르(100㎖) 및 포화된 수성 $NaHCO_3$(100㎖)중에 용해시키고, 반응 혼합물을 빙/수욕에서 냉각시켰다. 냉각시킨 차가운 용액에 클로로아세틸 클로라이드(2)(9.17g, 81.2mmol)를 2시간에 걸쳐서 적가하였다. 이 혼합물을 14시간에 걸쳐서 실온으로 가온시키고, EtOAc(3 ×50)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 $MgSO_4$를 사용하여 건조시키고, 여과하여 농축시켰다. 잔류물을 에테르중에서 분쇄하고 여과하여, 백색 고형물로서 화합물(3)을 수득하였다.

파트 B.

N-(2,6-디메틸페닐)-2-(3,5-디메틸피페라지닐)아세트아미드(5)의 합성

에탄올(100㎖)중에 화합물(3)(5g, 25.2mmol)을 용해시킨 용액에 2,6-디메틸피페라진(4)(2.1g, 25.0mmol) 및 N,N-디이소프로필아민(3.2g, 25.2mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 24시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 진공농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(10:1, DCM:MeOH)로 정제하여, 화합물(5)를 수득하였다:



파트 C.

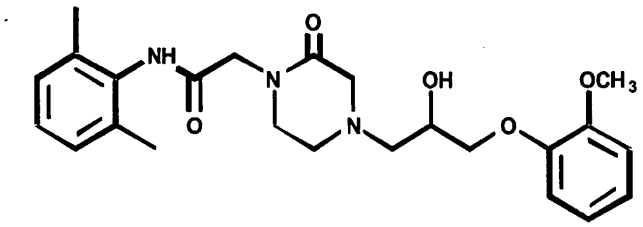
글리시딜 4-메톡시페닐 에테르(6)의 합성

2-메톡시페놀(1.0g, 8.0mmol) 및 에피클로로히드린(3.7g, 40.0mmol)을 아세톤(20㎖)중에 용해시켰다. K_2CO_3(2.2g, 16.0mmol)을 첨가시키고, 혼합물을 70℃에서 24시간 동안 가열시켰다. 이 반응 혼합물을 진공농축시켰다. 잔류물을 100㎖ EtOAc중에 용해시키고, 100㎖의 물로 세척한 다음, $MgSO_4$를 사용하여 건조시키고, 여과하였다. 혼합물을 증발건조시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(2:1, 헥산:에틸 아세테이트)를 사용하여 정제시켜서, 화합물(6)을 수득하였다.

파트 D.

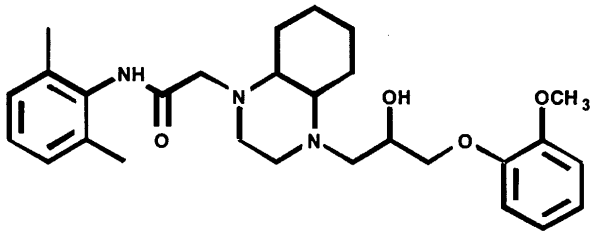
N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-3-(2-메톡시)프로필]-3,5-디메틸피페라지닐}아세트아미드(7)의 합성

10㎖의 EtOH(0.4g, 1.4mmol)중에 화합물(5)를 용해시킨 용액에 화합물(6)(0.27g, 1.5mmol)을 첨가시켰다. 반응 혼합물을 24시간 동안 환류시켰다. 이 혼합물을 진공농축시키고, 잔류물을 Prep. TLC(10:1, DCM:MeOH)를 사용하여 정제하여, 화합물(7)을 수득하였다:



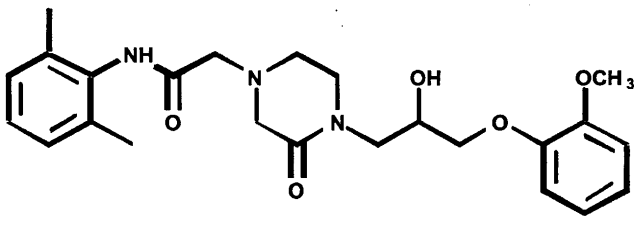
2-{(5S,2R)-4-[2-히드록시-3-(2-메톡시페녹시)프로필]-2,5-디메틸피페라지닐}-N-(2,6-디메틸페닐)아세트아미드(15)

화합물(15)를 수득하기 위하여 파트 B에서의 2,6-디메틸피페라진(4) 대신에 (2R,5S)-디메틸피페라진을 사용하여 화합물(7)을 제조한 방법으로 화합물(15)를 제조하였다: 질량 스펙트럼(M + 1) = 456.4



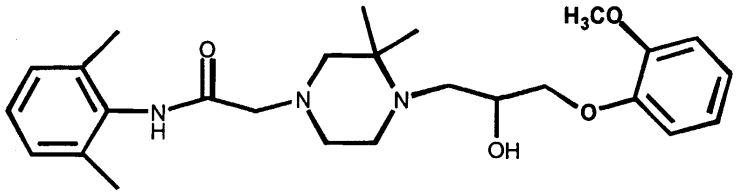
N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-3-(2-메톡시페녹시)프로필]-2-옥소피페라지닐}아세트아미드(16)

화합물(16)을 수득하기 위하여 CBZ 보호기를 제거(수소화-20 psi, 10% 탄소상 팔라듐)한 후에 화합물(7)을 제조한 방식에서 최종 목표물에 대하여 수행한 화합물(7)의 파트 B에서의 2,6-디메틸피페라진(4) 대신에 4-벤질옥시카보닐-2-옥소-피페라진을 사용하여 화합물(16)을 제조하였다: 질량 스펙트럼 (M + 1) = 442.41



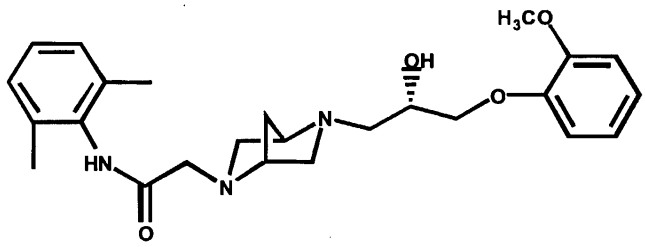
2,5-디아자-5-[2-히드록시-3-(2-메톡시페녹시)프로필]비시클로[4.4.0]데크-2-일}-N-(2,6-디메틸페닐)아세트아미드(17)

화합물(17)을 수득하기 위하여 파트 B에서의 2,6-디메틸피페라진(4) 대신에 퍼히드로퀴녹살린을 사용하여 화합물(7)을 제조한 방식으로 화합물(17)을 제조하였다:질량 스펙트럼(M + 1) = 482.4



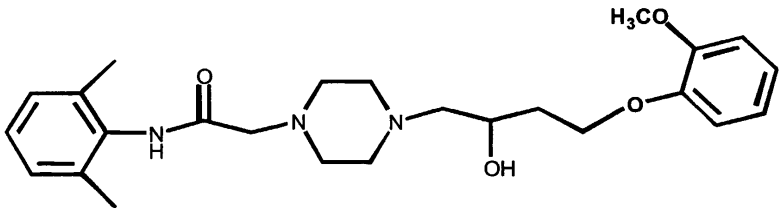
N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-3-(2-메톡시페녹시)프로필]-3,3-디메틸피페라지닐}아세트아미드(18)

화합물(18)을 수득하기 위하여 파트 B에서의 2,6-디메틸피페라진(4) 대신에 2,2-디메틸피페라진을 사용하여 화합물(7)을 제조한 방식으로 화합물(18)을 제조하였다: 질량 스펙트럼(M + 1) = 456.51



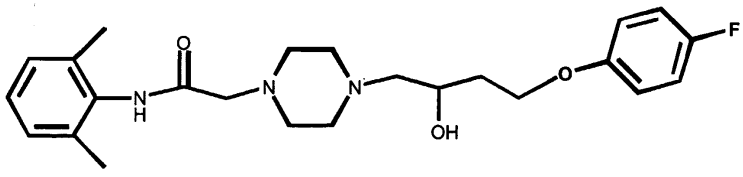
2-{5-(2S)-2-히드록시-3-(2-메톡시페녹시)프로필](1S,4S)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일}-N-(2,6-디메틸페닐)아세트아미드(19)

화합물(19)를 수득하기 위하여 파트 B에서의 2,6-디메틸피페라진(4) 대신에 (1S,4S)-(+)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄을 사용하여 화합물(7)을 제조한 방식으로 화합물(19)를 제조하였다: 질량 스펙트럼(M + 1) = 481.5



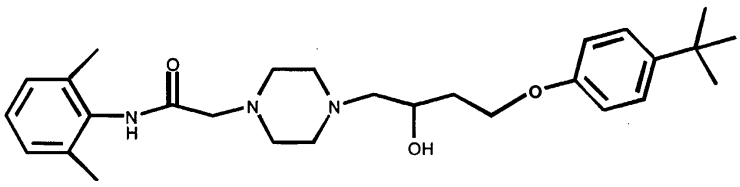
N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-4-(2-메톡시페녹시)부틸]-피페라지닐}아세트아미드(20)

파트 B에서 에피클로로히드린(6a) 대신 4-브로모-1,2-에폭시부탄(6b)를 사용하여 화합물(7)의 제조 방식으로 화합물(20)을 제조하였다: 질량 스펙트럼 (M+ 1)=442.37



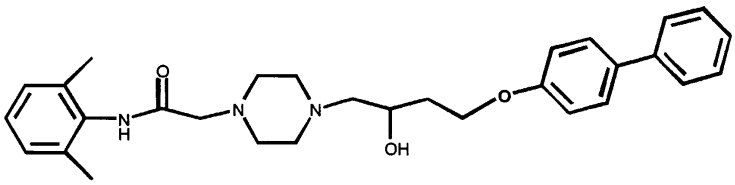
N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[4-(4-플루오로페녹시)-2-히드록시부틸]-피페라지닐}아세트아미드(21)

파트 B에서 에피클로로히드린(6a) 대신 4-브로모-1,2-에폭시부탄(6b)를 사용하여 화합물(7)의 제조 방식으로 화합물(21)을 제조하였다: 질량 스펙트럼 (M+ 1)=430.35



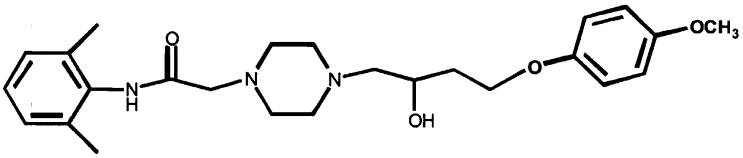
2-(4-{4-(3차-부틸)페녹시]-2-히드록시부틸}피페라지닐)-N-(2,6-디메틸페닐)아세트아미드(22)

파트 B에서 에피클로로히드린(6a)로 대신4-브로모-1,2-에폭시부탄(6b)를 사용하여 화합물(7)의 제조 방식으로 화합물(22)를 제조하였다: 질량 스펙트럼 (M+ 1)=468.32



N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-4-(4-페닐페톡시)부틸]피페라지닐}아세트아미드(23)

파트 B에서 에피클로로히드린(6a) 대신 4-브로모-1,2-에폭시부탄(6b)를 사용하여 화합물(7)의 제조 방식으로 화합물(23)을 제조하였다: 질량 스펙트럼 (M+ 1)=488.41



N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-4-(4-메톡시페녹시)부틸]-피페라지닐}아세트아미드(24)

파트 B에서 에피클로로히드린(6a) 대신 4-브로모-1,2-에폭시부탄(6b)를 사용하여 화합물(7)의 제조 방식으로 화합물(24)를 제조하였다: 질량 스펙트럼 (M+ 1)=442.37

실시예 2

N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-3-(2-메톡시페녹시)프로필]-3-옥소피페라지닐}아세트아미드(14)

파트 E.

(3차-부톡시)-N-(2-{[2-히드록시-3-(2-메톡시페녹시)프로필]아미노}에틸)카복스아미드(11)의 합성

에폭시드(6)(1.0g, 5.5mmol)과 Boc-에틸렌디아민(0.88g, 5.5mmol)을 20mL EtOH중에 용해시키고, 혼합물을 환류하에 24시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(1:1, Hex:EtOAc)로 정제하여 화합물(11)을 수득하였다.

N-{2-[(3차-부톡시)카보닐아미노]에틸}-2-클로로-N[2-히드록시-3-(2-메톡시페녹시)프로필]아세트아미드(12)의 합성

화합물 11(1.0g, 3.0mmol)을 20mL DCM중에 용해시키고, 디이소프로필에틸 아민(0.76g, 4.5mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 빙수조에서 냉각시켰다. 냉각된 혼합물에 5mL DCM중의 클로로아세틸 클로라이드를 적가하였다. 반응 혼합물을

실온에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 50mL DCM으로 희석시키고, 50mL의 물 및 10% 시트르산으로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고 여과시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 에틸에테르로부터 결정화시켜 화합물(12)를 수득하였다.

1-[2-히드록시-3-(2-메톡시페녹시)프로필]피페라진-2-온(13)의 합성

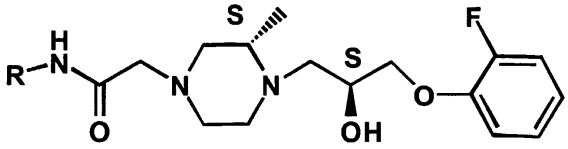
화합물(12)(0.5g, 1.5mmol)를 10mL TFA중에 용해시켰다. 혼합물을 2시간 동안 실온하에 교반시켰다. TFA를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 20mL EtOH중에 용해시키고, 디이소프로필에틸 아민(0.76g, 4.5mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 환류하에 24시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하여 화합물(13)을 수득하였으며, 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

파트 F.

N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-3-(2-메톡시페녹시)프로필]-3-옥소피페라지닐}아세트아미드(14)의 합성

10mL EtOH중의 화합물(13)(0.1g, 0.30mmol)의 용액에 화합물(3)(0.7g, 0.36mmol) 및 디이소프로필에틸 아민(0.76g, 0.36mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류하에 24시간 동안 가열하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 Prep. TLC(10:1, DCM:MeOH)를 사용하여 정제하여 화합물(14)를 생성시켰다. 질량 스펙트럼 (M+ 1)=442.34.

실시예 3



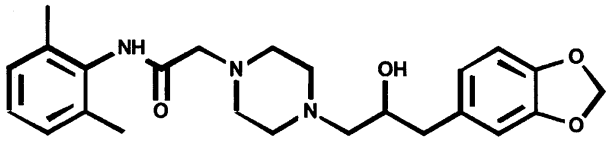
하기 표 1의 화합물은 실시예 2의 화합물(14)의 제조 방식으로 제조되었다.

표 1

	R	MH^+
25	2,6-디메틸페닐	430.3
26	2,6-디클로로페닐	471
27	4-아미노술포닐페닐	481.2
28	3-트리플루오로메틸-5메톡시페닐	500.2
29	5-인다닐	442.2
30	1-나프틸	452.3
31	1-(4-클로로나프틸)	486.3
32	2-N-피롤릴-페닐	467.3
33	페닐	402.2
34	2-클로로페닐	436.2
35	2-클로로-4-메틸페닐	450.2
36	2-(1-메틸에테닐)페닐	442.3
37	2-메틸페닐	416.2
38	2-이소프로필-6-메틸페닐	458.4
39	3-메틸티오페닐	448.2
40	2-메톡시-4-클로로-5-메틸페닐	480.2
41	4-디메틸아미노페닐	445.3
42	2,4-디메톡시페닐	462.3
43	3,4-디클로로페닐	471.1
44	4-클로로페닐	436.3
45	3-클로로페닐	436.2
46	3,5-디클로로페닐	471.1
47	4-메톡시페닐	432.3
48	4-메틸페닐	416.2
49	3-메틸페닐	416.2
50	4-플루오로페닐	420.2
51	4-시아노페닐	427.3
52	4-아세틸페닐	444
53	2-메톡시페닐	432.4
54	4-트리플루오로메틸페닐	470.2
55	3-트리플루오로메틸-4-클로로페닐	504.1
56	3,5-디메톡시페닐	462.3
57	4-N-몰폴리닐페닐	487.4
58	3-플루오로-4-메톡시페닐	450.2
59	3,4,5-트리메톡시페닐	492.3
60	3,4-디메톡시페닐	490
61	2-플루오로-4-클로로페닐	454.2
62	2-히드록시메틸-6-메틸페닐	446

실시예 4

2-[4-(3-(2H-벤조[d]1,3-디옥솔렌-5-일)-2-히드록시프로필)피페라지닐]-N-(2,6-디메틸페닐)아세트아미드(7B)



파트 A.

N-(2,6-디메틸페닐)-2-클로로아세트아미드(3B)의 합성

2,6-디메틸아닐린(9.8g, 81.2mmol)을 에테르(100ml) 및 $NaHCO_3$(100ml) 포화 수용액중에 용해시키고, 반응 혼합물을 빙/수욕으로 냉각시켰다. 냉각 용액에 2시간에 걸쳐 클로로아세틸 클로라이드(2B)(9.17g, 81.2mmol)를 적가하였다. 이 혼합물을 14시간에 걸쳐 실온으로 가온하였다. 혼합물을 EtOAc(3 X 50)로 추출하였다. 합친 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 에테르 중에서 분쇄하고, 여과하여 백색 고형물로서 화합물(3B)를 수득하였다.

파트 B.

N-(2,6-디메틸페닐)-2-피페라지닐아세트아미드(5B)의 합성

화합물(3)(5g, 25.2mmol)의 용액에 화합물(4B)(2.1g, 25.0mmol) 및 N,N-디이소프로필아민(3.2g, 25.2mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 24시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(10:1 디클로로메탄:메탄올)에 의해 정제하여 화합물(5B)를 수득하였다.

파트 C.

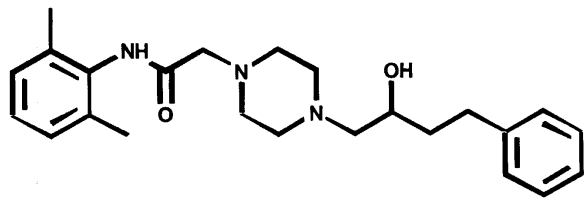
5-(옥시란-2-일메틸)-2H-벤조[d]-1,3-디옥산(6B)의 합성

디클로로메탄 중의 화합물(8)(1.0g, 81.2mmol)의 빙냉된 용액에 1시간에 걸쳐 20ml 디클로로메탄 중의 3-클로로퍼옥시벤조산(1.8g, 10.43mmol) 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 모든 고형물을 제거하고 진공하에 농축시켰다. 이 잔류물에 디에틸 에테르(200ml)를 첨가하고, 이것을 포화 중탄산나트륨(3x100ml)으로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 Prep TLC(2:1 헥산:에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 화합물(6B)를 수득하였다.

파트 D.

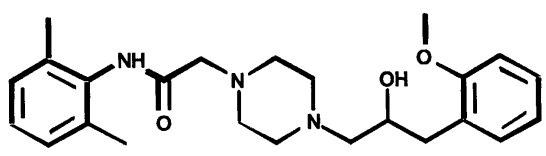
2-[4-(3-(2H-벤조[d]1,3-디옥솔렌-5-일)-2-히드록시프로필)피페라지닐]-N-(2,6-디메틸페닐)아세트아미드(7B)

에탄올(100ml) 중의 화합물(5B)(0.4g, 1.64mmol)의 용액에 10ml EtOH 중의 화합물(6B)(0.38g, 2.14mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 24시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 Prep TLC(10:1 디클로로메탄:메탄올)을 사용하여 정제하여 화합물(7B)를 수득하였다: 질량 스펙트럼(MH + 1) = 426.34.



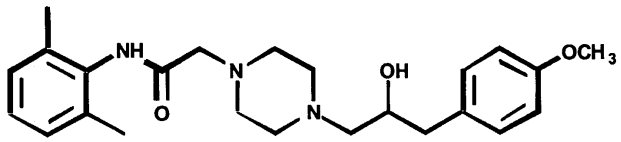
N-(2,6-디메틸페닐)-2-[4-(2-히드록시-4-페닐부틸)피페라지닐]아세트아미드(9B)

화합물(9B)를 파트 C의 3-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-1-프로펜 대신 4-페닐-부텐을 사용하여 화합물(7B)의 방법으로 제조하여 화합물(9B)를 수득하였다: 질량 스펙트럼(MH + 1) = 396.32



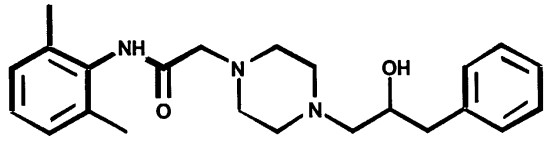
N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-3-(2-메톡시페닐)-프로필]피페라지닐}아세트아미드(10B)

화합물(10B)를 파트 C의 3-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-1-프로펜 대신 3-(2-메톡시페닐)-1-프로펜을 사용하여 화합물(7B)의 방법으로 제조하여 화합물(10B)를 수득하였다: 질량 스펙트럼(MH + 1) = 412.35



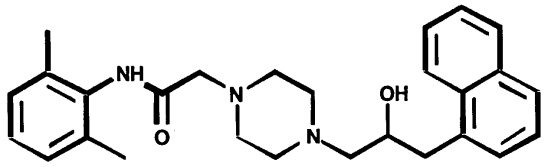
N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-3-(4-메톡시페닐)-프로필]피페라지닐}아세트아미드(11B)

화합물(11B)를 파트 C의 3-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-1-프로펜 대신 3-(4-메톡시페닐)-1-프로펜을 사용하여 화합물(7B)의 방법으로 제조하여 화합물(11B)를 수득하였다: 질량 스펙트럼(MH + 1) = 412.35



N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-3-페닐프로필]피페라지닐}아세트아미드(12B)

화합물(12B)를 파트 C의 3-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-1-프로펜 대신 3-페닐-1-프로펜을 사용하여 화합물(7B)의 방법으로 제조하여 화합물(12B)를 수득하였다: 질량 스펙트럼(MH + 1) = 382



N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-3-나프틸프로필]피페라지닐}아세트아미드(13B)

화합물(13B)를 파트 C의 3-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-1-프로펜 대신 3-(1-나프틸)-1-프로펜을 사용하여 화합물(7B)의 방법으로 제조하여 화합물(13B)를 수득하였다: 질량 스펙트럼(MH + 1) = 432.55

실시예 5

파트 A.

중간체(14B): 무수 에테르(10ml) 중의 4-메톡시벤질 클로라이드(2mmol) 용액에 알릴마그네슘 브로마이드(4ml, THF 중의 1M 용액)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 염화암모늄 포화 용액(91ml)을 첨가하고, 에테르 층을 분리시켜, 물로 세척하고, 건조시켰다. 감압 하에서 에테르를 증발시켜 올레핀(14B)를 오일로서 수득하였다. 이것을 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

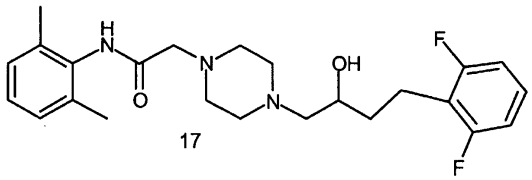
파트 B.

중간체(15B): 디클로로메탄 중의 빙냉된 화합물(15B)(2mmol) 용액에 20ml 디클로로메탄 중의 3-클로로퍼옥시벤조산(4mmol) 용액을 1시간에 걸쳐 적가하였다. 이 반응 혼합물을 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 모든 고형물을 제거하고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물에 디에틸 에테르(200ml)를 첨가하고, 이것을 포화 중탄산나트륨(3x100ml)으로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 Prep TLC(2:1 헥산:에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 화합물(15B)를 수득하였다.

파트 C.

N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[4-(4-메톡시페닐)-2-히드록시부틸]피페라지닐}아세트아미드(16B)의 합성

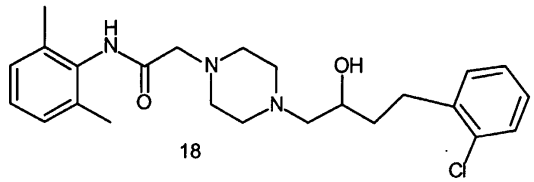
에탄올(100ml) 중의 화합물(5B)(0.4g, 1.64mmol)의 용액에 10ml EtOH 중의 화합물(15B)(2.14mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 24시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 Prep TLC(10:1 디클로로메탄:메탄올)을 사용하여 정제하여 화합물(16B)를 수득하였다. (M+ 1) = 426.3



17

2-{4-[4-(2,6-디플루오로페닐)-2-히드록시부틸]피페라지닐}-N-(2,6-디메틸페닐)아세트아미드(17B)

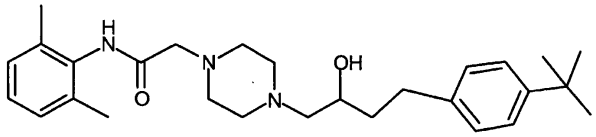
화합물(17B)를 4-메톡시벤질 클로라이드 대신에 2,6-디플루오로벤질 클로라이드를 사용하여 화합물(16B)의 제조 방법과 유사한 방법으로 제조하였다. (M + 1) 432.2



18

N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[4-(2-클로로페닐)-2-히드록시부틸]피페라지닐}아세트아미드(18B)

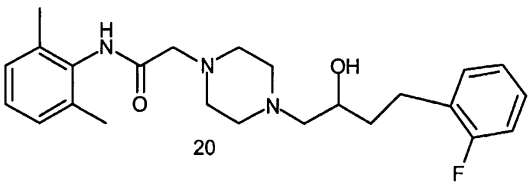
화합물(18B)를 4-메톡시벤질 클로라이드 대신에 2-클로로벤질 클로라이드를 사용하여 화합물(16B)의 제조 방법과 유사한 방법으로 제조하였다. (M + 1) = 430.2



19

2-(4-{4-[4-(3차-부틸)페닐]-2-히드록시부틸}피페라지닐)-N-(2,6-디메틸페닐)아세트아미드(19B)

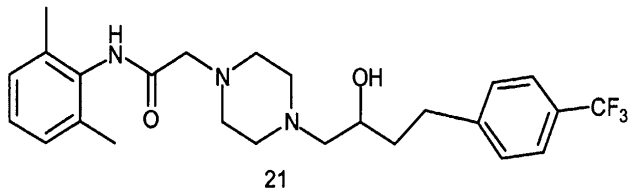
화합물(19B)를 4-메톡시벤질 클로라이드 대신에 4-t-부틸벤질 클로라이드를 사용하여 화합물(16B)의 제조 방법과 유사한 방법으로 제조하였다. (M + 1) = 452.3



20

N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[4-(2-플루오로페닐)-2-히드록시부틸]피페라지닐}아세트아미드 (20B)

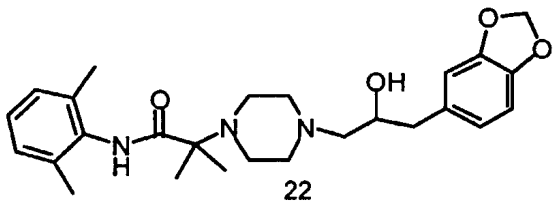
화합물(20B)를 화합물(16B)의 제조 방식과 유사한 방식으로 제조하되, 4-메톡시벤질 클로라이드 대신 2-플루오로벤질 클로라이드를 사용하였다. (M+ 1) = 414.2



21

N-(2,6-디메틸페닐)-2-(4-{2-히드록시-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]부틸}피페라지닐)아세트아미드 (21B)

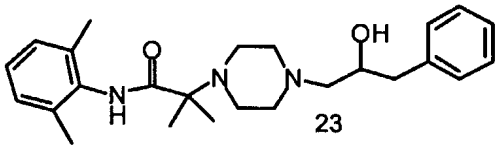
화합물(21B)를 화합물(16B)의 제조 방식과 유사한 방식으로 제조하되, 4-메톡시벤질 클로라이드 대신 4-트리플루오로메틸벤질 클로라이드를 사용하였다. (M+ 1) = 464.2



22

2-[4-(3-(2H-벤조[d]1,3-디옥솔렌-5-일)-2-히드록시프로필)피페라지닐]-N-(2,6-디메틸페닐)-2-메틸프로판아미드 (22B)

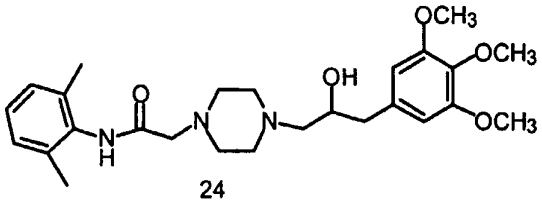
본 화합물을 화합물(7B)의 제조 방식과 유사한 방식으로 제조하되, 파트 A에서 클로로아세틸 클로라이드 대신 2-클로로-2-메틸프로피오닐 클로라이드를 사용하였다. (M+ 1) = 454.54



23

N-(2,6-디메틸페닐)-2-[4-(2-히드록시-3-페닐프로필)피페라지닐]-2-메틸프로판아미드 (23B)

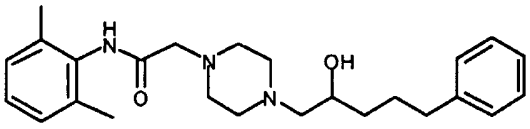
본 화합물을 화합물(7B)의 제조 방식과 유사한 방식으로 제조하되, 파트 A에서 클로로아세틸 클로라이드 대신 2-클로로-2-메틸프로피오닐 클로라이드를 사용하고 화합물(8B) 대신 알릴벤젠을 사용하였다. (M+ 1) = 410.34



24

N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-(2-히드록시-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)프로필]피페라지닐}-2-메틸프로판아미드 (24B)

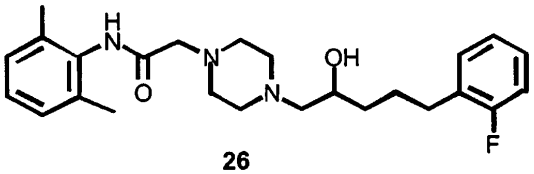
본 화합물을 화합물(7B)의 제조 방식과 유사한 방식으로 제조하되, 파트 A에서 클로로아세틸 클로라이드 대신 2-클로로-2-메틸프로피오닐 클로라이드를 사용하고 화합물(8B) 대신 3,4,5-트리메톡시 알킬벤젠을 사용하였다. (M+ 1) = 472.54



25

N-(2,6-디메틸페닐)-2-[4-(2-히드록시-5-페닐펜틸)피페라지닐]아세트아미드 (25B)

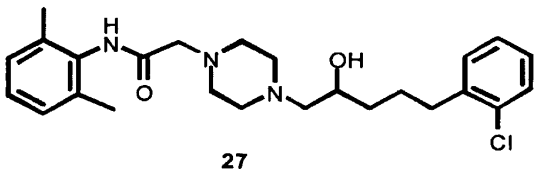
본 화합물을 화합물(16B)의 제조 방식과 유사한 방식으로 제조하되, 파트 A에서 4-메톡시벤질 클로라이드 대신 페네틸 클로라이드를 사용하였다. (M+ 1) = 410.4.



26

N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[5-(2-플루오로페닐)-2-히드록시펜틸]피페라지닐}아세트아미드 (26B)

본 화합물을 화합물(16B)의 제조 방식과 유사한 방식으로 제조하되, 파트 A에서 4-메톡시벤질 클로라이드 대신 2-플루오로페네틸 클로라이드를 사용하였다. (M+ 1) = 428.1



27

N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[5-(2-클로로페닐)-2-히드록시펜틸]피페라지닐}아세트아미드 (27B)

본 화합물을 화합물(16B)의 제조 방식과 유사한 방식으로 제조하되, 파트 A에서 4-메톡시벤질 클로라이드 대신 2-클로로페네틸을 사용하였다. (M+ 1) = 444.3

실시예 6

N-(2,6-디메틸페닐)-2-[4-(2-히드록시-3-인단-2-일옥시프로필)피페라지닐]아세트아미드 (7C)

파트 A.

N-(2,6-디메틸페닐)-2-클로로아세트아미드 (3C)의 합성

2,6-디메틸아닐린(9.8g, 81.2mmol)을 에테르(100㎖)와 $NaHCO_3$ 포화 수용액 (100㎖)에 용해시키고, 반응 혼합물을 빙/수욕에서 냉각시켰다. 차가운 용액에 클로로아세틸 클로라이드(2C)(9.17g, 81.2mmol)을 2시간에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 실온에서 14시간에 걸쳐 가온시켰다. 혼합물을 100㎖ 에테르로 희석시키고, 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜서, 화합물(3C)를 백색 고형물로서 수득하였다.

파트 B.

N-(2,6-디메틸페닐)-2-피페라지닐아세트아미드 (5C)의 합성

100㎖ EtOH 중의 화합물(3C)의 용액(5g, 25.2mmol)에 화합물(4C)(2.1g, 25.0mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(3.2g, 25.2mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 24시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 진공하에서 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (10:1, DCM:MeOH)로 정제하여 화합물(5C)를 수득하였다.

파트 C.

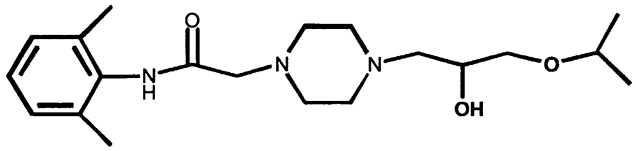
2-(옥시란-2-일메톡시)프로판 (6C)의 합성

0도로 냉각된 DMF(10㎖) 중의 60% NaH(0.18g, 4.5mmol)의 용액에 DMF(2㎖) 중의 2-프로판올 (0.5g, 3.73mmol)을 적가하였다. 30분간 교반시킨 후, DMF(1㎖) 중의 에피브로모히드린 (1.11g, 8.18mmol)을 적가하였다. 반응을 실온으로 가온시키고 48시간 동안 교반시켰다. 용매를 진공하에서 제거하고, 잔류물을 Prep TLC (30:1, DCM:MeOH)로 정제하여 화합물(6C)를 수득하였다.

파트 D.

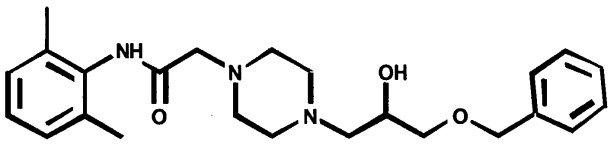
N-(2,6-디메틸페닐)-2-[4-(2-히드록시-3-인단-2-일옥시프로필)피페라지닐]아세트아미드 (7C)의 합성

에탄올(4㎖) 중의 화합물(6C)(0.43g, 2.3mmol)의 용액에 화합물(5C)(0.405g, 1.64mmol)을 첨가하였다. 용액을 가열하여 환류시키고, 24시간 동안 교반시켰다. 완료시에, 용액을 진공하에서 농축시키고, Prep TLC (10:1, DCM:MeOH)로 정제하여 화합물(7C)를 수득하였다. 질량 스펙트럼 (M+ 1) = 438.36.



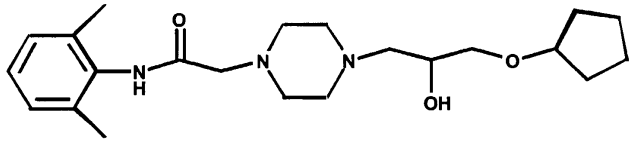
2-({2-[4-(3-이소프로폭시-2-히드록시프로필)피페라지닐]-N-({2,6-디메틸페닐)아세트아미드 (10C)

화합물(10C)를 화합물(7C)와 유사한 방식으로 제조하되, 파트 D에서 2-(옥시란-2-일메톡시)인단 대신 시판되는 글리시딜 이소프로필 에테르를 사용하여 화합물(10C)를 수득하였다: 질량 스펙트럼 MS (MH+) = 364.37.



N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-3(페닐메톡시)프로필]피페라지닐}아세트아미드 (11C)

화합물(11C)를 화합물(7C)와 유사한 방식으로 제조하되, 파트 D에서 2-(옥시란-2-일메톡시)인단 대신 시판되는 벤질 글리시딜 에테를 사용하여 화합물(11C)를 수득하였다. 질량 스펙트럼 (M+ 1) = 412.36.

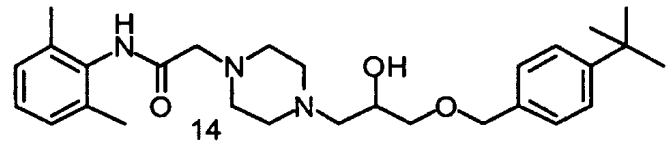


2-({2-[4-(3-시클로펜틸옥시-2-히드록시프로필)피페라지닐]-N-({2,6-디메틸페닐)아세트아미드 (12C)

화합물(12C)를 화합물(7C)와 동일한 방법으로 제조하되, 단계 C에서 2-인단올 대신 시판되는 시클로펜탄올을 사용하여 화합물(12C)를 수득하였다: MS (MH+) = 390.

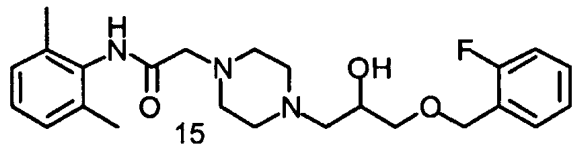
2-({2-[4-(3-시클로헥실옥시-2-히드록시프로필)피페라지닐]-N-({2,6-디메틸페닐)아세트아미드 (13C)

화합물(13C)를 화합물(7C)와 동일한 방법으로 제조하되, 파트 C에서 2-인단올 대신 시판되는 시클로헥사놀을 사용하여 화합물(13C)를 수득하였다 - MS (MH+) = 404.



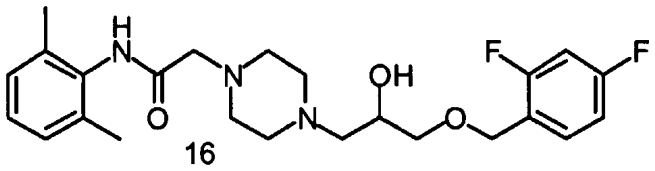
14

2-[4-(3-{[4-(3차-부틸)페닐]메톡시}-2-히드록시프로필)피페라지닐]-N-(2,6-디메틸페닐)아세트아미드 (14C): 화합물(14C)를 화합물(7C)와 동일한 방법으로 제조하되, 파트 C에서 2-프로판올 대신 시판되는 4-t-bu-벤질알코올을 사용하였다. MS (M+ 1) = 468.44



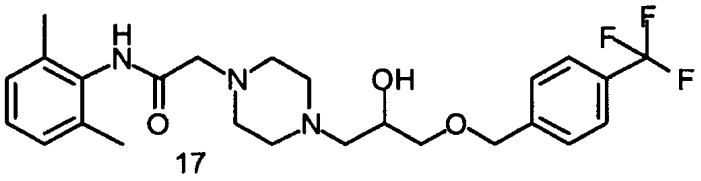
15

N-(2,6-디메틸페닐)-2-(4-{3-[(2-플루오로페닐)메톡시]-2-히드록시프로필}피페라지닐)아세트아미드(15C): 화합물(15C)를 화합물(7C)와 동일한 방법으로 제조하되, 파트 C에서 2-프로판올 대신 시판되는 2-플루오로벤질알코올을 사용하였다. MS (M+ 1) = 430.39



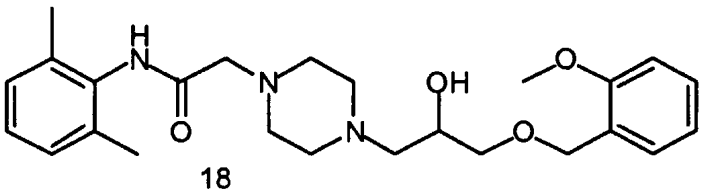
16

2-(4-{3-[(2,4-디플루오로페닐)메톡시]-2-히드록시프로필}피페라지닐)-N-(2,6-디메틸페닐)아세트아미드(16C): 화합물(16C)를 화합물(7)과 동일한 방법으로 제조하되, 파트 C에서 2-프로판올 대신 시판되는 2,4-디플룽로벤질알코올을 사용하였다. MS (M+ 1) = 448.38



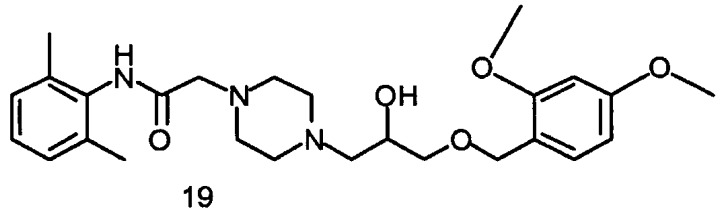
17

N-(2,6-디메틸페닐)-2-[4-(2-히드록시-3-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]메톡시}프로필)피페라지닐]아세트아미드 (17C): 화합물(17C)를 화합물(7C)와 동일한 방법으로 제조하되, 파트 C에서 2-프로판올 대신 시판되는 4-트리플루오로메틸-벤질알코올을 사용하였다. MS (M+ 1) = 480.37



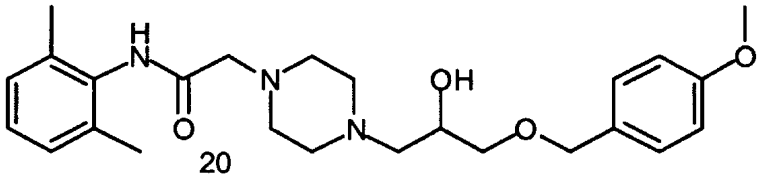
18

N-(2,6-디메틸페닐)-2-(4-{2-히드록시-3-[(2-메톡시페닐)메톡시]프로필}피페라지닐)아세트아미드 (18C): 화합물(18C)를 화합물(7C)와 동일한 방법으로 제조하되, 파트 C에서 2-프로판올 대신 시판되는 2-메톡시-벤질알코올을 사용하였다. MS (M+ 1) = 442.41



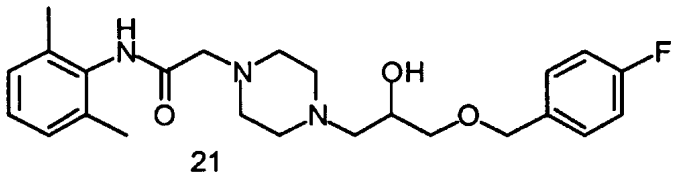
19

2-(4-{3-[(2,4-디메톡시페닐)메톡시]-2-히드록시프로필}피페라지닐)-N-(2,6-디메틸페닐)아세트아미드 (19C): 화합물(19C)를 화합물(7C)와 동일한 방법으로 제조하되, 파트 C에서 2-프로판올 대신 시판되는 2,4-디메톡시-벤질알코올을 사용하였다. MS (M+ 1) = 472.42



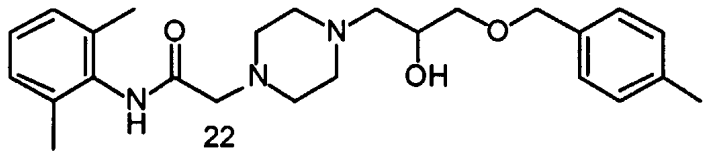
20

N-(2,6-디메틸페닐)-2-(4-{2-히드록시-3-[(4-메톡시페닐)메톡시]프로필}피페라지닐)아세트아미드(20C): 화합물(20C)를 화합물(7C)와 동일한 방법으로 제조하되, 파트 C에서 2-프로판올 대신 시판되는 4-메톡시-벤질알코올을 사용하였다. MS (M+ 1) = 442.42



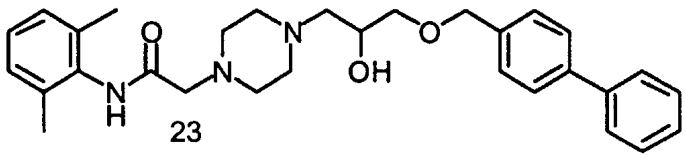
21

N-(2,6-디메틸페닐)-2-(4-{3-[(4-플루오로페닐)메톡시]-2-히드록시프로필}피페라지닐)아세트아미드 (21C): 화합물(21C)를 화합물(7C)와 동일한 방법으로 제조하되, 파트 C에서 2-프로판올 대신 시판되는 4-플루오로-벤질알코올을 사용하였다. MS (M+ 1) = 430.40



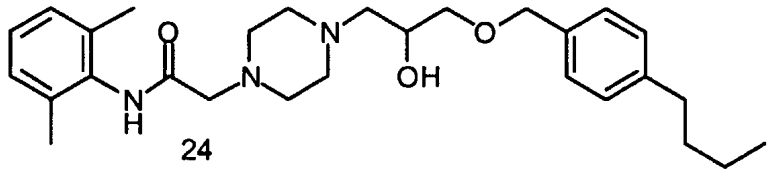
22

N-(2,6-디메틸페닐)-2-(4-{2-히드록시-3-[(4-메틸페닐)메톡시]프로필}피페라지닐)아세트아미드 (22C): 화합물(22C)를 화합물(7C)와 동일한 방법으로 제조하되, 파트 C에서 2-프로판올 대신 시판되는 4-메틸-벤질알코올을 사용하였다. MS (M+ 1) = 426.41



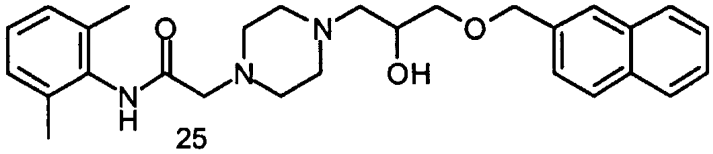
23

N-(2,6-디메틸페닐)-2-(4-{2-히드록시-3-[(4-페닐페닐)메톡시]프로필}피페라지닐)아세트아미드 (23C): 화합물(23C)를 화합물(7C)와 동일한 방법으로 제조하되, 파트 C에서 2-프로판올 대신 시판되는 4-페닐-벤질알코올을 사용하였다. MS (M+ 1) = 488.42



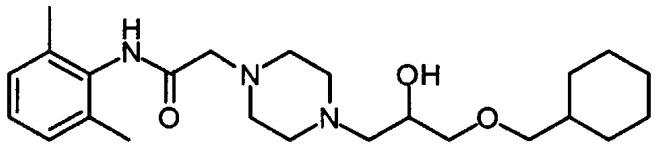
24

N-(2,6-디메틸페닐)-2-(4-{3-[(4-부틸페닐)메톡시]-2-히드록시프로필}피페라지닐)아세트아미드 (24C): 화합물(24C)를 화합물(7C)와 동일한 방법으로 제조하되, 파트 C에서 2-프로판올 대신 시판되는 4-n-bu-벤질알코올을 사용하였다. MS (M=1) = 468.45



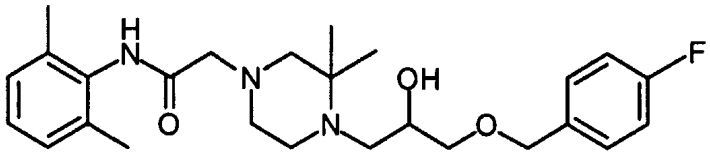
25

N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-3-(2-나프틸메톡시)프로필]피페라지닐}아세트아미드 (25C): 화합물(25C)를 화합물(7C)와 동일한 방법으로 제조하되, 파트 C에서 2-프로판올 대신 시판되는 2-나프틸메탄올을 사용하였다. MS (M+ 1) = 462.41



26

N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[3-(시클로헥실메톡시)-2-히드록시프로필]피페라지닐}아세트아미드 (26C): 화합물(26C)를 화합물(7C)와 동일한 방법으로 제조하되, 파트 C에서 2-프로판올 대신 시판되는 시클로헥실메탄올을 사용하였다. MS (M+ 1) = 418.55



27

N-(2,6-디메틸페닐)-2-(4-{3-[(4-플루오로페닐)메톡시]-2-히드록시프로필}-3,3-디메틸피페라지닐)아세트아미드 (27C): 화합물(27C)를 화합물(7C)와 동일한 방법으로 제조하되, 파트 B에서 화합물(4) 대신 2,2-디메틸피페라진을 사용하고 파트 C에서 2-프로판올 대신 시판되는 4-플루오로벤질알코올을 사용하였다. MS (M+ 1) = 458.5

실시예 7

미토콘드리아 검정

랫트 심장 미토콘드리아를 네더가드(Nedergard) 및 캐논(Cannon)의 방법[참조: Methods in Enzymol. 55, 3, 1979]에 의해 분리하였다.

팔미토일 CoA 산화 - 하기 시약을 함유하는 전체 부피 100㎕로 팔미토일 CoA 산화를 수행하였다: 110mM KCl, 33mM 트리스 완충액(pH 8), 2mM KPi, 2mM $MgCl_2$, 0.1mM EDTA, 14.7μM 탈지 BSA, 0.5mM 말산, 13mM 카르니틴, 1mM ADP, 미토콘드리아 단백질 52㎍ 및 16μM 1-C14 팔미토일 CoA(특이적 활성도 60mCi/mmole; 20μCi/ml, 검정당 5㎕ 사용). 본 발명의 화합물을 하기 농도로 DMSO 용액에 첨가하였다: 100μM, 30μM 및 3μM. 각 검정에서, DMSO 대조를 사용하였다. 30℃에서 15분 후에, 효소 반응물을 원심분리하고(1분 동안 20,000g), 상청액 70㎕를 활성화된 역상 실리스산(silicic acid) 칼럼(실리스산 약 0.5ml)에 첨가하였다. 칼럼을 물 2ml로 용리하였고 용리액 0.5ml를 신틸레이션 계수에 사용하여 C^{14} 중탄산염 이온으로 트랩핑된 C^{14}의 양을 측정하였다.

표 1

팔미토일 CoA를 기질로서 사용하는 미토콘드리아 지방산 산화의 억제

- 3가지 농도에서 대조의 %

화합물 #	100 μM	30 μM	3 μM
라놀라진	75%	90%	--
14	--	--	--
7	85%	98%	107%
15	78%	97%	103%
17	89%	98%	100%
16	100%	96%	--
18	17%		
19	-		
22	25%		
23	-		
9B	84%	84%	--
10B	--	--	--
7B	--	--	--
11B	83%	92%	--
12B	42%	95%	
13B	--	--	--
16B	37%		
17B	78%		
18B	78%		
19B	35%		

20B	56%		
21B	56%		
23B	70%		
24B	72%		
10C	100%	97%	--
7C	68%	--	--
11C	79%	--	--
12C	41%	--	--
13C	30%	--	--
14C	21%	-	-
15C	100%	-	-
16C	97%	-	-
17C	35%	-	-
18C	96%	-	-
19C	97%	-	-
20C	100%	-	-
21C	87%	-	-
22C	45%	-	-
23C	12%	-	-
24C	15%	-	-
25C	38%	-	-
26C	70%	-	-
27C	73%	-	-

실시예 8

팔미토일 카르니틴 산화

하기 시약을 함유하는 전체 부피 100㎕로 팔미토일 카르니틴 산화를 수행하였다: 110mM KCl, 33mM 트리스 완충액(pH 8), 2mM KPi, 2mM $MgCl_2$, 0.1mM EDTA, 탈지 BSA 0.1mg/ml, 0.5mM 말산, 3mM ADP, 미토콘드리아 단백질 52㎍ 및 43μM 1-C14 팔미토일 카르니틴(특이적 활성도 60mCi/mmole; 20μCi/ml, 검정당 5㎕ 사용). 본 발명의 화합물을 하기 농도로 DMSO 용액에 첨가하였다: 100μM, 30μM 및 3μM. 각 검정에서, DMSO 대조를 사용하였다. 30℃에서 15분 후에, 효소 반응물을 원심분리하고(1분 동안 20,000g), 상청액 70㎕를 활성화된 역상 실리스산(silicic acid) 칼럼(실리스산 약 0.5ml)에 첨가하였다. 칼럼을 물 2ml로 용리하였고 용리액 0.5ml를 신틸레이션 계수에 사용하여 C^{14} 중탄산염 이온으로 트랩핑된 C^{14}의 양을 측정하였다. 데이터는 대조 활성도의 %로서 나타낸다.

표 2

팔미토일 카르니틴을 기질로서 사용하는 미토콘드리아 지방산 산화의 억제

- 3가지 농도에서 대조의 %

화합물 #	100 μM	30 μM	3 μM
라놀라진	63%	98%	--
14	--	--	--
7	95%	102%	109%
15	82%	98%	106%
17	80%	88%	103%
16	64% (8)	--	--
9B	--	--	--
10B	--	--	--
7B	--	--	--
11B	--	--	--
12B	56%	--	--
13B	--	--	--
10C	80%	--	--
7C	--	--	--
11C	--	--	--
12C	--	--	--
13C	--	--	--

실시예 9

대사 안정성: 대사 안정성의 척도로서, 본 발명의 화합물을 사람의 간 S-9 마이크로좀 분획과 인큐베이션하였다. 37℃에서 30분 후에, 남아있는 친약물(parent drug)의 양을 LC-질량 분광분석을 이용하여 측정하였다. 각 화합물에 대한 반응계수(response factor)를, 표준 곡선을 작성하고 샘플의 분석 동안 내부 표준물질을 이용하여 결정하였다. 30분 시점에서 남아 있는 라놀라진의 비율에 대한 5개 실험의 평균은 57%였다. 본 발명의 화합물을 하기 프로토콜에 기재된 바에 따라 분석하였고 남아 있는 친약물의 비율을 남아 있는 라놀라진의 평균 %(57%)로 나누어 대사 안정성 계수를 구하였다. 안정성 수치가 1.2를 초과하는 화합물은 간 S-9 검정에서 라놀라진 보다 우수한 안정성을 갖는다. 안정성 수치가 1.2 내지 0.8인 화합물은 간 S-9 검정에서 동등한 안정성을 갖는다. 안정성 수치가 0.8 미만인 화합물은 간 S-9 검정에서 라놀라진 보다 안정성이 낮다.

본 실험의 목적은 사람의 간 S9 분획과 30분간 인큐베이션한 후에 남아 있는는 본 발명의 화합물의 비율을 남아 있는 라놀라진의 비율과 비교하는 것이다.

시약:

하기 시약을 사용하였다. 인산 칼륨, 0.5M pH 7.4(인큐베이션 완충액), 실온에서 유지; 0.05M $MgCl_2$, 4℃에서 유지; β-니코틴아미드 아데닌 디누클레오티드 포스페이트, 테트라소듐염, 환원형(NADPH), 0.02M 수용액(~16.6mg/mL), 시그마(Sigma)로부터 사용당일 제조한 롯트 # 79H7044. ACN중의 라놀라진, 또는 화합물(43), (45), (47), (52), (70), (74), (78) 및 (80)의 1mM을 추가로 희석시켜 10% ACN중의 100μM로 하였다; 사람 S9 원액: 젠테스트(Gentest)로부터 20mg/ml.

절차:

인큐베이션 혼합물을 하기에 따라 제조하였다:

표 3

성분	인큐베이션 혼합물 0.25ml 당 부피	최종 농도
10μM CVT 화합물	25㎕	10μM
$MgCl_2$	25㎕	0.005μM
NADPH	25㎕	0.002μM
S9	25㎕	2mg/ml
인큐베이션 완충액	25㎕	0.05M
물	125㎕	---

* 1% 유기 용매(아세토니트릴)을 인큐베이션 혼합물에 사용하였다. 일반적으로, $MgCl_2$ 0.75mL, 인큐베이션 완충액 0.75mL, NADPH 0.75mL 및 물 3.75mL를 예비혼합하여 30개의 인큐베이트를 한번에 제조하였다. 그 후, 인큐베이트당 200㎕를 피펫으로 따르고, 시험 화합물을 25㎕ 첨가하고, 혼합하고, S-9를 첨가하여 반응을 개시한다.

모든 성분을 인큐베이션 완충액과 합하고 튜브당 200μL + 시험 화합물 25μL를 S-9 25μL와 함께 다시 피펫으로 따랐다.

37℃, 0에서 5분간 예비인큐베이션한 후 및 반응 시작 30분 후에, 인큐베이션 혼합물 50㎕ 분취량을 옮겨 내부 표준물질을 함유하는 9:1 아세토니트릴:메탄올 100㎕에 첨가하였다.

혼합물을 원심분리하고 상청액 100㎕를 용매 C(0.1% 포름산 수용액) 1ml에 희석시켰다. 그 후, 샘플을 0시간 및 30분에서 화합물 대 내부 표준물질의 비율간의 변화에 대하여 LC/MS로 분석하였다(10㎕ 주입).

분석 및 데이타 계산:

샘플을 출발 화합물 및 가능한 대사물에 대하여 내부 표준물질과 ODS-C18 칼럼을 사용하여 0.25ml/분의 유량으로 LC/MS에 의해 분석하였다. 상기 절차에 따른 결과 본 발명의 화합물에 대해 다음의 표 4에 기재된 바와 같은 라놀라진과 비교한 상대적 안정성 계수를 얻었다. 화합물이 간 S9 검정에서 라놀라진 보다 안정하다면, 안정성 계수는 1.0 보다 클 것이다. 화합물이 라놀라진 보다 덜 안정하다면, 안정성 계수는 1.0 미만일 것이다.

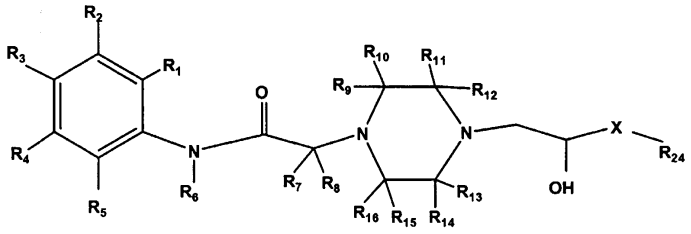
표 4

화합물 #	간 S9 안정성 계수
라놀라진	1.0
5	0.45
7	1.51
15	1.20
16	0.15
17	0.45
9B	1.18
10B	1.03
7B	1.46
11B	1.33
12B	1.38
13B	0.10
16B	0.99
17B	0.71
18B	0.68
19B	-
20B	-
21B	-
22B	1.49
23B	0.5
24B	1.05
25B	-
26B	-
27B	-
21C	--
22C	0.61
23C	0.05
24C	0.02
25C	0.01
26C	--
27C	--

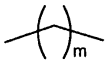
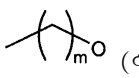
(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식을 갖는 치환된 피페라진 화합물:



상기 식에서,

X는  및  (여기서, m=1 또는 2 또는 3)로 구성된 군으로부터 선택되고;

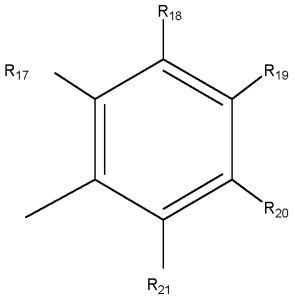
R_1, R_2, R_3, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 수소, 할로, 하이드록시메틸, 인다닐, 모르폴리닐, 피롤릴, CF_3, CN, OR_{23}, SR_{23}, $N(R_{23})_2$, 술파닐, C_{1-15} 알킬, C_{2-15} 알케닐, 할로로 치환될 수 있는 페닐 및 할로로 치환될 수 있는 나프틸로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-15} 알킬은 할로로 치환될 수 있고;

R_6, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-15} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며;

R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되거나, 또는 R_9 및 R_{10}는 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R_{11} 및 R_{12}가 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R_{13} 및 R_{14}가 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R_{15} 및 R_{16}이 함께 카보닐을 형성할 수 있고,

R_{23}은 H 및 C_{1-15} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

R_{24}는 알킬, 시클로알킬, 부착 지점이 시클로알킬상에 있는 융합된 페닐시클로알킬, 및

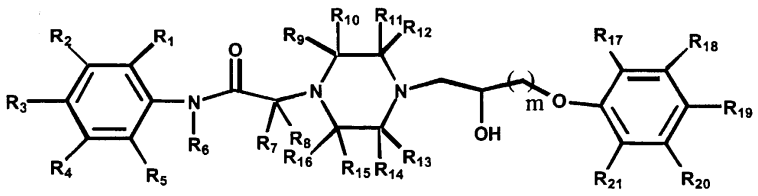


[여기서, R_{17}, R_{18}, R_{19}, R_{20} 및 R_{21}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-15} 알킬, 할로, OR_{23}(여기서, R_{23}은 수소 또는 C_{1-2} 알킬이다) 및 페닐로 구성된 군으로부터 선택된다]

로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 치환된 피페라진 화합물:



상기 식에서, m=1 또는 2 또는 3이고;

R_1, R_2, R_3, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 수소, 할로, 하이드록시메틸, 인다닐, 모르폴리닐, 피롤릴, CF_3, CN, OR_{23}, SR_{23}, $N(R_{23})_2$, 술파닐, C_{1-15} 알킬, C_{2-15} 알케닐, 할로로 치환될 수 있는 페닐 및 할로로 치환될 수 있는 나프틸로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-15} 알킬은 할로로 치환될 수 있고;

R_6, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-15} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며;

R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되거나, 또는 R_9 및 R_{10}는 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R_{11} 및 R_{12}가 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R_{13} 및 R_{14}가 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R_{15} 및 R_{16}이 함께 카보닐을 형성할 수 있고, 단 R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15} 및 R_{16}은 모두 수소가 아니고;

R_{17}, R_{18}, R_{19}, R_{20} 및 R_{21}은 각각 독립적으로 C_{1-4} 알킬, 할로, $-OR_{23}$(여기서, R_{23}은 수소 또는 C_{1-15} 알킬이다), 할로로 치환될 수 있는 페닐 및 할로로 치환될 수 있는 나프틸로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R_{23}은 H 및 C_{1-15} 알킬로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 3.
삭제

청구항 4.
삭제

청구항 5.
삭제

청구항 6.

제 2 항에 있어서, m=1 또는 2인 화합물.

청구항 7.
삭제

청구항 8.
삭제

청구항 9.
삭제

청구항 10.

제 6 항에 있어서, R_{18}, R_{19}, R_{20} 및 R_{21}은 각각 수소이고, R_{17}이 할로 및 OR_{23}으로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 11.

제 10 항에 있어서, R_{12}가 (S)-메틸이고, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{13}, R_{14}, R_{15} 및 R_{16}이 각각 수소인 화합물.

청구항 12.

제 11 항에 있어서, R_9 및 R_{10}이 함께 카보닐을 형성하고, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15} 및 R_{16}은 각각 수소인 화합물.

청구항 13.

제 12 항에 있어서, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{15} 및 R_{16}이 각각 수소이고, R_{13} 및 R_{14}가 함께 카보닐을 형성하는 화합물.

청구항 14.

제 6 항 및 제 10 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, m=1인 화합물.

청구항 15.

삭제

청구항 16.

삭제

청구항 17.

제 6 항에 있어서, R_1, R_2, R_3, R_4 및 R_5이 각각 독립적으로 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 18.

제 17 항에 있어서, R_6, R_7 및 R_8이 각각 수소인 화합물.

청구항 19.

삭제

청구항 20.

제 18 항에 있어서, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15} 및 R_{16}이 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-2} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되거나, R_9 및 R_{10}가 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R_{15} 및 R_{16}이 함께 카보닐을 형성할 수 있는 화합물.

청구항 21.
삭제

청구항 22.
삭제

청구항 23.

제 2항에 있어서, m=1이고;

R_1, R_2, R_3, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되며;

R_6, R_7 및 R_8은 각각 수소이고;

R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되거나, R_9 및 R_{10}가 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R_{11} 및 R_{12}가 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R_{13} 및 R_{14}가 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R_{15} 및 R_{16}이 함께 카보닐을 형성할 수 있고, 단 R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15} 및 R_{16}이 동시에 모두 수소가 아니며;

R_{17}, R_{18}, R_{19}, R_{20} 및 R_{21}은 각각 독립적으로 수소, 할로, C_{1-4} 알킬 및 OR_{23}로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 24.

제 23 항에 있어서, R_1 및 R_5가 각각 메틸이고, R_2, R_3, R_4가 각각 수소인 화합물.

청구항 25.

제 23 항에 있어서, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15} 및 R_{16}은 각각 수소이고 R_9 및 R_{10}이 함께 카보닐을 형성하는 화합물.

청구항 26.

제 23 항에 있어서, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{15} 및 R_{16}이 각각 수소이고 R_{13} 및 R_{14}가 함께 카보닐을 형성하는 화합물.

청구항 27.

제 23 항에 있어서, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15} 및 R_{16}이 각각 독립적으로 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 28.
삭제

청구항 29.

삭제

청구항 30.

제 23 항에 있어서, R_{18}, R_{19} 및 R_{21}이 각각 수소이고 R_{17} 및 R_{18}이 각각 메틸임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 31.

제 23 항에 있어서, R_{17}이 $-OCH_3$이고, R_{18}, R_{19}, R_{20} 및 R_{21}이 각각 수소인 화합물.

청구항 32.

제 23 항에 있어서, R_{17}, R_{18}, R_{20} 및 R_{21}이 각각 수소이고 R_{19}가 $-OCH_3$, -F, C_{1-4} 알킬 및 치환되지 않은 아릴로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 33.

제 2 항에 있어서,

N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-3-(2-메톡시페녹시)프로필]-3-옥소피페라지닐}아세트아미드;

N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-3-(2-메톡시페녹시)프로필]-3,5-디메틸피페라지닐}아세트아미드;

2-{(5S,2R)-4-[2-히드록시-3-(2-메톡시페녹시)프로필]-2,5-디메틸피페라지닐}-N-(2,6-디메틸페닐)아세트아미드;

2-{2,5-디아자-5-[2-히드록시-3-(2-메톡시페녹시)프로필]비시클로[4.4.0]데크-2-일}-N-(2,6-디메틸페닐)아세트아미드;

N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-3-(2-메톡시페녹시)프로필]-3-옥소피페라지닐}아세트아미드;

N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-3-(2-메톡시페녹시)프로필]-3,3-디메틸피페라지닐}아세트아미드;

2-{5-[(2S)-2-히드록시-3-(2-메톡시페녹시)프로필](1S,4S)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일}-N-(2,6-디메틸페닐)아세트아미드;

N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-4-(2-메톡시페녹시)부틸]피페라지닐}아세트아미드;

N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[4-(4-플루오로페녹시)-2-히드록시부틸]피페라지닐}아세트아미드;

2-(4-{4-[4-(3차-부틸)페녹시]-2-히드록시부틸}피페라지닐)-N-(2,6-디메틸페닐)아세트아미드;

N-(2,6-디메틸페닐-2-{4-[2-히드록시-4-(4-페닐페녹시)부틸]피페라지닐}아세트아미드;

N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-4-(4-메톡시페녹시)부틸]피페라지닐}아세트아미드;

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(2,6-디메틸페닐)아세트아미드;

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(2,6-디클로로페닐)아세트아미드;

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(4-설파모일페닐)아세트아미드;

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(5-메톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트아미드;

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-인단-5-일아세트아미드;

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-나프틸아세트아미드;

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(4-클로로나프틸)아세트아미드;

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(2-피롤릴페닐)아세트아미드;

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-페닐아세트아미드;

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(2-클로로페닐)아세트아미드;

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(2-클로로-4-메틸페닐)아세트아미드;

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-[2-(1-메틸비닐)페닐]아세트아미드;

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(2-메틸메틸페닐)아세트아미드;

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-[6-메틸-2-(메틸에틸)페닐]아세트아미드;

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(3-메틸티오페닐)아세트아미드;

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(4-클로로-2-메톡시-5-메틸페닐)아세트아미드;

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-[4-(디메틸아미노)페닐]아세트아미드;

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(2,4-디메톡시페닐)아세트아미드;

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(3,4-디클로로페닐)아세트아미드;

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(4-클로로페닐)아세트아미드;

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(3-클로로페닐)아세트아미드;

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(3,5-디클로로페닐)아세트아미드;

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(4-메톡시페닐)아세트아미드;

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(4-메틸페닐)아세트아미드;

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(3-메틸페닐)아세트아미드;

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(4-플루오로페닐)아세트아미드;

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(4-시아노페닐)아세트아미드;

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(4-아세틸페닐)아세트아미드;

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(2-메톡시페닐)아세트아미드;

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-[(4-트리플루오로메틸)페닐]아세트아미드;

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(4-클로로-3-트리플루오로메틸)페닐]아세트아미드;

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(3,5-디메톡시페닐)아세트아미드;

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(4-모르폴린-4-일페닐)아세트아미드;

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(3-플루오로-4-메톡시페닐)아세트아미드;

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(3,4,5-트리메톡시페닐)아세트아미드;

2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(3,4-디메톡시페닐)아세트아미드;

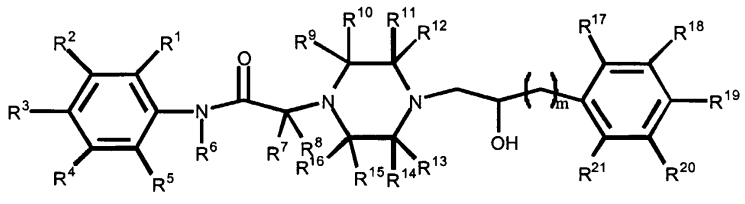
2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-(4-클로로-2-플루오로페닐)아세트아미드;

및 2-{(3S)-4-[(2S)-3-(2-플루오로페녹시)-2-히드록시프로필]-3-메틸피페라지닐}-N-[2-(히드록시메틸-6-메틸페닐]아세트아미드

로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 34.

하기 화학식을 갖는 치환된 피페라진 화합물:



I

상기 식에서,

m= 1 또는 2 또는 3이고;

R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 수소, 할로, 하이드록시메틸, 인다닐, 모르폴리닐, 피롤릴, CF_3, CN, OR_{23}, SR_{23}, $N(R_{23})_2$, 술파닐, C_{1-15} 알킬, C_{2-15} 알케닐, 할로로 치환될 수 있는 페닐 및 할로로 치환될 수 있는 나프틸로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-15} 알킬은 할로로 치환될 수 있고;

R^6, R^7 및 R^8은 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-15} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며;

R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} 및 R^{16}은 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되거나, 또는 R^9 및 R^{10}는 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R^{11} 및 R^{12}가 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R^{13} 및 R^{14}가 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R_{15} 및 R_{16}이 함께 카보닐을 형성할 수 있고;

R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20} 및 R^{21}은 각각 독립적으로 C_{1-4} 알킬, 할로, OR_{23}(여기서, R_{23}은 수소 또는 C_{1-15} 알킬이다), 할로로 치환될 수 있는 페닐 및 할로로 치환될 수 있는 나프틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

R_{23}은 H 및 C_{1-15} 알킬로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 35.
삭제

청구항 36.
삭제

청구항 37.
삭제

청구항 38.

제 34 항에 있어서, m=1 또는 2 또는 3인 화합물.

청구항 39.

제 38 항에 있어서, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} 및 R^{16}은 각각 독립적으로 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되고, R^9 및 R^{10}이 함께 카보닐을 형성할 수 있고, R^{13} 및 R^{14}가 함께 카보닐을 형성할 수 있는 화합물.

청구항 40.

제 38 항에 있어서, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} 및 R^{16}이 각각 독립적으로 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 41.

제 39 항 또는 제 40 항에 있어서, R^6, R^7 및 R^8은 각각 독립적으로 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 42.

제 38 항에 있어서, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} 및 R^{16}이 수소인 화합물.

청구항 43.

제 38 항에 있어서, R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 수소, 할로, C_{1-2} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며;

R^6가 수소이고;

R^7 및 R^8이 각각 독립적으로 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되며;

R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} 및 R^{16}은 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-3} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, R^9 및 R^{10}이 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R^{13} 및 R^{14}가 함께 카보닐을 형성할 수 있으며;

R_{23}은 H 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 44.

제 43 항에 있어서, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} 및 R^{16}이 각각 독립적으로 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 45.

제 43 항에 있어서, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} 및 R^{16}이 수소인 화합물.

청구항 46.
삭제

청구항 47.
삭제

청구항 48.
삭제

청구항 49.
삭제

청구항 50.
삭제

청구항 51.
삭제

청구항 52.
삭제

청구항 53.
삭제

청구항 54.
삭제

청구항 55.
삭제

청구항 56.
삭제

청구항 57.
삭제

청구항 58.
삭제

청구항 59.
삭제

청구항 60.
삭제

청구항 61.
삭제

청구항 62.
삭제

청구항 63.
삭제

청구항 64.
삭제

청구항 65.

제 34 항에 있어서,

N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-(히드록시-4-페닐부틸)피페라지닐}아세트아미드;

N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-3-(2-메톡시페닐)프로필]피페라지닐}아세트아미드;

2-[4-(3-(2H-벤조[d]1,3-디옥솔렌-5-일)-2-히드록시프로필)피페라지닐]-N-(2,6-디메틸페닐)아세트아미드;

N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[4-히드록시-3-(2-메톡시페닐)프로필]피페라지닐}아세트아미드;

N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-3-페닐프로필]피페라지닐}아세트아미드;

N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[4-(4-메톡시페닐)-2-히드록시부틸]피페라지닐}아세트아미드;

2-{4-[4-(2,6-디플루오로페닐)-2-히드록시부틸}피페라지닐)-N-(2,6-디메틸페닐)아세트아미드;

N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[4-(2-클로로페닐)-2-히드록시부틸]피페라지닐}아세트아미드;

2-(4-{4-[4-(3차-1부틸)페닐]-2-히드록시부틸}피페라지닐)-N-(2,6-디메틸페닐)아세트아미드;

N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[4-(2-플루오로페닐)-2-히드록시부틸]피페라지닐}아세트아미드;

N-(2,6-디메틸페닐)-2-(4-{2-히드록시-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]부틸}피페라지닐)아세트아미드;

2-{4-[3-(2H-벤조[d]1,3-디옥솔렌-5-일)-2-히드록시프로필)피페라지닐}-N-(2,6-디메틸페닐)-2-메틸프로판아미드;

N-(2,6-디메틸페닐)-2-(4-(2-히드록시-3-페닐프로필)피페라지닐]-2-메틸프로판아미드;

N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)프로필]피페라지닐}-2-메틸프로판아미드;

N-(2,6-디메틸페닐)-2-[4-(2-히드록시-5-페닐펜틸)피페라지닐}아세트아미드;

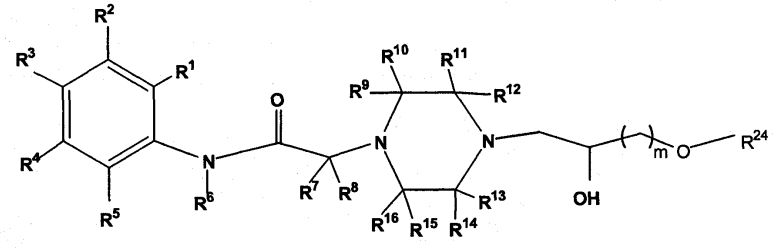
N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[5-(2-플루오로페닐)-2-히드록시-펜틸]피페라지닐}아세트아미드; 및

N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[5-(2-클로로페닐)-2-히드록시-펜틸]피페라지닐}아세트아미드

로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 66.

하기 화학식을 갖는 피페라진 화합물:



상기 식에서,

m=1 또는 2 또는 3이고;

R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 수소, 할로, 하이드록시메틸, 인다닐, 모르폴리닐, 피롤릴, CF_3, CN, OR_{23}, SR_{23}, $N(R_{23})_2$, 술파닐, C_{1-15} 알킬, C_{2-15} 알케닐, 할로로 치환될 수 있는 페닐 및 할로로 치환될 수 있는 나프틸로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-15} 알킬은 할로로 치환될 수 있고;

R^6, R^7 및 R^8은 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-15} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며;

R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} 및 R^{16}은 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되거나, 또는 R_9 및 R_{10}는 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R_{11} 및 R_{12}가 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R_{13} 및 R_{14}가 함께 카보닐을 형성할 수 있거나, R_{15} 및 R_{16}이 함께 카보닐을 형성할 수 있고;

R^{24}는 알킬, 시클로알킬 및 부착 지점이 시클로알킬상에 있는 융합된 페닐시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 알킬, 시클로알킬 및 융합된 페닐시클로알킬은 C_{1-2} 알킬, 할로, CF_3, CN 및 OR^{20}로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않고;

R^{20}은 H 및 C_{1-2} 알킬로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 67.
삭제

청구항 68.
삭제

청구항 69.
삭제

청구항 70.

제 66 항에 있어서, m=1 또는 2인 화합물.

청구항 71.

제 70 항에 있어서, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} 및 R^{16}은 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되거나, R^9 및 R^{10}는 함께 카보닐을 형성하거나, R^{11} 및 R^{12}가 함께 카보닐을 형성하거나, R^{13} 및 R^{14}가 함께 카보닐을 형성하거나, 또는 R^{15} 및 R^{16}이 함께 카보닐을 형성하는 화합물.

청구항 72.
삭제

청구항 73.
삭제

청구항 74.
삭제

청구항 75.

제 71 항에 있어서, R^6, R^7 및 R^8은 각각 독립적으로 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택는 화합물.

청구항 76.

제 66항에 있어서,

m=1이고;

R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 수소, CF_3, OR^{20} 및 C_{1-2} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며;

R^6, R^7 및 R^8은 각각 수소인 화합물.

청구항 77.

삭제

청구항 78.

삭제

청구항 79.

제 76 항에 있어서, R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 수소, 할로, CF_3, OCH_3 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 80.

제 79 항에 있어서, R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 81.

제 80 항에 있어서, R^{11} 및 R^{15}가 각각 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되고, R^9, R^{10}, R^{12}, R^{13}, R^{14} 및 R^{16}은 각각 수소이거나, 또는 R^9 및 R^{10}는 함께 카보닐을 형성할 수 있는 화합물.

청구항 82.

삭제

청구항 83.

제 81 항에 있어서, R^{24}가 1 내지 6개 탄소 원자를 갖는 알킬 또는 시클로알킬임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 84.

제 81 항에 있어서, R^{24}가 할로, CF_3, OR^{20}, C_{1-2} 알킬 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있는 융합된 페닐시클로알킬인 화합물.

청구항 85.

제 81 항에 있어서, R^{24} 가 할로, CF_3, OR^{20}, C_{1-4} 알킬 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있는 페닐메틸인 화합물.

청구항 86.

제 81 항에 있어서, R^2, R^3 및 R^4가 각각 수소이고 R^1 및 R^5가 각각 메틸인 화합물.

청구항 87.

삭제

청구항 88.

제 66 항에 있어서,

2-({2-[4-(3-이소프로폭시-2-히드록시프로필)피페라지닐]-N-({2,6-디메틸페닐)아세트아미드;

N-(2,6-디메틸페닐)-2-[4-(2-히드록시-3-인단-2-일옥시프로필)피페라지닐]아세트아미드;

N-(2,6-디메틸페닐)-2-[4-(2-히드록시-3-인단-2-일옥시프로필)피페라지닐]아세트아미드;

N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-3-(페닐메톡시)프로필]피페라지닐}아세트아미드;

2-({2-[4-(3-시클로펜틸옥시-2-히드록시프로필)피페라지닐]-N-({2,6-디메틸페닐)아세트아미드;

2-({2-[4-(3-시클로헥실옥시-2-히드록시프로필)피페라지닐]-N-({2,6-디메틸페닐)아세트아미드;

2-[4-(3-{[4-(3차-부틸)페닐]메톡시}-2-히드록시프로필)피페라지닐]-N-(2,6-디메틸페닐)아세트아미드;

N-(2,6-디메틸페닐)-2-(4-{3-[(2-플루오로페닐)메톡시]-2-히드록시프로필}피페라지닐)아세트아미드;

2-(4-{3-[(2,4-디플루오로페닐)메톡시]-2-히드록시프로필}피페라지닐)-N-(2,6-디메틸페닐)아세트아미드;

N-(2,6-디메틸페닐)-2-[4-(2-히드록시-3-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]메톡시}프로필)피페라지닐]아세트아미드,

N-(2,6-디메틸페닐)-2-(4-{2-히드록시-3-[(2-메톡시페닐)메톡시]프로필}피페라지닐)아세트아미드;

2-(4-{3-[(2,4-디메톡시페닐)메톡시]-2-히드록시프로필}피페라지닐)-N-(2,6-디메틸페닐)아세트아미드;

N-(2,6-디메틸페닐)-2-(4-{2-히드록시-3-[(4-메톡시페닐)메톡시]프로필}피페라지닐)아세트아미드;

N-(2,6-디메틸페닐)-2-(4-{3-[(4-플루오로페닐)메톡시]-2-히드록시프로필}피페라지닐)아세트아미드;

N-(2,6-디메틸페닐)-2-(4-{2-히드록시-3-[(4-메틸페닐)메톡시]프로필}피페라지닐)아세트아미드;

N-(2,6-디메틸페닐)-2-(4-{2-히드록시-3-[(4-페닐페닐)메톡시]프로필}피페라지닐)아세트아미드;

N-(2,6-디메틸페닐)-2-(4-{3-[(4-부틸페닐)메톡시]-2-히드록시프로필}피페라지닐)아세트아미드;

N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[2-히드록시-3-(2-나프틸메톡시)프로필]피페라지닐}아세트아미드;

N-(2,6-디메틸페닐)-2-{4-[3-(시클로헥실메톡시)-2-히드록시프로필]피페라지닐}아세트아미드; 및

N-(2,6-디메틸페닐)-2-(4-{3-[(4-플루오로페닐)메톡시]-2-히드록시프로필}-3,3-디메틸피페라지닐)아세트아미드

로 구성된 군으로부터 선택된 치환된 피페라진 화합물로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 89.

외상으로 인한 상해에 대한 골격근 보호, 근육 질환 또는 전신 질환 이후의 골격근 보호, 쇼크 상태 치료, 이식에 사용되는 기증자의 조직 및 기관 보존 및 심혈관계 질환 치료로 구성된 군으로부터 선택되는 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하기 위한 약제학적 조성물의 제조를 위해 치료적 유효량의 제 1 항의 화합물을 사용하는 방법.

청구항 90.

제 89 항에 있어서, 심혈관계 질환이 심방성 및 심실성 부정맥, 프린즈메탈(이형) 협심증(Prinzmetal's (variant) angina), 안정형 협심증, 운동 유도 협심증, 울혈성 심장 질환 및 심근 경색으로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 치료적 유효량의 제 1 항의 화합물을 사용하는 방법.

청구항 91.

제 89 항에 있어서, 치료적 유효량이 포유동물 체중 kg당 0.01 내지 100 mg 범위임을 특징으로 하는 치료적 유효량의 제 1 항의 화합물을 사용하는 방법.

청구항 92.

제 89 항에 있어서, 포유동물이 사람임을 특징으로 하는 치료적 유효량의 제 1 항의 화합물을 사용하는 방법.

청구항 93.

제 1 항의 화합물 및 하나 이상의 약제학적 부형제를 포함하는, 심방성 및 심실성 부정맥, 프린즈메탈(이형) 협심증 (Prinzmetal's (variant) angina), 안정형 협심증, 운동 유도 협심증, 울혈성 심장 질환 및 심근 경색으로 구성된 군으로부터 선택되는 질환을 치료하기 위한 약제 조성물.

청구항 94.

제 93항에 있어서, 약제 조성물이 용액의 형태임을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 95.

제 93항에 있어서, 약제 조성물이 정제 또는 캡슐로 구성된 군으로부터 선택된 형태임을 특징으로 하는 약제 조성물.