(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
C07D 413/12
C07D 413/08
C07D 417/14

(11) 공개번호 10-2005-0092421
(43) 공개일자 2005년09월21일

(21) 출원번호 10-2005-7013173
(22) 출원일자 2005년07월15일
번역문 제출일자 2005년07월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US2004/001096
국제출원일자 2004년01월16일
(87) 국제공개번호 WO 2004/067506
국제공개일자 2004년08월12일

(30) 우선권주장 10/346,684 2003년01월17일 미국(US)

(71) 출원인 씨브이 쎄러퓨틱스, 인코포레이티드
미국 94304 캘리포니아 팔로 알토 포터 드라이브 3172

(72) 발명자 이브라힘 프라바
미국 94040 캘리포니아주 마운틴 뷰 루비치 드라이브 3380
셍크 케빈
미국 94306 캘리포니아주 팔로 알토 아라스트라데로 로드 565아파트먼트 203
엘제인 엘파티
미국 94555 캘리포니아주 프리몬트 크릭우드 드라이브 4644
팔레 벤카타
인도 122001 구루가온 들프 페이즈 리 아카쉬 님 마르그 오크우드에스테이트 디-011
자블록키 제프
미국 94040 캘리포니아주 마운틴 뷰 슬리퍼 애비뉴 580
리더 케네스
미국 27705 노스 캘리포니아주 더럼 크리브우드 드라이브 510

(74) 대리인 특허법인코리아나

심사청구 : 없음

(54) 치환된 헤테로시클릭 화합물

요약

각종 질병 상태, 특히, 심방 및 심실 부정맥, 간헐성 파행, 프린츠메탈 (이형) 협심증 (Prinzmetal's (variant) angina), 안정 및 불안정 협심증, 운동 유도 협심증, 울혈성 심장질환, 및 심근경색증과 같은 심혈관질환의 치료에 유용한 신규한 헤테로고리 유도체를 개시한다. 본 화합물은 또한 당뇨병의 치료, 및 포유류의 HDL 혈장 수준 증가에도 유용하다.

명세서

기술분야

본 발명은 신규한 헤테로시클릭 유도체, 특히 피페라지닌 및 페페리딘 유도체, 및 그의 여러 질병 상태의 치료의 용도, 특히 심방부정맥 및 심실부정맥과 같은 심혈관질환, 간헐파행, 프린츠메탈 (이형) 협심증 (Prinzmetal's (variant) angina), 안정성 및 불안정성 협심증, 운동 유도 협심증, 울혈성 심장질환, 허혈, 재관류, 당뇨, 심근경색증의 치료에 있어서의 용도, 및 혈장내 LDL 수준을 저하시킴과 동시에 HDL 수준을 증가시키는 것에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이들의 제조 방법 및 이러한 화합물을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

피페라진 화합물의 특정 종류가 부정맥, 협심증, 심근경색증을 포함하는 심장혈관질병, 및 파행 및 당뇨병과 같은 관련 질병의 치료에 유용함이 공지되어 있다. 예컨대, 미국 특허 제 4,567,264 호에는 라놀라진으로 알려진 화합물인 (±)-N-(2,6-디메틸페닐)-4-[2-히드록시-3-(2-메톡시페녹시)-프로필]-1-피페라진아세트아미드, 및 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 치환된 피페라진 화합물의 종류, 및 상기 질병상태에 있어서의 이들의 용도가 개시되어 있다.

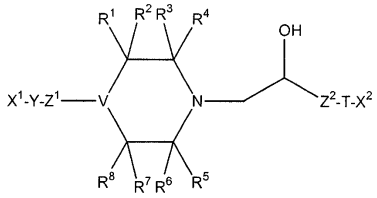
이러한 목적하는 특성이 매우 효과적인 심장병 치료제인 라놀라진에 의해 논증되고, 지방산 산화 억제제로서의 기능이 자명한데도 불구하고, 라놀라진과 유사한 치료 특성을 가지나, 더욱 효능있고 긴 반감기를 갖는 화합물에 대한 요구가 여전히 남아있다.

발명의 상세한 설명

발명의 개요

본 발명의 목적은 양호한 치료 반감기를 갖는 신규한 피환 피페라진 및 피페리딘 화합물을 제공하는 것이다. 따라서, 첫번째 측면으로, 본 발명은 하기 화학식 I 의 화합물에 관한 것이다:

화학식 I



화학식 I

[식 중,

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 및 R^8 은 수소, 저급 알킬, 또는 -C(O)R (식 중, R 은 $-OR^9$ 또는 $-NR^9R^{10}$ 이며, 여기서 R^9 및 R^{10} 은 수소 또는 저급 알킬임); 또는

R^1 및 R^2, R^3 및 R^4, R^5 및 R^6, R^7 및 R^8 은 이들이 부착된 탄소와 함께할 경우, 카르보닐을 나타내거나;

R^1 및 R^5, 또는 R^1 및 R^7, 또는 R^3 및 R^5, 또는 R^3 및 R^7 은 함께할 경우 가교기 $-(CR^{12}R^{13})_n-$ (식 중, n 은 1, 2 또는 3 이며, R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 수소 또는 저급 알킬임) 을 형성하며;

단,

i. 카르보닐기의 최대수는 2 이며;

ii. $-C(O)NR^9R^{10}$ 기의 최대수는 1 이며;

iii. 가교기의 최대수는 1 이며;

T 는 산소, 황 또는 NR^{11} (식 중, R^{11} 은 수소 또는 저급 알킬임) 이며;

V 는 -N<, -CH<, 또는 -N-CH< 이며;

X^1 는 수소, 치환될 수 있는 저급 알킬, 치환될 수 있는 시클로알킬, 치환될 수 있는 아릴, 또는 치환될 수 있는 헤테로아릴이며;

X^2 는 치환될 수 있는 아릴 또는 치환될 수 있는 헤테로아릴이며;

Y 는 치환될 수 있는 모노시클릭 헤테로아릴레닐이며;

Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 치환될 수 있는 탄소수 1 내지 4 의 알킬렌이다].

본 발명의 두 번째 측면은 치료 유효량의 화학식 I 의 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 세 번째 측면은 지방산 산화억제제에 의해 치료가능한 포유동물의 질병 또는 병증의 치료에 있어서 화학식 I 의 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다. 상기 질병은 이에 제한되지는 않지만, 외상, 간헐성 파행, 쇼크, 및 심방 및 심실 부정맥, 프린츠메탈 (이형) 협심증 (Prinzmetal's angina), 안정 협심증, 운동 유도 협심증, 울혈성 심장질환, 당뇨병, 심근경색증을 포함하는 심혈관 질환으로부터 결과되는 손상에 대해 골격근을 보호하는 것 및 혈장내 LDL 수준을 저하시킴과 동시에 HDL 수준을 증가시키는 것을 포함한다. 화학식 I 의 화합물은 또한 이식에 사용되는 공여 조직 및 기관의 보호를 위해 사용될 수 있다.

본 발명의 네 번째 측면은 화학식 I 의 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

화학식 I 의 화합물 중, 바람직한 부류는 V 가 질소, 특히 Z^1 및 Z^2 가 저급 알킬렌, 더욱 특히 메틸렌이며, T 가 산소인 화합물을 포함한다. 이러한 부류의 바람직한 기는 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 및 R^8 이 독립적으로 수소 및 메틸로부터 독립적으로 선택되며, 특히 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 및 R^8 이 모두 수소, 또는 R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7 및 R^8 이 모두 수소이며 R^4 이 메틸인 화합물을 포함한다. 바람직한 하위군은 X^1 가 치환될 수 있는 아릴 또는 치환될 수 있는 헤테로아릴, 더욱 특히 X^1 가 임의 치환될 수 있는 페닐인 화합물을 포함한다. 이러한 하위군에서 X^2 가 치환될 수 있는 페닐 또는 치환될 수 있는 2환 헤테로아릴, 특히 X^2 가 치환될 수 있는 2환 헤테로아릴인 것이 바람직하다.

상기의 하위군 중 더욱 바람직한 것은 Y 가 피라졸, 1,2-옥사졸, 1,3-옥사졸, 1,3-티아졸, 1,2,4-옥사디아졸, 또는 1,3,4-옥사디아졸로부터 유도된 이중라디칼이며, 더욱 특히 X^1 가 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로겐, 또는 트리플루오로메틸로 치환될 수 있는 페닐이며, X^2 가 2-메틸벤조-1,3-티아졸-5-일, 2-시클로헥실벤조-1,3-티아졸-5-일, 2-페닐벤조-1,3-티아졸-5-일, 2-페닐벤즈-1,3-옥사졸-5-일, 또는 2-메톡시페닐로부터 선택된 화합물이다. 가장 바람직한 화합물은 X^2 가 2-메틸벤조-1,3-티아졸-5-일이며, X^1-Y- 가 3-(4-t-부틸페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일, 또는 X^1-Y- 가 5-(4-트리플루오로메틸페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일, 또는 X^1-Y- 가 5-(4-클로로페닐)-1,2-옥사졸-3-일, 또는 X^1-Y- 가 5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-이속사졸-3-일, 또는 X^1-Y- 가 2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-옥사졸-4-일인 화합물이다.

바람직한 화합물은 하기를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다:

(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-[4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐] (1,2,4-옥사디아졸-3-일)}메틸)피페라지닐]프로판-2-올;

(2R)-3-[(2S)-2-메틸-4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,2,4-옥사디아졸-3-일)}메틸)피페라지닐]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{(2S)-2-메틸-4-[(3-(2-티에닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일))메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-[(2S)-2-메틸-4-({2-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,3-옥사졸-5-일)}메틸)피페라지닐]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-[(2S)-2-메틸-4-({5-[4-클로로페닐]이속사졸-3-일}메틸)피페라지닐]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-[(2S)-2-메틸-4-({5-[2-클로로페닐]이속사졸-3-일}메틸)피페라지닐]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{(3S)-3-메틸-4-[(3-(4-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{(3S)-3-메틸-4-[(5-(3,4-디클로로페닐)이속사졸-3-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{(3S)-3-메틸-4-[(5-(2-클로로페닐)이속사졸-3-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{(3S)-3-메틸-4-[(5-(4-클로로페닐)이속사졸-3-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-((2S)-4-{[5-(3,4-디클로로페닐)이속사졸-3-일]메틸}-2-메틸피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{(2S)-2-메틸-4-[(3-페닐이속사졸-5-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{(2S)-2-메틸-4-[(3-(4-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

3-{(2S)-2-메틸-4-[(5-페닐이속사졸-3-일)메틸]피페라지닐}(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-((3S)-3-메틸-4-{[5-(4-트리플루오로메틸페닐)이속사졸-3-일]메틸}-피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-((3S)-3-메틸-4-{[5-(4-페닐페닐)이속사졸-3-일]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(4-{[2-(4-클로로페닐)(1,3-티아졸-4-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-((3S)-4-{[2-(4-클로로페닐)(1,3-티아졸-4-일)]메틸}-3-메틸피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-{4-[(2-페닐(1,3-티아졸-4-일))메틸]피페라지닐}프로판-2-올;

(2R)-1-{(3S)-3-메틸-4-[(2-페닐(1,3-티아졸-4-일))메틸]피페라지닐}-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-[(3S)-3-메틸-4-({2-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,3-티아졸-4-일)}메틸)피페라지닐]-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-((3S)-4-{[5-(2,4-디클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸}-3-메틸피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-((2S)-2-메틸-4-{[5-(4-메틸페닐)(1,3,4-옥사디아졸-2-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-((2S)-4-{[5-(4-클로로페닐)(1,3,4-옥사디아졸-2-일)]메틸}-2-메틸피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(4-{[5-(4-클로로페닐)(1,3,4-옥사디아졸-2-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-(4-{[5-(4-메틸페닐)(1,3,4-옥사디아졸-2-일)]메틸}피페라지닐)프로판-2-올;

(2R)-1-[(2S)-2-메틸-4-({5-[3-(트리플루오로메틸)페닐](1,2,4-옥사디아졸-3-일)}메틸)피페라지닐]-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-[4-({5-[3-(트리플루오로메틸)페닐] (1,2,4-옥사디아졸-3-일)}메틸)피페라지닐]프로판-2-올;

(2R)-1-((2S)-4-{[5-(4-클로로페닐)이속사졸-3-일]메틸}-2-메틸피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-[4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐] (1,3,4-옥사디아졸-2-일)}메틸)피페라지닐]프로판-2-올

(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-[4-({5-[3-(트리플루오로메틸)페닐] (1,3,4-옥사디아졸-2-일)}메틸)피페라지닐]프로판-2-올;

(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-(4-{[5-(4-페닐페닐)(1,3,4-옥사디아졸-2-일)]메틸}피페라지닐)프로판-2-올;

(2R)-1-[4-({5-[4-(tert-부틸)페닐](1,3,4-옥사디아졸-2-일)}메틸)피페라지닐]-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-{4-[(5-(2-나프틸)(1,3,4-옥사디아졸-2-일))메틸]피페라지닐}프로판-2-올;

(2R)-1-[4-({5-[4-(디메틸아미노)페닐](1,3,4-옥사디아졸-2-일)}메틸)피페라지닐]-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(4-{[5-(2-클로로페닐)(1,3,4-옥사디아졸-2-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(4-{[5-(4-메톡시페닐)(1,3,4-옥사디아졸-2-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-{4-[(5-페닐벤족사졸-2-일)메틸]피페라지닐}프로판-2-올;

(2R)-1-(4-{[3-(2,4-디클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-((2S)-4-{[3-(2,4-디클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}-2-메틸피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-{4-[(5-페닐(1,3,4-옥사디아졸-2-일))메틸]피페라지닐}프로판-2-올;

(2R)-1-(4-{[3-(2-클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(4-{[3-(2-플루오로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-(4-{[3-(2-메틸페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}피페라지닐)프로판-2-올;

(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-(4-{[5-(2-메틸페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸}피페라지닐)프로판-2-올;

(2R)-1-(4-{[5-(2-클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(4-{[5-(2-플루오로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-[(3S)-3-메틸-4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,2,4-옥사디아졸-3-일)}메틸)피페라지닐]-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-{(2S)-2-메틸-4-[(5-페닐(1,3,4-옥사디아졸-2-일))메틸]피페라지닐}-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-[(2S)-2-메틸-4-({5-[3-(트리플루오로메틸)페닐](1,3,4-옥사디아졸-2-일)}메틸)피페라지닐]-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-((2S)-2-메틸-4-{[5-(4-페닐페닐)(1,3,4-옥사디아졸-2-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-[(2S)-4-({5-[4-(tert-부틸)페닐](1,3,4-옥사디아졸-2-일)}메틸)-2-메틸피페라지닐]-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-{(2S)-2-메틸-4-[(5-(2-나프틸)(1,3,4-옥사디아졸-2-일))메틸]피페라지닐}-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-[(2S)-4-({5-[4-(디메틸아미노)페닐](1,3,4-옥사디아졸-2-일)}메틸)-2-메틸피페라지닐]-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-((2S)-4-{[5-(2-클로로페닐)(1,3,4-옥사디아졸-2-일)]메틸}-2-메틸피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-((2S)-4-{[5-(4-메톡시페닐)(1,3,4-옥사디아졸-2-일)]메틸}-2-메틸피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{(2S)-2-메틸-4-[(5-페닐벤족사졸-2-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올; 및

(2R)-1-[(2S)-2-메틸-4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,3,4-옥사디아졸-2-일)}메틸)피페라지닐]-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올.

정의 및 일반 매개변수

용어 "알킬" 은 탄소수 1 내지 20 의 단일라디칼 분지형 또는 비분지형 포화 탄화수소 사슬을 나타낸다. 이러한 용어는 메틸, 에틸, n-프로필, iso-프로필, n-부틸, iso-부틸, t-부틸, n-헥실, n-데실, 테트라데실 등과 같은 기에 의해 예시된다.

용어 "치환된 알킬" 은 하기를 의미한다:

1) 1 내지 5개의 치환체, 바람직하게 1 내지 3개의 치환체를 갖는, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로겐, 히드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노설포닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, $-SO_2$-알킬, SO_2-아릴 및 $-SO_2$-헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된, 상기에 정의된 알킬기. 상기 정의에 의해 달리 제한되지 않는 한, 모든 치환체는 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로겐, CF_3, 아미노, 치환된 아미노, 시아노, 및 $-S(O)_nR$ (식 중, R 은 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴 및 n 은 0, 1 또는 2 임) 로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 추가적으로 치환될 수 있으며; 또는

2) 탄소수 1 내지 5 가 삽입된, 상기 정의된 알킬기 또는 산소, 황 및 $-NR_a-$ (식 중, R_a 이 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로부터 선택됨) 로부터 독립적으로 선택된 기. 상기 정의에 의해 달리 제한되지 않는 한, 모든 치환체는 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로겐, CF_3, 아미노, 치환된 아미노, 시아노, 및 $-S(O)_nR$ (식 중, R 은 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이며, n 은 0, 1 또는 2 임) 로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체에 의해 추가로 치환될 수 있으며; 또는

3) 상기 정의된 1 내지 5개의 치환체를 가지며, 또한 탄소수 1 내지 5 또는 상기 정의된 기가 삽입된, 상기 정의된 알킬기.

용어 "저급 알킬"은 탄소수 1 내지 6 의 단일라디칼 분지형 또는 비분지형 포화 탄화수소 사슬을 나타낸다. 이러한 용어는 메틸, 에틸, n-프로필, iso-프로필, n-부틸, iso-부틸, t-부틸, n-헥실 등과 같은 기에 의해 예시된다.

용어 "치환된 저급 알킬" 은 치환된 알킬에 대해 정의된 바와 같이, 1 내지 5개의 치환체, 바람직하게 1 내지 3개의 치환체를 가진, 상기 정의된 저급 알킬, 또는 치환된 알킬에 대해 정의된 바와 같이 1 내지 5 원자가 삽입된, 상기 정의된 저급 알킬기, 또는 상기 정의된 1 내지 5개의 치환체를 가지며, 또한 상기 정의된 1 내지 5 원자가 삽입된, 상기 정의된 저급 알킬기를 나타낸다.

용어 "알킬렌" 은 분지형 또는 비분지형 포화 탄화수소 사슬, 바람직하게는 탄소수 1 내지 20, 바람직하게는 탄소수 1-10, 보다 바람직하게는 탄소수 1-6 의 탄화수소 사슬의 이중라디칼을 나타낸다. 상기 용어는 메틸렌 ($-CH_2-$), 에틸렌 ($-CH_2CH_2-$), 프로필렌 이성질체 (예컨대, $-CH_2CH_2CH_2-$ 및 $-CH(CH_3)CH_2-$) 등과 같은 기로 예시된다.

용어 "저급 알킬렌" 은 분지형 또는 비분지형 포화 탄화수소 사슬, 바람직하게는 탄소수 1 내지 6 의 탄화수소 사슬의 이중라디칼을 나타낸다.

용어 "치환된 알킬렌" 은 하기를 나타낸다:

(1) 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로겐, 히드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노설포닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴,-SO-헤테로아릴, $-SO_2$-알킬, SO_2-아릴 및 $-SO_2$-헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 5개의 치환기를 갖는, 상기 정의된 알킬렌기. 상기 정의에 속하는 것과 다르지 않는 한, 모든 치환기는 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로겐, CF_3, 아미노, 치환된 아미노, 시아노 및 $-S(O)_nR$ (식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 임)에서 선택된 1-3개의 치환기에 의해 추가적으로 치환될 수 있음; 또는

(2) 산소, 황 및 NR_a- (식 중, R_a 는 수소, 치환될 수 있는 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로부터 선택됨) 으로부터 독립적으로 선택된 기 또는 1-5개의 원자가 개입된, 상기 정의된 알킬렌기, 또는 카르보닐, 카르복시에스테르, 카르복시아미드 및 설포닐로부터 선택된 기; 또는

(3) 상기 정의된 1 내지 5개의 치환기를 가지고, 또한 상기 정의된 1 내지 20개의 원자가 개입된, 상기 정의된 알킬렌기. 치환된 알킬렌의 예는 클로로메틸렌 (-CH(Cl)-), 아미노에틸렌 ($-CH(NH_2)CH_2-$), 메틸아미노에틸렌 ($-CH(NHMe)CH_2-$), 2-카르복시프로필렌 이성질체 ($-CH_2CH(CO_2H)CH_2-$), 에톡시에틸 ($-CH_2CH_2O-CH_2CH_2-$), 에틸메틸아미노에틸 ($-CH_2CH_2N(CH_3)CH_2CH_2-$), 1-에톡시-2-(2-에톡시-에톡시)에탄 ($-CH_2CH_2O-CH_2CH_2-OCH_2CH_2-OCH_2CH_2-$) 등이다.

용어 "아르알킬" 은 알킬렌기와 공유 결합된 아릴기를 나타내고, 아릴 및 알킬렌은 본원에 정의되어 있다. "치환될 수 있는 아르알킬" 은 치환될 수 있는 알킬렌기와 공유적으로 연결된 치환될 수 있는 아릴기를 나타낸다. 이러한 아르알킬기는 벤질, 페닐에틸, 3-(4-메톡시페닐)프로필 등으로 예시된다.

용어 "알콕시" 는 R-O- 기 [식 중, R 은 치환될 수 있는 알킬 또는 치환될 수 있는 시클로알킬이거나, 또는 R 은 -Y-Z 기 (식 중, Y 는 치환될 수 있는 알킬렌이고, Z 는 치환될 수 있는 알케닐, 치환될 수 있는 알키닐임) 임], 또는 치환될 수 있는 시클로알케닐을 나타내고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 및 시클로알케닐은 본원에 정의되어 있다. 바람직한 알콕시기는 치환될 수 있는 알킬-O- 이고, 예컨대, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, iso-프로폭시, n-부톡시, tert-부톡시, sec-부톡시, n-펜톡시, n-헥속시, 1,2-디메틸부톡시, 트리플루오로메톡시 등을 포함한다.

용어 "알킬티오" 는 R-S- 기 (식 중, R 은 알콕시에 대해 정의된 바와 같음)를 나타낸다.

용어 "알케닐" 은 탄소수 2 내지 20, 바람직하게는 탄소수 2 내지 10, 보다 더 바람직하게는 탄소수 2 내지 6 이고, 1 내지 6개, 바람직하게는 1개의 이중 결합 (비닐) 을 갖는 분지형 또는 비분지형 불포화 탄화수소기의 단일라디칼을 나타낸다. 바람직한 알케닐기는 에테닐 또는 비닐 ($-CH=CH_2$), 1-프로필렌 또는 알릴 ($-CH_2CH=CH_2$), 이소프로필렌 ($-C(CH_3)=CH_2$), 비시클로[2.2.1]헵탄 등을 포함한다. 알케닐이 질소에 부착되는 경우에는 상기 이중결합은 질소에 대해 알파일 수 없다.

용어 "저급 알케닐" 은 탄소수 2 내지 6 의 상기 정의된 알케닐을 나타낸다.

용어 "치환된 알케닐" 은 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로겐, 히드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노설포닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, $-SO_2$-알킬, SO_2-아릴 및 $-SO_2$-헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 5개의 치환기, 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기를 갖는 상기 정의된 알케닐기를 나타낸다. 상기 정의에 의해 달리 제한되지 않는 한, 모든 치환기는 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로겐, CF_3, 아미노, 치환된 아미노, 시아노 및 $-S(O)_nR$ (식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 임)에서 선택된 1-3개의 치환기에 의해 추가적으로 치환될 수 있다.

용어 "알키닐" 은 탄소수 2 내지 20, 보다 바람직하게는 탄소수 2 내지 10, 보다 더 바람직하게는 탄소수 2 내지 6 이고, 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 6개의 아세틸렌 (삼중결합) 불포화 부위를 갖는 불포화 탄화수소의 단일라디칼을 나타낸다. 바람직한 알키닐기는 에테닐, (-C≡CH), 프로파르길 (또는 프로프-1-인-3-일, $-CH_2C≡CH$) 등을 포함한다. 알키닐이 질소에 부착되는 경우에는 상기 삼중결합은 질소에 대해 알파일 수 없다.

용어 "치환된 알키닐" 은 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로겐, 히드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노설포닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, $-SO_2$-알킬, SO_2-아릴 및 $-SO_2$-헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 5개의 치환기, 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기를 갖는 상기 정의된 알키닐기를 나타낸다. 상기 정의에 의해 달리 제한되지 않는 한, 모든 치환기는 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로겐, CF_3, 아미노, 치환된 아미노, 시아노 및 $-S(O)_nR$ (식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 임)에서 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 추가적으로 치환될 수 있다.

용어 "아미노카르보닐" 은 -C(O)NRR 기 (식 중, R 은 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴이거나, 또는 두개의 R 이 모두 연결되어 헤테로고리기 (예컨대, 모르폴리노)를 형성함)를 나타낸다. 상기 정의에 의해 달리 제한되지 않는 한, 모든 치환기는 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로겐, CF_3, 아미노, 치환된 아미노, 시아노 및 $-S(O)_nR$ (식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 임)에서 선택된 1-3개의 치환기에 의해 추가적으로 치환될 수 있다.

용어 "아실아미노" 는 -NRC(O)R 기 (식 중, R 은 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴임)를 나타낸다. 상기 정의에 의해 달리 제한되지 않는 한, 모든 치환기는 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로겐, CF_3, 아미노, 치환된 아미노, 시아노 및 $-S(O)_nR$ (식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 임)에서 선택된 1-3개의 치환기에 의해 추가적으로 치환될 수 있다.

용어 "아실옥시" 는 -O(O)C-알킬, -O(O)C-시클로알킬, -O(O)C-아릴, -O(O)C-헤테로아릴, 및 -O(O)C-헤테로시클릴기를 나타낸다. 상기 정의에 의해 달리 제한되지 않는 한, 모든 치환기는 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로겐, CF_3, 아미노, 치환된 아미노, 시아노 및 $-S(O)_nR$ (식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 임) 에서 선택된 1-3개의 치환기에 의해 추가적으로 치환될 수 있다.

용어 "아릴" 은 단환 (예컨대, 페닐) 또는 다환 (예컨대, 비페닐) 또는 다중 축합(융합)환 (예컨대, 나프틸 또는 안트릴)을 갖는 탄소수 6 내지 20 의 방향족 탄소고리기를 나타낸다. 바람직한 아릴은 페닐, 나프틸 등을 포함한다.

아릴 치환기의 정의에 의해 달리 제한되지 않는 한, 상기 아릴기는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로겐, 히드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노설포닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, $-SO_2$-알킬, SO_2-아릴 및 $-SO_2$-헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 5개의 치환기, 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있다. 상기 정의에 의해 달리 제한되지 않는 한, 모든 치환기는 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로겐, CF_3, 아미노, 치환된 아미노, 시아노 및 $-S(O)_nR$ (식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 임)에서 선택된 1-3개의 치환기에 의해 추가적으로 치환될 수 있다.

용어 "아릴옥시" 는 아릴-O- 기를 나타내고, 상기 아릴기는 상기 정의된 바와 같고, 상기 정의된 바와 같은 치환될 수 있는 아릴기를 포함한다. 용어 "아릴티오" 는 R-S- 기 (식 중, R 은 아릴에 대해 정의된 바와 같음) 를 나타낸다.

용어 "아미노" 는 $-NH_2$ 기를 나타낸다.

용어 "치환된 아미노" 는 -NRR 기 (식 중, R 은 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 카르복시알킬 (예컨대, 벤질옥시카르보닐), 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단 두개의 R 은 동시에 수소가 아님), 또는 -Y-Z 기 (식 중, Y 는 치환될 수 있는 알킬렌이고, Z 는 알케닐, 시클로알케닐 또는 알키닐임)를 나타낸다. 상기 정의에 의해 달리 제한되지 않는 한, 모든 치환기는 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로겐, CF_3, 아미노, 치환된 아미노, 시아노 및 $-S(O)_nR$ (식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 임) 에서 선택된 1-3개의 치환기에 의해 추가적으로 치환될 수 있다.

용어 "카르복시알킬" 은 -C(O)O-알킬, -C(O)O-시클로알킬을 나타내고, 알킬 및 시클로알킬은 본원에 정의되어 있으며, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로겐, CF_3, 아미노, 치환된 아미노, 시아노 또는 $-S(O)_nR$ (식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 임)에 의해 추가적으로 치환될 수 있다.

용어 "시클로알킬" 은 단환 또는 다중 축합환을 갖는 탄소수 3 내지 20 의 고리형 알킬기를 나타낸다. 상기 시클로알킬기는 예컨대, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로옥틸 등과 같은 단환 구조, 또는 아다만타닐 (adamantanyl) 및 비시클로[2.2.1]헵탄과 같은 다환 구조, 또는 아릴기, 예컨대 인단 등에 접합된 고리형 알킬기를 포함한다.

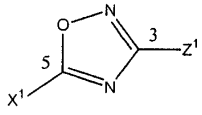
용어 "치환된 시클로알킬" 은 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로겐, 히드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노설포닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, $-SO_2$-알킬, SO_2-아릴 및 $-SO_2$-헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 5 개의 치환기, 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기를 갖는 시클로알킬기를 나타낸다. 상기 정의에 의해 달리 제한되지 않는 한, 모든 치환기는 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로겐, CF_3, 아미노, 치환된 아미노, 시아노 및 $-S(O)_nR$ (식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 임)에서 선택된 1-3개의 치환기에 의해 추가적으로 치환될 수 있다.

용어 "할로겐" 또는 "할로" 는 플루오로, 브로모, 클로로 및 요오도를 나타낸다.

용어 "아실" 은 -C(O)R 기 (식 중, R 은 수소, 치환될 수 있는 알킬, 치환될 수 있는 시클로알킬, 치환될 수 있는 헤테로시클릴, 치환될 수 있는 아릴, 및 치환될 수 있는 헤테로아릴임)를 나타낸다.

용어 "헤테로아릴" 은 하나 이상의 환 내에 1 내지 15개의 탄소원자, 및 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로 원자를 포함하는 방향족기 (즉, 불포화됨) 를 나타낸다. 헤테로아릴 치환기에 대한 정의에 의해 달리 제한되지 않는 한, 상기 헤테로아릴기는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로겐, 히드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노설포닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, $-SO_2$-알킬, SO_2-아릴 및 $-SO_2$-헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 5개의 치환기, 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 임의치환될 수 있다. 상기 정의에 의해 달리 제한되지 않는 한, 모든 치환기는 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로겐, CF_3, 아미노, 치환된 아미노, 시아노 및 $-S(O)_nR$ (식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 임) 에서 선택된 1-3개의 치환기에 의해 추가적으로 치환될 수 있다. 상기 헤테로아릴기는 단환 (예컨대, 피리딜, 푸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴) 또는 다중 축합환 (예컨대, 인돌리지닐, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤족사졸릴 등과 같은 2개 고리식의 헤테로아릴기) 일 수 있다. 질소 헤테로고리 및 헤테로아릴의 예는 피롤, 이미다졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 인돌리진, 이소인돌, 인돌, 인다졸, 푸린, 퀴놀리진, 이소퀴놀린, 퀴놀린, 프탈라진, 나프틸피리딘, 퀴노옥살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프테리딘, 카르바졸, 카르볼린, 페난트리딘, 아크리딘, 페난트롤린, 티아졸, 이소티아졸, 페나진, 이속사졸, 페녹사진, 페노티아진, 이미다졸리딘, 이미다졸린 등을 비롯하여, N-알콕시-질소 함유 헤테로아릴 화합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

용어 "헤테로아릴렌" 또는 "헤테로아릴레닐" 은 상기 정의된 헤테로아릴기의 이중라디칼을 나타낸다. 이러한 용어는 3,5-[1,2,4]옥사디아졸레닐, 2,4-[1,3]옥사졸레닐, 2,5-[1,3]옥사졸레닐, 3,5-이속사졸릴레닐, 3,4-피라졸레닐, 3,5-피라졸레닐, 2,4-티아졸네닐 등과 같은 기에 의해 예시된다. 예를 들어, 화학식 I 에 있어서, 3,5-[1,2,4]옥사디아졸레닐은 하기와 같이 표현된다:



헤테로아릴 또는 헤테로아릴렌 치환체에 대한 정의에 의해 달리 제한되지 않는 한, 이러한 헤테로아릴렌기는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로겐, 히드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노설포닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클일, 헤테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴,-SO-헤테로아릴, $-SO_2$-알킬, SO_2-아릴 및 $-SO_2$-헤테로아릴로 이루어진 기로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체, 바람직하게 1 내지 3개의 치환체로 치환될 수 있다. 정의에 의해 달리 제한되지 않는 한, 모든 치환체는 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로겐, CF_3, 아미노, 치환된 아미노, 시아노, 및 $-S(O)_nR$ (식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며, n 은 0, 1 또는 2 임) 로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 추가로 치환될 수 있다.

용어 "헤테로아릴옥시" 는 헤테로아릴-O- 기를 나타낸다.

용어 "헤테로시클릴" 은 환 내에 1 내지 40개의 탄소원자, 및 질소 및 황 및/또는 산소로부터 선택되는 1 내지 10개의 헤테로 원자, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는, 단환 또는 다중 축합환을 갖는 단일라디칼의 포화 또는 부분적 불포화기를 나타낸다.

헤테로고리 치환기에 대한 정의에 의해 달리 제한되지 않는 한, 상기 헤테로고리기는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로겐, 히드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노설포닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, $-SO_2$-알킬, SO_2-아릴 및 $-SO_2$-헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 5개의 치환기, 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있다. 상기 정의에 의해 달리 제한되지 않는 한, 모든 치환기는 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로겐, CF_3, 아미노, 치환된 아미노, 시아노 및 $-S(O)_nR$ (식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 임) 에서 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 추가적으로 치환될 수 있다. 헤테로고리기는 단환 또는 다중 축합환을 가질 수 있다. 바람직한 헤테로고리는 테트라히드로푸라닐, 모르폴리노, 피페리디닐 등을 포함한다.

용어 "티올" 은 -SH 기를 나타낸다.

용어 "치환된 알킬티오" 는 -S-치환된 알킬기를 나타낸다.

용어 "헤테로아릴티올" 은 -S-헤테로아릴기를 나타내고, 상기 헤테로아릴기는 상기 정의된 바와 같으며, 상기 정의된 치환될 수 있는 헤테로아릴기를 포함한다.

용어 "설폭시드" 는 -S(O)R 기 (식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴임) 를 나타낸다. "치환된 설폭시드" 는 -S(O)R 기 (식 중, R 은 본원에 정의된 바와 같은 치환된 알킬, 치환된 아릴, 또는 치환된 헤테로아릴을 나타냄) 를 나타낸다.

용어 "설폰" 은 $-S(O)_2R$ 기 (식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴임) 을 나타낸다. "치환된 설폰" 은 $-S(O)_2R$ 기 (식 중, R 은 본원에 기재된 바와 같은 치환된 알킬, 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴임) 을 나타낸다.

용어 "케토" 는 -C(O)- 기를 나타낸다. 용어 "티오카르보닐" 은 -C(S)- 기를 나타낸다. 용어 "카르복시" 는 -C(O)-OH 기를 나타낸다.

"임의의" 또는 "임의로" 는 후속 기재된 경우 및 상황이 일어나거나 일어나지 않을 수 있음을 의미하고, 상기 기재는 상기의 경우 또는 상황이 일어나는 경우와 일어나지 않은 경우를 포함한다.

용어 "화학식 Ⅰ의 화합물" 은 개시된 바와 같은 본 발명의 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 염, 약학적으로 허용가능한 에스테르, 및 이러한 화합물의 다형체 및 프로드러그를 포함하는 것으로 의도된다. 또한, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있으며, 라세미 혼합물 또는 각각 거울상 이성질체 또는 부분 입체이성질체로서 제조될 수 있다. 임의의 주어진 화학식 Ⅰ의 화합물에 존재하는 입체이성질체의 개수는 비대칭 중심의 개수에 의존한다 (n 이 비대칭 중심의 개수일 때, 2^n개의 입체이성질체가 가능함). 각각의 입체이성질체는 합성의 일부 적절한 단계에서 중간체의 라세미 또는 비라세미 혼합물을 분할하거나, 또는 통상적인 수단으로 화학식 Ⅰ의 화합물을 분할함으로써 수득될 수 있다. 각각의 입체이성질체 (각각의 거울상 이성질체 및 부분 입체이성질체를 포함함)를 비롯하여, 입체이성질체의 라세미 및 비라세미 혼합물은 본 발명의 범위 내에 포함되며, 이들은 모두 달리 특별히 지시하지 않는 한 상기의 특정된 구조에 의해 기술되는 것으로 의도된다.

"이성질체" 는 동일한 구조식을 갖는 상이한 화합물이다.

"입체이성질체" 는 원자가 공간에서 배열되는 방식이 단지 상이한 이성질체이다.

"거울상 이성질체" 는 서로 겹칠수 없는 거울상인 한 쌍의 입체이성질체이다. 한 쌍의 거울상 이성질체의 1:1 혼합물이 "라세미" 혼합물이다. 용어 "(±)" 는 라세미 혼합물을 적절히 표시하는데 사용된다.

"부분 입체이성질체" 는 둘 이상의 비대칭 중심을 가지나, 서로 거울상이 아닌 입체이성질체이다.

절대 입체구조는 칸-인골드-프레로그 (Cahn-Ingold-prelog) R-S 시스템에 따라 특정화된다. 상기 화합물이 순수한 거울상 이성질체인 경우, 각 부제 탄소에서의 입체구조는 R 또는 S 로 특정될 수 있다. 절대배열이 알려진 분할된 화합물은 나트륨 D 선의 파장에서 편광면을 회전시는 방향 (우 또는 좌) 에 따라 (+) 또는 (-) 로 나타낸다.

용어 "치료 유효량"은 치료가 필요한 포유 동물에게 투여되는 경우에 하기 기재된 바와 같이 치료를 수행하기에 효과적인 화학식 Ⅰ의 화합물의 양을 나타낸다. 치료 유효량은 치료받는 대상 및 질병상태, 대상의 체중 및 연령, 질병상태의 중증도, 투여 방식 등에 의존할 것이며, 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

용어 "치료" 또는 "치료하는 것" 은 포유 동물의 질병을 치료하는 것을 나타내고, 하기를 포함한다:

(i) 질병을 예방하는 것, 즉, 질병의 임상 증상을 발병시키지 않도록 하는 것;

(ii) 질병을 억제하는 것, 즉, 임상 증상의 발병을 저지시키는 것; 및/또는

(iii) 질병을 경감시키는 것, 즉, 임상 증상의 퇴행을 유발시키는 것.

많은 경우에, 본 발명의 화합물은 아미노 및/또는 카르복실기 또는 이와 유사한 기의 존재에 의해 산 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다. 용어 "약학적으로 허용되는 염" 은, 화학식 Ⅰ의 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하며, 생물학적으로 또는 그외에도 바람직하지 않은 것이 아닌 염을 의미한다. 약학적으로 허용되는 염기 부가염은 무기 및 유기 염기로부터 제조될 수 있다. 무기 염기로부터 유도된 염에는, 오직 예시로서 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘 및 마그네슘 염이 포함된다. 유기 염기로부터 유도된 염에는, 이에 한정되지 않고, 1 차, 2 차 및 3 차 아민, 예컨대 알킬 아민, 디알킬 아민, 트리알킬 아민, 치환 알킬 아민, 디(치환 알킬) 아민, 트리(치환 알킬) 아민, 알케닐 아민, 디알케닐 아민, 트리알케닐 아민, 치환 알케닐 아민, 디(치환 알케닐) 아민, 트리(치환 알케닐) 아민, 시클로알킬 아민, 디(시클로알킬) 아민, 트리(시클로알킬) 아민, 치환 시클로알킬 아민, 2 치환 시클로알킬 아민, 3 치환 시클로알킬 아민, 시클로알케닐 아민, 디(시클로알케닐) 아민, 트리(시클로알케닐) 아민, 치환 시클로알케닐 아민, 2 치환 시클로알케닐 아민, 3 치환 시클로알케닐 아민, 아릴 아민, 디아릴 아민, 트리아릴 아민, 헤테로아릴 아민, 디헤테로아릴 아민, 트리헤테로아릴 아민, 헤테로시클릭 아민, 디헤테로시클릭 아민, 트리헤테로시클릭 아민, 알킬, 치환 알킬, 알케닐, 치환 알케닐, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 등으로 이루어진 군으로부터 선택되며 아민상의 2개 이상의 치환체가 상이한 혼합 디- 및 트리-아민의 염이 포함된다. 또한, 아미노 질소와 함께 2 또는 3개의 치환기가 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴기를 형성하는 아민이 포함된다.

적합한 아민의 구체적인 예에는, 오직 예시로서, 이소프로필아민, 트리메틸 아민, 디에틸 아민, 트리(이소-프로필) 아민, 트리(n-프로필) 아민, 에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 트리메트아민, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로케인, 히드라바민, 콜린, 베테인, 에틸렌디아민, 글루코사민, N-알킬글루코사민, 테오브롬, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, 모르폴린, N-에틸피페리딘 등이 포함된다.

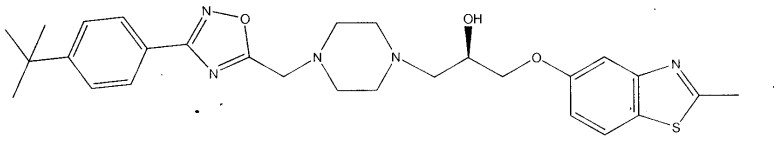
약학적으로 허용되는 산 부가염은 무기 및 유기산으로부터 제조될 수 있다. 무기산으로부터 유도된 염에는, 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산 등이 포함된다. 유기산으로부터 유도된 염에는 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔-설폰산, 살리실산 등이 포함된다.

본원에 사용된 바와 같이, "약학적으로 허용되는 담체" 에는, 임의의 모든 용액, 분산 매질, 코팅물, 항박테리아 및 항진균제, 등장화제 및 흡수지연제 등이 포함된다. 약학적으로 활성인 물질에 대한 상기 매질 및 시약의 사용은 당업계에 널리 공지되어 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 시약이 활성 성분과 불용성이지 않는 한, 치료용 조성물에서의 그의 사용이 고려된다. 보충 활성 성분이 또한 조성물에 혼입될 수 있다.

"지방산 산화 억제제" 는 지방산의 산화로부터 ATP 생성을 억제하고, 결과로 글루코즈 및 락테이트의 산화로부터 ATP 생성을 촉진하는 화합물을 나타낸다. 심장에서, 대부분의 ATP 생성은 지방산의 대사작용을 통해서 획득된다. 글루코즈 및 락테이트의 대사작용은 더 적은 비율의 ATP를 제공하다. 그러나, 글루코즈 및 락테이트의 산화로부터 ATP의 발생에 비해, 지방산으로부터 ATP의 발생이 산소 소비에 대해서 덜 효과적이다. 그러므로, 지방산 산화 억제제의 사용은, 심장이 더욱 효과적으로 일을 하게 하여, 소비된 산소 분자 당 더 많은 에너지 생성을 가져온다. 그러므로 지방산 산화 억제제는 특히 산소 수치가 감소된 허혈성 환경을 치료하는데 유용하다.

명명법

본 발명의 화합물의 명칭 및 넘버링은 화학식 I 의 대표적인 화합물로 예증되며, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 및 R^8 은 수소, T 는 산소, X^1 는 4-t-부틸페닐, X^2 는 2-메틸벤조티아졸-5-일, Y 는 1,2,4-옥사디아졸이며, Z^1 및 Z^2 는 메틸렌이며:



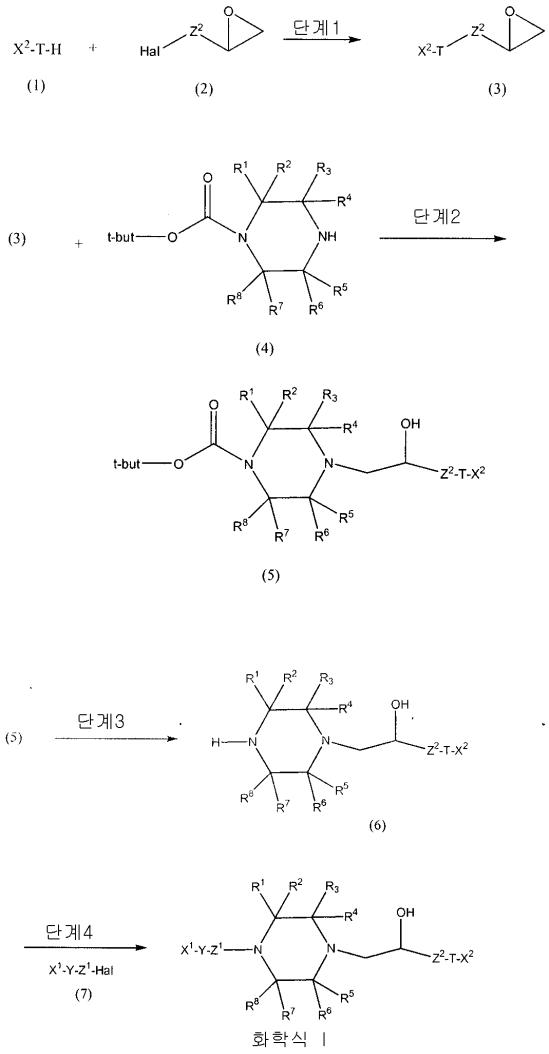
상기를 하기로 칭한다:

(2R)-3-[4-({3-[4-(tert-부틸)페닐](1,2,4-옥사디아졸-5-일)}메틸)피페라지닐]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올

화학식 I 의 화합물의 합성

화학식 I 의 화합물의 제조 방법이 반응식 I 에 제시된다:

반응식 I

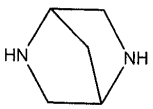


[식 중, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, T, X^1, X^2, Y, Z^1, 및 Z^2 은 발명의 개요에 정의된 것과 같으며, Hal 은 할로겐이며, t-but 은 3차 부틸이다].

출발물질

화학식 (1), (2) 및 (4) 의 화합물은 시판되거나 또는 당업자에게 잘 알려진 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있다.

예를 들어, R^1 및 R^5 가 함께 취해지는 경우에 하나로 합쳐서 볼 때 가교 메틸렌기, 즉, 하기를 나타내는 화학식 (4) 의 화합물의 전구체는 시판되거나 [(1S,4S)-(+)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄], J. Org. Chem., 1990, 55, 1684-7 에 개시된 절차에 의해 제조될 수 있다;



유사하게, R^1 및 R^5 가 함께 취해지는 경우에 가교결합 에틸렌기를 나타내는 화학식 (4) 의 화합물의 전구체, 및 R^1 및 R^7 이 함께 취해지는 경우에 가교결합 에틸렌기를 나타내는 화학식 (4) 의 화합물의 전구체는 *J. Med. Chem.*, 1974, 17, 481-7 에 있는 공지된 절차에 의해 제조될 수 있다. R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7 이 수소이며 R^8 이 $-C(O)NH_2$ 인 화학식 (4) 의 화합물의 전구체는 시판되는 화합물인 피페라진-2-카르복사미드로부터 제조된다.

단계 1 - 화학식 (3) 의 제조

화학식 (3) 의 화합물은 통상적으로, 예를 들어, 5-히드록시-2-메틸벤조티아졸과 같은 화학식 (1) 의 화합물과 라세미 또는 키랄일 수 있는 화학식 (2) 의 에폭시드와의 반응에 의해 제조한다. 일반적으로, 상기 두 화합물을 불활성 용매, 바람직하게는 케톤, 예컨대 아세톤, 및 3차 유기 염기 또는 무기 염기, 바람직하게 포타슘 카르보네이트 중에서, 약 8 내지 48 시간 동안, 바람직하게는 밤새, 대략 환류의 온도에서 혼합한다. 상기 반응이 실질적으로 완결되면, 화학식 (3) 의 산물을 통상적인 방법, 예컨대 여과, 감압 하 용매 제거, 및 실리카 겔 상에서 잔류물의 크로마토그래피에 의해 단리한다. 대안적인 방법으로, 여과 후, 상기 산물을 여과물로부터 결정화시킬 수 있다.

단계 2 - 화학식 (5) 의 제조

화학식 (3) 의 화합물을 화학식 (4) 의 보호된 피페라진과 반응한다. 일반적으로, 두 화합물은 불활성 용매, 바람직하게 할로겐화 용매, 예컨대 메틸렌 클로리드 중에서, 임의로 촉매, 예컨대 이테르븀 (III) 트리플루오로메탄설포네이트의 존재 하에서 혼합된다. 촉매의 존재 하에서, 상기 반응을 약 0 내지 30℃, 바람직하게는 대략 실온에서 약 8 내지 48시간 동안, 바람직하게는 밤새 수행한다. 촉매의 부재 하에서, 상기 혼합물을 트리에틸아민의 존재 하에서 에탄올 중, 비슷한 시간 동안 환류시킨다. 반응이 실질적으로 완결되면, 화합물 (5) 의 산물을 통상적인 방법, 예컨대 감압 하 용매 제거, 및 실리카 겔 상에서 잔류물의 크로마토그래피에 의해 단리한다.

단계 3 - 화학식 (6) 의 제조

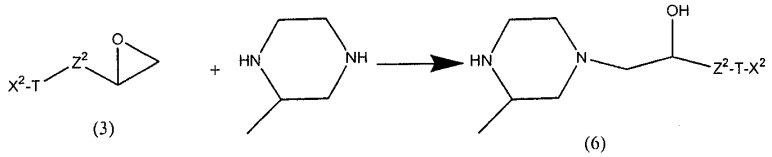
이어서, 화학식 (5) 의 화합물을 t-부틸 에스테르의 가수분해에 의해 탈보호시켰다. 일반적으로, 화학식 (5) 의 화합물은 불활성 용매, 바람직하게 할로겐화 용매, 예컨대 메틸렌 클로리드와 강한 산, 예컨대 트리플루오로아세트산의 혼합물에 용해한다. 상기 반응을 약 0 내지 30℃, 바람직하게 대략 실온에서 8 내지 48시간 동안, 바람직하게는 밤새 수행한다. 반응이 실질적으로 완결되면, 화학식 (6) 의 산물을 통상적인 방법, 예를 들어, 염기를 첨가하여 여분의 산을 제거하고, 감압하에서 용매를 제거하여 단리한다.

단계 4 - 화학식 I 의 화합물의 제조

이어서, 화학식 (6) 의 화합물을 화학식 (7) 의 화합물 (X^1-Y-Z^1-Hal) 과 반응하였다. 이러한 화합물의 예는 3-(4-트리플루오로메틸페닐)-5-클로로메틸-1,2,4-옥사디아졸, 5-보로모메틸-4-메틸-2-페닐-1,2,3-트리아졸 또는 4-클로로메틸-2-(4-트리플루오로메틸페닐)-1,3-티아졸 등이 있다. 이러한 화합물은 시판되거나, 종래기술 (*J. Med. Chem*, 1996, 39, 237-243 참조) 에 널리 공지된 방법으로 제조되거나, 또는 여기에 제시된 것과 같이 제조된다. 일반적으로, 상기 두 화합물을 불활성 용매, 바람직하게는 양성자성 용매, 예컨대 에탄올 중에서 무기 또는 3차 유기 염기, 바람직하게는 트리에틸아민의 존재 하에서 혼합한다. 반응을 약 30 내지 100℃, 바람직하게는 대략 환류에서 약 8 내지 48 시간 동안, 바람직하게는 밤새 수행한다. 반응이 실질적으로 완결되면, 화학식 I 의 산물을 통상적인 방법, 예를 들어, 감압 하 용매 제거 및 크로마토그래피에 의해 단리한다.

변경된 절차는 R^8 이 저급 알킬이며 R^1 내지 R^7 이 수소인 화학식 I 의 화합물의 제조에 바람직하다. R^8 이 메틸인 예가 반응식 IA 에 제시된다.

반응식 IA



(3) (6)

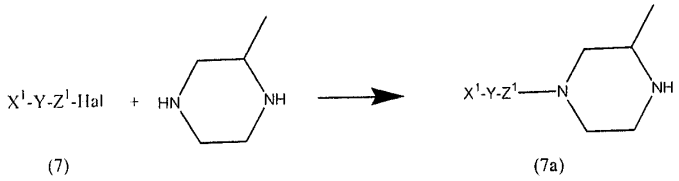
단계 1 - 화학식 (6) 의 제조

화학식 (3) 의 화합물을 2-메틸피페라진과 반응한다. 일반적으로, 상기 두 화합물을 양성자성 용매, 예컨대 에탄올 중에 혼합한다. 반응을 약 5 내지 100℃, 바람직하게는 약 80℃ 에서 약 1 내지 12시간 동안, 바람직하게는 약 5시간 동안 수행한다. 반응이 실질적으로 완결되면, 화학식 (6) 의 산물을 통상적인 방법, 예컨대 감압 하 용매 제거, 및 실리카 겔 상에서 잔류물의 크로마토그래피에 의해 단리한다.

이어서, 상기 반응식 I, 단계 4 에 기술된 것과 같이, 화학식 (6) 의 화합물을 화학식 (7) 의 화합물과 반응하여, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7 이 수소이며 R^8 이 메틸인 화학식 I 의 화합물을 제공한다.

R^4 이 저급 알킬이며 R^1 내지 R^3 및 R^5 내지 R^8 이 수소인 화학식 I 의 화합물의 제조를 위해 상이한 절차가 바람직하다. R^4 이 메틸인 예가 반응식 IB 에 제시된다.

반응식 IB



(7) (7a)

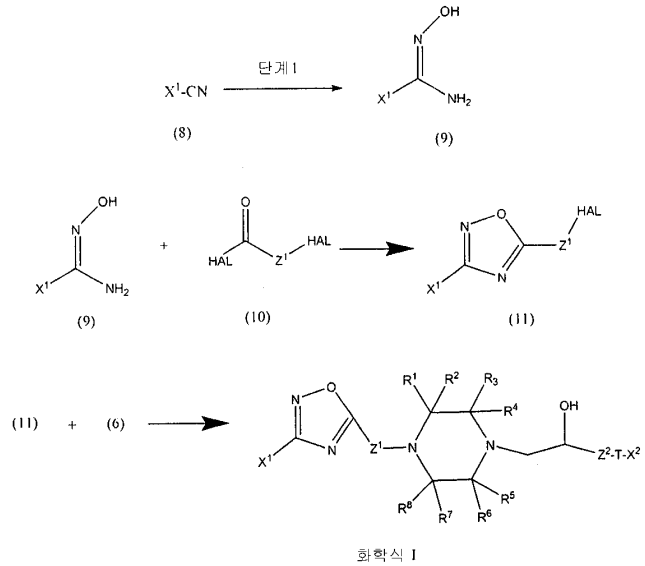
단계 1 - 화학식 (7a) 의 제조

화학식 (7) 의 화합물을 2-메틸피페라진과 반응하였다. 일반적으로, 상기 두 화합물을 불활성 용매, 바람직하게는 양성자성 용매, 예컨대 에탄올 중에서 무기 또는 3차 유기 염기, 바람직하게는 트리에틸아민의 존재 하에서 혼합한다. 반응을 약 30 내지 100℃, 바람직하게는 약 80℃ 에서 약 2 내지 12 시간 동안, 바람직하게는 약 8시간 동안 수행하였다. 상기 반응이 실질적으로 완결되면, 화학식 (7a) 의 산물을 통상적인 방법, 예컨대 감압 하 용매의 제거 및 크로마토그래피에 의해 단리한다.

이어서, 화학식 (7a) 의 화합물을 반응식 I, 단계 2 에 기술된 화학식 (3) 의 에폭시드와 반응하여, R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7 및 R^8 이 수소이며 R^4 가 메틸인 화학식 I 의 화합물을 제공한다.

Y 가 1, 2, 4-옥사디아졸 유도체인 화학식 I 의 화합물의 대안적인 합성이 반응식 II 에 제시된다.

반응식 II



화학식 I

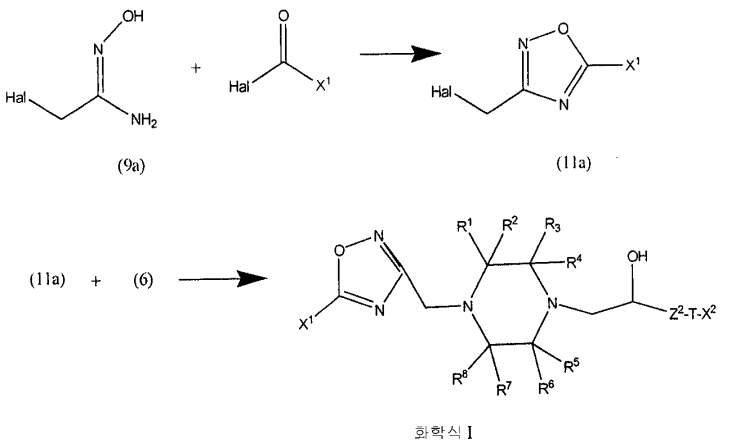
화학식 (9) 의 화합물을 공지된 반응에 의해, 약 50 내지 100℃ 에서 3차 염기, 바람직하게는 트리에틸아민의 존재 하, 화학식 X^1CN 의 니트릴을 에탄올 중에 히드록실아민 히드로클로리드와 반응하였다.

화학식 (9) 의 화합물과 화학식 (10) 의 할로알카노일 할리드, 예컨대 클로로아세틸 클로리드를, 디클로로메탄과 같은 불활성 용매 중, 약 -10 내지 -30℃ 에서 반응한 후, 약 85℃ 에서 반응하여, 화학식 (11) 의 화합물을 제공한다.

이어서, 반응식 I 에 제시된 것과 같은 방식으로 화학식 (11) 의 화합물을 화학식 (6) 의 화합물과 반응한다. 대안적으로, 화학식 (11) 의 화합물을 tert-부틸 피페라지닌 카르복실레이트와 반응시킬 수 있으며, 이는 이후 통상적인 방법 (산 조건) 에 의해 탈보호 된다. 이렇게 생성된 화합물은 이후, 반응식 I 에 제시된 것과 같이 화학식 (3) 의 에폭시드와 반응하여, 화학식 I 의 화합물을 제공한다.

이는 3-치환된 [1,2,4]옥사디아졸-5-일이 피페라진에 부착된 화학식 I 의 화합물을 제공한다. 상응하는 5-치환-[1,2,4]옥사디아졸-3-일 유도체를 제조하기 위해, 화학식 (9a) 의 화합물을 산 클로리드 유도체 $X^1C(O)Cl$ 과 반응하여, 화학식 (11 a) 의 [1,2,4]옥사디아졸을 제공하며, 이는 이어서 화학식 (6) 의 화합물과 반응하여, 반응식 III 에 제시된 것과 같이, Y 가 5-치환[1,2,4]옥사디아졸-3-일인 화학식 I 의 화합물을 제공한다.

반응식 III



화학식 I

화학식 (9a) 의 할로메틸 화합물을 약 0℃ 에서 염기, 바람직하게는 소듐 카르보네이트의 존재 하에서 수성 조건 하, 클로로아세토니트릴과 히드록실아민 히드로클로리드를 반응하여 제조한다.

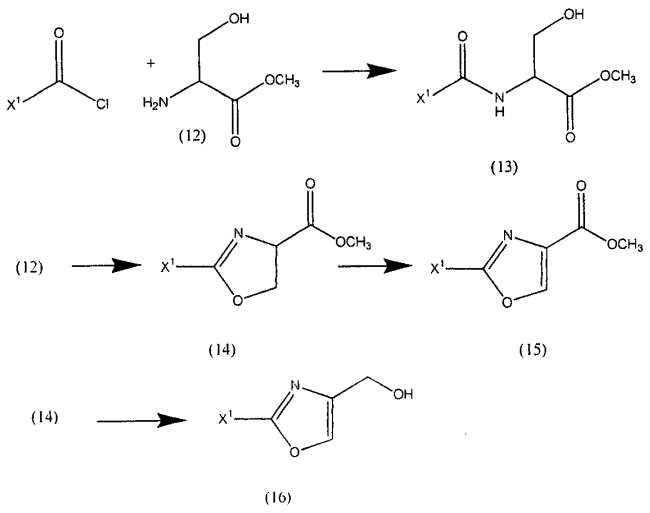
이렇게 제조된 화학식 (9a) 화합물, 예컨대 2-클로로아세톡사미독심을 불활성 용매, 예를 들어 톨루엔 중, 밤새, 대략 실온에서 염기, 바람직하게는 힌더드 (hindered) 3 차 염기의 존재 하, 화학식 $X^1C(O)Hal$ 의 산 할리드와 반응한다. 상기 산물을 단리하고, 약 80 내지 120℃로 약 2 내지 3일 동안 가열한다. 반응이 실질적으로 종결되면, 화학식 (11a) 의 산물을 통상적인 방법으로 단리한다.

화학식 (11a) 의 화합물을 상기에 제시된 것과 같이 제조된 화학식 (6) 의 화합물과 반응하였다. 일반적으로, 상기 두 화합물을 불활성 용매, 바람직하게는 양성자성 용매, 예를 들어 에탄올 중에, 무기 또는 3 차 유기 염기, 바람직하게는 트리에틸아민의 존재 하에서 혼합하였다. 반응을 약 30 내지 100℃, 바람직하게는 대략 환류에서 약 24 내지 72 시간 동안, 바람직하게는 약 48 시간 동안 수행하였다. 반응이 실질적으로 완결되면, 화학식 I 의 산물을 통상적인 방법, 예를 들어, 감압 하 용매의 제거 및 크로마토그래피에 의해 단리한다.

대안적으로, 화학식 (11a) 의 화합물을 tert-부틸 피페라진 카르복실레이트와 반응한 후, 통상적인 방법 (산 조건) 으로 탈보호 한다.

Y 가 반응식 IV 이 제시된 것과 같은 치환될 수 있는 옥사졸인, 화학식 I 의 화합물을 제조하기 위해 다소 상이한 반응 순서가 사용되었다.

반응식 IV



단계 1 - 화학식 (13) 이 화합물의 제조

화학식 $X^1C(O)Cl$ 의 화합물을 시판되는 메틸 2-아미노-3-히드록시프로파노레이트 (12) 와 반응하였다. 일반적으로, 상기 두 화합물을 불활성 용매, 예를 들어 디클로로메탄 중에, 무기 또는 3 차 유기 염기, 바람직하게는 트리에틸아민의 존재하에서 혼합하였다. 상기 반응을 초기에 약 0℃ 에서 약 5 분간 수행 한 후, 대략 실온에서 약 30 분간 수행한다. 반응이 실질적으로 완결되면, 화학식 (13) 의 산물을 통상적인 방법, 예를 들어, 감압 하 용매의 제거 및 크로마토그래피에 의해 단리한다.

단계 2 - 화학식 (14) 의 화합물의 제조

이어서, 화학식 (13) 의 화합물을 트리페닐포스파인의 존재하에서 디이소프로필아조디카르복실레이트 등에 의해 고리화되어, 화학식 (14) 의 4-카르보메톡시-1,3-옥사졸린을 제공한다. 상기 반응을 불활성 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란 중에서, 대략 실온에서 1 내지 5 일 동안 수행한다. 반응이 실질적으로 완결되면, 화학식 (14) 의 산물을 통상적인 방법, 예를 들어, 감압 하 용매의 제거 및 크로마토그래피에 의해 단리한다.

단계 3 - 화학식 (15) 의 화합물의 제조

이어서, 화학식 (14) 의 옥사졸린을 1 내지 2 일 동안 대략 환류에서, 불활성 용매, 예를 들어, 톨루엔 중, 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논과의 반응에 의해 화학식 (15) 의 4-카르복시메틸-1,3-옥사졸 유도체로 전환한다. 반응이 실질적으로 완결되면, 화학식 (15) 의 산물을 통상적인 방법, 예를 들어, 감압 하 용매의 제거 및 크로마토그래피에 의해 단리한다.

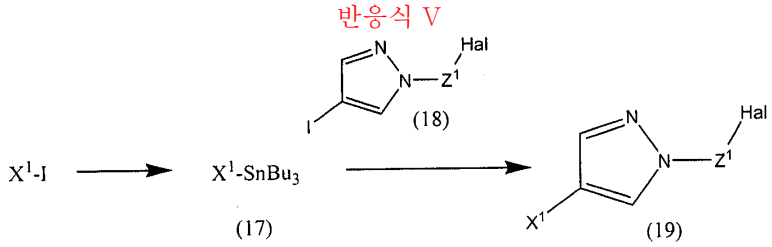
단계 4 - 화학식 (16) 의 화합물의 제조

이어서, 화학식 (15) 의 화합물의 카르보메톡시기를 통상적인 방법으로 히드록시메틸기로 환원하여, 화학식 (16) 의 화합물을 제공한다. 예를 들어, 약 0℃ 에서 에테르성 용매, 예를 들어, 테트라히드로푸란 중에서 리튬 알루미늄 히드리드와의 환원에 의해서이다. 반응이 실질적으로 완결되면, 화학식 (16) 의 산물을 통상적인 방법, 예를 들어, 여분의 환원제를 물로 켄칭 (quenching) 하고, 불활성 용매, 예를 들어, 에틸 아세테이트로 추출하고, 감압 하에서 용매의 제거 및 크로마토그래피에 의해 단리한다.

이렇게 생성된 화학식 (16) 의 히드록시메틸 화합물을, 예를 들어 통상적인 방법에 의해 클로리드로 전환하여, 또는 바람직하게는 설포닐 클로리드와의 반응, 예를 들어 메탄설포닐 클로리드와의 반응으로 메실레이트를 형성하여, 히드록시기를 이탈기로 전환할 수 있는 시약과 반응한다. 메실레이트를 이어서, 반응식 I 에 제시된 방식으로 화학식 (6) 의 화합물과 반응하여, Y 가 치환될 수 있는 옥사졸인 화학식 I 의 화합물을 제공한다.

Y 가 반응식 V 에 제시된 것과 같이 치환될 수 있는 피라졸인, 화학식 (7) 의 화합물을 제조하기 위해, 상이한 반응 순서가 사용된다.

반응식 V



단계 1 - 화학식 (17) 의 화합물의 제조

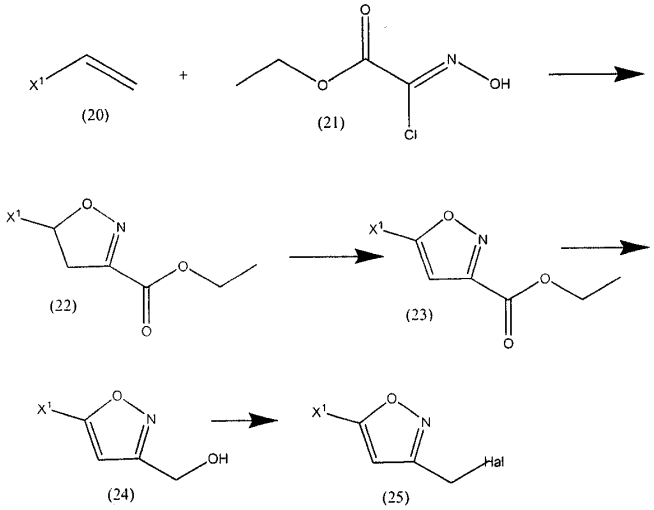
시판되는 화학식 X^1I 의 요오드 화합물을 약 1 시간 동안 약 -50℃ 내지 -80℃ 의 온도에서 불활성 용매, 예를 들어 디에틸 에테르 중에서, n-부틸 리튬과 반응한다. 이렇게 제조된 음이온에 트리 n-부틸스태네이트를 첨가하고, 약 1 시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각한다. 반응이 실질적으로 완결되면, 화학식 (17) 의 산물을 통상적인 방법, 예를 들어, 여분의 환원제를 암모늄 클로리드/물과 켄칭하고, 불활성 용매, 예를 들어 에테르로 추출하고, 감압 하에서 용매를 제거하여 단리한다.

단계 2 - 화학식 (19) 의 화합물의 제조

이어서, 화학식 (17) 의 주석 유도체를 화학식 (18) 의 치환될 수 있는 피라졸 유도체와 혼합한다. 이러한 화합물은 시판되거나, 종래기술에 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 상기 반응을 약 60 내지 100 ℃ 의 온도에서 약 1 내지 3일 동안 트리페닐아르신, 요오드화 구리 및 탄소 상의 Pd 의 존재 하, 불활성 용매, 예를 들어, 아세토니트릴 중에서 수행하였다. 반응이 실질적으로 종결되면, 화학식 (19) 의 산물을 통상적인 방법, 예를 들어, 여과, 감압하 용매 제거, 및 잔류물의 크로마토그래피에 의해 단리한다. 화학식 (19) 의 화합물은 Y 가 1, 4-피라졸레닐인 화학식 (7) 의 화합물이다.

Y 치환될 수 있는 이속사졸인 화학식 (7) 의 화합물이 반응식 VI 에 제시된 것과 같이 제조된다.

반응식 VI



단계 1- 화학식 (22) 의 화합물의 제조

화학식 (20) 의 비닐 유도체를 약 30분 내지 4시간 동안 3차 염기, 예를 들어 트리에틸아민의 존재 하, 불활성 용매, 예를 들어, 테트라히드로푸란 중에서, 2-클로로-2-(히드록시아미노)아세테이트(21) 과 반응한다. 반응이 실질적으로 종결되면, 화학식 (22) 의 산물을 통상적인 방법으로 단리한다.

단계 2- 화학식 (23) 의 화합물의 제조

이어서, 화학식 (22) 의 화합물을 1 내지 2일 동안 대략 환류에서, 불활성 용매, 예를 들어 톨루엔 중, 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논과 반응하여, 4-카르복시에틸-1,2-옥사졸 유도체로 전환하였다. 반응이 실질적으로 종결되면, 화학식 (23) 의 산물을 통상적인 방법, 예를 들어, 감압 하 용매 제거, 및 크로마토그래피에 의해 단리한다.

단계 3- 화학식 (24) 의 화합물의 제조

이어서, 화학식 (23) 의 화합물의 카르복시에틸기를 통상적인 방법으로 히드록시메틸기로 환원하여, 화학식 (24) 의 화합물을 제공한다. 예를 들어, 약 2 내지 8 시간 동안 약 0 ℃ 에서 불활성 용매, 예를 들어, 에탄올 중에서 소듐 보로히드리드와의 환원에 의해서이다. 반응이 실질적으로 완결되면, 화학식 (24) 의 산물을 통상적인 방법, 예를 들어, 여분의 환원제를 물과 켄칭하고, 불활성 용매, 예를 들어 에틸 아세테이트로 추출하고, 감압 하에서 용매를 제거하여 단리한다.

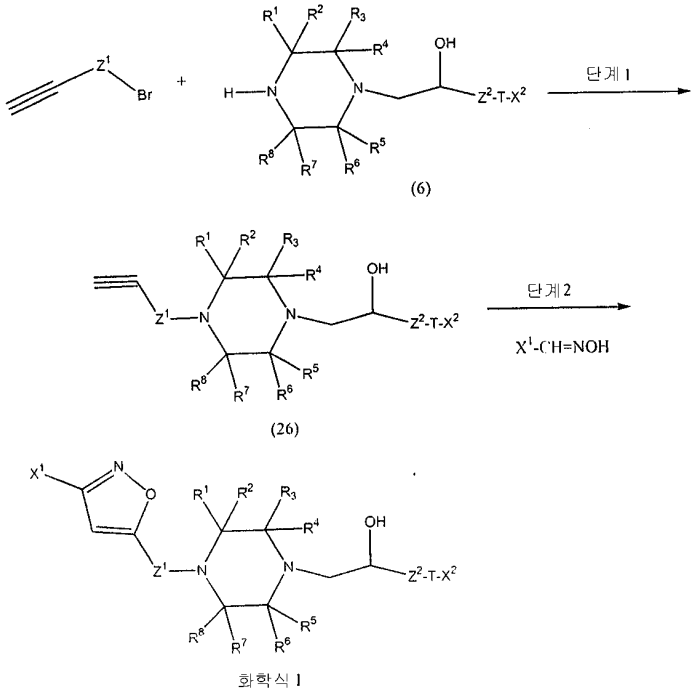
단계 4 - 화학식 (25) 의 화합물의 제조

이어서, 화학식 (24) 의 화합물의 히드록시메틸기를 통상적인 방법으로 할로겐화 메틸기, 예를 들어 티오닐 할리드로 전환하여, 화학식 (25) 의 화합물을 제공한다. 반응을 약 0℃ 에서 약 5 분 동안, 불활성 용매, 예를 들어 디클로로메탄 중에서 수행한 후, 실온에서 밤새 교반한다. 반응이 실질적으로 종결되면, 화학식 (25) 의 산물을 통상적인 방법, 예를 들어, 감압 하 용매 제거에 의해 단리한다. 화학식 (19) 의 화합물은 Y 가 5-이속사졸렌-3-일인 화학식 (7) 의 화합물이다.

화학식 (25) 의 화합물을 반응식 I 에 제시된 동일한 방법으로 화학식 (6) 의 피페라지닌 유도체와 반응하여, Y 가 치환될 수 있는 5-이속사절렌-3-일인 화학식 I 의 화합물을 제공한다.

Y 가 치환될 수 있는 3-이속사졸렌-5-일인 화학식 I 의 화합물을 제조하는 대안적인 방법이 반응식 VII 에 제시된다.

반응식 VII



단계 1 - 화학식 (26) 의 화합물의 제조

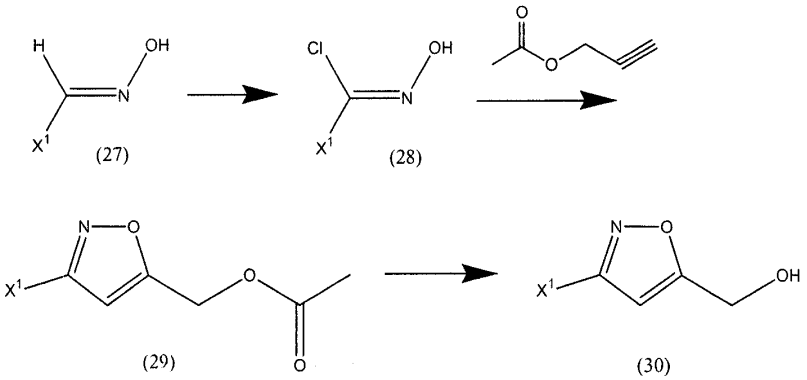
화학식 (6) 의 화합물을 화학식 HC≡C-Z^1Br (예를 들어, 프로파르길 브로미드) 의 화합물과 반응하였다. 일반적으로, 상기 두 화합물을 무기 또는 3차 유기 염기, 바람직하게는 포타슘 카르보네이트의 존재 하, 불활성 용매, 예를 들어 아세톤 중에서 혼합하였다. 반응을 약 30 내지 100 ℃, 바람직하게는 약 40 내지 80℃ 에서, 예를 들어 환류 이온 아세톤, 약 1 내지 10 시간, 바람직하게는 약 5 시간 동안 수행한다. 반응이 실질적으로 종결되면, 화학식 (26) 의 산물을 통상적인 방법, 예를 들어, 감압 하 용매 제거, 및 분취 크로마토그래피에 의해 단리 및 정제한다.

단계 2 - 화학식 I 의 화합물의 제조

이어서, 화학식 (26) 의 화합물을 화학식 X^1-CH=NOH 의 옥심의 산화에 의해 제조된 니트릴 옥시드와 반응한다. 산화는 예를 들어, 디클로로메탄 중의 수용성 소듐 히포클로리트와 같은 산화제로의 옥심의 처리에 의해 통상적으로 수행된다. 니트릴 옥시드가 형성되면, 화학식 (26) 의 화합물을 무기 또는 3 차 유기 염기, 바람직하게는 트리메틸아민의 존재 하, 불활성 용매, 예를 들어 디클로로메탄 중에 첨가한다. 반응을 밀폐된 용기에서 승온하여, 바람직하게는 밀폐된 용기를 약 110℃ 에서 약 4 분간 마이크로파로 처리하여 수행한다. 반응이 실질적으로 종결되면, 화학식 I 의 산물을 통상적인 방법, 예를 들어 감압 하 용매 제거 및 분취 크로마토그래피에 의해 단리 및 정제한다. 이는 Y 가 치환될 수 있는 3-이속사졸렌-5-일인 화학식 I 의 화합물을 제공한다.

Y 가 치환될 수 있는 3-이속사졸렌-5-일인 화학식 I 의 화합물을 제조하는 대안적인 방법이 반응식 VIII 에 제시된다.

반응식 VIII



단계 1 - 화학식 (28) 의 화합물의 제조

시판되거나 종래기술에 잘 알려진 방법으로 제조된 화학식 (27) 의 옥심을 할로겐화제, 예를 들어 N-클로로숙신이미드와 반응한다. 일반적으로, 상기 두 화합물을 불활성 용매, 예를 들어 디클로로메탄 중에 혼합하여, 약 0 내지 30℃, 바람직하게는 대략 실온에서 약 1 내지 10 시간, 바람직하게는 약 3 시간 동안 반응하였다. 반응이 실질적으로 종료되면, 일반적으로 화학식 (28) 의 산물을 정제 없이 다음 반응에 사용한다.

단계 2 - 화학식 (29) 의 화합물의 제조

이어서, 화학식 (28) 의 화합물을 프로파르길 에스테르, 예를 들어 프로파르길 아세테이트와 반응한다. 반응을 불활성 용매, 예를 들어 디클로로메탄 중, 무기 또는 3 차 유기 염기, 예를 들어 트리에틸아민의 존재 하에서 수행한다. 반응을 약 0 내지 30℃, 바람직하게는 대략 실온에서, 액 10 내지 48 시간 동안, 바람직하게는 밤새 수행한다. 반응이 실질적으로 종결되면, 화학식 (29) 의 산물을 통상적인 방법, 예를 들어 감압 하 용매 제거, 및 분취 크로마토그래피에 의해 단리 및 정제한다.

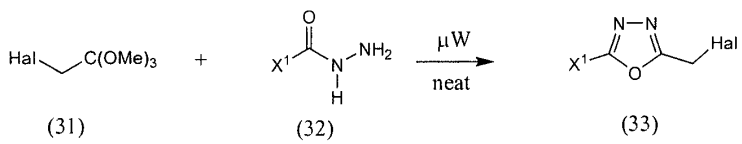
단계 3 - 화학식 (30) 의 화합물의 제조

이어서, 화학식 (29) 의 화합물을 강한 산, 예를 들어 소듐 히드록시드와의 반응에 의해 화학식 (30) 의 히드록시메틸 화합물로 가수분해한다. 반응을 양성자성 용매, 예를 들어 에탄올-물 혼합물 중, 약 0 내지 30℃, 바람직하게 대략 실온에서 약 1 내지 6시간, 바람직하게 약 3시간 동안 수행한다. 반응이 실질적으로 종결되면, 생성된 용액을 중화하고, 화학식 (30) 의 산물을 통상적인 방법으로 단리 및 정제한다.

이어서, 화학식 (30) 의 화합물의 히드록시기를 상기에 제시된 통상적인 방법으로 이탈기, 예를 들어 클로로 또는 메실기로 전환하였다. 생성된 할로메틸 또는 메실메틸 화합물을 반응식 I 에 제시된 동일한 방식으로 화학식 (6) 의 피페라진 유도체와 반응하여, Y 가 치환될 수 있는 3-이속사졸렌-5-일인 화학식 I 의 화합물을 제공한다.

Y 가 치환될 수 있는 1,3,4-옥사디아졸-2-일인 화학식 I 의 화합물을 제조하는 대안적인 방법이 반응식 IX 에 제시된다.

반응식 Ⅷ



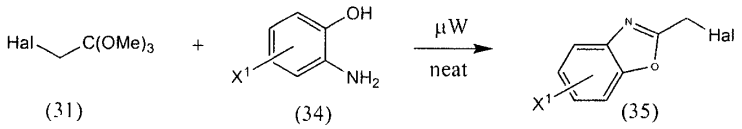
화학식 (33) 의 화합물의 제조

시판되거나 종래기술에 잘 알려진, 화학식 (31) 의 할로겐화 트리메톡시에탄을 화학식 (32) 의 히드라지드, 예를 들어 벤조익 히드라지드와 반응한다. 일반적으로, 상기 두 화합물을 추가의 용매 없이 혼합하고, 마이크로파로 약 2 내지 8 분간, 바람직하게는 약 5 분간, 정상적인 흡수 수준에서 약 160℃ 로 가열한다. 반응이 실질적으로 종결되면, 화학식 (33) 의 산물을 일반적으로 실온으로 냉각한 후, 메탄올 중에서 희석하여, HPLC 분리 후, 용매 증발에 의해 정제한다.

이어서, 화학식 (33) 의 화합물을 반응식 I 에 제시된 동일한 방식으로 화학식 (6) 의 피페라진 유도체와 반응하여, Y 가 치환될 수 있는 1,3,4-옥사디아졸-2-일인 화학식 I 의 화합물을 제공한다.

Y 가 치환될 수 있는 5-페닐벤족사졸-2-일인 화학식 I 의 화합물을 제조하는 대안적인 방법이 반응식IX 에 제시된다.

반응식 IX



(31) (34) (35)

화학식 (35) 의 화합물의 제조

시판되거나 종래기술에 잘 알려진 방법으로 제조된, 화학식 (31) 의 할로겐화 트리메톡시에탄을 화학식 (34) 의 치환될 수 있는 2-아미노-4-페놀, 예를 들어 2-아미노-4-페닐페놀과 반응한다. 일반적으로, 상기 두 화합물을 추가의 용매 없이 혼합하고, 마이크로파로 약 2 내지 8분간, 바람직하게는 약 5분간, 정상적인 흡수 수준에서 약 160℃ 로 가열한다. 반응이 실질적으로 종결되면, 화학식 (35) 의 산물을 일반적으로 실온으로 냉각한 후, 메탄올 중에서 희석하여, HPLC 분리 후, 용매 증발에 의해 정제한다.

화학식 (35) 의 화합물을 반응식 I 에 제시된 동일한 방식으로 화학식 (6) 의 피페라진 유도체와 반응하여, Y 가 치환될 수 있는 5-페닐벤족사졸-2-일인 화학식 I 의 화합물을 제공한다.

일반적인 유용성

화학식 I 의 화합물은, 외상으로 인한 상처에 대한 골격근의 보호, 간헐파행, 쇼크, 및 심방 및 심실 부정맥과 같은 심장혈관 질환, 프린츠메탈의 (이형) 협심증, 안정 협심증, 심장, 신장, 간 및 뇌에서의 허혈 및 관류 손상, 운동 유도 협심증, 울혈성 심장병, 및 심근경색증을 포함하는 심혈관계 질환을 포함하는, 지방산 산화 저해제의 투여에 응답하는 것으로 공지된 상태의 치료에 유효하다. 지방산 산화 억제제는 최근 당뇨 환자에서 글루코스 수준을 변화하는 것으로 나타났으며, 따라서 이는 당뇨의 신규한 치료, 특히 당뇨에서 협심증의 효과적인 치료를 제공한다. 지방산 산화 억제제는 또한 포유류에서 혈장 HDL 수준을 증가하고 LDL 수준을 감소 하는 것으로 나타나, 관상정맥질환의 치료 방법을 제공한다. 화학식 I 의 화합물은 또한 이식에 사용되는 공여자의 조직 및 장기 보존에 사용될 수 있으며, 혈전용해제, 응고방지제 및 기타 약제와 함께 투여될 수 있다.

시험

활성 시험은 상기에 인용된 특허 및 특허 출원, 및 하기의 실시예에 기재된 바와 같이, 당업자에게 자명한 방법으로 수행한다.

약학적 조성물

화학식 I 의 화합물은 일반적으로 약학적 조성물의 형태로 투여된다. 따라서, 본 발명은 활성 성분으로서 화학식 I 의 하나 이상의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제, 불활성 고체 희석제 및 충전재를 포함하는 담체, 멸균 수용액 및 각종 유기 용매를 포함하는 희석제, 침투 증강제, 가용화제 및 아쥬반트를 함유하는 약학적 조성물을 제공한다. 화학식 I 의 화합물은 단독으로 또는 기타 치료제와 병용하여 투여될 수 있다.

상기 조성물은 약학 분야에 널리 공지된 방법으로 제조된다 (참고 문헌, 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co.,Philadelphia, PA 제 17 판 (1985) 및 "Modern 35 Pharmaceutics", Marcel Dekker, Inc. 제 3 판 (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

투여

화학식 I 의 화합물은 유사한 용도를 갖는 작용제에 대해 허용된 임의의 투여 방식, 예를 들면 참조문헌으로 인용된 특허 및 특허출원에 기술된 바처럼, 직장, 구강, 비강 및 경피 경로를 포함하여, 동맥내 주사, 정맥내, 복강내, 비경구, 근육내, 피하, 경구, 국소적으로, 흡입제로서, 또는 스텐트 (stent), 예를 들면 동맥에 삽입되는 원통형 고분자와 같은 함침되거나 코팅된 장치를 통해, 단일 투여량으로 또는 복수 투여량으로 투여할 수 있다.

투여의 한 방법은 비경구, 특히 주사 투여이다. 본 발명의 신규한 조성물이 주사에 의한 투여를 위해 혼입될 수 있는 형태에는, 참깨유, 옥수수유, 면실유 또는 땅콩유, 및 엘릭시르, 만니톨, 덱스트로오스를 사용한 수성 또는 오일 현탁액, 또는 에멀젼, 또는 살균 수용액, 및 유사 약학 부형약이 포함된다. 식염수 중 수용액이 또한 통상적으로 주사제에 사용되나, 본 발명의 맥락에서는 덜 바람직하다. 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등 (및 이의 적당한 혼합물), 시클로덱스트린 유도체 및 식물성 오일 또한 사용할 수 있다. 예를 들면, 레시틴과 같은 코팅의 사용으로, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용으로 적절한 유동성을 유지시킬 수 있다. 미생물의 작용의 예방은 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들면 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 등에 의해 수행될 수 있다.

살균 주사용 용액은 화학식 I 의 화합물을 필요한 양으로, 필요에 따라 상기 언급한 다양한 기타 성분과 함께 적절한 용매에 혼입한 후, 여과 살균함으로써 제조한다. 일반적으로, 분산액은 다양한 살균 활성 성분을, 기본 분산액 매질 및 상술한 것들 중 필요한 기타 성분을 함유하는 살균 담체에 혼입함으로써 제조한다. 살균 주사용 용액의 제조를 위한 살균 분말의 경우, 바람직한 제조방법은, 미리 살균-여과된 용액으로부터 활성 성분 및 임의의 바람직한 부가적 성분의 분말을 제공하는 진공 건조 및 냉동 건조 기법이다.

화학식 I 의 화합물은 예로서 본 개시의 견지에서 당업자에게 공지된 방법을 사용하여, 예로서 확산에 의해 스텐트 내로 함침될 수 있거나, 또는 겔 형태와 같은 스텐트 상에 코팅될 수 있다.

경구 투여는 화학식 I 의 화합물의 투여를 위한 또다른 경로이다. 투여는 캡슐 또는 장용 코팅 (enteric coating) 정제 등을 통할 수 있다. 하나 이상의 화학식 I 의 화합물을 함유하는 약학적 조성물의 제조에 있어서, 활성 성분은 보통 부형제로 희석하고/하거나, 캡슐, 샤세이 (sachet), 페이퍼 또는 기타 용기의 형태일 수 있는 담체 내에 봉입한다. 부형제가 희석제 역할을 하는 경우, 이는 활성 성분용 비이클, 담체 또는 매질로서 작용하는 고체, 반고체 또는 액체 물질 (상기와 같음)일 수 있다. 따라서, 조성물은 정제, 환제 (pill), 분말, 마름모꼴 정제 (lozenge), 샤세이, 캬세이 (cachet), 엘릭시르, 현탁액, 에멀젼, 용액, 시럽, 에어로졸 (고체로서 또는 액체 매질 중에), 예컨대 10 중량% 이하의 활성 화합물을 함유하는 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 살균 주사용 용액, 및 살균 포장 분말의 형태일 수 있다.

적당한 부형제의 일부 예에는, 락토오스, 덱스트로오스, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 검, 칼슘 포스페이트, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 칼슘 실리케이트, 미결정성 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스, 살균수, 시럽 및 메틸 셀룰로오스가 포함된다. 제형에는 또한 하기가 포함될 수 있다: 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 미네랄 오일과 같은 윤활제; 습윤제; 유화제 및 현탁제; 메틸- 및 프로필히드록시-벤조에이트와 같은 보존제; 감미제 및 풍미제.

본 발명의 조성물은 당업계에 공지된 방법을 사용하여 환자에게 투여된 후, 활성 성분의 속방, 서방 또는 지연방출 (delayed release) 을 제공하도록 제형할 수 있다. 경구 투여용 방출 제어 약물전달 시스템에는 삼투압 펌프 시스템, 및 고분자 코팅된 저장소 또는 약물-고분자 매트릭스 제형을 함유하는 용해 시스템이 포함된다. 방출 제어 시스템의 예는 미국 특허 제 3,845,770 호; 4,326,525 호; 4,902,514 호; 및 5,616,345 호에 제공된다. 본 발명의 방법에서 사용되는 또다른 제형은 피부투과 전달 장치 ("팻치(patch)") 를 사용한다. 상기와 같은 피부투과 팻치는 본 발명의 화합물을 제어된 양으로 연속적 또는 비연속적 주입하기 위해 사용할 수 있다. 약학적 작용제의 전달을 위한 피부투과 팻치의 설계 및 용도는 당업계에 잘 알려져 있다. 예로서, 미국 특허 제 5,023,252 호, 4,992,445 호 및 5,001,139 호를 참조. 상기 팻치는 약학적 작용제의 연속적으로, 주기적으로 또는 필요시 전달하도록 설계할 수 있다.

조성물은 바람직하게는 단위 투여량 형태로 제형된다. 용어 "단위 투여량 형태" 는 인간 대상체 및 기타 포유동물을 위한 단위적 투여량으로 적당한, 물리적으로 분리된 단위를 가리키며, 각 단위는, 적당한 약학적 부형제 (예를 들면, 정제, 캡슐, 앰플) 와 함께, 원하는 치료적 효과를 생성하도록 계산된 소정량의 활성 물질을 함유한다. 화학식 I 의 화합물은 넓은 범위의 투여량에 대해 효과적이며, 일반적으로 약학적으로 유효한 양으로 투여된다. 바람직하게는, 경구 투여용으로는, 각 투

여량 단위는 화학식 I 의 화합물을 1 ㎎ 내지 2 g 으로 함유하며, 비경구 투여용으로는 바람직하게는 화학식 I 의 화합물을 0.1 내지 700 ㎎ 으로 함유한다. 그러나, 실제로 투여되는 화학식 I 의 화합물의 양은, 치료될 상태, 선택된 투여 경로, 실제 투여되는 화합물 및 그의 상대적 활성, 환자 개인의 연령, 체중 및 반응, 환자의 증상의 심각성 등을 포함한 관련 상황의 관점에서 의사가 결정해야 함을 이해해야 한다.

정제와 같은 고체 조성물의 제조에 있어서, 주요 활성 성분은 약학적 부형제와 혼합되어, 본 발명의 화합물의 균일한 혼합물을 함유하는 고체 예비제형 조성물을 형성한다. 이러한 예비제형 조성물이 균일하다고 하는 경우는, 활성 성분이 조성물 중에 고르게 분산되어, 조성물이 동일하게 효과적인, 정제, 환제 및 캡슐과 같은 단위 투여량 형태로 용이하게 분할될 수 있음을 의미한다.

본 발명의 정제 또는 환제는 연장된 작용의 장점을 나타내는 투여 형태를 제공하거나, 위장의 산성 조건으로부터 보호하도록 코팅되거나 다르게는 조제될 수 있다. 예를 들면, 정제 또는 환제는 내부 투여 성분 및 외부 투여 성분을 포함할 수 있는데, 후자는 전자를 감싸는 봉입물 형태이다. 상기 두 성분은, 위장에서의 붕괴에 저항하고 내부 성분이 온전한 상태로 십이지장으로 통과하도록 하거나, 방출이 지연되도록 하는 작용을 하는 장용 층 (enteric layer) 에 의해 분리될 수 있다. 다양한 물질이 상기와 같은 장용 층 또는 코팅으로 사용될 수 있으며, 상기 물질에는 다수의 중합체 산, 및 중합체 산과 쉘락, 세틸 알코올 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 물질과의 혼합물이 포함된다.

흡입 또는 취입용 조성물에는, 약학적으로 허용되는 수성 또는 유기 용매, 또는 이들의 혼합물 중의 용액 및 현탁액, 및 분말이 포함된다. 액체 또는 고체 조성물은 상술한 바와 같이 적당한 약학적으로 허용가능한 부형제를 함유할 수 있다. 바람직하게는 조성물은 국소적 또는 전신적 효과를 위해 경구 또는 비강 호흡기 경로로 투여된다. 바람직하게는 약학적으로 허용되는 용매 중의 조성물은 비활성 가스를 사용함으로써 분무될 수 있다. 분무된 용액은 분무 장치로부터 직접 흡입되거나, 분무 장치가 안면용 마스크 텐트 또는 간헐적 양성 압력 호흡기기에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액 또는 분말 조성물은, 적절한 방식으로 제형을 전달하는 장치로부터, 바람직하게는 경구 또는 비강으로 투여될 수 있다.

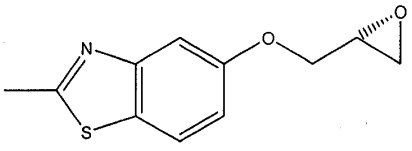
하기의 실시예는 본 발명의 바람직한 구현예를 나타내기 위해 포함된다. 당업자는, 하기의 실시예에 개시된 기술이 본 발명의 실시를 잘 수행하도록 본 발명자에 의해 발견된 기술을 나타내므로, 발명의 실시에 있어 바람직한 방식을 구성하는 것으로 인정될 수 있음을 유념해야 한다. 그러나, 당업자는 본 개시의 관점에서, 개시되는 구체적 구현예에서 다양한 이형이 이루어질 수 있고, 본 발명의 사상 및 범위로부터 벗어나지 않으면서 동일 또는 유사한 결과를 여전히 수득할 수 있다는 것을 유념해야 한다.

실시예

실시예 1

화학식 (3) 의 화합물의 제조

A. T 가 산소, X^2 가 2-메틸-벤조티아졸-5-일이며 Z^2 가 메틸렌인 화학식 (3) 의 화합물의 제조



화학식 (1) 의 화합물인 2-메틸벤조티아졸-5-올 (6.0 g, 36 mmol), 화학식 (2) 의 화합물인 (S)-(+)-에피클로로히드린 (20 ml, 182 mmol), 및 아세톤 (100 ml) 중의 포타슘 카르보네이트 (20 g, 144 mmol) 를 환류로 가열하고 밤새 교반하였다. 용액을 냉각하여 Celite 512 로 여과하였다. 여과물을 증발 (진공상태) 하여 오일을 생성했다. 상기 오일을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하고, 20% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하여, 5-[((2R)옥시란-2-일)메톡시]-2-메틸벤조티아졸을 백색 고체로 수득하였다 (6.2 g, 28 mmol).

B. T 가 산소, X^2 가 2-페닐-벤조티아졸-5-일이며 Z^2 가 메틸렌인 화학식 (3) 의 화합물의 제조

상기 1A 의 절차에 따라 유사하게, 그러나 2-메틸벤조티아졸-5-올을 2-페닐벤족사졸-5-올로 대체하여, 화합물 (3) 의 화합물 (식 중, X^2 는 2-페닐벤족사졸-5-일, T 는 산소이며, Z^2 은 메틸렌임), 즉, 5-[((2R)옥시란-2-일)메톡시]-2-페닐벤조티아졸을 제조하였다.

유사하게, 하기 화학식 (3) 의 화합물을 제조하였다:

2-메톡시-1-(옥시란-2-일메톡시)벤젠; 및

2-플루오로-1-(옥시란-2-일메톡시)벤젠.

C. T, X^2 및 Z^2 가 다양한 화학식 (3) 의 화합물의 제조

상기 1A 의 절차에 따라 유사하게, 그러나 임의로 2-메틸벤조티아졸-5-올을 화학식 (1) 의 다른 화합물로 대체하고, 임의로 (R)-(+)-에피클로로히드린을 화학식 (2) 의 적절하게 치환된 다른 화합물로 대체하여, 하기 화학식 (3) 의 화합물을 제조하였다:

2-메틸-5-(R)-(옥시란-2-일메톡시)벤조티아졸;

2-메틸-5-(RS)-(옥시란-2-일메톡시)벤조티아졸;

2-메톡시-1-(옥시란-2-일에톡시)벤젠;

2-클로로-1-(옥시란-2-일에톡시)벤젠;

2-메틸-5-(옥시란-2-일에톡시)벤조티아졸;

2-플루오로-1-(옥시란-2-일메톡시)벤젠;

4-메톡시-1-(옥시란-2-일메톡시)벤젠;

8-플루오로-1-(옥시란-2-일메톡시)나프탈렌;

1-플루오로-2-(옥시란-2-일메톡시)나프탈렌;

2-에틸-4-(옥시란-2-일 메톡시)티아졸;

4-메틸-2-(옥시란-2-일 메톡시)이미다졸;

2-메틸-5-(옥시란-2-일 메톡시)벤즈이미다졸; 및

2-페닐-5-(옥시란-2-일 메톡시)벤즈이미다졸.

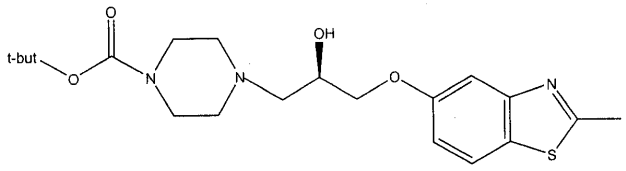
D. T, X^2 및 Z^2 가 다양한 화학식 (3) 의 화합물의 제조

상기 1A 의 절차에 따라 유사하게, 그러나 임의로 2-메틸벤조티아졸-5-올을 화학식 (1) 의 다른 화합물로 대체하고, 임의로 (S)-(+)-에피클로로히드린을 화학식 (2) 의 적절하게 치환된 다른 화합물로 대체하여, 화학식 (3) 의 다른 화합물을 제조하였다:

실시예 2

화학식 (5) 의 화합물의 제조

A. R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 및 R^8 이 수소, T 가 산소, X^2 가 2-메틸벤조티아졸-5-일 및 Z^2 가 메틸렌인 화학식 (5) 의 화합물의 제조



메틸렌 클로리드 (200 ml) 중의, 화학식 (3) 의 화합물인 5-[((2R)옥시란-2-일)메톡시]-2-메틸벤조티아졸 (6.2 g, 28 mmol) 및 화학식 (4) 의 화합물인 *tert*-부틸 1-피페라진카르복실레이트 (5.7 g, 31 mmol)에 이테르븀 (111) 트리플루오로메탄설포네이트 (1.73 g, 28 mmol) 를 첨가하였다. 수득된 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 상기 용매를 증발 (진공상태) 하여 반고체를 수득하여, 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하고, 5% 메탄올/메틸렌 클로리드로 용리하여, (2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)부탄-2-올, tert 부틸 피페라진카르복실레이트를 투명한 오일로 수득하였다 (9.5 g, 23 mmol).

B. R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 및 R^8 이 수소, T 가 산소, X^2 가 2-페닐벤족사졸-5-일이며, Z^2 가 메틸렌인 화학식 (5) 의 화합물의 제조

상기 2A 의 절차에 따라 유사하게, 그러나 2-메틸벤조티아졸-5-올을 2-페닐벤족사졸-5-올로 대체하여, X^2가 2-페닐벤족사졸-5-일, T 가 산소이며 Z^2 가 메틸렌인 화학식 (3) 의 화합물, 즉, 4-[2-히드록시-3-(2-페닐벤족사졸-5-일옥시)프로필]-피페라진-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르를 제조하였다.

유사하게, 하기 화학식 (3) 의 화합물을 제조하였다:

4-[2-히드록시-3-(2-메톡시페녹시)프로필]-피페라진-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르; 및

4-[2-히드록시-3-(2-플루오로페녹시)프로필]-피페라진-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르.

C. R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 R^8, T, X^2 및 Z^2 가 다양한 화학식 (5) 의 화합물의 제조

상기 2A 의 절차에 따라 유사하게, 그러나 2-메틸-5-(옥시란-2-일메톡시) 벤조티아졸을 화학식 (3) 의 다른 화합물로 임의 대체하고, *tert*-부틸 1-피페라진카르복실레이트를 화학식 (4) 의 다른 화합물로 임의 대체하여, 하기 화학식 (5) 의 화합물을 제조하였다:

4-[2-히드록시-4-(2-메톡시페녹시)부틸]-피페라진-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르;

4-[2-히드록시-4-(2-플루오로페녹시)부틸]-피페라진-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르;

4-[2-히드록시-4-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)부틸]-피페라진-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르.

4-[2-히드록시-3-(2-플루오로페녹시)프로필]-피페라진-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르;

4-[2-히드록시-3-(4-메톡시페녹시)프로필]-피페라진-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르;

4-[2-히드록시-3-(8-플루오로나프트-1-일옥시)프로필]-피페라진-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르;

4-[2-히드록시-3-(1-플루오로나프트-2-일옥시)프로필]-피페라진-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르;

4-[2-히드록시-3-(2-에틸티아졸-4-일옥시)프로필]-피페라진-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르;

4-[2-히드록시-3-(4-메틸이미다졸-4-일옥시)프로필]-피페라진-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르;

4-[2-히드록시-3-(2-메틸벤즈이미다졸-5-일옥시)프로필]-피페라진-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르; 및

4-[2-히드록시-3-(2-페닐벤즈이미다조-5-일옥시)프로필]-피페라진-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르.

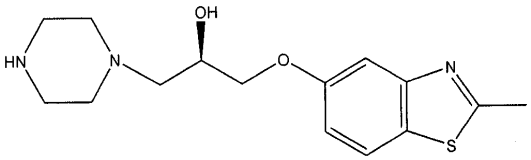
D. R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, T, X^2 및 Z^2 가 다양한 화학식 (5) 의 화합물의 제조

상기 2A 의 절차에 따라 유사하게, 그러나 2-메틸-5-(옥시란-2-일메톡시)벤조티아졸을 화학식 (3) 의 다른 화합물로 임의 대체하고, *tert*-부틸 1-피페라진카르복실레이트를 화학식 (4) 의 다른 화합물로 임의 대체하여, 화학식 (5) 의 다른 화합물을 제조하였다:

실시예 3

화학식 (6) 의 화합물의 제조

A. R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 및 R^8 이 수소, T 가 산소, X^2 가 2-메틸벤조티아졸-5-일이며 Z^2 가 메틸렌인 화학식 (6) 의 화합물의 제조



(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)부탄-2-올, tert 부틸 피페라진카르복실레이트, 화학식 (5) 의 화합물 (2.0 g, 4.9 mmol), 및 25% 트리플루오로아세트산/메틸렌 클로리드 (20 ml) 의 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 용매를 증발하여 (진공상태), 오일을 수득하였다. 오일을 아세톤 (20 mL) 으로 희석하여 고체의 포타슘 카르보네이트를 기포가 멈출 때까지 첨가하였다. 수득된 혼합물을 밤새 교반하였다. 용액은 Celite 512 로 여과하였고, 여과물을 증발하여 (진공상태), 오일을 수득하였다. 오일을 밤새 고진공 하에 두어, (2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-피페라지닐프로판-2-올을 투명한 점성 오일 (3.4 g, 6.3 mmol) 을 수득하였다.

B. R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 및 R^8 이 수소, T 가 산소, X^2 가 2-페닐벤족사졸-5-일이며 Z^2 가 메틸렌인 화학식 (6) 의 화합물의 제조

상기 3A 의 절차에 따라 유사하게, 그러나 (2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)부탄-2-올, tert 부틸 피페라진카르복실레이트를 4-[2-히드록시-3-(2-페닐벤족사졸-5-일옥시)프로필]-피페라진-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테로 대체하여, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 및 R^8 이 수소, X^2 가 2-페닐벤족사졸-5-일, T 가 산소, 및 Z^2 가 메틸렌인 화학식 (6) 의 화합물, 즉, 1-(2-페닐벤조티아졸-5-일옥시)-3-피페라진-1-일-프로판-2-올을 제조하였다.

유사하게, 하기 화학식 (6) 의 화합물을 제조하였다:

1-(2-메톡시페녹시)-3-피페라진-1-일-프로판-2-올; 및

1-(2-플루오로페녹시)-3-피페라진-1-일-프로판-2-올.

C. R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, T, X^2 및 Z^2 가 다양한 화학식 (6) 의 화합물의 제조

상기 3A 의 절차에 따라 유사하게, 그러나 (2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)부탄-2-올, tert 부틸 피페라진카르복실레이트를 화학식 (5) 의 다른 화합물과 대체하여, 하기 화학식 (6) 의 화합물을 제조하였다:

1-(2-메톡시페녹시)-4-피페라진-1-일-부탄-3-올;

1-(2-클로로페녹시)-4-피페라진-1-일-부탄-3-올;

1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-4-피페라진-1-일-부탄-3-올;

1-(2-플루오로페녹시)-3-피페라진-1-일-프로판-2-올;

1-(4-메톡시페녹시)-3-피페라진-1-일-프로판-2-올;

1-(8-플루오로나프트-1-일옥시)-3-피페라진-1-일-프로판-2-올;

1-(1-플루오로나프트-2-일옥시)-3-피페라진-1-일-프로판-2-올;

1-(2-에틸티아졸-4-일옥시)-3-피페라진-1-일-프로판-2-올;

1-(4-메틸이미다졸-4-일옥시)-3-피페라진-1-일-프로판-2-올;

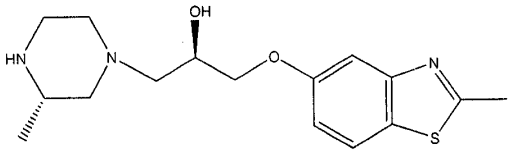
1-(2-메틸벤즈이미다조l-5-일옥시)-3-피페라진-1-일-프로판-2-올; 및

1-(2-페닐벤즈이미다조l-5-일옥시)-3-피페라진-1-일-프로판-2-올.

D. R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, T, X^2 및 Z^2 가 다양한 화학식 (6) 의 화합물의 제조

상기 3A 의 절차에 따라 유사하게, 그러나 4-[2-히드록시-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로필]피페라진-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르를 화학식 (5) 의 다른 화합물과 대체하여, 화학식 (6) 의 다른 화합물을 제조하였다.

E. R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7 이 수소, R^8 이 (R)-메틸, T 가 산소, X^2 가 2-메틸벤조티아졸-5-일이며 Z^2 가 메틸렌인 화학식 (6) 의 화합물의 제조

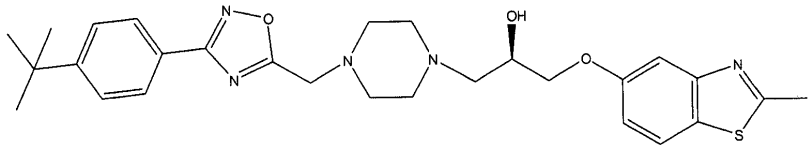


에탄올 (10mL) 중의 (2R)-메틸피페라진 (1.0g, 10.0 mmol) 을 에탄올 (10mL) 중의 5-[((2S)옥시란-2-일)메톡시]-2-메틸벤조티아졸 (2.20g, 10.0mmol) 에 첨가하였다. 수득된 혼합물을 5 시간 동안 질소 대기 하에서 80℃ 에서 교반하였다. 상기를 냉각하고 농축하고 크로마토그래피 (1:9 MeOH:CH_2Cl_2) 에 의해 정제하여, (2R)-3-((3S)-3-메틸피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올 (2.28g, M+ 1 = 322.25) 을 수득하고, 이어서, 1,4-디옥산 (4mL, 8.0 mmol) 중에서 4 N HCl 에 처리하고, 진공 중 증발하여, 히드로클로리드를 담황색 고체로 수득하였다.

실시예 4

화학식 I 의 화합물의 제조

A. R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 및 R^8 이 수소, T 가 산소, X^1 이 4-t-부틸페닐, X^2 이 2-메틸벤조티아졸-5-일, Y 가 1,2,4-옥사디아졸이고 Z^1 및 Z^2 가 메틸렌인 화학식 I 의 화합물의 제조



10% 트리메틸아민/에탄올 중의 화학식 (6) 의 화합물인 (2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-피페라지닐프로판-2-올 (75 mg, 0.14 mmol) 및 3-(4-*tert*-부틸페닐)-5-클로로메틸-1,2,4-옥사디아졸 (40 mg, 0.16mmol) 의 용액을 73℃ 로 가열하고 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에서 증발하고, 수득된 잔류물을 분취 박층 크로마토그래피 (PTLC) (3% 메탄올/메틸렌 클로리드) 에 의해 크로마토그래피하였다. 수득된 오일을 메틸렌 클로리드로 희석하여 고진공 상태에 밤새 두어, (2R)-3-[4-({3-[4-(tert-부틸)페닐](1,2,4-옥사디아졸-5-일)} 메틸)피페라지닐]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올을 백색 고체로 수득하였다.

B. R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 및 R^8 이 수소, T 가 산소, X^1 가 4-t-부틸페닐, X^2 가 2-페닐벤족사졸-5-일, Y 가 1,2,4-옥사디아졸이고, Z^1 및 Z^2 가 메틸렌인 화학식 I 의 화합물의 제조

상기 4A 의 절차에 따라 유사하게, 그러나 (2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-피페라지닐프로판-2-올을 화학식 (2R)-1-(2-페닐벤족사졸-5-일옥시)-3-피페라진-1-일-프로판-2-올로 대체하여, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 및 R^8 이 수소, X^1 가 4-t-부틸페닐, X^2 가 2-페닐벤족사졸-5-일, Y 가 1,2,4-옥사디아졸, T 가 산소이고, Z^1 및 Z^2 가 모두 메틸렌인 화학식 I 의 화합물, 즉, 3-{4-[3-(4-t-부틸페닐)-[1,2,4]-옥사디아졸-5-일메틸]-피페라진-1-일}-1-(2-페닐벤족사졸-5-일옥시)-프로판-2-올을 제조하였다.

C. R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, T, X^1, X^2, Z^1 및 Z^2 가 다양한 화학식 I 의 화합물의 제조

상기 4A 의 절차에 따라 유사하게, 그러나 (2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-피페라지닐프로판-2-올을 화학식 (6) 의 다른 화합물로 임의 대체하고, 3-(4-*tert*-부틸페닐)-5-클로로메틸-1,2,4-옥사디아졸를 화학식 (7)의 다른 화합물로 임의 대체하여, 하기 화학식 I 의 화합물을 제조하였다:

(2R)-3-{4-[3-(2-페닐벤즈이미다조l-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸]-피페라진-1-일}-1-(2-메틸벤조티아조-5-일옥시)-프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[3-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일)-[1,2,4]-옥사디아졸-5-일메틸]-피페라진-1-일}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[3-(4-클로로페닐))-[1,2,4]-옥사디아졸-5-일메틸]-피페라진-1-일}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[3-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일)-[1,2,4]-옥사디아졸-5-일메틸]-피페라진-1-일}-1-(2-메톡시페녹시)-프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[3-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일)-[1,2,4]-옥사디아졸-5-일메틸]-피페라진-1-일}-1-(2-플루오로페녹시)-프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[3-(4-클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}피페라지닐)-1-(2-페닐벤족사졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[3-(2-에틸페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}피페라지닐)-1-(2-페닐벤족사졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[3-(4-t-부틸페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올; 및

(2R)-3-{(2S)-2-메틸-4-[(3-(2-티에닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일))메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올.

D. R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, T, X^1, X^2, Z^1 및 Z^2 가 다양한 화학식 I 의 화합물의 제조

상기 4A 의 절차에 따라 유사하게, 그러나 (2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-피페라지닐프로판-2-올을 화학식 (6) 의 다른 화합물로 임의 대체하고, 3-(4-*tert*-부틸페닐)-5-클로로메틸-1,2,4-옥사디아졸를 화학식 (7)의 다른 화합물로 임의 대체하여, 하기 화학식 I 의 화합물을 제조하였다.

(2R)-3-[(2S)-2-메틸-4-({2-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,3-옥사졸-5-일)}메틸)피페라지닐]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{(3S)-3-메틸-4-[(3-메틸-5-페닐이속사졸-4-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{(2S)-2-메틸-4-[(3-메틸-5-페닐이속사졸-4-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[(3-메틸-5-페닐이속사졸-4-일)메틸]피페라지닐}1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-프로판-2-올;

(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-{4-[5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]피페라지닐}프로판-2-올;

1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-{4-[(1-페닐피롤-3-일)메틸]피페라지닐}프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[2-(2,5-디메틸피롤릴)에틸]피페라지닐}-13-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-{4-[(2-페닐(1,2,3-트리아졸-4-일))메틸]피페라지닐}프로판-2-올;

(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-{4-[(5-메틸-2-페닐(1,2,3-트리아졸-4-일))메틸]피페라지닐}프로판-2-올;

(2R)-1-[2-(4-클로로페닐)벤족사졸-5-일옥시]-3-{4-[(5-메틸-2-페닐(1,2,3-트리아졸-4-일))메틸]피페라지닐}프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[(5-메틸-2-페닐(1,2,3-트리아졸-4-일))메틸]피페라지닐}-1-(2-페닐벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

3-[4-(2-메틸-1,3-티아졸-4-일메틸)-피페라진-1-일]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[2-(4-트리플루오로메틸페닐)-1,3-티아졸-4-일메틸)-피페라진-1-일]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-프로판-2-올;

3-[4-(2-메틸-1,3-티아졸-4-일메틸)-피페라진-1-일]-1-(2-페닐벤족사졸-5-일옥시)-프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[2-(4-트리플루오로메틸페닐)-1,3-티아졸-4-일메틸)-피페라진-1-일]-1-(2-페닐벤족사졸-5-일옥시)-프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[(2-메틸(1,3-티아졸-4-일))메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[(2-트리플루오로메틸(1,3-티아졸-5-일))메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-[4-({5-메틸-2-[4-메틸-2-(트리플루오로메틸)페닐](1,3-티아졸-5-일)}메틸)피페라지닐]프로판-2-올;

(2R)-3-[(3S)-3-메틸-4-({5-메틸-2-[4-메틸-2-(4-트리플루오로메틸)페닐](1,3-티아졸-5-일)}메틸)피페라지닐]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-((2S)-2-메틸-4-{[4-메틸-2-(4-트리플루오로메틸페닐)(1,3-티아졸-5-일)]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(4-{[2-(4-클로로페닐)(1,3-티아졸-4-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-((3S)-4-{[2-(4-클로로페닐)(1,3-티아졸-4-일)]메틸}-3-메틸피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-{4-[(2-페닐(1,3-티아졸-4-일))메틸]피페라지닐}프로판-2-올;

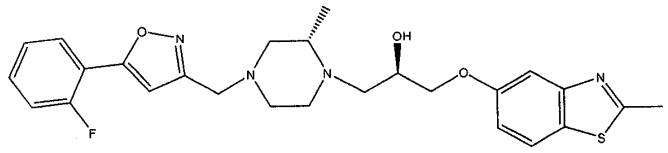
(2R)-1-{(3S)-3-메틸-4-[(2-페닐(1,3-티아졸-4-일))메틸]피페라지닐}-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올; 및

(2R)-1-[(3S)-3-메틸-4-({2-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,3-티아졸-4-일)}메틸)피페라지닐]-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올.

실시예 5

화학식 I 의 화합물의 대안적인 제조

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7 이 수소, R^8 이 (R)-메틸, T 가 산소, X^1-Y- 가 5-(2-플루오로페닐이속사졸-3-일, X^2 가 2-메틸벤조티아졸-5-일이고, Z^1 및 Z^2 가 메틸렌인 화학식 I 의 화합물의 제조



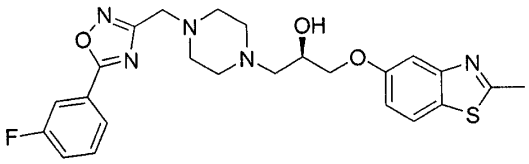
A. 에탄올 (5 mL) 중의 교반된 (2R)-메틸피페라진 (40 mg, 0.40 mmol) 용액에 3-클로로메틸-5-(2-플루오로페닐)이속사졸 (42mg, 0.20 mmol) 및 트리에틸아민 (60 μL, 0.43 mmol)을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 80℃ 에서 8시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기를 냉각하고, 농축하고 분취 크로마토그래피 (1:9 메탄올:메틸렌 클로리드) 에 의해 정제하여, 3-[((3S)-3-메틸피페라지닐)메틸]-5-(2-플루오로페닐)이속사졸 (M+ 1 = 276.14) 을 수득하였다.

B. *tert*-아밀 알콜 (5mL) 중의 3-[((3S)-3-메틸피페라지닐)메틸]-5-(2-플루오로페닐)이속사졸 (28 mg, 0.10 mmol)의 용액에 5-[((2S)옥시란-2-일)메톡시]-2-메틸벤조티아졸 (22mg, 0.10 mmol) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1일 동안 95℃ 에서 교반하였다. 이어서, 상기를 냉각하고, 농축하고 분취 크로마토그래피 (1:19 메탄올:메틸렌 클로리드) 에 의해 정제하여, (2R)-3-((2S)-4-{[5-(2-플루오로페닐)이속사졸-3-일]메틸}-2-메틸피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올 (M+ 1 = 497.27) 을 수득하였다.

실시예 6

화학식 I 의 화합물의 대안적인 제조

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 및 R^8 가 수소, T 가 산소, X^1 가 3-플루오로페닐, X^2 가 2-메틸벤조티아졸-5-일, Y 가 1,2,4-옥사디아졸-5-일이고, Z^1 및 Z^2 가 메틸렌인 화학식 I 의 화합물의 제조



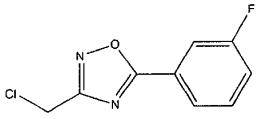
A. 2-클로로아세트아미드옥심의 제조:

수중 (250 mL) 의 히드록실아민 (85 g, 1.22 mol) 을 소듐 카르보네이트 (60 g, 0.58 mol) 로 처리하고, 용액을 0℃ 로 냉각하였다. 클로로아세토니트릴 (100 g, 1.32 mol) 을 2시간에 걸쳐 첨가하고, 반응을 추가적인 2시간 동안 진행하였다. 결과적으로 수득된 슬러리를 여과하고, 최소의 차가운 H_2O 로 세척하고 건조하여, 2-클로로아세트아미드옥심을 수득하였다.

B. 3-(클로로메틸)-5-(3-플루오로페닐)-1,2,4-옥사디아졸의 제조:

N_2 하, 0℃ 에서 톨루엔 (5 mL) 중의 2-클로로아세트아미드옥심 (1 g, 9.2 mmol) 을 톨루엔 (5 mL) 중의 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.2 mL, 18.4 mmol) 으로 처리하였다. 5 분 후, 톨루엔 (5 mL) 중의 3-플루오로벤조일 클로리드 (1.49 g, 9.39 mmol) 를 20 분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 상기 반응이 밤새 실온이되도록 하였다. 반응을 수성 소듐 비카르보네이트 (~100 mL) 로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL) 로 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고 여과하고, 진공 하에서 용매를 제거하여 미정제 중간체를 수득하고, 이를 다음 단계에서 정제 없이 사용하였다.

이전 단계로부터의 중간체를 톨루엔 (10 mL) 에 용해하고, 60시간 동안 110℃ 에서 J-Kem™ 블럭 상에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 플래쉬 크로마토그래피 (98:2 내지 90:10 헥산-EtOAc) 하여, 화학식 (11) 의 화합물인 3-(클로로메틸)-5-(3-플루오로페닐)-1,2,4-옥사디아졸을 수득하였다.



3-(클로로메틸)-5-(3-플루오로페닐)-1,2,4-옥사디아졸

C. 화학식 I 의 화합물의 제조:

3-(클로로메틸)-5-(3-플루오로페닐)-1,2,4-옥사디아졸 (242 mg, 1.02 mmol) 및 EtOH (8 mL) 중의 화학식 (6) 의 화합물, (2S)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-피페라진-1-일-프로판-2-올 (309 mg, 1.0 mmol) 을 Et_3N (0.5 mL, 3.57 mmol) 로 처리하고, 48시간 동안 J-Kem™ 블럭 상에서 90℃ 에서 환류하였다. 반응물을 농축하고 산물을 플래쉬 크로마토그래피 (90:10 EtOAc-MeOH) 로 정제하여, 화학식 I 의 화합물, 3-(4-{[5-(3-플루오로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올을 수득하였다.

D. R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, T, X^1, X^2, Z^1 및 Z^2 가 다양한 화학식 I 의 화합물의 제조

상기 실시예 6A 의 절차에 따라 유사하게, 그러나 (2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-피페라진-1-일-프로판-2-올을 화학식 (6) 의 다른 화합물로 임의 대체하고, 3-플루오로벤조일 클로리드를 화학식 (10) 의 다른 화합물로 임의 대체하여, 하기 화학식 I 의 화합물을 제조하였다:

(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-[4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐] (1,2,4-옥사디아졸-3-일)}메틸)피페라지닐]프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[5-(4-t-부틸페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸]-피페라진-1-일}-1-(2-메틸벤조티아조-5-일옥시)-프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[5-(4-t-부틸페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸]-피페라진-1-일}-1-(2-메톡시페녹시)-부탄-3-올;

(2R)-3-{4-[5-(4-t-부틸페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸]-피페라진-1-일}-1-(2-클로로페녹시)-부탄-3-올;

(2R)-3-{4-[5-(4-t-부틸페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸]-피페라진-1-일}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-4-피페라진-1-일-부탄-3-올;

(2R)-3-{4-[5-(4-t-부틸페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸]-피페라진-1-일}-1-(2-플루오로페녹시)-3-피페라진-1-일-프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[5-(4-t-부틸페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸]-피페라진-1-일}-1-(2-플루오로페녹시)-프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[5-(3-트리플루오로메틸페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸]-피페라진-1-일}-1-(4-메톡시페녹시)-프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[5-(4-t-부틸페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸]-피페라진-1-일}-1-(8-플루오로나프트-1-일옥시)-프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[5-(4-클로로페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸]-피페라진-1-일}-1-(1-플루오로나프트-2-일옥시)-프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[5-(2-메톡시페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸]-피페라진-1-일}-1-(2-에틸티아졸-4-일옥시)-프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[5-(4-메틸이미다졸-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸]-피페라진-1-일}-1-(2-메틸벤조티아조-5-일옥시)-프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[5-(2-메틸벤즈이미다조l-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸]-피페라진-1-일}-1-(2-메틸벤조티아조-5-일옥시)-프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[5-(2-메톡시페닐))-[1,2,4]-옥사디아졸-3-일메틸]-피페라진-1-일}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[5-(4-메톡시페닐))-[1,2,4]-옥사디아졸-3-일메틸]-피페라진-1-일}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[5-(3-트리플루오로메틸페닐))-[1,2,4]-옥사디아졸-3-일메틸]-피페라진-1-일}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[5-(4-트리플루오로메틸페닐))-[1,2,4]-옥사디아졸-3-일메틸]-피페라진-1-일}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[2-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)-[1,2,4]-옥사디아졸-3-일메틸]-피페라진-1-일}-1-(2-페닐벤족사졸-5-일옥시)-프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[5-(2-메톡시페닐))-[1,2,4]-옥사디아졸-3-일메틸]-피페라진-1-일}-1-(2-페닐벤족사졸-5-일옥시)-프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[5-(4-메톡시페닐))-[1,2,4]-옥사디아졸-3-일메틸]-피페라진-1-일}-1-(2-페닐벤족사졸-5-일옥시)-프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[5-(3-트리플루오로메틸페닐)-[1,2,4]-옥사디아졸-3-일메틸]-피페라진-1-일}-1-(2-페닐벤족사졸-5-일옥시)-프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[5-(4-트리플루오로메틸페닐)-[1,2,4]-옥사디아졸-3-일메틸]-피페라진-1-일}-1-(2-페닐벤족사졸-5-일옥시)-프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[5-(4-클로로페닐)-[1,2,4]-옥사디아졸-3-일메틸]-피페라진-1-일}-1-(2-페닐벤족사졸-5-일옥시)-프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[5-(2-메톡시페닐)-[1,2,4]-옥사디아졸-3-일메틸]-피페라진-1-일}-1-(2-메톡시페녹시)-프로판-2-올;

(2R)-1-{4-[5-(5-메톡시페닐)-[1,2,4]-옥사디아졸-3-일메틸]-피페라진-1-일}-3-(2-메톡시페녹시)-프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[5-(3-트리플루오로메틸페닐)-[1,2,4]-옥사디아졸-3-일메틸]-피페라진-1-일}-1-(2-메톡시페녹시)-프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[5-(2-메톡시페닐)-[1,2,4]-옥사디아졸-3-일메틸]-피페라진-1-일}-1-(2-플루오로페녹시)-프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[5-(5-메톡시페닐)-[1,2,4]-옥사디아졸-3-일메틸]-피페라진-1-일}-1-(2-플루오로페녹시)-프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[5-(3-트리플루오로메틸페닐)-[1,2,4]-옥사디아졸-3-일메틸]-피페라진-1-일}-1-(2-플루오로페녹시)-프로판-2-올;

(2R)-1-(2-플루오로페녹시)-3-(4-{[5-(4-메톡시페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸}피페라지닐)프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸}피페라지닐)-1-(2-플루오로페녹시)프로판-2-올;

(2R)-1-(2-플루오로페녹시)-3-(4-{[5-(2-트리플루오로메틸페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸}피페라지닐)프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸}-피페라지닐)-1-(2-페닐벤족사졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[(5-시클로헥실(1,2,4-옥사디아졸-3-일))메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

에틸 3-{4-[5-({4-[(2S)-2-히드록시-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로필]피페라지닐}메틸)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]페녹시}-3-메틸부타노에이트;

(2R)-2-{4-[5-({4-[(2S)-2-히드록시-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로필]피페라지닐}-메틸)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]페녹시}-2-메틸프로판산;

(2R)-2-{4-[5-({4-[(2S)-2-히드록시-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로필]피페라지닐}-메틸)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]페닐}-2-메틸프로판산;

(2R)-3-[2,2-디메틸-4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,2,4-옥사디아졸-3-일)}메틸)피페라지닐]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

3-((3S)-4-{[5-(tert-부틸)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸}-3-메틸피페라지닐)-(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[5-(tert-부틸)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-[(2S)-2-메틸-4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,2,4-옥사디아졸-3-일)}메틸)피페라지닐]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-[4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,2,4-옥사디아졸-3-일)}메틸)피페라지닐]프로판-2-올;

(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-[4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐] (1,2,4-옥사디아졸-3-일)}메틸)피페라지닐]프로판-2-올;

(2R)-3-(2-플루오로페녹시)-1-[4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,2,4-옥사디아졸-3-일)}메틸)피페라지닐]프로판-2-올;

3-(2-메톡시페녹시)-1-[4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,2,4-옥사디아졸-3-일)}메틸)피페라지닐]프로판-2-올;

(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-{4-[(5-페닐(1,2,4-옥사디아졸-3-일))메틸]피페라지닐}프로판-2-올;

(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-{4-[(5-나프틸(1,2,4-옥사디아졸-3-일))메틸]피페라지닐}프로판-2-올;

(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-{4-[(5-페닐(1,2,4-옥사디아졸-3-일))메틸]피페라지닐}프로판-2-올;

(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-(4-{[5-(3-메틸페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸}피페라지닐)프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[5-(3-클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-6-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[(5-시클로펜틸(1,2,4-옥사디아졸-3-일))메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-6-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[5-(3-플루오로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-6-일옥시)프로판-2-올;

3-(4-{[5-(4-시아노페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

3-(4-{[5-(3-시아노페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-[4-({5-[4-(트리플루오로메톡시)페닐](1,2,4-옥사디아졸-3-일)}메틸)피페라지닐]프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[5-(4-클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-(4-{[5-(4-메틸페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸}피페라지닐)프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[5-(4-플루오로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-6-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[5-(3,4-디클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-6-일옥시)프로판-2-올;

에틸 2-{4-[5-({4-[(2S)-2-히드록시-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시))프로필]피페라지닐}메틸)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]페녹시}-2-메틸프로파노에이트;

에틸 2-{4-[5-({4-[(2S)-2-히드록시-3-(2-메틸(5,6-디히드로벤조티아졸-5-일옥시))프로필]피페라지닐}메틸)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]페녹시}-2-메틸프로파노에이트;

2-{4-[5-({4-[(2S)-2-히드록시-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로필]피페라지닐}메틸)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]페녹시}-2-메틸프로판산;

1-[(2R)-2-히드록시-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로필]-4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,2,4-옥사디아졸-3-일)}메틸)피페라진-2-카르복사미드;

(2R)-1-[2-(2-클로로페닐)벤족사졸-5-일옥시]-3-[4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,2,4-옥사디아졸-3-일)}메틸)피페라지닐]프로판-2-올;

(2R)-1-(2-에틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-[4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,2,4-옥사디아졸-3-일)}메틸)피페라지닐]프로판-2-올;

(2R)-1-(2-프로필벤조티아졸-5-일옥시)-3-[4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐] (1,2,4-옥사디아졸-3-일)}메틸)피페라지닐]프로판-2-올;

(2R)-3-[4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,2,4-옥사디아졸-3-일)}메틸)피페라지닐]-1-{2-[2-(트리플루오로메틸)페닐]벤족사졸-5-일옥시}프로판-2-올;

(2R)-3-[(2S)-2-메틸-4-({5-[4-페닐페닐](1,2,4-옥사디아졸-3-일)}메틸)피페라지닐]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-[(2S)-2-메틸-4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,2,4-옥사디아졸-3-일)}메틸)피페라지닐]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-[(2S)-2-메틸-4-({5-[3-(트리플루오로메틸)페닐](1,2,4-옥사디아졸-3-일)}메틸)피페라지닐]-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-((3S)-4-{[5-(2,4-디클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸}-3-메틸피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-[4-({5-[3-(트리플루오로메틸)페닐] (1,2,4-옥사디아졸-3-일)}메틸)피페라지닐]프로판-2-올;

(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-(4-{[5-(2-메틸페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸}피페라지닐)프로판-2-올;

(2R)-1-(4-{[5-(2-클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(4-{[5-(2-플루오로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-[(3S)-3-메틸-4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,2,4-옥사디아졸-3-일)}메틸)피페라지닐]-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2S)-3-[(2S)-2-메틸-4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,2,4-옥사디아졸-3-일)}메틸)피페라지닐]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

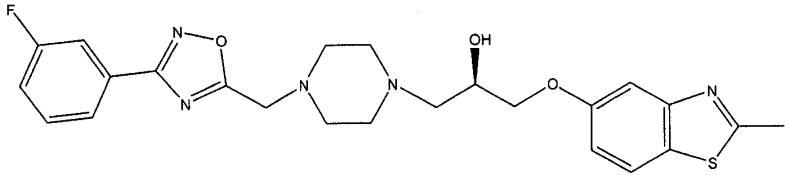
(2R)-3-[4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,2,4-옥사디아졸-3-일)}메틸)피페라지닐]-1-{2-[3-(트리플루오로메틸)페닐]벤족사졸-5-일옥시}프로판-2-올; 및

(2R)-1-[2-(2-페닐(1,3-옥사졸-4-일))에톡시]-3-[4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐] (1,2,4-옥사디아졸-3-일)}메틸)피페라지닐]프로판-2-올.

실시예 7

화학식 I 의 화합물의 대안적인 제조

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 및 R^8 가 수소, T 가 산소, X^1 가 3-플루오로페닐, X^2 가 2-메틸벤조티아졸-5-일, Y 가 1,2,4-옥사디아졸-5-일이고, Z^1 및 Z^2 가 메틸렌인 화학식 I 의 화합물의 제조



A. 에탄올 (30 mL) 중의, 3-플루오로벤조니트릴 (3.2 mL, 30 mmol) 및 히드록실아민 히드로클로리드 (4.6 g, 65.8 mmol) 를 트리에틸아민 (9.6 mL, 69 mmol) 으로 처리하였다. 상기 용액을 실온으로 승온하게 하여, 밤새 80℃ 로 J-Kem^{TM} 블럭 상에서 교반하였다. 냉각 후, 에틸 아세테이트 (40 mL) 를 첨가하고, 침전물을 여과 하고, 에틸 아세테이트 (~100 mL) 로 세척하였다. 여과물을 염수로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$) 하고, 여과하여 농축하였다. 화학식 (9) 의 미정제 산물 (3-플루오로페닐)(히드록시이미노)메틸아민 (4.96 g, 107%) 을 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

B. 디클로로에탄 (45 mL) 중의 (3-플루오로페닐)(히드록시이미노) 메틸아민 (4.96 g, 32.2 mmol) 을 -20℃ 로 냉각시키고 디이소프로필에틸아민 (22.5 mL, 130 mmol) 을 적가하였다. 상기 용액을 -20℃ 에서 10 분간 교반한 후, 클로로아세틸클로리드 (11.25 mL, 141 mmol) 를 약 5 분에 걸쳐 적가하였다. 진흑색 용액을 실온으로 승온시킨 후, 밤새 85℃ 로 J-Kem^{TM}블럭 상에서 교반하였다. 냉각 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (~200 mL) 으로 희석하고, 물 (x2) 및 염수로 세척하여 건조 ($MgSO_4$) 하고, 여과하여 흑색 오일로 농축하였다. 오일을 9:1 헥산/에틸 아세테이트에 용해하고 SiO_2 의 플러그 (plug) 로 여과하였다. 플러그를 먼저 9:1 헥산/에틸 아세테이트 로 세척한 후, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 혼합된 여과물을 농축하고, 화학식 (11) 의 화합물인, 산물 5-(클로로메틸)-3-(3-플루오로페닐)-1,2,4-옥사디아졸을 다음 단계에 추가적인 정제 없이 사용하였다.

C. EtOH (20 mL, 무수물) 중의 5-(클로로메틸)-3-(3-플루오로페닐)-1,2,4-옥사디아졸 (300 mg, 1.41 mmol)및 화학식 (6) 의 화합물, (2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-피페라진-1-일-프로판-2-올 (291 mg, 0.94 mmol) 에 디이소프로필에틸아민 (0.329 m, 1.89 mmol) 을 첨가하고, 반응을 밤새 90℃ 에서 J-Kem^{TM} 블럭 상에서 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 용액을 오일로 농축하고, Redi Sep 컬럼 (10 g) 을 사용하여, Isco^{TM}Combi Flash Si 10X 상에서 정제하고, 에틸 아세테이트에 이어서 4:1 에틸아세테이트/메탄올 기울기로 용리하여, 화학식 I 의 화합물인 (2R)-3-(4-{[3-(3-플루오로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올을 수득하였다.

D. R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, T, X^1, X^2, Z^1 및 Z^2 가 다양한 화학식 I 의 화합물의 제조

상기 실시예 6 의 절차에 따라 유사하게, 그러나 (2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-피페라진-1-일-프로판-2-올을 화학식 (6) 의 다른 화합물로 임의 대체하고, 3-플루오로벤조니트릴을 다른 니트릴로 임의 대체 하여, 하기 화학식 I 의 화합물을 제조하였다:

(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-[4-({3-[4-(트리플루오로메틸)페닐] (1,2,4-옥사디아졸-5-일)}메틸)피페라지닐]프로판-2-올;

(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-[4-({3-[4-(트리플루오로메틸)페닐] (1,2,4-옥사디아졸-5-일)}메틸)피페라지닐]프로판-2-올;

(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-(4-{[3-(4-메틸페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}피페라지닐)프로판-2-올;

(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-(4-{[3-(3-페닐페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}피페라지닐)프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[3-(3-플루오로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-[4-({3-[2-(트리플루오로메틸)페닐] (1,2,4-옥사디아졸-5-일)}메틸)피페라지닐]프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[(3-시클로헥실(1,2,4-옥사디아졸-5-일))메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(4-{[3-(3,4-디클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-[4-({3-[4-(트리플루오로메톡시)페닐] (1,2,4-옥사디아졸-5-일)}메틸)피페라지닐]프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[3-(4-플루오로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-[4-({3-[4-(tert-부틸)페닐](1,2,4-옥사디아졸-5-일)}메틸)피페라지닐]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-[4-({3-[4-(메틸에틸)페닐](1,2,4-옥사디아졸-5-일)}메틸)피페라지닐]프로판-2-올;

(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-(4-{[3-(4-페닐페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일]메틸}피페라지닐)프로판-2-올;

3-(4-{[3-(4-시아노페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-(4-{[3-(3-메틸페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}피페라지닐)프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[3-(3-클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[(3-시클로펜틸(1,2,4-옥사디아졸-5-일))메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-{4-[(3-나프틸(1,2,4-옥사디아졸-5-일))메틸]피페라지닐}프로판-2-올;

(2R)-3-[4-({3-[3-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐](1,2,4-옥사디아졸-5-일)}메틸)피페라지닐]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

3-(4-{[3-(4-설폰아미도페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

3-(4-{[3-(3-시아노페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

3-(4-{[3-(4-(메틸 2,2-디메틸아세테이트)페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-13-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-31-{4-[(3-(2-티에닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일))메틸]피페라지닐}프로판-2-올;

(2R)-3-{(2S)-2-메틸-4-[(3-(2-티에닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일))메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(4-{[3-(2,4-디클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-((2S)-4-{[3-(2,4-디클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}-2-메틸피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(4-{[3-(2-클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(4-{[3-(2-플루오로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-(4-{[3-(2-메틸페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}피페라지닐)프로판-2-올;

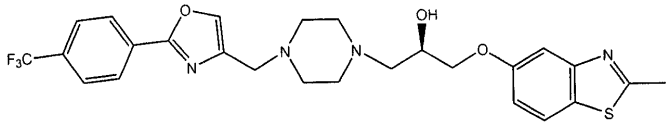
(2R)-1-[2-(4-클로로페닐)벤족사졸-5-일옥시]-3-{4-[(3-(2-티에닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일))메틸]피페라지닐}프로판-2-올; 및

(2R)-1-(2-페닐벤조티아졸-5-일옥시)-3-{4-[(3-(2-티에닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일))메틸]피페라지닐}프로판-2-올.

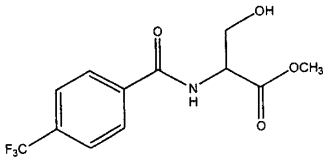
실시예 8

화학식 I 의 화합물의 제조

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 및 R^8 이 수소, T 가 산소, X^1 가 4-트리플루오로메틸페닐, X^2 가 2-메틸벤조티아졸-5-일, Y 가 1,3-옥사졸-4-일이고, Z^1 및 Z^2 가 메틸렌인 화학식 I 의 화합물의 제조

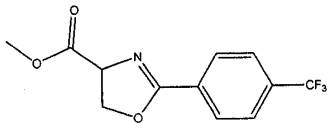


A. 화학식 (13) 의 화합물의 제조



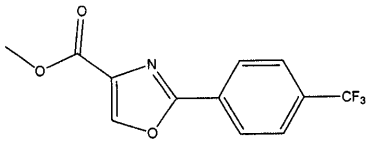
메틸 2-아미노-3-히드록시프로파노에이트 히드로클로리드 (L-세린 메틸 에스테르 히드로클로리드, 1.71g, 11 mmol) 를 0℃ 에서 디클로로메탄 (20 mL) 중에 교반하고, 트리에틸아민 (2.79 ml, 20 mmol) 을 첨가한 후, 4-트리플루오로메틸 벤조일 클로리드 클로리드 (1.486 ml, 11 mmol) 를 적가하였다. 혼합물을 0℃ 에서 30 분 동안 교반한 후, 디클로로메탄 및 물 사이에서 분할하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하여, 여과하였다. 용매를 감압 하에서 여과물로부터 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 화학식 (13) 의 화합물인, 메틸 3-히드록시-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]카르보닐아미노}프로파노에이트를 수득하였다.

B. 화학식 (14) 의 화합물의 제조



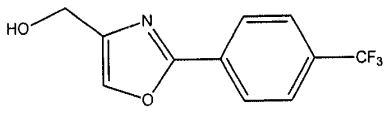
테트라히드로푸란 (30ml) 중의 메틸 3-히드록시-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]-카르보닐아미노}프로파노에이트 (2.57g, 8.83mmol) 의 용액에 트리페닐포스파인 (2.55g, 9.71mmol) 을 첨가하였다. 상기 혼합물을 0℃ 로 냉각하고, 디이소프로필아조디카르복실레이트 (1.91ml, 9.71mmol) 를 서서히 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 2일 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 여과물로부터 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 화학식 (14) 의 화합물인, 메틸 2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-옥사졸린-4-카르복실레이트를 수득하였다.

C. 화학식 (15) 의 화합물의 제조



메틸 2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-옥사졸린-4-카르복실레이트 (1.33g, 4.87 mmol) 를 톨루엔 (60ml) 중, 55℃ 에서 모든 출발 물질이 용해될 때까지 교반하였다. 이어서, 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논 (5.53g, 24.365 mmol) 을 분할하여 첨가하고, 수득된 용액을 36 시간 동안 75℃ 에서 교반하였다. 용매를 감압 하에서 증발하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 화학식 (15) 의 화합물인 메틸 2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-옥사졸-4-카르복실레이트를 수득하였다.

D. 화학식 (16) 의 화합물



테트라히드로푸란 (20 mL) 중의 메틸 2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-옥사졸-4-카르복실레이트 (1.365mmol) 용액을 0℃ 로 냉각하고, 테트라히드로푸란 (1.365 mmol) 중의 리튬 알루미늄 히드리드를 적가하였다. 반응 혼합물을 30 분간 0℃ 에서 교반하고, 물로 서서히 켄칭한 후, 암모늄 클로리드 용액을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 Celite 로 여과 하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과물을 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 크로마토그래피로 정제하여, 화학식 (16) 의 화합물인 {2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-옥사졸-4-일}메탄-1-올을 수득하였다.

E. 화학식 I 의 화합물의 제조

테트라히드로푸란 (15 mL) 중의 {2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-옥사졸-4-일}메탄-1-올 (0.19g, 0.78mmol) 의 용액을 0℃ 로 냉각하고, 트리에틸아민 (0.33ml, 2,34mmol) 을 첨가한 후, 메탄설포닐 클로리드 (0.12ml, 1.56 mmol) 를 적가하였다. 혼합물을 0℃ 에서 1 시간 동안 교반한 후, 물을 첨가하고, 산물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 용매를 감압 하에서 여과물로부터 제거하여, 화학식 (15) 의 화합물의 메실 유도체인 {2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-옥사졸-4-일}메틸 메틸설포네이트를 수득하였다.

상기 메실 유도체 (0.25g, 0.78mmol) 를 tert-부틸 피페라진 카르복실레이트 (0.29g, 1.56mmol) 및 에탄올 (20 mL) 중의 트리에틸아민 (0.33ml, 2.34mmol) 와 혼합하고, 혼합물을 2 시간 동안 환류하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분할하였다. 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 용매를 여과물로부터 제거하여, tert-부틸 4-({2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-옥사졸-4-일}메틸)피페라진카르복실레이트를 수득하였다.

BOC 보호기를 이후, 밤새 실온에서 디옥산 중의 4N 염산과의 처리에 의해 제거하여, 그의 히드로클로리드 염으로서, 4-(피페라지닐메틸)-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-옥사졸을 수득하였다.

상기 화합물 (40 mg, 0.115 mmol) 을 에탄올에 용해하고, N,N-디이소프로필에틸아민 (0.08 ml) 및 화학식 (6) 의 화합물인 (2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-피페라진-1-일-프로판-2-올 (25 mg, 0.115 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물을 85℃ 에서 밤새 교반한 후, 용매를 감압 하에서 제고하고, 잔류물을 분취 TLC 에 의해 정제하고, 디클로로메탄 중의 5% 메탄올로 용리하여, 화학식 I 의 화합물인 (2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-[4-({2-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,3-옥사졸-4-일)}메틸)피페라지닐]프로판-2-올을 수득하였다.

F. R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 R^8, T, X^1, X^2, Z^1 및 Z^2 가 다양한 화학식 I 의 화합물의 제조

상기 실시예 7 의 절차에 따라 유사하게, 그러나 (2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-피페라진-1-일-프로판-2-올을 화학식 (6) 의 다른 화합물로 임의 대체하고, 4-트리플루오로벤조일 클로리드를 다른 클로리드로 임의 대체 하여, 하기 화학식 I 의 화합물을 제조하였다:

3-[2-(3-플루오로페닐)벤족사졸-5-일옥시]-1-[4-({2-[4-(트리플루오로메틸)페닐] (1,3-옥사졸-4-일)}메틸)피페라지닐]프로판-2-올;

3-[2-(4-플루오로페닐)벤족사졸-5-일옥시]-1-[4-({2-[4-(트리플루오로메틸)페닐] (1,3-옥사졸-4-일)}메틸)피페라지닐]프로판-2-올;

1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-[4-({2-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,3-옥사졸-4-일)}메틸)피페라지닐]프로판-2-올;

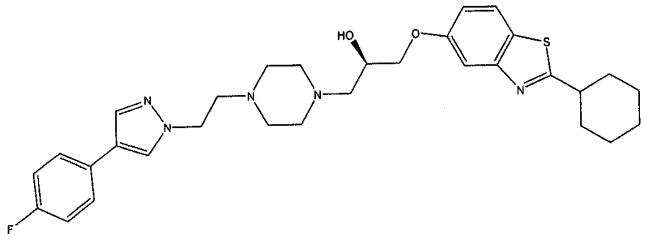
(2R)-3-(4-{[(4S)-2-(4-플루오로페닐)(1,3-옥사졸린-4-일)]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올; 및

3-[2-(2-클로로페닐)벤족사졸-5-일옥시]-1-[4-({2-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,3-옥사졸-4-일)}메틸)피페라지닐]프로판-2-올.

실시예 9

화학식 I 의 화합물의 제조

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 및 R^8 가 수소, T 가 산소, X^1 가 4-플루오로메틸페닐, X^2 가 2-시클로헥실벤조티아졸-5-일, Y 가 N-피라졸, Z^1 가 에틸렌이고, Z^2 가 메틸렌인 화학식 I 의 화합물의 제조



A. 에테르 중의 -78℃ 의 4-플루오로-요오도벤젠 (2.22g, 10mmol) 에 n-부틸리튬 (2.5M 용액의 5 mL) 을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃ 에서 1 시간 동안 교반한 후, 트리-(n-부틸)틴 클로리드를 첨가하고, 혼합물을 -78℃ 에서 추가로 1 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 실온으로 승온시킨 후, 암모늄 클로리드 용액으로 켄칭하고 에테르로 희석하고, 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 감압 하에서 여과물로부터 제거하여, 화학식 (17) 의 화합물인 4-플루오로-(트리-n-부틸)틴-벤젠을 액체로서 수득하였다.

B. 화학식 (18) 의 화합물인 1-(2-클로로에틸)-4-요오도피라졸 (2.0g, 6.3 mmol)과 건식 아세토니트릴 중의 4-플루오로-(트리-n-부틸)틴-벤젠 (2.9g, 7.6 mmol) 의 혼합물을 질소 하에서 10 분간 교반하였다. 상기 용액에 트리페닐아르신크 (385mg, 1.26mmol), 요오드화 구리 (120mg, 0.63mmol), 및 탄소 상의 10% 팔라듐 (250mg) 를 첨가하고, 혼합물을 48 시간 동안 80℃ 에서 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, Celite 로 여과하고, 디클로로메탄으로 세척하고, 용매를 감압 하에서 여과물로쿠터 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피하고, 디클로로메탄으로 용리하여, 화학식 (19) 의 화합물인, 1-(2-클로로에틸)-4-(4-플루오로페닐)피라졸을 수득하였다.

C. 이어서, 상기에 제시된 것과 같이, 1-(2-클로로에틸)-4-(4-플루오로페닐)피라졸을 화학식 (6) 의 화합물인 (2R)-1-(2-시클로헥실벤조티아졸-5-일옥시)-3-피페라진-1-일-프로판-2-올과 반응하여, (2R)-3-(2-시클로헥실벤조티아졸-5-일옥시)-1-(4-{2-[4-(4-플루오로페닐)피라졸릴]에틸}피페라지닐)프로판-2-올을 수득하였다.

D. 상기 실시예 9 의 절차에 따라 유사하게, 그러나 4-플루오로-요오도벤젠을 화학식 X^1I 의 다른 화합물로 임의 대체하고, 1-(2-클로로에틸)-4-요오도피라졸을 다른 치환될 수 있는 피라졸로 임의 대체하고, 1-(2-시클로헥실벤조티아졸-5-일옥시)-3-피페라진-1-일-프로판-2-올을 화학식 (6) 의 다른 화합물로 임의 대체하여, 하기 화학식 I 의 화합물을 제조하였다:

(2R)-1-(2-페닐벤조티아졸-5-일옥시)-3-{4-[2-(4-페닐피라졸릴)에틸]피페라지닐}프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{2-[4-(4-플루오로페닐)피라졸릴]에틸}피페라지닐)-1-(2-페닐벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(2-페닐벤조티아졸-5-일옥시)-3-[4-(2-{4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피라졸릴}에틸)피페라지닐]프로판-2-올;

(2R)-1-(2-에틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-{4-[2-(4-페닐피라졸릴)에틸]피페라지닐}프로판-2-올;

(2R)-1-(2-에틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-(4-{2-[4-(4-플루오로페닐)피라졸릴]에틸}피페라지닐)프로판-2-올;

(2R)-1-(2-에틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-[4-(2-{4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피라졸릴}에틸)피페라지닐]프로판-2-올;

(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-{4-[2-(4-페닐피라졸릴)에틸]피페라지닐}프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{2-[4-(4-플루오로페닐)피라졸릴]에틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-[4-(2-{4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피라졸릴}에틸)피페라지닐]프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[2-(4-페닐피라졸릴)에틸]피페라지닐}-1-(2-프로필벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{2-[4-(4-플루오로페닐)피라졸릴]에틸}피페라지닐)-1-(2-프로필벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(2-프로필벤조티아졸-5-일옥시)-3-[4-(2-{4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피라졸릴}에틸)피페라지닐]프로판-2-올;

(2R)-1-(2-시클로헥실벤조티아졸-5-일옥시)-3-{4-[2-(4-페닐피라졸릴)에틸]피페라지닐}프로판-2-올;

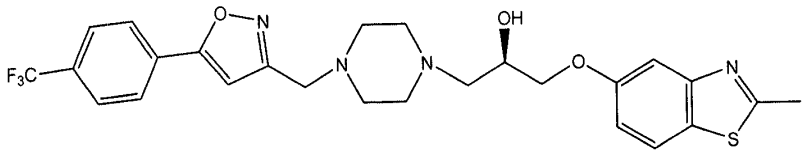
(2R)-1-(2-시클로헥실벤조티아졸-5-일옥시)-3-(4-{2-[4-(4-플루오로페닐)피라졸릴]에틸}피페라지닐)프로판-2-올; 및

(2R)-1-(2-시클로헥실벤조티아졸-5-일옥시)-3-[4-(2-{4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피라졸릴}에틸)피페라지닐]프로판-2-올.

실시예 10

화학식 I 의 화합물의 제조

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 및 R^8 가 수소, T 가 산소, X^1 가 4-트리플루오로메틸페닐, X^2 가 2-메틸벤조티아졸-5-일, Y 가 5-이속사졸-3-일이고, Z^1 및 Z^2 가 메틸렌인 화학식 I 의 화합물의 제조



A. 무수 THF 중의, 화학식 (20) 의 화합물인 1-(트리플루오로메틸)-4-비닐벤젠 (2.0 g, 11.27 mmol) 및 화학식 (21) 의 화합물인 에틸 2-클로로-2-(히드록시아미노)아세테이트 (2.11 g, 13.52 mmol) 혼합물에 테트라히드로푸란 중의 트리에틸아민 (3.0 ml) 용액을 실온에서 적가하였다. 상기 혼합물을 N_2 하에서 밤새 교반하였다. 이렇게 형성된 백색 고체를 여과하고, 테트라히드로푸란 (10 ml) 으로 2회 세척하였다. 용매를 감압 하에서 여과물로부터 제거하고, 잔류물을 물/에틸 아세테이트 (20ml:20ml v/v) 사이에 분할하고, 20 mL 의 에틸 아세테이로 3회 추출하였다. 화합된 유기층을 수용성 암모늄 클로리드로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조하여, 화학식 (22) 의 화합물인 에틸 5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-4,5-디히드로이속사졸-3-카르복실레이트를 수득하였다.

B. 에틸 5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-4,5-디히드로이속사졸-3-카르복실레이트 (3.3g) 를 톨루엔 (15ml) 중에 교반한 후, 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논 (1.00g) 을 분할하여 첨가하고, 이어서 3A 분자체의 분할, 및 수득된 혼합물을 2일 동안 75℃ 에서 교반하였다. 냉각 후, 에테르를 첨가하고 혼합물을 층 무수 소듐 설페이트를 거쳐 여과하였다. 용매를 감압 하에서 증발하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 화학식 (23) 의 화합물인 에틸 5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]이속사졸-3-카르복실레이트를 수득하였다.

C. 에틸 5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]이속사졸-3-카르복실레이트 (130mg) 를 에탄올 (10ml) 에 용해하고, 0℃ 로 냉각하고, 소듐 보로히드리드 (26mg) 를 교반된 용액에 분할하여 첨가하였다. 혼합물을 4 시간 동안 실온에서 교반한 후, 여분의 물을 첨가하였다. 용매를 감압 하에서 증발하고, 잔류물을 분취 박층 크로마토그래피로 정제하고, 5% 메탄올/에틸 아세테이트로 용리하여, 화학식 (24) 의 화합물인 {5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]이속사졸-3-일}메탄-1-올을 수득하였다.

D. {5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]이속사졸-3-일}메탄-1-올 (200mg) 을 건식 디클로로메탄 (10ml) 에 용해하고, 0℃ 로 냉각하였다. 상기 용액을 디클로로메탄 (25ml) 중의 티오닐 클로리드 (2.74 mL) 에 첨가하는 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하고 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에서 증발하고, 잔류물을 분취 박층 크로마토그래피로 정제하고, 30% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하여, 화학식 (25) 의 화합물인 3-(클로로메틸)-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]이속사졸을 수득하였다.

E. 상온에서 t-부탄올 중의 (2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-피페라진-1-일프로판-2-올 히드로클로리드 (50mg) 에 트리에틸아민 (60 μl) 을 첨가하고, 혼합물을 상온에서 5 분간 교반하였다. 상기 혼합물에 3-(클로로메틸)-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]이속사졸 (26mg) 을 첨가하고, 혼합물을 밤새 100 ℃ 로 교반하였다. 용매를 감압 하에서 증발하고, 잔류물을 1 mL 의 메탄올에 용해하고, 분취 박층 크로마토그래피로 정제하고, 5% 메탄올/디클로로메탄으로 용리하여, 화학식 I 의 화합물인 (2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-[4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]이속사졸-3-일}메틸)피페라지닐]프로판-2-올을 수득한다.

F. 상기 실시예 10 의 절차에 따라 유사하게, 그러나 1-(트리플루오로메틸)-4-비닐벤젠을 화학식 (20) 의 다른 화합물로 임의 대체하고, 1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-피페라진-1-일프로판-2-올 히드로클로리드를 화학식 (6) 의 다른 화합물로 임의 대체하여, 하기의 화학식 I 의 화합물을 제조하였다.

(2R)-3-[(2S)-2-메틸-4-({5-[4-클로로페닐]이속사졸-3-일}메틸)피페라지닐]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-[(2S)-2-메틸-4-({5-[2-클로로페닐]이속사졸-3-일}메틸)피페라지닐]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-[(2S)-2-메틸-4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]이속사졸-3-일}메틸)피페라지닐]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

3-{(3S)-3-메틸-4-[(5-페닐이속사졸-3-일)메틸]피페라지닐}(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{(3S)-3-메틸-4-[(5-(3,4-디클로로페닐)이속사졸-3-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-((2S)-4-{[5-(3,4-디클로로페닐)이속사졸-3-일]메틸}-2-메틸피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{(3S)-3-메틸-4-[(5-(2-클로로페닐)이속사졸-3-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{(3S)-3-메틸-4-[(5-(4-클로로페닐)이속사졸-3-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

3-{(3S)-3-메틸-4-[(5-메틸이속사졸-3-일)메틸]피페라지닐}(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-(4-{[5-(4-메틸페닐)이속사졸-3-일]메틸}피페라지닐)프로판-2-올;

(2R)-3-((3S)-3-메틸-4-{[5-(4-메틸페닐)이속사졸-3-일]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-((3S)-3-메틸-4-{[5-(4-트리플루오로메틸페닐)이속사졸-3-일]메틸}-피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-(4-{[5-(4-페닐페닐)이속사졸-3-일]메틸}피페라지닐)프로판-2-올;

(2R)-3-((3S)-3-메틸-4-{[5-(4-페닐페닐)이속사졸-3-일]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-((2S)-2-메틸-4-{[5-(4-메틸페닐)이속사졸-3-일]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-((2S)-2-메틸-4-{[5-(4-페닐페닐)이속사졸-3-일]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[5-(2,4-디플루오로페닐)이속사졸-3-일]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-((3S)-4-{[5-(2,4-디플루오로페닐)이속사졸-3-일]메틸}-3-메틸피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-{4-[(5-나프틸이속사졸-3-일)메틸]피페라지닐}프로판-2-올;

(2R)-3-{(3S)-3-메틸-4-[(5-나프틸이속사졸-3-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-((3S)-4-{[5-(2-플루오로페닐)이속사졸-3-일]메틸}-3-메틸피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{(2S)-3-메틸-4-[(5-나프틸이속사졸-3-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{(2S)-3-메틸-4-[(5-(2-플루오로페닐)이속사졸-3-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[(5-메틸(이속사졸-3-일))메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{4-[(5-(2-티엔-일)(이속사졸-3-일))메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[5-(2-클로로페닐)이속사졸-3-일]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[5-(4-클로로페닐)이속사졸-3-일]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-[4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐](4,5-디히드로이속사졸-3-일)}메틸)피페라지닐]프로판-2-올;

(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시))-3-{4-[(5-페닐이속사졸-3-일)메틸]피페라지닐}프로판-2-올;

(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시))-3-[4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐] 이속사졸-3-일}메틸)피페라지닐]프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[5-(3,4-디클로로페닐)이속사졸-3-일]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-31-[4-({5-[2-(트리플루오로메틸)페닐]이속사졸-3-일}메틸)피페라지닐]프로판-2-올;

(2R)-1-((2S)-4-{[5-(4-클로로페닐)이속사졸-3-일]메틸}-2-메틸피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-[(2S)-2-메틸-4-({5-[4-클로로페닐]이속사졸-3-일}메틸)피페라지닐]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-[(2S)-2-메틸-4-({5-[2-클로로페닐]이속사졸-3-일}메틸)피페라지닐]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올; (CVT-6635)

(2R)-3-{(3S)-3-메틸-4-[(5-(3,4-디클로로페닐)이속사졸-3-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{(3S)-3-메틸-4-[(5-(2-클로로페닐)이속사졸-3-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{(3S)-3-메틸-4-[(5-(4-클로로페닐)이속사졸-3-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-((2S)-4-{[5-(3,4-디클로로페닐)이속사졸-3-일]메틸}-2-메틸피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

3-{(2R)-2-메틸-4-[(5-페닐이속사졸-3-일)메틸]피페라지닐}(2S)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-((3S)-3-메틸-4-{[5-(4-트리플루오로메틸페닐)이속사졸-3-일]메틸}-피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-((3S)-3-메틸-4-{[5-(4-페닐페닐)이속사졸-3-일]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올

3-[4-(5-메틸이속사졸-3-일메틸)-피페라진-1-일]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-프로판-2-올; 및

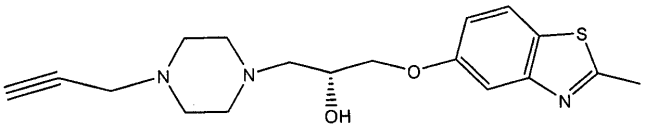
3-[4-(5-메틸이속사졸-3-일메틸)-피페라진-1-일]-1-(2-페닐벤족사졸-5-일옥시)-프로판-2-올.

실시예 11

화학식 I 의 화합물의 제조

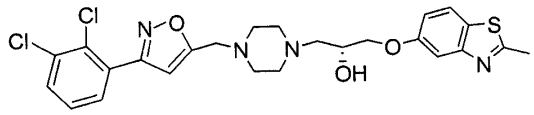
R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 및 R^8 가 수소, T 가 산소, X^1 이 2,3-디클로로페닐, X^2 가 2-메틸벤조티아졸-5-일, Y 가 3-이속사졸-5-일이고, Z^1 및 Z^2 가 메틸렌인 화학식 I 의 화합물의 제조

A. R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 및 R^8 이 수소, X^2 가 2-메틸벤조티아졸-5-일이고, Z^1 및 Z^2 이 메틸렌인 화학식 (26) 의 화합물의 제조



아세톤 중 (20 mL) 의 (2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-피페라지닐프로판-2-올 (800mg, 2.6mmol) 용액에 프로파르길 (80% 용액, 0.290ml, 2.6mmol) 및 포타슘 카르보네이트 (720mg, 5.2mmol) 를 첨가하였다. 상기 용액을 환류로 가열하고 5 시간 동안 교반하였다. 박층 크로마토그래피 (10:1 디클로로메탄:메탄올) 가 산물의 형성을 나타냈다. 용액를 냉각하고 여과하였다. 여과물을 농축하고 분취 크로마토그래피 (디클로로메탄:메탄올) 로 정제하여, (2S)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-(4-프로프-2-이닐피페라지닐)프로판-2-올 (M+ 1 = 346.2) 을 수득하였다.

B. 화학식 I 의 화합물의 제조



1 ml 의 2,3 디클로로벤즈알데히드 옥심(136mg, 0.725mmol) 의 용액에 수용성 소듐 히포클로리트 용액 (>4%, 1.35ml, 0.725mmol) 을 첨가하였다. 반응을 교반막대를 갖춘 반응 용기에 밀폐하였다. 용기를 하기의 조건 하에서 마이크로파에 가했다: 온도= 60℃, 시간=240(s), 고흡광도, 고정된 유지 시간=작동, 예비 교반=10(s). 4분 후, 1 ml 디클로로메탄 중의 (2S)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-(4-프러프-2-일피페라지닐)프로판-2-올 (50mg, 0.145mmol) 을 첨가한 후, 트리에틸아민 (0.022ml, 0.145mmol) 을 첨가하였다. 반응 용기를 다시 하기의 조건 하에서 마이크로파에 가했다: 온도=110℃, 시간=240(s), 고흡광도, 고정된 유지 시간=작동, 예비-교반=10(s). 4분 후, 박층 크로마토그래피 (10:1 디클로로메탄:메탄올) 가 출발 물질의 소모 및 산물 형성을 나타냈다. 용액을 감압 하에서 증발하고 분취 박층 크로마토그래피 (10:1 디클로로메탄:메탄올) 후, HPLC 로 정제하여, (2S)-3-(4-{[3-(2,3-디클로로페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올 (20) 을 수득하였다. (M+ 1 = 533.21)

C. R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 R^8, T, X^1, X^2, Z^1 및 Z^2 가 다양한 화학식 I 의 화합물의 제조

상기 실시예 11 의 절차에 따라 유시하게, 그러나 (2S)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-(4-프로프-2-이닐피페라지닐)프로판-2-올을 화학식 (26) 의 다른 화합물로 임의 대체하고, 2,3 디클로로벤즈알데히드 옥심을 화학식 X^1-CH=NOH 의 화학식 다른 옥심으로 대체하여, 하기의 화학식 I 의 화합물을 제조하였다:

(2R)-3-{(3S)-3-메틸-4-[(3-(4-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{(3S)-3-메틸-4-[(3-페닐이속사졸-5-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{(2S)-2-메틸-4-[(3-페닐이속사졸-5-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{(2S)-2-메틸-4-[(3-(4-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

3-{(2S)-2-메틸-4-[(5-페닐이속사졸-3-일)메틸]피페라지닐}(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-[4-({3-[3-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]이속사졸-5-일}에틸)피페라지닐]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-[(3S)-4-({3-[3-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]이속사졸-5-일}에틸)-3-메틸피페라지닐]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-(4-{[3-(4-페닐페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[3-(2-플루오로페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-((2S)-4-{[3-(3,4-디클로로페닐)이속사졸-5-일]메틸}-2-메틸피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[3-(2,4-디클로로페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[3-(3-트리플루오로메틸페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[3-(4-트리플루오로메틸옥시페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[3-(3,4-디클로로페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[3-(2-플루오로페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[3-(4-클로로페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[3-(2,3-디클로로페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[3-(4-메톡시페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-{4-[(3-페닐이속사졸-5-일)메틸]피페라지닐}프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[3-(4-플루오로페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-[2-(2-클로로페닐)벤족사졸-5-일옥시]-1-(4-{[3-(4-플루오로페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)프로판-2-올;

(2R)-3-[2-(3-플루오로페닐)벤족사졸-5-일옥시]-1-(4-{[3-(4-플루오로페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)프로판-2-올;

(2R)-3-[2-(4-플루오로페닐)벤족사졸-5-일옥시]-1-(4-{[3-(4-플루오로페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)프로판-2-올;

(2R)-1-[2-(4-클로로페닐)벤족사졸-5-일옥시]-3-(4-{[3-(2-메톡시페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[3-(2,4-디메톡시페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)-3-[2-(4-클로로페닐)벤족사졸-5-일옥시]프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[3-(2-메톡시페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[3-(2,4-디메톡시페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-[2-(3-플루오로페닐)벤족사졸-5-일옥시]-1-(4-{[3-(2-메톡시페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)프로판-2-올;

(2R)-1-(4-{[3-(2,4-디메톡시페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)-3-[2-(3-플루오로페닐)벤족사졸-5-일옥시]프로판-2-올;

(2R)-3-[2-(4-플루오로페닐)벤족사졸-5-일옥시]-1-(4-{[3-(2-메톡시페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[3-(2,4-디메톡시페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)-1-[2-(4-플루오로페닐)벤족사졸-5-일옥시]프로판-2-올;

(2R)-1-[2-(4-클로로페닐)벤족사졸-5-일옥시]-3-(4-{[3-(2-클로로페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)-1-[2-(4-클로로페닐)벤족사졸-5-일옥시]프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[3-(2-클로로페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)-1-(2-페닐벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)-1-(2-페닐벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[3-(2-메톡시페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)-1-(2-페닐벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[3-(2,4-디메톡시페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)-1-(2-페닐벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[3-(2-클로로페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[3-(2-클로로페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)-1-[2-(3-플루오로페닐)벤족사졸-5-일옥시]프로판-2-올;

(2R)-3(4-{[3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)-1-[2-(3-플루오로페닐)벤족사졸-5-일옥시]프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[3-(2-클로로페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)-1-[2-(4-플루오로페닐)벤족사졸-5-일옥시]프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)-1-[2-(4-플루오로페닐)벤족사졸-5-일옥시]프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[3-(4-히드록시페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{(3S)-3-메틸-4-[(3-(4-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{(2S)-2-메틸-4-[(3-페닐이속사졸-5-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{(2S)-2-메틸-4-[(3-(4-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

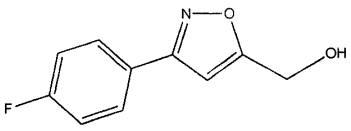
(2R)-3-(4-{[3-(4-페닐에티닐페닐)이속사졸-5-일]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올; 및

(2R)-3-((2S,5S)-4-{[3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-5-일]메틸}-2,5-디메틸피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올.

실시예 12

화학식 (30) 의 화합물의 제조

X^1 이 4-플루오로페닐인 화학식 (30) 의 화합물의 제조



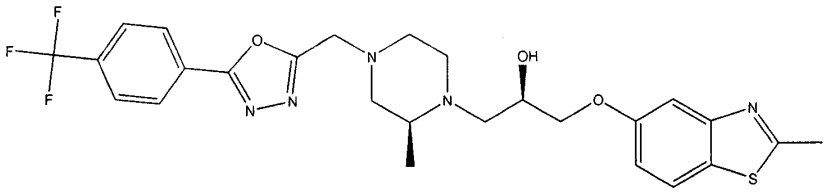
A. 메틸렌 클로리드 (20 mL) 중의 교반된 N-클로로숙신이미드 (0.53 g, 4.00 mmol) 의 용액에 신-4-플루오로벤즈알독심 (0.56 g, 4.00 mmol) 을 한번에 첨가하였다. 수득된 혼합물을 3 시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 프로파르길 아세테이트 (0.10 g, 1.00 mmol) 를 한번에 첨가한 후, 메틸렌 클로리드 (5 mL) 중의 트리에틸아민 (0.28 mL, 2.00 mmol) 을 20분에 걸쳐 첨가하였다. 수득된 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 분취-TLC (에틸 아세테이트:헥산 = 1 : 4) 로 정제하여, [3-(4-플루오로페닐)이속사졸-5-일] 메틸 아세테이트를 수득하였다.

B. [3-(4-플루오로페닐)이속사졸-5-일]메틸 아세테이트를 수용성 2N 소듐 히드록시드 (1.60 g, 20mL H_2O) 및 에탄올 (10 mL) 중에서 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 2N HCl 수용액 (20 mL) 으로 중화하고, 에틸 아세테이트 (2 x 30 mL) 로 추출하였다. 혼합된 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 용액을 감압 하에서 제거하여, [3-(4-플루오로페닐)이속사졸-5-일]메탄-1-올을 수득하였다.

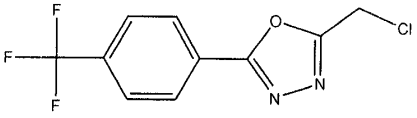
C. 얼음중탕 중, 테트라히드로푸란 (20 mL) 중의 교반된 [3-(4-플루오로페닐)이속사졸-5-일]메탄-1-올의 용액에 트리에틸아민 (0.52 mL, 3.73 mmol) 을 서서히 첨가한 후, 메탄설포닐 클로리드 (0.19 mL, 2.49 mmol) 를 첨가하였다. 수득된 혼합물을 0℃ 에서 1 시간 동안 교반한 후, 에틸 아세테이트 (40 mL) 및 물 (30 mL) 사이에 분할하였다. 유기층을 추가적으로 물 (3 x 20 mL) 로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조하고, 감압 하에서 농축하였다.

실시예 13

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 및 R^8 이 수소, T 가 산소, X^1 가 (4-트리플루오로메틸)페닐, X^2 가 2-메틸벤조티아졸-5-일, Y 가 1,3,4-옥사디아졸-2-일이고, Z^1 및 Z^2 가 메틸렌인 화학식 I 의 화합물의 제조



A. 1-(트리플루오로메틸)벤젠-4-카르보히드라지드 (2.5 g, 12.25 mmol) 를 1-클로로-2,2,2- 트리메톡시에탄 (2 mL) 과 혼합하였다. 혼합물을 72 시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 상기를 감압 하에서 증발하고 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중의 10% 에틸 아세테이트) 로 정제하여, 2-(클로로메틸)-5-((4-트리플루오로메틸)페닐)-1,3,4-옥사디아졸을 백색 고체로 수득하였다.



M+ H 262.9.

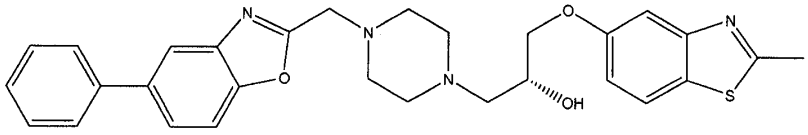
1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) d ppm 8.21 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H).

B. (2R)-1-((2S)-2-메틸피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올 (0.300 g, 0.84 mmol) 및 에탄올 (10 mL) 을 둥근 바닥 플라스크에 넣은 후, 2-(클로로메틸)-5-(4-트리플루오로메틸)페닐-1,3,4-옥사디아졸 (0.240 g, 0.91 mmol) 및 트리에틸아민 (0.21mL) 을 첨가하였다. 혼합물을 20 시간 동안 70℃ 로 가열하였다. 상기를 실온으로 냉

각한 후, 감압 하에서 증발하고, 플래쉬 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중의 3% MeOH) 로 정제하여, (2R)-1-[(2S)-2-메틸-4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,3,4-옥사디아졸-2-일)}메틸)피페라지닐]-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올을 백색 고체로 수득하였다.

실시예 14

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 및 R^8 이 수소, T 가 산소, X^1 이 페닐, X^2 가 2-메틸벤조티아졸-5-일, Y 가 5-페닐-벤족사졸-2-일이고, Z^1 및 Z^2 가 메틸렌인 화학식 I 의 화합물의 제조



A. 2-아미노-4-페닐페놀 (0.180 g, 0.97 mmol) 을 Smith Process Vial™(Personal Chemistry, Inc., Uppsala) (3 mL 유리 용기) 에 놓은 후, 1-클로로-2,2,2- 트리메톡시에탄 (1 mL) 을 첨가하였다. 용기를 밀폐하고, 혼합물을 160℃ 에서 300초간, 고정된 유지 시간 작동, 정상 흡광도 수준, 예비-교반 10 s 로 Emrys Optimizer™ (Personal Chemistry, Inc., Uppsala) 마이크로파에서 가열하였다. 이어서, 실온으로 냉각하고, 2 mL 메탄올로 희석하고, 반-분취 HPLC 로 정제하였다. HPLC 분획물을 감압 하에서 증발하여, 2-(클로로메틸)-5-페닐-벤족사졸을 백색 고체로 수득하였다.

B. (2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-(4-프로프-2-일피페라지닐)프로판-2-올 (0.035 g, 0.11 mmol) 및 DMF (1 mL) 를 Smith Process Vial™ (3 mL 유리 용기) 에 놓은 후, 2-(클로로메틸)-5-페닐-벤족사졸 (0.027 g, 0.11 mmol) 을 첨가하였다. 용기를 밀폐하고, 혼합물을 150℃ 에서 300초간, 고정된 유지 시간 작동, 정상 흡광도 수준, 예비-교반 10 s 로 Emrys Optimizer™ 마이크로파에서 가열하였다. 이어서, 실온으로 냉각하고, 감압 하에서 증발하고, 플래쉬 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중의 3% MeOH) 로 정제하여, (2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-{4-[(5-페닐벤족사졸-2-일)메틸]피페라지닐}프로판-2-올을 백색 고체로 수득하였다.

실시예 15

상기 절차에 제시된 것과 같이 제조된 화학식 I 의 몇개의 화합물을 NMR 및 질량분광측정법으로 특성화하였다. 예를 들어:

(2R)-3-[(2S)-2-메틸-4-({5-[4-클로로페닐]이속사졸-3-일}메틸)피페라지닐]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올

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

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.65 (d, 2H); 7.60 (d, 1H); 7.4 - 7.35 (m, 3H); 6.95 (dd, 1H); 6.48 (s, 1H); 4.05 - 4.01 (m, 1H); 4.00 - 3.96 (m, 2H); 3.55 (s, 2H); 2.98 -2.82 (m, 2H); 2.77 (s, 3H); 2.77 - 2.65 (m, 2H); 2.60-2.50 (m, 1H); 2.40 - 2.25 (m, 3H); 2.01 (t, 1H); 1.00 (d, 3H).

(2R)-1-((2S)-4-{[3-(2,4-디클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}-2-메틸피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올

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

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H); 7.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 7.44 (d, 2.4 Hz, 1H); 7.38 (dd, J = 8.4 및 2.0 Hz, 1H); 7.20 (dd, J = 8.4 및 2.4 Hz, 1H); 4.20 (넓은 s, 1H); 4.10 - 4.00 (m, 2H); 3.98 (s, 2H); 3.20 - 1.80 (m, 9H); 2.81 (s, 3H); 1.18 (d, 7.0 Hz, 3H).

(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-{4-[(5-페닐벤족사졸-2-일)메틸]피페라지닐}프로판-2-올

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

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.89 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 7.60 - 7.52 (m, 4 H); 7.47 - 7.43 (m, 3H); 7.36 (t, J = 7.2 Hz, 1H); 7.00 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H); 4.27 (넓은 s, J = 4.30 Hz, 1H); 4.08 - 4.01 (m, 2H); 3.92 (s, 2H); 3.09 (q, J=7.43 Hz, 1H); 2.96 (넓은 s, 2H); 2.80 (s, 3H); 2.90 - 2.63 (m, 8H).

(2R)-1-[(2S)-2-메틸-4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,3,4-옥사디아졸-2-일)}메틸)피페라지닐]-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올

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

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 8.20 (d, *J*= 9.0 Hz, 2 H); 7.77 (d, *J*= 9.0 Hz, 2 H); 7.64 (d, *J*= 9.0 Hz, 1 H); 7.43 (d, *J*= 2.7 Hz, 1 H); 7.00 (dd, *J*= 8.8, 2.5 Hz, 1 H); 4.10 4.12 (m, 1 H); 4.01 - 4.07 (m, 2 H); 3.89 (s, 2 H); 2.83 - 3.04 (m, 4 H); 2.80 (s, 3 H); 2.63 (넓은 s, 1 H); 2.37 - 2.46 (m, 3H); 2.19 (넓은 t, 1 H); 1.08 (d, *J*= 6.2 Hz, 3 H).

(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-[4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,2,4-옥사디아졸-3-일)}메틸)피페라지닐]프로판-2-올

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

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 8.23 (d, 2H); 7.79 (d, 2H); 7.61 (d, 1H); 7.40 (dd, 1H); 6.69 (d, 1H); 4.20 - 4.40 (m, 3H); 3.80 (d, 2H); 3.50 (brs, 1H); 2.80 (s, 3H); 2.80 - 2.50 (m, 10H).

실시예 16

하기의 성분을 함유하는 경질 젤라틴 캡슐을 제조했다:

양

성분 (mg/캡슐)

활성 성분 30.0

전분 305.0

스테아린산 마그네슘 5.0

상기 성분을 혼합하고 단단한 젤라틴 캡슐에 채웠다.

실시예 17

정제 제형을 하기의 성분을 사용하여 제조했다:

양

성분 (mg/정제)

활성 성분 25.0

셀룰로오스, 미결정성 200.0

아교질 실리콘 디옥시드 10.0

스테아린산 5.0

성분을 혼합하고 압축하여 정제를 형성하였다.

실시예 18

건식 분말 흡입기를 하기의 성분을 포함하여 제조하였다:

성분 중량%

활성 성분 5

락토스 95

실시예 19

각 30 mg 의 활성 성분을 포함하는 정제를 하기와 같이 제조하였다:

양

성분 (mg/정제)

활성 성분 30.0 mg

전분 45.0 mg

미결정성 셀룰로오스 35.0 mg

폴리비닐피롤리돈

(멸균수 중의 10% 용액) 4.0 mg

소듐 카르복시메틸 전분 4.5 mg

스테아린산 마그네슘 0.5 mg

탈크 1.0 mg

총량 120 mg

활성 성분, 전분 및 셀룰로오스를 20번 메쉬 U.S. 체에 거르고 철저히 혼합했다. 폴리비닐피롤리돈의 용액을 결과적으로 생기는 분말과 혼합시키고, 이를 16 메쉬 U.S. 체에 걸렀다. 이렇게 제조된 과립을 50℃ 내지 60℃에서 건조하고, 16 메쉬 U.S. 체에 걸렀다. 미리 30번 메쉬 U.S. 체에 걸러진, 상기 소듐 카르복시메틸 전분, 스테아린산 마그네슘 및 탈크를 상기 과립에 첨가했고, 이는 혼합 후에 정제 기계상에서 압축되어 각 120 mg의 정제를 생성하였다.

실시예 20

각 25 mg 의 활성 성분을 포함하는 좌약을 하기와 같이 제조했다:

성분 양

활성 성분 25 mg

포화 지방산 글리세라이드 2,000 mg 까지

상기 활성 성분을 60번 메쉬 U.S. 체에 거르고, 필요한 최소의 열을 사용해 미리 용융된 포화 지방산 글리세라이드에 현탁시켰다. 상기 혼합물을 이후, 명목상의 2.0 g 용량의 좌약 틀에 붓고, 냉각했다.

실시예 21

5.0 mL 의 용량 당 각 50 mg 의 활성 성분을 함유하는 현탁물을 하기와 같이 제조했다:

성분 양

활성 성분 50.0 mg

잔탄검 4.0 mg

소듐 카르복시메틸 셀룰로오스 (11%)

미결정성 셀룰로오스 (89%) 50.0 mg

수크로스 1.75 g

소듐 벤조에이트 10.0 mg

향미제 및 색소 적당량

정제수 5.0 mL 까지

상기 활성 성분, 수크로스 및 잔탄검을 혼화하여 10번 메쉬 U.S. 체에 거른 후, 미리 제조된 수중의 미결정성 셀룰로오스 및 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스의 용액과 혼합했다. 소듐 벤조에이트, 향미제 및 착색제를 약간의 상기의 물에 희석하고 교반과 함께 첨가했다. 이 후, 필요한 용량을 제조하기 위해 충분한 물을 첨가했다.

실시예 22

피하 제형은 하기와 같이 제조될 수 있다:

성분 양

활성 성분 5.0 mg

옥수수유 1.0 mL

실시예 23

주사를 하기의 성분을 포함하여 제조했다:

성분 양

활성 성분 2.0 mg/mL

만니톨, USP 50 mg/mL

글루콘산, USP 충분양 (pH 5-6)

물 (증류, 살균) 1.0 mL 이하 충분량

질소 기체, NF 충분량

실시예 24

국소제를 하기의 성분을 포함하여 제조했다:

성분 그램

활성 성분 0.2 내지 1.0

스판 60 2.0

트윈 60 2.0

미네랄유 5.0

방청유 0.10

메틸 파라벤 0.15

프로필 파라벤 0.05

BHA(부틸화 히드록시 아니솔) 0.01

물 100 이하 충분량

물을 제외한 상기의 모든 성분을 화합하고 교반과 함께 60℃로 가열했다. 상기 성분을 유화하기 위해 60℃의 충분한 양의 물을 강한 교반과 함께 첨가한 후, 물을 100 g 충분양으로 첨가했다.

실시예 25

서방성 조성물

중량 바람직한 가장

성분 범위(%) 범위 (%) 바람직한 수치

활성 성분 50-95 70-90 75

미결정성 셀룰로오스 (충전재) 1-35 5-15 10.6

메타크릴산 공중합체 1-35 5-12.5 10.0

소듐 히드록시드 0.1-1.0 0.2-0.6 0.4

히드록시프로필 메틸셀룰로오스 0.5-5.0 1-3 2.0

스테아린산 마그네슘 0.5-5.0 1-3 2.0

본발명의 서방성제형을 하기와 같이 제조했다: 화합물 및 pH-의존성 결합제 및 임의의 첨가물을 직접적으로 혼합했다 (건조-혼합). 상기 건조-혼합된 혼합물을, 혼합된 분말에 분무되는 강한 염기의 수용액의 존재하에서 입자화시켰다. 상기 입자를 건조하고, 체로 거르고, 임의의 윤활제 (예컨대, 탈크 또는 스테아린산 마그네슘) 와 혼합했으며, 정제로 압축했다. 강한 염기의 용액은 수중의 (임의로 25% 이하의, 저급 알콜과 같은 물-혼화성 용매를 함유), 알칼리 금속 히드록시드의 용액, 예컨대, 소듐 또는 포타슘 히드록시드, 바람직하게, 소듐 히드록시드이다.

결과적으로 수득된 정제를, 식별 및 맛을 가리기 위한 목적, 및 삼키기 쉽게 하기 위해, 임의의 필름-형성제로 피복할 수 있다. 상기 필름 형성제는 일반적으로 정제 중량의 2% 내지 4%의 범위 내의 양으로 존재한다. 적합한 필름-형성제는 종래 기술에 공지되어 있으며, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 양이온 메타크릴레이트 공중합체 (디메틸아미노에틸 메타크릴레이트/메틸-부틸 메타크릴레이트 공중합체-Eudragit®E-Rohm. Pharma) 등을 포함한다. 이러한 필름 형성제는 임의로 착색재, 가소제 및 다른 추가의 성분을 포함할 수 있다.

상기의 압축된 정제는, 예를 들어 8 Kp 의 압축을 견디기에 충분한 경도를 갖는다. 정제의 크기는 주로 정제의 화합물의 양에 따라 좌우된다. 상기 정제는 10 내지 1100 mg 의 화합물 유리 염기를 포함한다. 바람직하게는, 상기 정제는 10 내지 500 mg, 및 20 내지 400 mg 의 범위의 화합물 유리 염기를 포함한다.

용해율에 영향을 끼치기 위해 상기 화합물을 포함하는 분말이 습식으로 혼합되는 시간을 조절했다. 예를 들어, 총 분말 혼합 시간, 즉, 상기 분말이 소듐 히드록시드 용액에 노출되는 시간이 1 내지 10분 및 바람직하게는 2 내지 5분의 범위가 될 것이다. 입자화 후, 상기 입자를 입자제조기에서 제거하고, 약 60℃에서의 건조를 위해 유체층 건조기에 놓았다.

실시예 26

미토콘드리아 분석

래트 심장 미토콘드리아를 네데르가드 및 캐논 (Nedergard and Cannon) (Enzymol. 55, 3, 1979 의 방법) 의 방법에 의해 단리하였다.

팔미토일 CoA 산화 - 팔미틸 CoA 산화를 하기 작용제들을 함유하는 총 체적 100 마이크로 리터 중에서 실시하였다: 110 mM KCl, pH 8 의 33 mM Tris 완충액, 2 mM KPi, 2 mM $MgCl_2$, 0.1 mM EDTA, 14.7 μM 탈지 BSA, 0.5 mM 말릭산, 13 mM 카르니틴, 1 mM ADP, 52 ㎍ 의 미토콘드리아성 단백질, 및 16 μM 의 1-C14 팔미토일 CoA (Sp. 활성 60 mCi/mmole; 20 μCi/㎖, 분석 당 5 μl 사용). 본 발명의 화합물을 하기 농도로 DMSO 용액에 첨가하였다: 100 μ몰, 30 μ몰, 및 3 μ몰. 각 분석에서, DMSO 제어를 사용하였다. 30 ℃ 에서 15 분 후, 효소 반응물을 원심분리 (20,000 g 에서 1 분) 하고, 상층액 70 마이크로리터를 활성화된 역상 규산 컬럼 (약 0.5 ㎖ 규산) 에 첨가하였다. 컬럼을 2 ml 의 물로 용리하고, 0.5 ml 의 용리액을 신틸레이션 카운팅에 사용하여 C^{14} 중탄산 이온으로서 포획된 C^{14} 양을 측정하였다.

본 발명의 화합물은 하시 표 I 에 제시된 바와 같이, 상기 분석에서 지방산 산화 저해제로서의 활성을 나타냈다:

표 1.

화합물	IC_{50} uM
(2R)-3-[(2S)-2-메틸-4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,2,4-옥사디아졸-3-일)}메틸)피페라지닐]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;	0.25
(2R)-3-{(2S)-2-메틸-4-[(3-(2-티에닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일))메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;	0.49
(2R)-3-[(2S)-2-메틸-4-({2-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,3-옥사졸-5-일)}메틸)피페라지닐]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;	0.37
(2R)-3-[(2S)-2-메틸-4-({5-[4-클로로페닐]이속사졸-3-일}메틸)피페라지닐]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;	0.14
(2R)-3-[(2S)-2-메틸-4-({5-[2-클로로페닐]이속사졸-3-일}메틸)피페라지닐]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;	0.6

(2R)-3-{(3S)-3-메틸-4-[(3-(4-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;	0.74
(2R)-3-{(3S)-3-메틸-4-[(5-(3,4-디클로로페닐)이속사졸-3-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;	0.25
(2R)-3-{(3S)-3-메틸-4-[(5-(2-클로로페닐)이속사졸-3-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;	0.06
(2R)-3-{(3S)-3-메틸-4-[(5-(4-클로로페닐)이속사졸-3-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;	0.33
(2R)-3-((2S)-4-{[5-(3,4-디클로로페닐)이속사졸-3-일]메틸}-2-메틸피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;	0.73
(2R)-3-{(2S)-2-메틸-4-[(3-페닐이속사졸-5-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;	0.41
3-{(2R)-2-메틸-4-[(5-페닐이속사졸-3-일)메틸]피페라지닐}(2S)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;	0.44
(2R)-3-((3S)-3-메틸-4-{[5-(4-트리플루오로메틸페닐)이속사졸-3-일]메틸}-피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;	0.25
(2R)-3-((3S)-3-메틸-4-{[5-(4-페닐페닐)이속사졸-3-일]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;	0.97
(2R)-1-((3S)-4-{[2-(4-클로로페닐)(1,3-티아졸-4-일)]메틸}-3-메틸피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올	0.41
(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-{4-[(2-페닐(1,3-티아졸-4-일))메틸]피페라지닐}프로판-2-올	2.7
(2R)-1-{(3S)-3-메틸-4-[(2-페닐(1,3-티아졸-4-일))메틸]피페라지닐}-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올	0.34
(2R)-1-[(3S)-3-메틸-4-({2-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,3-티아졸-4-일)}메틸)피페라지닐]-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올	0.21
(2R)-1-((3S)-4-{[5-(2,4-디클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸}-3-메틸피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올	0.68
(2R)-1-((2S)-2-메틸-4-{[5-(4-메틸페닐)(1,3,4-옥사디아졸-2-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올	0.54
(2R)-1-((2S)-4-{[5-(4-클로로페닐)(1,3,4-옥사디아졸-2-일)]메틸}-2-메틸피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올	0.69
(2R)-1-(4-{[5-(4-클로로페닐)(1,3,4-옥사디아졸-2-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올	8.5
(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-(4-{[5-(4-메틸페닐)(1,3,4-옥사디아졸-2-일)]메틸}피페라지닐)프로판-2-올	10.7
(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-[4-({5-[3-(트리플루오로메틸)페닐](1,2,4-옥사디아졸-3-일)}메틸)피페라지닐]프로판-2-올	30 uM 에서 58%
(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-[4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,3,4-옥사디아졸-2-일)}메틸)피페라지닐]프로판-2-올	4.8
(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-[4-({5-[3-(트리플루오로메틸)페닐](1,3,4-옥사디아졸-2-일)}메틸)피페라지닐]프로판-2-올	6.3
(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-(4-{[5-(4-페닐페닐)(1,3,4-옥사디아졸-2-일)]메틸}피페라지닐)프로판-2-올	0.99
(2R)-1-[4-({5-[4-(tert-부틸)페닐](1,3,4-옥사디아졸-2-일)}메틸)피페라지닐]-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올	1.1
(2R)-1-(4-{[5-(2-클로로페닐)(1,3,4-옥사디아졸-2-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올	2.1
(2R)-1-(4-{[5-(4-메톡시페닐)(1,3,4-옥사디아졸-2-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올	8.9
(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-{4-[(5-페닐벤족사졸-2-일)메틸]피페라지닐}프로판-2-올	3.6
(2R)-1-(4-{[3-(2,4-디클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올	1.14
(2R)-1-((2S)-4-{[3-(2,4-디클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}-2-메틸피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올	0.1
(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-{4-[(5-페닐(1,3,4-옥사디아졸-2-일))메틸]피페라지닐}프로판-2-올	1.1

(2R)-1-(4-{[3-(2-클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올	1.34
(2R)-1-(4-{[3-(2-플루오로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올	5.7
(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-(4-{[3-(2-메틸페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}피페라지닐)프로판-2-올	0.23
(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-(4-{[5-(2-메틸페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸}피페라지닐)프로판-2-올	1.17
(2R)-1-(4-{[5-(2-클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올	1.14
(2R)-1-[(3S)-3-메틸-4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,2,4-옥사디아졸-3-일)}메틸)피페라지닐]-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올	4.7
(2R)-1-{(2S)-2-메틸-4-[(5-페닐(1,3,4-옥사디아졸-2-일))메틸]피페라지닐}-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올	1.57
(2R)-1-[(2S)-2-메틸-4-({5-[3-(트리플루오로메틸)페닐](1,3,4-옥사디아졸-2-일)}메틸)피페라지닐]-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올	1.05
(2R)-1-((2S)-2-메틸-4-{[5-(4-페닐페닐)(1,3,4-옥사디아졸-2-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올	1.18
(2R)-1-[(2S)-4-({5-[4-(tert-부틸)페닐](1,3,4-옥사디아졸-2-일)}메틸)-2-메틸피페라지닐]-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올	0.39
(2R)-1-{(2S)-2-메틸-4-[(5-(2-나프틸)(1,3,4-옥사디아졸-2-일))메틸]피페라지닐}-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올	1.15
(2R)-1-[(2S)-4-({5-[4-(디메틸아미노)페닐](1,3,4-옥사디아졸-2-일)}메틸)-2-메틸피페라지닐]-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올	1.48
(2R)-3-((2S)-4-{[5-(2-클로로페닐)(1,3,4-옥사디아졸-2-일)]메틸}-2-메틸피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올	0.34
(2R)-3-((2S)-4-{[5-(4-메톡시페닐)(1,3,4-옥사디아졸-2-일)]메틸}-2-메틸피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올	1.24
(2R)-3-{(2S)-2-메틸-4-[(5-페닐벤족사졸-2-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올	2.1
(2R)-1-[(2S)-2-메틸-4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,3,4-옥사디아졸-2-일)}메틸)피페라지닐]-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올	0.53

실시예 27

관류액

하기를 함유하는 크렙스-헨셀레이트 (Krebs-Henseleit) 용액을 사용하여 란겐도르프 관류를 수행한다: (mM) NaCl (118.0), KCl (4.7), KH_2PO_4 (1.2), $MgSO_4$ (1.2), $CaCl_2$ (2.5), $NaHCO_3$ (25.0) 및 글루코오스 (5.5 또는 11) (Finegan 등, 1996). 상기 작업용 심장 관류액은 3% 소 혈청 알부민 (본질적으로 지방산이 없는 BSA) 에 예비결합된 팔미테이트 (0.4 또는 1.2 mM) 를 첨가한 크렙스-헨셀레이트 용액 및 인슐린 (100 μU/ml)으로 이루어진다. 팔미테이트 1 g 당 0.5 내지 0.6 g 의 Na_2CO_3 을 함유하는 에탄올: 물 혼합물 (40%:60%) 중에 팔미테이트를 먼저 용해시킨다. 그 후 가열하여 에탄올을 증발시키고, 상기 혼합물을 3% BSA-크렙스-헨셀레이트 혼합물 (글루코오스 없음) 에 첨가하고, 글루코오스가 없는 크렙스-헨셀레이트 용액 10 체적 중에서 하룻밤 동안 투석시킨다 (8000 MW 컷-오프). 그 다음날, 글루코오스를 용액에 첨가하고, 혼합물을 유리 마이크로섬유 필터 (GF/C, Whatman, Maidstone, England) 를 통해 여과하고, 사용 전에 얼음 중에 또는 냉장 보관한다. 관류 장치 중에 있는 동안 호기 조건을 유지하기 위하여 상기 관류액을 95% CO_2, 5% O_2 기체 혼합물로 연속적으로 산소공급한다.

심장 관류 프로토콜

래트를 펜토바르비탈 (60 mg/kg, 복강내)을 사용하여 마취시키고, 심장을 신속히 분리하여 빙냉된 크렙스-헨셀레이트 용액 중에 위치시킨다. 그 후 심장을 대동맥 스텀프를 통해 신속히 삽관시키고, 일정 압력 (60 mm Hg) 에서 란겐도르프 관류를 개시하여 10 분 동안 평형 기간을 지속한다. 이 평형 기간 동안, 폐동맥을 절단하고, 과량의 지방 및 폐 조직을 제거하여 폐 정맥을 드러낸다. 좌심방을 삽관하고 산소공급 챔버로부터 나오는 예비하중 선에 연결한다. 10 분 동안의 평형 기간 후, 심장을 작업 모드로 전환하여 (란겐도르프 선에서 클램핑을 제거하여 예비하중 선 및 후하중 선을 개방시킴) 호기 조건

하에서 일정 좌심방 예비하중 (11.5 mmHg) 및 대동맥 후하중 (80 mmHg) 하에서 37 ℃ 에서 관류한다. 순응 챔버를 발현 압력을 50~60 Hg 로 유지시키기에 적합한 공기로 충전한다. 관류액은 순환지체성 (peristatic) 펌프를 통해 대동맥 및 관상동맥 흐름 및 산소발생기로부터의 유출흐름이 수집되는 저장 챔버로부터 산소발생 챔버로 전달된다.

전형적으로, 심장을 60 분 동안 호기 조건 하에서 관류한다. 심장이 자발적으로 박동하도록 둔 경우 초기 5 분의 재관류를 제외하고, 심장은 관류 프로토콜의 (필요에 따라 전압 조절) 각 상을 통해 300 박동/분의 속도이다.

관류 프로토콜 종료시, 울렌베르거 클램프를 사용하여 심장을 급속히 동결하여 액체 질소 온도로 냉각시킨다. 동결 조직을 분쇄하고 생성 분말을 -80 ℃ 에 저장한다.

심근의 기계적 작용

대동맥 수축 및 확장 압력을, 대동맥 유출선에 부착되고 AD Instruments 데이타 획득 시스템에 연결된 Sensonor (Horten Norway) 압력 변환기를 사용하여 측정한다. 심장 아웃풋 (output), 대동맥 흐름 및 관상 동맥 흐름 (심장 아웃풋-대동맥 흐름)을, Transonic T206 초음파 흐름 측정기에 연결된 인-라인 (in-line) 초음파 흐름 프로브를 사용하여 측정한다 (ml/분). 심장 아웃풋 ×좌심방 발현압력으로서 계산된 (대동맥 수축 압력-예비부하 압력) 좌심실 미세 작동 (LV 작동)을 기계적 작용의 연속 지수로서 사용한다. 호기성 관류의 60 분 기간 동안 LV 가 20% 초과하여 감소된 경우, 심장을 차단한다.

심근 산소 소비 및 심장 효율

관류액의 산소 함량에서의 동-정맥 차이를 측정하고, 심장 아웃풋을 곱하여 산소 소비 지수를 수득한다. 심방 산소 함량 (mmHg)을, 예비부하 선 또는 좌심방으로 도입되기 직전의 관류액에서 측정한다. 정맥 산소 함량을, 폐동맥을 나와 인라인 O_2 프로브를 통과하는 관류액으로부터 측정하고, Microelectrodes Inc., Bedford, NH 로 계측한다. 심장 효율을 산소 소비 당 심장 작동으로서 계산한다.

글루코오스 및 지방산 대사의 측정

독립된 작업 래트 모델에서 $^{3}H_2O$ 및 $^{14}CO_2$ [$^{3}H/^{14}C$]글루코오스의 생산율의 결정은 해당 및 글루코오스 산화 속도의 직접 및 연속적인 측정을 가능하게 한다. 다르게는, [5-^{3}H]팔미테이트로부터의 $^{3}H_2O$ 의 생산의 측정은 팔미테이트 산화 속도의 직접적이고 연속적인 측정을 수득한다. 이중 표지된 기재는 해당 및 글루코오스 산화 또는 지방산 산화 및 글루코오스 산화 중 하나의 동시 측정을 가능하게 한다. 3 ml 의 관류액 샘플을 $^{3}H_2O$ 및 $^{14}CO_2$ 의 분석을 위한 프로토콜에 걸쳐 여러 시점에서 재순환 관류 장치의 주입 포트로부터 취하여 대사 산물 축적에 대한 분석까지 광유 하에 즉시 위치시킨다. 관류액을 [$^{3}H/^{14}C$]글루코오스 또는 [5-^{3}H]팔미테이트로 약 20 dpm/mmol 의 비활성까지 보충한다. 해당 및 글루코오스 산화의 평균 속도를 호기성 관류 동안 15 내지 60 분 사이의 생성물 축적의 선형 누적 시간-진행으로부터 계산한다. 해당 및 글루코오스 산화 속도를 대사된 글루코오스 몰/분/건조중량 g 으로서 표시한다.

심근 해당작용의 측정

이전에 기재된 것과 같이 (Saddik & Lopaschuk, 1991) 해당작용의 에놀라아제 (enolase) 단계에서 동위원소 표지된 [5-^{3}H]글루코오스로부터 유리된 $^{3}H_2O$ 의 정량적 측정으로부터 해당작용 속도를 직접 측정한다. 관류액 샘플을 관류 프로토콜의 여러 시점에서 수집한다. 관류액 샘플을, Dowex 1-X4 음이온 교환 수지를 함유하는 컬럼을 통해 통과시킴으로써 (200~400 메쉬) $^{3}H_2O$ 를 관류액으로부터 분리한다. 0.4 M 칼륨 테트라보레이트 혼합물 중의 90 g/L Dowex 를 하룻밤 동안 교반하고, 그 후 상기 현탁액 2 ml 를 분리 컬럼에 로딩하고, dH_2O 로 전체적으로 세척하여 테트라보레이트를 제거한다. 상기 컬럼은 98~99.6% 의 총 [^{3}H]글루코오스을 배제시키는 것으로 나타난다 (Saddik & Lopaschuk, 1996). 관류액 샘플 (100 μl)을 컬럼 상에 각각 로딩하고 1.0 ml dH_2O 로 세척한다. 유출액을 Ecolite Scintillation Fluid (ICN, Radiochemicals, Irvine, CA) 5 ml 내로 수집하고, 자동 이중 ($^{3}H/^{14}C$) 켄치 (quench) 수정 프로그램을 사용하여 Beckman LS 6500 Scintillation Counter 중에서 5 분 동안 계수한다. 관류의 각 상에 대한 해당작용의 평균 속도는 상기 기재된 것과 같이, 대사된 글루코오스 μ몰/분/건조중량 g 으로서 표시된다.

심근 글루코오스 산화의 측정

이전에 기재된 것과 같이 (Saddik & Lopashcuk, 1991), 피루베이트 탈수소화제 및 크렙스 사이클 중에서 유리된 [^{14}C] 글루코오스로부터의 $^{14}CO_2$ 를 측정함으로써 글루코오스 산화도 직접적으로 측정한다. 산소공급 챔버를 나오는 $^{14}CO_2$ 기체 및 용액 중에 보유된 [^{14}C]중탄산염 모두를 측정한다. 관류액 샘플을 관류 프로토콜동안의 여러 시점에서 수집한다. 산소발생기를 나오는 기체를 히아민 수산화물 트랩 (관류액 기간에 따라 20~50 ml)을 통해 통과시킴으로써 $^{14}CO_2$ 기체를 수집한다. 대기중 CO_2 와의 평형에 의해 기체가 빠져나오는 것을 방지하기 위하여 오일 하에 보관한 관류액 샘플 (2×1 ml) 을 9 N H_2SO_4 1 ml 을 함유하는 16 ×150 mm 시험관 내로 주입시킨다. 이 과정은 상기 관류액으로부터 $H^{14}CO_3^-$ 로서 존재하는 $^{14}CO_2$ 를 방출시킨다. 이들 2개의 튜브를, 250 μl 의 히아민 수산화물로 포화된 2×5 cm 의 여과지를 함유하는 7 ml 의 신틸레이션 바이알에 부착된 고무 마개로 밀봉한다. 신틸레이션 바이알에서 그 후 여과지를 제거하고, Ecolite Scintillation Fluid (7 ml)를 첨가한다. 상기 기재된 것과 같은 표준 방법에 의해 샘플을 계수한다. 관류의 각 상에 대한 글루코오스 산화의 평균 속도를, 상기 기재된 것과 같이 대사된 글루코오스 μ몰/분/건조중량 g 으로 나타낸다.

심근 지방산 산화의 측정

이전에 기재된 것과 같이 (Saddik & Lopaschuk, 1991) 동위원소표지된 [5-^{3}H]팔미테이트로부터 유리된 ^3H-H_2O 의 정량적 측정으로부터 팔미테이트 산화 속도를 직접적으로 측정한다. [5-^{3}H]팔미테이트로부터 $^3H_20$ 를 분리하고, 이어서 완충액의 0.5 ml 샘플의 클로로포름:메탄올 (1.88 ml 의 1:2 v/v) 추출 후, 0.625 ml 의 클로로포름 및 0.625 ml 의 2M KCL:HCl (1:1:0.9 v/v)를 첨가한다. 액체 신틸레이션 계수를 위해 수상으로부터 2개의 샘플을 취하고, 희석인자를 고려하여 산화속도를 측정한다. 이로써 >99% 추출 및 [5-^{3}H]팔미테이트로부터 ^3H_2O 를 분리한다. 관류의 각 상에 대한 글루코오스 산화의 평균 속도는 상기 기재된 것과 같이, 대사된 글루코오스 μ몰/분/건조중량 g 으로 나타낸다.

건조 대 습윤 비

액체 질소 온도에서, 막자 및 막자사발을 이용하여 동결 심실을 분쇄한다. 소량의 동결 심장 조직을 칭량하고, 동일한 조직을 24~48 시간의 공기 건조 후 재칭량하여 두 중량의 비를 취함으로써 건조 대 습윤 측정한다. 상기 비율로부터, 총 건조 조직을 계산할 수 있다. 이 비율을, 건조 중량 기준 g 에 대하여, 해당작용 속도, 글루코오스 산화 및 글리코겐 전환율 및 대사 함량을 표준화하는데 사용한다.

본 발명의 화합물은 이 분석에서 지방산 산화 저해제로서의 활성을 나타낸다.

참조

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

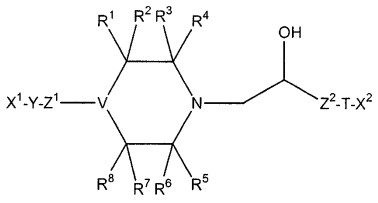
2.Saddik M, Lopaschuk GD, 1991. Myocardial triglyceride turnover and contribution to energy substrate utilization in isolated working rat hearts.Journalof Biological Chemistry 제 266 호: 페이지 8162-8170.

본 발명이 구체적인 구현에 참조와 함께 설명되지만, 당업자는 발명의 범주 및 본질적인 의도에서 벗어나지 않고 다양한 변화가 이뤄질 것과, 동등한 것으로 대체될 수 있음으로 이해할 것이다. 부가적으로, 본 발명의 목적, 의도 및 범주에 대해 특정 상황, 물질, 물질의 조성물, 방법, 방법 단계 또는 단계들에 맞춰 개조되는 많은 변형이 있을 수 있다. 모든 상기 변형들은 여기 첨부된 청구항의 범위 내에 의도되는 것이다. 모든 상기 언급한 특허 및 공개는 따라서 여기에 참조로서 포함된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식의 화합물:



화학식 I

[식 중,

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 및 R^8 은 수소, 저급 알킬, 또는 -C(O)R (식 중, R 은 $-OR^9$ 또는 $-NR^9R^{10}$ 이며, 여기서 R^9 및 R^{10} 은 수소 또는 저급 알킬임) 이며; 또는

R^1 및 R^2, R^3 및 R^4, R^5 및 R^6, R^7 및 R^8 은 이들이 부착된 탄소와 함께할 경우, 카르보닐을 나타내거나;

R^1 및 R^5, 또는 R^1 및 R^7, 또는 R^3 및 R^5, 또는 R^3 및 R^7 은 함께할 경우 가교기 $-(CR^{12}R^{13})_n-$ (식 중, n 은 1, 2 또는 3 이며, R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 수소 또는 저급 알킬임) 을 형성하며;

단,

i. 카르보닐기의 최대수는 2 이며;

ii. $-C(O)NR^9R^{10}$ 기의 최대수는 1 이며;

iii. 가교기의 최대수는 1 이며;

T 는 산소, 황 또는 NR^{11} (식 중, R^{11} 은 수소 또는 저급 알킬임) 이며;

V 는 -N<, -CH<, 또는 -N-CH< 이며;

X^1 는 수소, 치환될 수 있는 저급 알킬, 치환될 수 있는 시클로알킬, 치환될 수 있는 아릴, 또는 치환될 수 있는 헤테로아릴이며;

X^2 는 치환될 수 있는 아릴 또는 치환될 수 있는 헤테로아릴이며;

Y 는 치환될 수 있는 모노시클릭 헤테로아릴레닐이며;

Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 치환될 수 있는 탄소수 1 내지 4 의 알킬렌이다].

청구항 2.

제 1 항에 있어서, V 가 질소이고, Z^1 및 Z^2 가 독립적으로 저급 알킬렌인 화합물.

청구항 3.

제 2 항에 있어서, T 가 산소인 화합물

청구항 4.

제 3 항에 있어서, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 및 R^8 이 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택된 화합물.

청구항 5.

제 4 항에 있어서, X^1 가 치환될 수 있는 아릴 또는 치환될 수 있는 헤테로아릴인 화합물.

청구항 6.

제 5 항에 있어서, X^2 가 치환될 수 있는 페닐 또는 치환될 수 있는 2환 헤테로아릴인 화합물.

청구항 7.

제 6 항에 있어서, X^2 가 2-메틸벤조티아졸-5-일, 2-시클로헥실벤조티아졸-5-일, 2-페닐벤조티아졸-5-일, 또는 2-페닐벤족사졸-5-일인 화합물.

청구항 8.

제 7 항에 있어서, Z^1 및 Z^2 가 모두 메틸렌인 화합물.

청구항 9.

제 8 항에 있어서, Y 가 피라졸, 벤족사졸, 이속사졸, 1,3-옥사졸, 1,3-티아졸, 1,2,4-옥사디아졸, 또는 1,3,4-옥사디아졸로부터 유도된 이중라디칼인 화합물.

청구항 10.

제 9 항에 있어서, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 및 R^8 가 모두 수소인 화합물.

청구항 11.

제 9 항에 있어서, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 및 R^8 중 하나가 메틸이며, 나머지가 수소인 화합물.

청구항 12.

제 9 항에 있어서, X^1 이 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로겐, 페닐, 또는 트리플루오로메틸로 치환될 수 있는 페닐인 화합물.

청구항 13.

제 9 항에 있어서, Y 가 이속사졸 이중라디칼인 화합물.

청구항 14.

제 13 항에 있어서, 화합물이 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물:

(2R)-1-((2S)-4-{[5-(4-클로로페닐)이속사졸-3-일]메틸}-2-메틸피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(4-{[5-(4-클로로페닐)이속사졸-3-일]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-[(2S)-2-메틸-4-({5-[4-클로로페닐]이속사졸-3-일}메틸)피페라지닐]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-[(2S)-2-메틸-4-({5-[2-클로로페닐]이속사졸-3-일}메틸)피페라지닐]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{(3S)-3-메틸-4-[(5-(3,4-디클로로페닐)이속사졸-3-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{(3S)-3-메틸-4-[(5-(2-클로로페닐)이속사졸-3-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{(3S)-3-메틸-4-[(5-(4-클로로페닐)이속사졸-3-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2S)-3-((2S)-4-{[5-(3,4-디클로로페닐)이속사졸-3-일]메틸}-2-메틸피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

3-{(2S)-2-메틸-4-[(5-페닐이속사졸-3-일)메틸]피페라지닐}(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-((3S)-3-메틸-4-{[5-(4-트리플루오로메틸페닐)이속사졸-3-일]메틸}-피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-[4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]이속사졸-3-일}메틸)피페라지닐]프로판-2-올;

(2R)-3-((3S)-3-메틸-4-{[5-(4-페닐페닐)이속사졸-3-일]메틸}피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{(3S)-3-메틸-4-[(3-(4-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-[(2S)-2-메틸-4-({5-[4-클로로페닐]이속사졸-3-일}메틸)피페라지닐]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-[(2S)-2-메틸-4-({5-[2-클로로페닐]이속사졸-3-일}메틸)피페라지닐]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-((2S)-4-{[5-(3,4-디클로로페닐)이속사졸-3-일]메틸}-2-메틸피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{(2S)-2-메틸-4-[(3-페닐이속사졸-5-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{(2S)-2-메틸-4-[(3-(4-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{(2S)-2-메틸-4-[(3-페닐이속사졸-5-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올; 및

(2R)-3-{(2R)-2-메틸-4-[(3-(4-메톡시페닐)이속사졸-5-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올.

청구항 15.

제 9 항에 있어서, Y 가 1,3-티아졸 이중라디칼인 화합물.

청구항 16.

제 15 항에 있어서, 화합물이 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물:

(2R)-1-(4-{[2-(4-클로로페닐)(1,3-티아졸-4-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-((3S)-4-{[2-(4-클로로페닐)(1,3-티아졸-4-일)]메틸}-3-메틸피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-{4-[(2-페닐(1,3-티아졸-4-일))메틸]피페라지닐}프로판-2-올;

(2R)-1-{(3S)-3-메틸-4-[(2-페닐(1,3-티아졸-4-일))메틸]피페라지닐}-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올; 및

(2R)-1-[(3S)-3-메틸-4-({2-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,3-티아졸-4-일)}메틸)피페라지닐]-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올.

청구항 17.

제 9 항에 있어서, Y 가 1,2,4-옥사디아졸 이중라디칼인 화합물.

청구항 18.

제 17 항에 있어서, 화합물이 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물:

(2R)-3-[4-({3-[4-(tert-부틸)페닐](1,2,4-옥사디아졸-5-일)}메틸)피페라지닐]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-{(2S)-2-메틸-4-[(3-(2-티에닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일))메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(4-{[3-(2,4-디클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-((2S)-4-{[3-(2,4-디클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}-2-메틸피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(4-{[3-(2-클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(4-{[3-(2-플루오로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-(4-{[3-(2-메틸페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}피페라지닐)프로판-2-올;

(2R)-1-[(2S)-2-메틸-4-({5-[3-(트리플루오로메틸)페닐](1,2,4-옥사디아졸-3-일)}메틸)피페라지닐]-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-((3S)-4-{[5-(2,4-디클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸}-3-메틸피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-[4-({5-[3-(트리플루오로메틸)페닐] (1,2,4-옥사디아졸-3-일)}메틸)피페라지닐]프로판-2-올;

(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-(4-{[5-(2-메틸페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸}피페라지닐)프로판-2-올;

(2R)-1-(4-{[5-(2-클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(4-{[5-(2-플루오로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

3-{4-[3-(4-t-부틸페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸]-피페라진-1-일}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-프로판-2-올;

3-{4-[5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸]-피페라진-1-일}-1-(2-메틸-벤조티아졸-5-일옥시)-프로판-2-올;

(2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-[4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐] (1,2,4-옥사디아졸-3-일)}메틸)피페라지닐]프로판-2-올;

(2R)-1-[(3S)-3-메틸-4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,2,4-옥사디아졸-3-일)}메틸)피페라지닐]-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올; 및

(2R)-3-[(2S)-2-메틸-4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,2,4-옥사디아졸-3-일)}메틸)피페라지닐]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올.

청구항 19.

제 9 항에 있어서, Y 가 벤족사졸 이중라디칼인 화합물.

청구항 20.

제 19 항에 있어서, 화합물이 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물:

(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-{4-[(5-페닐벤족사졸-2-일)메틸]피페라지닐}프로판-2-올; 및

(2R)-3-{(2S)-2-메틸-4-[(5-페닐벤족사졸-2-일)메틸]피페라지닐}-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올.

청구항 21.

제 9 항에 있어서, Y 가 1,3,4-옥사디아졸 이중라디칼인 화합물.

청구항 22.

제 21 항에 있어서, 화합물이 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물:

(2R)-1-((2S)-2-메틸-4-{[5-(4-메틸페닐)(1,3,4-옥사디아졸-2-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-((2S)-4-{[5-(4-클로로페닐)(1,3,4-옥사디아졸-2-일)]메틸}-2-메틸피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(4-{[5-(4-클로로페닐)(1,3,4-옥사디아졸-2-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-(4-{[5-(4-메틸페닐)(1,3,4-옥사디아졸-2-일)]메틸}피페라지닐)프로판-2-올;

(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-[4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,3,4-옥사디아졸-2-일)}메틸)피페라지닐]프로판-2-올;

(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-[4-({5-[3-(트리플루오로메틸)페닐](1,3,4-옥사디아졸-2-일)}메틸)피페라지닐]프로판-2-올;

(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-(4-{[5-(4-페닐페닐)(1,3,4-옥사디아졸-2-일)]메틸}피페라지닐)프로판-2-올;

(2R)-1-[4-({5-[4-(tert-부틸)페닐](1,3,4-옥사디아졸-2-일)}메틸)피페라지닐]-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-{4-[(5-(2-나프틸)(1,3,4-옥사디아졸-2-일))메틸]피페라지닐}프로판-2-올;

(2R)-1-[4-({5-[4-(디메틸아미노)페닐](1,3,4-옥사디아졸-2-일)}메틸)피페라지닐]-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(4-{[5-(2-클로로페닐)(1,3,4-옥사디아졸-2-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-(4-{[5-(4-메톡시페닐)(1,3,4-옥사디아졸-2-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-1-{4-[(5-페닐(1,3,4-옥사디아졸-2-일))메틸]피페라지닐}프로판-2-올;

(2R)-1-{(2S)-2-메틸-4-[(5-페닐(1,3,4-옥사디아졸-2-일))메틸]피페라지닐}-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-[(2S)-2-메틸-4-({5-[3-(트리플루오로메틸)페닐](1,3,4-옥사디아졸-2-일)}메틸)피페라지닐]-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-((2S)-2-메틸-4-{[5-(4-페닐페닐)(1,3,4-옥사디아졸-2-일)]메틸}피페라지닐)-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-[(2S)-4-({5-[4-(tert-부틸)페닐](1,3,4-옥사디아졸-2-일)}메틸)-2-메틸피페라지닐]-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-{(2S)-2-메틸-4-[(5-(2-나프틸)(1,3,4-옥사디아졸-2-일))메틸]피페라지닐}-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-1-[(2S)-4-({5-[4-(디메틸아미노)페닐](1,3,4-옥사디아졸-2-일)}메틸)-2-메틸피페라지닐]-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-((2S)-4-{[5-(2-클로로페닐)(1,3,4-옥사디아졸-2-일)]메틸}-2-메틸피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올;

(2R)-3-((2S)-4-{[5-(4-메톡시페닐)(1,3,4-옥사디아졸-2-일)]메틸}-2-메틸피페라지닐)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올; 및

(2R)-1-[(2S)-2-메틸-4-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,3,4-옥사디아졸-2-일)}메틸)피페라지닐]-3-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올.

청구항 23.

제 9 항에 있어서, Y 가 1,3-옥사졸 이중 라디칼인 화합물.

청구항 24.

제 23 항에 있어서, 화합물이 (2R)-3-[(2S)-2-메틸-4-({2-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,3-옥사졸-5-일)}메틸)피페라지닐]-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)프로판-2-올, 및 (2R)-1-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시)-3-[4-({2-[4-(트리플루오로메틸)페닐](1,3-옥사졸-4-일)}메틸)피페라지닐]프로판-2-올로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 25.

제 1 항의 화합물의 치료 유효량의 투여에 의해, 포유류의 당뇨, 외상 또는 쇼크에 의한 골격근의 손상, 및 심혈관질환으로부터 선택된 질병 상태를 치료하는 방법.

청구항 26.

제 25 항에 있어서, 심혈관질환이 심방부정맥, 간헐파행, 심실부정맥, 프린츠메탈 (이형) 협심증 (Prinzmetal's (variant) angina), 안정성 협심증, 불안정성 협심증, 울혈성 심장질환, 또는 심근경색증인 방법.

청구항 27.

제 25 항에 있어서, 질병 상태가 당뇨인 방법.

청구항 28.

하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제 및 제 1 항의 화합물의 치료 유효량을 함유하는 약학적 조성물.

청구항 29.

이식에 사용되는 공여 조직 및 장기를 보존하는 방법으로서, 제 1 항의 화합물의 치료 유효량을 그를 필요로 하는 포유류에 투여하는 것을 포함하는 방법.