

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6080227号
(P6080227)

(45) 発行日 平成29年2月15日(2017.2.15)

(24) 登録日 平成29年1月27日(2017.1.27)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 319/20	(2006.01)	C 07 D 319/20	C S P
A61K 45/00	(2006.01)	A 61 K 45/00	
A61P 9/10	(2006.01)	A 61 P 9/10	
A61P 43/00	(2006.01)	A 61 P 43/00	1 1 1
A61K 31/4025	(2006.01)	A 61 K 31/4025	

請求項の数 4 (全 149 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-561023 (P2014-561023)
(86) (22) 出願日	平成25年3月5日(2013.3.5)
(65) 公表番号	特表2015-512888 (P2015-512888A)
(43) 公表日	平成27年4月30日(2015.4.30)
(86) 國際出願番号	PCT/US2013/029054
(87) 國際公開番号	W02013/134226
(87) 國際公開日	平成25年9月12日(2013.9.12)
審査請求日	平成28年3月7日(2016.3.7)
(31) 優先権主張番号	61/607,136
(32) 優先日	平成24年3月6日(2012.3.6)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	503385923 ベーリングサー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシェレンクテル ハフツング ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 173
(74) 代理人	100092093 弁理士 辻居 幸一
(74) 代理人	100082005 弁理士 熊倉 裕男
(74) 代理人	100084663 弁理士 稲田 篤
(74) 代理人	100093300 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ロイコトリエン生成を阻害するためのベンゾジオキサン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記:

7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-カルボン酸エチルエステル、
 7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-カルボン酸アミド、
 7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-カルボン酸メチルアミド、
 7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸アミド、
 7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸メチルアミド、
 6-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-1,2,3a,6-テトラアザ-アズレン-3-カルボン酸アミド、
 6-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-1,2,3a,6-テトラアザ-アズレン-3-カルボン酸メチルアミド、
 [(1 ,5 ,6)-3-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベ
ンジル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン]-6-カルボン酸((S)-2-ヒドロキシ-プロピル)-アミド、

[(1_a,5_a,6_a)-3-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン]-6-カルボン酸((S)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-アミド、
 7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボニトリル、
 N-{(1_a,5_a,6_a)-3-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル}-アセトアミド、
 [(1_a,5_a,6_a)-3-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)]-アミド、
 N-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-2-メトキシ-アセトアミド、
 1-{4-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペラジン-1-イル}-2-ヒドロキシ-エタノン、
 4-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-アゼチジン-3-イル}-安息香酸、
 1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-アミド、
 1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル}-2-メタンスルホニル-エタノン、
 1-{4-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-[1,4]ジアゼパン-1-イル}-2-メトキシ-エタノン、
 5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルアミン、
 {(エンド)-8-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル}-尿素、
 2-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-N-メトキシ-アセトアミド、
 (R)-N-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-2-メチルアミノ-プロピオンアミド、
 N-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イルメチル}-2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピオンアミド、
 N-{(1_a,5_a,6_a)-3-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イルメチル}-メタンスルホンアミド、
 1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.2]オクタ-2-イル}-エタノン、
 4-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-シクロヘキサンカルボン酸、
 1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-アゼパン-4-カルボン酸、
 [(1_a,5_a,6_a)-3-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン]-6-カルボン酸、
 (1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸アミド、
 1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-4-フェニル-ピペリジン-4-オール、
 1-{5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピロール-2-イル}-エタノン、
 1-{8-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3,8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル}-エタノン、

10

20

30

40

50

5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボン酸アミド、
 {((エキソ)-8-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル}-尿素、
 2-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-アセトアミド、
 (S)-3-[4-(1,1-ジオキソ-1-6-[1,4]チアゼパン-4-イルメチル)-フェニル]-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン、
 1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-4-メチル-ピペリジン-4-オール、
 1-((1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル}-2-ヒドロキシ-エタノン、
 N-((エンド)-8-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル}-アセトアミド、
 N-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イルメチル}-アセトアミド、
 [(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-(1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-1-6-チオフェン-3-イル)-メチル-アミン、
 1-((1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.2]オクタ-2-イル}-2-ヒドロキシ-エタノン、
 {1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ-[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-スピロ-[3H-インドール-3,4'-ピペリジン]-1(2H)-尿素、
 {1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イルメチル}-尿素、
 {4-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペラジン-1-イル}-アセトニトリル、
 (R)-7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ヘキサヒドロ-オキサゾロ[3,4-a]ピラジン-3-オン、
 {1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-イル)-メタノン、
 1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(テトラヒドロ-フラン-2-イル)メチル]-アミド、
 N-[3-[4-[(3S)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-イル]-3-オキソ-プロビル]アセトアミド、
 N-[1-[[4-[(3S)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]フェニル]メチル]-4-ピペリジル]-2-(2-オキソピロリジン-1-イル)アセトアミド、
 N-[1-[[4-[(3S)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]フェニル]メチル]-4-ピペリジル]テトラヒドロピラン-4-カルボキサミド、
 3-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-[1,3]オキサジナン-2-オン、
 1-((1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル}-エタノン、
 (S)-3-{4-[(ピリジン-3-イルオキシ)-ピペリジン-1-イルメチル]-フェニル}-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン、
 1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-4-フェニル-ピペリジン-4-カルボン酸、
 (S)-3-[4-(1-オキソ-1-4-チオモルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン、及び
 (S)-7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ヘキサヒドロ-オキサゾロ[3,4-a]ピラジン-3-オン

10

20

30

40

50

から成る群より選択される化合物、
又は前記各化合物の医薬的に許容できる塩。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の 1 つ以上の化合物又はその医薬的に許容できる塩を含む医薬組成物。

【請求項 3】

ロイコトリエン媒介障害の治療用の、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記ロイコトリエン媒介障害が心血管性疾患である、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

発明の分野

本発明は、ロイコトリエンA₄ヒドロラーゼ(LTA₄H)の阻害薬として役立ち、ひいてはロイコトリエンの活性を通じて媒介又は持続される種々の疾患及び障害、例えば喘息、アレルギー並びにアテローム性動脈硬化症、心筋梗塞及び脳卒中等の心血管疾患の治療に有用なベンゾジオキサンに関する。本発明は、これらの化合物を含む医薬組成物、種々の疾患及び障害の治療におけるこれらの化合物の使用方法、これらの化合物の調製方法及びこれらの調製方法で有用な中間体にも関する。

【背景技術】

【0002】

20

発明の背景

ロイコトリエン(LT)、好中球、マスト細胞、好酸球、好塩基球、単球及びマクロファージ等のいくつかの細胞型によって生成される酸化脂質である。LTの細胞内合成の最初の関与段階は5-リポキシゲナーゼ(5-LO)によるアラキドン酸のロイコトリエンA₄(LTA₄)への酸化を含み、このプロセスは5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)を必要とする。ロイコトリエンA₄ヒドロラーゼ(LTA₄H)はLTA₄の加水分解を触媒してロイコトリエンB₄(LTB₄)を生成する。LTB₄受容体(BLT1、BLT2)の関与によって、LTB₄は一連の炎症誘発反応(白血球の遊走、サイトカインの放出等)を刺激する。ロイコトリエン経路は、炎症が病理の重大要素である疾患に関係していた;これらの疾患には癌、喘息、アテローム性動脈硬化症、結腸炎、糸球体腎炎、及び疼痛が含まれる。(精査のためには、M.Peters-Golden and W.R.Henderson, Jr., M.D., N.Engl.J.Med., 2007, 357, 1841-1854を参照されたい)。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

発明の簡単な概要

本発明は、ロイコトリエンA₄ヒドロラーゼ(LTA₄H)を阻害し、それ故にアレルギー性、肺性、線維性、炎症性及び心血管性疾患並びに癌等のロイコトリエンの活性を通じて媒介又は持続される種々の疾患及び障害の治療に有用な新規化合物を提供する。

【課題を解決するための手段】

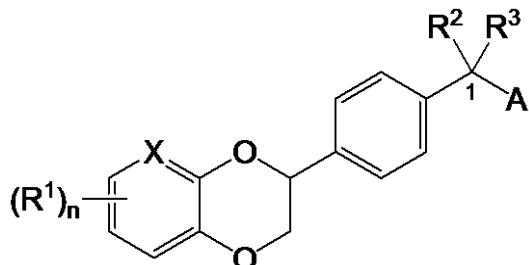
【0004】

40

一実施形態では、本発明は、下記式(I):

【0005】

【化1】



10

【0006】

(式中：

XはN又はCHであり；

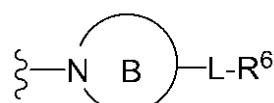
nは0~3の整数であり；

R¹はハロ、-OH、-CN、-(C₁-C₆)アルキル、-O(C₁-C₆)アルキル、及び-(C₃-C₆)シクロアルキルから選択され；R²及びR³はそれぞれ独立に-H及び-(C₁-C₆)アルキルから選択され；ここで、R²とR³が結合して、任意に1~3個のヘテロ原子を含んでよく、かつさらに任意に、ハロ、-OH、(=O)、-(C₁-C₆)アルキル、-O(C₁-C₆)アルキル、-C(O)O-H、-C(O)(C₁-C₆)アルキル、及び-C(O)NH₂から選択される1~3個の基で置換されていてもよい3~6員環を形成してもよく；Aは式-NR⁴R⁵ (式中R⁴及びR⁵はそれぞれ独立に-H、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₃-C₆)シクロアルキル、-(4~14員)ヘテロシクロアルキル、-(C₆-C₁₀)アリール、及び-(5~11員)ヘテロアリールから選択され；ここで、前記R⁴及びR⁵基の前記-(C₁-C₆)アルキル、-(C₃-C₆)シクロアルキル、-(4~14員)ヘテロシクロアルキル、-(C₆-C₁₀)アリール、及び-(5~11員)ヘテロアリールはそれぞれ任意独立に1~3個のR⁶基で置換されていてもよく；ここで、2個のR⁶基が前記-(C₁-C₆)アルキルの同一炭素原子に付着している場合に互いに結合して、任意に1~3個のヘテロ原子を含んでよく、かつさらに任意にハロ、-OH、(=O)、-(C₁-C₆)アルキル、-O(C₁-C₆)アルキル、-C(O)O-H、-C(O)(C₁-C₆)アルキル、及び-C(O)NH₂から選択される1~3個の基で置換されていてもよい3~6員環を形成してもよい)の基であり；

Aは下記式Bの(4~14員)N-ヘテロ環式環：

【0007】

【化2】



30

【0008】

であり

(ここで、前記環Bは下記：

(a)非芳香族4~8員单環式基；又は

(b)架橋二環式基、スピロ環式基、又は6~11員縮合二環式基であり、前記架橋二環式基、スピロ環式基、及び6~11員縮合二環式基はそれぞれ、式(I)の化合物の炭素原子1に結合している少なくとも1つの非芳香族N-ヘテロ環式環を含み；前記架橋二環式基、スピロ環式基、及び6~11員縮合二環式基はそれぞれ任意に芳香環を含んでよく；

前記環Bはさらに、N、O及びSから独立に選択される1~3個の追加の環ヘテロ原子を含んでよく；

40

50

前記環Bはさらに任意に、ハロ、-OH、(=O)、-C(O)O-H、-C(O)O-(C₁-C₆)アルキル、及び-(C₁-C₆)アルキルから選択される1~3個の基で置換されていてもよく；かつ

Lは存在しないか又は-(C₁-C₆)アルキレン-から選択されるリンカーである)；

各R⁶は独立にハロ、-OR⁷、-CF₃、-CN、-(C₁-C₆)アルキル、-O(C₁-C₆)アルキル、-C(O)R⁷、-C(O)₂R⁷、-C(O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)₂、-NHC(O)R⁷、-NHC(O)N(R⁷)₂、-S(O)₂R⁷、-NH-S(O)₂R⁷、-(C₃-C₆)シクロアルキル、-(4~14員)ヘテロシクロアルキル、-(C₆-C₁₀)アリール、及び-(5~11員)ヘテロアリールから選択され；ここで、前記R⁶基の前記-(C₁-C₆)アルキル、-O(C₁-C₆)アルキル、-(C₃-C₆)シクロアルキル、-(4~14員)ヘテロシクロアルキル、-(C₆-C₁₀)アリール、及び-(5~11員)ヘテロアリールは可能であれば、それぞれ任意にハロ、-OH、-CF₃、-CN、(=O)、-(C₁-C₆)アルキル、-C(O)O-H、-C(O)O-(C₁-C₆)アルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₆)アルキル、-N((C₁-C₆)アルキル)₂、-S(O)₂(C₁-C₆)アルキル、-(C₃-C₆)シクロアルキル、-(4~14員)ヘテロシクロアルキル、-(C₆-C₁₀)アリール、及び-(5~11員)ヘテロアリールから選択される1~3個の基で置換されていてもよく；かつ

各R⁷は独立に-H、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₁-C₆)アルキル-OH、-(C₁-C₆)アルキル-O-(C₁-C₆)アルキル、-O(C₁-C₆)アルキル、-(C₃-C₆)シクロアルキル、-(C₃-C₆)シクロアルキル-OH、-(4~14員)ヘテロシクロアルキル、-(C₆-C₁₀)アリール、及び-(5~11員)ヘテロアリールから独立に選択され；前記R⁷基は可能であれば、それぞれ任意に-OH、-NH(C₁-C₆)アルキル、-NHC(O)(C₁-C₆)アルキル、-C(O)NH₂、-S(O)₂(C₁-C₆)アルキル、及び-(4~14員)ヘテロシクロアルキルから選択される基で置換されていてもよく；前記-(4~14員)ヘテロシクロアルキル基は可能であれば、任意に(=O)基で置換されていてもよい)の化合物、又はその医薬的に許容できる塩に関する。

本発明は、式(I)の化合物を含む医薬組成物、種々の疾患及び障害の治療におけるこれらの化合物の使用方法、これらの化合物の調製方法及びこれらの調製方法で有用な中間体にも関する。

【発明を実施するための形態】

【0009】

発明の詳細な説明

定義：

DCE=ジクロロエタン

DCM=ジクロロメタン

DEA=ジエチルアミン

DIBAL-H=ジイソブチルアルミニウムヒドリド

DIPEA=ジイソプロピルエチルアミン

DMA=ジメチルアセトアミド

DMAP=4-ジメチルアミノピリジン

DME=ジメチルエーテル

DMF=ジメチルホルムアミド

DMSO=ジメチルスルホキシド

Et₂O=エチルエーテル

EtOAc=酢酸エチル

EtOH=エタノール

HATU=O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート

IPA=イソプロピルアルコール

KHMDS=カリウムビス(トリメチルシリル)アミド

MeCN=アセトニトリル

MeOH=メタノール

TBTU=2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート

TEA=トリエチルアミン

10

20

30

40

50

TFA=トリフルオロ酢酸

THF=テトラヒドロフラン

TMSCF₃=(トリフルオロメチル)トリメチルシラン

【0010】

当然のことながら、用語「式(I)の化合物」及び「本発明の化合物」は、特に指定のない限り、同じ意味を有する。

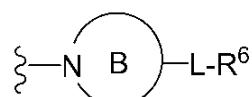
その最も広い実施形態(「本発明の第1実施形態」)では、本発明は、発明の概要で上述した通りの式(I)の化合物、及び上述した通りのその医薬的に許容できる塩に関する。

別の実施形態(「本発明の第2実施形態」)では、本発明は、基Aが式-NR⁴R⁵の基である、本発明の直前の第1実施形態で述べた通りの式(I)の化合物、又はその医薬的に許容できる塩に関する。 10

別の実施形態(「本発明の第3実施形態」)では、本発明は、基Aが下記式Bの(4~14員)N-ヘテロ環式環:

【0011】

【化3】



【0012】

である、本発明の第1実施形態で述べた通りの式(I)の化合物、又はその医薬的に許容できる塩に関する。 20

別の実施形態では、本発明は、R⁴が-H又は-(C₁-C₆)アルキルであり、かつR⁵が-(C₁-C₆)アルキルであり；存在する場合、前記R⁴及びR⁵基の各-(C₁-C₆)アルキルが任意独立に1~3個のR⁶基で置換されていてもよい、本発明の第2実施形態で述べた通りの式(I)の化合物、又はその医薬的に許容できる塩に関する。

別の実施形態では、本発明は、R⁴が-H又は-(C₁-C₆)アルキルであり、かつR⁵が-(C₁-C₆)アルキルであり；ここで、前記R⁵基の前記-(C₁-C₆)アルキルは-(C₃-C₆)シクロアルキル、-(4~14員)ヘテロシクロアルキル、-(C₆-C₁₀)アリール、又は-(5~11員)ヘテロアリールで置換され；前記-(C₃-C₆)シクロアルキル、-(4~14員)ヘテロシクロアルキル、-(C₆-C₁₀)アリール、及び-(5~11員)ヘテロアリールはそれぞれ任意に、-(C₁-C₆)アルキル、-CF₃、及び-C(O)OR⁸から独立に選択される1~3個の基で置換されていてもよい、直前の実施形態で述べた通りの式(I)の化合物、又はその医薬的に許容できる塩に関する。 30

別の実施形態では、本発明は、R⁴が-H又は-(C₁-C₆)アルキルであり、かつR⁵が-(C₁-C₆)アルキルであり；ここで、前記R⁵基の前記-(C₁-C₆)アルキルは-(C₁-C₆)アルキル、-O(C₁-C₆)アルキル、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-S(O)₂R⁸、及び-NHC(O)R⁸から選択される1~3個の基で独立に置換されている、本発明の第2実施形態で述べた通りの式(I)の化合物、又はその医薬的に許容できる塩に関する。

別の実施形態では、本発明は、R⁴及びR⁵がそれぞれ独立に-H又は-(C₁-C₆)アルキルから選択される、本発明の第2実施形態で述べた通りの式(I)の化合物、又はその医薬的に許容できる塩に関する。 40

別の実施形態では、本発明は、R⁴が-H又は-(C₁-C₆)アルキルであり、かつR⁵が-(C₃-C₆)シクロアルキル、-(4~14員)ヘテロシクロアルキル、-(C₆-C₁₀)アリール、及び-(5~11員)ヘテロアリールであり；ここで、前記R⁵の前記-(C₃-C₆)シクロアルキル、-(4~14員)ヘテロシクロアルキル、-(C₆-C₁₀)アリール、及び-(5~11員)ヘテロアリール基はそれぞれ任意独立に、-(C₁-C₆)アルキル、-O(C₁-C₆)アルキル、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-S(O)₂R⁸、及び-NHC(O)R⁸から選択される1~3個の基で置換されていてもよい、本発明の第2実施形態で述べた通りの式(I)の化合物、又はその医薬的に許容できる塩に関する。

【0013】

別の実施形態では、本発明は、前記環Bが4~8員单環式基である、本発明の第3実施形態で述べた通りの式(I)の化合物、又はその医薬的に許容できる塩に関する。 50

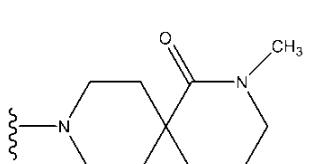
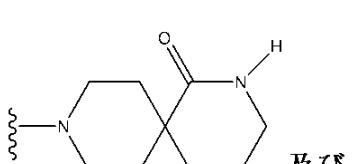
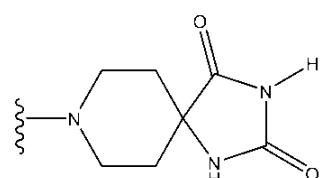
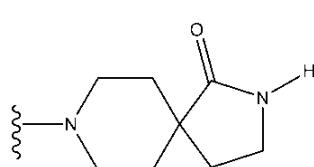
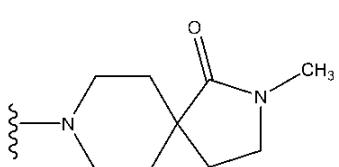
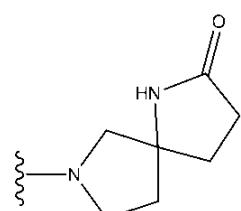
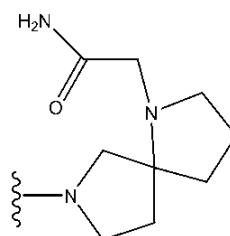
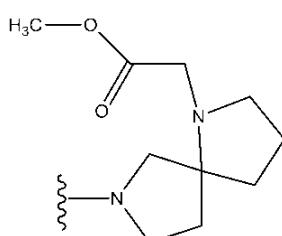
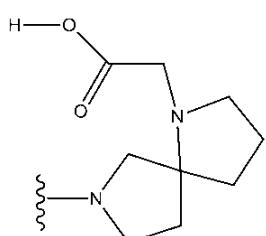
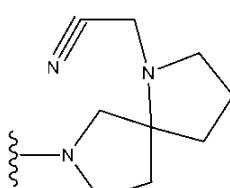
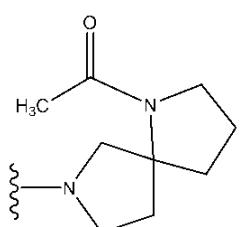
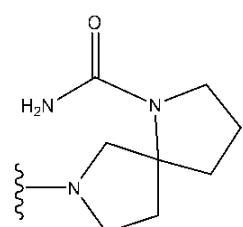
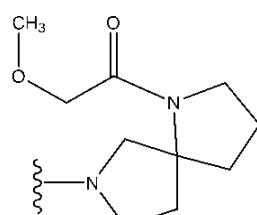
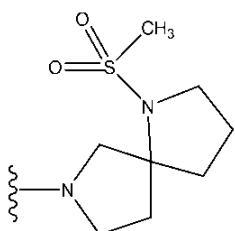
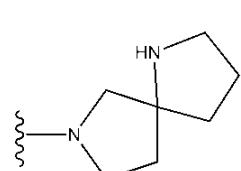
別の実施形態では、本発明は、前記4~8員单環式基が、アゼチジン、テトラヒドロピロール、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、1,2-ジアゼチジン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、ピペラジン、ヘキサヒドロジアゼピン、イソオキサゾリジン、オキサゾリジン、テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン、モルホリン、及びヘキサヒドロ-1,4-オキサゼピンから成る群より選択され；ここで、前記单環式環はさらに任意に、ハロ、-OH、(=O)、-C(O)OH、-C(O)O-(C₁-C₆)アルキル、及び-(C₁-C₆)アルキルから選択される1~3個の基で置換されていてもよい、直前の実施形態で述べた通りの式(I)の化合物、又はその医薬的に許容できる塩に関する。

別の実施形態では、本発明は、前記環Bがスピロ環式ヘテロ環式基であり、ここで、前記スピロ環式ヘテロ環式基は任意に芳香環を含んでよい、本発明の第3実施形態で述べた通りの式(I)の化合物、又はその医薬的に許容できる塩に関する。

別の実施形態では、本発明は、前記スピロ環式ヘテロ環式基が下記：

【0014】

【化4】



10

20

30

40

50

及び

【0015】

から選択される、直前の実施形態で述べた通りの式(I)の化合物、又はその医薬的に許容できる塩に関する。

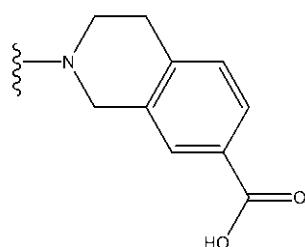
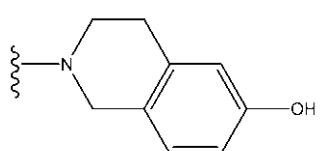
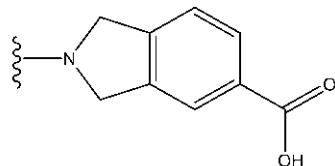
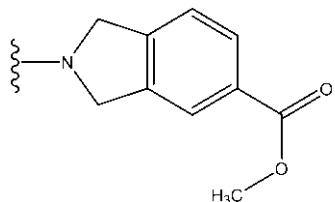
別の実施形態では、本発明は、前記環Bが架橋二環式基又は6~11員縮合二環式基であり、前記架橋二環式基及び6~11員縮合二環式基はそれぞれ任意に芳香環を含んでよい、本発明の第3実施形態で述べた通りの式(I)の化合物、又はその医薬的に許容できる塩に関する。

別の実施形態では、本発明は、前記6~11員縮合二環式基又は架橋二環式基が下記：

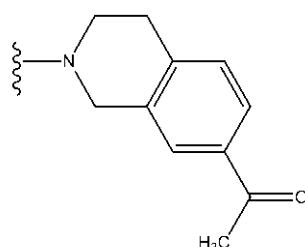
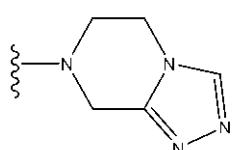
【0016】

【化5】

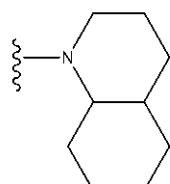
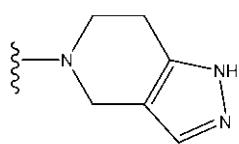
10



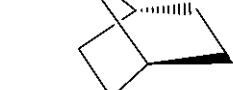
20



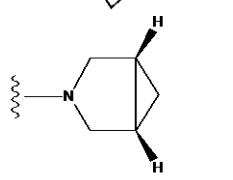
30



及び



40



【0017】

から選択される、直前の実施形態で述べた通りの式(I)の化合物、又はその医薬的に許容できる塩に関する。

別の実施形態では、本発明は、Lが-CH₂-である、本発明の第3実施形態で述べた通りの式(I)の化合物、又はその医薬的に許容できる塩に関する。

50

別の実施形態では、本発明は、Lが存在しない、本発明の第3実施形態で述べた通りの式(I)の化合物、又はその医薬的に許容できる塩に関する。

別の実施形態では、本発明は、前記4~8員ヘテロ環式環Bがアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びアゼパニルから選択され；ここで、前記アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びアゼパニル環はそれぞれ任意に、ハロ、-OH、(=O)、-C(O)O-H、C(O)O-(C₁-C₆)アルキル、及び-(C₁-C₆)アルキルから選択される1~3個の基で置換されていてもよく；かつ

式中

Lは存在しないか又は-(C₁-C₆)アルキレン-から選択されるリンカーであり；かつR⁶はハロ、-OR⁷、-CF₃、-CN、-(C₁-C₆)アルキル、-O(C₁-C₆)アルキル、-C(O)R⁷、-C(O)₂R⁷、-C(O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)₂、-NHC(O)R⁷、-NHC(O)N(R⁷)₂、-S(O)₂R⁷、-NH-S(O)₂-R⁷、-(C₃-C₆)シクロアルキル、-(4~14員)ヘテロシクロアルキル、-(C₆-C₁₀)アリール、及び-(5~11員)ヘテロアリールから選択され；ここで、前記R⁶基の前記-(C₁-C₆)アルキル、-O(C₁-C₆)アルキル、-(C₃-C₆)シクロアルキル、-(4~14員)ヘテロシクロアルキル、-(C₆-C₁₀)アリール、及び-(5~11員)ヘテロアリールは可能であればそれ任意に、ハロ、-OH、-CF₃、-CN、(=O)、-(C₁-C₆)アルキル、-C(O)O-H、-C(O)O-(C₁-C₆)アルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₆)アルキル、-N((C₁-C₆)アルキル)₂、-S(O)₂(C₁-C₆)アルキル、-(C₃-C₆)シクロアルキル、-(4~14員)ヘテロシクロアルキル、-(C₆-C₁₀)アリール、及び-(5~11員)ヘテロアリールから選択される1~3個の基で置換されていてもよい、本発明の第3実施形態で述べた通りの式(I)の化合物、又はその医薬的に許容できる塩に関する。

10

20

【0018】

別の実施形態では、本発明は、-L-R⁶がまとまって-C(O)-(C₁-C₆)アルキルを表し、ここで、前記C(O)-(C₁-C₆)アルキル基は-N(H)(C₁-C₆)アルキル、-N(H)C(O)(C₁-C₆)アルキル、-C(O)NH₂、-S(O)₂(C₁-C₆)アルキル、及び-(4~14員)ヘテロシクロアルキルから選択される基で置換されている、上記最も広い実施形態で述べた通りの式(I)の化合物、又はその医薬的に許容できる塩に関する。

別の実施形態では、本発明は、-L-R⁶がまとまって-N(H)-C(O)-(C₁-C₆)アルキルを表し、ここで、前記-N(H)-C(O)-(C₁-C₆)アルキル基は、-NH₂、-N(H)(C₁-C₆)アルキル、-N(H)C(O)(C₁-C₆)アルキル、-C(O)NH₂、-S(O)₂(C₁-C₆)アルキル、及び-(4~14員)ヘテロシクロアルキルから選択される基で置換されている、上記最も広い実施形態で述べた通りの式(I)の化合物、又はその医薬的に許容できる塩に関する。

30

別の実施形態では、本発明は、-L-R⁶がまとまって-O-(C₁-C₆)アルキルを表し、ここで、前記-O-(C₁-C₆)アルキルは-NH₂、-N(H)(C₁-C₆)アルキル、-N(H)C(O)(C₁-C₆)アルキル、-C(O)NH₂、-S(O)₂(C₁-C₆)アルキル、及び-(4~14員)ヘテロシクロアルキルから選択される基で置換されている、上記最も広い実施形態で述べた通りの式(I)の化合物、又はその医薬的に許容できる塩に関する。

別の実施形態では、本発明は、XがNである、上記実施形態のいずれかで述べた通りの式(I)の化合物、又はその医薬的に許容できる塩に関する。

別の実施形態では、本発明は、XがCHである、直前の実施形態以外の上記実施形態のいずれかで述べた通りの式(I)の化合物、又はその医薬的に許容できる塩に関する。

40

別の実施形態では、本発明は、nが0である、上記実施形態のいずれかで述べた通りの式(I)の化合物、又はその医薬的に許容できる塩に関する。

下記化合物は、一般的合成スキーム、実施例、及び技術上周知の方法で製造できる本発明の代表化合物である。

【0019】

表1. 本発明の例示化合物

Cpd No.	構造	名称
1		1-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]ピロリジン
2		4-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]モルホリン
3		1-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]-4,4-ジメチルピペラジン
4		8-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン
5		1-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]-4-フルオロピペラジン
6		(1s,4s)-7-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン
7		4-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]チオモルホリン-1,1-ジオキシド
8		1-{4-[2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}-N,N-ジメチルピペラジン-4-カルボキサミド
9		(3S)-1-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]ピロリジン-3-オール

【 0 0 2 0 】

10		1-({1-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]ペニジン-3-イル}メチル)ピロリジン-2-オノン
11		1-{4-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]ペニラジン-1-イル}エタノン
12		2-{{4-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]アミノ}-1-(ピロリジン-1-イル)エタノン
13		N-{4-[(2S)-4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]-N-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミン
14		1-{4-[{4-[(2S)-4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル](メチル)アミノ]ピペリジン-1-イル}エタノン
15		3-[4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン
16		7-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン
17		3-[4-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン

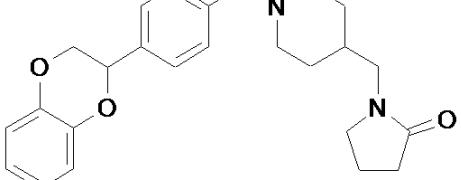
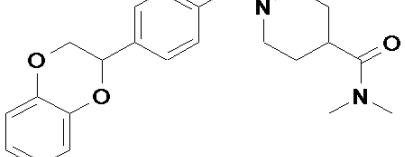
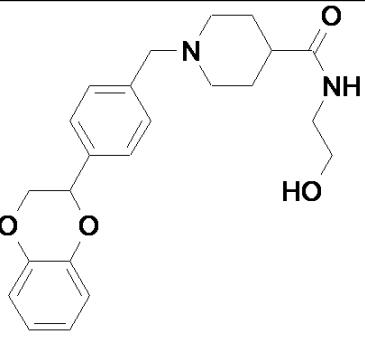
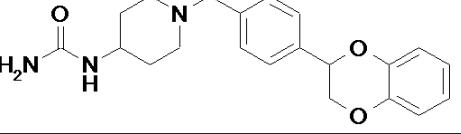
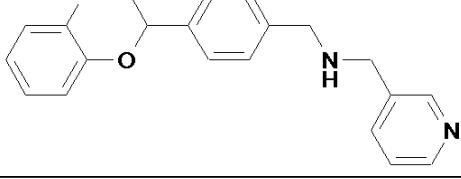
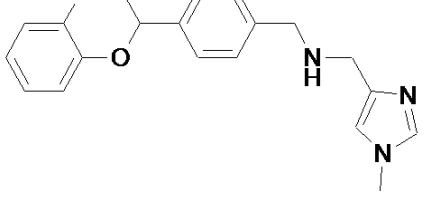
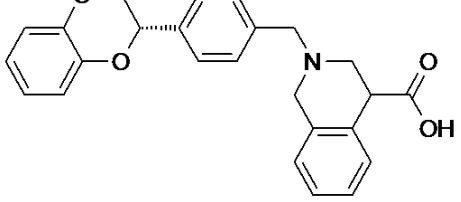
18		3-[4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン
19		(3R)-1-{4-[(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzoquinolin-2-yl]benzyl}piperidin-3-carboxylic acid
20		(3S)-1-{4-[(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzoquinolin-2-yl]benzyl}piperidin-3-carboxylic acid
21		1-(1-{4-[(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzoquinolin-2-yl]benzyl}piperidin-3-yl)-2,2,2-trifluoroethanol
22		2-(1-{4-[(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzoquinolin-2-yl]benzyl}piperidin-3-yl)-1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropyl alcohol
23		N-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzoquinolin-2-yl)benzyl]-2-methylpropylamine
24		(2R)-N-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzoquinolin-2-yl)benzyl]butan-2-amine
25		1-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzoquinolin-2-yl)benzyl]-N-methylpiperidin-4-carboxamide
26		4-{1-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzoquinolin-2-yl)benzyl]piperidin-4-yl}butanoic acid

【 0 0 2 2 】

27		{1-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]ピペリジン-4-イル}メタノール
28		2-{1-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]ピペリジン-4-イル}プロパン-2-オール
29		3-{1-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]ピペリジン-4-イル}プロパン-1-オール
30		1-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]-4-メチル-1,4-ジアゼパン
31		1-{4-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]-1,4-ジアゼパン-1-イル}エタノン
32		4-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]-1,4-オキサゼパン
33		N-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]-2-メトキシ-N-メチルエタンアミン

34		(3R)-1-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]ピロリジン-3-オール
35		8-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン
36		1-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]-3-メトキシアゼチジン
37		{1-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]ピペリジン-4-イル}(モルホリン-4-イル)メタノン
38		2-{1-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]ピペリジン-4-イル}-N,N-ジメチルアセトアミド
39		1-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]-4-(メチルスルホニル)ピペリジン
40		1-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]アゼパン
41		N-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]シクロペンタンアミン

42		N-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]-N-メチル-2-(ピリジン-2-イル)エタンアミン
43		1-シクロプロピル-N-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]メタンアミン
44		1-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]-4-フェニルピペリジン-4-オール
45		N-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]-N-エチルエタンアミン
46		1-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]アゼチジン-3-カルボニトリル
47		1-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]-3-メトキシピロリジン
48		N-{1-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]ピペリジン-4-イル}メタンスルホンアミド
49		N-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]-2-メチル-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-アミン

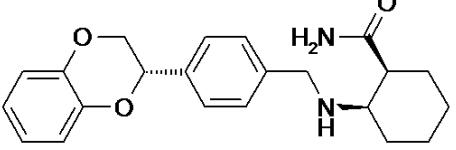
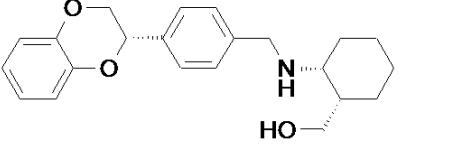
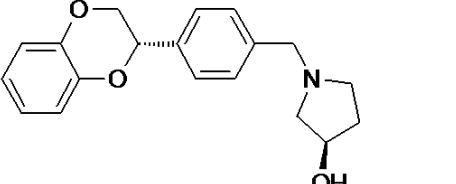
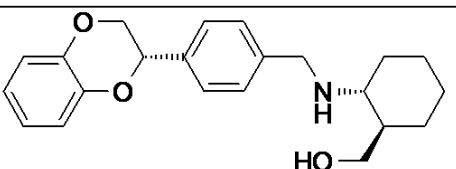
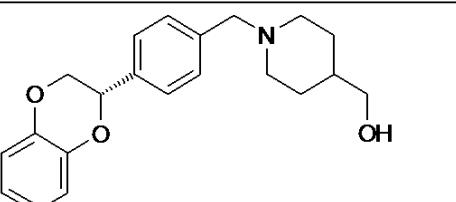
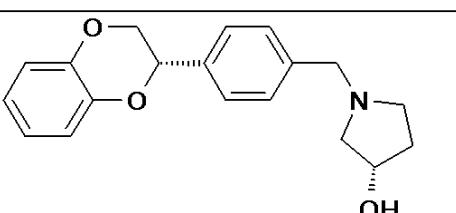
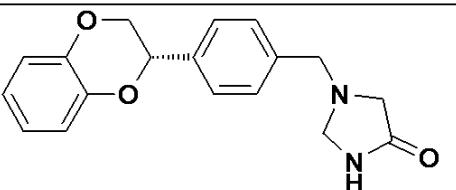
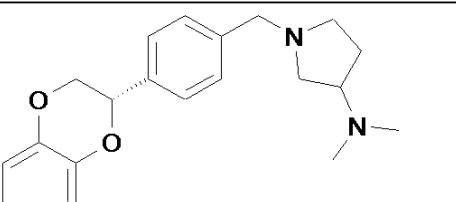
50		1-[{1-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)benzyl]piperidin-4-yl}methyl]pyrrolidine-2-one
51		1-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)benzyl]-N,N-dimethylpiperidin-4-ylmethyl carbamate
52		1-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)benzyl]-N-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-ylmethyl carbamate
53		1-{1-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)benzyl]piperidin-4-yl}urea
54		1-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)benzyl]-N-(3-methylbutyl)aniline
55		1-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)benzyl]-N-[(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]methanamine
56		2-{[4-((2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)benzyl]methyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-4-carboxylic acid

【 0 0 2 6 】

57		(1R, 3S)-3-((4-[(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]methyl)amino)cyclopentanecarboxylic acid
58		3-((4-[(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]methyl)amino)-4,4-dimethylpentan-2-carboxylic acid
59		1-((4-[(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]methyl)amino)cyclopentanecarboxylic acid
60		N-((4-[(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]methyl)amino)-N-methylglutamic acid
61		1-((4-[(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]methyl)amino)piperidin-3-carboxylic acid
62		trans-4-((4-[(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]methyl)amino)cyclohexanecarboxylic acid
63		cis-4-((4-[(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]methyl)amino)cyclohexanecarboxylic acid
64		1-((3R)-3-((4-[(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]methyl)amino)cyclopentyl)methanone
65		1-((3S)-3-((4-[(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]methyl)amino)cyclopentyl)methanone
66		trans-4-((4-[(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]methyl)amino)cyclohexylamine

67		N-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]benzyl}-N-methylcyclohexylamine
68		1-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]benzyl}-2-methylcyclopentylmethanol
69		(1-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]benzyl}cyclohexyl)methanol
70		2-(1-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]benzyl}cyclohexyl)ethanol
71		N-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]benzyl}propan-2-amine
72		N-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]benzyl}-1-methylcyclopropanemethanamine
73		N-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]benzyl}propan-1-amine
74		N-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]benzyl}-N-methylpropan-2-aminium
75		1-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]benzyl}furan-2-ylmethylamine
76		trans-4-({4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]benzyl}amino)cyclohexylmethanol
77		1-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]benzyl}-2-methylcyclopentylamine

78		1-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]benzyl}piperazine-3-ol
79		N-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]benzyl}-N,N',N'-trimethylpiperazine
80		2-(cyclohexylamino)-1-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]benzyl}ethanol
81		N-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]benzyl}-N,N-dimethylpropan-2-amine
82		N-(1-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]benzyl}propyl)acetamide
83		N-(1-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]benzyl}propyl)-N-methylacetamide
84		(1R,2R,4S)-N-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]benzyl}bicyclo[2.2.1]heptane-2-amine
85		(4aR,8aS)-1-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]benzyl}decahydro-1H-cyclophosphorin-8-amine

86		(1S, 2R)-2-{[4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル]アミノ}シクロヘキサンカルボキサミド
87		[(1S, 2R)-2-{[4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル]アミノ}シクロヘキシル]メタノール
88		(3R)-1-{[4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル]アミノ}プロピリジン-3-オール
89		[(1R, 2R)-2-{[4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル]アミノ}シクロヘキシル]メタノール
90		(1-{[4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル]アミノ}ピペリジン-4-イル)メタノール
91		(3S)-1-{[4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル]アミノ}プロピリジン-3-オール
92		1-{[4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル]アミノ}イミダゾリジン-4-オン
93		1-{[4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル]アミノ}-N,N-ジメチルプロピリジン-3-アミン

【 0 0 3 0 】

94		1'-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]benzyl}-1,4-dihydro-2H-pyran-2-one
95		N-(cyclopropylmethyl)-N-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]benzyl}cyclohexanamine
96		1-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]benzyl}-N-(2-hydroxyethyl)propanamide
97		(1R,2R)-2-{[4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]benzyl]amino}cyclohexanol
98		1-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]benzyl}-4-methylpiperazine
99		1-{[1-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]benzyl}piperazin-4-yl]methyl}pyrrolidine-2-one
100		trans-N-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]benzyl}-4-methylcyclohexylamine
101		(1S,2R)-2-{[4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]benzyl]amino}cyclopentanol
102		(1S,2S)-2-{[4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]benzyl]amino}cyclopentanol

【 0 0 3 1 】

103		N-[4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル]テトラヒドロ-2H-ピラン-3-アミン
104		N-シクロヘキシリ-N-[4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル]-N',N'-ジメチルエタン-1,2-ジアミン
105		(1S,2S)-2-[(4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル)(メチル)アミノ]シクロヘキサンオール
106		(1R,2S)-2-[(4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル)(メチル)アミノ]シクロヘキサンオール
107		4-[(4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル)アミノ]-3-メチルモルホリン
108		5-[(4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル)アミノ]-1-メチルピペリジン-2-オン
109		N-[4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル]-N-エチルシクロ pentanタンアミン
110		N-[4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル]-N,1-ジメチルピペリジン-4-アミン
111		4-[(4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル)アミノ]メチルフェノール

【 0 0 3 2 】

10

20

30

40

112		2-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]cyclohexyl}-1,2,3,4-tetrahydro-1-hydroxyisoquinoline-6-ol
113		1-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methyl]cyclohexylpropanoic acid
114		1-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methyl]cyclohexylaminoacetonitrile
115		(3S)-1-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methyl]cyclohexylfluoropyrrolidine
116		9-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]cyclohexyl}-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-1-one
117		7-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]cyclohexyl}-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-one
118		1-(7-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]cyclohexyl}-1,7-diazaspiro[4.4]non-1-yl)ethanone
119		7-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]cyclohexyl}-1,7-diazaspiro[4.4]non-1-carboxylic acid amide

【 0 0 3 3 】

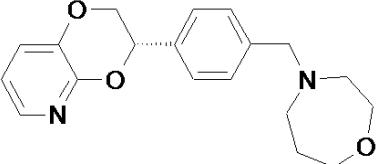
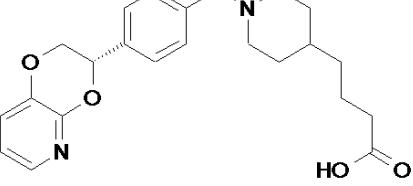
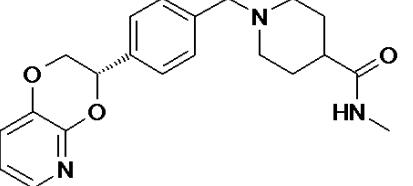
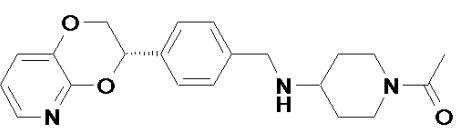
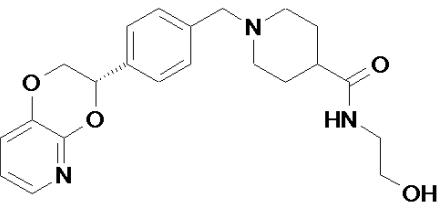
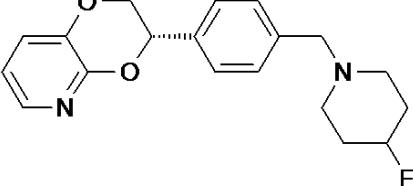
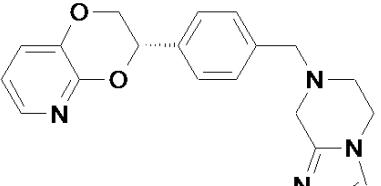
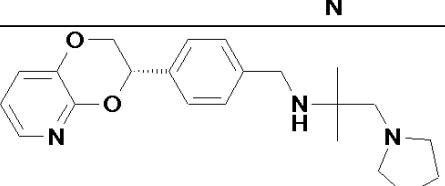
120		9-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]-2-methyl-2,8-diazaspiro[4.5]decan-1-yl}-2-methyl-2,8-diazaspiro[4.5]decan-1-yl methyl ether
121		8-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]-2-methyl-2,8-diazaspiro[4.5]decan-1-yl}-2-methyl-2,8-diazaspiro[4.5]decan-1-yl methyl ether
122		7-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]-1-(methylsulfonyl)hept-1-enyl}-1,7-diazaspiro[4.4]nonane
123		2-(7-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]-1-(methylsulfonyl)hept-1-enyl}-1,7-diazaspiro[4.4]non-1-yl)acetamide
124		(7-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]-1-(methylsulfonyl)hept-1-enyl}-1,7-diazaspiro[4.4]non-1-yl)acetonitrile
125		8-{4-[{(3S)-2,3-dihydro-1,4-dioxolo[2,3-b]pyridin-2-yl}methyl]-2-methyl-2,8-diazaspiro[4.5]decan-1-yl}-2-methyl-2,8-diazaspiro[4.5]decan-1-yl methyl ether
126		(3S)-3-[4-(2-methyl-2,8-diazaspiro[4.5]decan-1-ylmethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1,4-dioxolo[2,3-b]pyridine

127		7-[{4-[{(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン
128		1-(7-{4-[{(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ペンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノン-1-イル)-2-メトキシエタノン
129		8-[{4-[{(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-2-メチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン
130		9-[(S)-4-[{(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ペンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}-2-メチル-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン
131		1-{4-[{(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ペンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}-1,4-ジアゼパン-5-オン
132		1-[{4-[{(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-1,4-ジアゼパン-5-オン
133		N-[2-({4-[{(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}アミノ)エチル]アセトアミド

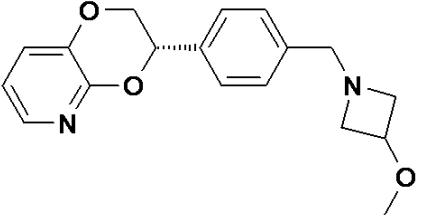
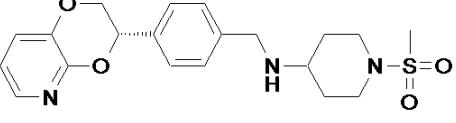
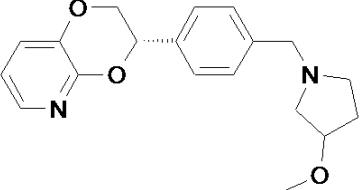
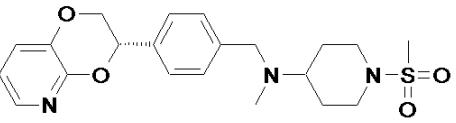
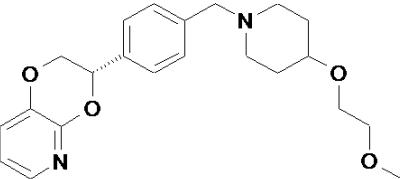
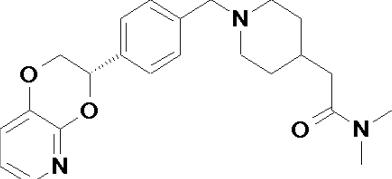
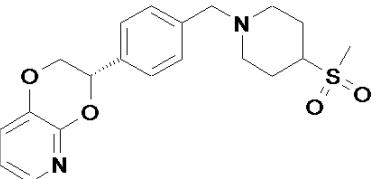
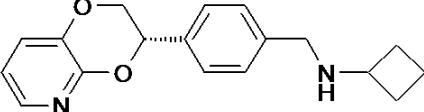
【 0 0 3 5 】

134		3-(1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ペンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)プロパン酸	10
135		N-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシン[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}シクロペンタノアミン	
136		1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシン[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリジン-3-カルボキサミド	
137		(3S)-3-{4-[(4-メチルピペリジン-1-イル)メチル]フェニル}-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシン[2,3-b]ピリジン	20
138		N-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシン[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-N-メチル-2-(ピリジン-2-イル)エタンアミン	
139		(3S)-3-[4-(アゼパン-1-イルメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシン[2,3-b]ピリジン	30
140		N-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシン[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-N-メチルエタンアミン	
141		N-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシン[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-N-エチルエタンアミン	40

142		N-{4-[{(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-N-メチルシクロヘキサンアミン
143		(3S)-3-{4-[{(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]フェニル}-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン
144		(3R)-1-{4-[{(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピロリジン-3-オール
145		(3S)-3-{4-[{(1s,4s)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘpta-7-イルメチル]フェニル}-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン
146		(1-{4-[{(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)メタノール
147		(3S)-1-{4-[{(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピロリジン-3-オール
148		1-(4-{4-[{(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-1,4-ジアゼパン-1-イル)エタノン
149		3-(1-{4-[{(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)プロパン-1-オール

150		(3S)-3-[4-(1,4-オキサゼパン-4-イルメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン
151		4-{(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル}ベンジル}ピペリジン-4-イル)ブタン酸
152		1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド
153		1-[4-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}アミノ]ピペリジン-1-イル]エタノン
154		1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-N-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド
155		(3S)-3-{4-[(4-フルオロピペリジン-1-イル)メチル]フェニル}-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン
156		(3S)-3-[4-(5,6-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イルメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン
157		N-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-2-メチル-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-アミン

158		(3S)-3-{4-[{(3-メトキシペリジン-1-イル)メチル]フェニル}-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン
159		1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリジン-4-カルボニトリル
160		N-(1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)アセトアミド
161		(3S)-3-{4-[(1,1-ジメチルプロピル)メチル]フェニル}-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン
162		(1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)(モルホリン-4-イル)メタノン
163		1-[(1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリジン-3-イル)メチル]ピロリジン-2-オン
164		4-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペラジン-1-カルボキサミド
165		8-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカ-2,4-ジオン

166		(3S)-3-{4-[(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メチル]フェニル}-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン
167		N-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミン
168		(3S)-3-{4-[(3-メトキシピロリジン-1-イル)メチル]フェニル}-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン
169		N-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-N-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミン
170		(3S)-3-(4-[(4-(2-メトキシエトキシ)ピペリジン-1-イル)メチル]フェニル)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン
171		2-(1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド
172		(3S)-3-(4-[(4-(メチルスルホニル)ピペリジン-1-イル)メチル]フェニル)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン
173		N-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}シクロブタナミン

【 0 0 4 0 】

10

20

30

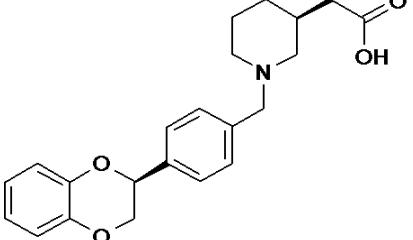
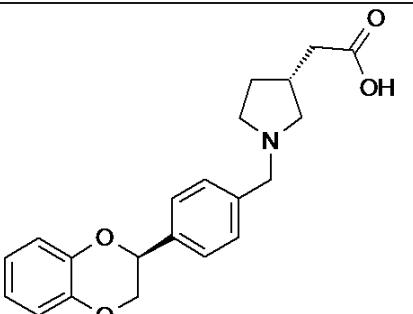
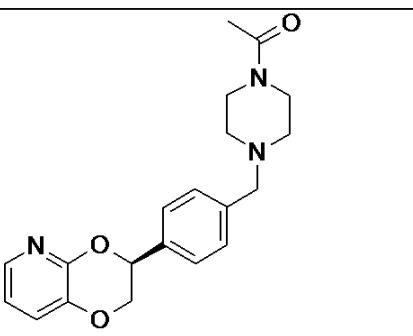
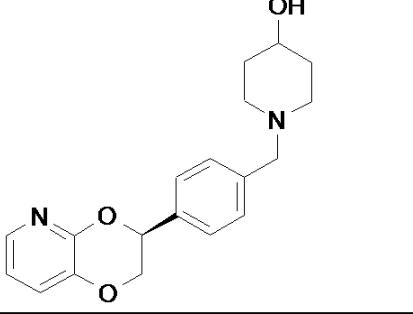
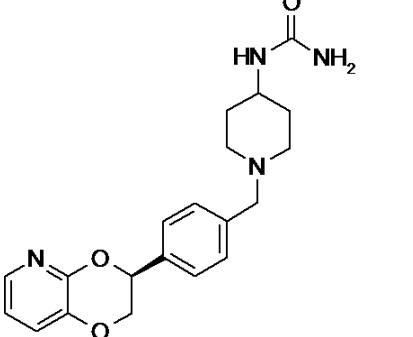
40

174		N-[4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル]1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミン
175		1-(1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)尿素 10
176		N-(1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)メタンスルホンアミド 20
177		1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}ピペリジン-4-カルボニトリル 30

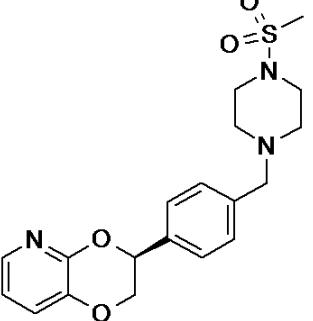
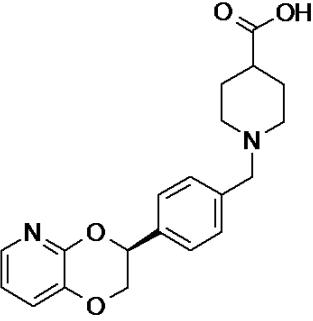
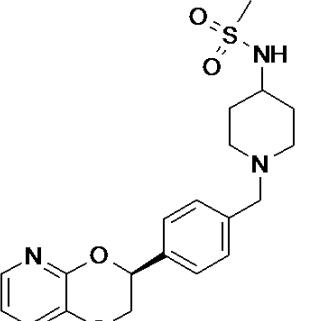
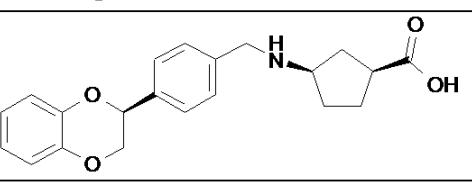
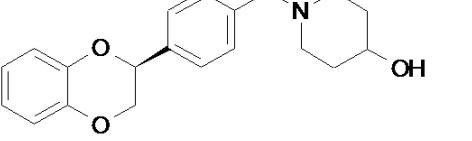
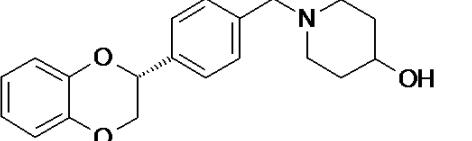
【 0 0 4 1 】

178		N-(1-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]cyclohexyl}acetyl)benzylamine	10
179		1-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]cyclohexyl}-N-methylbenzylcarbamoylformamide	10
180		(1-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]cyclohexyl}methyl)(methylol)amine	20
181		4-(1-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]cyclohexyl}butyl)butanoic acid	30
182		[(3R)-1-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]cyclohexyl}propan-2-yl]acetic acid	40

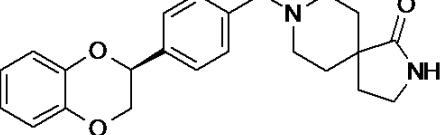
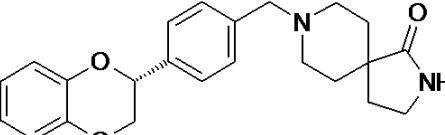
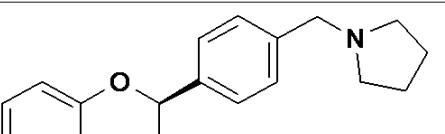
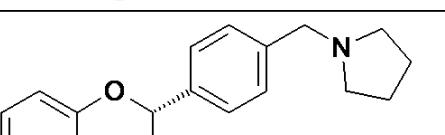
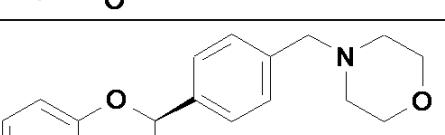
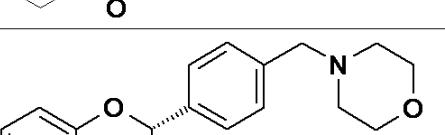
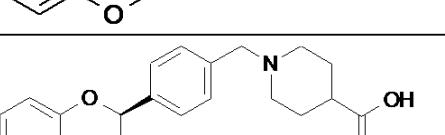
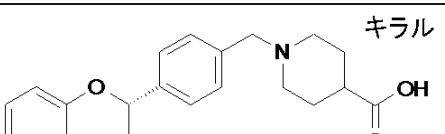
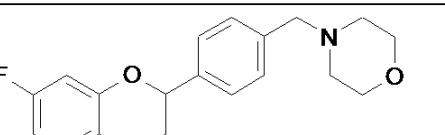
【 0 0 4 2 】

183		[(3S)-1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}ピペリジン-3-イル]酢酸 10
184		[(3R)-1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}ピロリジン-3-イル]酢酸
185		1-(4-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペラジン-1-イル)エタノン 20
186		1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリジン-4-オール 30
187		1-(1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)尿素 40

【 0 0 4 3 】

188		(3S)-3-(4-((4-methylsulfonylphenyl)methyl)phenyl)piperazine-2,3-dihydro[1,4]dioxazine[2,3-b]pyridine	10
189		1-{4-[(3S)-2,3-dihydro[1,4]dioxazine[2,3-b]pyridin-3-ylmethyl]benzyl}piperazine-4-carboxylic acid	20
190		N-(1-{4-[(3S)-2,3-dihydro[1,4]dioxazine[2,3-b]pyridin-3-ylmethyl]benzyl}piperazin-4-yl)sulfamoylamine	30
191		(1S,3R)-3-((4-((2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-7-ylmethyl)amino)cyclopentyl)methyl)propanoic acid	40
192		1-{4-[(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-7-ylmethyl]benzyl}piperazine-4-carboxylic acid	
193		1-{4-[(2R)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-7-ylmethyl]benzyl}piperazine-4-carboxylic acid	

【 0 0 4 4 】

194		8-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]benzyl}-2,8-diazaspiro[4.5]decan-1-one
195		8-{4-[{(2R)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]benzyl}-2,8-diazaspiro[4.5]decan-1-one
196		1-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]benzyl}pyrrolidine
197		1-{4-[{(2R)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]benzyl}pyrrolidine
198		4-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]benzyl}morpholine
199		4-{4-[{(2R)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]benzyl}morpholine
200		1-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]benzyl}piperazine-4-carboxylic acid
201		1-{4-[{(2R)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]benzyl}piperazine-4-carboxylic acid
202		4-[4-(7-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methyl]morpholine

【 0 0 4 5 】

203		1-[4-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)ベンジル]ピロリジン
204		(3S)-3-[4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシンオキソ[2,3-b]ピリジン
205		(3R)-3-[4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシンオキソ[2,3-b]ピリジン
206		1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシンオキソ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル]ピペリジン-4-カルボキサミド
207		1-{4-[(3R)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシンオキソ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル]ピペリジン-4-カルボキサミド
208		1-[4-(2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシンオキソ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ベンジル]ピロリジン-2-オン
209		3-[4-(2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシンオキソ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ベンジル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン
210		1-[4-(2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシンオキソ[2,3-b]ピリジン-3-イル)フェニル]メタンアミン
211		1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}-4-メチルピペリジン-4-カルボン酸

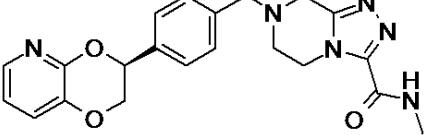
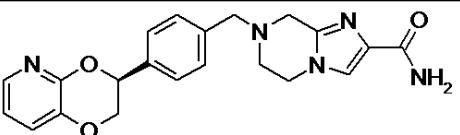
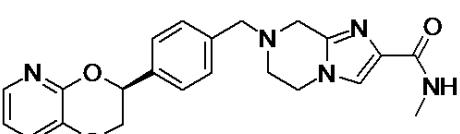
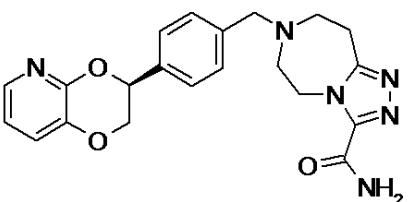
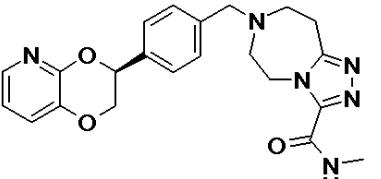
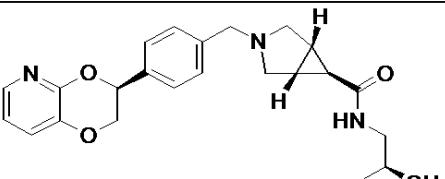
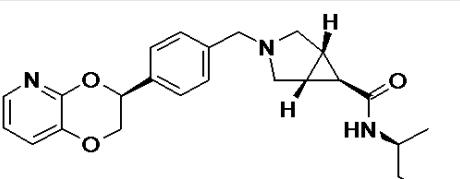
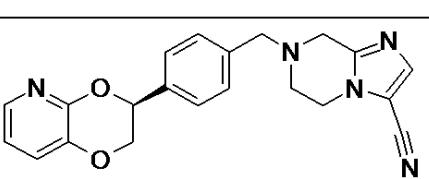
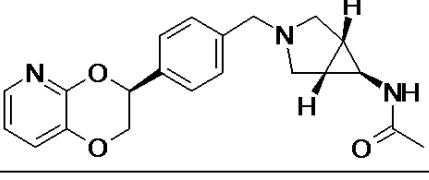
212		(3R,4R)-1-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]piperidin-4-yl}propanoic acid
213		1-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]piperidin-4-yl}-4-fluoropropanoic acid
214		(3R)-1-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]piperidin-3-yl}propanoic acid
215		(3S)-1-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]piperidin-3-yl}propanoic acid
216		1-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]piperidin-4-yl}-4-(1H-tetrazol-5-yl)piperazine
217		1-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]piperidin-4-yl}piperazine-4-amine

【 0 0 4 7 】

218		N-(1-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]-4-phenyl}cyclohexyl)propanoic acid
219		N-(1-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]-4-phenyl}cyclohexyl)isopropylcarboxamide
220		N-(1-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]-4-phenyl}cyclohexyl)2-methylpropanoic acid
221		N-(1-{4-[{(3S)-2,3-dihydro-1,4-dioxolo[2,3-b]pyridin-2-yl}methyl]-4-phenyl}cyclohexyl)propanoic acid
222		N-(1-{4-[{(3S)-2,3-dihydro-1,4-dioxolo[2,3-b]pyridin-2-yl}methyl]-4-phenyl}cyclohexyl)isopropylcarboxamide
223		N-(1-{4-[{(3S)-2,3-dihydro-1,4-dioxolo[2,3-b]pyridin-2-yl}methyl]-4-phenyl}cyclohexyl)2-methylpropanoic acid
224		N-(1-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]-4-phenyl}cyclohexyl)-4-(1,1-dioxolan-2-yl)sulfone

225		1-(1-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl}-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl)piperidin-4-ylmethylamine
226		4-(1-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl}-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl)piperidin-4-ylmethylamine
227		1-(1-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl}-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl)piperidin-4-carboxylic acid
228		1-{4-[{(3S)-2,3-dihydro-1,4-dioxolo[4,3-b]pyridine-2-yl}methyl}-1,4-benzodioxin-2-yl]methyl}propanoic acid
229		2-(1-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl}-1,4-benzodioxin-2-yl]methyl)piperidin-4-ylmethylpropanoic acid
230		2-(1-{4-[{(3S)-2,3-dihydro-1,4-dioxolo[4,3-b]pyridine-2-yl}methyl}-1,4-benzodioxin-2-yl]methyl)piperidin-4-ylmethylpropanoic acid
231		4-[(1-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl}-1,4-benzodioxin-2-yl]methyl)piperidin-4-yl]benzoic acid
232		2-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl}-1,4-benzodioxin-2-yl]methyl}isoquinolin-7-carboxylic acid

233		4-(1-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]piperidin-4-yl}benzyl)benzoic acid
234		4-[{1-{4-[{(3S)-2,3-dihydro-1,4-dioxolo[2,3-b]pyridin-2-yl}methyl]piperidin-3-yl}benzyl}benzoic acid
235		4-(1-{4-[{(3S)-2,3-dihydro-1,4-dioxolo[2,3-b]pyridin-2-yl}methyl]piperidin-4-yl}benzyl)benzoic acid
236		4-{{[4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]piperidin-4-yl}amino}methyl}benzoic acid
237		4-[{(butyl){[4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]piperidin-4-yl}amino}methyl]benzoic acid
238		3-{{[4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]piperidin-4-yl}amino}methyl}benzoic acid
239		3-[(4-{4-[{(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl]piperidin-4-yl}piperazin-1-yl)methyl]benzoic acid
240		7-[(S)-4-(2,3-dihydro-1,4-dioxolo[2,3-b]pyridin-2-yl)methyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1H-1,2,4-triazepine-3-carboxyethyl ester
241		7-[(S)-4-(2,3-dihydro-1,4-dioxolo[2,3-b]pyridin-2-yl)methyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1H-1,2,4-triazepine-3-carboxyamid

242		7-[[(S)-4-(2,3-dihydro-1,4-dioxinyl)-benzyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1H-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazin-3-carbonyl]amino]acetonitrile
243		7-[[(S)-4-(2,3-dihydro-1,4-dioxinyl)-benzyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1H-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazin-3-carbonyl]amino]acetamide
244		7-[[(S)-4-(2,3-dihydro-1,4-dioxinyl)-benzyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1H-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazin-3-carbonyl]methylamide
245		6-[[(S)-4-(2,3-dihydro-1,4-dioxinyl)-benzyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1H-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazin-3-carbonyl]amino]acetamide
246		6-[[(S)-4-(2,3-dihydro-1,4-dioxinyl)-benzyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1H-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazin-3-carbonyl]methylamide
247		[[(1a,5a,6a)-3-[(S)-4-(2,3-dihydro-1,4-dioxinyl)-benzyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1H-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazin-3-carbonyl]amino]-2-hydroxyhexanoic acid
248		[[(1a,5a,6a)-3-[(S)-4-(2,3-dihydro-1,4-dioxinyl)-benzyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1H-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazin-3-carbonyl]methylamino]-2-hydroxyhexanoic acid
249		7-[[(S)-4-(2,3-dihydro-1,4-dioxinyl)-benzyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1H-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazin-3-carbonyl]cyanoacetonitrile
250		N-[(1a,5a,6a)-3-[(S)-4-(2,3-dihydro-1,4-dioxinyl)-benzyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1H-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazin-3-carbonyl]acetamide

251		[(1 α , 5 α , 6 α)-3-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)]-アミド
252		N-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-2-メトキシ-アセトアミド
253		1-{4-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペラジン-1-イル}-2-ヒドロキシ-エタノン
254		4-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-アゼチジン-3-イル}-安息香酸
255		1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-アミド
256		1-{(1S, 4S)-5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル}-2-メタンスルホニル-エタノン
257		1-{4-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-[1,4]ジアゼパン-1-イル}-2-メトキシ-エタノン
258		5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルアミン
259		{(エンド)-8-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル}-尿素
260		2-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-N-メトキシ-アセトアミド

【 0 0 5 2 】

261		(R)-N-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-2-メチルアミノ-プロピオンアミド
262		N-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イルメチル}-2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピオンアミド
263		N-{(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イルメチル}-メタンスルホンアミド
264		1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.2]オクタ-2-イル}-エタノン
265		4-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-シクロヘキサンカルボン酸
266		1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-アゼパン-4-カルボン酸
267		[(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン]-6-カルボン酸
268		(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸アミド
269		1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-4-フェニル-ピペリジン-4-オール
270		1-{5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピロール-2-イル}-エタノン

271		1-{8-[{(S)-4-(2,3-dihydro-1H-pyridin-2-yl)methyl}-1-methyl-1H-pyrrolidin-2-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-one
272		5-[{(S)-4-(2,3-dihydro-1H-pyridin-2-yl)methyl}-1-(1-aminocyclopentyl]methyl]-1H-pyrazole-3-carboxamide
273		{(E)-8-[{(S)-4-(2,3-dihydro-1H-pyridin-2-yl)methyl}-1-(1-amino-1H-pyrazin-2-yl]methyl]-1H-pyrazin-3-yl}urea
274		2-{[(S)-4-(2,3-dihydro-1H-pyridin-2-yl)methyl]methyl}-1-(2-aminocarbonyl-1H-pyrazin-3-yl)ethane
275		(S)-3-[4-(1,1-dioxo-1,2-dihydro-1H-pyridin-2-yl)methyl]-2-(2,3-dihydro-1H-pyridin-2-yl)-1H-pyrazin-4-one
276		1-[{(S)-4-(2,3-dihydro-1H-pyridin-2-yl)methyl}-1-(2-hydroxypropyl]methyl]-1H-pyrazin-3-one
277		1-{(1S,4S)-5-[{(S)-4-(2,3-dihydro-1H-pyridin-2-yl)methyl}-1-(2-hydroxyethyl]methyl]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl}ethanol
278		N-{(S)-4-(2,3-dihydro-1H-pyridin-2-yl)methyl}-N-methyl-1-(2-methyl-1H-pyrazin-3-yl)ethanamine
279		N-{1-[{(S)-4-(2,3-dihydro-1H-pyridin-2-yl)methyl}methyl]-1H-pyrazin-3-yl}acetamide

280		[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-[(1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-1λ6-チオフェン-3-イル)-メチル]-アミン
281		1-[(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.2]オクタ-2-イル]-2-ヒドロキシエタノン
282		{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-スピロ-[3H-インドール-3,4'-ピペリジン]-1(2H)-尿素}
283		{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イルメチル}-尿素
284		{4-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペラジン-1-イル}-アセトニトリル
285		(R)-7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ヘキサヒドロ-オキサゾロ[3,4-a]ピラジン-3-オン
286		{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-イル)-メタノン
287		1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(テトラヒドロ-フラン-2-イル)メチル]-アミド
288		N-[3-[4-[(4-[(3S)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-イル]-3-オキソ-プロピル]アセトアミド

【 0 0 5 5 】

【 0 0 5 6 】

一実施形態では、本発明は、表1に示した化合物240～296のいずれか、及びその医薬的に許容できる塩に関する。

別の実施形態では、本発明は、下記：

4-(1-{4-[2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)ブタン酸；

4-(1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)安息香酸；

(3S)-3-{4-[(1s,4s)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-7-イルメチル]フェニル}-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン；

N-(1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)メタンスルホンアミド；

(3S)-3-[4-(アゼパン-1-イルメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン；

1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}-2-メチルピペリジン;
 7-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-カルボキサミド;
 7-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン;
 1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}ピペリジン-4-カルボン酸;
 (1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)(モルホリン-4-イル)メタノン; 10
 8-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン;
 (3S)-3-{4-[(3-メトキシピペリジン-1-イル)メチル]フェニル}-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン;
 N-(1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}ピロリジン-3-イル)-N-メチルアセトアミド;
 1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}-4-(1,1-ジオキシド-1,2-チアゾリジン-2-イル)ピペリジン;
 (3R)-1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピロリジン-3-オール; 20
 N-(1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド;
 4-[(1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)メチル]安息香酸;
 (1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)(モルホリン-4-イル)メタノン;
 (3S)-3-[4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン;
 8-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン; 30
 1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリジン-4-カルボニトリル;
 1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}-N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド;
 8-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン;
 N-(1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド;
 N-(1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)-1-ヒドロキシクロプロパンカルボキサミド; 40
 N-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}-N-エチルシクロペンタンアミン;
 1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド;
 N-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-N-メチルシクロペンタンアミン;
 1-[(1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリジン-3-イル)メチル]ピロリジン-2-オン;
 1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}-2-メチルピロリジン; 50

N-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-2-メチル-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-アミン;
 N-シクロヘキシリ-N-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}-N'-N'-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
 N-{1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)アセトアミド;
 N-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-N-メチル-2-(ピリジン-2-イル)エタンアミン;
 (3S)-3-[4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン; 10
 1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリジン-3-カルボキサミド;
 1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリジン-4-カルボキサミド;
 N-{1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}ピロリジン-3-イル)アセトアミド;
 1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-N-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド;
 (3S)-3-[4-(1,4-オキサゼパン-4-イルメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン; 20
 1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}-N-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド;
 4-(1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)安息香酸;
 1-(1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)尿素;
 7-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン;
 8-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-2-メチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン; 30
 1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリジン-4-オール;
 N-{1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)メタンスルホニアミド;
 3-(1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)プロパン-1-オール;
 (3S)-3-{4-[(4-メチルピペリジン-1-イル)メチル]フェニル}-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン;
 N-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-N-エチルエタンアミン; 40
 N-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミン;
 (3S)-3-{4-[(4-フルオロピペリジン-1-イル)メチル]フェニル}-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン;
 1-(4-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-1,4-ジアゼパン-1-イル)エタノン;
 [(3R)-1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}ピペリジン-3-イル]酢酸;
 (1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)メタノール; 50

4-[{(1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)メチル]安息香酸;

(3S)-3-{4-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]フェニル}-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン;

(3S)-3-{4-[(3-メトキシピロリジン-1-イル)メチル]フェニル}-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン;及び

N-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}-N,2-ジメチルプロパン-2-アミン

から成る群より選択される化合物;又は

前記各化合物の医薬的に許容できる塩に関する。

10

【0057】

別の実施形態では、本発明は、下記：

(3S)-3-[4-(アゼパン-1-イルメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン;

N-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-N-メチルシクロペンタノアミン;

N-(1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)メタンスルホンアミド;

(3S)-3-{4-[(3-メトキシピペリジン-1-イル)メチル]フェニル}-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン;

20

(3S)-3-{4-[(4-メチルピペリジン-1-イル)メチル]フェニル}-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン;

N-(1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)アセトアミド;

(3S)-3-{4-[(1s,4s)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-7-イルメチル]フェニル}-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン;

(3S)-3-[4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン;

N-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-N-エチルエタンアミン;

30

N-(1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}ピロリジン-3-イル)-N-メチルアセトアミド;

N-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-2-メチル-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-アミン;

1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリジン-4-オール;

8-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン;

(1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)(モルホリン-4-イル)メタノン;

40

N-(1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}ピロリジン-3-イル)アセトアミド;

1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド;

7-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン;

(3S)-3-[4-(1,4-オキサゼパン-4-イルメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン;

3-{1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)プロパン-1-オール;

50

8-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-2-メチル-
2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン；
(3S)-3-{4-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]フェニル}-2,3-ジヒドロ[1,4]ジ
オキシノ[2,3-b]ピリジン；
4-(1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イ
ル)安息香酸；
(3R)-1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピロ
リジン-3-オール；
1-(4-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-1,4-ジ
アゼパン-1-イル)エタノン；
1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリジン
-4-カルボニトリル；
N-(1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリ
ジン-4-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド；
1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリジン
-3-カルボキサミド；
(1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリジ
ン-4-イル)メタノール；
8-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-1,3,8-ト
リアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン；
N-(1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリ
ジン-4-イル)-1-ヒドロキシクロプロパンカルボキサミド；
1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}-N-(2-ヒドロキシエ
チル)ピペリジン-4-カルボキサミド；
N-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-1-(メチル
スルホニル)ピペリジン-4-アミン；
1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリジン
-4-カルボキサミド；
4-(1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリ
ジン-4-イル)安息香酸；
1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}-2-メチルピロリジン
；
1-[(1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリ
ジン-3-イル)メチル]ピロリジン-2-オン；
7-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}-1,7-ジアザスピロ[4
.4]ノナン-2-オン；
1-(1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イ
ル)尿素；
N-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}-N-エチルシクロペン
タンアミン；
N-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-N-メチル-
2-(ピリジン-2-イル)エタンアミン；
1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}-2-メチルピペリジン
；
1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}ピペリジン-4-カルボ
ン酸；
4-[(1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリ
ジン-4-イル)メチル]安息香酸；
(3S)-3-[4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]
ピリジン；

10

20

30

40

50

(3S)-3-{4-[(4-フルオロピペリジン-1-イル)メチル]フェニル}-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン；
 (1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)(モルホリン-4-イル)メタノン；
 8-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン；
 N-(1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド；
 4-[(1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)メチル]安息香酸；
 N-(1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)メタンスルホンアミド；
 1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}-N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド；
 4-(1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)ブタン酸；
 7-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-カルボキサミド；
 N-シクロヘキシル-N-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}-N',N'-ジメチルエタン-1,2-ジアミン；
 [(3R)-1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}ピペリジン-3-イル]酢酸；
 1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}-4-(1,1-ジオキシド-1,2-チアゾリジン-2-イル)ピペリジン；及び
 1-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}-N-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド

から成る群より選択される化合物；又は

前記各化合物の医薬的に許容できる塩に関する。

【0058】

別の実施形態では、本発明は、下記：

4-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペラジン-1-カルボキサミド；
 7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-カルボン酸アミド；
 7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-カルボン酸メチルアミド；
 7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸アミド；
 7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸メチルアミド；
 6-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-1,2,3a,6-テトラアザ-アズレン-3-カルボン酸アミド；
 6-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-1,2,3a,6-テトラアザ-アズレン-3-カルボン酸メチルアミド；
 [(1₁,5₁,6₁)-3-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン]-6-カルボン酸((S)-2-ヒドロキシ-プロピル)-アミド；
 [(1₁,5₁,6₁)-3-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン]-6-カルボン酸((S)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-アミド；

10

20

30

40

50

7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボニトリル;
 N-{(1_a,5_a,6_a)-3-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル}-アセトアミド;
 [(1_a,5_a,6_a)-3-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)]-アミド;
 N-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-2-メトキシ-アセトアミド;
 1-{4-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペラジン-1-イル}-2-ヒドロキシ-エタノン; 10
 4-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-アゼチジン-3-イル}-安息香酸;
 1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-アミド;
 1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル}-2-メタンスルホニル-エタノン;
 1-{4-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-[1,4]ジアゼパン-1-イル}-2-メトキシ-エタノン;
 5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルアミン; 20
 {((エンド)-8-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル}-尿素;
 2-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-N-メトキシ-アセトアミド;
 (R)-N-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-2-メチルアミノ-プロピオンアミド;
 N-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イルメチル}-2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピオンアミド; 30
 N-{(1_a,5_a,6_a)-3-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イルメチル}-メタンスルホンアミド;
 1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.2]オクタ-2-イル}-エタノン;
 4-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-シクロヘキサンカルボン酸;
 1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-アゼパン-4-カルボン酸;
 [(1_a,5_a,6_a)-3-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン]-6-カルボン酸; 40
 (1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸アミド;
 1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-4-フェニル-ピペリジン-4-オール;
 1-{5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピロール-2-イル}-エタノン;
 1-{8-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3,8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル}-エタノン;
 5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボン酸アミド;
 {((エキソ)-8-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル] 50

] -8- アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル}-尿素;
 2-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペ
 リジン-4-イルオキシ}-アセトアミド;
 (S)-3-[4-(1,1-ジオキソ-1-6-[1,4]チアゼパン-4-イルメチル)-フェニル]-2,3-ジヒドロ
 -[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン;
 1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-4-メチル
 -ピペリジン-4-オール;
 1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジ
 ル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル}-2-ヒドロキシ-エタノン; 10
 N-{(エンド)-8-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジ
 ル]-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル}-アセトアミド;
 N-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペ
 リジン-4-イルメチル}-アセトアミド;
 [(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-
 (1,1-ジオ
 キソ-テトラヒドロ-1-6-チオフェン-3-イル)-メチル-アミン;
 1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジ
 ル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.2]オクタ-2-イル}-2-ヒドロキシ-エタノン;
 {1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ-[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-スピ
 口-[3H-インドール-3,4'-ピペリジン]-1(2H)-尿素;
 {1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリ
 ジン-4-イルメチル}-尿素; 20
 {4-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペラ
 ジン-1-イル}-アセトニトリル;
 (R)-7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ヘキ
 サヒドロ-オキサゾロ[3,4-a]ピラジン-3-オン;
 {1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリ
 ジン-4-イル}-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-イル)-メタノン;
 1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジ
 ン-4-カルボン酸[(S)-1-(テトラヒドロ-フラン-2-イル)メチル]-アミド;
 N-[3-[4-[(4-[(3S)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]フェニル]メ
 チル]ピペラジン-1-イル]-3-オキソ-プロピル]アセトアミド; 30
 N-[1-[[4-[(3S)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]フェニル]メチ
 ル]-4-ピペリジル]-2-(2-オキソピロリジン-1-イル)アセトアミド;
 N-[1-[[4-[(3S)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]フェニル]メチ
 ル]-4-ピペリジル]テトラヒドロピラン-4-カルボキサミド;
 3-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペ
 リジン-4-イル}-[1,3]オキサジナン-2-オン;
 1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジ
 ル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル}-エタノン;
 (S)-3-[4-[(ピリジン-3-イルオキシ)-ピペリジン-1-イルメチル]-フェニル]-2,3-ジヒ
 ドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン; 40
 1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-4-フェニ
 ル-ピペリジン-4-カルボン酸;
 (S)-3-[4-(1-オキソ-1-4-チオモルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-2,3-ジヒドロ-[1,4
]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン; 及び
 (S)-7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ヘキ
 サヒドロ-オキサゾロ[3,4-a]ピラジン-3-オン
 から成る群より選択される化合物; 又は
 前記各化合物の医薬的に許容できる塩に関する。

別の実施形態では、本発明は、下記：

- 3-[(4-{(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル}ベンジル}ピペラジン-1-イル)メチル]安息香酸、
 7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-カルボン酸エチルエステル、
 7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-カルボン酸アミド、
 7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-カルボン酸メチルアミド、
 7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸アミド、
 7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸メチルアミド、
 6-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-1,2,3a,6-テトラアザ-アズレン-3-カルボン酸アミド、
 6-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-1,2,3a,6-テトラアザ-アズレン-3-カルボン酸メチルアミド、
 [(1,5,6)-3-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン]-6-カルボン酸((S)-2-ヒドロキシ-プロピル)-アミド、
 [(1,5,6)-3-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン]-6-カルボン酸((S)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-アミド、
 7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボニトリル、
 N-{(1,5,6)-3-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル}-アセトアミド、
 [(1,5,6)-3-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)]-アミド、
 N-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-2-メトキシ-アセトアミド、
 1-{4-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペラジン-1-イル}-2-ヒドロキシ-エタノン、
 4-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-アゼチジン-3-イル}-安息香酸、
 1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-アミド、
 1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル}-2-メタンスルホニル-エタノン、
 1-{4-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-[1,4]ジアゼパン-1-イル}-2-メトキシ-エタノン、
 5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルアミン、
 {(エンド)-8-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル}-尿素、
 2-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-N-メトキシ-アセトアミド、
 (R)-N-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-2-メチルアミノ-プロピオニアミド、

10

20

30

40

50

N-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イルメチル}-2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピオンアミド、

N-{(1,5,6)-3-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イルメチル}-メタンスルホンアミド、

1-[(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.2]オクタ-2-イル}-エタノン、

4-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-シクロヘキサンカルボン酸、

1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-アゼパン-4-カルボン酸、

[(1,5,6)-3-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン]-6-カルボン酸、

(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸アミド、

1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-4-フェニル-ピペリジン-4-オール、

1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ヘキサヒドロ-ピロ口[3,4-c]ピロール-2-イル}-エタノン、

1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3,8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル}-エタノン、

5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ヘキサヒドロ-ピロ口[3,4-c]ピロール-2-カルボン酸アミド、

{(エキソ)-8-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル}-尿素、

2-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-アセトアミド、

(S)-3-[(1,1-ジオキソ-1-6-[1,4]チアゼパン-4-イルメチル)-フェニル]-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン、

1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-4-メチル-ピペリジン-4-オール、

1-[(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル}-2-ヒドロキシ-エタノン、

N-{(エンド)-8-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル}-アセトアミド、

N-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イルメチル}-アセトアミド、

[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-{(1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-1-6-チオフェン-3-イル)-メチル-アミン、

1-[(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.2]オクタ-2-イル}-2-ヒドロキシ-エタノン、

{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-スピロ-[3H-インドール-3,4'-ピペリジン]-1(2H)-尿素、

{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イルメチル}-尿素、

{4-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペラジン-1-イル}-アセトニトリル、

(R)-7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ヘキサヒドロ-オキサゾロ[3,4-a]ピラジン-3-オン、

{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-イル)-メタノン、

10

20

30

40

50

1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(テトラヒドロ-フラン-2-イル)メチル]-アミド、
 N-[3-[4-[[4-[(3S)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-イル]-3-オキソ-プロピル]アセトアミド、
 N-[1-[[4-[(3S)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]フェニル]メチル]-4-ピペリジル]-2-(2-オキソピロリジン-1-イル)アセトアミド、
 N-[1-[[4-[(3S)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]フェニル]メチル]-4-ピペリジル]テトラヒドロピラン-4-カルボキサミド、
 3-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-[1,3]オキサジナン-2-オン、
 1-((1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-エタノン、
 (S)-3-{4-[(4-(ピリジン-3-イルオキシ)-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン、
 1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-4-フェニル-ピペリジン-4-カルボン酸、
 (S)-3-[4-(1-オキソ-1-4-チオモルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン、及び
 (S)-7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ヘキサヒドロ-オキサゾロ[3,4-a]ピラジン-3-オン
 から成る群より選択される化合物、
 又は前記各化合物の医薬的に許容できる塩に関する。
 10
 20

【0060】

別の実施形態では、本発明は、下記：

3-{(4-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}ピペラジン-1-イル)メチル]安息香酸、
 7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-カルボン酸エチルエステル、
 7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-カルボン酸アミド、
 7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-カルボン酸メチルアミド、
 7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸アミド、
 7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸メチルアミド、
 6-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-1,2,3a,6-テトラアザ-アズレン-3-カルボン酸アミド、
 6-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-1,2,3a,6-テトラアザ-アズレン-3-カルボン酸メチルアミド、
 [(1 ,5 ,6)-3-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン]-6-カルボン酸((S)-2-ヒドロキシ-プロピル)-アミド、
 [(1 ,5 ,6)-3-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン]-6-カルボン酸((S)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-アミド、
 7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボニトリル、
 N-[(1 ,5 ,6)-3-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン]-6-カルボン酸((S)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-アミド、
 10
 20
 30
 40
 50

[(1_α,5_β,6_α)-3-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)]-アミド

から成る群より選択される化合物、

又は前記各化合物の医薬的に許容できる塩に関する。

【0061】

別の実施形態では、本発明は、下記：

N-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-2-メトキシ-アセトアミド、

1-{4-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペラジン-1-イル}-2-ヒドロキシ-エタノン、 10

4-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-アゼチジン-3-イル}-安息香酸、

1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-アミド、

1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル}-2-メタンスルホニル-エタノン、

1-{4-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-[1,4]ジアゼパン-1-イル}-2-メトキシ-エタノン、

5-{(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルアミン、 20

{(エンド)-8-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル}-尿素、

2-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-N-メトキシ-アセトアミド、

(R)-N-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-2-メチルアミノ-プロピオンアミド、

N-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イルメチル}-2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピオンアミド、

N-{(1_α,5_β,6_α)-3-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イルメチル}-メタンスルホンアミド、 30

1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.2]オクタ-2-イル}-エタノン、

4-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-シクロヘキサンカルボン酸、

1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-アゼパン-4-カルボン酸、

[(1_α,5_β,6_α)-3-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン]-6-カルボン酸、

(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸アミド、 40

1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-4-フェニル-ピペリジン-4-オール、

1-{5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピロール-2-イル}-エタノン、

1-{8-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3,8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル}-エタノン、

5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボン酸アミド、

{(エキソ)-8-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル] 50

] -8- アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル}-尿素、及び
 2-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペ
 リジン-4-イルオキシ}-アセトアミド
 から成る群より選択される化合物、
 又は前記各化合物の医薬的に許容できる塩に関する。

【 0 0 6 2 】

別の実施形態では、本発明は、下記：

- (S)-3-[4-(1,1-ジオキソ-1-6-[1,4]チアゼパン-4-イルメチル)-フェニル]-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン、
 1-{(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-4-メチル-ピペリジン-4-オール、
 1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル}-2-ヒドロキシ-エタノン、
 N-((エンド)-8-{(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル}-アセトアミド、
 N-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イルメチル}-アセトアミド、
 [(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-{(1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-1-6-チオフェン-3-イル)-メチル-アミン、
 1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.2]オクタ-2-イル}-2-ヒドロキシ-エタノン、
 {1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ-[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-スピロ-[3H-インドール-3,4'-ピペリジン]-1(2H)-尿素、及び
 {1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イルメチル}-尿素、
 {4-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペラジン-1-イル}-アセトニトリル、
 (R)-7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ヘキサヒドロ-オキサゾロ[3,4-a]ピラジン-3-オン、
 {1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-イル)-メタノン、
 1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(テトラヒドロ-フラン-2-イル)メチル]-アミド、
 N-[3-[4-[(4-[(3S)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-イル]-3-オキソ-プロビル]アセトアミド、
 N-[1-[[4-[(3S)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]フェニル]メチル]-4-ピペリジル]-2-(2-オキソピロリジン-1-イル)アセトアミド、
 N-[1-[[4-[(3S)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]フェニル]メチル]-4-ピペリジル]テトラヒドロピラン-4-カルボキサミド、
 3-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-[1,3]オキサジナン-2-オン、
 1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル}-エタノン、
 (S)-3-{4-[(ピリジン-3-イルオキシ)-ピペリジン-1-イルメチル]-フェニル}-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン、
 1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-4-フェニル-ピペリジン-4-カルボン酸、
 (S)-3-[4-(1-オキソ-1-4-チオモルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン、及び
 (S)-7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ヘキ 50

サヒドロ-オキサゾロ[3,4-a]ピラジン-3-オン
から成る群より選択される化合物、
又は前記各化合物の医薬的に許容できる塩に関する。

【0063】

別の実施形態では、本発明は、上記実施形態のいずれかの定義通りの式(I)の1つ以上の化合物、又はその医薬的に許容できる塩と、医薬的に許容できる担体又は賦形剤とを含む医薬組成物に関する。

別の実施形態では、本発明は、上記実施形態のいずれかの定義通りの式(I)の1つ以上の化合物、又はその医薬的に許容できる塩と、医薬的に許容できる担体又は賦形剤と、少なくとも1つの追加の薬理学的に活性な物質とを含む医薬組成物に関する。 10

本明細書で使用する全ての用語は、特に指定のない限り、当技術分野で知られるそれらの通常の意味で解釈するものとする。他のさらに具体的な定義は以下の通りである。

用語「(C₁-C₆)アルキル」は、1~6個の炭素原子を有する分岐及び非分岐アルキル基を表す。-(C₁-C₆)アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンタン、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキサン、イソヘキサン(例えば、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2,3-ジメチルブチル、及び2,2-ジメチルブチル)が挙げられる。当然のことながら、(C₁-C₆)アルキル基のいずれの化学的に可能性のある炭素原子も別の基又は部分への付着点であり得る。

用語「(C₁-C₆)アルキレン」は、2つの部分又は基間の架橋基として機能する分岐及び非分岐アルキル基を表す。適切な(C₁-C₆)アルキレンは、「(C₁-C₆)アルキル」について上述したのと同一である。当然のことながら、(C₁-C₆)アルキレン基のいずれの化学的に可能性のある炭素原子も基又は部分への付着点であり得、それによって架橋基を作り出す。 20

用語「(C₃-C₆)シクロアルキル」は非芳香族3~6員单環式炭素環式基を表す。「(C₃-C₆)シクロアルキル」の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシリル、シクロペニチル及びシクロヘキシリルが挙げられる。

【0064】

本明細書では、用語「(C₆-C₁₀)アリール」は、炭素数6~10の炭素環を含む芳香族炭化水素環を意味し、これには单環式環及び二環式環(環の少なくとも1つは芳香族である)がある。C₆-C₁₀アリールの非限定例としては、フェニル、インダニル、インデニル、ベンゾシクロブタニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ナフチル、ベンゾシクロヘプタニル及びベンゾシクロヘプテニルが挙げられる。 30

本明細書では、用語「4~14員ヘテロシクロアルキル」には、6~14個の環原子を有する安定な非芳香族縮合二環式、架橋二環式及びスピロ環式ヘテロシクロアルキル基；並びに4~8個の環原子を有する安定な非芳香族单環式ヘテロシクロアルキル基が含まれる。4~14員ヘテロシクロアルキル環原子は炭素原子と、窒素、酸素及び硫黄から選択される1個以上、好ましくは1~4個のヘテロ原子とから成る。ヘテロシクロアルキルは飽和又は一部不飽和であってよい。非芳香族4~8員单環式ヘテロシクロアルキル基の非限定例としては、テトラヒドロフラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサンニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-1⁶-チオモルホリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、及びアゼビニルが挙げられる。非芳香族6~14員縮合二環式ヘテロシクロアルキル基の非限定例としては、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロベンゾフラニル、及びオクタヒドロベンゾチオフェニルが挙げられる。非芳香族6~14員架橋二環式ヘテロシクロアルキル基の非限定例としては、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、及び3-アザビシクロ[3.2.1]オクタニルが挙げられる。非芳香族スピロ環式ヘテロシクロアルキル基の非限定例としては、7-アザ-スピロ[3,3]ヘプタニル、7-スピロ[3,4]オクタニル、及び7-アザ-スピロ[3,4]オクタニル]が挙げられる。 40

【0065】

本明細書では、前記架橋二環式ヘテロシクロアルキルのいくつかは対称面等の対称要素

10

20

30

40

50

を含有し得る。これらのヘテロシクロアルキルは不斉中心又は炭素を含有するが、当業者はこれらの化合物がアキラル又は「メソ」であると認識する。従って、ある一定の架橋二環式ヘテロシクロアルキルでは、「エンド」及び「エキソ」用語法を利用して、架橋部分に対してアキラル環位置にある置換基の配向を記述する。例として、[(エンド)-N-(8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)]-アセトアミドの用語「エンド」は、アセトアミド置換基がエチレン含有架橋と同じ側にある立体配置を意味する(中間体T参照)。さらに、用語「エキソ」は、前記置換基がエチレン含有架橋と反対側にある異性体を表す。

本明細書では、用語「5~11員ヘテロアリール」には、芳香族5~6員单環式ヘテロアリール及び芳香族7~11員ヘテロアリール二環式環(環の少なくとも1つが芳香族である)が含まれ、該ヘテロアリール環は1~4個のヘテロ原子、例えばN、O及びSを含有する。5~6員单環式ヘテロアリール環の非限定例としては、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピラニル、チアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル、チエニル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、及びブリニルが挙げられる。7~11員ヘテロアリール二環式環の非限定例としては、ベンゾイミダゾリル、1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン、キノリニル、ジヒドロ-2H-キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、インダゾリル、チエノ[2,3-d]ピリミジニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニル、ベンゾジオキソリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ピロ口[2,3-b]ピリジニル、及びイミダゾ[4,5-b]ピリジニルが挙げられる。

当然のことながら、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリールがS環原子を含有する場合、該S環原子はその二価、四価、又は六価形、すなわち、-S-、-S(O)-又は-S(O)₂-で環内に存在し得る。

各アリール又はヘテロアリールには、特に指定のない限り、その部分的又は完全に水素化された誘導体が含まれる。例えば、キノリニルにはデカヒドロキノリニル及びテトラヒドロキノリニルが含まれ、ナフチルにはその水素化誘導体、例えばテトラヒドロナフチルが含まれ得る。当業者には、ここに記載のアリール及びヘテロアリール化合物の他の部分的又は完全に水素化された誘導体が明らかであろう。

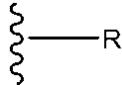
本明細書では、用語「ヘテロ原子」は、O、N、及びS等の炭素以外の原子を意味すると解釈するものとする。

用語「ハロ」又は「ハロゲン」はフルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードを表す。

下記記号

【0066】

【化6】



【0067】

は、ある部分への基Rの付着点を意味する。

全てのアルキル基又は炭素鎖において、1個以上の炭素原子は任意にヘテロ原子：O、S又はNと置き換わることができ、当然のことながら、Nが置換されない場合、それはNHであり、ヘテロ原子は、分岐若しくは非分岐炭素鎖内の末端炭素原子又は内部炭素原子のどちらとも置き換わり得ることも理解すべきである。該基は、上述したようにオキソ等の基で置換されて、限定するものではないが、アルコキシカルボニル、アシリル、アミド及びチオキソ等の定義をもたらし得る。

本出願で開示する全ての化合物について、命名法が構造と矛盾している場合、化合物は構造によって定義されるものと解釈すべきである。

本発明は、活性物質として本発明の1つ以上の化合物、又はその医薬的に許容できる誘導体を含有し、任意に通常の賦形剤及び/又は担体と組み合わせてよい医薬製剤にも関する。

10

20

30

40

50

本発明の化合物は、それらの同位体標識された形態をも包含する。本発明の組合せの活性薬の同位体標識された形態は、前記活性薬の1個以上の原子が通常自然界に見られる原子質量又は前記原子の質量数と異なる原子質量又は質量数を有する原子と置き換わっているという事実を別にすれば、前記活性薬と同一である。容易に商業的に入手可能であり、かつよく確立された手順により本発明の組合せの活性薬に組み入れることができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素、例えば、それぞれ²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、及び³⁶Clが挙げられる。上記同位体及び/又は他原子の他の同位体の1個以上を含有する、本発明の組合せの活性薬、そのプロドラッグ、又はどちらかの医薬的に許容できる塩は本発明の範囲内であるものと企図される。

10

本発明は、ラセミ体及びラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物及び個々のジアステレオマーとして存在し得る、1個以上の不斉炭素原子を含有する上記いずれの化合物の使用をも包含する。異性体はエナンチオマー及びジアステレオマーであると定義されるものとする。これらの化合物の全ての該異性形は明示的に本発明に含められる。各ステレオジェン炭素はR若しくはS配置、又は配置の組合せであつてよい。

複数の互変異性形で存在し得る本発明の化合物もある。本発明は、全ての該互変異性体を使用する方法を包含する。

本発明の化合物は、当業者には当然のことながら、「化学的に安定」であると考えられる化合物のみである。例えば、「ダングリング原子価」、又は「カルボアニオン」を有するであろう化合物は、ここで開示する発明方法が企図する化合物でない。

20

【0068】

本発明は、式(I)の化合物の医薬的に許容できる誘導体を包含する。「医薬的に許容できる誘導体」は、患者に投与されると、本発明に有用な化合物を(直接又は間接的に)もたらし得るいずれの医薬的に許容できる塩若しくはエステル、又はいずれの他の化合物、或いはその薬理学的に活性な代謝物又は薬理学的に活性な残基をも意味する。薬理学的に活性な代謝物は、酵素的又は化学的に代謝され得る本発明のいずれの化合物をも意味するものと解釈すべきである。これには、例えば、本発明のヒドロキシル化又は酸化誘導化合物が含まれる。

医薬的に許容できる塩には、医薬的に許容できる無機酸及び塩基並びに有機酸及び塩基から誘導される当該塩が含まれる。適切な酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン-p-硫酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-硫酸及びベンゼンスルホン酸が挙げられる。シュウ酸等の他の酸は、それ自体は医薬的に許容性でないが、本化合物及びそれらの医薬的に許容できる酸付加塩を得る際の中間体として有用な塩の調製で利用し得る。適切な塩基から導かれる塩としては、アルカリ金属(例えば、ナトリウム)塩、アルカリ土類金属(例えば、マグネシウム)塩、アンモニウム塩及びN-(C₁-C₄アルキル)⁴⁺塩が挙げられる。

30

さらに、本発明の化合物のプロドラッグの使用は本発明の範囲内である。プロドラッグには、簡単な化学変換によって修飾されて本発明の化合物を生成する当該化合物が含まれる。簡単な化学変換としては、加水分解、酸化及び還元がある。詳細には、プロドラッグが患者に投与されると、プロドラッグは上記開示化合物に変換し、それによって所望の薬理効果を与えることができる。

40

【0069】

一般的合成方法

本発明の化合物は、以下に提示する一般的方法、実施例、並びに当業者に周知の方法及び化学文献に報告された方法により調製可能である。下記各スキーム中、基R¹~R³及びAは、特に指定のない限り、式(I)の化合物について上記で定義した通りである。最適な反応条件及び反応時間は、使用する個々の反応物質によって異なり得る。特に指定のない限り、当業者は溶媒、温度、圧力及び他の反応条件を容易に選択することができる。具体的な手順は合成例セクションで提供してある。

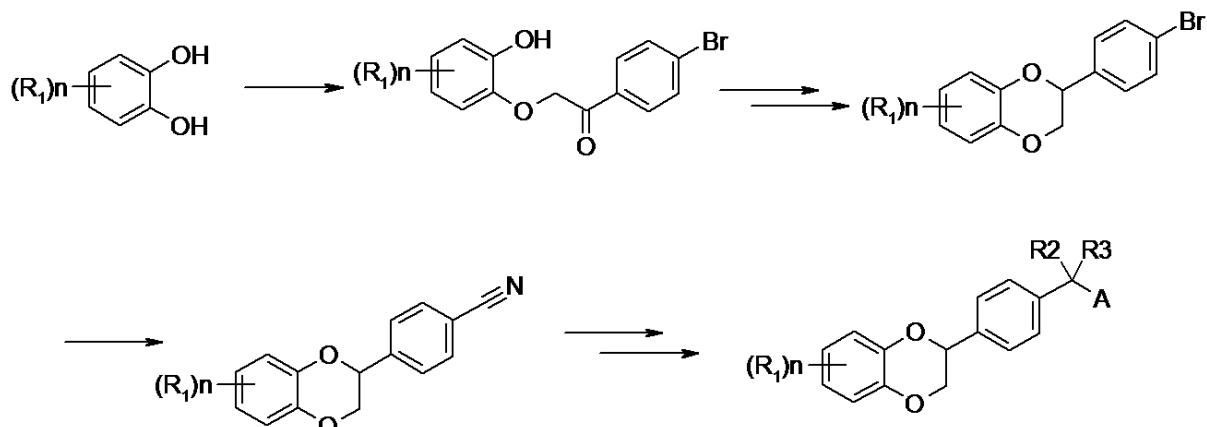
50

下記スキーム1及び2は、XがCHである、式(I)の化合物(「ベンゾジオキサンLTA₄H阻害薬」)を製造するための一般的合成手順を示す。

スキーム1：ベンゾジオキサンLTA₄H阻害薬を製造するための一般的合成スキーム

【0070】

【化7】

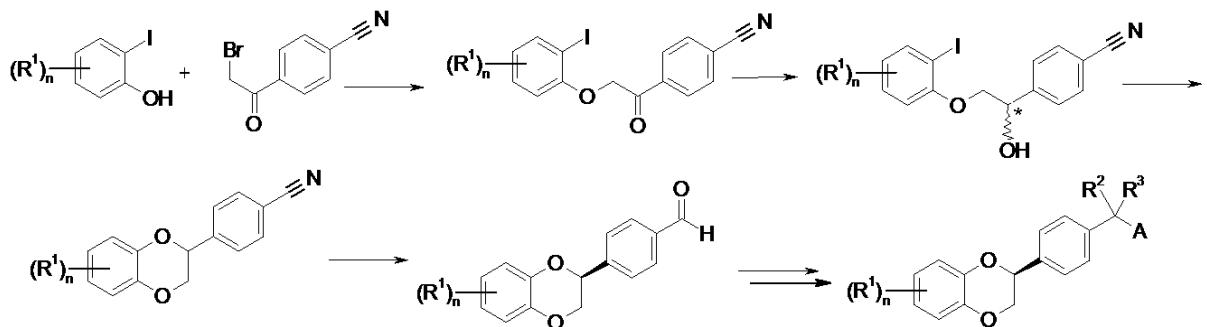


【0071】

スキーム2：ベンゾジオキサンLTA₄H阻害薬を製造するための代替合成スキーム

【0072】

【化8】



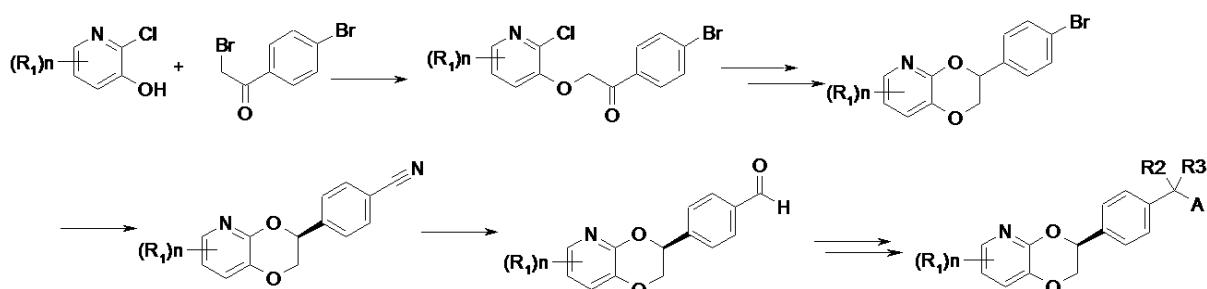
【0073】

下記スキーム3は、XがNである、式(I)の化合物(「8-アザベンゾジオキサンLTA₄H阻害薬」)を製造するための一般的合成スキームを示す。

スキーム3：8-アザベンゾジオキサンLTA₄H阻害薬を製造するための一般的合成スキーム

【0074】

【化9】



【0075】

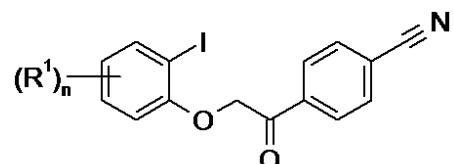
スキーム1～3に示される基R¹、R²、R³及びAは上記定義通りであり、アスタリスク「*」で示された炭素原子は(R)若しくは(S)立体異性体、又は(R)立体異性体と(S)立体異性体の混合物のどちらかになり得る。

一実施形態では、本発明は、上記スキーム1、2又は3に示すように式(I)の化合物の製造方法に関する。

本発明は、式(I)の化合物を製造するのに有用な中間体の製造方法にも関する。一実施形態では、本発明は、下記式(INT-1)の化合物の製造方法に関する。

【0076】

【化10】



(INT-1)

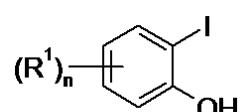
10

【0077】

この方法は、下記式

【0078】

【化11】



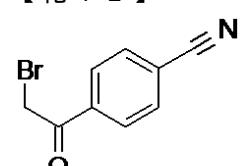
【0079】

の化合物を下記式

20

【0080】

【化12】



【0081】

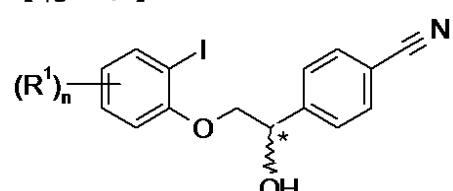
の化合物と反応させて式(INT-1)（式中、R¹及びnは式(I)の化合物について上記で定義した通りである）の化合物を与える工程を含む。

30

別の実施形態では、本発明は下記式(INT-2)の化合物の製造方法に関する。

【0082】

【化13】



INT-2

40

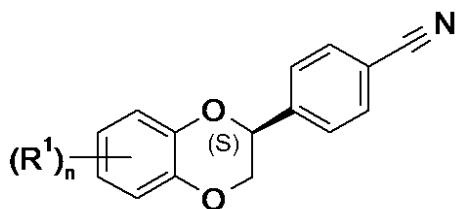
【0083】

この方法は、式INT-1の化合物のカルボニル基を還元して式INT-2（式中、R¹及びnは式(I)の化合物について上記で定義した通りであり；かつアスタリスク「*」で示された炭素原子は(R)若しくは(S)立体異性体、又は(R)立体異性体と(S)立体異性体の混合物のどちらかになり得る）の化合物を与える工程を含む。

別の実施形態では、本発明は下記式(INT-3)の化合物の製造方法に関する。

【0084】

【化14】



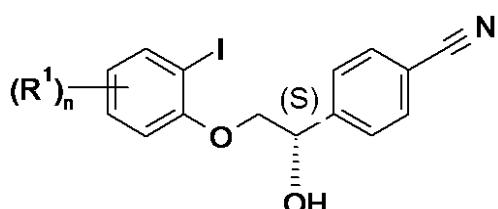
【0085】

この方法は、式INT-1の化合物のカルボニル基をキラル遷移金属触媒とギ酸の存在下で還元して下記式INT-4

10

【0086】

【化15】



20

の化合物を与える工程

及び式INT-4の化合物を遷移金属塩と1,10-フェナントロリンの存在下で反応させて式INT-3の化合物を与える工程を含む。

スキーム1~3で使用する出発物質及び試薬は商業的に入手可能であるか或いは当業者が商業的に入手可能な出発物質から化学文献及び下記合成例セクションに記載の方法を用いて調製可能である。

下記実施例は例示であり、当業者が認めるように、過度の実験を行なうことなく、個々の化合物の必要に応じて特定の試薬又は条件を変更することができる。

【実施例】

【0087】

30

合成例

一般的合成：特に指定のない限り、全ての反応は室温(約25℃)にて、不活性雰囲気(例えば、アルゴン、N₂)下、及び無水条件下で行なわれる。全ての化合物を下記方法：¹H NMR、HPLC、HPLC-MS、及び融点の少なくとも1つの方法で特徴づける。

典型的に、反応の進行を薄層クロマトグラフィー(TLC)又はHPLC-MSによってモニターする。下記方法の少なくとも1つを用いて中間体及び生成物を精製する：

シリカゲル上フラッシュクロマトグラフィー、

再結晶、

20×500mmのChiralpak AD-Hカラム、又は20×500mmのChiralpak OD-Hカラムを用いて、ヘプタンと0.1%ジエチルアミン(DEA)中のイソプロパノールの均一濃度混合物で7.5mL/分にて溶出するキラルHPLC、

40

20×250mmのChiralcel OD-Hカラムを用いて、ヘプタン中のイソプロパノールの均一濃度混合物で7.5mL/分にて溶出するキラルHPLC、

3.0×25.0cmのRegisPackカラムを用いて、MeOH、イソプロピルアミン(IPA)、及び125バルの超臨界二酸化炭素の均一濃度混合物で80mL/分にて溶出する超臨界流体(SCF)キラルHPLC、及び/又は

C18半分取カラムを用いて、MeCN+0.1%TFA/H₂O+0.1%TFA、又はMeCN+0.1%ギ酸/H₂O+0.1%ギ酸の勾配で溶出する逆相HPLC。

報告するMSデータは観測[M+H]⁺についてである。臭素含有化合物では[M+H]⁺は臭素同位体(すなわち、⁷⁹Br及び⁸¹Br)の一方又は両方について報告する。

50

本発明の化合物を特徴づけ及び単離するために用いたLC/MS方法を下表2a、2b、及び2cに示す。

【 0 0 8 8 】

表2a. LC/MS方法及び保持時間(RT).

LC/MS 方法	時間 (分)	移動相		流速 (mL/分)	カラム
		H ₂ O (0.1%FA)	CH ₃ CN (0.1%FA)		
1	0	95	5	2.5	Agilent Zorbax C18 SB 3.5um 4.6×30mmカートリッジ
	1.7	5	95	2.5	
	2	5	95	2.5	
	2.1	95	5	2.5	
	2.3	95	5	2.5	
2	0	70	30	2.5	Agilent Zorbax C18 SB 3.5um 4.6×30mmカートリッジ
	1.7	5	95	2.5	
	2	5	95	2.5	
	2.1	70	30	2.5	
	2.3	70	30	2.5	
3	0	99	1	2.5	Agilent Zorbax C18 SB 3.5um 4.6×30mmカートリッジ
	1.7	50	50	2.5	
	2	5	95	2.5	
	2.1	5	95	2.5	
	2.3	99	1	2.5	
4	0	95	5	1.5	Agilent Zorbax Eclipse XDB-C8 5um 4.6×150mm
	7	5	95	1.5	
	9	5	95	1.5	
	9.3	95	5	1.5	
	10	95	5	1.5	
5	0	99	1	2.5	Agilent Zorbax C18 SB 3.5um 4.6×30mmカートリッジ
	1.6	80	20	2.5	
	1.7	5	95	2.5	
	2	5	95	2.5	
	2.1	99	1	2.5	
	2.3	99	1	2.5	
6	0	99	1	1.5	Agilent Zorbax Eclipse XDB-C8 5um 4.6×150mmカラム
	2	80	20	1.5	
	7	5	95	1.5	
	9	5	95	1.5	
	9.3	99	1	1.5	
	10	99	1	1.5	
7	0	88	12	1.5	Agilent SB-C18 1.8um 3×50mm カラム
	0.25	70	30	1.5	
	0.3	60	40	1.5	
	1.19	5	95	1.5	
	1.75	0	100	1.5	

8	0	60	40	1.5	Agilent Eclipse C8 1.8um 3×50mm カラム
	1.19	15	85	1.5	
	1.75	0	100	1.5	
9	0	95	5	1.5	Agilent SB-AQ 1.8um 3×50mm カラム
	0.25	50	50	1.5	
	0.3	70	30	1.5	
	1.3	10	90	1.5	
	1.7	0	100	1.5	
10	0	95	5	1.5	Agilent SB-C18 1.8um 3×50mm カラム
	3.8	10	90	1.5	
	4.5	0	100	1.5	

【 0 0 8 9 】

表2b. LC/MS方法及び保持時間(RT).

LC/MS 方法	時間 (分)	移動相		流速 (mL/分)	カラム
		95%H ₂ O 2+5% CH ₃ CN (0.05%ギ酸) (0.05%ギ酸)	CH ₃ CN (0.05%ギ酸)		
11	0	90	10	0.8	BEH 2.1×50mm C18, 1.7um 粒径
	1.19	5	95	0.8	
	1.7	5	95	0.8	
12	0	90	10	0.8	BEH 2.1×50mm C18, 1.7um 粒径
	1.19	0	100	0.8	
	1.7	0	100	0.8	
13	0	95	5	0.6	Waters HSS T3 2.1X100mm 18 um カラム
	4.45	0	100	0.6	
	5	0	100	0.6	
14	0	100	0	0.6	Waters HSS T3 2.1X100mm 18 um カラム
	1	100	0	0.6	
	4.45	0	100	0.6	
	5	0	100		
15	0	90	10	0.6	BEH 2.1x50mm C18, 1.7um 粒径
	4.45	0	100	0.6	
	4.58	0	100	0.6	

【 0 0 9 0 】

表2c. LC/MS方法及び保持時間(RT).

LC/MS 方法	時間 (分)	移動相		流速 (mL/分)	カラム
		H ₂ O (0.1%FA)	CH ₃ CN (0.1%FA)		
16	0	90	10	0.5	Thermo Scientific Aquasil C18 2.1×50mm 5um 35°C
	0.5	90	10	0.5	
	1.5	1	99	0.5	
	2.5	1	99	0.5	
	3.3	90	10	0.5	
	4.0	90	10	0.5	

10

20

30

40

50

【0091】

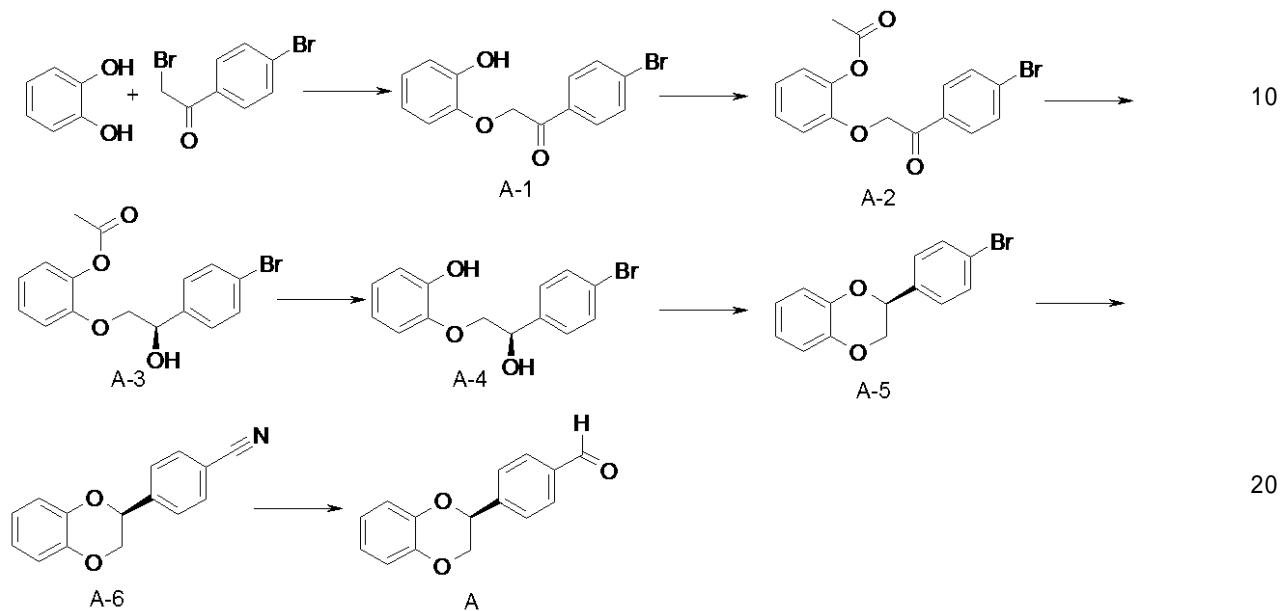
中間体の合成

以下に示す方法1又は方法2に従う(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンズアルデヒド(A)の調製：

方法1

【0092】

【化16】



【0093】

アセトン(300mL)中のピロカテコール(23.8g, 216mmol)の攪拌溶液に炭酸セシウム(84.4g, 259mmol)と2-ブロモ-1-(4-ブロモ-フェニル)-エタノン(60g, 216mmol)を室温で加える。反応を室温で1時間攪拌してから水(200mL)を加える。沈殿物をろ過し、EtOAc(150mL)と摩碎して固体としてA-1を得る。

無水THF(375mL)中のA-1(50.0g, 163mmol)に無水酢酸(23.0mL, 244mmol)、TEA(34.0mL, 244mmol)、及びDMAP(199mg, 1.63mmol)を加える。反応混合物を40℃で45分間攪拌し、室温に冷ましてEtOAc(250mL)で希釈する。有機溶液を水(2×100mL)、0.25N HCl(100mL)、飽和炭酸水素溶液(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させる。揮発性溶媒の除去後、残渣をヘプタン中5%のEtOAc(1500mL)と摩碎する。固体をろ過し、空気乾燥させてA-2を得る。

脱気DMF(500mL)にA-2(41.0g, 117mmol)、(1S,2S)-(+)-N-(4-トルエンスルホニル)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン(756mg, 2.10mmol)及びペントメチルシクロペンタジエニルロジウム(III)ジクロリド(Cp^{*}RhCl₂)二量体(319mg, 0.520mmol)を加える。結果として生じる混合物を0℃で20分間アルゴン散布下で攪拌し、ギ酸/トリエチルアミン複合物(5:2, 31mL, 72mmol)で液滴処理する。反応混合物をアルゴン下0℃で2時間攪拌し、EtOAc(600mL)で希釈し、半飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和炭酸水素ナトリウム、及びブラインで洗浄する。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濃縮する。残渣をシリカゲル(400mL)のパッドを通してろ過し、EtOAc/ヘプタン(1:1, 3L)で溶出してA-3を固体として得る。

A-3(24.6g, 69.0mmol)のMeOH溶液(125mL)に水(125mL)中のLiOH·H₂O(5.8g, 137mmol)の溶液を加える。混合物を60℃で30分間攪拌し、室温に冷まして濃縮する。残渣を水で希釈し、1N HCl水溶液で中和してpHを6にする。結果として生じる混合物をEtOAc(3×150mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過かつ濃縮してA-4を油として得る。

THF(無水, 400mL)中のトリフェニルホスフィン(32.7g, 125mmol)とアゾジカルボン酸ジイソプロピル(24.7mL, 125mmol)の0℃溶液にTHF(無水, 200mL)中のA-4(35g, 113mmol)の溶液を30分かけて加える。結果として生じる溶液を室温に温め、1時間攪拌し、濃縮する。残渣

10

20

30

40

50

をヘプタン(1.8L)中で2時間激しく攪拌する。沈殿物をろ過し、ヘプタンですすぐ。ろ液を濃縮し、シリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘプタン中0~10%のEtOAc)で精製してA-5を固体として得る。

DMF(無水, 400mL)中のA-5(30.7g, 105mmol)のアルゴン脱気溶液にZn(CN)₂(12.4g, 105mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(Pd₂(dba)₃)(2.9g, 3.2mmol)、及び1',1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(dppf)(3.5g, 6.3mmol)を加える。結果として生じる混合物にアルゴンを散布し、80℃で一晩攪拌する。反応を室温に冷まし、珪藻土のパッドを通してろ過し、EtOAcですすぐ。ろ液を水(400mL)で希釈し、EtOAc(2×400mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、活性炭(80g)と攪拌する。30分後、混合物を珪藻土のパッドを通してろ過し、濃縮する。残渣をヘプタン中2%のEtOAc(1L)と摩碎し、ろ過してA-6を固体として得る。
10

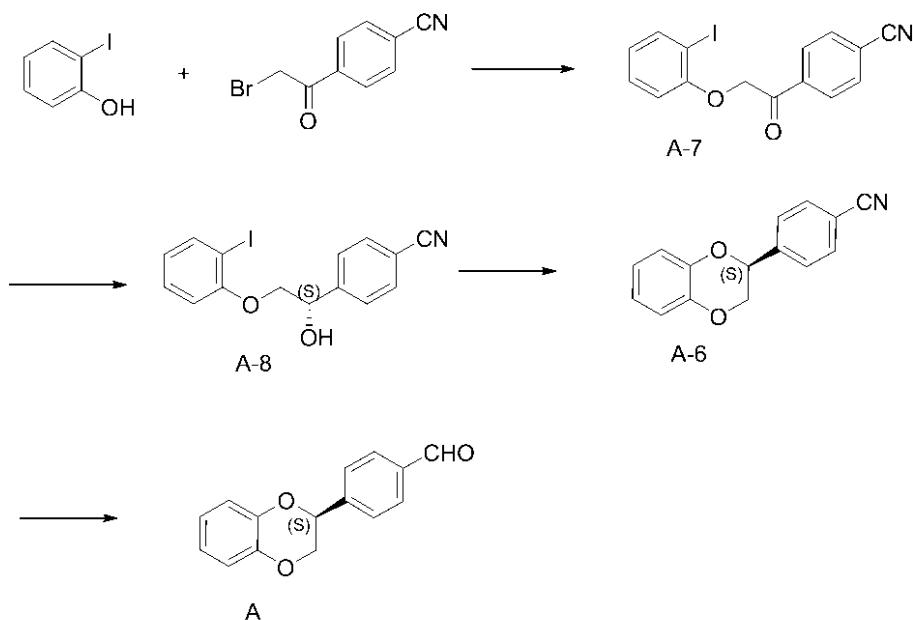
0℃でTHF(無水, 400mL)中のA-6(11.1g, 46.7mmol)の溶液をDIBAL-H(トルエン中25wt%, 77.8mL, 117mmol)で液滴処理する。反応を0℃で30分間攪拌し、室温に戻して2時間攪拌する。反応を0℃に冷却し、EtOAc(250mL)、次いで飽和酒石酸カリウムナトリウム溶液(400mL)でクエンチする。混合物をEtOAc(300mL)及び水(300mL)で希釈し、30分間攪拌する。有機層を分離し、水、1N HCl溶液、及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させる。珪藻土のパッドを通してろ過した後、ろ液を濃縮し、シリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘプタン中0~30%のEtOAc)で精製して表題生成物を固体として得る。

【0094】

方法2
20

【0095】

【化17】



【0096】

2-ヨードフェノール(110g, 0.50mol)、炭酸カリウム(76.0g, 0.55mol)及びアセトニトリル(165mL)を窒素雰囲気下で反応器に装入し、約20℃で約45分間攪拌する。反応器内容物をアセトニトリル(330mL)中の4-(2-プロモアセチル)ベンゾニトリル(123.2g, 0.55mol)の溶液で処理する。混合物を約20~25℃で50分間攪拌する。混合物を約15℃に冷まして2NのHCl溶液(280mL)で処理する。結果として生じる固体をろ過で収集して減圧下で約45℃にて乾燥させてA-7を得る：收量：172.2g(98.6wt%)。MS: 386.0 [M+Na]⁺

A-7(20.0g, 54.3mmol)、(1R,2R)-(-)-N-(4-トルエンスルホニル)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン(142mg, 0.380mmol)、ペンタメチルシクロペンタジエニルロジウム(III)ジクロリド二量体(101mg, 0.163mmol)、アセトニトリル(100mL)及びトリエチルアミン(18.2mL, 13

40

30

50

0.6mmol)を反応器に装入し、約20℃で約1時間攪拌し、約0℃に冷却する。ギ酸(96%, 8.75mL, 190mmol)を内部温度が15℃を超えないような速度で加える。混合物を約5~10℃で約30分間攪拌した後、激しく攪拌しながら水で処理する。固体をろ過で収集して減圧下で約45℃にて乾燥させてA-8を得る。収量：18.3g；90%。純度：99.7A%, >99%ee MS: 388.0 [M+N a]⁺(下表2d参照)。

【0097】

表2d. LC/MS方法及び保持時間(RT).

LC/MS 方法	時間 (分)	移動相		流速 (mL/分)	カラム
		H ₂ O (0.1%ギ酸)	CH ₃ CN (0.1%ギ酸)		
	0	95	5	0.5	ZoraxEclipseDB-C8 2.1×50mm; p/n 971700-906; 35℃
	7	5	95	0.5	
	9	5	95	0.5	
	10	95	5	0.5	
	ポストタイム2分				

【0098】

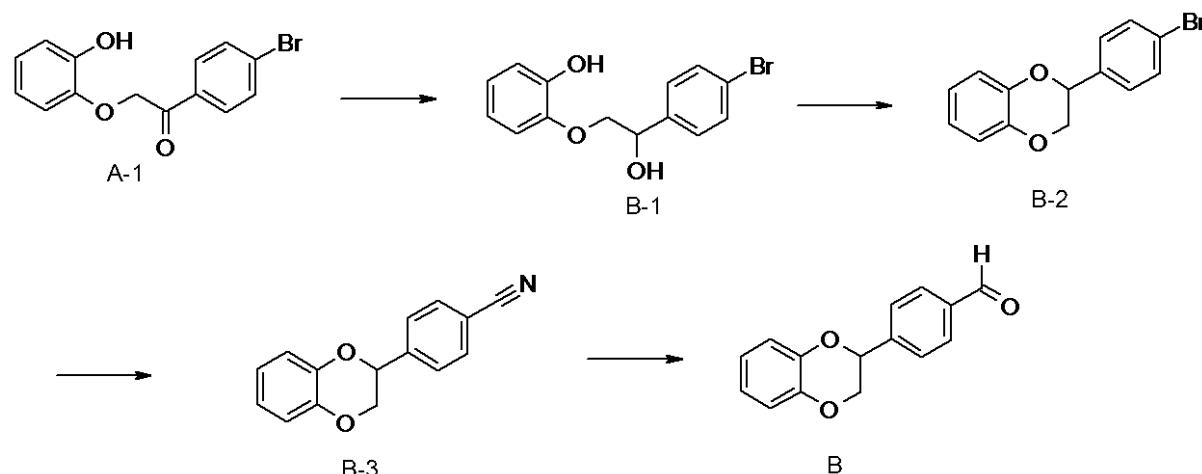
A-8(20.0g, 51.7mmol)、CuI(0.985g, 5.17mmol)、1,10-フェナントロリン(1.86g, 10.34mmol)及び1,4-ジオキサン(200mL)を窒素雰囲気下で反応器に入れ、加熱して約15~24時間還流させ、約20℃に冷ます。反応器内容物を6N HClで中和してpHを約5~6にしてろ過する。結果として生じるろ液を活性炭で処理し、ろ過し、濃縮し、イソプロパノール中で結晶化させてA-6を得る。収量：9.9g, 79.5%。純度：99.7wt%。MS: 238.1 [M+H]⁺

A-6(8g, 33.7mmol)及びトルエン(40mL)を窒素雰囲気下で反応器に入れ、結果として生じる溶液を約-5~-10℃に冷却する。反応器内容物をトルエン中のジイソブチルアルミニウムヒドリド(1.5M, 24.7mL)で処理する。添加中に反応器内容物の温度が約5~10℃に上昇する。そこで反応器内容物を約0℃に冷却し、約2時間攪拌する。反応器の内容物を2N HCl(80mL)でクエンチし、約2時間攪拌し、珪藻土を通してろ過する。結果として生じる有機層を収集し、減圧下で濃縮してAを得る。収率：91%。MS: 241.2 (M + H)⁺。

(±)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンズアルデヒド(B)の調製

【0099】

【化18】



【0100】

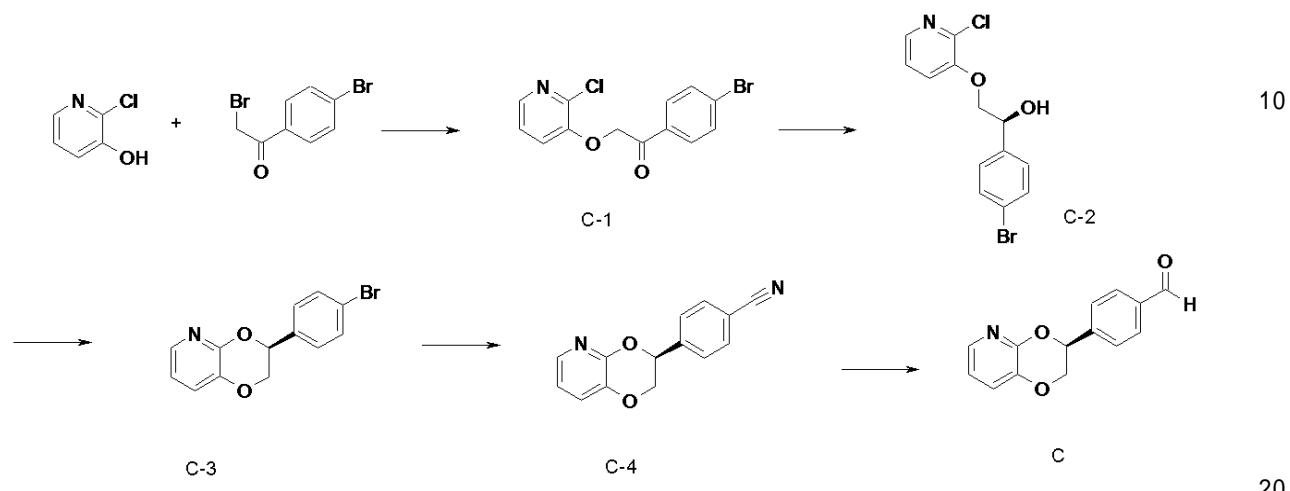
EtOH(40mL)中のA-1(1.2g, 3.9mmol)の攪拌溶液にナトリウムボロヒドリド(295mg, 7.80mmol)を加える。反応を14時間攪拌し、1N HCl(10mL)でクエンチし、濃縮してEtOHを除去する。固体残渣をろ過し、水で洗浄し、真空中で乾燥させてB-1を固体として得る。

A-4からAの合成について述べた手順に従ってB-1から表題生成物を合成する。所望により、当業者に周知かつ本発明に記載の標準的なキラル分割法(例えば、キラルクロマトグラフィー)を用いて化合物Bを分割することができる。

(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンズアルデヒド(C)の調製

【0101】

【化19】



【0102】

アセトン(400mL)中の2-クロロ-3-ヒドロキシ-ピリジン(25.0g, 193mmol)と2,4'-ジブロモ-アセトフェノン(53.6g, 193mmol)の溶液にCs₂CO₃(75.4g, 232mmol)を加え、懸濁液を室温で1時間攪拌する。反応を1Lの水中に攪拌しながら注ぐ。混合物をろ過してC-1を固体として得る。

無水DMF(400mL)中のC-1(30.0g, 91.9mmol)、Cp^{*}RhCl₂二量体(0.57g, 0.92mmol)及びN-((1R,2R)-2-アミノ-1,2-ジフェニル-エチル)-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド(1.0g, 2.8mmol)の溶液を0℃に冷却し、アルゴンを20分間散布した後、ギ酸：TEA混合物(5:2混合物; 28.2mL)を滴加する。反応を0℃でアルゴン散布しながら1時間攪拌する。1.5Lの激しく攪拌する水に反応混合物をゆっくり加える。ろ過してC-2を固体として得る。

DME(350mL)中のC-2(10.0g, 30.4mmol)の溶液を60℃に加熱し、KHMDS(61.5mL, トルエン中0.5M)をゆっくり加え、結果として生じる溶液を30分間攪拌する。反応を室温に冷まし、水でクエンチし、真空中で濃縮し、EtOAcで抽出する。混ぜ合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘプタン中0~40%のEtOAc)で精製してC-3を固体として得る。

無水DMF(100mL)中のC-3(5.50g, 18.8mmol)の脱気溶液にZn(CN)₂(2.2g, 18.8mmol)とdppf(1.0g, 1.9mmol)を添加後、Pd₂(dba)₃(0.86g, 0.90mmol)を加えて反応を一晩80℃に温める。次に反応を室温に冷まして48時間攪拌する。混合物を珪藻土のパッドを通してろ過し、1Lの激しく攪拌する水中にろ液をゆっくり注ぐ。結果として生じる固体をろ過で単離し、シリカゲル上フラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン中0~40%のEtOAc)で精製してC-4を固体として得る。

125mLのTHF中のC-4(3.5g, 14.7mmol)の溶液を氷浴で0℃に冷却する。添加漏斗を介してトルエン中1.5MのDIBAL-H(36.7mmol, 2.5当量)溶液25mLを滴加する(15分間)。反応を0℃で30分間攪拌してから室温に戻す。反応混合物を室温で2時間攪拌する。反応を0℃に冷却し、EtOAc(合計200mL)、次いで100mLの水及び400mLのロッシェル塩飽和水溶液で慎重にクエンチし、混合物を5分間攪拌する。混合物全体を分液漏斗に移して層を分ける。水層を100mLのEtOAcで2回抽出し、抽出物を混ぜ合わせて0.5N HCl(100mL)で洗浄する。酸層にいくらかの生成物が観察される。酸層を0℃に冷却し、飽和NaHCO₃で中和し、EtOAcで2回抽出する。有機層を混ぜ合わせ、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、エバポレートする。結果として生じる残渣を0~80%のEtOAc / ヘプタンで溶出するフラッシュクロマト

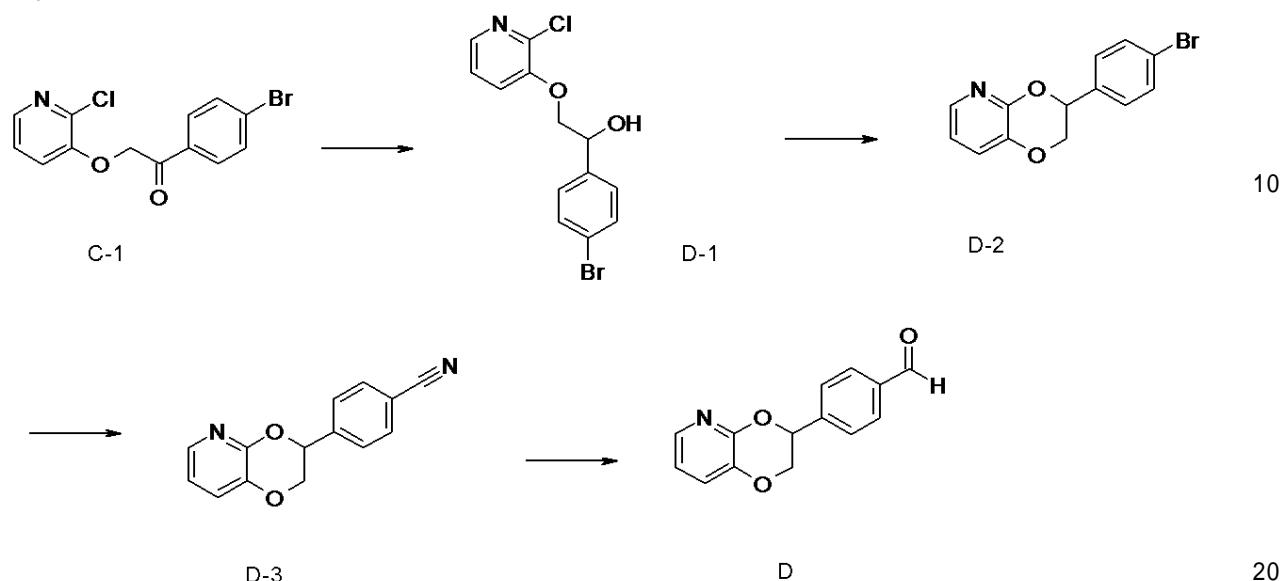
50

グラフィーで精製して表題化合物を固体として得る。

(±)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンズアルデヒド(D)の調製

【0103】

【化20】



【0104】

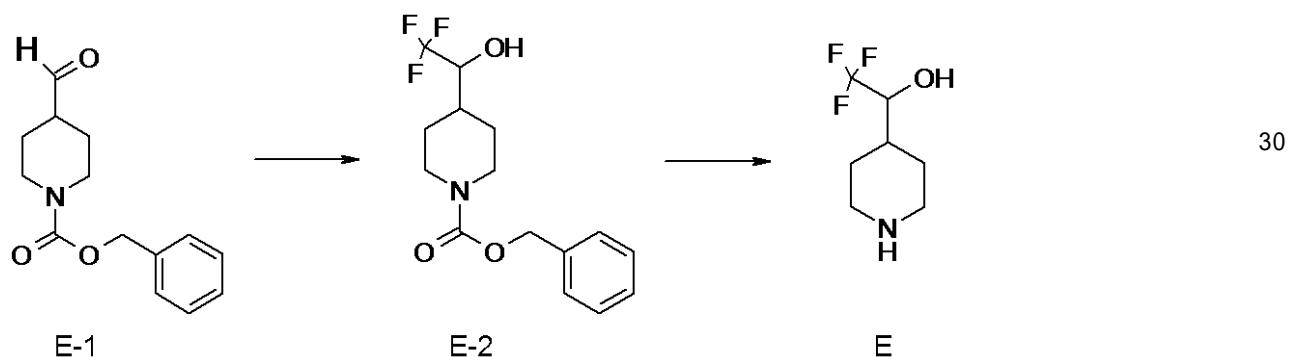
B-1の合成について述べた手順に従ってC-1から化合物D-1を合成する。

C-2からのCの合成について述べた手順に従ってD-1から表題化合物を合成する。

2,2,2-トリフルオロオロ-1-ピペリジン-4-イル-エタノール(E)の調製

【0105】

【化21】



【0106】

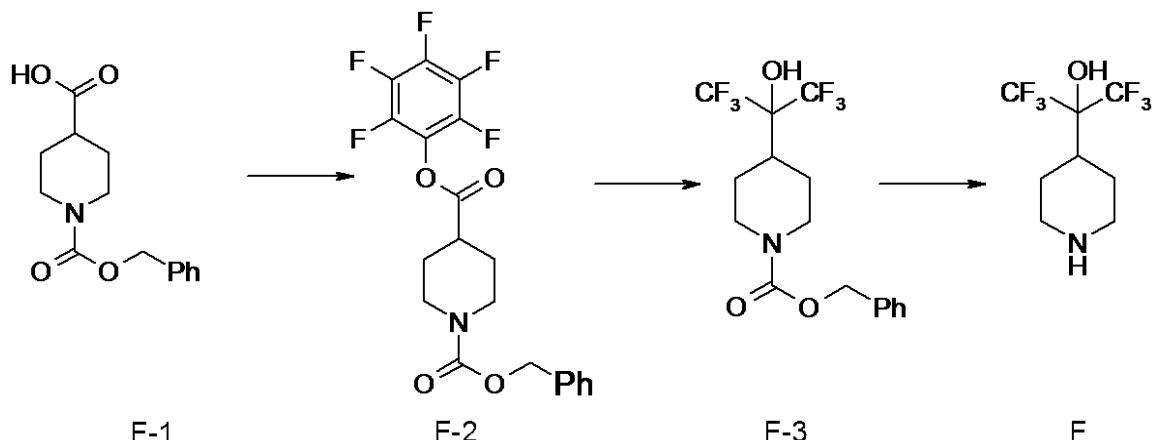
乾燥DMF(2mL)中E-1(500mg, 2.00mmol)とトリメチル(トリフルオロメチル)シラン(TMSCF₃)(863mg, 6.00mmol)の溶液を-25℃に冷却し、1,3-ビス(1-アダマンチル)イミダゾール-2-イリデン(3.4mg, 0.010mmol)で処理する。混合物を室温に温め、1時間攪拌し、2N HCl(2mL)で処理する。完了したら、混合物をNaOH(5M, 0.7mL)で中和し、濃縮し、逆相HPLC(10~90%のMeCN/H₂O勾配)で精製してE-2を得る(LC/MS方法1; RT=0.88分; ES⁺ m/z [M+H]⁺ 318.2)。

MeOH(16mL)中のE-2(524mg, 1.65mmol)と10%パラジウム炭素(200mg)の混合物をH₂雰囲気下で室温にて15時間攪拌する。混合物を珪藻土を通してろ過し、フィルターパッドをMeOHで洗浄する。ろ液を濃縮して表題生成物を得る。

1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ピペリジン-4-イル-プロパン-2-オール(F)の調製

【0107】

【化22】



【0108】

ジオキサン(12mL)中のピペリジン-1,4-ジカルボン酸モノベンジルエステル(1.0g, 3.80mol)、2,3,4,5,6-ペンタフルオロオロフェノール(0.77g, 4.18mmol)及びジシクロヘキシリカルボジイミド(0.86g, 4.18mmol)の溶液を室温で16時間攪拌する。混合物をろ過し、真空中で濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘプタン)で精製してF-2を得る。

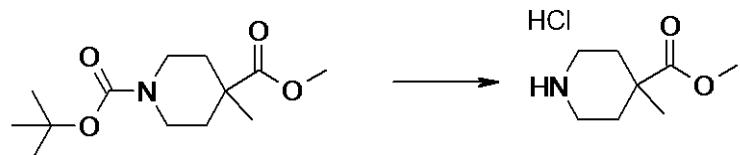
DME(1.0mL)中のF-2(200mg, 0.47mmol)の溶液にTMSCF₃(139mg, 0.98mol)とテトラメチルアンモニウムフルオリド(43mg, 0.47mmol)を-50℃で加える。結果として生じる混合物を室温に戻して16時間攪拌する。混合物を真空中で濃縮し、残渣を逆相HPLC(30-95%, MeCN/水)で精製してF-3を得る。

MeOH(17mL)中のF-3(670mg, 1.74mmol)と10%パラジウム炭素(210mg)の混合物をH₂雰囲気下で室温にて15時間攪拌する。混合物を珪藻土を通してろ過し、フィルターパッドをMeOHで洗浄する。ろ液を濃縮して表題生成物(F)を得る。

4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル塩酸塩(I-1)の調製

【0109】

【化23】



【0110】

4-メチル-ピペリジン-1,4-ジカルボン酸モノ-tert-ブチルエステル(1.00g, 4.10mmol)のMeOH(2mL)中の攪拌溶液にHCl(5mL, ジオキサン中4M)を加える。18時間後、混合物を蒸発乾固させ、残渣をMeOH(3mL)に溶かし、この攪拌溶液をEt₂O(45mL)で処理する。結果として生じる固体をろ過し、乾燥させて表題化合物を得る。

I-1の合成について述べた手順に従って下記中間体をも調製する。

【0111】

10

20

30

40

【化24】

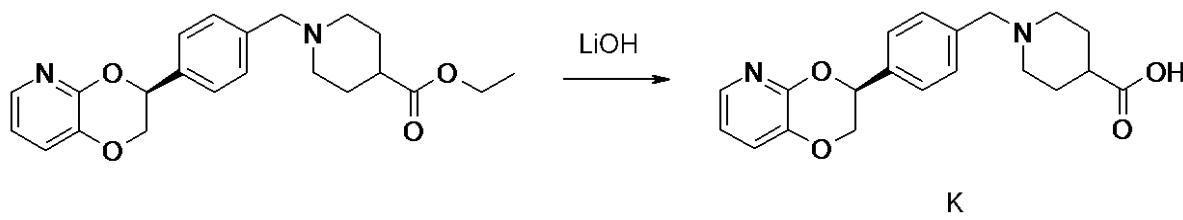
中間体#	構造	
I-2	HCl 	
I-3	HCl 	10
I-4	HCl 	
I-5	HCl 	
I-6	HCl 	20

【0112】

1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-カルボン酸(K)の調製

【0113】

【化25】



K

【0114】

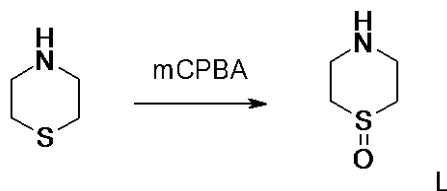
1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル(中間体Cとピペリジン-4-カルボン酸エチルエステルから一般的方法Fに従って調製)(3.00g, 7.90mmol)の4:1のEtOH/水(80mL)中の溶液にLiOH-水和物(0.994g, 23.7mmol)を加え、反応を約25℃で一晩攪拌する。反応を濃縮し、水で希釈し、Et₂O(2×)で洗浄する。水層を凍結乾燥させ、次に20%(MeOH中2MのNH₃)/DCMで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製する。貯留画分を濃縮し、乾燥させて表題化合物(K)を発泡固体として得る。

チオモルホリン1-オキシド(L)の調製

【0115】

40

【化26】



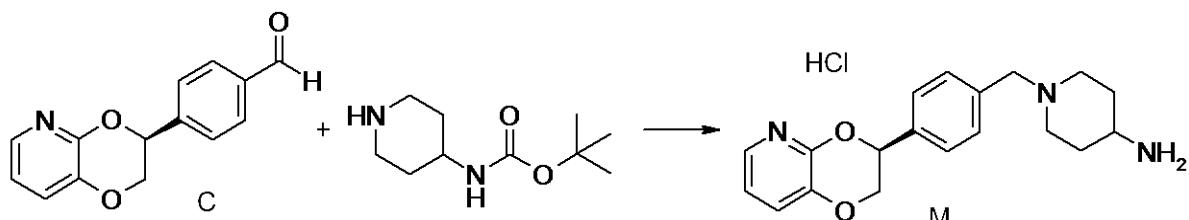
【0116】

DCM(50mL)中のチオモルホリン(500mg, 4.85mmol)の溶液にDCM(25mL)中のmCPBA(1.14g, 5.09mmol)の溶液を0°で10分かけて滴加する。反応を約25°で24時間攪拌し、濃縮する。残渣をDCM(10mL)に溶かし、MP-炭酸塩レジンを加え(3.16g, 9.72mmol)、懸濁液を1時間攪拌する。ろ過かつ濃縮して表題化合物(L)を得る。

1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イルアミン(M)の調製

【0117】

【化27】



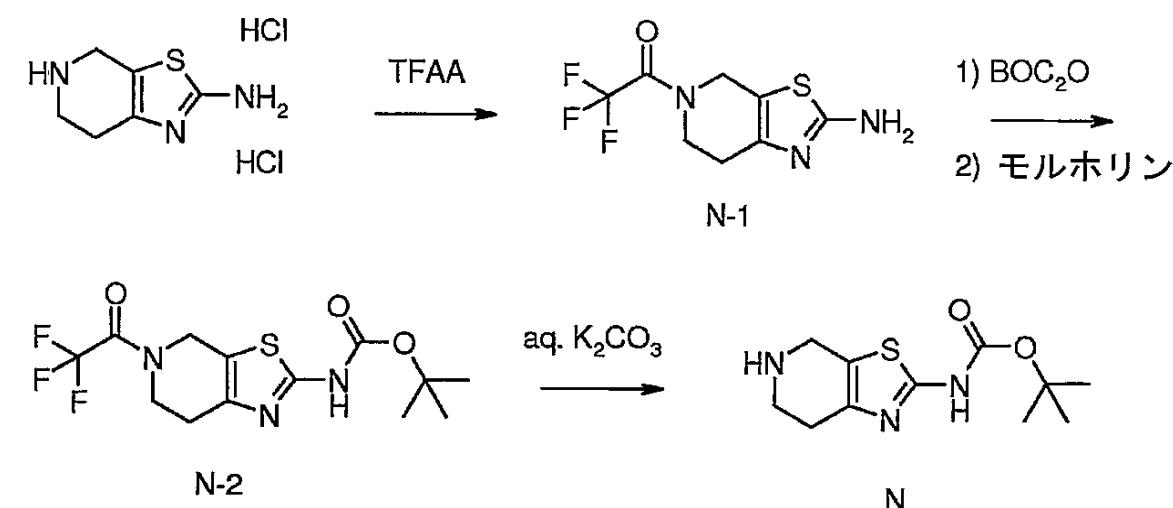
【0118】

中間体Cとピペリジン-4-イル-カルバミン酸tert-ブチルエステルから実施例217に従つて中間体Mを調製する。

(4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(N)の調製

【0119】

【化28】



【0120】

DCM(20mL)中の4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルアミン二塩酸塩(1.79g, 7.83mmol)とDIPEA(4.43mL, 24.0mmol)の溶液に0°でトリフルオロ無水酢酸(2.24mL, 16.0mmol)を液滴様式で加える。混合物を1時間攪拌し、DCM(200mL)で希釈し、飽和NH₄Cl(200mL)でクエンチする。層を分け、有機層を水(2×200mL)、ブライン(200mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮する。残渣を0~10%のMeOH/DCMで溶出するシリカゲルクロマトグラフ

ラフィーで精製して1:1のビストリフルオロアセトアミド/モノトリフルオロアセトアミドを得る。混合物をEtOH(5mL)に溶かし、1,4-ジオキサン中4MのHCl(4mL)を加え、反応を60で2時間にわたって加熱する。混合物を濃縮して中間体(N-1)を得る。

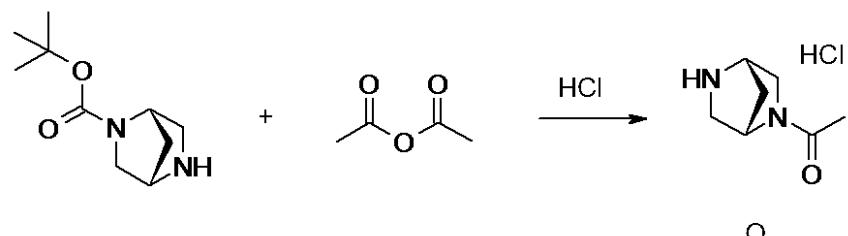
THF(100mL)中の1-(2-アミノ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5-イル)-2,2,2-トリフルオロ-エタノン(3.00g,11.9mmol)と二炭酸ジ-tert-ブチル(11.8g,52.2mmol)の溶液に触媒ジメチル-ピリジン-4-イル-アミン(50mg,0.41mmol)を加えて反応を25¹⁰で24時間攪拌する。反応を濃縮し、0~20%のEtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して[5-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]-カルバミン酸ビス(tert-ブチルエステル)(5.00g;11.1mmol)を得る。このTHF(20mL)中の溶液にモルホリン(3.24mL;36.6mmol)を加えて反応を約25¹⁰で24時間攪拌する。反応を45¹⁰で濃縮して半固体残渣を得る。これをEtOAc(300mL)に懸濁させ、水(300mL)及びブライン(100mL)で洗浄し、乾燥させる(Na₂SO₄)。濃縮及びMeOH(50mL)中で摩碎して中間体(N-2)を白色固体として得る。

[5-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(3.50g,9.86mmol)のMeOH(75mL)中の懸濁液に水(125mL)中の炭酸カリウム(13.8g;98.6mmol)の溶液を加えて反応を約25²⁰で24時間攪拌する。懸濁液を濃縮し、残渣をEtOAc(300mL)に懸濁させる。これを飽和NH₄Cl(300mL)、次にブライン(100mL)で洗浄する。固体生成物がEtOAc層内に生じる。これを収穫物1としてろ別する。水層をさらにEtOAc(3×300mL)で抽出し、混ぜ合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させる(Na₂SO₄)。濃縮して白色固体とし、上記沈殿物と混ぜ合わせる。これをEtOAc(50mL)中で摩碎し、ろ過して表題化合物(N)を得る。

(1S,4S)-1-(2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-エタノン塩酸塩(O)の調製

【0121】

【化29】



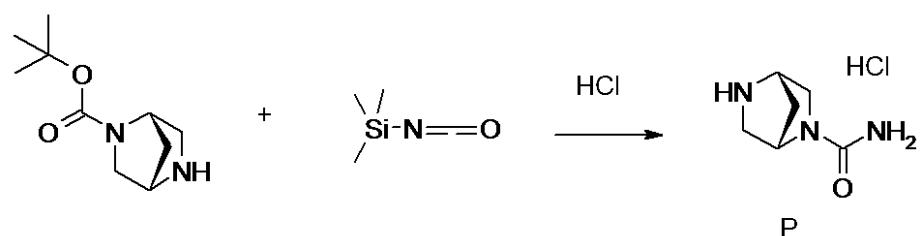
【0122】

DCM(15mL)中の(1S,4S)-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.00g,5.04mmol)の溶液に無水酢酸(0.52mL,5.55mmol)を加えて反応を約25²⁰で2時間攪拌する。反応を濃縮し、残渣をDCM(15mL)に溶かして1,4-ジオキサン中4MのHCl(5.04mL,20.2mmol)で処理する。反応を一晩攪拌し、固体をろ過して表題化合物(O)を得る。

(1S,4S)-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸アミド塩酸塩(P)の調製

【0123】

【化30】



【0124】

DCM(15mL)中の(1S,4S)-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.00g,5.04mmol)の溶液にTMS-イソシアナート(2.68mL,20.2mmol)を加えて反応を約25⁵⁰で72時間攪拌する。反応を濃縮し、残渣をDCM(15mL)に溶かし、1,4-ジオキサ

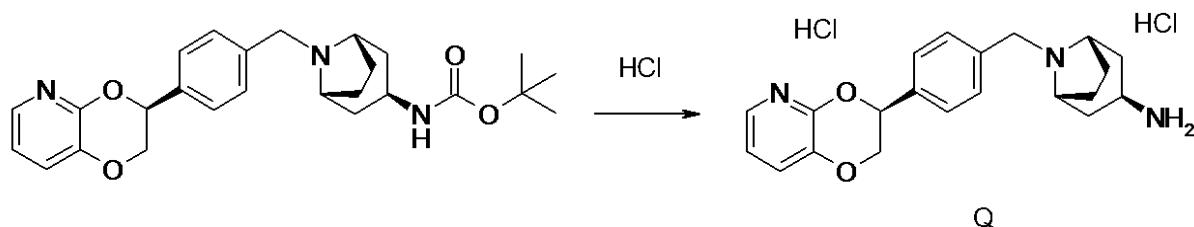
50

ン中4MのHCl(5.04mL, 20.2mmol)で処理する。反応を一晩攪拌し、固体をろ過して表題化合物(P)を得る。

(エンド)-8-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イルアミン二塩酸塩(Q)の調製

【0125】

【化31】



【0126】

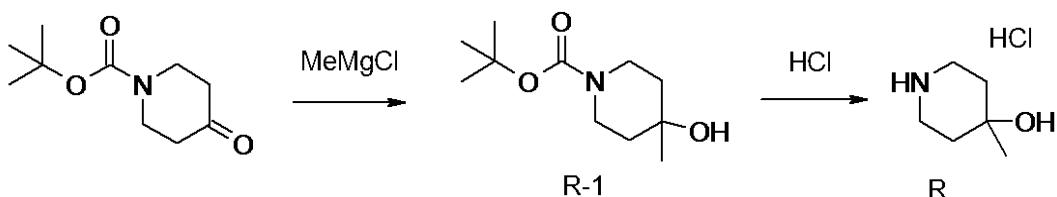
((エンド)-8-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(中間体Cと((エンド)-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルから一般的方法Iに従って調製)(285mg, 0.568mmol)のDCM(15mL)中の溶液に1,4-ジオキサン中4MのHCl(6.0mL; 24.0mmol)を加えて反応を約25で24時間攪拌する。反応を濃縮し、固体をDCMとヘプタンに懸濁させた。固体をろ過して表題化合物(Q)を得る。

4-メチル-ピペリジン-4-オール塩酸塩(R)の調製

20

【0127】

【化32】



【0128】

-78 にて乾燥THF(50mL)中の4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.00g, 4.92mmol)の溶液にTHF中3.0Mのメチルマグネシウムクロリド(3.00mL, 9.00mmol)を1分かけて滴加する。反応を1時間かけて0 に戻す。反応を-20 に冷却し、冷却飽和NH₄Cl(100mL)を激しく攪拌しながら添加してクエンチする。この懸濁液にEtOAc(200mL)を加えて二相を分配する。水層をEtOAc(200mL)で再抽出し、混ぜ合わせた有機物をブライン(100mL)で洗浄し、乾燥させる(Na₂SO₄)。真空中で溶媒を除去してR-1をガムとして得る。

30

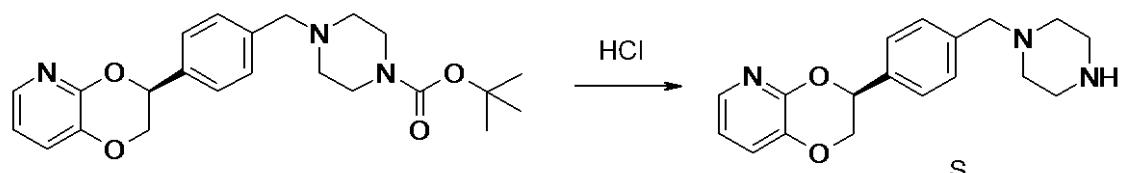
DCM(25mL)中の4-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.08g, 4.87mmol)の溶液に1,4-ジオキサン中4MのHCl(20mL, 80mmol)を加えて反応を約25で18時間攪拌する。反応を濃縮し、Et₂Oとヘプタンに懸濁させ、ろ過して表題化合物(R)を白色粉末として得る。

(S)-3-(4-ピペラジン-1-イルメチル-フェニル)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン(S)の調製

40

【0129】

【化33】



【0130】

50

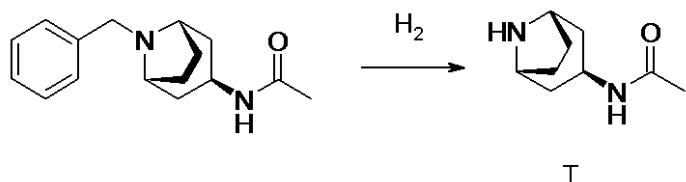
4-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(中間体Cとピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから一般的方法Nに従って調製)(7.32g, 17.8mmol)の1,4-ジオキサン(200mL)中の溶液に1,4-ジオキサン中4MのHCl(22.2mL, 88.9mmol)を加える。結果として生じるスラリーを一晩攪拌する。反応を水(600mL)中に注ぎ、2M Na₂CO₃水溶液で塩基性にする。生成物をDCMで抽出し、混ぜ合わせた抽出物ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させて表題化合物(S)を部分的に結晶化した油として得る。

(エンド)-N-(8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-アセトアミド(T)の調製

【0131】

【化34】

10



【0132】

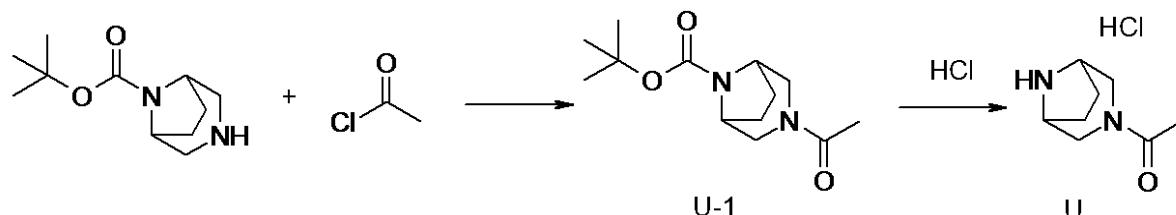
WO2009/126806A2に記載の手順に従って中間体Tを調製する。

1-(3,8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-エタノン塩酸塩(U)の調製

【0133】

【化35】

20



【0134】

-20 に冷却したDCM(20mL)中の3,8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.00g, 4.71mmol)とトリエチルアミン(1.41mL, 10.0mmol)の溶液に塩化アセチル(0.36mL, 5.0mmol)を加えて反応を約25で24時間攪拌する。反応を濃縮し、EtOAc(125mL)に懸濁させてから0.1M HCl(100mL)、飽和NaHCO₃(100mL)及びブライン(50mL)で洗浄する。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して(U-1)を油として得る。

30

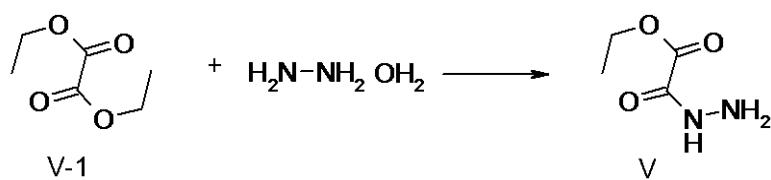
3-アセチル-3,8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.20g, 4.49mmol)のDCM(25mL)中の溶液に1,4-ジオキサン中4MのHCl(20.0mL, 80.0mmol)を加えて反応を約25 で18時間攪拌する。反応を濃縮し、Et₂Oに懸濁させ、ろ過して表題化合物(U)を含水固体として得る。

ヒドラジノ-オキソ-酢酸エチルエステル(V)の調製

【0135】

【化36】

40



【0136】

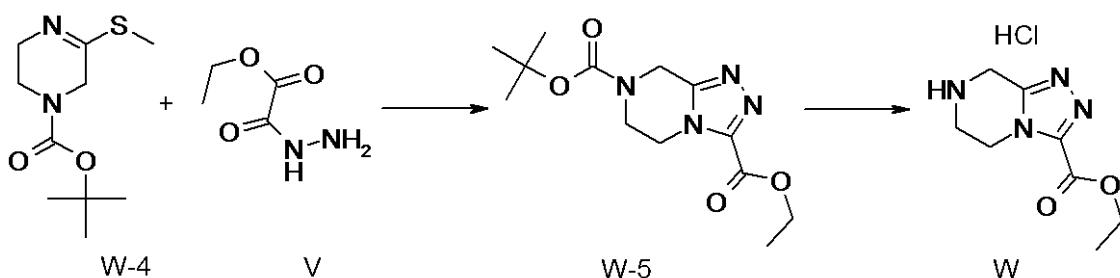
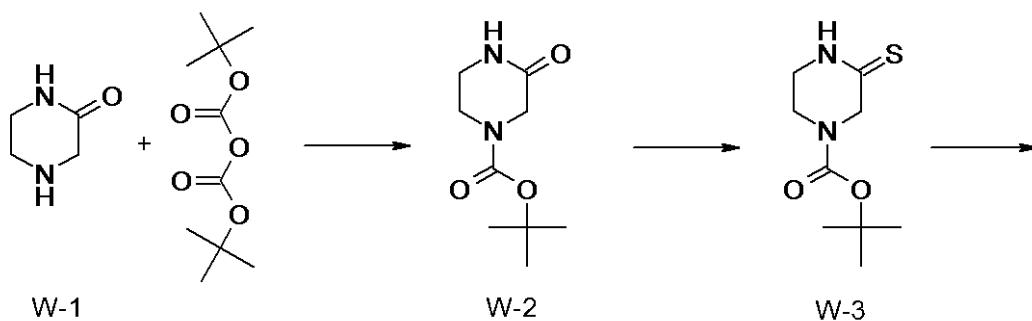
V-1(85.0g; 0.582mol)のEtOH中の溶液にH₄N₂ · H₂O(36.4g, 0.582mol)を-15~-25 で加える。沈殿物をろ過で除去し、ろ液を濃縮して表題生成物(V)を得る。

5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-カルボン酸エチルエステル.HCl(W)の調製

50

【0137】

【化37】



【0138】

W-1(20.0g, 0.200mol)のDCM中の搅拌溶液にBoc無水物(43.6g, 0.200mol)及びTEA(40.4g, 0.400mol)を加える。混合物を約25℃で約18時間搅拌する。混合物を濃縮し、残渣をEtOAcに溶かしてから水で抽出する。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してW-2を得る。

W-2(20.0g, 0.100mol)のTHF中の搅拌溶液にP₂S₅(6.70g, 0.03mol)を加える。反応を60℃で12時間搅拌する。沈殿物をろ過し、ろ液をエバポレートして粗製W-3を得る。

粗製W-3(20.0g, 0.092mol)のDCM中の搅拌溶液にCH₃I(150g, 1.06mol)を加える。反応を約25℃で12時間搅拌してから濃縮して粗製W-4を得る。

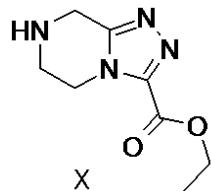
粗製W-4(20.0g, 0.087mol)のEtOH中の搅拌溶液に中間体V(11.5g, 0.087mol)を加え、反応混合物を搅拌して12時間還流させる。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してW-5を得る。

HCl-MeOH(200mL)の溶液にW-5(8.50g, 28.7mmol)を加え、溶液を室温で搅拌する。4時間後、溶液を濃縮して表題化合物(W)を得る。

5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-カルボン酸エチルエステル(X)の調製

【0139】

【化38】



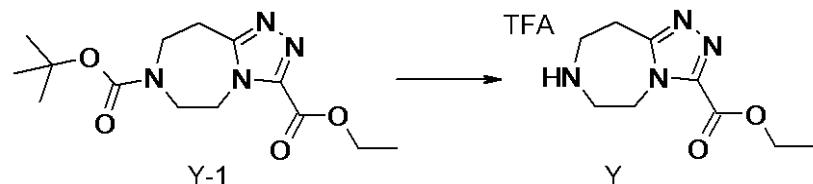
【0140】

中間体Xは、Kim, D.; Kowalchick, J.E.; Edmondson, S.D.; Mastracchio, A.; Xu, J.; Eiermann, G.J.; Leiting, B.; Wu, J.K.; Pryor, K.D.; Patel, R.A.; He, H.; Lyons, K.A.; Thornberry, N.A.; Weber, A.E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17, 2007, 3373に記載の手順に従って合成することができる。

5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-1,2,3a,6-テトラアザ-アズレン-3-カルボン酸エチルエステル.TFA(Y)の調製

【0141】

【化39】



【0142】

10

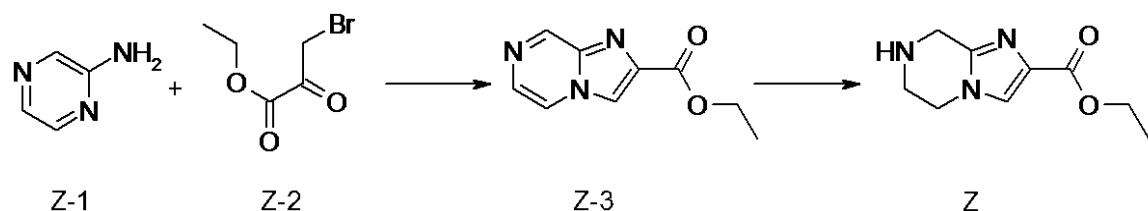
中間体W-5の合成について述べた手順に従って[1,4]ジアゼパン-5-オンから出発して中間体Y-1を合成する。

Y-1(500mg, 1.61mmol)のDCM(5mL)中の溶液をTFA(1.00mL, 13.0mmol)で液滴処理し、反応を一晩攪拌する。反応を濃縮して粗製表題生成物Yを得る。

5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸エチルエステル(Z)の調製

【0143】

【化40】



【0144】

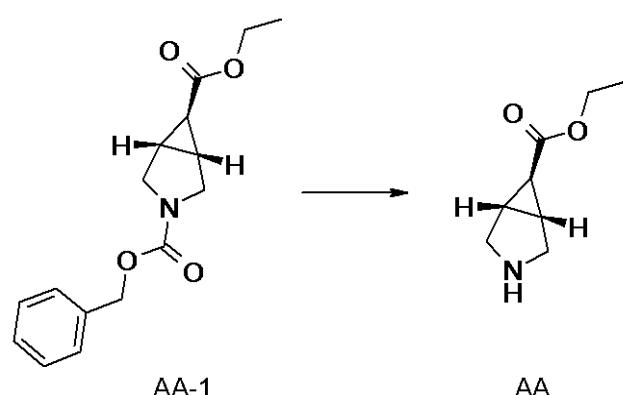
Z-1(10.0g, 105mmol)のDME(100mL)中の溶液をZ-2(16.3mL, 129mmol)で室温にて1時間かけて液滴処理する。3時間後、混合物を0℃に冷却してろ過する。固体をエーテル(50mL)で洗浄し、真空中で乾燥させる。固体を還流EtOH(100mL)中で3時間加熱する。混合物を濃縮し、残渣をCHCl₃(100mL)に溶かし、飽和NaHCO₃(100mL)で塩基性にしてpHを9にする。この懸濁液を珪藻土のパッドを通してろ過し、パッドを水(100mL)及びCHCl₃(3×100mL)で洗浄する。相を分け、水層をCHCl₃(100mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣をEtOH(100mL)から結晶化させてZ-3を得る。

Z-3(1.00g, 5.23mmol)のEtOH(50mL)中の攪拌溶液に5%Pd炭素(300mg)を加え、混合物をH₂雰囲気下で攪拌する。72時間後、混合物を珪藻土のパッドを通してろ過し、濃縮して表題生成物(Z)を得る。

[(1¹,5²,6³)-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン]-6-カルボン酸エチルエステル(AA)の調製

【0145】

【化41】



40

50

【0146】

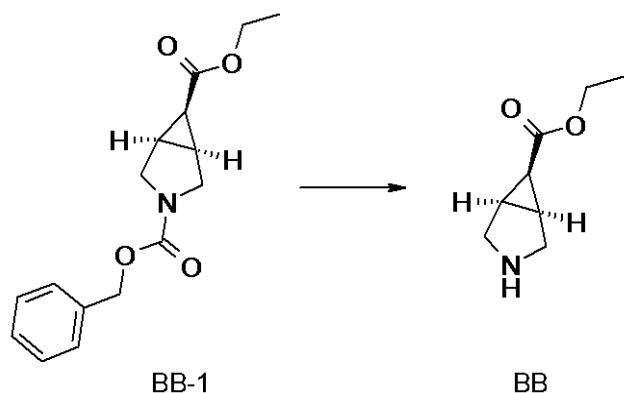
中間体AA-1は、WO2010/116328に記載の手順に従って合成することができる。

AA-1(700mg, 2.42mmol)のMeOH(5mL)中の溶液に5%Pd/C(52mg)を加えて混合物をH₂下で室温にて攪拌する。18時間後、混合物を排気してアルゴンでバージ、珪藻土ろ過助剤のパッドを通してろ過し、濃縮して表題生成物(AA)を得る。

[(1¹,5²,6³)-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン]-6-カルボン酸エチルエステル(BB)
の調製

【0147】

【化42】



【0148】

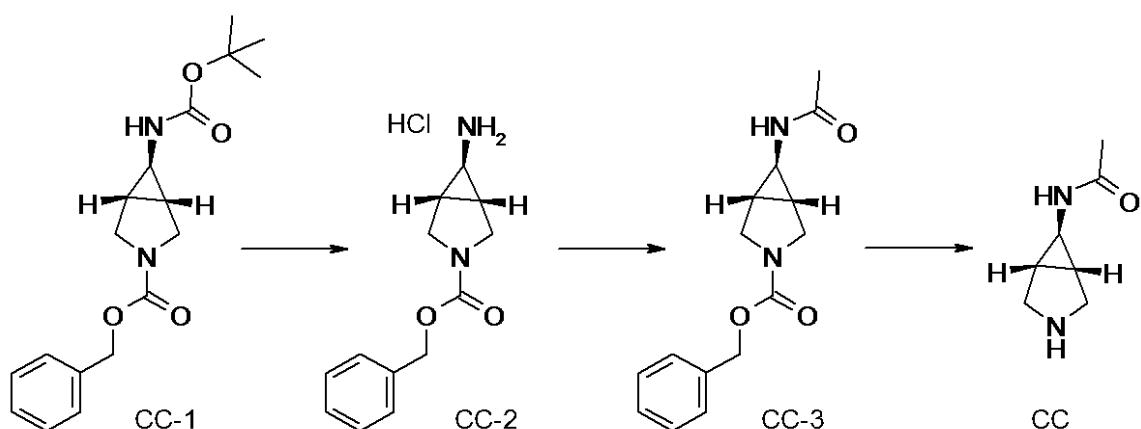
中間体BB-1は、WO2010/116328に記載の手順に従って合成することができる。

中間体AAについて述べた手順に従ってBB-1から表題生成物BBを調製する。

[(1¹,5²,6³)-N-(3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル)]-アセトアミド(CC)の調製

【0149】

【化43】



【0150】

中間体CC-1は、Brighty, K.E., Castaldi, M.J., Synlett, 1996, 1097に記載の手順に従って調製することができる。

CC-1(665mg, 2.00mmol)のMeOH(8mL)中の溶液に1,4-ジオキサン中4MのHCl(2.5mL, 10mmol)を加えて反応を一晩攪拌する。混合物を濃縮し、残渣をEt₂Oに懸濁させる。結果として生じる混合物を単離してCC-2を得る。

CC-2(200mg, 0.744mmol)のDCM(3mL)中の溶液に無水酢酸(0.105mL, 1.12mmol)、次にDIPEA(0.26mL, 1.49mmol)を加える。一晩攪拌した後、反応をEtOAc(50mL)で希釈し、飽和NH₄Cl(25mL)、飽和NaHCO₃(25mL)及びブライン(25mL)で洗浄する。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して粗製CC-3を得る。

CC-3(189mg, 0.689mmol)のMeOH(5mL)中の溶液に5%Pd/C(100mg)を加え、混合物をH₂下で室温にて攪拌する。18時間後、混合物を珪藻土ろ過助剤のパッドを通してろ過し、濃縮し

10

20

30

40

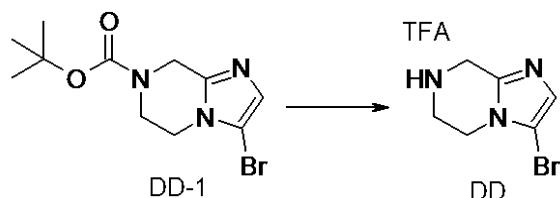
50

て表題生成物(CC)を得る。

3-プロモ-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジン・TFA(DD)の調製

【0151】

【化44】



10

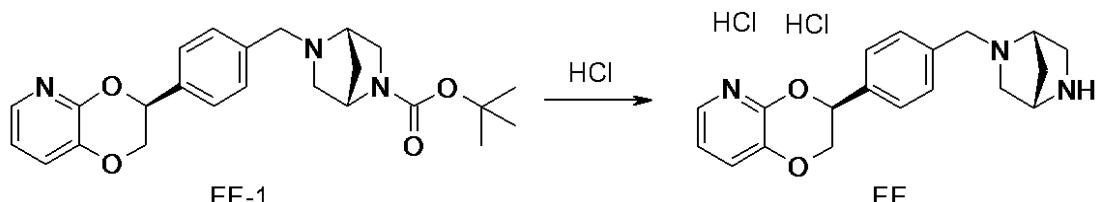
【0152】

中間体Yについて述べた手順に従ってDD-1から表題生成物を調製する。

(S)-3-{4-[(1S,4S)-1-(2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)メチル]-フェニル}-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン二塩酸塩(EE)の調製

【0153】

【化45】



20

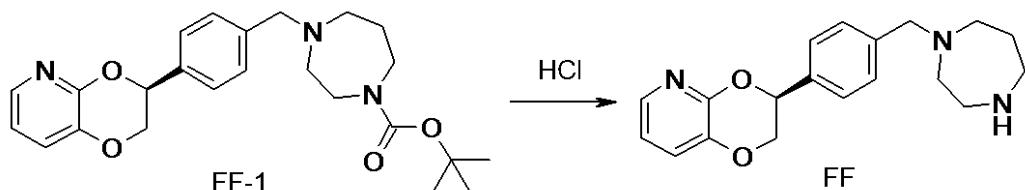
【0154】

中間体Qの合成について述べた手順に従って化合物EE-1(中間体C及び(1S,4S)-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルから一般的方法Nに従って調製)から表題生成物EEを調製する。

(S)-3-{4-[1,4]ジアゼパン-1-イルメチル-フェニル}-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン(FF)の調製

【0155】

【化46】



30

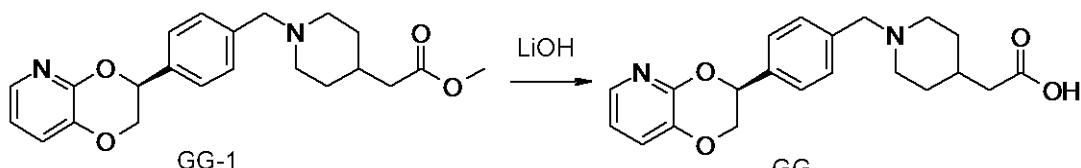
【0156】

中間体Sの合成について述べた手順に従って化合物FF-1(中間体C及び[1,4]ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから一般的方法Nに従って調製)から表題生成物FFを調製する。

{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-酢酸(GG)の調製

【0157】

【化47】



40

【0158】

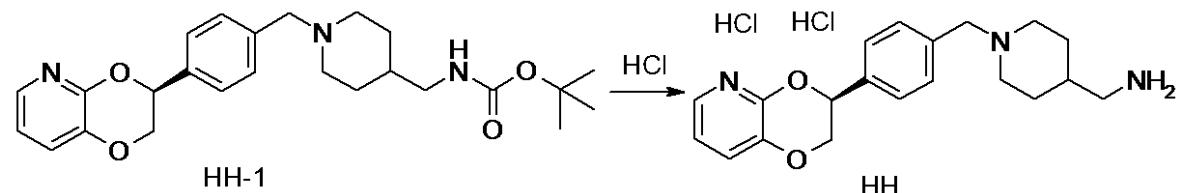
50

中間体Kを合成するために用いた手順に従って化合物GG-1(中間体C及びピペリジン-4-イル-酢酸メチルエステルから一般的方法Fに従って調製)から表題生成物GGを調製する。

C-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-メチルアミン二塩酸塩(HH)の調製

【0159】

【化48】



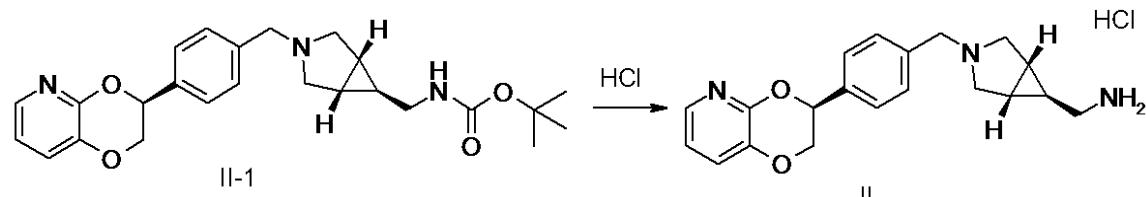
【0160】

中間体Qを合成するために用いた手順に従って化合物HH-1(中間体C及びピペリジン-4-イルメチル-カルバミン酸tert-ブチルエステルから一般的方法Iに従って調製)から表題生成物HHを調製する。

{(1₁,5₁,6₁)-3-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル}-メチルアミン塩酸塩(HI)の調製

【0161】

【化49】



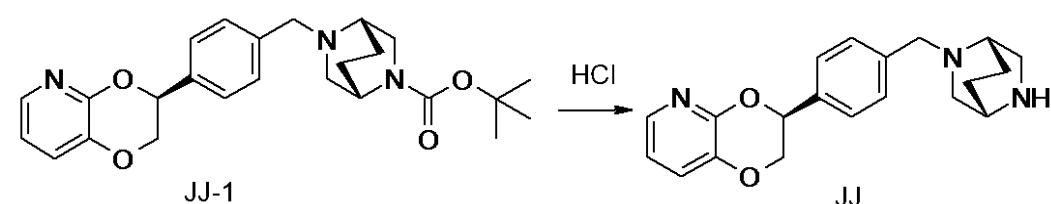
【0162】

中間体Qを合成するために用いた手順に従って化合物II-1(中間体C及び[(1₁,5₁,6₁)-1-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル)メチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルから一般的方法Iに従って調製)から表題生成物IIを調製する。

(S)-3-{4-[(1S,4S)-1-(2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.2]オクタ-2-イル)メチル]-フェニル}-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン(JJ)の調製

【0163】

【化50】



【0164】

中間体Sを合成するために用いた手順に従って化合物JJ-1(中間体C及び(1S,4S)-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルから一般的方法Jに従って調製)から表題生成物JJを調製する。

1-(ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピロール-2-イル)-エタノン塩酸塩(KK)の調製

【0165】

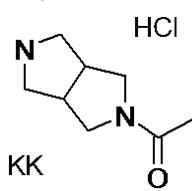
10

20

30

40

【化51】



【0166】

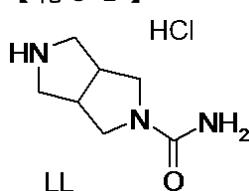
中間体Oの合成について述べた手順に従ってヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボン酸tert-ブチルエステルから表題生成物KKを調製する。

1-(ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピロール-2-イル)-エタノン塩酸塩(LL)の調製

10

【0167】

【化52】



【0168】

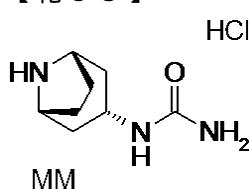
中間体Pの合成について述べた手順に従ってヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボン酸tert-ブチルエステルから表題生成物LLを調製する。

20

[(エキソ)-1-(8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)]-尿素塩酸塩(MM)の調製

【0169】

【化53】



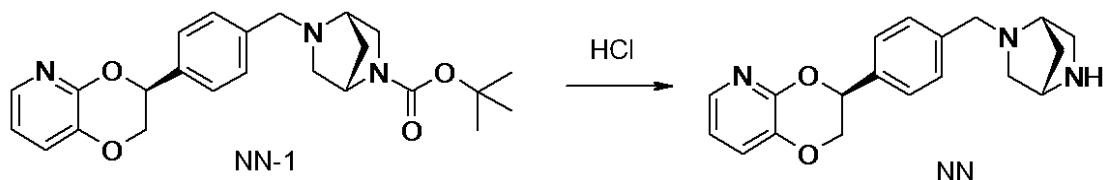
中間体Pの合成について述べた手順に従って[(エキソ)-3-アミノ-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン]-8-カルボン酸tert-ブチルエステルから表題生成物MMを調製する。

30

(S)-3-{4-[(1S,4S)-1-(2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)メチル]-フェニル}-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン(NN)の調製

【0170】

【化54】



40

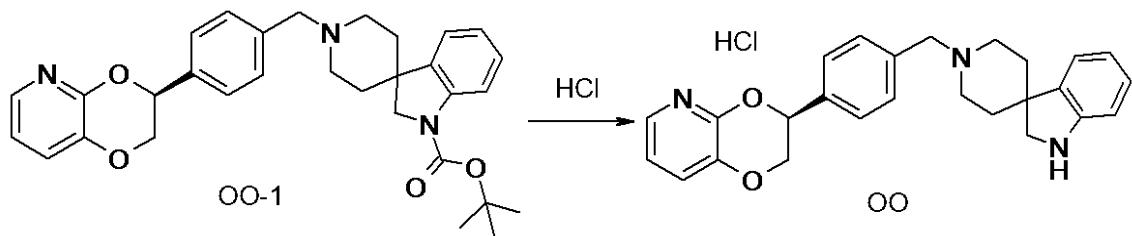
【0171】

中間体Sの合成手順に従ってNN-1(中間体C及び(1S,4S)-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]-ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルから一般的方法Nに従って調製)から表題生成物NNを調製する。

{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ-[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-スピロ-(3,4'-ビペリジン-3H-インドール)(OO)の調製

【0172】

【化 5 5】



【 0 1 7 3 】

中間体Sを調製するために用いた手順に従って00-1(中間体C及びスピロ-(3,4'-ピペリジン-3H-インドール)から一般の方法Dに従って調製)から化合物00を調製する。 10

【 0 1 7 4 】

式Iの化合物の合成

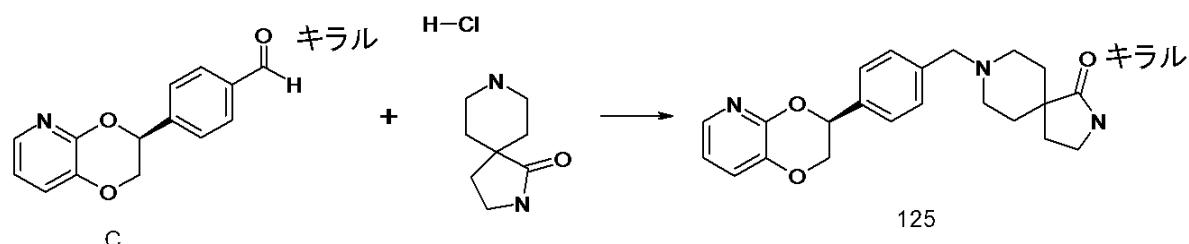
一般的方法A～N(還元的アミノ化のプロトコル).

一般的方法Aの実施例：

8-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-2,8-ジアザ-スピロ[4.5]デカン-1-オン(実施例125)の調製

[0 1 7 5]

【化 5 6】



【 0 1 7 6 】

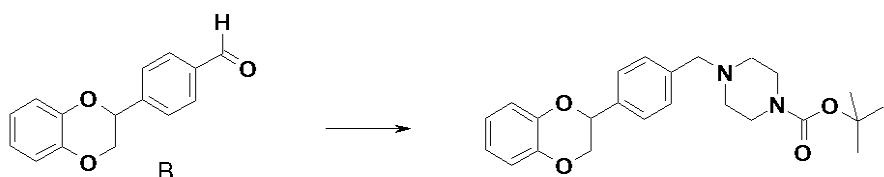
TEA(0.12mL, 0.83mmol)を2mLのDCM中のC(100mg, 0.42mmol)と2,8-ジアザ-スピロ[4.5]デカン-1-オン; 塩酸塩(158mg, 0.83mmol)の混合物に加える。1滴の酢酸を加えて混合物を10分間攪拌し、ナトリウムアセトキシボロヒドリド(132mg, 0.83mmol)を加え、結果として生じる混合物を24時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、粗製混合物を2mLのMeCN/H₂O(1:1)に溶かす。0~95%のMeCN/H₂Oの勾配を用いて溶出する逆相C18半分取HPLCカラムで混合物を精製して表題生成物を得る。

一般的方法Bの実施例：

(±)-4-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの調製

[0 1 7 7]

【化 5 7】



【 0 1 7 8 】

DCE(4mL)中のB(100mg, 0.420mmol)とピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(93mg, 0.50mmol)の溶液に酢酸(50mg, 0.83mmol)を加える。混合物を室温で10分間攪拌し、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(141mg, 0.67mmol)で処理し、室温で16時間攪拌する。反応を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(5mL)で希釈し、EtOAc(5mL × 3)で抽出する。混ぜ合わせた有機層をブライൻで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣を5~8.5%のMeCN+0.1%TFA/ H_2O +0.1%TFAの勾配を用いて溶出する逆相C18半分取HPLCカラムで精製

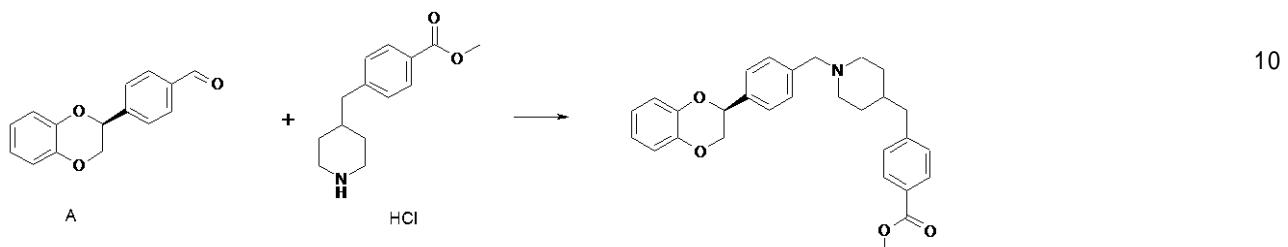
する。混ぜ合わせた画分を濃縮し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(5mL)で塩基性にしてEtOAc(5mL×3)で抽出する。混ぜ合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して表題生成物を得る。

一般的な方法Cの実施例：

4-{1-[{(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イルメチル}-安息香酸メチルエステルの調製

【0179】

【化58】



【0180】

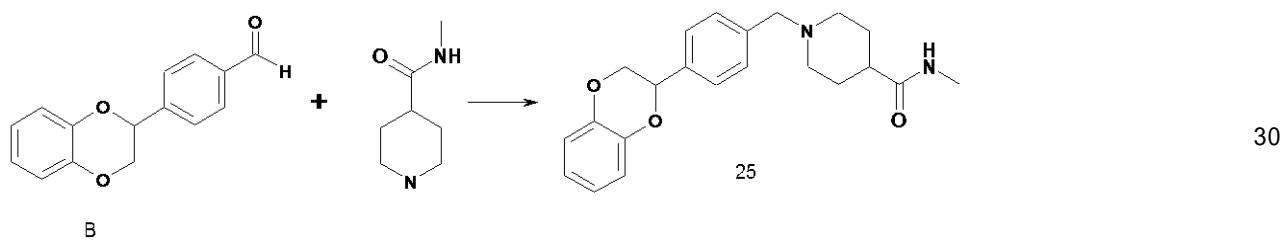
THF(5mL)中のA(100mg, 0.42mmol)、4-ピペリジン-4-イルメチル-安息香酸メチルエステル塩酸塩(146mg, 0.54mmol)、ナトリウムシアノボロヒドリド(52mg, 0.83mmol)、及びTEA(0.08mL, 0.54mmol)の溶液を2滴の酢酸で処理し、室温で16時間攪拌する。混合物を濃縮し、残渣をDCM中0~10%のMeOHの勾配を用いて溶出するフラッシュクロマトグラフィーで精製して表題化合物を得る。

一般的な方法Dの実施例：

1-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-カルボン酸メチルアミド(実施例25)の調製：

【0181】

【化59】



【0182】

B(40mg, 0.17mmol)とピペリジン-4-カルボン酸メチルアミド(47.2mg, 0.332mmol)の溶液を酢酸(0.01mL)で処理する。1時間の振とう後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(70.6mg, 0.33mmol)のDMA(0.5mL)中の溶液を加え、結果として生じる混合物を一晩振とうさせる。混合物を濃縮し、DMSO(0.8mL)で希釈し、ろ過し、5~85%のMeCN+0.1%TFA/H₂O+0.1%TFAの勾配を用いて溶出するC18半分取HPLCカラムで精製して表題化合物を得る。

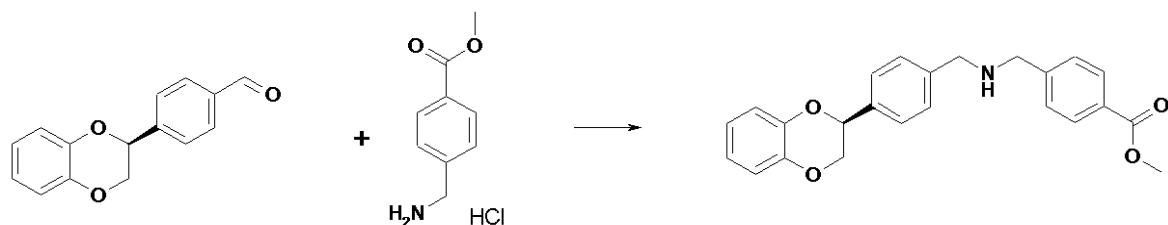
一般的な方法Eの実施例：

4-{[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジルアミノ]-メチル}-安息香酸メチルエステルの調製

【0183】

40

【化 6 0】



【 0 1 8 4 】

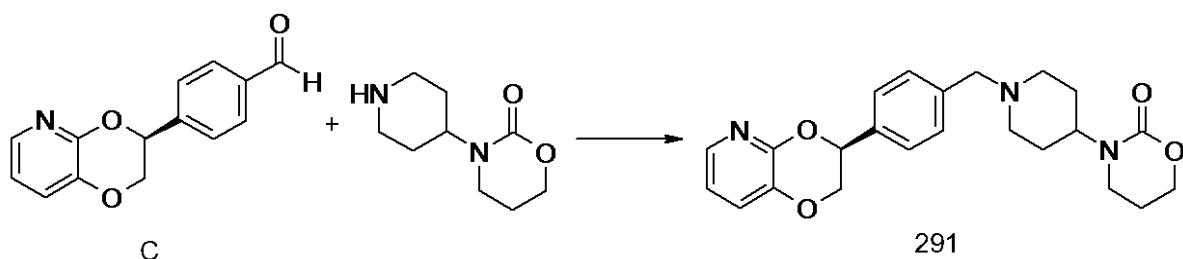
MeOH(5mL)中のA(310mg)、4-(アミノメチル)安息香酸メチル塩酸塩(338mg)、ナトリウムシアノボロヒドリド(162mg)、及びDIPEA(0.3mL)の溶液を2滴の酢酸で処理し、結果として生じる混合物を室温で16時間攪拌する。混合物を濃縮し、残渣をDCM中0~10%のMeOHの勾配を用いて溶出するフラッシュクロマトグラフィーで精製して表題化合物を得る。

一般的方法Fの実施例：

3-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-[1,3]オキサジナン-2-オン(実施例291)の調製

[0 1 8 5]

【化 6 1】



【 0 1 8 6 】

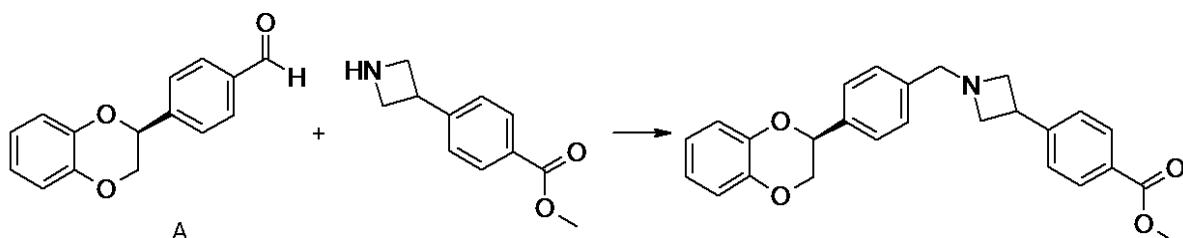
中間体C(367mg, 1.99mmol)と3-ピペリジン-4-イル-[1,3]オキサジナン-2-オン(400mg, 1.66mmol)の溶液をTHF(3mL)中で10分間攪拌する。これにナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(422mg, 1.99mmol)を加えて反応を24時間攪拌する。反応を飽和NaHCO₃でクエンチし、EtOAcで抽出する。混ぜ合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮する。残渣を水(+0.1%TFA)中10~90%のMeCNを用いて溶出する逆相HPLCで精製し、濃縮貯留画分をMeOHで希釈し、炭酸塩レジンカートリッジを通過させて表題化合物291を遊離塩基として得る(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 410.3 [M+H]⁺, Rt=2.45分)。

一般的方法Gの実施例：

4-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-アセチジン-3-イル}-安息香酸メチルエステルの調製

[0 1 8 7]

【化 6 2】



【 0 1 8 8 】

DMA(5mL) 中の中間体A(300mg, 1.25mmol)、4-アゼチジン-3-イル-安息香酸メチルエステル塩酸塩(313mg, 1.37mmol)、及びDIPEA(0.261mL, 1.50mmol)の溶液を約25℃で15分間攪拌する。この混合物をナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(318mg, 1.5mmol)で処理し、約25℃で16時間攪拌する。混合物を飽和NaHCO₃溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出する。

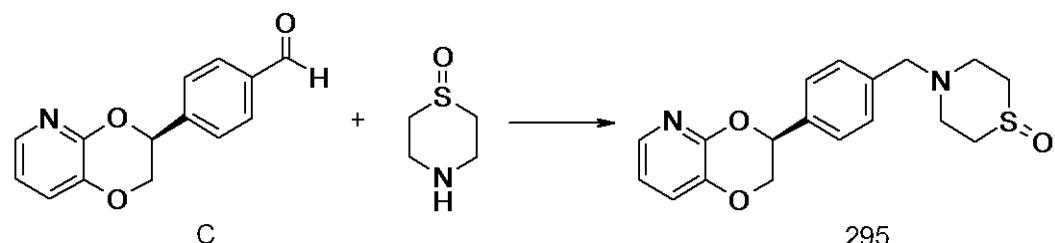
。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して表題化合物を無色油として得る。

一般的な方法Hの実施例：

(S)-3-[4-(1-オキソ-1-チオモルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン(実施例295)の調製

【0189】

【化63】



10

【0190】

DCM(4mL)中の中間体C(60mg, 0.25mmol)とチオモルホリン1-オキシド(中間体L)(60mg, 0.50mmol)の溶液にTEA(0.10mL, 0.72mmol)を加えて反応を10分間攪拌する。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(91mg, 0.41mmol)を加えて反応を24時間攪拌する。反応をMeOHでクエンチし、濃縮し、水(0.1%TFA)中0~50%のMeCNを用いて溶出する逆相HPLCで精製する。濃縮画分を、0~15%のMeOH/DCMを用いて溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで再精製する。濃縮残渣をDCMに溶かし、飽和NaHCO₃で洗浄する。有機層を濃縮し、残渣をMeCN/水から凍結乾燥させて表題化合物295を固体として得る。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 345.4 [M+H]⁺, Rt=0.35分)。

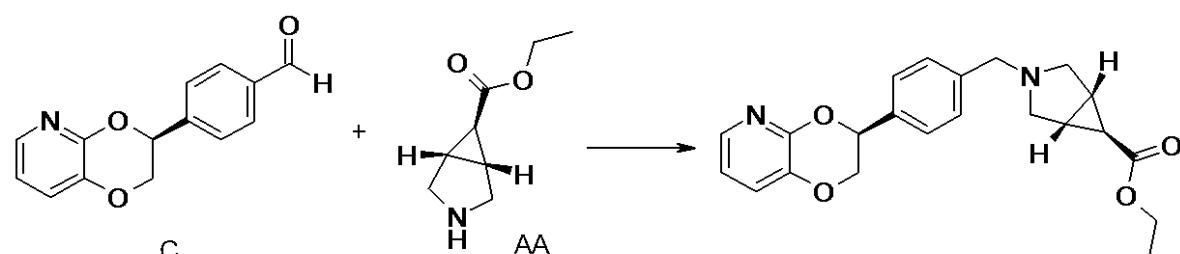
20

一般的な方法Iの実施例：

(1,5,6)-3-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチルエステルの調製

【0191】

【化64】



30

【0192】

中間体C(4.10g, 16.5mmol)と中間体AA(4.79g, 29.9mmol)のDCM(50mL)中の溶液をTEA(3.50mL, 24.9mmol)とDMF(10mL)で処理し、溶液を室温で45分間攪拌する。これにナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(6.49g, 30.0mmol)を加えて混合物を24時間攪拌する。反応を濃縮し、残渣をヘプタン中0~50%のEtOAcを用いて溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して表題化合物を油として得る。これは結晶化する。

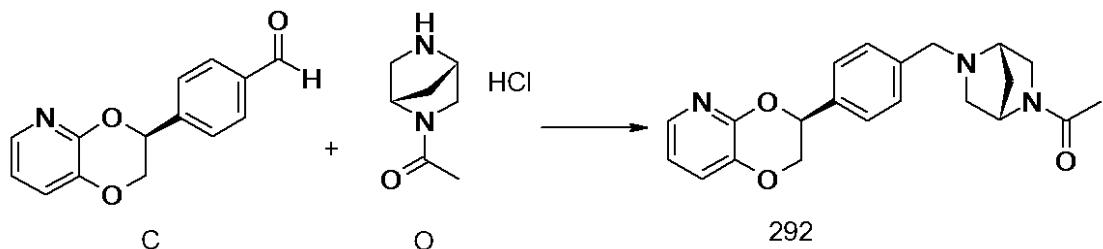
40

一般的な方法Jの実施例：

1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル}-エタノン(実施例292)の調製

【0193】

【化 6 5】



[0 1 9 4]

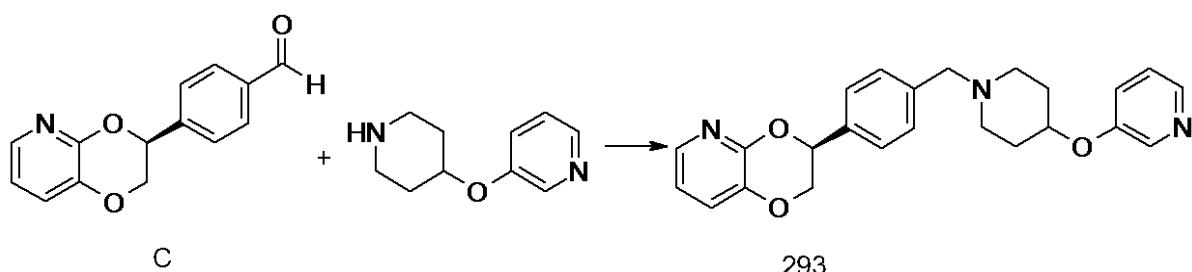
1,4-ジオキサン(2mL)の中の中間体C(100mg, 0.415mmol)と中間体O(73mg, 0.42)とTEA(0.086 mL, 0.62mmol)の溶液にナトリウムトリアセトキシビロヒドリド(177mg, 0.833mmol)を加えて反応を72時間攪拌する。反応を1M HClでクエンチし、水(0.1%ギ酸)中0~70%のMeCNを用いて溶出する逆相HPLCで精製する。貯留及び濃縮した画分をMeOHに溶かし、炭酸塩レジン栓を通して溶出し、凍結乾燥後に固体として表題化合物292を得る。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 366.3 [M+H]⁺, Rt=0.28分)。

一般的な方法Kの実施例：

(S)-3-{4-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)-ピペリジン-1-イルメチル]-フェニル}-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン(実施例293)の調製

[0 1 9 5]

【化 6 6】



【 0 1 9 6 】

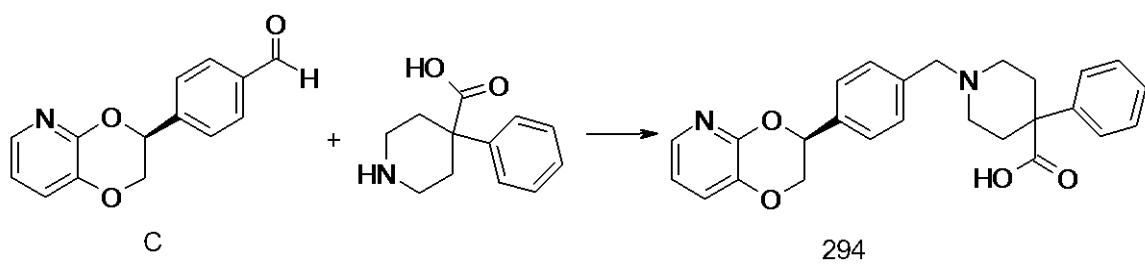
DCM(2mL)とMeOH(0.5mL)中の中間体C(100mg;0.410mmol)と3-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリジン(122mg,0.657mmol)の溶液をTEA(0.100mL,0.710mmol)で処理し、懸濁液を100で20分間マイクロ波処理する。これにナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(200mg,0.925mmol)、酢酸(0.100mL,1.69mmol)、及びMeOH(1.5mL)を加える。反応を密封して24時間攪拌する。反応を濃縮してから、水(0.1%TFA)中10~60%のMeCNを用いて溶出する逆相HPLCで精製する。貯留及び濃縮した画分を真空中で乾燥させて表題化合物293をTFA塩として得る。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 404.5 [M+H]⁺, Rt=2.47分)。

一般的方法Lの実施例：

1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-4-フェニル-ピペリジン-4-カルボン酸(実施例294)の調製

[0 1 9 7]

【化 6 7】



【 0 1 9 8 】

DMF(5mL) 中の中間体C(100mg, 0.42mmol) と4-フェニル-ピペリジン-4-カルボン酸(85mg, 0.50mmol) を混合して、室温で12時間反応させた。

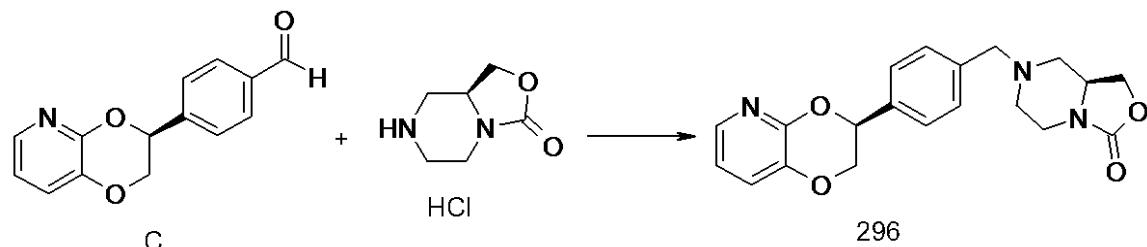
.42mmol)の溶液を室温で30分間攪拌する。これにナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(88mg, 0.42mmol)を加えて反応を室温で2時間攪拌する。反応を濃縮し、水(0.1%TFA)中10~90%のMeCNを用いて溶出する逆相HPLCで精製する。貯留及び濃縮した画分を真空中で乾燥させて表題化合物294を得る。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 431.5 [M+H]⁺, Rt=2.70分)。

一般的方法Mの実施例 :

(S)-7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ヘキサヒドロ-オキサゾロ[3,4-a]ピラジン-3-オン(実施例296)の調製

【0199】

【化68】



【0200】

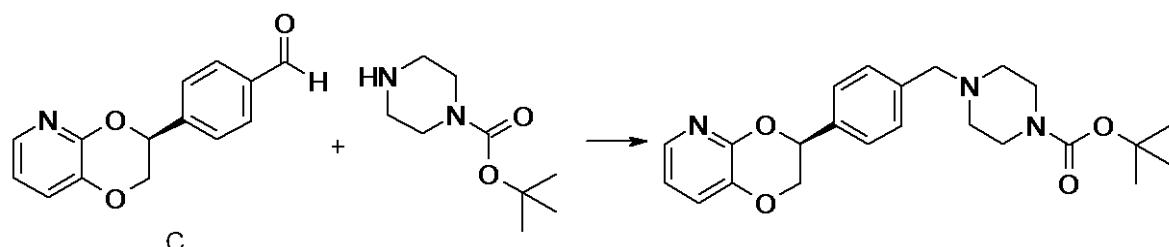
中間体C(200mg, 0.829mmol)と(S)-ヘキサヒドロ-オキサゾロ[3,4-a]ピラジン-3-オン塩酸塩(178mg, 0.995mmol)のDMF(2mL)中の溶液にナトリウムシアノボロヒドリド(156mg, 2.49mmol)を加えた後、1滴の酢酸を添加する。反応を約25℃で24時間攪拌する。反応を濃縮し、75~100%のEtOAc/ヘプタンを用いて溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製する。生成物画分を濃縮して表題化合物296を得る。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 368.4 [M+H]⁺, Rt=2.53分)。

一般的方法Nの実施例 :

4-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの調製

【0201】

【化69】

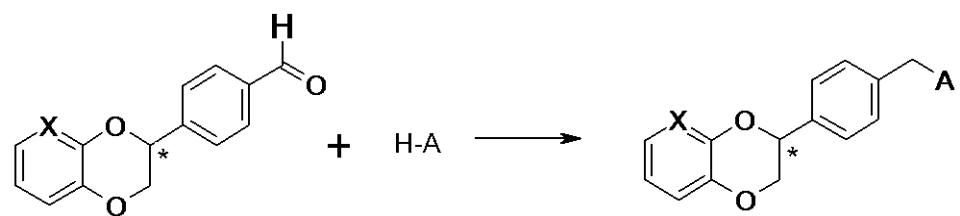


【0202】

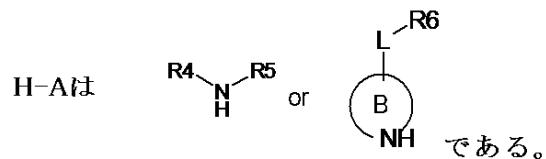
中間体C(5.00g, 20.7mmol)とピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(7.72g, 41.5mmol)のDCM(250mL)中の溶液にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(8.79g, 41.5mmol)を加え、反応を密封して一晩攪拌する。反応をMeOH(25mL)でクエンチし、激しく攪拌する水(500mL)中に注ぐ。溶液を2M Na₂CO₃水溶液で塩基性にする。層を分け、水層をDCMで抽出する。混ぜ合わせた抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濃縮する。残渣をヘプタンに懸濁させ、ろ過で固体を単離して表題化合物を得る。

表3は、下記反応に示すように一般的な方法A、B、C、D、E、又はFに従って実施例1-191を調製するために使用する重要な試薬の要約を提供する。

【0203】



式中、

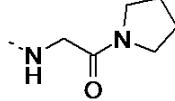
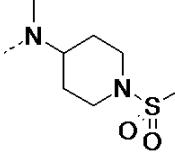
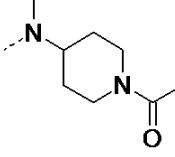
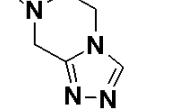
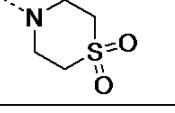
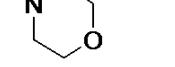
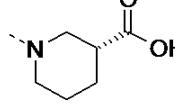
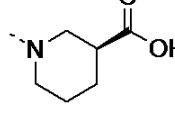
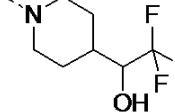
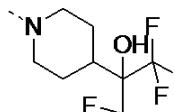
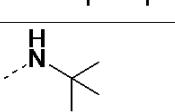


10

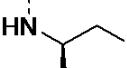
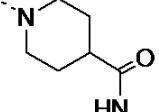
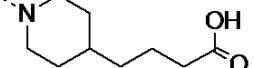
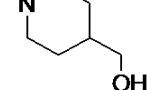
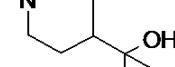
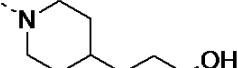
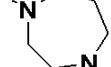
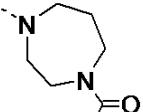
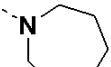
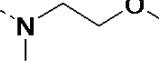
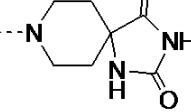
表3：一般的な方法A～Nによって合成した実施例

Ex #	X	*でのキラリティ	---A	合成方法	LC/MS方法	[M+H] ⁺	Rt (分)
1	CH	ラセミ		B	10	296.2	1.20
2	CH	ラセミ		B	10	312.2	1.20
3	CH	ラセミ		B	10	338.4	1.20
4	CH	ラセミ		B	10	379.4	1.10
5	CH	ラセミ		B	10	328.4	1.11
6	CH	ラセミ		B	10	322.4	1.13
7	CH	ラセミ		B	10	360.4	1.40
8	CH	S		B	10	381.3	0.67
9	CH	ラセミ		B	10	312.4	1.04
10	CH	ラセミ		B	10	407.4	1.14
11	CH	ラセミ		B	10	353.40	1.47

【 0 2 0 4 】

12	CH	ラセミ		B	10	353.40	1.57
13	CH	S		A	10	417.40	1.62
14	CH	S		A	10	381.40	1.57
15	N	ラセミ		B	10	297.40	0.97
16	CH	ラセミ		B	10	349.40	2.14
17	N	ラセミ		B	10	361.20	1.66
18	N	ラセミ		B	10	313.40	0.89
19	CH	S		C	1	354.52	0.55
20	CH	S		C	1	354.24	0.56
21	CH	S		C	1	408.26	0.71
22	CH	S		C	1	476.23	0.77
23	CH	ラセミ		D	11	298.2	0.7

【 0 2 0 5 】

24	CH	ラセミ		D	11	298.2	0.73
25	CH	ラセミ		D	11	367.3	0.66
26	CH	ラセミ		D	11	396.3	0.73
27	CH	ラセミ		D	11	340.2	0.66
28	CH	ラセミ		D	11	368.3	0.72
29	CH	ラセミ		D	11	368.5	0.7
30	CH	ラセミ		D	11	339.2	0.56
31	CH	ラセミ		D	11	367.2	0.65
32	CH	ラセミ		D	11	326.2	0.67
33	CH	ラセミ		D	11	314.2	0.71
34	CH	ラセミ		D	11	312.2	0.65
35	CH	ラセミ		D	11	394.2	0.65
36	CH	ラセミ		D	11	312.4	0.68

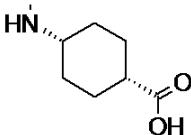
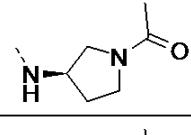
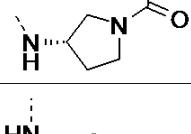
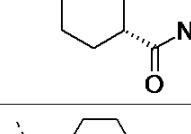
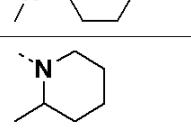
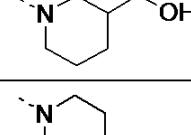
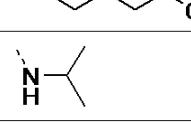
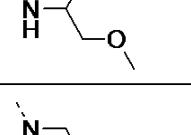
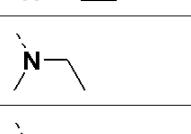
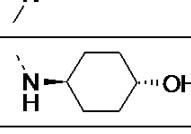
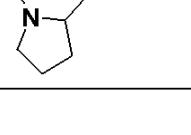
【 0 2 0 6 】

37	CH	ラセミ		D	11	423.3	0.69
38	CH	ラセミ		D	11	395.3	0.70
39	CH	ラセミ		D	11	388.2	0.66
40	CH	ラセミ		D	11	324.3	0.79
41	CH	ラセミ		D	11	310.2	0.78
42	CH	ラセミ		D	11	361.2	0.79
43	CH	ラセミ		D	11	296.2	0.75
44	CH	ラセミ		D	11	402.3	0.82
45	CH	ラセミ		D	11	298.2	0.75
46	CH	ラセミ		D	11	306.8	0.73
47	CH	ラセミ		D	11	326.2	0.74
48	CH	ラセミ		D	11	403.2	0.71
49	CH	ラセミ		D	11	367.2	0.68
50	CH	ラセミ		D	11	407.3	0.73

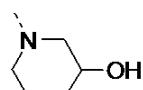
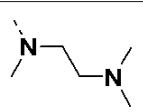
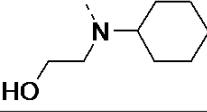
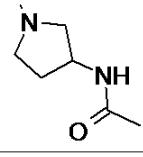
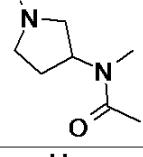
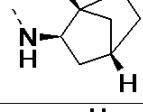
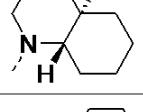
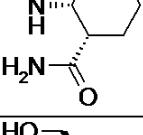
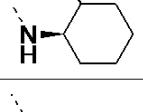
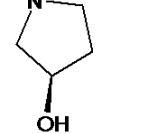
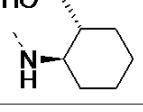
【 0 2 0 7 】

51	CH	ラセミ		D	11	381.3	0.73
52	CH	ラセミ		D	11	397.3	0.67
53	CH	ラセミ		D	11	368.2	0.67
54	CH	ラセミ		D	11	333.2	0.66
55	CH	ラセミ		D	11	336.2	0.59
56	CH	S		D	11	402.3	0.75
57	CH	S		D	11	354.1	0.63
58	CH	S		D	11	370.2	0.70
59	CH	S		D	11	354.2	0.66
60	CH	S		D	11	314.3	0.63
61	CH	S		D	11	340.1	0.61
62	CH	S		D	11	367.9	0.61

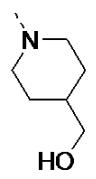
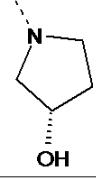
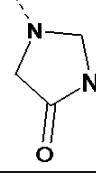
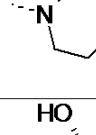
【 0 2 0 8 】

63	CH	S		D	11	368.2	0.64	
64	CH	S		D	11	353.8	0.63	
65	CH	S		D	11	353.1	0.63	10
66	CH	S		D	11	367.1	0.64	
67	CH	S		D	11	337.8	0.78	
68	CH	S		D	11	323.9	0.73	20
69	CH	S		D	11	339.8	0.66	
70	CH	S		D	11	353.9	0.67	
71	CH	S		D	11	284.3	0.68	
72	CH	S		D	11	313.6	0.70	30
73	CH	S		D	11	283.8	0.7	
74	CH	S		D	11	283.9	0.67	
75	CH	S		D	11	269.8	0.65	
76	CH	S		D	11	340.2	0.65	40
77	CH	S		D	11	310.2	0.70	

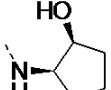
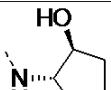
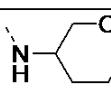
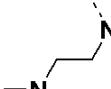
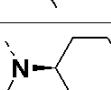
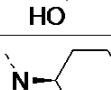
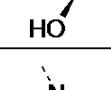
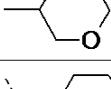
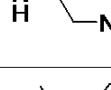
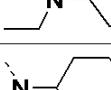
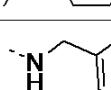
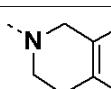
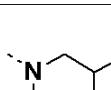
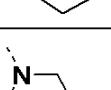
【 0 2 0 9 】

78	CH	S		D	11	325.9	0.65
79	CH	S		D	11	327.1	0.61
80	CH	S		D	11	367.9	0.76
81	CH	S		D	11	311.7	0.71
82	CH	S		D	11	352.9	0.64
83	CH	S		D	11	366.9	0.67
84	CH	S		D	11	336.2	0.73
85	CH	S		D	11	363.8	0.76
86	CH	S		D	11	366.9	0.63
87	CH	S		D	11	354.4	0.68
88	CH	S		D	11	313.3	0.64
89	CH	S		D	11	353.9	0.70

【 0 2 1 0 】

90	CH	S		D	11	340.8	0.59
91	CH	S		D	11	311.8	0.57
92	CH	S		D	11	311.1	0.75
93	CH	S		D	11	339.1	0.49
94	CH	S		D	11	407.2	0.63
95	CH	S		D	11	377.8	0.78
96	CH	S		D	11	397.3	0.56
97	CH	S		D	11	339.8	0.65
98	CH	S		D	11	340.2	0.63
99	CH	S		D	11	407.4	0.62
100	CH	S		D	11	338.2	0.76

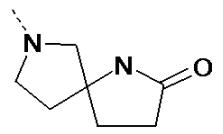
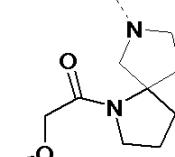
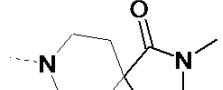
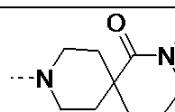
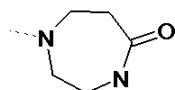
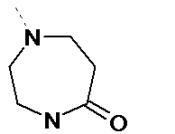
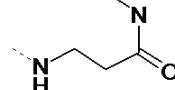
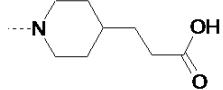
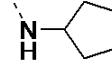
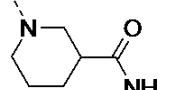
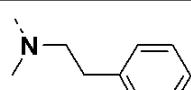
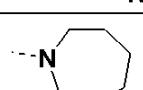
【 0 2 1 1 】

101	CH	S		D	11	325.8	0.62
102	CH	S		D	11	325.7	0.6
103	CH	S		D	11	326.3	0.61
104	CH	S		D	11	395.2	0.8
105	CH	S		D	11	353.9	0.66
106	CH	S		D	11	353.9	0.67
107	CH	S		D	11	325.9	0.61
108	CH	S		D	11	352.9	0.56
109	CH	S		D	11	338.4	0.71
110	CH	S		D	11	353.1	0.44
111	CH	S		D	11	348.1	0.64
112	CH	S		D	11	374.1	0.66
113	CH	ラセミ		A	13	354.4	1.1
114	CH	ラセミ		A	13	353.4	1.0

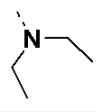
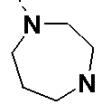
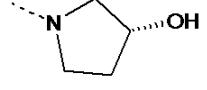
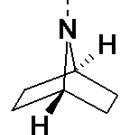
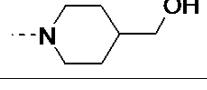
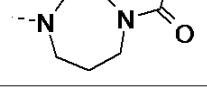
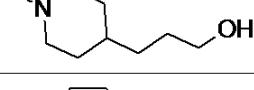
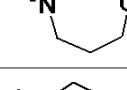
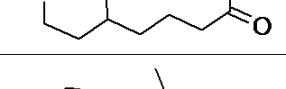
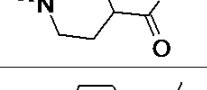
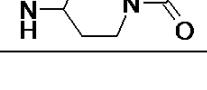
【 0 2 1 2 】

115	CH	ラセミ		A	13	314.4	1.0
116	CH	S		A	12	393.1	1.3
117	CH	S		A	13	365.4	1.3
118	CH	S		A	13	393.4	1.2
119	CH	S		A	13	393.4	1.1
120	CH	S		A	7	407.3	0.7
121	CH	S		A	13	393.4	1.1
122	CH	S		A	7	429.5	0.7
123	CH	S		A	7	408.3	0.6
124	CH	S		A	7	390.3	0.7
125	N	S		A	11	380.4	0.4

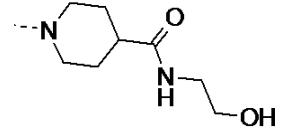
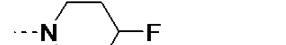
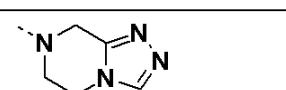
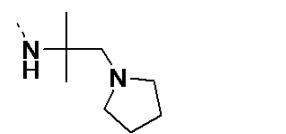
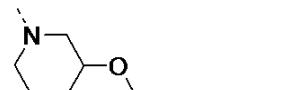
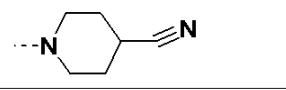
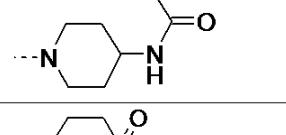
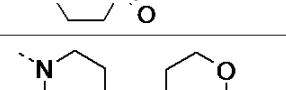
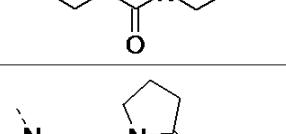
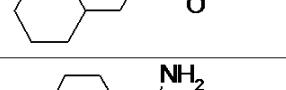
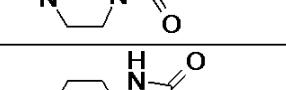
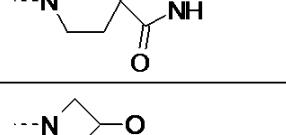
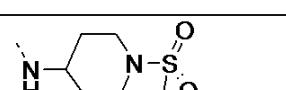
【 0 2 1 3 】

126	N	S		A	11	297.2	0.4
127	N	S		A	11	366.2	0.4
128	CH	S		A	11	423.3	0.6
129	N	S		A	11	394.2	0.4
130	N	S		A	11	408.3	0.5
131	CH	S		A	11	339.2	0.6
132	N	S		A	13	340.2	0.9
133	N	S		A	11	328.2	0.4
134	CH	S		A	13	382.4	0.6
135	N	S		D	11	311.1	0.52
136	N	S		D	11	354.1	0.42
137	N	S		D	11	325.1	0.53
138	N	S		D	11	362.1	0.51
139	N	S		D	11	325.1	0.52

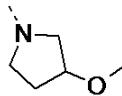
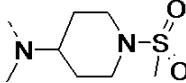
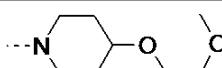
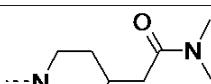
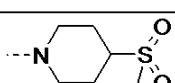
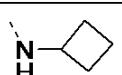
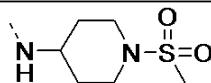
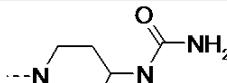
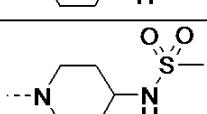
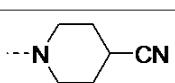
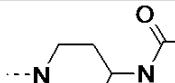
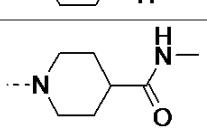
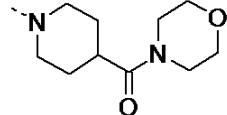
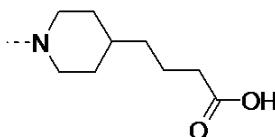
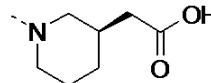
【 0 2 1 4 】

140	N	S		D	11	285.3	0.43	
141	N	S		D	11	299.1	0.47	
142	N	S		D	11	325.1	0.53	
143	N	S		D	11	340.1	0.31	10
144	N	S		D	11	313.1	0.41	
145	N	S		D	11	323.1	0.49	
146	N	S		D	11	341.1	0.43	20
147	N	S		D	11	313.1	0.41	
148	N	S		D	11	368.1	0.41	
149	N	S		D	11	369.1	0.47	
150	N	S		D	11	327.1	0.44	30
151	N	S		D	11	397.1	0.51	
152	N	S		D	11	368.1	0.42	
153	N	S		D	11	368.1	0.42	40

【 0 2 1 5 】

154	N	S		D	11	398.1	0.40
155	N	S		D	11	329.1	0.47
156	N	S		D	11	350.1	0.56
157	N	S		D	11	368.1	0.40
158	N	S		D	11	341.1	0.48
159	N	S		D	11	336.1	0.44
160	N	S		D	11	368.1	0.41
161	N	S		D	11	361.0	0.65
162	N	S		D	11	424.1	0.46
163	N	S		D	11	408.1	0.47
164	N	S		D	11	355.1	0.38
165	N	S		D	11	395.1	0.41
166	N	S		D	11	313.1	0.45
167	N	S		D	11	404.1	0.45

【 0 2 1 6 】

168	N	S		D	11	327.1	0.46
169	N	S		D	11	418.1	0.47
170	N	S		D	11	385.1	0.50
171	N	S		D	11	396.1	0.47
172	N	S		D	11	389.1	0.43
173	N	S		D	11	297.1	0.48
174	CH	S		A	15	403.2	0.69
175	CH	S		A	15	368.4	0.55
176	CH	S		A	15	403.2	0.90
177	CH	S		A	15	336.2	0.85
178	CH	S		A	15	368.0	0.98
179	CH	S		A	15	367.2	1.02
180	CH	S		A	15	423.3	1.03
181	CH	S		A	15	395.9	1.13
182	CH	S		A	15	368.2	1.04

【 0 2 1 7 】

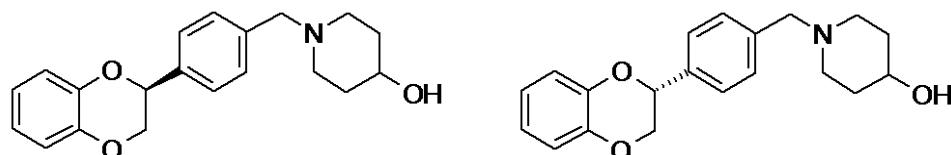
183	CH	S		A	15	368.2	1.05
184	CH	S		A	15	354.2	0.99
185	N	S		A	14	354.4	2.09
186	N	S		A	14	327.1	2.13
187	N	S		A	14	369.2	2.09
188	N	S		A	14	390.4	2.22
189	N	S		A	14	355.1	2.16
190	N	S		A	14	404.2	2.16
191	CH	S		A	14	353.8	0.63

【0218】

実施例192及び193：(S)-1-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-オール(192)、及び(R)-1-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-オール(193)の調製

【0219】

【化70】



192

193

【0220】

中間体Bと4-ヒドロキシピペリジンから一般的方法Bに従ってラセミ混合物192及び193を調製し、SCFキラルHPLCで20%MeOH、1%IPA、及び超臨界二酸化炭素を用いて分割して第1溶出ピークとして192を得、第2溶出ピークとして193を得る。192：LC/MS方法10；Rt=0.98分；[M+H]⁺=326.4。193：LC/MS方法10；Rt=0.98分；[M+H]⁺=326.4。

実施例194及び195：8-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-2,8-ジアザ-スピロ[4.5]デカン-1-オン(194)及び(8-[(R)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-2,8-ジアザ-スピロ[4.5]デカン-1-オン(195)の調製

【0221】

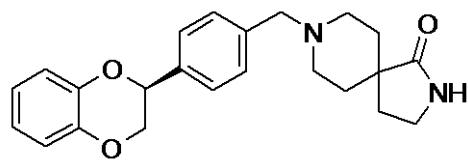
10

20

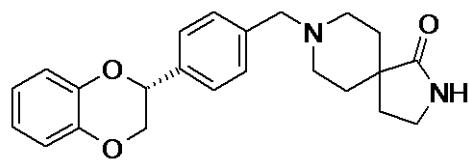
30

40

【化71】



194



195

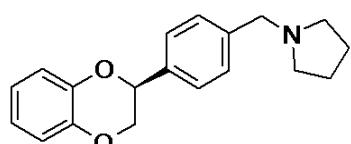
【0222】

化合物4(ラセミ体)をSCFキラルHPLCで55%メタノール、1%イソプロピルアミン、及び超臨界二酸化炭素を用いて分割して第1溶出ピークとして194を得、第2溶出ピークとして195を得る。194 : LC/MS方法10 ; Rt=1.10分 ; [M+H]⁺=379.4。195 : LC/MS方法10 ; Rt=1.09分 ; [M+H]⁺=379.4。

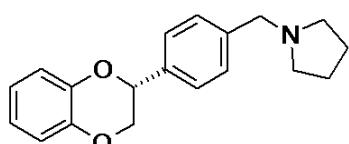
実施例196及び197 : 1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-ピロリジン(196)及び1-[(R)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-ピロリジン(197)の調製

【0223】

【化72】



196



197

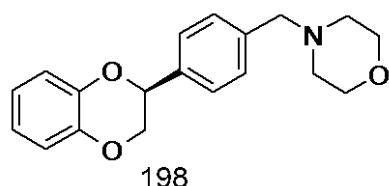
【0224】

Chiraldak AD-Hカラムを用い、ヘプタン+0.1%DEA中7%のIPAで溶出するHPLCで化合物1(ラセミ体)を分割して第1溶出ピークとして196を得、第2溶出ピークとして197を得る。196 : LC/MS方法10 ; Rt=1.21分 ; [M+H]⁺=296.2。197 : LC/MS方法10 ; Rt=1.21分 ; [M+H]⁺=296.2。

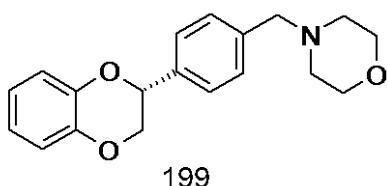
実施例198及び199 : 4-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-モルホリン(198)及び4-[(R)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-モルホリン(199)の調製

【0225】

【化73】



198



199

【0226】

Chiraldak OD-Hカラムを用い、ヘプタン+0.1%DEA中7%のIPAで溶出するHPLCで化合物2(ラセミ体)を分割して第1溶出ピークとして198を得、第2溶出ピークとして199を得る。198 : LC/MS方法10 ; Rt=1.20分 ; [M+H]⁺=312.4。199 : LC/MS方法10 ; Rt=1.21分 ; [M+H]⁺=312.4。

実施例200及び201 : (S)-1-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-カルボン酸(200)及び(R)-1-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-カルボン酸(201)の調製

【0227】

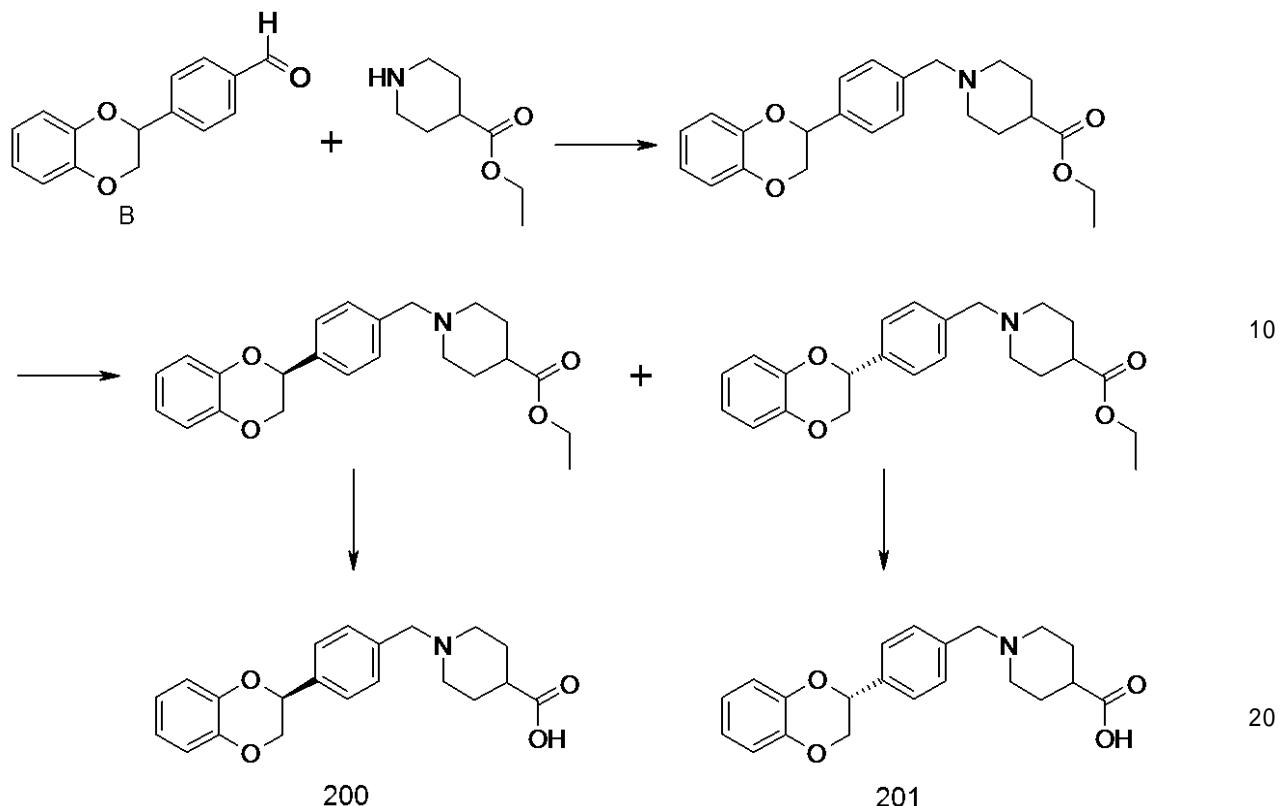
10

20

30

40

【化74】



【0228】

一般的方法Bに記載の手順に従って中間体Bとイソニペコチン酸エチルから1-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステルを調製し、Chiralpak OD-Hカラムを用い、ヘプタン+0.1%DEA中12%のIPAで溶出するHPLCで分割して第1溶出ピークとして(S)-1-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステルを得、第2溶出ピークとして(R)-1-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステルを得る。

化合物200：

方法1：(S)-1-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル(145mg, 0.380mmol)及び水酸化リチウムー水和物(48mg, 1.1mmol)をMeOH/水の1:1混合物(2mL)中で75℃にて2時間加熱する。反応混合物をTFA(300μL)で酸性にする。結果として生じる白色沈殿をろ別し、水で洗浄し、乾燥させて化合物200を得る。LC/MS方法10；R_t=1.14分；[M+H]⁺=382.4。

方法2：2-メチル-THF(40mL)の中間体A(7.5g, 29.66mmol)とピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル(5.27mL, 34.1mmol)の混合物を反応器内で約20℃にて約45分間攪拌する。

第2反応器にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(8.8g, 41.5mmol)及び2-メチル-THF(50mL)を装入し、内容物を約20℃で約30分間攪拌する。第1反応器からの溶液を第2反応器に移し、約22℃で約16時間攪拌し、水で処理する。結果として生じる有機相を収集し、炭酸水素ナトリウム飽和溶液及び5%ブライン溶液で洗浄し、濃縮して(S)-1-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステルを得る。収率：76%。MS：382.2 (M + H)⁺。

(S)-1-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル(229g, 381.46mmol)、テトラヒドロフラン(366mL)及びN-メチルビロリジノン(275mL)を反応器に装入し、約0℃に冷却する。反応温度を5℃未満に維持しながら反応器内容物を4N NaOH(525mL)で処理する。混合物を約20℃に温めて約16時間攪拌し、約5℃に冷却する。内部温度を15℃未満に維持しながら反応器内容物を2N HCl(110mL)で処理する。pHが約4.5～5.0に達するまでさらに2N HClを添加する。水(750mL)を30分かけ

30

40

50

て加え、混合物を約2時間攪拌し、ろ過する。結果として生じる固体を減圧下で乾燥させて化合物200を得る。収率：87%。MS : 354.2 ($M + H$)⁺。

化合物201：

(S)-1-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステルの代わりに(R)-1-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステルを使用すること以外は、化合物200の合成の上記方法1に記載の手順に従って化合物201を調製する。LC/MS方法10；Rt=1.13分；MS : 382.4 [$M+H$]⁺。

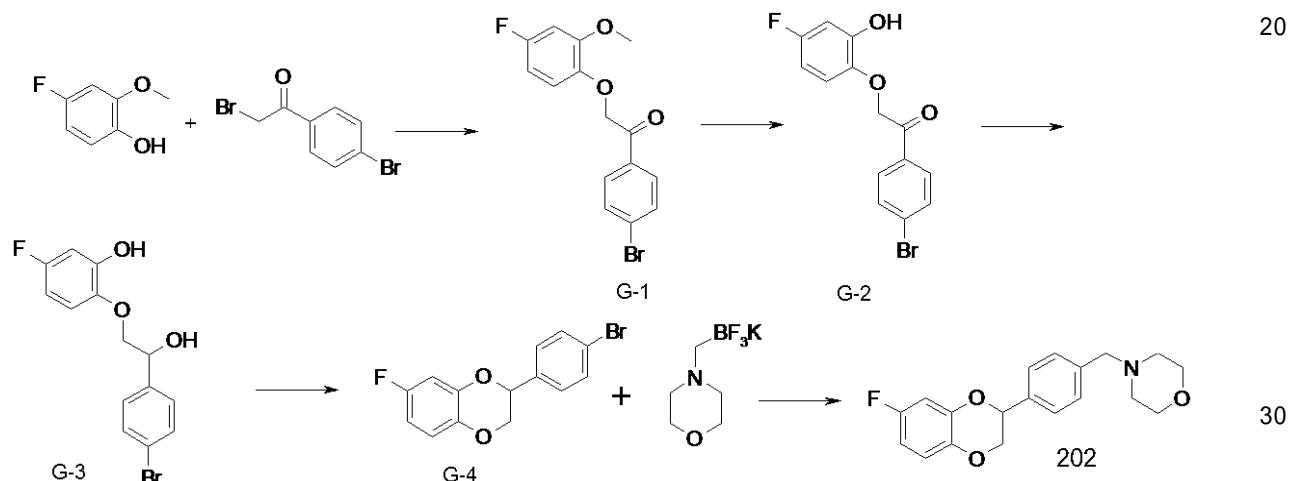
或いは、化合物201は、(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンズアルデヒド(A)の代わりに(R)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンズアルデヒド(中間体AのRエナンチオマー)を使用すること以外は、化合物200の合成の上記方法2に記載の手順に従って調製することもできる。(R)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンズアルデヒドは、上記方法を用いて中間体Bの分割により調製することができる。

実施例：202

4-[4-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-モルホリン(202)の調製

【0229】

【化75】



【0230】

4-フルオロ-2-メトキシ-フェノール(3.0g, 21.1mmol)のアセトン(250mL)中の溶液を炭酸セシウム(8.3g, 25.3mmol)で処理した後、2-ブロモ-1-(4-ブロモ-フェニル)-エタノン(5.9g, 21.1mmol)で処理する。結果として生じる混合物を室温で2時間攪拌する。激しく攪拌する溶液に水(600mL)をゆっくり加える。30分の攪拌後、沈殿物をろ別し、大量の水で洗浄して1-(4-ブロモ-フェニル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシ-フェノキシ)-エタノン(G-1)を得る。

G-1(3.0g, 8.85mmol)をDCM(30mL)に溶かして0℃に冷却する。塩化アルミニウム(2.9g, 22.1mmol)を一度に加えて反応を0℃で10分間攪拌する。エタンチオール(1.6mL, 22.1mmol)を加えて反応を0℃で30分間攪拌する。反応混合物を氷上に注ぎ、結果として生じるスラリーを30分間攪拌する。生成物をEtOAc(3×50mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、シリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘプタン中0~50%のEtOAc)で精製して1-(4-ブロモ-フェニル)-2-(4-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェノキシ)-エタノン(G-2)を得る。

G-2(1.25g, 3.85mmol)のEtOH(25mL)中の溶液にナトリウムボロヒドリド(291mg, 7.69mmol)を加え、混合物を室温で2時間攪拌する。水(5mL)を加え、結果として生じる混合物を室温で1時間攪拌する。反応混合物を濃縮し、残渣を1N HClに溶かし、EtOAcで抽出する。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮する。残渣をシリカゲル上

40

50

フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘプタン中0~40%のEtOAc)で精製して2-[2-(4-ブロモ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エトキシ]-5-フルオロ-フェノール(G-3)を得る。

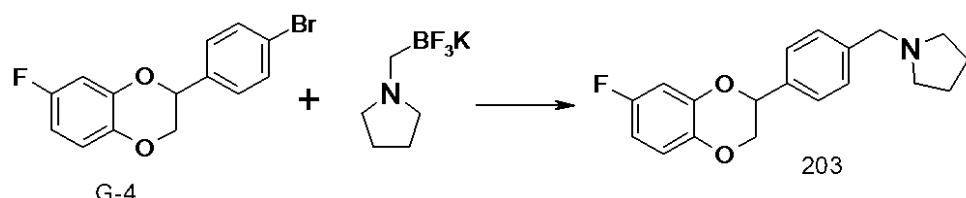
トリフェニルホスフィン(918mg, 3.5mmol)をTHF(25mL)に溶かして0℃に冷却する。アゾジカルボン酸ジイソプロピル(0.7mL, 3.5mmol)を混合物に加えて0℃で20分間攪拌する。次にG-3(1.1g, 3.33mmol)のTHF(10mL)中の溶液で5分にわたって混合物を処理し、結果として生じる混合物を0℃で30分間攪拌し、室温で30分間攪拌する。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘプタン中0~40%のEtOAc)で精製して2-(4-ブロモ-フェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン(G-4)を得る。

10:1のTHF/水(2mL)中のG-4(200mg, 0.65mmol)、カリウム(モルホリン-4-イル)メチルトリフルオロボラート(134mg, 0.65mmol)、酢酸パラジウム(II)(4.3mg, 0.019mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリ-イソプロピル-1,1'-ビフェニル(19mg, 0.039mmol)、及び炭酸セシウム(632mg, 1.9mmol)の溶液を窒素雰囲気下で95℃にて18時間攪拌する。混合物をEtOAcに取り、有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮する。残渣を分取C18逆相HPLC(MeCN/水; 0.1%TFA)で精製して表題化合物を得る。LC/MS方法10; Rt=1.09分; [M+H]⁺=354.4。

実施例203: 1-[4-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-ピロリジン(203)の調製

【0231】

【化76】



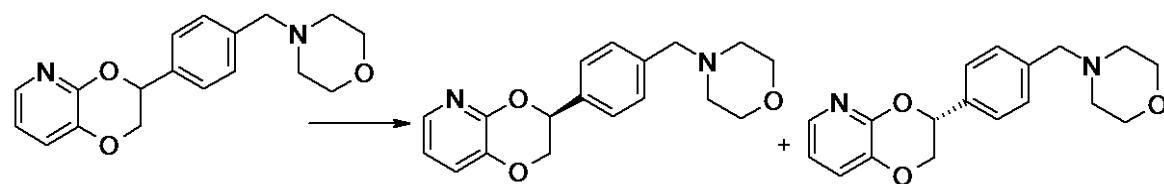
【0232】

化合物202の合成について述べた手順に従って、G-4及びカリウム1-トリフルオロボラート(borato)メチルピロリジンから表題化合物を調製する。203: LC/MS方法10; Rt=1.07分; [M+H]⁺=354.4。

実施例204及び205: (S)-3-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン(204)及び(R)-3-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン(205)の調製

【0233】

【化77】



【0234】

Chiralcel OD-Hカラムを用い、ヘプタン中28%のイソプロパノールで溶出するHPLCで化合物18(ラセミ体)を分割して化合物204(LCMS方法15:ES⁺ m/z 313.2 [M+H]⁺, rt=0.47分)及び化合物205(LCMS方法15:ES⁺ m/z 313.2 [M+H]⁺, rt=0.50分)を得る。

実施例206及び207: 1-{4-[{(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル}ベンジル]ピペリジン-4-カルボキサミド}(206)及び1-{4-[{(3R)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル}ベンジル]ピペリジン-4-カルボキサミド}(207)の調製

【0235】

10

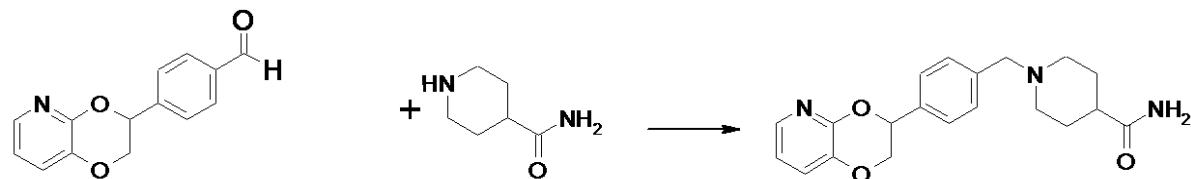
20

30

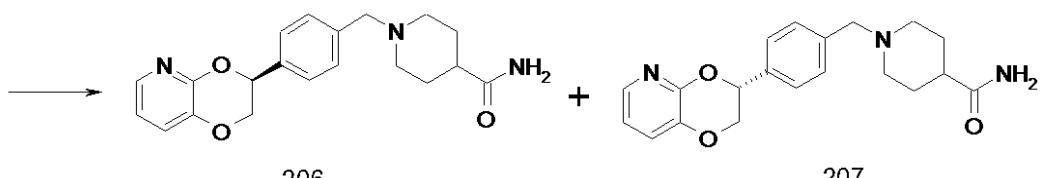
40

50

【化 7 8】



D



10

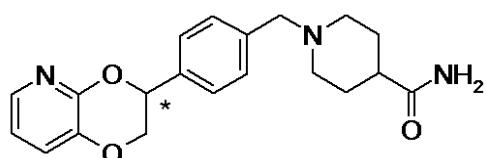
[0 2 3 6]

一般的方法Bに従って化合物4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンズアルデヒド及びピペリジン-4-カルボン酸アミドから1-[4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-カルボン酸アミドのラセミ形を調製する。実施例204及び205について述べた手順に従ってキラルHPLCにより対応ラセミ化合物から化合物206及び207を分割する。

20

〔 0 2 3 7 〕

【化 7 9】



【 0 2 3 8 】

表4. 化合物206及び207の調製

Ex #	*での キラリティー	MS方法	[M+H] ⁺	rt(分)
206	S	15	354.2	0.47
207	R	15	354.2	0.45

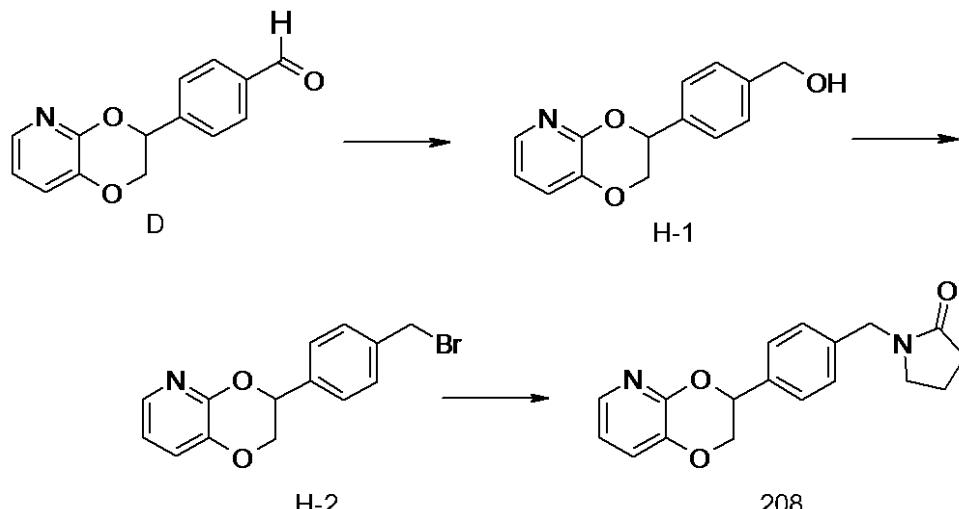
30

【 0 2 3 9 】

実施例208：11-[4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピロリジン-2-オン(208)の調製

[0 2 4 0]

【化80】



【0241】

D(1.0g, 4.15mmol)のTHF(50mL)中の溶液をナトリウムボロヒドリド(188mg, 5.00mmol)で0にて処理する。結果として生じる混合物を室温に戻して室温で1時間攪拌する。反応混合物を濃縮して残渣をEtOAcに溶かす。有機溶液を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮する。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル)でDCM中のMeOH(2% 8%)を用いて精製して[4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-フェニル]-メタノールH-1を得る。

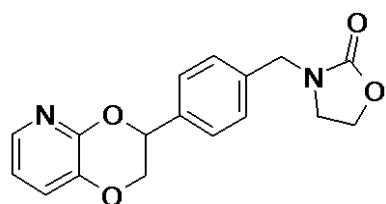
H-1(400mg, 1.64mmol)のTHF(10mL)中の溶液をトリフェニルホスフィンジプロミド(1.39g, 3.29mmol)及びイミダゾール(224mg, 3.29mmol)で室温にて処理し、結果として生じる混合物を室温で72時間攪拌する。混合物を水で希釈し、EtOAc(25mL, 3×)で抽出する。混ぜ合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮する。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル)でヘプタン中のEtOAc(15% 50%)を用いて精製して3-(4-プロモメチル-フェニル)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジンH-2を得る。

ピロリジノン(18mg, 0.21mmol)の無水DMF(2mL)中の溶液を水素化ナトリウム(鉛油中60%の分散系, 7.8mg, 0.2mmol)で処理し、混合物を室温で15分間攪拌する。中間体H-2(50mg, 0.16mmol)を加えて混合物を50℃で攪拌する。15分後、混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出する。有機層を濃縮し、残渣をH₂O(+0.1%TFA)中5~85%のMeCNの勾配を用いて溶出する逆相HPLCで精製する。所望画分を濃縮する。残渣をEtOAcに溶かし、NaHCO₃飽和水溶液、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させる。次に溶液をろ過かつ濃縮して表題化合物を固体として得る(LCMS方法10 : ES⁺ m/z 311.4 [M+H]⁺, Rt=1.84分)。

実施例209 : 3-[4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ベンジル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン(209)

【0242】

【化81】



【0243】

208の合成について述べた手順に従って中間体H-2から化合物209を調製する(LCMS方法10 : ES⁺ m/z 313.4 [M+H]⁺, Rt=1.72分)。

実施例210 : 4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジルアミ

10

20

30

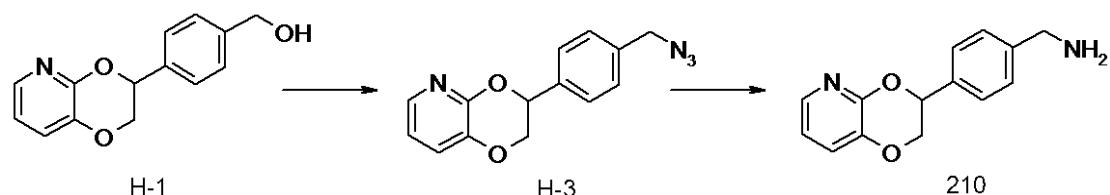
40

50

ン(210)の調製

[0 2 4 4]

【化 8 2】



【 0 2 4 5 】

10

無水THF(30mL)中のH-1(340mg, 1.4mmol)、トリフェニルホスフィン(550mg, 2.1mmol)及びジフェニルホスホリル(phosphophyl)アジド(0.45mL, 2.1mmol)の溶液をアゾジカルボン酸ジイソプロピル(0.41mL, 2.1mmol)で処理する。反応を室温で24時間攪拌し、水(50mL)で希釈し、EtOAc(3 × 50mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機溶液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣をヘプタン中10～50%のEtOAcの勾配を用いて溶出するフラッシュクロマトグラフィーで精製してH-3を油として得る。

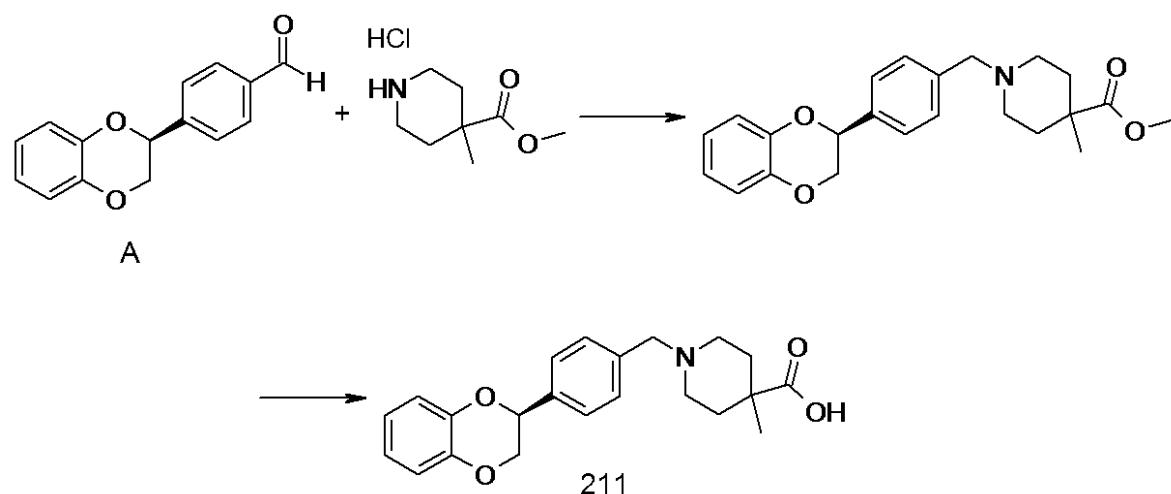
THF(20mL)中のH-3(390mg, 78%純粋, 1.1mmol)とトリフェニルホスフィン(446mg, 1.7mmol)の溶液を水(0.2mL, 11.3mmol)で処理する。混合物を40℃で24時間攪拌し、室温に冷まし、水(25mL)で希釈し、EtOAc(3×25mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機溶液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮する。残渣を $\text{H}_2\text{O}(+0.1\%\text{TFA})$ 中5~85%のMeCNの勾配を用いて溶出する逆相HPLCで精製する。混ぜ合わせた画分を濃縮し、 NaHCO_3 飽和水溶液(10mL)で塩基性にしてEtOAc(10mL×3)で抽出する。混ぜ合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮して表題化合物を固体として得る(LCMS方法10: ES^+ m/z 243.4 [$\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{Rt}=0.57$ 分)。

20

実施例211：1-[*S*]-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸(211)の調製

【 0 2 4 6 】

【化 8 3】



30

【 0 2 4 7 】

中間体A(100mg, 0.42mmol)、メチル-ピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル塩酸塩(10.5mg, 0.54mmol)、及びTEA(75uL, 0.54mmol)を乾燥THF(3mL)中で10分間攪拌する。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(176mg)を加えて4時間攪拌する。混合物を飽和NaHCO₃で希釈し、EtOAcで抽出する。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮する。残渣をDCM中0~3%のMeOHの勾配を用いて溶出するフラッシュクロマトグラフィーで精製して1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸メチルエステルを得る。

1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-4-メチル-ピペリ

50

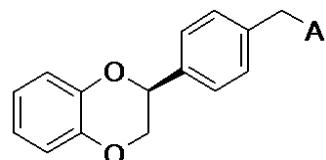
ジン-4-カルボン酸メチルエステルのMeOH(2mL)中の溶液をLiOH・H₂O(52mg, 1.23mmol)の水(2mL)中の溶液で処理する。混合物を70℃に2時間加熱し、濃縮し、TFA(96uL, 1.23mmol)で処理する。混合物を水で希釈し、EtOAc/THFで抽出する。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、珪藻土を通してろ過し、濃縮する。残渣を水(+0.1%TFA)中5~80%のMeCNの勾配を用いて溶出する逆相HPLCで精製して表題化合物をTFA塩として得る(LC/MS方法1: ES⁺ m/z 368.23 [M+H]⁺; Rt=0.62分)。

実施例212~215: 化合物212~215の調製

化合物211の合成について述べた手順に従って中間体I-2、I-3、I-5及びI-6から化合物212~215を調製し、表5に示す。

【0248】

【化84】



【0249】

表5. 化合物212~215の調製

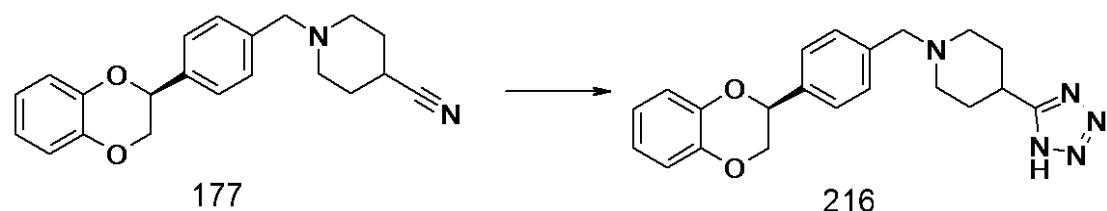
Ex #	--A	MS方法	[M+H] ⁺	Rt (分)
212		1	368.24	0.62
213		1	372.20	0.61
214		1	341.20	0.61
215		1	341.23	0.58

【0250】

実施例216: 1-[(S)-4-[(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピペリジン(216)の調製

【0251】

【化85】



【0252】

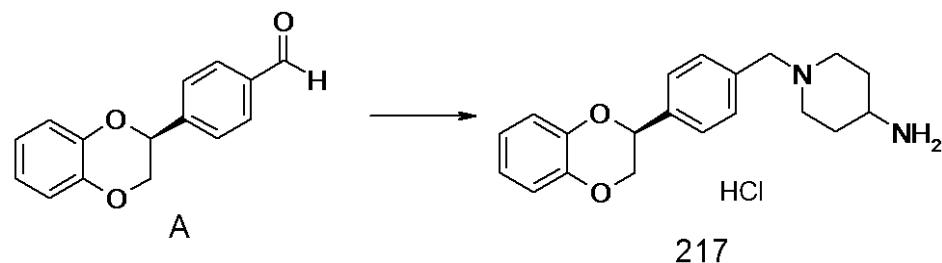
DMF(2mL)中の177(115mg, 0.34mmol)の溶液にNaN₃(89.0mg, 1.38mmol)とNH₄Cl(147mg, 2.75mmol)を加える。混合物を120℃で18時間攪拌する。さらにNaN₃(89.0mg, 1.38mmol)を加えて反応を120℃でさらに72時間攪拌する。反応をろ過し、ろ液を水(+0.1%TFA)中5~80%のMeCNの勾配を用いて溶出する逆相HPLCで精製して表題化合物を得る(LC/MS方法1: ES⁺ m/z 50

378.2 [M+H]⁺; Rt=0.54分)。

実施例217: 1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イルアミン(217)の調製

【0253】

【化86】



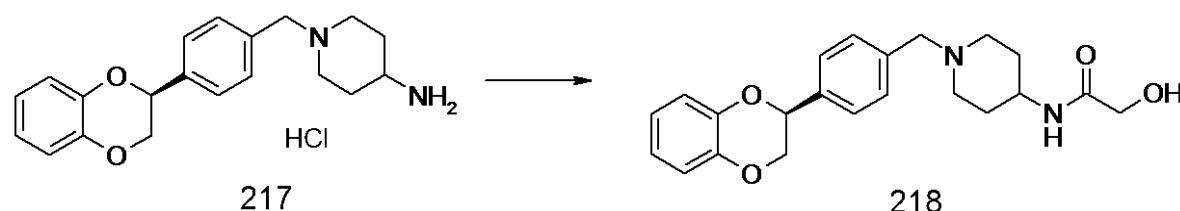
【0254】

中間体A(300mg, 1.25mmol)とピペリジン-4-イル-カルバミン酸tert-ブチルエステル(300mg, 1.5mmol, 1.2当量)の溶液を乾燥THF(3mL)中で10分間攪拌する。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(316mg, 1.49mmol)を加えて反応を18時間攪拌する。反応を濃縮し、EtOA_cとNaHCO₃飽和水溶液に分配する。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮する。残渣をDCM中0~5%のMeOHの勾配を用いて溶出するフラッシュクロマトグラフィーで精製する。残渣をMeOH(1mL)に溶かし、HCl(10mL, ジオキサン中4M)で処理し、18時間攪拌する。反応をEt₂O(40mL)で希釈し、ろ過して表題化合物をHCl塩として得る(LC/MS方法1: ES⁺ m/z 325.2 [M+H]⁺, Rt=0.35分)。

実施例218: N-1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-2-ヒドロキシ-アセトアミド(218)の調製

【0255】

【化87】



【0256】

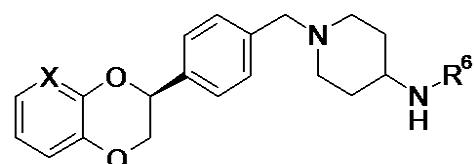
DMF(2mL)中の化合物217(80mg, 0.22mmol)、TEA(0.09mL, 0.67mmol)、ヒドロキシ酢酸(22mg, 0.29mmol)及びTBTU(93mg, 0.29mmol)の溶液を2時間攪拌する。反応をろ過し、水(+0.1%TFA)中0~80%のMeCNの勾配を用いて溶出する逆相HPLCで精製して表題化合物をTFA塩として得る(LC/MS方法1: ES⁺ m/z 383.2 [M+H]⁺, Rt=0.59分)。

実施例219~220: N-(1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)-2-メトキシアセトアミド(219)及びN-(1-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]ベンジル}ピペリジン-4-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルブロパンアミド(220)の調製

化合物218について述べた手順に従って化合物219~223を調製し、表6に示す。DCM中0~10%のMeOHの勾配を用いて溶出する逆相HPLC又はフラッシュクロマトグラフィーで生成物を精製する。

【0257】

【化88】



30

40

50

【0258】

表6. 化合物219~223の調製

Ex #	X	---R ⁶	MS方法	[M+H] ⁺	Rt (分)
219	CH		1	397.08	0.61
220	CH		1	411.30	0.55
221	N		1	412.27	0.48
222	N		1	384.22	0.43
223	N		1	410.26	0.47

10

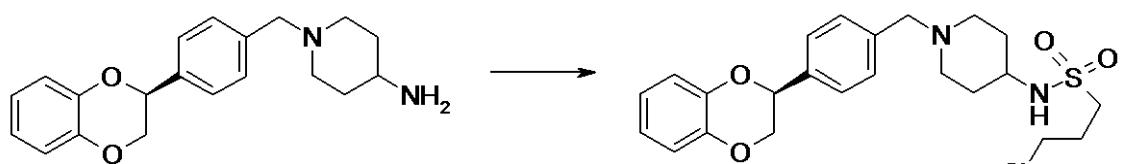
【0259】

実施例224: 1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-4-(1,1-ジオキソ-1⁶-イソチアゾリジン-2-イル)-ピペリジン(224)の調製

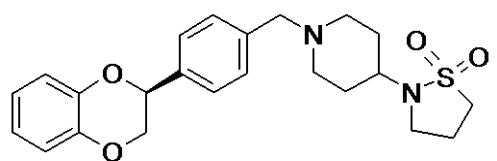
20

【0260】

【化89】



30



224

【0261】

THF(10mL)中の化合物217(535mg, 1.65mmol)の攪拌溶液に3-クロロ-プロパン-1-スルホニルクロリド(0.40mL, 3.3mmol)及びピリジン(0.27mL)を加える。18時間後、混合物を飽和NaHCO₃で希釈し、EtOAcで抽出する。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮する。残渣をDCM中0~10%のMeOHの勾配を用いて溶出するフラッシュクロマトグラフィーで精製して3-クロロ-プロパン-1-スルホン酸{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-アミドを得る。LC/MS方法1: ES⁺ m/z 465.2 [M]⁺, Rt=0.68分)。

40

3-クロロ-プロパン-1-スルホン酸{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-アミド(410mg, 0.88mmol)のDMF(5mL)中の溶液にNaH(鉱油中60%の分散系, 71mg, 1.8mmol)を加える。反応を80℃に1時間加熱し、EtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮する。残渣を水(+0.1%TF A)中0~80%のMeCNの勾配を用いて溶出する逆相HPLCで精製する。所望画分を凍結乾燥させ

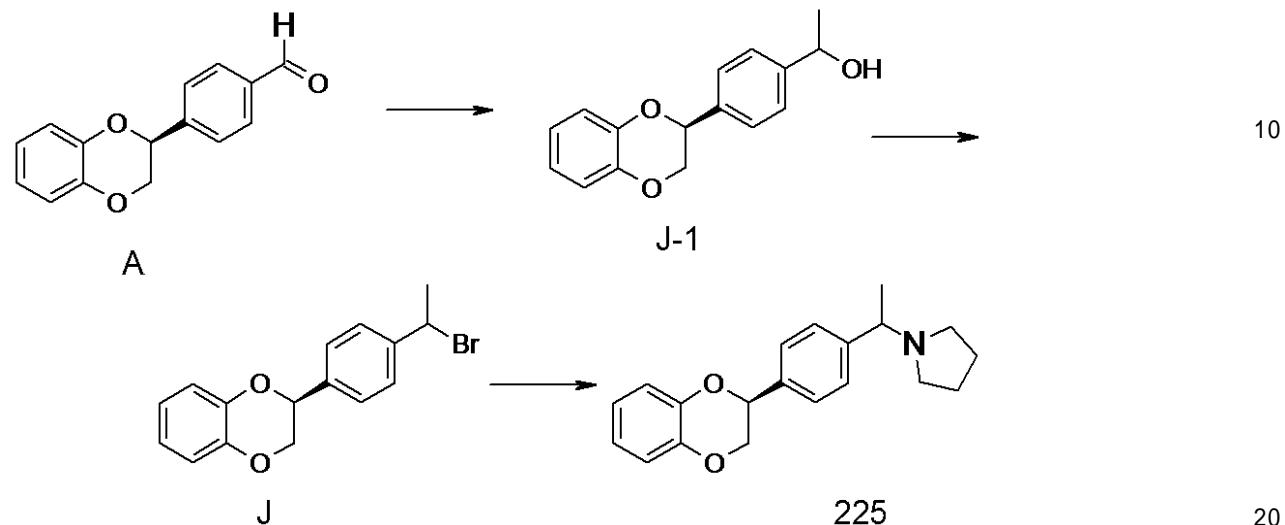
50

、 NaHCO_3 飽和水溶液と EtOAc に分配する。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過かつ濃縮して表題化合物を得る(LC/MS方法1: ES^+ m/z 429.4 [M+H]⁺, $\text{Rt}=0.63$ 分)。

実施例225: 1-{1-[*(S*)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-フェニル]-エチル}-ピロリジン(225)の調製

【0262】

【化90】



【0263】

THF(10mL)中のA(1.0g, 4.16mmol)の溶液をトルエン中1.4Mのメチルマグネシウムブロミド溶液で0℃にて処理する。結果として生じる混合物を0℃で1時間攪拌する。次に混合物を塩化アンモニウム飽和溶液でクエンチし、 EtOAc で抽出する。有機溶液を Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮する。残渣をヘプタン中0~30%の EtOAc の勾配を用いて溶出するフラッシュクロマトグラフィーで精製して1-{*(S*)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-フェニル}-エタノール(J-1)を得る。

THF(10mL)中のJ-1(500mg, 1.95mmol)の溶液をトリフェニルホスフィンジブロミド(1.65g, 3.90mmol)及びイミダゾール(265mg, 3.90mmol)で室温にて処理し、結果として生じる混合物を室温で72時間攪拌する。混合物を水で希釈し、 EtOAc (25mL, 3×)で抽出する。混ぜ合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮する。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル)でヘプタン中の EtOAc (0%~30%)を用いて精製して(*S*)-2-[4-(1-ブロモ-エチル)-フェニル]-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシンJを得る。

ピロリジン(0.5mL)中の中間体J(560mg, 90%純粋, 1.58mmol)の混合物を60℃で18時間加熱する。反応を MeOH で希釈し、水(+0.1%TFA)中5~80%の MeCN の勾配を用いて溶出する逆相HPLCで精製する。所望画分を混ぜ合わせ、 EtOAc で希釈し、 NaHCO_3 飽和水溶液で洗浄する。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮する。残渣を Et_2O (2mL)に溶かし、 HCl (2mL, Et_2O 中2M)で処理し、濃縮して表題生成物を HCl 塩として得る(LC/MS方法1: ES^+ m/z 311.2 [M+H]⁺, $\text{Rt}=0.63$ 分)。

実施例226: 4-(1-{4-[*(2S*)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]フェニル}-エチル)モルホリン(226)

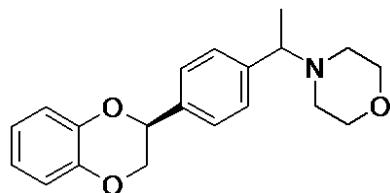
化合物225の合成について述べた手順に従って中間体J及びモルホリンから化合物226を調製する。

【0264】

30

40

【化91】



【0265】

Ex #	MS方法	[M+H] ⁺	Rt (分)
226	1	327.20	0.89

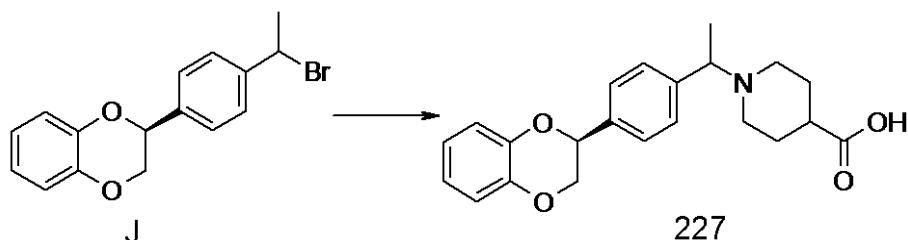
10

【0266】

実施例227：1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-フェニル]-エチル}-ピペリジン-4-カルボン酸(227)の調製

【0267】

【化92】



20

【0268】

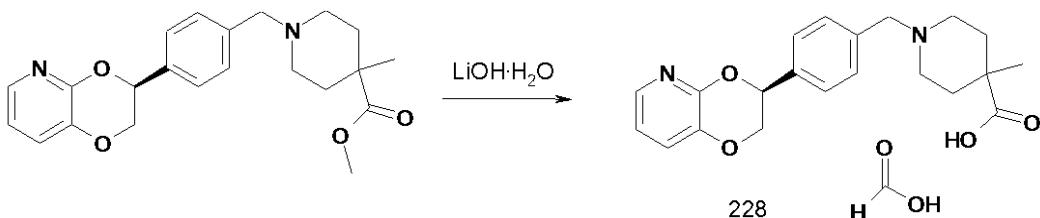
中間体J(188mg, 0.59mmol)とピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル(0.5mL, 3.24mmol)の混合物を60℃で18時間加熱する。反応をMeOHで希釈し、水(+0.1%TFA)中5~80%のCH₃CNの勾配を用いて溶出する逆相HPLCで精製する。所望画分を混ぜ合わせ、EtOAcで希釈し、NaHCO₃飽和水溶液で洗浄する。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮する。KOH(110mg, 2mmol)を含有するMeOH(4mL)と水(4mL)の混合物に残渣を溶かして50℃で18時間加熱する。混合物を濃縮し、TFA(0.15mL, 2mmol)で処理し、EtOAcで抽出する。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、ろ過かつ濃縮して表題化合物をTFA塩として得る(LCMS方法7: ES⁺ m/z 369.2 [M+H]⁺, Rt=0.56分)。

30

実施例228：1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸ギ酸塩(228)

【0269】

【化93】



40

【0270】

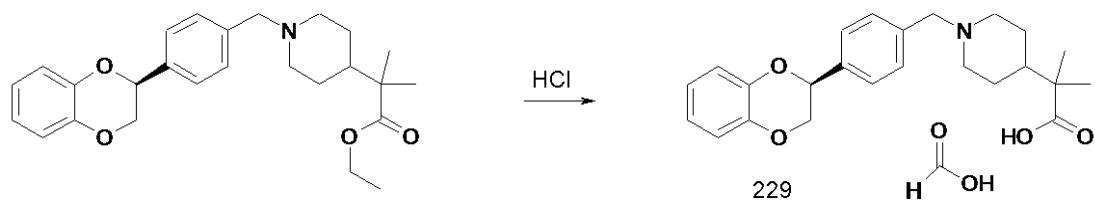
1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル(一般的な方法Aに従って調製)(43mg, 0.10mmol)、LiOH·H₂O(21mg, 0.5mmol)、MeOH(3mL)、及び水(1mL)の混合物を50℃に一晩温める。反応を濃縮し、1N HCl水溶液で中和し、水(+0.1%ギ酸)中0~70%のMeCNの勾配を用いて溶出する逆相HPLCで精製して表題化合物をギ酸塩として得る(LCMS方法15: ES⁺ m/z 382.8 [M+H]⁺, Rt=0.54分)。

50

実施例229：2-{1-[(S) -4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-ペリジン-4-イル}-2-メチル-プロピオン酸ギ酸塩(229)

【 0 2 7 1 】

【化 9 4】



10

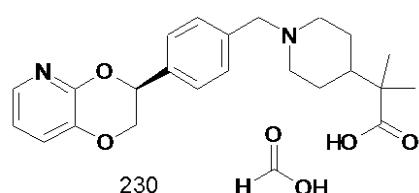
【 0 2 7 2 】

2-{1-[S]-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-2-メチル-プロピオン酸エチルエステル(一般的方法Aに従って調製)(226mg, 0.430mol)をHCl(1.5mL, ジオキサン中4M, 6mmol)及び1mLの水で処理する。混合物を140℃に1時間加熱し、濃縮し、水で希釈し、2N Na₂CO₃水溶液で中和する。水層をデカントし、残りの残渣を水(+0.1%ギ酸)中0~70%のMeCNの勾配を用いて溶出する逆相HPLCで精製して表題化合物をギ酸塩として得る(LCMS方法15: ES⁺ m/z 395.8 [M+H]⁺, Rt=1.25分)。

実施例230：2-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベニジル]-ピペリジン-4-イル}-2-メチル-プロピオン酸ギ酸塩(230)の調製

[0 2 7 3]

【化 9 5】



20

【 0 2 7 4 】

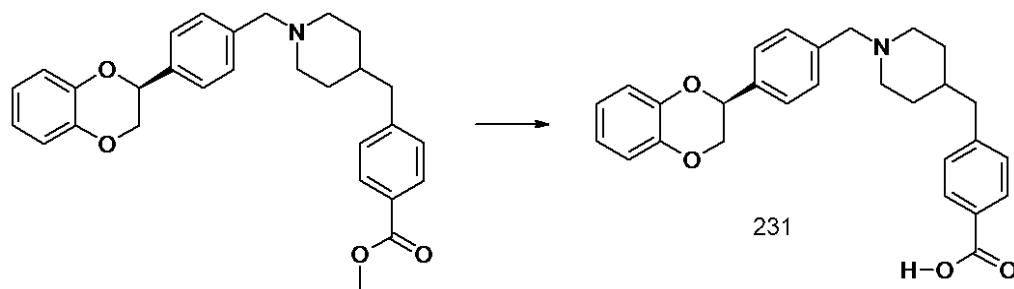
化合物229の合成について述べた手順に従って化合物230を調製する。

実施例231：4-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-ペペリジン-4-イルメチル}-安息香酸(231)の調製

30

【 0 2 7 5 】

【化 9 6】



40

【 0 2 7 6 】

4-{1-[S]-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル}-ピペリジン-4-イルメチル}-安息香酸メチルエステル(一般的方法Cに従って調製)(80mg, 0.17mmol)、LiOH·H₂O(15mg, 0.36mmol)、MeOH(3mL)及び水(0.5mL)の混合物を室温で16時間攪拌する。反応混合物を酢酸で中和して濃縮する。残渣を水と摩碎して表題化合物を得る。

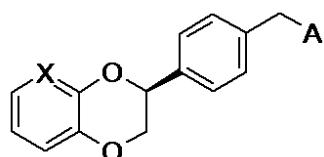
実施例231～235：化合物231～235の調製

化合物231の合成について述べた手順に従って下表7に示すように化合物231～235を調製する。

【 0 2 7 7 】

50

【化97】



【0278】

表7. 化合物231～235の調製

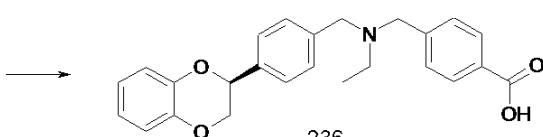
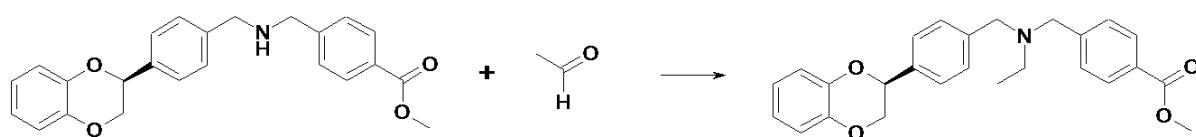
Ex #	X	---A	MS方法	[M+H] ⁺	Rt (分)
231	CH		4	444.30	1.42
232	CH		4	402.25	1.28
233	CH		4	430.26	1.21
234	N		4	445.29	0.81
235	N		3	431.25	1.59

【0279】

実施例236：4-({[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-エチル-アミノ}-メチル)-安息香酸(236)の調製

【0280】

【化98】



【0281】

MeOH(15mL)中の4-{[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジルアミノ]-メチル}-安息香酸メチルエステル(一般的方法Eに従って調製)(130mg, 0.33mmol)、アセトアルデヒド(0.03mL, 0.50mmol)、及びナトリウムシアノボロヒドリド(42mg, 0.67mmol)の混合物を2滴の酢酸で処理する。混合物を室温で16時間攪拌し、濃縮する。残渣をDCM中0～10%のMeOHの勾配を用いて溶出するフラッシュクロマトグラフィーで精製して4-{[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-エチル-アミノ}-メチル)-安息香酸メチルエステルを得る。

10

20

30

40

50

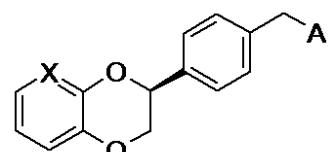
4-({[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-エチル-アミノ}-メチル)-安息香酸メチルエステル(65mg, 0.16mmol)、LiOH · H₂O(23mg, 0.55mmol)、MeOH(5mL)及び水(0.5mL)の混合物を室温で16時間攪拌する。反応混合物を酢酸で中和し、濃縮する。残渣を水及びDCMで希釈し、相を分け、有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣をDCM中0~10%のMeOHの勾配を用いて溶出するフラッシュクロマトグラフィーで精製して表題化合物を得る。

実施例236~238：化合物236~238の調製

化合物236の合成について述べた手順に従い、下表8に示すように化合物236~238を調製する。

【0282】

【化99】



【0283】

表8. 化合物236~238の調製

Ex #	X	---A	MS方法	[M+H] ⁺	Rt (分)
236	CH		3	404.40	1.86
237	CH		3	432.29	2.29
238	CH		3	404.26	1.98

10

20

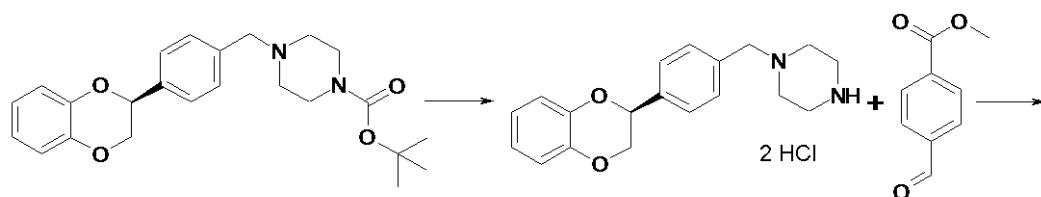
30

【0284】

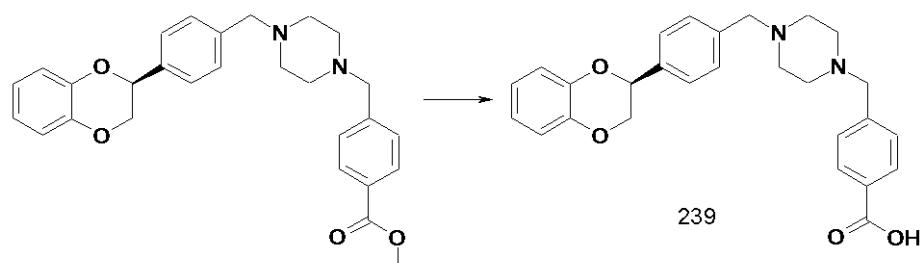
実施例239：3-{4-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-ピペラジン-1-イルメチル}-安息香酸(239)の調製

【0285】

【化100】



40



239

50

【0286】

メタノール(30mL)を塩化アセチル(1.4mL)に0℃で滴加する。溶液を4-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(408mg, 0.99mmol)(一般的な方法Eに従って調製)に添加する。結果として生じる混合物を室温で16時間攪拌し、濃縮する。残渣をヘプタンとEtOAcの混合物に懸濁させ、沈殿物を収集し、真空下で乾燥させて1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-ピペラジン二塩酸塩を得る。

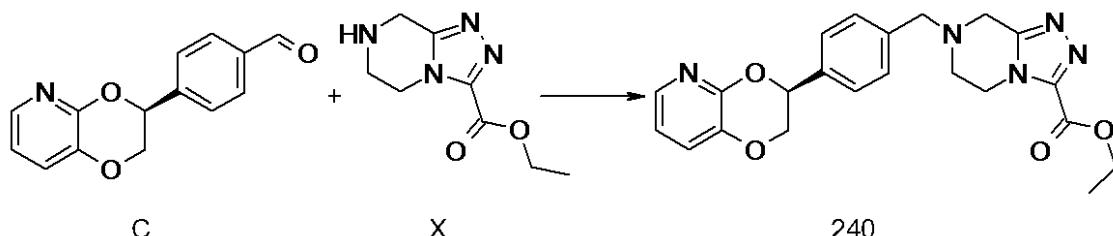
MeOH(5mL)中の1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-ピペラジン二塩酸塩(80mg, 0.21mmol)、4-ホルミル-安息香酸メチルエステル(41mg, 0.25mmol)、ナトリウムシアノボロヒドリド(26mg, 0.42mmol)、及びDIPEA(0.07mL, 0.42mmol)の溶液を2滴の酢酸で処理する。結果として生じる混合物を室温で16時間攪拌し、濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣をDCM中0~10%のMeOHの勾配を用いて溶出するフラッシュクロマトグラフィーで精製して4-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-ピペラジン-1-イルメチル}-安息香酸メチルエステルを得る。

4-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-ピペラジン-1-イルメチル}-安息香酸メチルエステル(48mg, 0.11mmol)、LiOH·H₂O(15mg, 0.37mmol)、ジオキサン(5mL)、及び水(0.5mL)の混合物を室温で16時間攪拌する。反応混合物を酢酸で中和して濃縮する。残渣を水と摩碎して表題化合物を得る(LCMS方法4: ES⁺ m/z 445.2 [M+H]⁺, Rt=1.31分)。

実施例240: 7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-カルボン酸エチルエ斯特ル(240)の調製

【0287】

【化101】



10

20

30

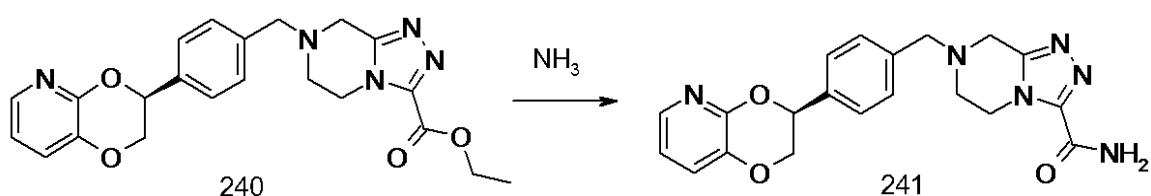
【0288】

乾燥DCE(145mL)の中の中間体C(4.88g, 20.0mmol)及びX(4.76g, 24.3mmol)の溶液を20分間攪拌する。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(8.58g, 40.5mmol)を加えて反応を室温で一晩攪拌する。混合物をDCMで希釈し、飽和 NaHCO_3 及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣をDCM中0~10%のMeOHを用いて溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して表題生成物240を得る(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 422.3 [M+H]⁺, Rt=2.81分)。

実施例241: 7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-カルボン酸アミド(241)の調製

【0289】

【化102】



40

50

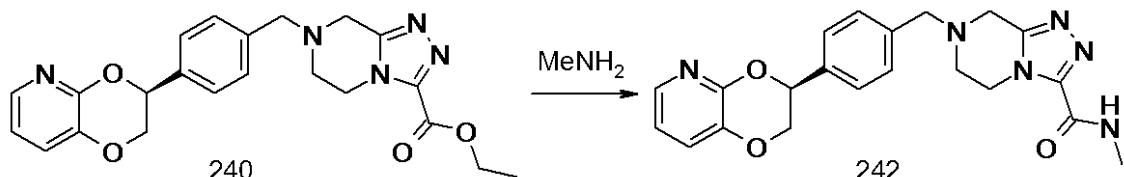
【0290】

メタノール中のアンモニア溶液(102mL, 7mmol)中の化合物240(6.98g, 16.6mmol)の溶液を圧力管内で90℃にて22時間攪拌する。混合物を徐々に室温に冷ます。混合物をろ過し、固体を冷メタノールで洗浄してから空気乾燥させて表題生成物241を得る。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 393.3 [M+H]⁺, Rt=2.60分)。

実施例242: 7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-カルボン酸メチルアミド(242)の調製

【0291】

【化103】



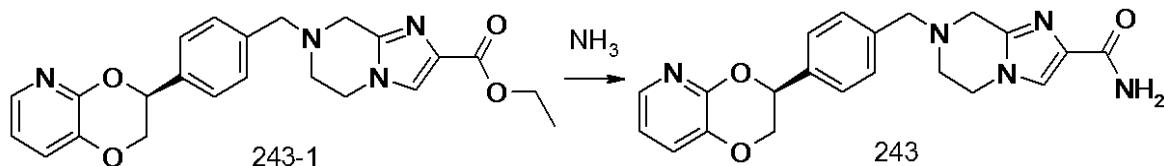
【0292】

エタノール中33%のメチルアミン溶液(1.0mL)中の化合物240(75mg, 0.18mmol)の溶液を圧力管内で90℃にて攪拌する。18時間後、混合物を徐々に室温に冷ます。混合物をろ過し、固体を冷エタノール及び冷メタノールで洗浄してから空気乾燥させて表題生成物を得る。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 407.3 [M+H]⁺, Rt=2.73分)。

実施例243: 7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸アミド(243)の調製

【0293】

【化104】



【0294】

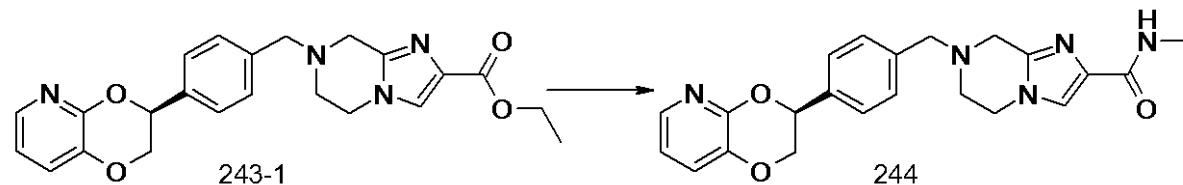
化合物240の合成について述べた手順に従って中間体C(200mg, 0.829mmol)及びZ(324mg, 1.66mmol)から化合物243-1を合成する。

化合物241の合成について述べた手順に従って化合物243-1(70mg, 0.17mmol)から表題化合物243を合成する。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 392.4 [M+H]⁺, Rt=2.58分)。

実施例244: 7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸メチルアミド(244)の調製

【0295】

【化105】



【0296】

化合物242の合成について述べた手順に従って化合物243-1(75mg, 0.18mmol)から表題化合物244を合成する(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 406.3 [M+H]⁺, Rt=2.52分)。

実施例245: 6-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベン

10

20

30

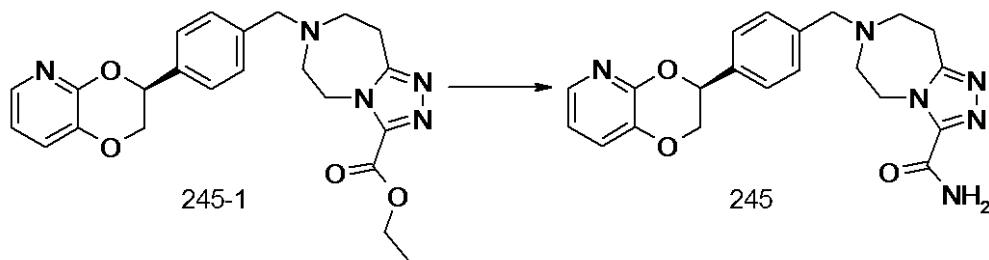
40

50

ジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-1,2,3a,6-テトラアザ-アズレン-3-カルボン酸アミド(245)の調製

【0297】

【化106】



【0298】

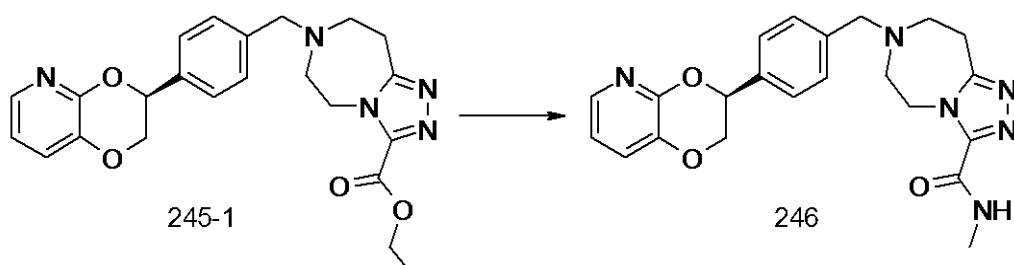
一般的方法Aに従って中間体C(360mg, 1.49mmol)及びY(519mg, 1.60mmol)から化合物245-1を合成する。

化合物241の合成について述べた手順に従って化合物245-1(275mg, 0.631mmol)から表題化合物245を合成する(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 407.5 [M+H]⁺, Rt=0.35分)。

実施例246: (S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-1,2,3a,6-テトラアザ-アズレン-3-カルボン酸メチルアミド(246)の調製

【0299】

【化107】



【0300】

化合物242の合成について述べた手順に従って化合物245-1(80mg, 0.18mmol)から表題化合物246を合成する。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 421.4 [M+H]⁺, Rt=2.61分)。

実施例247: [(1,5,6)-3-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン]-6-カルボン酸((S)-2-ヒドロキシ-プロピル)-アミド(247)の調製

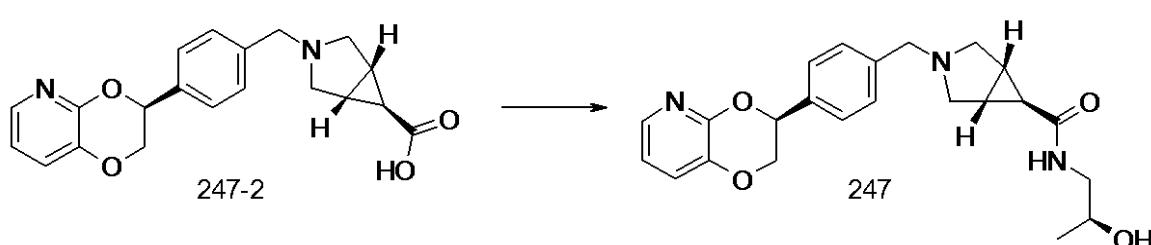
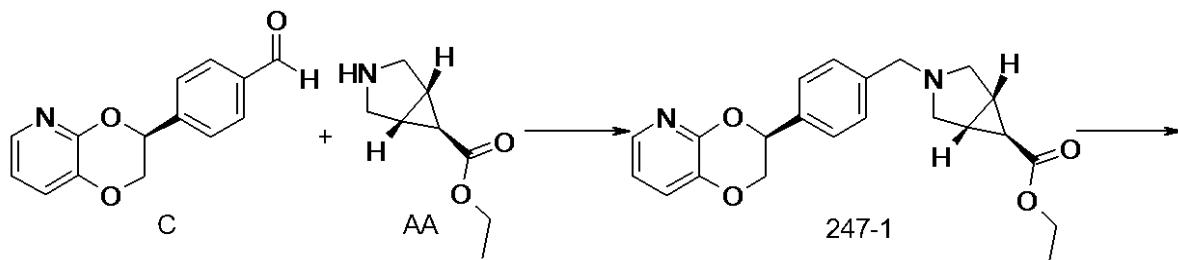
【0301】

10

20

30

【化108】



【0302】

化合物240の合成について述べた手順に従って中間体C(400mg, 1.66mmol)及びAA(796mg, 5.13mmol)から化合物247-1を合成する。

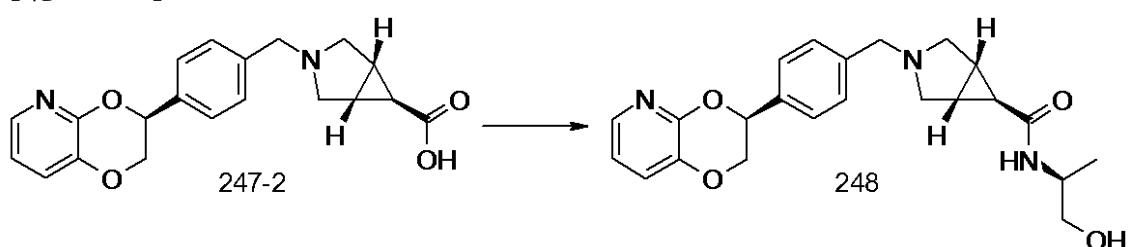
THF、MeOH及びH₂Oの混合物(3:1:1)中の化合物247-1(631mg, 1.66mmol)の溶液をLiOH・H₂O(278mg, 6.63mmol)で処理する。結果として生じる混合物を室温で攪拌する。完了したら、反応混合物をTFAで酸性にして濃縮する。混合物をDCMに溶かし、濃縮して(3回)粗製化合物247-2を得る。

DMF(2.0mL)中の247-2(200mg)とDIPEA(0.129mL, 2.54mmol)の溶液にTBTU(407mg, 1.26mmol)を加える。混合物を室温で15分間攪拌し、(S)-1-アミノ-プロパン-2-オール(0.200mL, 2.54mmol)で処理する。18時間後、混合物をMeOHでクエンチし、粗製物を水(+0.1%TFA)中5~95%のMeCNを用いて溶出する逆相HPLCで精製する。生成物画分を貯留して凍結乾燥させる。固体をMeOHに溶かし、炭酸塩レジンカートリッジを通過させて濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン中0~100%のEtOACの後、DCM中0~10%のMeOH)で精製して表題生成物247を得る。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 410.4 [M+H]⁺, Rt=1.46分)。

実施例248: [(1', 5', 6')-3-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン]-6-カルボン酸((S)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-アミド(248)の調製

【0303】

【化109】



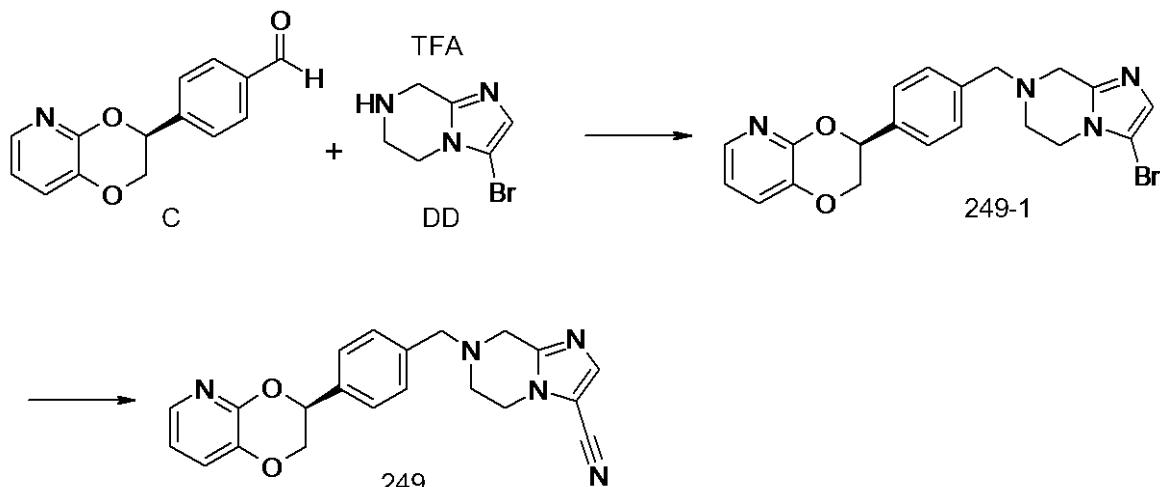
【0304】

化合物247の合成について述べた手順に従って化合物247-2(200mg)から表題化合物248を合成する。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 410.4 [M+H]⁺, Rt=1.45分)。

実施例249: 7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボニトリル(249)の調製

【0305】

【化110】



【0306】

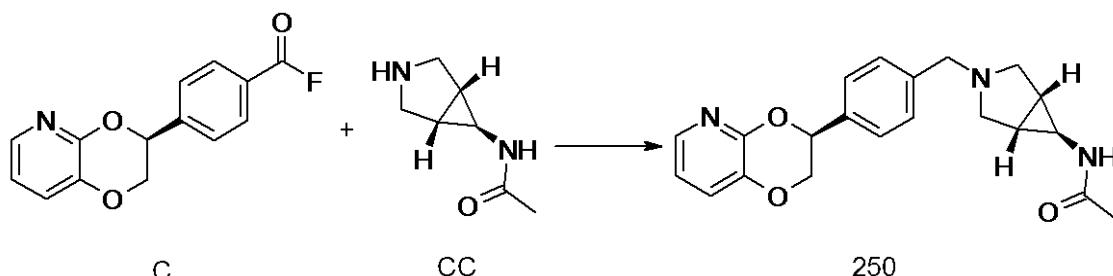
一般的方法Aに従って中間体C(200mg, 0.829mmol)及びDD(518mg, 1.64mmol)から化合物249-1を合成する。

脱気DMF(1mL)中の249-1(80mg, 0.19mmol)、dppf(10mg, 0.019mmol)、Zn(CN)₂(22mg, 0.19mmol)、及びPd₂(dba)₃(9mg, 0.009)の攪拌混合物を排気してArでバージし、Ar雰囲気下90度攪拌する。18時間後、混合物を珪藻土ろ過助剤のパッドを通してろ過し、EtOAcですすぐ(2×10mL)。ろ液をEtOAc(10mL)で希釈し、飽和NaHCO₃(20mL)で抽出する。相を分けて水層をEtOAc(3×10mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層をブライン(20mL)で抽出し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣をヘプタン中0~100%のEtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製する。残渣を水(+0.1%TFA)中5~95%のMeCNで溶出する逆相HPLCでさらに精製する。所望生成物を含む全ての画分を貯留して凍結乾燥させる。固体をMeOHに溶かし、炭酸塩レジンカートリッジを通過させ、濃縮して表題生成物249を得る。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 374.4 [M+H]⁺, Rt=2.75分)。

実施例250: N-{(1^α,5^β,6^α)-3-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル}-アセトアミド(250)の調製

【0307】

【化111】



【0308】

化合物240の合成について述べた方法に従って中間体C(100mg, 0.415mmol)及びCC(88mg, 0.63mmol)から表題化合物250を合成する。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 366.5 [M+H]⁺, Rt=0.33分)。

実施例251: [(1^α,5^β,6^α)-3-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)]-アミド(251)の調製

【0309】

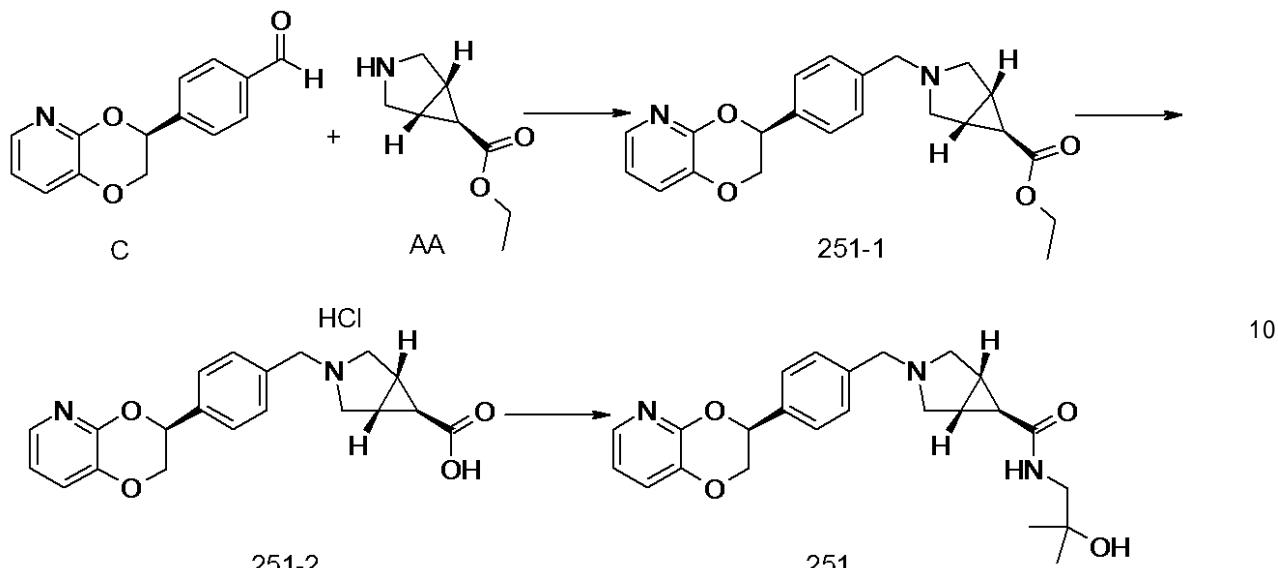
10

20

30

40

【化 1 1 2】



[0 3 1 0]

DCM(800mL)の中の中間体C(34.0g, 136mmol)と中間体AAのHCl塩(40.0g, 202mmol)との混合物をTEA(50.0mL, 355mmol)及びDMF(200mL)で処理する。室温で90分間攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(59.0g, 272mmol)を加えて反応を72時間攪拌する。混合物を濃縮し、水と飽和NaHCO₃の混合物(1000mL, 1:1)でクエンチし、EtOAc(2 × 1000mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層をブライン(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣を3:1 1:1のヘプタン/EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製する。生成物を含む画分を貯留し、約300mLに濃縮する。固体生成物をろ過し、ヘキサンで洗浄して収穫物251-1を得る。不純ろ液をシリカゲルクロマトグラフィー(3:1 1:1のヘプタン/EtOAc)で再精製する。画分を濃縮し、ろ過し、ヘキサンで洗浄して251-1の別の収穫物を得る。

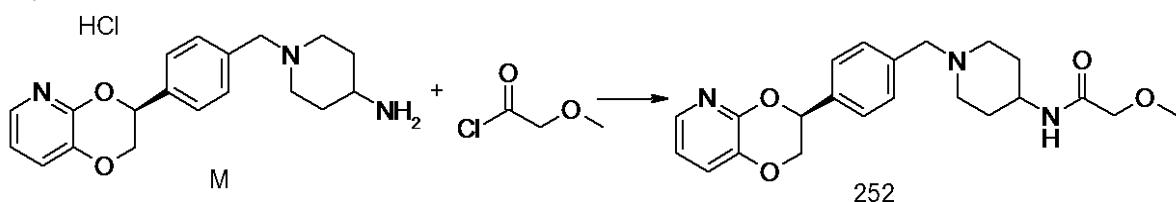
EtOH(800mL)中の251-1(49.5g, 128mmol)の懸濁液に水(400mL)と水酸化ナトリウム(16.0g, 388mmol)を加える。室温で18時間攪拌した後、反応混合物を濃縮する。結果として生じる残渣を水(500mL)に溶かし、-10℃に冷却し、HCl(460mL, 1M)で15分かけてゆっくり中和して最終pHを4とする。混合物を濃縮乾固させ、残渣をMeOHとDCMの熱混合物(1000mL, 1:1)中で攪拌する。混合物をろ過し、固体をMeOHとDCMの1:1混合物で洗浄する。ろ液を濃縮し、結果として生じる固体をデシケーター内P₂O₅上で真空乾燥させる。固体をMeOHとDCMの熱混合物(500mL, 1:1)に再懸濁させる。アセトン(500mL)を加え、混合物をろ過し、固体をMeOH及びアセトンで洗浄する。ろ液を濃縮し、結果として生じる固体をデシケーター内P₂O₅上で真空乾燥させて251-2を得る。

251-2(51.7g, 128mmol)のDMF(1000mL)中の溶液にHATU(70.0g, 183mmol)及びDIPEA(100mL, 560mmol)を加えて反応混合物を室温で攪拌する。60分後、1-アミノ-2-メチル-プロパン-2-オール(24.0g, 261mmol)を加えて反応を室温で96時間攪拌する。反応混合物を濃縮し、残渣をEtOAc(1000mL)に溶かす。水層をEtOAc(2 × 1000mL)で抽出する。有機層を水と飽和NaHCO₃の混合物(1000mL, 1:1)、ブライン(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過する。ろ液を1時間保存し、結果として生じる固体をろ過し、EtOAc(3 × 100mL)で抽出して乾燥させる。固体をEtOAc中45℃で30分間攪拌し、ろ過し、EtOAc(2 × 50mL)で洗浄し、デシケーター内P₂O₅上で真空乾燥させて表題生成物251を得る。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 424.4 [M+H]⁺, Rt=1.47分)。

実施例252：N-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベニジル]-ピペリジン-4-イル}-2-メトキシ-アセトアミド(252)の調製

[0 3 1 1]

【化113】



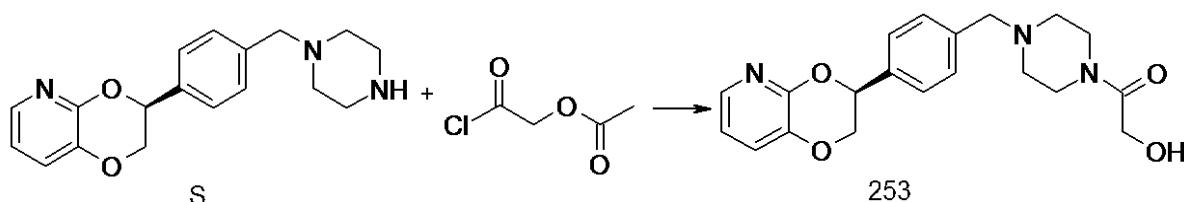
【0312】

THF(1mL)とTEA(0.128mL, 0.92mmol)の中の中間体M(75mg, 0.23mmol)にメトキシ-アセチルクロリド(0.042mL, 0.46mmol)を加える。反応を10分間攪拌してからMeOHでクエンチし、水(+0.1%TFA)中0~60%のMeCNで溶出する逆相HPLCで精製して表題化合物252を得る。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 398.4 [M+H]⁺, Rt=0.31分)。
10

実施例253: 1-{(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル}-ビペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシ-エタノン(253)の調製

【0313】

【化114】



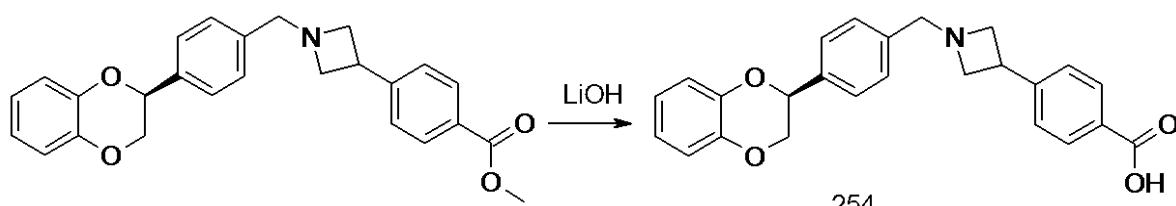
【0314】

DCM(200mL)の中の中間体S(5.80g, 17.7mmol)の溶液に0℃で酢酸クロロカルボニルメチルエステル(2.16mL, 19.5mmol)、次いでDIPEA(7.50mL, 35.4mmol)を加えて混合物を室温で1時間攪拌する。反応を濃縮し、残渣を4:1のMeOH/水(100mL)に溶かしてからLiOH一水和物(2.23g, 53.1mmol)で処理した。72時間後、反応を氷水中に注ぎ、結果として生じる固体をろ過により単離する。還流tert-ブチルメチルエーテル(400mL)に固体を20分間懸濁させ、残存する未溶解物質をろ過で分離して除く。冷却ろ液から生じる固体を数収穫物のろ過により単離する。第1ろ過による未溶解物質を還流1,4-ジオキサンに溶かし、冷却して固体のさらなる収穫物を得る。収穫物を混ぜ合わせて表題生成物253を得る。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 370.3 [M+H]⁺, Rt=0.35分)。
30

実施例254: 4-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-アゼチジン-3-イル}-安息香酸(254)の調製

【0315】

【化115】



【0316】

1,4-ジオキサン(10mL)と水(1.0mL)中の4-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-アゼチジン-3-イル}-安息香酸メチルエステル(中間体Aと4-アゼチジン-3-イル-安息香酸メチルエステルから一般的な方法Gに従って調製)(504mg, 1.21mmol)と水酸化リチウム一水和物(210mg, 5.0mmol)との溶液を50℃で16時間攪拌する。混合物を1M HClで中和して濃縮する。残渣を水と摩碎して表題化合物254を固体として得る。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 402.5 [M+H]⁺, Rt=2.70分)。

実施例255: 1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベン

10

20

30

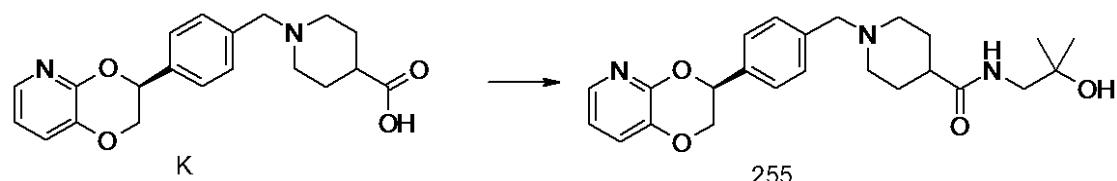
40

50

ジル]-ピペリジン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-アミド(255)の調製

【0317】

【化116】



【0318】

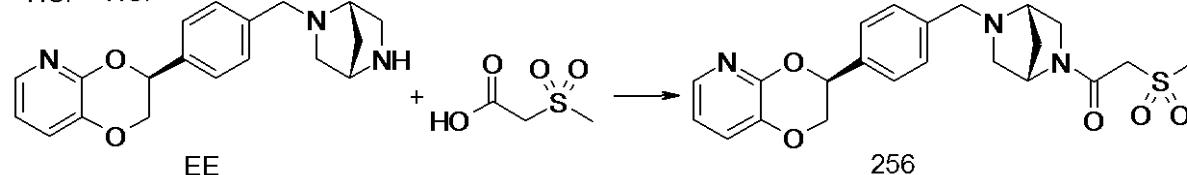
中間体K(50mg, 0.14mmol)のDMA(1mL)中の溶液にHATU(59mg, 0.16mmol)を添加した後、1-アミノ-2-メチル-プロパン-2-オール(14mg, 0.16mmol)をDMA(1mL)とDIEA(0.10mL, 0.56mmol)中の溶液として加え、混合物を室温で一晩攪拌する。水(0.1mL)を加え、水(+0.1%TFA)中10~90%のMeCNで溶出する逆相HPLCで精製する。濃縮貯留画分を1:1のメタノール/DCEに溶かし、炭酸塩レジンカートリッジを通過させて表題化合物255を遊離塩基として得る。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 426.5 [M+H]⁺, Rt=1.48分)。

実施例256: 1-{(1S,4S)-5-[{(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル}-2-メタンスルホニル-エタノン(256)の調製

【0319】

【化117】

HCl HCl



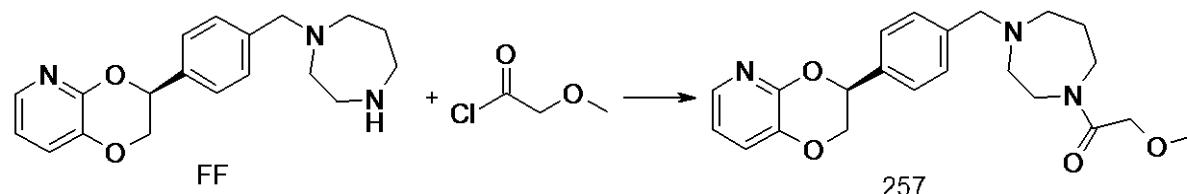
【0320】

メタンスルホニル-酢酸(42mg, 0.30mmol)のTHF(2mL)中の溶液にTBTU(97mg, 0.30mmol)を加えて溶液を30分間攪拌する。これに中間体EE(100mg, 0.202mmol)、次いでDIPEA(0.129mL, 0.737mmol)を加えて室温で一晩攪拌する。反応を水(0.1%ギ酸)中0~70%のMeCNで溶出する逆相HPLCで2回精製する。貯留及び濃縮画分をMeOHに溶かし、炭酸塩レジンで処理して表題化合物256を固体遊離塩基として得る。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 444.4 [M+H]⁺, Rt=0.34分)。

実施例257: 1-{4-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-[1,4]ジアゼパン-1-イル}-2-メトキシ-エタノン(257)の調製

【0321】

【化118】



【0322】

THF(1.0mL)中のFF(40mg, 0.12mmol)とTEA(0.034mL, 0.25mmol)の溶液にメトキシ-アセチルクロリド(13mg, 0.12mmol)を加える。反応を1時間攪拌してからMeOHでクエンチし、水(0.1%TFA)中0~60%のMeCNで溶出する逆相HPLCで精製して表題化合物257を得る。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 398.4 [M+H]⁺, Rt=2.50分)。

実施例258: 5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルアミン(258)の調製

10

20

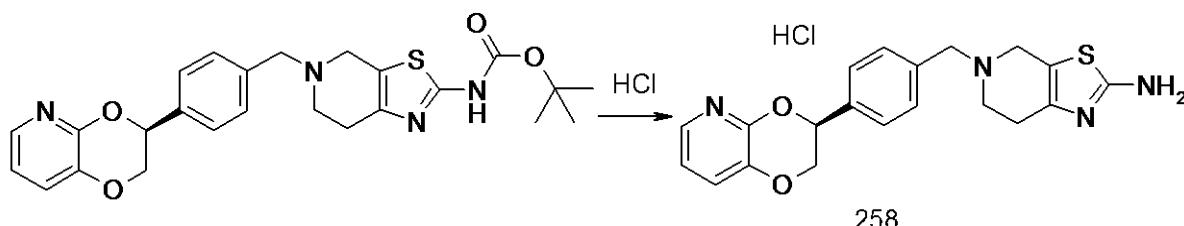
30

40

50

【0323】

【化119】



【0324】

10

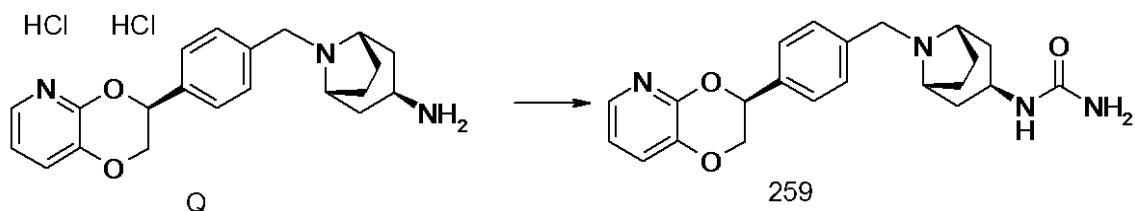
DCM(2mL)と数滴のMeOH中の{5-[*(S*)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-*b*]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(中間体Nから一般的方法Kに従って調製)(50mg, 0.10mmol)の溶液に1,4-ジオキサン中4MのHCl(1.0mL, 4.0mmol)を加えて反応を室温で16時間攪拌する。反応を濃縮し、Et₂Oに懸濁させ、ろ過して表題化合物258を得る。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 381.4 [M+H]⁺, Rt=0.36分)。

実施例259: {(*エンド*)-8-[*(S*)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-*b*]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル}-尿素(259)の調製

【0325】

【化120】

20



【0326】

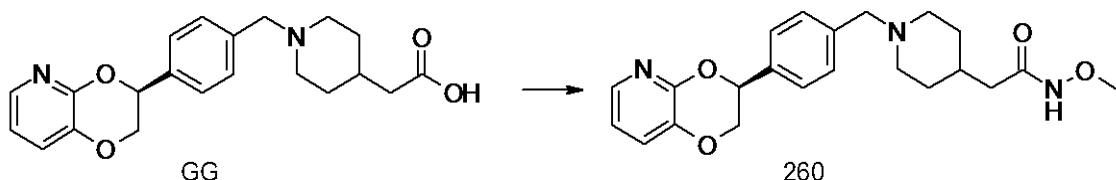
DCM(2mL)とTEA(0.100mL, 0.710mmol)中の中間体Q(100mg, 0.212mmol)の溶液にTMS-イソシアナート(0.075mL, 0.47mmol)を加えて反応を室温で24時間攪拌する。反応を濃縮し、残渣を水(0.1%TFA)中10~55%のMeCNで溶出する逆相HPLCで精製する。貯留及び濃縮画分をMeOHに溶かし、炭酸塩レジン栓を通して溶出し、濃縮して表題生成物259を得る。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 395.5 [M+H]⁺, Rt=2.47分)。

30

実施例260: 2-{*(S*)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-*b*]ピリジン-3-イル)-ベンジル}-ピペリジン-4-イル-N-メトキシ-アセトアミド(260)の調製

【0327】

【化121】



40

【0328】

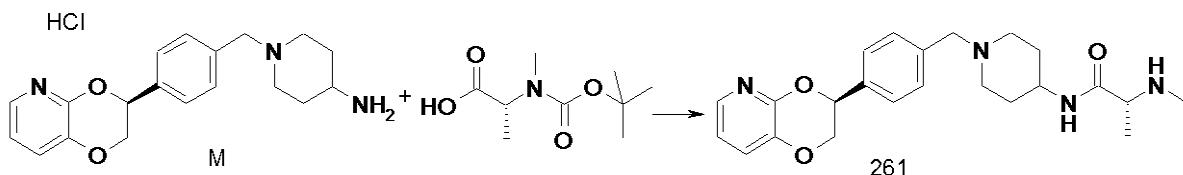
中間体GG(96mg, 0.26mmol)、O-メチル-ヒドロキシリルアミン塩酸塩(26mg, 0.31mmol)、TEA(0.11mL, 0.78mmol)、及びTBTU(101mg, 0.313mmol)のDMF(2mL)中の溶液を60℃で一晩加熱する。反応を濃縮し、残渣を水(0.1%ギ酸)中10~26%のMeCNで溶出する逆相HPLCで精製する。貯留及び濃縮画分をMeOHに溶かし、炭酸塩レジン栓を通して溶出してから濃縮して表題生成物260を得る。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 398.4 [M+H]⁺, Rt=0.35分)。

実施例261: (*R*)-N-{1-[*(S*)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-*b*]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-2-メチルアミノ-プロピオンアミド(261)の調製

【0329】

50

【化122】



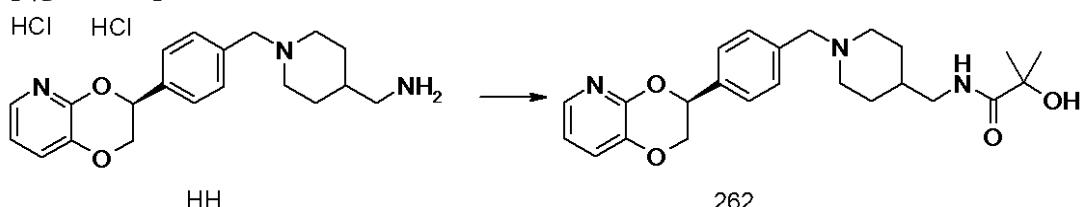
【0330】

中間体M(100mg, 0.276mmol)、(R)-2-(tert-ブトキカルボニル-メチル-アミノ)-プロピオン酸(67mg, 0.33mmol)、TEA(0.115mL, 0.828mmol)及びTBTU(106mg, 0.331mmol)のDMF(2mL)中の溶液を60℃で一晩加熱する。反応をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃ですすぎ、有機物を乾燥させて濃縮する。残渣を0~10%のMeOH/DCMで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製する。貯留及び濃縮生成物画分を1,4-ジオキサン中4MのHCl(5mL)で処理し、一晩攪拌する。反応を濃縮し、水(0.1%TFA)中10~90%のMeCNで溶出する逆相HPLCで精製する。濃縮生成物画分をMeOHに溶かし、炭酸塩レジンカートリッジを通して溶出して表題化合物261を得る。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 411.4 [M+H]⁺, Rt=0.33分)。

実施例262: N-{1-[S]-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピベリジン-4-イルメチル}-2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピオンアミド(262)の調製

【0331】

【化123】



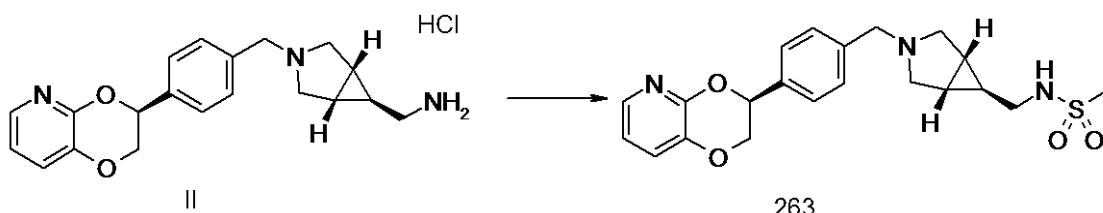
【0332】

2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピオン酸(67mg, 0.64mmol)のDMF(2mL)中の溶液にHATU(249mg, 0.636mmol)、次いでDIPEA(0.200mL, 1.13mmol)を加えて反応を室温で10分間攪拌する。これを中間体HH(125mg, 0.212mmol)に加えて反応を室温で72時間攪拌する。反応を濃縮し、水(0.1%TFA)中10~65%のMeCNで溶出する逆相HPLCで精製する。濃縮生成物画分を10%(MeOH中2MのNH₃)/DCMで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーでさらに精製して表題化合物262を得る。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 426.4 [M+H]⁺, Rt=2.69分)。

実施例263: N-{(1,5,6)-3-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イルメチル}-メタンスルホンアミド(263)の調製

【0333】

【化124】



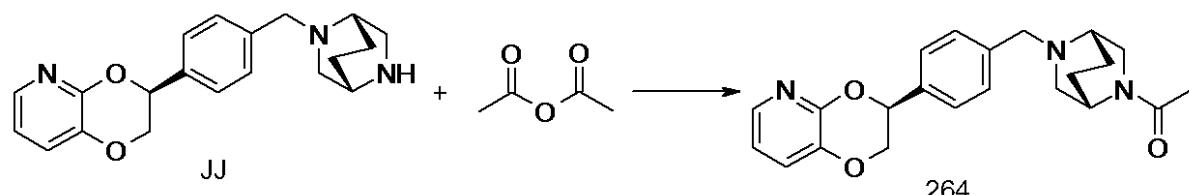
【0334】

ピリジン(2mL)中のII(120mg; 0.244mmol)の溶液に0℃でメタンスルホニルクロリド(0.096mL, 1.22mmol)を加えて反応を室温で18時間攪拌する。反応を濃縮し、水(0.1%TFA)中10~60%のMeCNで溶出する逆相分取HPLCで精製する。濃縮生成物画分を10%(MeOH中2MのNH₃)/DCMで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーでさらに精製して表題化合物263を、結晶化する油として得る。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 416.4 [M+H]⁺, Rt=2.57分)。

実施例264：1-[(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.2]オクタ-2-イル]-エタノン(264)の調製

【0335】

【化125】



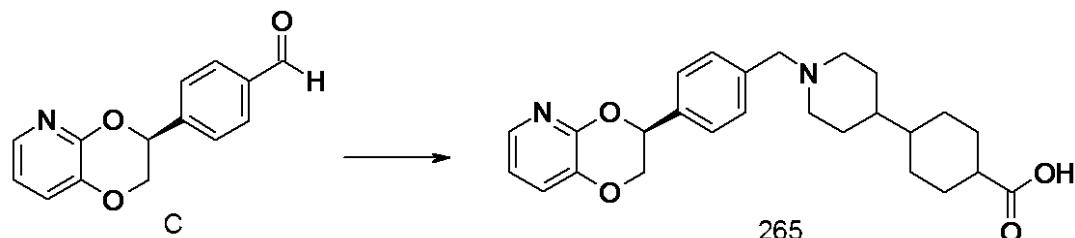
【0336】

中間体JJ(42mg, 0.12mmol)の1,4-ジオキサン(2mL)中の溶液に無水酢酸(0.018mL, 0.19mmol)、次いでTEA(0.026mL, 0.19mmol)を加えて反応を室温で72時間攪拌する。1M HCl水溶液を添加して懸濁液を溶かし、水(0.1%ギ酸)中0~70%のMeCNで溶出する逆相HPLCで精製して固体を得る。この物質をMeOHに溶かし、炭酸塩レジンカートリッジを通して溶出し、濃縮し、凍結乾燥させて表題化合物264を得る。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 380.4 [M+H]⁺, Rt=2.5分)。

実施例265：4-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-シクロヘキサンカルボン酸(265)の調製

【0337】

【化126】



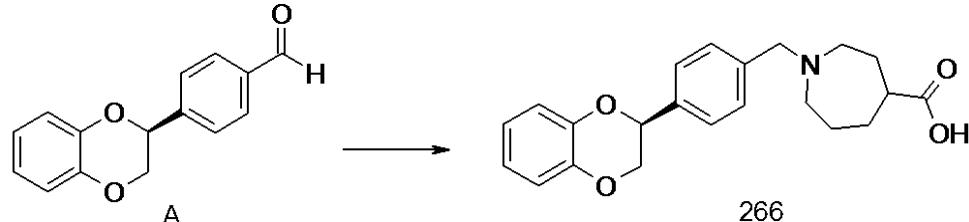
【0338】

中間体C及び4-ピペリジン-4-イル-シクロヘキサン-カルボン酸から一般的方法Hに従つて化合物265を調製する(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 437.4 [M+H]⁺, Rt=2.58分)。

実施例266：1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-アゼパン-4-カルボン酸(266)の調製

【0339】

【化127】



【0340】

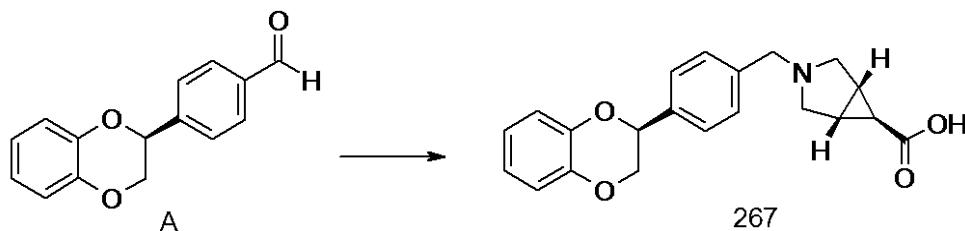
中間体A及びアゼパン-4-カルボン酸から一般的方法Bに従つて化合物266を合成する。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 368.3 [M+H]⁺, Rt=2.76分)。

実施例267：[(1₁,5₁,6₁)-3-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンジル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン]-6-カルボン酸(267)の調製

【0341】

40

【化128】



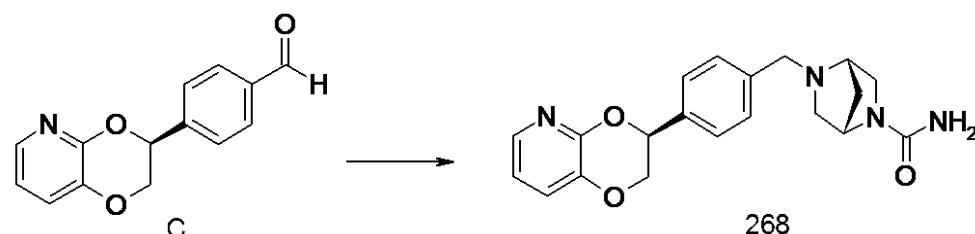
【0342】

一般的方法D、及び実施例231の合成について述べた手順に従って中間体A及び中間体AAから化合物267を合成する。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 352.3 [M+H]⁺, Rt=2.61分)。 10

実施例268: (1*S*,4*S*)-5-[(*S*)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸アミド(268)の調製

【0343】

【化129】



10

20

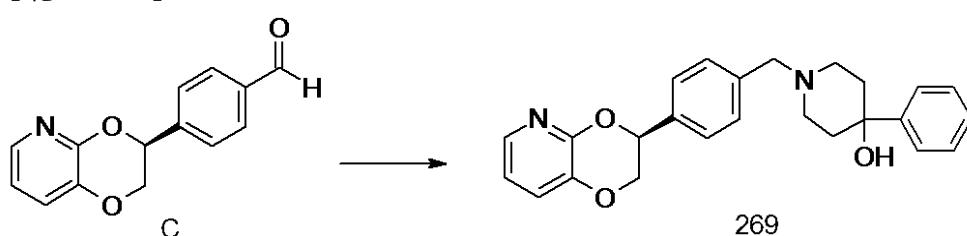
【0344】

中間体C及び中間体Pから一般的方法Jに従って化合物268を合成する。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 367.3 [M+H]⁺, Rt=0.27分)。

実施例269: 1-[(*S*)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-4-フェニル-ピペリジン-4-オール(269)の調製

【0345】

【化130】



30

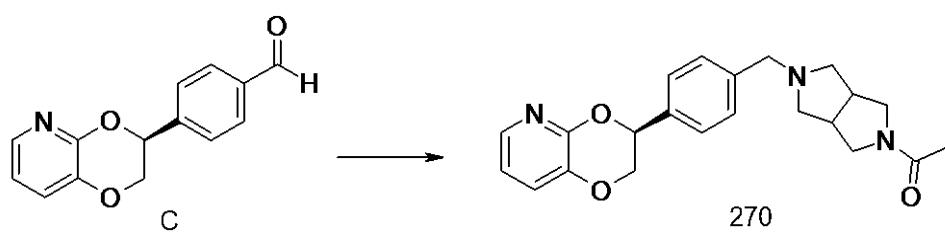
【0346】

中間体C及び4-フェニル-ピペリジン-4-オールから一般的方法Kに従って化合物269を合成する。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 403.4 [M+H]⁺, Rt=2.68分)。

実施例270: 1-{5-[(*S*)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピロール-2-イル}-エタノン(270)の調製 40

【0347】

【化131】



【0348】

40

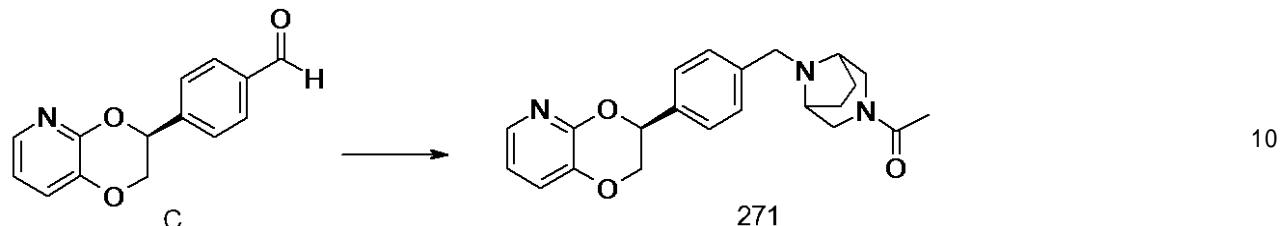
50

中間体C及び中間体KKから一般的方法Jに従って化合物270を合成する(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 380.4 [M+H]⁺, Rt=2.49分)。

実施例271: 1-{(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル}-3,8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル}-エタノン(271)の調製

【0349】

【化132】



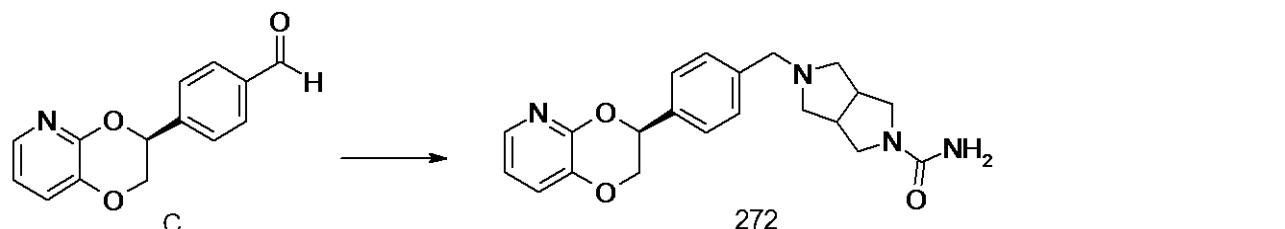
【0350】

中間体C及び中間体Uから一般的方法Hに従って化合物271を合成する。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 380.5 [M+H]⁺, Rt=2.52分)。

実施例272: 5-{(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル}-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボン酸アミド(272)の調製

【0351】

【化133】



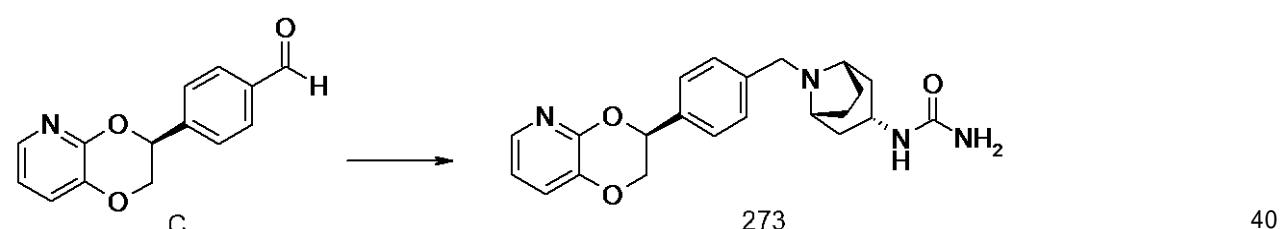
【0352】

中間体C及び中間体LLから一般的方法Jに従って化合物272を合成する(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 381.3 [M+H]⁺, Rt=0.28分)。

実施例273: {(エキソ)-8-{(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル}-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル}-尿素(273)の調製

【0353】

【化134】



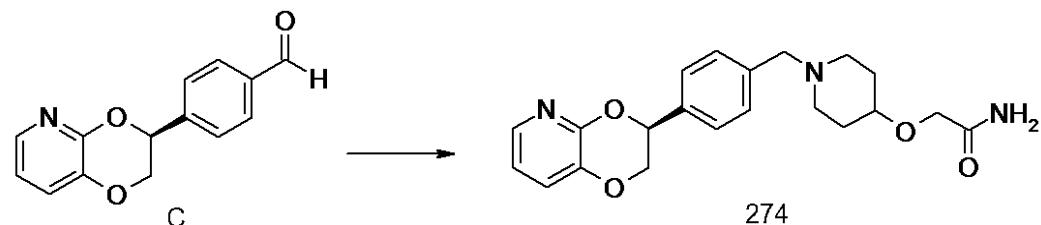
【0354】

中間体C及び中間体MMから一般的方法Iに従って化合物273を調製する。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 395.2 [M+H]⁺, Rt=0.30分)。

実施例274: 2-{1-{(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル}-ピペリジン-4-イルオキシ}-アセトアミド(274)の調製

【0355】

【化135】



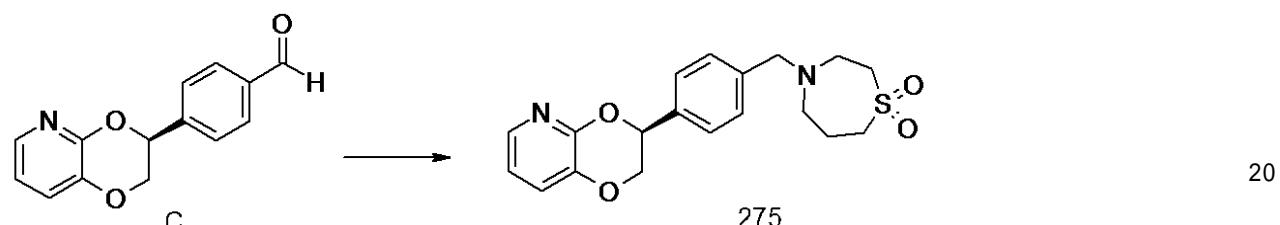
【0356】

中間体C及び2-(ピペリジン-4-イルオキシ)アセトアミドから一般的な方法Kに従って化合物274を合成する。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 384.3 [M+H]⁺, Rt=0.32分)。 10

実施例275: (S)-3-[4-(1,1-ジオキソ-1-6-[1,4]チアゼパン-4-イルメチル)-フェニル]-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン(275)の調製

【0357】

【化136】



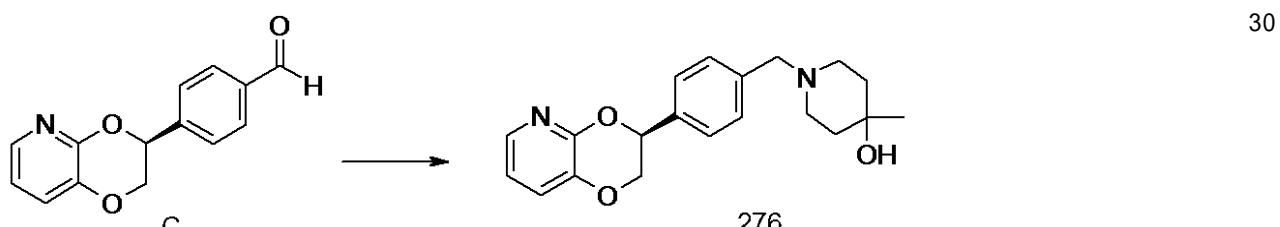
【0358】

中間体C及び[1,4]チアゼパン1,1-ジオキシドから一般的な方法Hに従って化合物275を合成する。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 375.4 [M+H]⁺, Rt=2.51分)。 20

実施例276: 1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-4-メチル-ピペリジン-4-オール(276)の調製

【0359】

【化137】



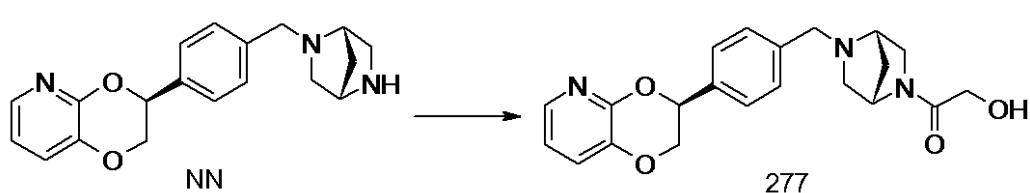
【0360】

中間体C及び中間体Rから一般的な方法Kに従って化合物276を合成する。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 341.2 [M+H]⁺, Rt=2.50分)。 30

実施例277: 1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル}-2-ヒドロキシ-エタノン(277)の調製 40

【0361】

【化138】



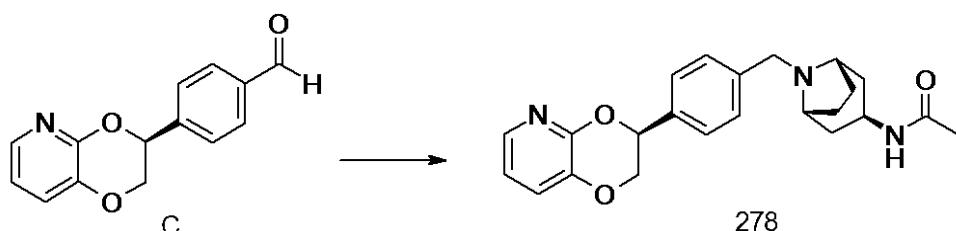
【0362】

実施例253を合成するために用いた手順に従って中間体NN及び酢酸クロロカルボニルメチルエステルから化合物277を合成する。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 382.4 [M+H]⁺, Rt=0.34分)。

実施例278: N-{(エンド)-8-[{(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル}-アセトアミド(278)の調製

【0363】

【化139】



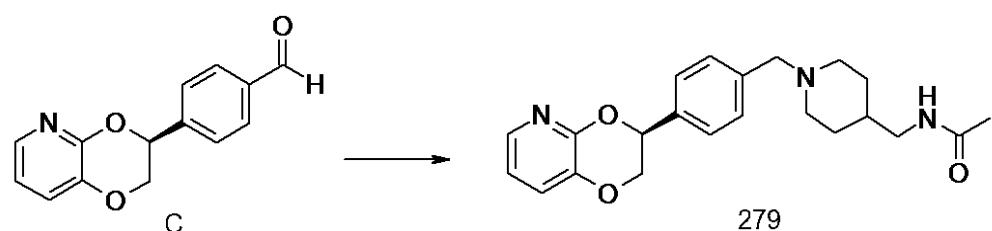
【0364】

中間体C及び中間体Tから一般的方法Iに従って化合物278を合成する。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 394.4 [M+H]⁺, Rt=0.34分)。

実施例279: N-{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベニジル]-ピペリジン-4-イルメチル}-アセトアミド(279)の調製

【0365】

【化140】



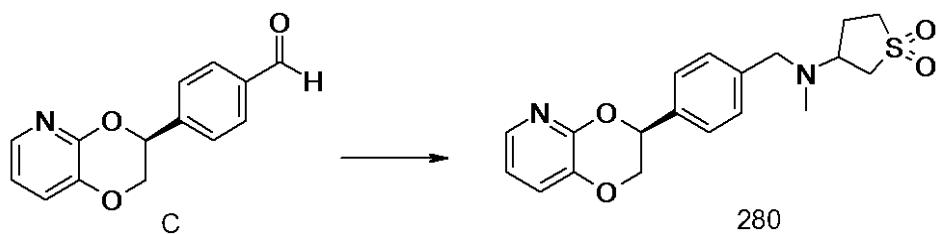
【0366】

中間体C及びN-ピペリジン-4-イルメチル-アセトアミドから一般的方法Hに従って化合物279を合成する。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 382.4 [M+H]⁺, Rt=2.50分)。

実施例280: [(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-{(1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-1-チオフェン-3-イル)-メチル}-アミン(280)の調製

【0367】

【化141】



【0368】

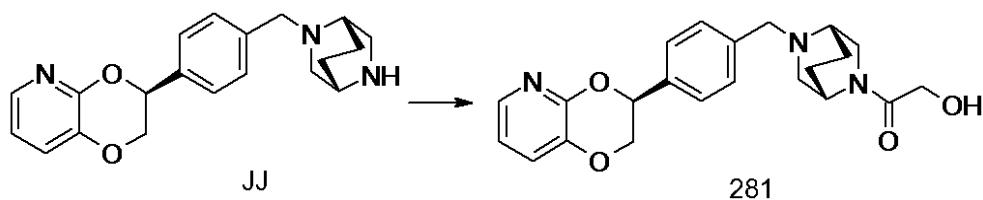
中間体C及び(1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-1-チオフェン-3-イル)-メチル-アミンから一般的方法Nに従って化合物280を合成する。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 375.4 [M+H]⁺, Rt=2.66分)。

実施例281: 1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.2]オクタ-2-イル}-2-ヒドロキシ-エタノン(281)の調製

50

【 0 3 6 9 】

【化 1 4 2】



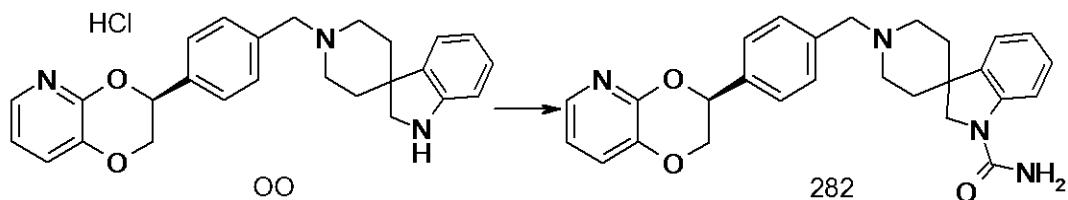
【 0 3 7 0 】

実施例253を合成するために用いた手順に従って中間体JJ及び酢酸クロロカルボニルメチルエステルから化合物281を合成する。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 396.5 [M+H]⁺, Rt=2.41分)。

実施例282：{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ-[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベニジル]-スピロ-[3H-インドール-3,4'-ピペリジン]-1(2H)-尿素(282)の調製

[0 3 7 1]

【化 1 4 3】



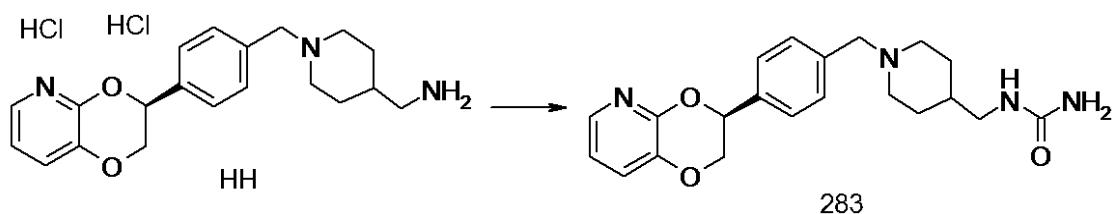
〔 0 3 7 2 〕

実施例259を合成するために用いた手順に従って中間体O0及びTMS-イソシアナートから化合物282を合成する。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 457.3 [M+H]⁺, Rt=2.58分)。

実施例283：{1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イルメチル}-尿素(283)の調製

[0 3 7 3]

【化 1 4 4】



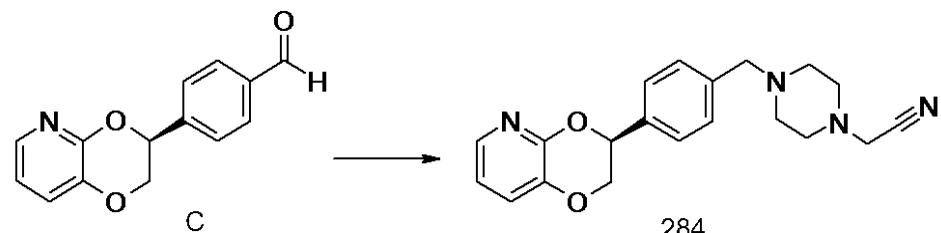
〔 0 3 7 4 〕

実施例253を合成するために用いた手順に従って中間体C及び中間体HHから化合物283を合成する。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 383.4 [M+H]⁺, Rt=2.45分)。

実施例284：{4-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペラジン-1-イル}-アセトニトリル(284)の調製

[0 3 7 5]

【化 1 4 5】



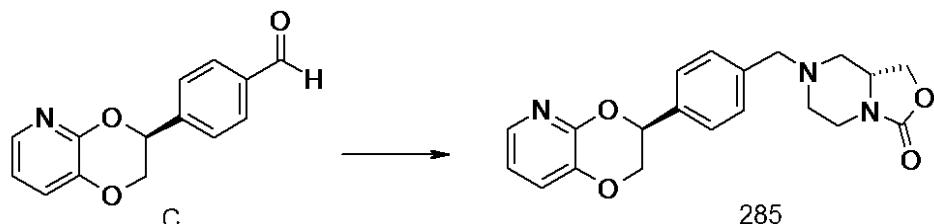
[0 3 7 6]

中間体C及びピペラジン-1-イル-アセトニトリル(U-1から中間体Uを合成するために用いた手順に従って4-シアノメチル-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから調製)から一般的方法Fに従って化合物284を合成する。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 351.3 [M+H]⁺, R_t=2.68分)。

実施例285: (R)-7-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ヘキサヒドロ-オキサゾロ[3,4-a]ピラジン-3-オン(285)の調製

【0377】

【化146】



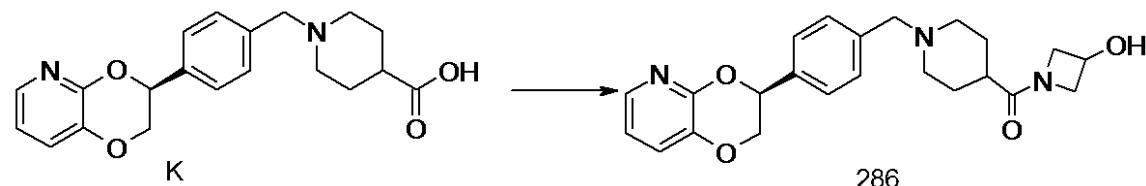
【0378】

中間体C及び(R)-ヘキサヒドロ-オキサゾロ[3,4-a]ピラジン-3-オンから一般的方法Mに従って化合物285を合成する。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 368.4 [M+H]⁺, R_t=2.52分)。

実施例286: {1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-イル)-メタノン(286)の調製

【0379】

【化147】



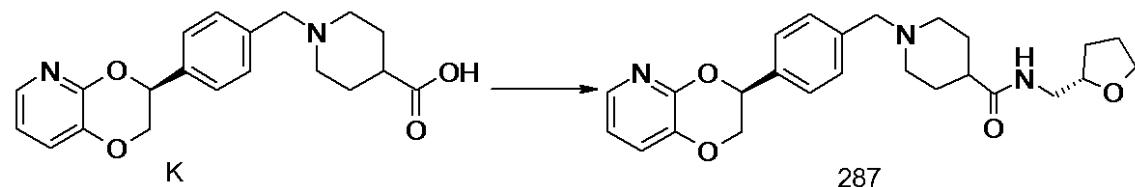
【0380】

実施例255を合成するための用いた手順に従って中間体K及びアゼチジン-3-オールから化合物286を合成する。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 410.4 [M+H]⁺, R_t=0.35分)。

実施例287: 1-[(S)-4-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(テトラヒドロ-フラン-2-イル)メチル]-アミド(287)の調製

【0381】

【化148】



【0382】

実施例255を合成するための用いた手順に従って中間体K及びC-[(S)-1-(テトラヒドロ-フラン-2-イル)]-メチルアミンから化合物287を合成する。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 438.4 [M+H]⁺, R_t=2.56分)。

実施例288: N-[3-[[4-[(3S)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-イル]-3-オキソ-プロピル]アセトアミド(288)の調製

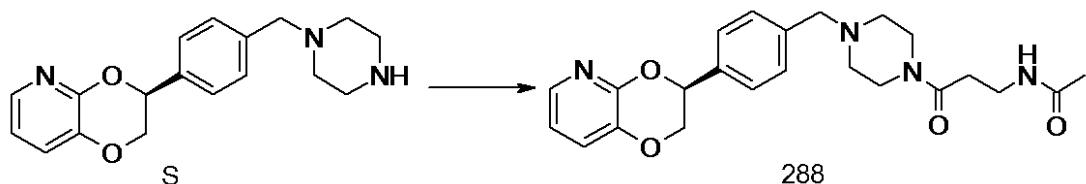
【0383】

10

20

40

【化 1 4 9】



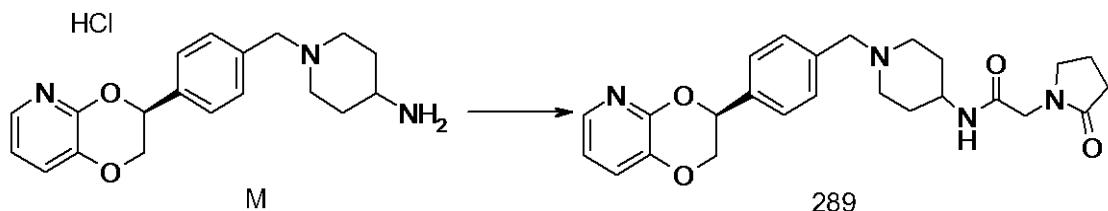
【 0 3 8 4 】

実施例262を合成するために用いた手順に従って中間体S及び3-アセチルアミノ-プロピオン酸から化合物288を合成する。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 425.4 [M+H]⁺, Rt=1.47分)。

実施例289：N-[1-[[4-[(3S)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]フェニル]メチル]-4-ピペリジル]-2-(2-オキソピロリジン-1-イル)アセトアミド(289)の調製

〔 0 3 8 5 〕

【化 1 5 0】



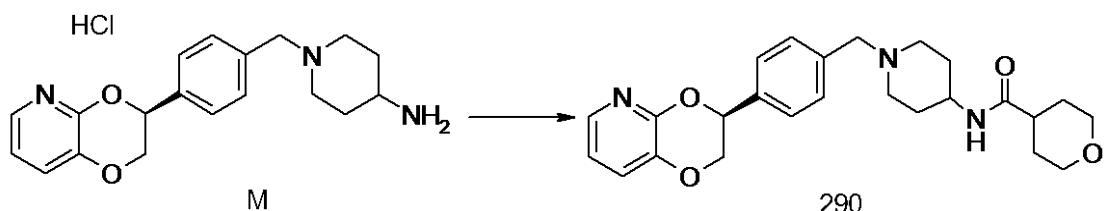
[0 3 8 6]

実施例261を合成するために用いた手順に従って中間体Mと(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-酢酸から化合物289を合成する。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 451.4 [M+H]⁺, R_t=2.51分)。

実施例290：N-[1-[[4-[(3S)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]フェニル]メチル]-4-ペリジル]テトラヒドロピラン-4-カルボキサミド(290)の調製

[0 3 8 7]

【化 1 5 1】



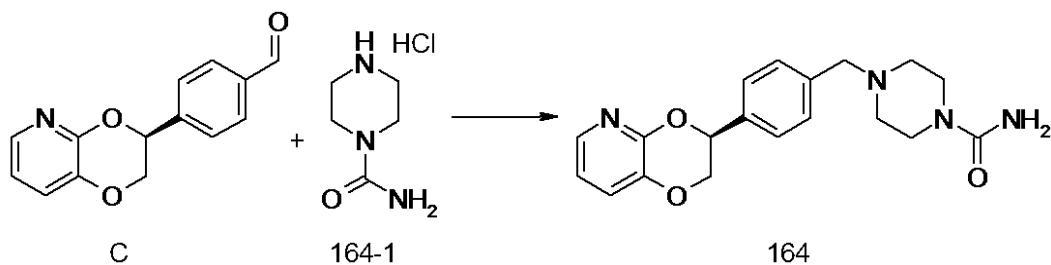
【 0 3 8 8 】

実施例261を合成するために用いた手順に従って中間体M及びテトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸から化合物290を合成する。(LC/MS方法16: ES⁺ m/z 438.4 [M+H]⁺, Rt=1.44分)。

実施例164：4-{4-[(3S)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ベンジル}ピペラジン-1-カルボキサミド(164)の調製

【 0 3 8 9 】

【化 1 5 2】



[0 3 9 0]

中間体C(30.0g, 124mmol)のDCM(500mL)中の溶液に164-1(26.7g, 161mmol)、次にTEA(20.9

mL, 149mmol)を加える。室温で10分間攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(36.0g, 161mmol)を加えて混合物を室温で24時間攪拌する。反応混合物を飽和NaHCO₃(2×300mL)、及びブライン(400mL)で洗浄する。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。固体を2回エチルエーテル中65℃で摩碎する。第2ろ過後、結果として生じる固体をエタノールから再結晶させて表題化合物164を得る。(LC/MS方法11: ES⁺ m/z 355.1 [M+H]⁺, Rt=0.38分)。

【0391】

生物学的特性の評価

アルギニル-アミノメチルクマリン(Arg-AMC)のペプチド結合を開裂する酵素の能力を測定する酵素アッセイにおいてヒトLTA₄ヒドロラーゼと相互作用する能力について本発明の化合物を評価する。LTA₄H酵素(最終1nM)、Arg-AMC基質(最終50 μM)、及び化合物を反応緩衝液(50mMトリス-HCl(pH 7.5)、100mM KCl、0.5%ウシ血清アルブミン)中で室温にて1時間混ぜ合わせる。アミノメチルクマリン生成物の蛍光を測定することによって(励起波長380nm / 発光波長460nm)生成物の形成を評価する。一般に、LTA₄H酵素アッセイにおける化合物の好ましい効力範囲(IC₅₀)は0.1nM～10 μMであり、さらに好ましい効力範囲は0.1nM～0.1 μ Mであり、最も好ましい効力範囲は0.1nM～10nMである。10

【0392】

表9. LTA₄H酵素アッセイのIC₅₀値

実施例	IC ₅₀ (nM)						
1	0.38	61	0.60	121	0.37	181	0.042
2	2.45	62	1.79	122	0.91	182	0.29
3	2.57	63	7.90	123	0.73	183	0.48
4	0.74	64	0.83	124	2.45	184	0.11
5	2.96	65	1.15	125	0.16	185	0.59
6	0.46	66	1.79	126	0.18	186	0.24
7	2.79	67	0.61	127	0.12	187	0.07
8	0.32	68	0.10	128	0.65	188	0.87
9	1.49	69	0.60	129	0.23	189	0.16
10	0.75	70	0.57	130	0.51	190	0.09
11	2.95	71	1.88	131	1.73	191	1.62
12	10.19	72	1.80	132	0.91	192	0.43
13	0.36	73	3.65	133	1.75	193	5.35
14	0.27	74	1.00	134	0.47	194	0.15
15	0.36	75	4.51	135	0.47	195	1.59
16	2.32	76	1.90	136	0.19	196	0.39
17	0.77	77	0.18	137	0.26	197	2.69
18	1.14	78	1.40	138	0.18	198	2.28
19	0.73	79	0.51	139	0.10	199	40.12
20	1.30	80	0.71	140	0.38	200	0.12
21	4.43	81	0.31	141	0.26	201	1.59
22	200.00	82	0.20	142	0.17	202	23.37
23	5.20	83	0.13	143	0.30	203	2.94
24	5.90	84	2.69	144	0.14	204	0.15
25	0.76	85	0.45	145	0.09	205	27.50
26	0.43	86	0.92	146	0.29	206	0.19
27	1.20	87	0.69	147	0.35	207	0.86
28	3.40	88	0.54	148	0.28	208	21.45
29	2.04	89	1.40	149	0.24	209	12.41
30	1.77	90	0.77	150	0.21	210	19.00

10

20

30

31	1.54	91	0.54	151	0.10	211	0.69
32	1.80	92	35.99	152	0.17	212	0.49
33	3.19	93	1.98	153	0.82	213	0.81
34	1.89	94	0.45	154	0.20	214	0.47
35	0.26	95	0.49	155	0.28	215	0.70
36	4.45	96	0.22	156	0.91	216	0.13
37	1.05	97	2.87	157	0.18	217	2.28
38	1.14	98	0.61	158	0.13	218	0.37
39	2.14	99	0.37	159	0.16	219	0.49
40	0.82	100	2.36	160	0.18	220	0.47
41	3.71	101	1.90	161	0.41	221	0.16
42	0.69	102	2.68	162	0.14	222	0.14
43	4.42	103	2.40	163	0.17	223	0.16
44	0.69	104	0.18	164	0.84	224	0.13
45	0.90	105	0.51	165	0.13	225	5.30
46	24.82	106	0.46	166	0.68	226	42.95
47	1.73	107	1.35	167	0.27	227	1.40
48	0.16	108	0.87	168	0.31	228	0.61
49	0.32	109	0.17	169	0.33	229	3.85
50	0.60	110	2.15	170	0.47	230	1.24
51	0.82	111	2.25	171	0.45	231	0.29
52	0.75	112	1.07	172	0.53	232	2.75
53	0.42	113	2.49	173	0.73	233	0.22
54	5.93	114	0.77	174	0.60	234	0.14
55	3.63	115	3.03	175	0.22	235	0.08
56	6.08	116	0.82	176	0.24	236	6.04
57	13.66	117	0.23	177	1.45	237	0.81
58	1.36	118	0.45	178	0.35	238	0.55
59	89.24	119	0.10	179	0.16	239	0.15
60	31.02	120	0.51	180	0.12	240	0.56
241	0.50	242	0.60	243	0.42	244	0.26
245	0.32	246	0.29	247	0.17	248	0.17
249	0.25	250	0.56	251	0.16	252	0.15
253	0.70	254	0.24	255	0.17	256	0.49
257	0.48	258	0.37	259	0.30	260	0.57
261	2.50	262	0.51	263	0.49	264	0.09
265	0.16	266	0.22	267	0.30	268	0.11
269	0.20	270	0.14	271	0.65	272	0.09

10

20

30

40

273	0.16	274	0.15	275	0.70	276	1.20
277	0.30	278	0.26	279	0.34	280	2.40
281	0.17	282	0.17	283	0.36	284	3.90
285	1.00	286	0.35	287	0.19	288	0.88
289	0.40	290	0.20	291	0.19	292	0.16
293	0.24	294	5.80	295	0.79	296	0.32

【 0 3 9 3 】

本発明の化合物をヒト全血(HWB)アッセイでさらに試験して、細胞系内でLTB₄の合成を阻害する本発明の化合物の能力を決定する。化合物をヘパリン処置したヒト全血と混ぜ合わせて37℃で15分間インキュベートする。次にカルシマイシン(最終20 μM、リン酸緩衝食塩水中で調製、pH7.4)を加えて混合物をさらに30分間37℃でインキュベートする。サンプルを5分間低速(1500 × g)で遠心分離して血漿層を除去する。次に抗体に基づいた均一時間分解蛍光法(antibody-based homogenous time-resolved fluorescence method)(CisBio, Bedford, MA)を利用して血漿LTB₄濃度を測定する。一般に、HWBアッセイにおける化合物の好ましい効力範囲(IC₅₀)は10nM～10 μMであり、さらに好ましい効力範囲は10nM～1 μMであり、最も好ましい効力範囲は10nM～100nMである。本発明の代表化合物のHWBアッセイにおける効力を表10に示す。

【 0 3 9 4 】

表10. ヒト全血におけるLTB₄生成阻害のIC₅₀値

10

20

実施例	IC ₅₀ , (nM)						
139	13	175	73	52	145	61	250
142	24	173	73	219	149	118	256
190	26	109	76	183	151	174	268
158	28	138	76	14	155	87	268
137	28	68	81	53	155	9	285
160	28	81	81	64	158	229	290
145	28	200	83	156	159	25	294
126	32	220	91	121	159	85	305
141	33	185	92	178	160	227	307
140	33	237	95	69	165	26	308
83	33	134	95	214	169	116	310
157	35	234	95	18	176	123	312
186	36	204	95	187	177	37	324
168	39	155	95	1	179	67	346
125	39	99	95	98	180	10	352
241	110	242	170	243	99	244	120
245	130	246	91	247	68	248	58
249	58	250	84	251	63	252	42
253	110	254	84	255	76	256	110
257	270	258	210	259	790	260	100
261	260	262	170	263	130	264	17
265	150	266	98	267	73	268	66
269	36	270	35	271	110	272	71
273	110	274	100	275	170	276	240
277	65	278	73	279	93	280	230
281	37	282	61	283	540	284	290
285	200	286	190	287	55	288	150
289	170	290	48	291	56	292	24
293	52	294	1300	295	120	296	90
240	140					164	100

【0395】

使用方法

本発明の化合物は、ロイコトリエンA₄ヒドロラーゼ(LTA₄H)の有効な阻害薬であり、ひ
てはロイコトリエン生成を阻害する。従って、本発明の一実施形態では、本発明の化合物
を用いてロイコトリエン媒介障害を治療する方法が提供される。別の実施形態では、本発
明の化合物を用いて心血管性、炎症性、アレルギー性、肺性及び線維性疾患、腎疾患及び
癌を治療する方法が提供される。

一実施形態では、本発明は、ロイコトリエン媒介障害の治療用薬物の調製のための本発
明の化合物の使用に関する。別の実施形態では、本発明は、心血管性、炎症性、アレルギ
ー性、肺性及び線維性疾患、腎疾患及び癌の治療用薬物の調製のための本発明の化合物の
使用に関する。

一実施形態では、本発明は、ロイコトリエン媒介障害の治療用薬物として使用するため
の本発明の化合物に関する。別の実施形態では、本発明は、心血管性、炎症性、アレルギ

10

20

30

40

50

一性、肺性及び線維性疾患、腎疾患及び癌の治療方法に使用するための本発明の化合物に関する。

【0396】

理論によって拘束されることを望むものではないが、本発明の化合物は、 LTA_4H の活性を阻害することによって、5-LLOによるアラキドン酸の酸化とその後の代謝に起因する LTB_4 の生成を遮断する。このように、 LTA_4H 活性の阻害は、 LTB_4 によって媒介される種々の疾患を予防及び治療するための魅力的な手段である。これらの疾患としては、以下のものが挙げられる：

心血管性疾患、例えばアテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、脳卒中、大動脈瘤、鎌状赤血球クリーゼ、虚血再灌流障害、肺動脈性肺高血圧症及び敗血症；

アレルギー性疾患、例えば喘息、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、アトピー性皮膚炎及びじん麻疹；

線維性疾患、例えば喘息における気道リモデリング、特発性肺線維症、強皮症、石綿肺；肺性症候群、例えば成人呼吸促迫症候群、ウイルス性細気管支炎、閉塞型睡眠時無呼吸、慢性閉塞性肺疾患、囊胞性線維症、及び気管支肺異形成症；

炎症性疾患、例えば関節リウマチ、変形性関節症、痛風、糸球体腎炎、間質性膀胱炎、乾癬、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、移植片拒絶、炎症性及びアレルギー性眼疾患；

癌、例えば固形腫瘍、白血病及びリンパ腫；並びに腎疾患、例えば糸球体腎炎。

上記疾患及び状態の治療では、治療的に有効な用量は、一般的に本発明の化合物の投与当たり約0.01mg～約100mg/kg(体重)；好ましくは投与当たり約0.1mg～約20mg/kg(体重)である。例えば、70kgの人への投与では、投与量範囲は、本発明の化合物の投与当たり約0.7mg～約7000mg、好ましくは投与当たり約7.0mg～約1400mgである。最適な投与レベル及びパターンを決定するためにはある程度のルーチン用量の最適化が必要であろう。活性成分を1日1～6回投与してもよい。

【0397】

一般的の投与及び医薬組成物

医薬品として使用する場合、典型的には本発明の化合物を医薬組成物の形で投与する。該組成物は、医薬品技術で周知の手順を利用して調製可能であり、少なくとも1つの本発明の化合物を含む。本発明の化合物を単独で投与してもよく、或いは本発明の化合物の安定性を高め、ある一定の実施形態では本発明の化合物を含む医薬組成物の投与を容易にし、溶解又は分散の向上、拮抗活性の向上をもたらし、補助治療を可能にする等のアジュバントと併用してもよい。本発明の化合物をそれら単独で使用してよく、或いは本発明の他の活性物質と併用してもよく、必要に応じて他の薬理学的に活性な物質と併用してもよい。一般に、本発明の化合物を治療的又は医薬的に有効な量で投与するが、診断その他の目的では、より少ない量で投与してもよい。

他の薬理学的に活性な物質の非限定例には、併用療法について後述するものがある。

医薬組成物の投与のいずれの容認されている様式を用いても、純粋形又は適切な医薬組成物での本発明の化合物の投与を行なうことができる。従って、投与は、例えば、経口、口腔(例えば、舌下)、経鼻、非経口、局所、経皮、経膣、又は経直腸的に、固体、半固体、凍結乾燥粉末、又は液体剤形、例えば、錠剤、座剤、丸剤、軟弾性及び硬ゼラチンカプセル剤、散剤、溶液、懸濁液、又はエアロゾル等の形態、好ましくは正確な用量の簡単な投与に適した単位剤形であってよい。医薬組成物は一般的に通常の医薬担体又は賦形剤と、活性薬として本発明の化合物とを含み、さらに、他の薬剤、医薬、担体、アジュバント、希釈剤、ビヒクリ、又はその組合せを含んでよい。このような医薬的に許容できる賦形剤、担体、又は添加剤並びに種々の様式又は投与用の医薬組成物の製造方法は当業者には周知である。技術水準は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, A.Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins, 2000; Handbook of Pharmaceutical Additives, Michael & Irene Ash (eds.), Gower, 1995; Handbook of Pharmaceutical Excipients, A.H.Kibbe (ed.), American Pharmaceutical Ass'n, 2000

10

20

30

40

50

; H.C.Ansel and N.G.Popovish, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5th ed., Lea and Febiger, 1990によって証明される。なお、これらの各文献は、技術水準をより良く記述するため、参照によってその内容全体がここに援用される。

【 0 3 9 8 】

併用療法

本発明の化合物を単独で又は少なくとも1つの追加の活性薬と組み合わせて投与することができる。従って、一実施形態では、本発明は、本発明の1つ以上の化合物を少なくとも1つの追加薬と組み合わせて含む医薬組成物に関する。別の実施形態では、本発明は、 LTB_4 によって媒介される疾患の治療方法であって、治療的に有効な量の本発明の1つ以上の化合物を、治療的に有効な量の少なくとも1つの追加薬と組み合わせて投与する工程を含む方法に関する。10

追加活性薬の非限定例としては、スタチン系薬剤(又はHMG-CoAレダクターゼ阻害薬)；コレステロールエステル転送タンパク質(CETP)阻害薬(又は拮抗薬)；フィブロート系薬剤、ナイアシン誘導体、Lp-PLA2-阻害薬(例えば、ダラプラディブ、バレスプラジブ(varespladib))、抗血小板薬及び抗凝固薬が挙げられる。

一実施形態では、追加活性薬がスタチン系薬剤である。別の実施形態では、追加活性薬が、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、及びシンバスタチン

から成る群より選択されるスタチン系薬剤である。

一実施形態では、追加活性薬がCETP阻害薬である。別の実施形態では、追加活性薬が、アナセトラピブ、ダルセトラピブ、エバセトラピブ、TA-8995(Mitsubishi Tanabe Pharma)、ATH-03(Affris)、DRL-17822(Dr. Reddy's)から成る群より選択されるCETP阻害薬である。さらに別の実施形態では、追加活性薬がダルセトラピブ及びアナセトラピブから選択される。

20

当業者が予想するように、特定の医薬製剤で利用される本発明の化合物の形態は、該製剤が有効であるために必要とされる適切な物理的特性(例えば、水溶性)を有するように選択される(例えば、塩)。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/5377	(2006.01) A 6 1 K 31/5377
C 0 7 D	405/10	(2006.01) C 0 7 D 405/10
A 6 1 K	31/453	(2006.01) A 6 1 K 31/453
C 0 7 D	471/10	(2006.01) C 0 7 D 471/10 1 0 1
A 6 1 K	31/438	(2006.01) A 6 1 K 31/438
C 0 7 D	487/08	(2006.01) C 0 7 D 487/08
A 6 1 K	31/407	(2006.01) A 6 1 K 31/407
A 6 1 K	31/541	(2006.01) A 6 1 K 31/541
C 0 7 D	405/14	(2006.01) C 0 7 D 405/14
A 6 1 K	31/496	(2006.01) A 6 1 K 31/496
C 0 7 D	487/04	(2006.01) C 0 7 D 487/04 1 4 5
A 6 1 K	31/4985	(2006.01) A 6 1 K 31/4985
A 6 1 K	31/357	(2006.01) A 6 1 K 31/357
A 6 1 K	31/551	(2006.01) A 6 1 K 31/551
C 0 7 D	413/10	(2006.01) C 0 7 D 413/10
A 6 1 K	31/553	(2006.01) A 6 1 K 31/553
A 6 1 K	31/397	(2006.01) C 0 7 D 471/10 1 0 2
A 6 1 K	31/55	(2006.01) A 6 1 K 31/397
A 6 1 K	31/4433	(2006.01) A 6 1 K 31/55
A 6 1 K	31/454	(2006.01) A 6 1 K 31/4433
A 6 1 K	31/4178	(2006.01) A 6 1 K 31/454
A 6 1 K	31/4725	(2006.01) A 6 1 K 31/4178
A 6 1 K	31/4709	(2006.01) A 6 1 K 31/4725
C 0 7 D	407/12	(2006.01) A 6 1 K 31/4709
C 0 7 D	487/10	(2006.01) C 0 7 D 407/12
C 0 7 D	519/00	(2006.01) C 0 7 D 487/10
C 0 7 D	491/056	(2006.01) C 0 7 D 519/00 3 0 1
A 6 1 K	31/436	(2006.01) C 0 7 D 491/056
A 6 1 K	31/353	(2006.01) A 6 1 K 31/436
C 0 7 D	417/14	(2006.01) A 6 1 K 31/353
A 6 1 K	31/437	(2006.01) C 0 7 D 417/14
A 6 1 K	31/439	(2006.01) A 6 1 K 31/437
A 6 1 K	31/4545	(2006.01) A 6 1 K 31/439
C 0 7 D	405/12	(2006.01) C 0 7 D 519/00 A 6 1 K 31/4545 C 0 7 D 405/12

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100137626

弁理士 田代 玄

(72)発明者 ブルネット スティーヴン リチャード

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジパリー 口
ード 9 0 0 ピー・オー・ボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コー
ポレイション ヴィピー アイピー リーガル内

- (72)発明者 アベイワルデイン アシタ
 アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー イングルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内
- (72)発明者 バークマイケル ジェイ
 アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー イングルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内
- (72)発明者 カパディア スレッシュ アール
 アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー イングルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内
- (72)発明者 カーレイン トマス マーティン ジュニア
 アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー イングルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内
- (72)発明者 ネザートン マシュー ラッセル
 アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー イングルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内
- (72)発明者 ラザヴィー ホセイン
 アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー イングルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内
- (72)発明者 ロドリゲス ソニア
 アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー イングルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内
- (72)発明者 サハ アンジャン
 アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー イングルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内
- (72)発明者 シブレイ ロバート
 アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー イングルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内
- (72)発明者 スミス - キーナン ラナ ルイス
 アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー イングルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内
- (72)発明者 高橋 秀典
 アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー イングルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内
- (72)発明者 タナー マイケル ロバート
 アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー イングルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内
- (72)発明者 ウー ジャン - ピン
 アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー イングルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内

ード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内

(72)発明者 ヤング エリック リチャード ラウシュ

アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー 口
ード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内

(72)発明者 チャン チアン

アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー 口
ード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内

(72)発明者 チャン チン

アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー 口
ード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内

(72)発明者 ジンデル レニー エム

アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー 口
ード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内

審査官 吉森 晃

(56)参考文献 特許第5640162(JP,B2)

特表2015-513552(JP,A)

特開平04-338386(JP,A)

特表2011-516571(JP,A)

米国特許第04918092(US,A)

Exp. Opin. Therapeut. Pat., 2008年, Vol.18, No.12, p.1333-1350

J. Med. Chem., 2010年, Vol.53, No.2, p.573-585

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)