



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0138851
 (43) 공개일자 2014년12월04일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 405/10 (2006.01) *C07D 319/20* (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01) *A61K 31/4025* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7027959
 (22) 출원일자(국제) 2013년03월05일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2014년10월02일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2013/054381
 (87) 국제공개번호 WO 2013/131901
 국제공개일자 2013년09월12일
 (30) 우선권주장
 61/607,149 2012년03월06일 미국(US)
- (71) 출원인
 베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하
 독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
 코르포라테 파텐츠 베링거 잉겔하임 게엠베하
- (72) 발명자
 뷔로크 라르스 안데르스
 독일 55216 잉겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
 (74) 대리인
 장훈

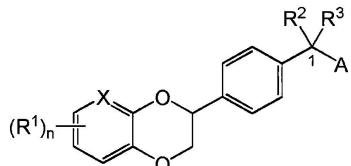
전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 발명의 명칭 류코트리엔 생성 억제를 위해 기타 활성제와 병용된 벤조디옥산

(57) 요 약

본 발명은, 화학식 I의 화합물 및 추가의 활성제를 포함하는 병용물에 관한 것이다:

화학식 I



상기 화학식 I에서,

R^1 내지 R^3 , A, X 및 n은 본원에 정의된 바와 같다.

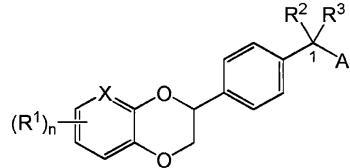
본 발명은, 또한 이들 병용물을 포함하는 약제학적 조성물 및 다양한 질환 및 장애를 치료하기 위한 이들 병용물의 사용 방법에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 및 하나 이상의 추가의 활성제를 포함하는 병용물.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

X는 N 또는 CH이고;

n은 0 내지 3의 정수이고;

R¹은 할로, -OH, -CN, -(C₁-C₆)알킬, -O(C₁-C₆)알킬, 및 -(C₃-C₆)사이클로알킬로부터 선택되고;

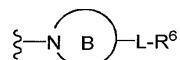
R² 및 R³은 각각 독립적으로 -H 및 -(C₁-C₆)알킬로부터 선택되고; 여기서, R²와 R³은 함께 연결되어 3- 내지 6-원 환을 형성할 수 있고, 상기 3- 내지 6-원 환은, 임의로 1 내지 3개의 혼테로원자를 포함하고, 할로, -OH, (=O), -(C₁-C₆)알킬, -O(C₁-C₆)알킬, -C(O)O-H, -C(O)(C₁-C₆)알킬, 및 -C(O)NH₂로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로부터 추가로 임의로 치환되고;

A는 화학식 -NR⁴R⁵의 그룹이고, 여기서,

R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 -H, -(C₁-C₆)알킬, -(C₃-C₆)사이클로알킬, -(4- 내지 14-원)혼테로사이클로알킬, -(C₆-C₁₀)아릴, 및 -(5- 내지 11-원)혼테로아릴로부터 선택되고; 여기서, 상기 R⁴ 및 R⁵ 그룹의 상기한 -(C₁-C₆)알킬, -(C₃-C₆)사이클로알킬, -(4- 내지 14-원)혼테로사이클로알킬, -(C₆-C₁₀)아릴, 및 -(5- 내지 11-원)혼테로아릴 각각은 1 내지 3개의 R⁶ 그룹으로 임의로 독립적으로 치환되고; 2개의 R⁶ 그룹은, 상기 -(C₁-C₆)알킬의 동일한 탄소원자에 부착되는 경우, 함께 연결되어 3- 내지 6-원 환을 형성할 수 있고, 상기 3- 내지 6-원 환은, 1 내지 3개의 혼테로원자를 임의로 포함하고, 할로, -OH, (=O), -(C₁-C₆)알킬, -O(C₁-C₆)알킬, -C(O)O-H, -C(O)(C₁-C₆)알킬, 및 -C(O)NH₂로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 추가로 임의로 치환되고;

A는 화학식 B의 (4- 내지 14-원)N-혼테로사이클릭 환이고:

화학식 B



상기 환 B는:

(c) 비-방향족 4-8원 모노사이클릭 라디칼; 또는

(d) 브릿징(bridging)된 바이사이클릭 라디칼, 스피로사이클릭 라디칼, 또는 6 내지 11-원의 융합된 바이사이클릭 라디칼(여기서, 상기 브릿징된 바이사이클릭 라디칼, 스피로사이클릭 라디칼, 및 6 내지 11-원의 융합된 바이사이클릭 라디칼 각각은 화학식 I의 화합물의 탄소 원자 1에 부착된 적어도 비방향족 N-혼테로사이클릭 환을 포함하고; 상기 브릿징된 바이사이클릭 라디칼, 스피로사이클릭 라디칼, 및 6 내지 11-원의 융합된 바이사이클릭 라디칼 각각은 방향족 환을 임의로 포함할 수 있다)이고;

상기 환 B는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 추가의 환 혼테로원자를 추가로 포함할 수 있고;

상기 환 B는 할로, -OH, (=O), -C(O)O-H, -C(O)O-(C₁-C₆)알킬, 및 -(C₁-C₆)알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 추가로 임의로 치환될 수 있고;

L은 부재하거나, -(C₁-C₆)알킬렌-으로부터 선택된 링커(linker)이고;

각각의 R⁶은 할로, -OR⁷, -CF₃, -CN, -(C₁-C₆)알킬, -O(C₁-C₆)알킬, -C(O)R⁷, -C(O)₂R⁷, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)₂, -NHC(O)R⁷, -NHC(O)N(R⁷)₂, -S(O)R⁷, -NH-S(O)₂R⁷, -(C₃-C₆)사이클로알킬, -(4- 내지 14-원)헵테로사이클로알킬, -(C₆-C₁₀)아릴, 및 -(5- 내지 11-원)헵테로아릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서, 상기 R⁶ 그룹의 상기 -(C₁-C₆)알킬, -O(C₁-C₆)알킬, -(C₃-C₆)사이클로알킬, -(4- 내지 14-원)헵테로사이클로알킬, -(C₆-C₁₀)아릴, 및 -(5- 내지 11-원)헵테로아릴 각각은, 가능한 경우, 할로, -OH, -CF₃, -CN, (=O), -(C₁-C₆)알킬, -C(O)O-H, -C(O)O-(C₁-C₆)알킬, -NH₂, -NH(C₁-C₆)알킬, -N((C₁-C₆)알킬)₂, -S(O)₂(C₁-C₆)알킬, -(C₃-C₆)사이클로알킬, -(4- 내지 14-원)헵테로사이클로알킬, -(C₆-C₁₀)아릴, 및 -(5- 내지 11-원)헵테로아릴로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고;

각각의 R⁷은 -H, -(C₁-C₆)알킬, -(C₁-C₆)알킬-OH, -(C₁-C₆)알킬-O-(C₁-C₆)알킬, -O(C₁-C₆)알킬, -(C₃-C₆)사이클로알킬, -(C₃-C₆)사이클로알킬-OH, -(4- 내지 14-원)헵테로사이클로알킬, -(C₆-C₁₀)아릴, 및 -(5- 내지 11-원)헵테로아릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서, 상기 R⁷ 그룹 각각은, 가능한 경우, -OH, -NH(C₁-C₆)알킬, -NHC(O)(C₁-C₆)알킬, -C(O)NH₂, -S(O)₂(C₁-C₆)알킬, 및 -(4- 내지 14-원)헵테로사이클로알킬로부터 선택된 그룹으로 임의로 치환되고; 상기 -(4- 내지 14-원)헵테로사이클로알킬 그룹은, 가능한 경우, (=O) 그룹으로 임의로 치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 병용물:

1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]파롤리딘,

4-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]모르폴린,

1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-4,4-디메틸파페리딘,

8-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-2,8-디아자스페로[4.5]데칸-1-온,

1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-4-플루오로파페리딘,

(1s,4s)-7-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄,

4-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]티오모르풀린 1,1-디옥사이드,

1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-N,N-디메틸파페리딘-4-카복스아미드,

(3S)-1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]파롤리딘-3-올,

1-({1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]파페리딘-3-일}메틸)파롤리딘-2-온,

1-{4-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]파페라진-1-일}에타논,

2-{[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]아미노}-1-(파롤리딘-1-일)에타논,

N-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-N-메틸-1-(메틸설포닐)파페리딘-4-아민,

1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}(메틸)아미노]파페리딘-1-일}에타논,

3-[4-(파롤리딘-1-일메틸)페닐]-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘,

7-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-5,6,7,8-테트라하이드로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파라진,

3-{4-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]페닐}-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘,
 3-[4-(모르폴린-4-일메틸)페닐]-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘,
 (3R)-1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페리딘-3-카복실산,
 (3S)-1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페리딘-3-카복실산,
 1-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페리딘-4-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올,
 2-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페리딘-4-일)-1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-
 2-올,
 N-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-2-메틸프로판-2-아민,
 (2R)-N-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]부탄-2-아민,
 1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-N-메틸피페리딘-4-카복스아미드,
 4-{1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]피페리딘-4-일}부탄산,
 {1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]피페리딘-4-일}메탄올,
 2-{1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]피페리딘-4-일}프로판-2-올,
 3-{1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]피페리딘-4-일}프로판-1-올,
 1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-4-메틸-1,4-디아제판,
 1-{4-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-1,4-디아제판-1-일}에타논,
 4-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-1,4-옥사제판,
 N-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-2-메톡시-N-메틸에탄아민,
 (3R)-1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]피롤리딘-3-올,
 8-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-1,3,8-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온,
 1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-3-메톡시아제티딘,
 {1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]피페리딘-4-일}(모르폴린-4-일)메타논,
 2-{1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]피페리딘-4-일}-N,N-디메틸아세트아미드,
 1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-4-(메틸설포닐)피페리딘,
 1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]아제판,
 N-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]사이클로펜탄아민,
 N-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-N-메틸-2-(피리딘-2-일)에탄아민,
 1-사이클로프로필-N-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]메탄아민,
 1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-4-페닐피페리딘-4-올,
 N-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-N-에틸에탄아민,
 1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]아제티딘-3-카보니트릴,
 1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-3-메톡시피롤리딘,
 N-{1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]피페리딘-4-일}메탄설폰아미드,
 N-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-2-메틸-1-(피롤리딘-1-일)프로판-2-아민,
 1-({1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]피페리딘-4-일}메틸)피롤리딘-2-온,
 1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-N,N-디메틸피페리딘-4-카복스아미드,

1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-N-(2-하이드록시에틸)페페리딘-4-카복스아미드,
 1-{1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]페페리딘-4-일}우레아,
 1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)페닐]-N-(페리딘-3-일메틸)메탄아민,
 1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)페닐]-N-[(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]메탄아민,
 2-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-4-카복실산,
 (1R,3S)-3-{(4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}아미노)사이클로펜탄카복실산,
 3-{(4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}아미노)-4,4-디메틸펜탄산,
 1-{(4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}아미노)사이클로펜탄카복실산,
 N-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-N-메틸글리신,
 1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}페롤리딘-3-카복실산,
 트랜스-4-{(4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}아미노)사이클로헥산카복실산,
 시스-4-{(4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}아미노)사이클로헥산카복실산,
 1-[(3R)-3-{(4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}아미노)페롤리딘-1-일]에타논,
 1-[(3S)-3-{(4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}아미노)페롤리딘-1-일]에타논,
 트랜스-4-{(4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}아미노)사이클로헥산카복스아미드,
 N-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-N-메틸사이클로헥산아민,
 1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-2-메틸페페리딘,
 (1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}페페리딘-3-일)메탄올,
 2-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}페페리딘-4-일)에탄올,
 N-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}프로판-2-아민,
 N-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}프로판-2-아민,
 N-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-N-메틸에탄아민,
 1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]페닐}-N,N-디메틸메탄아민,
 트랜스-4-{(4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}아미노)사이클로헥산올,
 1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-2-메틸페롤리딘,
 1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}페페리딘-3-올,
 N-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-N,N',N'-트리메틸에탄-1,2-디아민,
 2-(사이클로헥실{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}아미노)에탄올,
 N-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-N,2-디메틸프로판-2-아민,
 N-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}페롤리딘-3-일)아세트아미드,
 N-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}페롤리딘-3-일)-N-메틸아세트아미드,
 (1R,2R,4S)-N-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-아민,
 (4aR,8aS)-1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}데카하이드로퀴놀린,
 (1S,2R)-2-{(4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}아미노)사이클로헥산카복스아미드,
 [(1S,2R)-2-{(4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}아미노)사이클로헥실]메탄올,

(3R)-1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피롤리딘-3-올,
 [(1R,2R)-2-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}아미노]사이클로헥실]메탄올,
 (1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페리딘-4-일)메탄올,
 (3S)-1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피롤리딘-3-올,
 1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}이미다졸리딘-4-온,
 1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민,
 1'-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-1,4'-비피페리딘-2-온,
 N-(사이클로프로필메틸)-N-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}사이클로헥산아민,
 1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-N-(2-하이드록시에틸)피페리딘-4-카복스아미드,
 (1R,2R)-2-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}아미노]사이클로헥산올,
 1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-4-메톡시피페리딘,
 1-[(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페리딘-4-일)메틸]피롤리딘-2-온,
 트랜스-N-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-4-메틸사이클로헥산아민,
 (1S,2R)-2-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}아미노]사이클로펜탄올,
 (1S,2S)-2-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}아미노]사이클로펜탄올,
 N-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}테트라하이드로-2H-피란-3-아민,
 N-사이클로헥실-N-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-N',N'-디메틸에탄-1,2-디아민,
 (1S,2S)-2-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}(메틸)아미노]사이클로헥산올,
 (1R,2S)-2-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}(메틸)아미노]사이클로헥산올,
 4-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-3-메틸모르폴린,
 5-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}아미노)-1-메틸피페리딘-2-온,
 N-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-N-에틸사이클로펜탄아민,
 N-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-N,1-디메틸피페리딘-4-아민,
 4-[(4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질)아미노]메틸]페놀,
 2-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-올,
 1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]피페리딘-3-카복실산,
 1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]피페리딘-3-카복스아미드,
 (3S)-1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-3-플루오로피롤리딘,
 9-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-2,9-디아자스피로[5.5]운데칸-1-온,
 7-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-1,7-디아자스피로[4.4]노난-2-온,
 1-(7-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-1,7-디아자스피로[4.4]논-1-일)에타논,
 7-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-1,7-디아자스피로[4.4]노난-1-카복스아미드,
 9-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-2-메틸-2,9-디아자스피로[5.5]운데칸-1-온,
 8-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-2-메틸-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온,
 7-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-1-(메틸설포닐)-1,7-디아자스피로[4.4]노난,
 2-(7-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-1,7-디아자스피로[4.4]논-1-일)아세트아미드,

(7-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}-1,7-디아자스피로[4.4]논-1-일)아세토니트릴,
 8-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일] 벤질}-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온,
 (3S)-3-[4-(페롤리딘-1-일메틸)페닐]-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘,
 7-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일] 벤질}-1,7-디아자스피로[4.4]노난-2-온,
 1-(7-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}-1,7-디아자스피로[4.4]논-1-일)-2-메톡시에타논,
 8-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일] 벤질}-2-메틸-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온,
 9-[(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-2-메틸-2,9-디아자-스피로[5.5]운데칸-1-온,
 1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}-1,4-디아제판-5-온,
 1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일] 벤질}-1,4-디아제판-5-온,
 N-[2-({4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일] 벤질}아미노)에틸]아세트아미드,
 3-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}페페리딘-4-일)프로판산,
 N-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일] 벤질}사이클로펜탄아민,
 1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일] 벤질}페페리딘-3-카복스아미드,
 (3S)-3-{4-[(4-메틸페페리딘-1-일)메틸]페닐}-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘,
 N-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일] 벤질}-N-메틸-2-(페리딘-2-일)에탄아민,
 (3S)-3-[4-(아제판-1-일메틸)페닐]-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘,
 N-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일] 벤질}-N-메틸에탄아민,
 N-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일] 벤질}-N-메틸사이클로펜탄아민,
 (3S)-3-{4-[(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메틸]페닐}-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘,
 (3R)-1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일] 벤질}페롤리딘-3-올,
 (3S)-3-{4-[(1s,4s)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-7-일메틸]페닐}-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘,
 (1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일] 벤질}페페리딘-4-일)메탄올,
 (3S)-1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일] 벤질}페롤리딘-3-올,
 1-(4-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일] 벤질}-1,4-디아제판-1-일)에타논,
 3-(1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일] 벤질}페페리딘-4-일)프로판-1-올,
 (3S)-3-[4-(1,4-옥사제판-4-일메틸)페닐]-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘,
 4-(1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일] 벤질}페페리딘-4-일)부탄산,
 1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일] 벤질}-N-메틸페페리딘-4-카복스아미드,
 1-[4-({4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일] 벤질}아미노)페페리딘-1-일]에타논,
 1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일] 벤질}-N-(2-하이드록시에틸)페페리딘-4-카복스아미드,
 (3S)-3-{4-[(4-플루오로페페리딘-1-일)메틸]페닐}-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘,
 (3S)-3-[4-(5,6-디하이드로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페라진-7(8H)-일메틸)페닐]-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘,

N-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일] 벤질}-2-메틸-1-(파롤리딘-1-일)프로판-2-아민,
 (3S)-3-{4-[(3-메톡시파페리딘-1-일)메틸]페닐}-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘,
 1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일] 벤질}파페리딘-4-카보니트릴,
 N-(1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일] 벤질}파페리딘-4-일)아세트아미드,
 (3S)-3-{4-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]페닐}-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘,
 (1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일] 벤질}파페리딘-4-일)(모르폴린-4-일)메타논,
 1-[(1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일] 벤질}파페리딘-3-일)메틸]파롤리딘-2-온,
 4-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일] 벤질}파페라진-1-카복스아미드,
 8-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일] 벤질}-1,3,8-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온,
 (3S)-3-{4-[(3-메톡시아제티딘-1-일)메틸]페닐}-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘,
 N-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일] 벤질}-1-(메틸설포닐)파페리딘-4-아민,
 (3S)-3-{4-[(3-메톡시파롤리딘-1-일)메틸]페닐}-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘,
 N-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일] 벤질}-N-메틸-1-(메틸설포닐)파페리딘-4-아민,
 (3S)-3-{4-[(4-(2-메톡시에톡시)파페리딘-1-일)메틸]페닐}-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘,
 2-(1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일] 벤질}파페리딘-4-일)-N,N-디메틸아세트아미드,
 (3S)-3-{4-[(4-(메틸설포닐)파페리딘-1-일)메틸]페닐}-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘,
 N-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일] 벤질}사이클로부탄아민,
 N-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}-1-(메틸설포닐)파페리딘-4-아민,
 1-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}파페리딘-4-일)우레아,
 N-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}파페리딘-4-일)메탄설폰아미드,
 1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}파페리딘-4-카보니트릴,
 N-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}파페리딘-4-일)아세트아미드,
 1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}-N-메틸파페리딘-4-카복스아미드,
 (1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}파페리딘-4-일)(모르폴린-4-일)메타논,
 4-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}파페리딘-4-일)부탄산,
 [(3R)-1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}파페리딘-3-일]아세트산,
 [(3S)-1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}파페리딘-3-일]아세트산,
 [(3R)-1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}파롤리딘-3-일]아세트산,
 1-(4-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일] 벤질}파페라진-1-일)에타논,
 1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일] 벤질}파페리딘-4-올,
 1-(1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일] 벤질}파페리딘-4-일)우레아,
 (3S)-3-{4-[(4-(메틸설포닐)파페라진-1-일)메틸]페닐}-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘,
 1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일] 벤질}파페리딘-4-카복실산,
 N-(1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일] 벤질}파페리딘-4-일)메탄설폰아미드,
 (1S,3R)-3-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}아미노)사이클로펜탄카복실산,
 1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}파페리딘-4-올,

1-{4-[(2R)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}피페리딘-4-올,

8-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온,

8-{4-[(2R)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온,

1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}피롤리딘,

1-{4-[(2R)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}피롤리딘,

4-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}모르풀린,

4-{4-[(2R)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}모르풀린,

1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}피페리딘-4-카복실산,

1-{4-[(2R)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}피페리딘-4-카복실산,

4-[4-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일) 벤질]모르풀린,

1-[4-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일) 벤질]피롤리딘,

(3S)-3-[4-(모르풀린-4-일메틸)페닐]-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘,

(3R)-3-[4-(모르풀린-4-일메틸)페닐]-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘,

1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일] 벤질}피페리딘-4-카복스아미드,

1-{4-[(3R)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일] 벤질}피페리딘-4-카복스아미드,

1-[4-(2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일) 벤질]피롤리딘-2-온,

3-[4-(2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일) 벤질]-1,3-옥사졸리딘-2-온,

1-[4-(2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일) 페닐]메탄아민,

1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}-4-메틸피페리딘-4-카복실산,

(3R,4R)-1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}-3-메틸피페리딘-4-카복실산,

1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}-4-플루오로피페리딘-4-카복실산,

(3R)-1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}피롤리딘-3-카복실산,

(3S)-1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}피롤리딘-3-카복실산,

1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}-4-(1H-테트라졸-5-일)피페리딘,

1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}피페리딘-4-아민,

N-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}피페리딘-4-일)-2-하이드록시아세트아미드,

N-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}피페리딘-4-일)-2-메톡시아세트아미드,

N-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}피페리딘-4-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드,

N-(1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일] 벤질}피페리딘-4-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드,

N-(1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일] 벤질}피페리딘-4-일)-2-하이드록시아세트아미드,

N-(1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일] 벤질}피페리딘-4-일)-1-하이드록시사이클로프로판카복스아미드,

1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}-4-(1,1-디옥시도-1,2-티아졸리딘-2-일)피페리딘,

1-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 페닐}에틸)피롤리딘,

4-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]페닐}에틸)모르풀린,
 1-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]페닐}에틸)피페리딘-4-카복실산,
 1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}-4-메틸피페리딘-4-카복실산,
 2-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페리딘-4-일)-2-메틸프로판산,
 2-(1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}피페리딘-4-일)-2-메틸프로판산,
 4-[(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페리딘-4-일)메틸]벤조산,
 2-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-카복실산,
 4-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페리딘-4-일)벤조산,
 4-[(1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}피페리딘-4-일)메틸]벤조산,
 4-(1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}피페리딘-4-일)벤조산,
 4-{[{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}(에틸)아미노]메틸}벤조산,
 4-[(부틸{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}아미노)메틸]벤조산,
 3-{[{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}(에틸)아미노]메틸}벤조산,
 3-[(4-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페라진-1-일)메틸]벤조산,
 7-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-5,6,7,8-테트라하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-3-카복실산 에틸 에스테르,
 7-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-5,6,7,8-테트라하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-3-카복실산 아미드,
 7-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-5,6,7,8-테트라하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-3-카복실산 메틸아미드,
 7-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-5,6,7,8-테트라하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-2-카복실산 아미드,
 6-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-1,2,3a,6-테트라아자-아줄렌-3-카복실산 아미드,
 6-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-1,2,3a,6-테트라아자-아줄렌-3-카복실산 메틸아미드,
 [(1a,5a,6a)-3-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-3-아자-바이사이클로[3.1.0]헥산]-6-카복실산((S)-2-하이드록시-프로필)-아미드,
 [(1a,5a,6a)-3-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-3-아자-바이사이클로[3.1.0]헥산]-6-카복실산((S)-2-하이드록시-1-메틸-에틸)-아미드,
 7-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-1,2,3a,6-테트라아자-아줄렌-3-카복실산 아미드,
 N-{(1a,5a,6a)-3-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-3-아자-바이사이클로[3.1.1.0]헥스-6-일}-아세트아미드,
 [(1a,5a,6a)-3-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-3-아자-바이사이클로[3.1.1.0]헥스-6-카복실산(2-하이드록시-2-메틸-프로필)]-아미드,
 N-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-피페리딘-4-일}-2-메톡시-아세트아미드

드,

1-{4-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페페라진-1-일 }-2-하이드록시-에타논,

4-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-아제티딘-3-일}-벤조산,

1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페페리딘-4-카복실산(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-아미드,

1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-2,5-디아자-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일}-2-메탄설포닐-에타논,

1-{4-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-[1,4]디아제판-1-일 }-2-메톡시-에타논,

5-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-4,5,6,7-테트라하이드로-티아졸로[5,4-c]페리딘-2-일아민,

{(endo)-8-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일}-우레아,

2-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페페리딘-4-일 }-N-메톡시-아세트아미드,

(R)-N-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페페리딘-4-일 }-2-메틸아미노-프로피온아미드,

N-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페페리딘-4-일 메틸 }-2-하이드록시-2-메틸-프로피온아미드,

N-{(1a,5a,6a)-3-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-3-아자-바이사이클로[3.1.0]헥스-6-일메틸}-메탄설포나미드,

1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-2,5-디아자-바이사이클로[2.2.2]옥트-2-일}-에타논,

4-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페페리딘-4-일 }-사이클로헥산카복실산,

1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-아제판-4-카복실산,

[(1a,5a,6a)-3-[(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-3-아자-바이사이클로[3.1.0]헥산]-6-카복실산,

(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-2,5-디아자-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 아미드,

1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-4-페닐-페페리딘-4-올,

1-{5-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-헥사하이드로-페롤로[3,4-c]페롤-2-일 }-에타논,

1-{8-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-3,8-디아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일}-에타논,

5-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-헥사하이드로-페롤로[3,4-c]페롤-2-카복실산 아미드,

{(exo)-8-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일}-우레아,

2-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페페리딘-4-일옥시 }-아세트아미드,

(S)-3-[4-(1,1-디옥소-1람다6-[1,4]티아제판-4-일메틸)-페닐]-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘,

1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-4-메틸-페페리딘-4-올,

1-((1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-2,5-디아자-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일)-2-하이드록시-에타논,

N-{(endo)-8-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일}-아세트아미드,

N-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페페리딘-4-일메틸}-아세트아미드,

[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-{(1,1-디옥소-테트라하이드로-1람다-6-티오펜-3-일)-메틸}-아민,

1-((1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-2,5-디아자-바이사이클로[2.2.2]옥트-2-일)-2-하이드록시-에타논,

{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노-[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-스페로-[3H-인돌-3,4'-페페리딘]-1(2H)-우레아},

{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페페리딘-4-일메틸}-우레아,

{4-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페페라진-1-일}-아세토니트릴,

(R)-7-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-헥사하이드로-옥사졸로[3,4-a]페라진-3-온,

{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페페리딘-4-일}-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-메타논,

1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페페리딘-4-카복실산 [(S)-1-(테트라하이드로-푸란-2-일)메틸]-아미드,

N-[3-[4-[(4-[(3S)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일]페닐]메틸]페페라진-1-일]-3-옥소-프로필]아세트아미드,

N-[1-[[4-[(3S)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일]페닐]메틸]-4-페페리딜]-2-(2-옥소페롤리딘-1-일)아세트아미드,

N-[1-[[4-[(3S)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일]페닐]메틸]-4-페페리딜]테트라하이드로페란-4-카복스아미드,

3-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페페리딘-4-일}-[1,3]옥사지난-2-온,

1-((1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-2,5-디아자-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일)-에타논,

(S)-3-{4-[(4-(페리딘-3-일옥시)-페페리딘-1-일메틸)-페닐]-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘},

1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-4-페닐-페페리딘-4-카복실산,

(S)-3-[4-(1-옥소-1람다-4-티오모르폴린-4-일메틸)-페닐]-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘, 및

(S)-7-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-헥사하이드로-옥사졸로[3,4-a]페라진-3-온,

및 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 추가의 활성제가 스타틴, HMG-CoA 리덕타제 억제제, 콜레스테롤 에스테르 전달 단백질(CETP) 억제제 또는 길항제, 페브레이트, 니아신 유도체, Lp-PLA2-억제제, 항혈소판제 및 항응고제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 병용물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 추가의 활성제가 스타틴인, 병용물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 스타틴이 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 피타바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 및 심바스타틴으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 바람직하게는, 상기 스타틴이 심바스타틴인, 병용물.

청구항 6

제3항에 있어서, 상기 추가의 활성제가 콜레스테롤 에스테르 전달 단백질 (CETP) 억제제 또는 길항제인, 병용물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 CETP 억제제가 아나세트라펩, 달세트라펩, 에바세트라펩, TA-8995(Mitsubishi Tanabe Pharma), ATH-03(Affris), DRL-17822(Dr. Reddy's)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 병용물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 CETP 억제제가 아나세트라펩 및 달세트라펩으로 이루어진 그룹으로부터 추가로 선택되는, 병용물.

청구항 9

제1항 또는 제2항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 추가의 활성제가 PCSK9 억제제인, 병용물.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 PCSK9 억제제가 알리로쿠맙인, 병용물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 죽상동맥경화증, 심근경색, 뇌졸중, 대동맥류, 겹상 적혈구 빈혈, 허혈-재관류 손상, 폐동맥 고혈압 및 패혈증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 심혈관 질환의 치료 방법에 사용하기 위한 병용물.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 죽상동맥경화증의 치료 방법에 사용하기 위한 병용물.

청구항 13

죽상동맥경화증, 심근경색, 뇌졸중, 대동맥류, 겹상 적혈구 빈혈, 허혈-재관류 손상, 폐동맥 고혈압 및 패혈증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 심혈관 질환의 치료를 위한 약물의 제조를 위한 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 병용물의 용도.

청구항 14

죽상동맥경화증의 치료를 위한 약물의 제조를 위한 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 병용물의 용도.

청구항 15

제13항 또는 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물 및 상기 추가의 활성제를 개별적으로, 순차적으로, 또는 동시에 투여하는, 용도.

청구항 16

제13항 또는 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물 및 상기 추가의 활성제가 개별적인 용량 형들에 존재하는, 용도.

청구항 17

제13항 또는 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물 및 상기 추가의 활성체가 동일한 용량형에 존재하는, 용도.

청구항 18

제13항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 경구로 투여되는, 용도.

청구항 19

제13항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물 및 상기 추가의 활성체가 경구로 투여되는, 용도.

청구항 20

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 병용물을 심혈관 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 심혈관 질환의 치료 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 심혈관 질환이 죽상동맥경화증, 심근경색, 뇌졸중, 대동맥류, 겸상 적혈구 빈혈, 허혈-재판류 손상, 폐동맥 고혈압 및 패혈증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 22

제20항 또는 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 심혈관 질환이 죽상동맥경화증인, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 병용물 및 임의로 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은, 류코트리엔 A₄ 가수분해효소(LTA₄H)의 억제제로서 유용하고, 이에 따라, 천식, 알레르기, 및 죽상동맥경화증, 심근경색 및 뇌졸중을 포함하는 심혈관 질환을 포함하는 류코트리엔의 활성을 통해 매개되고 지속되는 여러가지 질환 및 장애의 치료에 유용한 벤조디옥산을 사용하는 병용 요법에 관한 것이다. 본 발명은, 또한 이를 병용물을 포함하는 약제학적 조성물 및 여러가지 질환 및 장애의 치료에서 이들 병용물의 사용 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 류코트리엔(LT)은, 호중구, 비만세포, 호산구, 호염구, 단핵구 및 대식세포를 포함하는 수개 세포 타입에 의해 생성되는 산화된 지질이다. LT의 세포내 합성에서 첫번째 관련 단계는 아라키돈산의 5-리폭시게나제(5-LLO)에 의한 류코트리엔 A₄(LTA₄)로의 산화를 포함하고, 프로세스는 5-리폭시게나제-활성화 단백질(FLAP)을 요구한다. 류코트리엔 A₄ 가수분해효소(LTA₄H)는 LTA₄의 가수분해를 촉매하여 류코트리엔 B₄(LTB₄)를 생성한다. LTB₄ 수용체(BLT1, BLT2)의 진입(engagement)을 통해, LTB₄는 다수의 전-염증성 반응을 자극한다(백혈구 주화성, 사이토킨 방출 등). 류코트리엔 경로는 염증이 병리학의 주요한 요소인 질환에 연관되고; 이들은 암, 천식, 죽상동맥경화증, 대장염, 사구체신염 및 통증을 포함한다[평가를 위한 참조: M. Peters-Golden and W.R. Henderson, Jr., M.D., N. Engl. J. Med., 2007, 357, 1841-1854].

발명의 내용

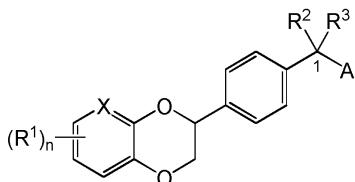
[0003] 발명의 간단한 요지

[0004] 본 발명은, 벤조디옥산 및 하나 이상의 추가의 활성 물질 성분 또는 제제를 포함하는 신규한 병용물에 관한 것

이다. 본 발명의 벤조디옥산은 류코트리엔 A₄ 가수분해효소(LTA₄H)의 억제제로서 유용하고, 이에 따라, 알레르기, 폐, 섬유증, 염증 및 심혈관 질환 및 암을 포함하는 류코트리엔의 활성을 통해 매개되거나 지속되는 여러가지 질환 및 장애의 치료에 유용하다.

[0005] 하나의 양태에서, 본 발명은, 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 추가의 활성제(예: 약제학적 활성제)의 병용물에 관한 것이다:

[0006] 화학식 I



[0007]

[0008] 상기 화학식 I에서,

[0009] X는 N 또는 CH이고;

[0010] n은 0 내지 3의 정수이고;

[0011] R¹은 할로, -OH, -CN, -(C₁-C₆)알킬, -O(C₁-C₆)알킬, 및 -(C₃-C₆)사이클로알킬로부터 선택되고;

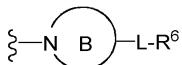
[0012] R² 및 R³은 각각 독립적으로 -H 및 -(C₁-C₆)알킬로부터 선택되고; 여기서, R²와 R³은 함께 연결되어 3- 내지 6-원 환을 형성할 수 있고, 상기 3- 내지 6-원 환은, 1 내지 3개의 혼테로원자를 임의로 포함하고, 할로, -OH, (=O), -(C₁-C₆)알킬, -O(C₁-C₆)알킬, -C(O)O-H, -C(O)(C₁-C₆)알킬, 및 -C(O)NH₂로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 추가로 임의로 치환되고;

[0013] A는 화학식 -NR⁴R⁵의 그룹이고,

[0014] R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 -H, -(C₁-C₆)알킬, -(C₃-C₆)사이클로알킬, -(4- 내지 14-원)혼테로사이클로알킬, -(C₆-C₁₀)아릴, 및 -(5- 내지 11-원)혼테로아릴로부터 선택되고; 여기서, 상기 R⁴ 및 R⁵ 그룹의 상기한 -(C₁-C₆)알킬, -(C₃-C₆)사이클로알킬, -(4- 내지 14-원)혼테로사이클로알킬, -(C₆-C₁₀)아릴, 및 -(5- 내지 11-원)혼테로아릴 각각은 1 내지 3개의 R⁶ 그룹으로 임의로 독립적으로 치환되고; 여기서, 2개의 R⁶ 그룹은, 상기 -(C₁-C₆)알킬의 동일한 탄소원자에 부착되는 경우, 함께 연결되어 3- 내지 6-원 환을 형성할 수 있고, 상기 3- 내지 6-원 환은, 1 내지 3개의 혼테로원자를 임의로 포함되고, 할로, -OH, (=O), -(C₁-C₆)알킬, -O(C₁-C₆)알킬, -C(O)O-H, -C(O)(C₁-C₆)알킬, 및 -C(O)NH₂로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 추가로 임의로 치환되고;

[0015] A는 화학식 B의 (4- 내지 14-원)N-혼테로사이클릭 환이고:

[0016] 화학식 B



[0017]

[0018] 상기 환 B는:

[0019] (a) 비-방향족 4-8원 모노사이클릭 라디칼; 또는

[0020] (b) 브릿징(br idging)된 바이사이클릭 라디칼, 스피로사이클릭 라디칼, 또는 6 내지 11-원의 융합된 바이사이클릭 라디칼(여기서, 상기 브릿징된 바이사이클릭 라디칼, 스피로사이클릭 라디칼, 및 6 내지 11-원의 융합된 바이사이클릭 라디칼 각각은 화학식 I의 화합물의 탄소 원자 1에 부착된 적어도 비방향족 N-혼테로사이클릭 환을 포함하고; 상기 브릿징된 바이사이클릭 라디칼, 스피로사이클릭 라디칼, 및 6 내지 11-원의 융합된 바이사이클릭 라디칼 각각은 화학식 I의 화합물의 탄소 원자 1에 부착된 적어도 비방향족 N-혼테로사이클릭 환을 포함하고);

릭 라디칼 각각은 방향족 환을 임의로 포함할 수 있다)이고;

[0021] 상기 환 B는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 추가의 환 헤테로원자를 추가로 포함할 수 있고;

[0022] 상기 환 B는 할로, -OH, (=O), -C(O)O-H, -C(O)O-(C₁-C₆)알킬, 및 -(C₁-C₆)알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 추가로 임의로 치환될 수 있고;

[0023] L은 부재하거나, -(C₁-C₆)알킬렌-으로부터 선택된 링커(linker)이고;

[0024] 각각의 R⁶은 할로, -OR⁷, -CF₃, -CN, -(C₁-C₆)알킬, -O(C₁-C₆)알킬, -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)사이클로알킬, -(4- 내지 14-원)헤테로사이클로알킬, -(C₆-C₁₀)아릴, 및 -(5- 내지 11-원)헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서, 상기 R⁶ 그룹의 상기 -(C₁-C₆)알킬, -O(C₁-C₆)알킬, -(C₃-C₆)사이클로알킬, -(4- 내지 14-원)헤테로사이클로알킬, -(C₆-C₁₀)아릴, 및 -(5- 내지 11-원)헤테로아릴 각각은, 가능한 경우, 할로, -OH, -CF₃, -CN, (=O), -(C₁-C₆)알킬, -C(O)O-H, -C(O)O-(C₁-C₆)알킬, -NH₂, -NH(C₁-C₆)알킬, -N((C₁-C₆)알킬)₂, -S(O)₂(C₁-C₆)알킬, -(C₃-C₆)사이클로알킬, -(4- 내지 14-원)헤테로사이클로알킬, -(C₆-C₁₀)아릴, 및 -(5- 내지 11-원)헤테로아릴로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고;

[0025] 각각의 R⁷은 -H, -(C₁-C₆)알킬, -(C₁-C₆)알킬-OH, -(C₁-C₆)알킬-O-(C₁-C₆)알킬, -O(C₁-C₆)알킬, -(C₃-C₆)사이클로알킬, -(C₃-C₆)사이클로알킬-OH, -(4- 내지 14-원)헤테로사이클로알킬, -(C₆-C₁₀)아릴, 및 -(5- 내지 11-원)헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서, 상기 R⁷ 그룹 각각은, 가능한 경우, -OH, -NH(C₁-C₆)알킬, -NHC(O)(C₁-C₆)알킬, -C(O)NH₂, -S(O)₂(C₁-C₆)알킬, 및 -(4- 내지 14-원)헤테로사이클로알킬로부터 선택된 그룹으로 임의로 치환되고; 상기 -(4- 내지 14-원)헤테로사이클로알킬 그룹은, 가능한 경우, (=O) 그룹으로 임의로 치환된다.

[0026] 본 발명은, 또한 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 및 하나 이상의 추가의 활성체의 병용물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0027] 본 발명은, 또한 추가로 여러가지 질환 및 장애의 치료를 위해 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 및 추가의 활성체의 병용물의 사용 방법, 이들 화합물의 제조 방법 및 이들 제조에 유용한 중간체에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0028] 도 1은 토끼의 하행 대동맥에서 심바스타틴과 병용된 화합물 200이 또한 심바스타틴 처리 단독과 비교하여 플라크 면적을 감소시킴을 나타낸다(대조군에 대해 *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001).

도 1에서, 값 "p"는 유의 수준이고, 이는 데이터가 우연이 아니라 치료에 관련될 가능성의 척도이다. 예를 들면, 0.01의 p 값은 비교된 데이터가 우연히 상이하고 치료 때문이 아닐 가능성이 1%라는 것을 의미한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029] 본 발명의 상세한 기술

[0030] 정의:

[0031] DCE = 디클로로에탄

[0032] DCM = 디클로로메탄

[0033] DEA = 디에틸아민

[0034] DIBAL-H = 디이소부틸알루미늄 하이드라이드

[0035] DIPEA = 디이소프로필에틸아민

- [0036] DMA = 디메틸아세트아미드
- [0037] DMAP = 4-디메틸아미노파리딘
- [0038] DME = 디메틸 에테르
- [0039] DMF = 디메틸포름아미드
- [0040] DMSO = 디메틸설폴사이드
- [0041] Et₂O = 에틸에테르
- [0042] EtOAc = 에틸 아세테이트
- [0043] EtOH = 에탄올
- [0044] HATU = O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 혼사플루오로포스페이트
- [0045] IPA = 이소프로필 알콜
- [0046] KHMDS = 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드
- [0047] MeCN = 아세토니트릴
- [0048] MeOH = 메탄올
- [0049] TBTU = 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트
- [0050] TEA = 트리에틸아민
- [0051] TFA = 트리플루오로아세트산
- [0052] THF = 테트라하이드로푸란
- [0053] TMSCF₃ = (트리플루오로메틸)트리메틸실란
- [0054] 용어 "화학식 I의 화합물" 및 "본 발명의 화합물"은 달리 지시하지 않는 한 동일한 의미를 갖는 것으로 이해하여야 한다.
- [0055] 이의 가장 광범위한 양태("본 발명의 제1 양태")에서, 본 발명은, 상기한 화학식 I의 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 이의 염, 및 추가의 활성체를 포함하는 병용물("본 발명의 병용물")에 관한 것이다.
- [0056] 또다른 양태("본 발명의 제2 양태")에서, 본 발명은, 그룹 A가 화학식 -NR⁴R⁵의 그룹인, 본 발명의 제1 양태에서 기재한 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 병용물에 관한 것이다.
- [0057] 또다른 양태("본 발명의 제3 양태")에서, 본 발명은, 그룹 A가 화학식 B의 (4- 내지 14-원)N-헵테로사이클릭 환인, 본 발명의 제1 양태에서 기재한 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 병용물에 관한 것이다:
- [0058] 화학식 B
- [0059]
- [0060] 또다른 양태에서, 본 발명은, R⁴가 -H 또는 -(C₁-C₆)알킬이고, R⁵가 -(C₁-C₆)알킬이고; 여기서, 상기 R⁴ 및 R⁵ 그룹의 각각의 -(C₁-C₆)알킬은, 존재하는 경우, 1 내지 3개의 R⁶ 그룹으로 임의로 독립적으로 치환되는, 본 발명의 제2 양태에 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 병용물에 관한 것이다.
- [0061] 또다른 양태에서, 본 발명은, R⁴가 -H 또는 -(C₁-C₆)알킬이고, R⁵가 -(C₁-C₆)알킬이고; 여기서, 상기 R⁵ 그룹의 상기 -(C₁-C₆)알킬은 -(C₃-C₆)사이클로알킬, -(4- 내지 14-원)헵테로사이클로알킬, -(C₆-C₁₀)아릴, 또는 -(5- 내지 11-원)헵테로아릴에 의해 치환되고; 상기 -(C₃-C₆)사이클로알킬, -(4- 내지 14-원)헵테로사이클로알킬, -(C₆-

C_{10})아릴, 및 -(5- 내지 11-원)헵테로아릴 각각은 $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CF_3$, 및 $-C(O)OR^8$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되는, 바로 앞 양태에 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 병용물에 관한 것이다.

[0062] 또다른 양태에서, 본 발명은, R^4 가 $-H$ 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이고, R^5 는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이고; 여기서, 상기 R^5 그룹의 상기 $-(C_1-C_6)$ 알킬은 (C_1-C_6) 알킬, $-O(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-S(O)_2R^8$, 및 $-NHC(O)R^8$ 로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹에 의해 독립적으로 치환되는, 본 발명의 제2 양태에 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 병용물에 관한 것이다.

[0063] 또다른 양태에서, 본 발명은, R^4 및 R^5 가 각각 독립적으로 $-H$ 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬로부터 선택되는, 본 발명의 제2 양태에 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 병용물에 관한 것이다.

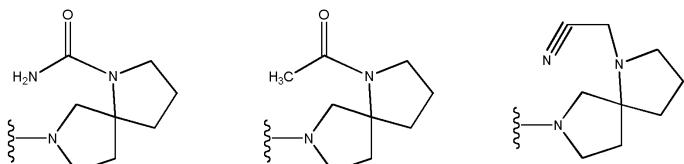
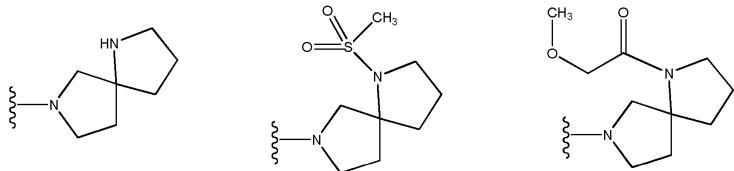
[0064] 또다른 양태에서, 본 발명은, R^4 가 $-H$ 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이고, R^5 가 $-(C_3-C_6)$ 사이클로알킬, $-(4-$ 내지 14-원)헵테로사이클로알킬, $-(C_6-C_{10})$ 아릴, 및 $-(5-$ 내지 11-원)헵테로아릴이고; 여기서, 상기 R^5 의 상기한 $-(C_3-C_6)$ 사이클로알킬, $-(4-$ 내지 14-원)헵테로사이클로알킬, $-(C_6-C_{10})$ 아릴, 및 $-(5-$ 내지 11-원)헵테로아릴 그룹 각각은 $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-O(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-S(O)_2R^8$, 및 $NHC(O)R^8$ 로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹에 의해 임의로 독립적으로 치환되는, 본 발명의 제2 양태에 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 병용물에 관한 것이다.

[0065] 또다른 양태에서, 본 발명은, 상기 환 B가 4- 내지 8-원 모노사이클릭 라디칼인, 본 발명의 제3 양태에 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 병용물에 관한 것이다.

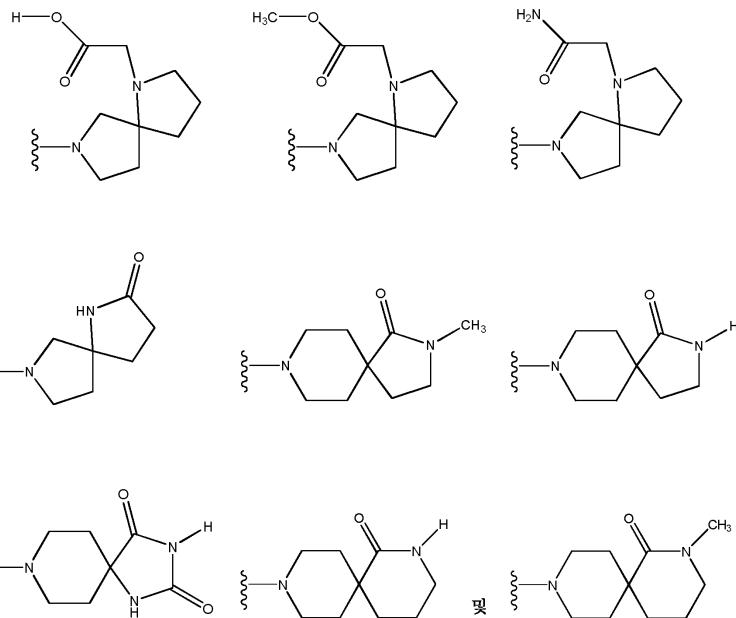
[0066] 또다른 양태에서, 본 발명은, 상기 4-8원 모노사이클릭 라디칼이 아제티딘, 테트라하이드로페롤, 피페리딘, 헥사메틸렌이민, 1,2-디아제티딘, 피라졸리딘, 이미다졸리딘, 피페라진, 헥사하이드로디아제핀, 이속사졸리딘, 옥사졸리딘, 테트라하이드로-2H-1,3-옥사진, 모르폴린, 및 헥사하이드로-1,4-옥사제핀으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 여기서, 상기 모노사이클릭 환은 할로, $-OH$, $(=O)$, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_6)$ 알킬, 및 $-(C_1-C_6)$ 알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 추가로 임의로 치환될 수 있는, 바로 앞 양태에 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 병용물에 관한 것이다.

[0067] 또다른 양태에서, 본 발명은, 상기 환 B가 스피로사이클릭 헵테로사이클릭 라디칼이고, 여기서, 상기 스피로사이클릭 헵테로사이클릭 라디칼은 방향족 환을 임의로 포함하는, 본 발명의 제3 양태에 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 병용물에 관한 것이다.

[0068] 또다른 양태에서, 본 발명은, 상기 스피로사이클릭 헵테로사이클릭 라디칼이 다음으로부터 선택되는, 바로 앞 양태에 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 병용물에 관한 것이다:



[0069]

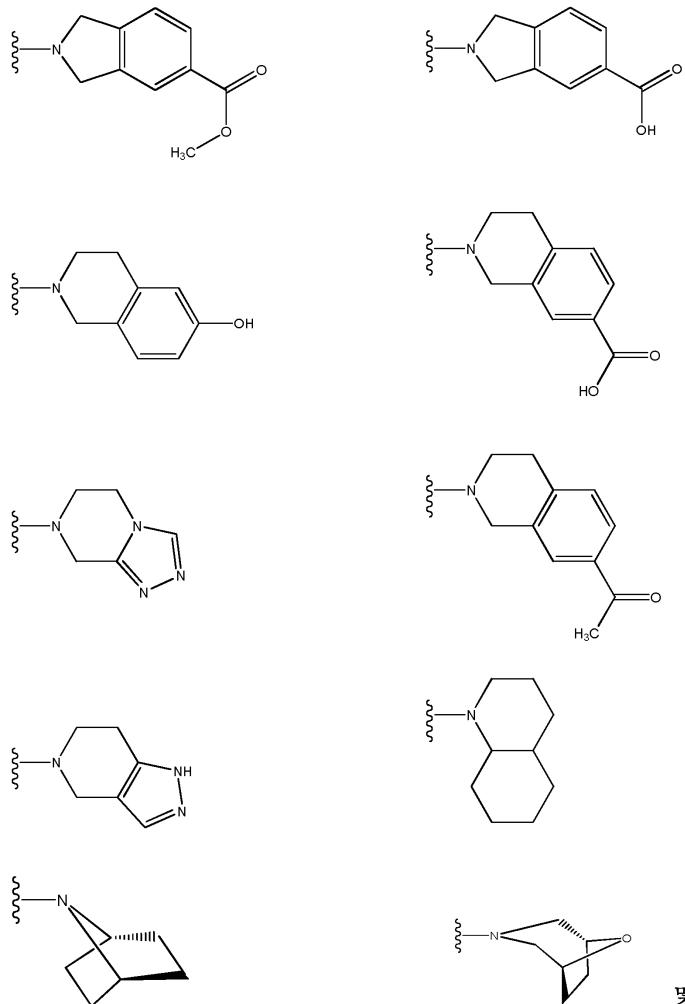


[0070]

[0071] 또 다른 양태에서, 본 발명은, 상기 환 B가 브릿징된 바이사이클릭 라디칼 또는 6 내지 11-원의 융합된 바이사이클릭 라디칼이고, 여기서, 상기 브릿징된 바이사이클릭 라디칼 및 6 내지 11-원의 융합된 바이사이클릭 라디칼 각각은 방향족 환을 임의로 포함할 수 있는, 본 발명의 제3 양태에 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 병용물에 관한 것이다.

[0072]

[0072] 또 다른 양태에서, 본 발명은, 상기 6 내지 11-원의 융합된 바이사이클릭 라디칼 또는 브릿징된 바이사이클릭 라디칼이 다음으로부터 선택되는, 바로 앞 양태에 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 병용물에 관한 것이다:

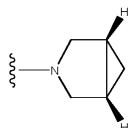


[0073]



및

[0074]



[0075] 또 다른 양태에서, 본 발명은, L이 $-CH_2-$ 인, 본 발명의 제3 양태에 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 병용물에 관한 것이다.

[0076]

[0076] 또 다른 양태에서, 본 발명은, L이 부재하는, 본 발명의 제3 양태에 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 병용물에 관한 것이다.

[0077]

[0077] 또 다른 양태에서, 본 발명은,

[0078]

[0078] 상기 4-8-원 헤테로사이클릭 환 B가 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페라지닐 및 아제파닐로부터 선택되고; 여기서, 상기한 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페라지닐 및 아제파닐 환 각각은 할로, $-OH$, $(=O)$, $-C(O)O-H$, $C(O)O-(C_1-C_6)$ 알킬, 및 $-(C_1-C_6)$ 알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고;

[0079]

L이 부재하거나, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌-으로부터 선택된 링커이고;

[0080]

[0080] R^6 이 할로, $-OR^7$, $-CF_3$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-O(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)R^7$, $-C(O)_2R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)_2$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)N(R^7)_2$, $-S(O)_2R^7$, $-NH-S(O)_2R^7$, $-(C_3-C_6)$ 사이클로알킬, $-(4-$ 내지 $14-$ 원)헤테로사이클로알킬, $-(C_6-C_{10})$ 아릴, 및 $-(5-$ 내지 $11-$ 원)헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서, 상기 R^6 그룹의 상기 $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-O(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_6)$ 사이클로알킬, $-(4-$ 내지 $14-$ 원)헤테로사이클로알킬, $-(C_6-C_{10})$ 아릴, 및 $-(5-$ 내지 $11-$ 원)헤테

로아릴 각각은, 가능한 경우, 할로, -OH, -CF₃, -CN, (=O), -(C₁-C₆)알킬, -C(O)O-H, -C(O)O-(C₁-C₆)알킬, -NH₂, -NH(C₁-C₆)알킬, -N((C₁-C₆)알킬)₂, -S(O)₂(C₁-C₆)알킬, -(C₃-C₆)사이클로알킬, -(4- 내지 14-원)헵테로사이클로알킬, -(C₆-C₁₀)아릴, 및 -(5- 내지 11-원)헵테로아릴로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되는,

[0081] 본 발명의 제3 양태에 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 병용물에 관한 것이다.

[0082] 또다른 양태에서, 본 발명은, -L-R⁶이 함께 -C(O)-OH, -C(O)-NH₂ 및 -C(O)-(C₁-C₆)알킬을 나타내고, 여기서, 상기 -C(O)-(C₁-C₆)알킬 그룹은 -N(H)(C₁-C₆)알킬, -N(H)C(O)(C₁-C₆)알킬, -C(O)NH₂, -S(O)₂(C₁-C₆)알킬, 및 -(4- 내지 14-원)헵테로사이클로알킬로부터 선택되는 그룹으로 치환되는, 상기 가장 광범위한 양태에서 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 병용물에 관한 것이다.

[0083] 또다른 양태에서, 본 발명은, -L-R⁶이 함께 -C(O)-N(H)-(C₁-C₆)알킬을 나타내고, 여기서, 상기 -C(O)-N(H)-(C₁-C₆)알킬 그룹은 -OH 및 -O-(C₁-C₆)알킬로부터 선택되는 그룹으로 치환되는, 상기 가장 광범위한 양태에서 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 병용물에 관한 것이다.

[0084] 또다른 양태에서, 본 발명은, -L-R⁶이 함께 -N(H)-C(O)-NH₂ 및 -N(H)-C(O)-(C₁-C₆)알킬을 나타내고, 여기서, 상기 -N(H)-C(O)-(C₁-C₆)알킬 그룹은 -NH₂, -N(H)(C₁-C₆)알킬, -N(H)C(O)(C₁-C₆)알킬, -C(O)NH₂, -S(O)₂(C₁-C₆)알킬, 및 -(4- 내지 14-원)헵테로사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 그룹으로 치환되는, 상기 가장 광범위한 양태에서 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 병용물에 관한 것이다.

[0085] 또다른 양태에서, 본 발명은, -L-R⁶이 함께 -O-(C₁-C₆)알킬을 나타내고, 여기서, 상기 -O-(C₁-C₆)알킬은 -NH₂, -N(H)(C₁-C₆)알킬, -N(H)C(O)(C₁-C₆)알킬, -C(O)NH₂, -S(O)₂(C₁-C₆)알킬, 및 -(4- 내지 14-원)헵테로사이클로알킬로부터 선택되는 그룹으로 치환되는, 상기 가장 광범위한 양태에서 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 병용물에 관한 것이다.

[0086] 또다른 양태에서, 본 발명은, n이 0인, 상기 양태들 중 어느 것에 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 병용물에 관한 것이다.

[0087] 또다른 양태에서, 본 발명은, R² 및 R²'가 각각 -H인, 상기 가장 광범위한 양태에서 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 병용물에 관한 것이다.

[0088] 또다른 양태에서, 본 발명은, n이 0이고; R² 및 R²'가 각각 -H인, 바로 앞 양태에 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 병용물에 관한 것이다.

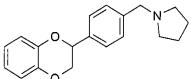
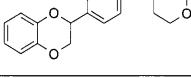
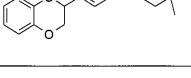
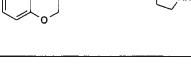
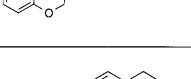
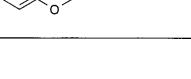
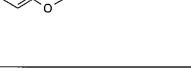
[0089] 또다른 양태에서, 본 발명은, X가 N인, 상기 양태들 중 어느 것에 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 병용물에 관한 것이다.

[0090] 또다른 양태에서, 본 발명은, X가 CH인, 바로 앞 양태를 제외한 상기 양태들 중 어느 것에 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 병용물에 관한 것이다.

[0091] 또다른 양태에서, 본 발명은, n이 0이고; R² 및 R²'가 각각 -H이고; X가 CH인, 상기 가장 광범위한 양태에서 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 병용물에 관한 것이다.

[0092] 하기 화합물은 본 발명의 병용물에 사용될 수 있는 대표적인 화학식 I의 화합물이다.

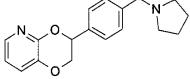
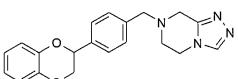
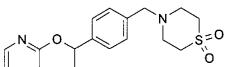
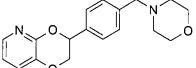
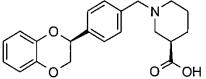
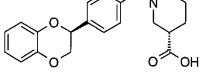
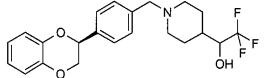
표 1

화합물 번호	구조	명칭
1		1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]피롤리딘
2		4-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]모르폴린
3		1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-4,4-디메틸피페리딘
4		8-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-2,8-디아자스파로[4.5]데칸-1-온
5		1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-4-플루오로피페리딘
6		(1s,4s)-7-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄
7		4-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]티오모르풀린 1,1-디옥사이드

[0093]

8		1-{4-[{(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-N,N-디메틸피페리딘-4-카복스아미드
9		(3S)-1-{4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질}피롤리딘-3-올
10		1-{(1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]피페리딘-3-일}메틸)피롤리딘-2-온
11		1-{4-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]피페라진-1-일}에타논
12		2-{[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]아미노}-1-(피롤리딘-1-일)에타논
13		N-{4-[{(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-N-메틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-아민
14		1-{4-[{4-[{(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}(메틸)아미노]피페리딘-1-일}에타논

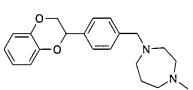
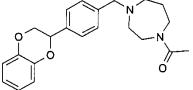
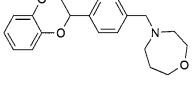
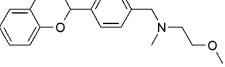
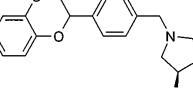
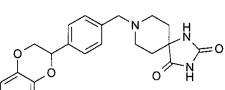
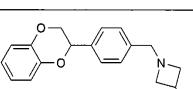
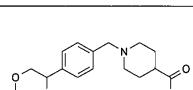
[0094]

15		3-[4-(피롤리딘-1-일메틸)페닐]-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘
16		7-[4-(2,3-디하이드로-1H-벤조디옥신-2-일)벤질]-5,6,7,8-테트라하이드로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파라진
17		3-{4-[(1,1-디옥시도티오모르풀린-4-일)메틸]페닐}-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘
18		3-[4-(모르풀린-4-일메틸)페닐]-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘
19		(3R)-1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페리딘-3-카복실산
20		(3S)-1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페리딘-3-카복실산
21		1-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페리딘-4-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올

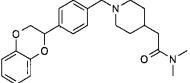
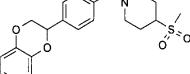
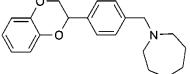
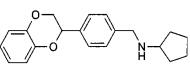
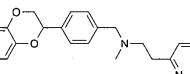
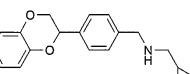
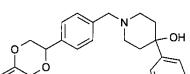
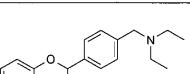
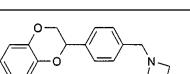
[0095]

22		2-(1-{4-[{(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페리딘-4-일)-1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-올
23		N-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-2-메틸프로판-2-아민
24		(2R)-N-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]부탄-2-아민
25		1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-N-메틸피페리딘-4-카복스아미드
26		4-{1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]피페리딘-4-일}부탄산
27		{1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]피페리딘-4-일}메탄올
28		2-{1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]피페리딘-4-일}프로판-2-올
29		3-{1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]피페리딘-4-일}프로판-1-올

[0096]

30		1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-4-메틸-1,4-디아제판
31		1-{4-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-1,4-디아제판-1-일}에타논
32		4-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-1,4-옥사제판
33		N-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-2-메톡시-N-메틸에탄아민
34		(3R)-1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]피롤리딘-3-올
35		8-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-1,3,8-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온
36		1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-3-메톡시아제티딘
37		{1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]피페리딘-4-일}(모르풀린-4-일)메타논

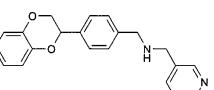
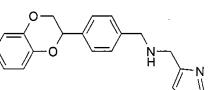
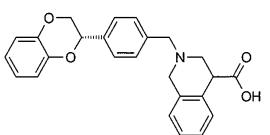
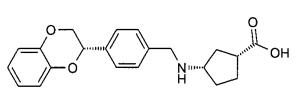
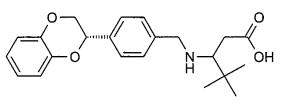
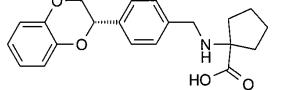
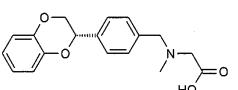
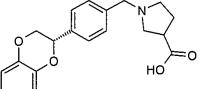
[0097]

38		2-{1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]피페리딘-4-일}-N,N-디메틸아세트아미드
39		1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-4-(메틸설포닐)피페리딘
40		1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]아제판
41		N-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]사이클로펜탄아민
42		N-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-N-메틸-2-(피리딘-2-일)에탄아민
43		1-사이클로프로필-N-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]메탄아민
44		1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-4-페닐피페리딘-4-올
45		N-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-N-에틸에탄아민
46		1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]아제티딘-3-카보니트릴

[0098]

47		1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-3-메톡시피롤리딘
48		N-[1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]피페리딘-4-일]메탄설푼아미드
49		N-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-2-메틸-1-(피롤리딘-1-일)프로판-2-아민
50		1-{[1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]피페리딘-4-일]메틸}피롤리딘-2-온
51		1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-N,N-디메틸피페리딘-4-카복스아미드
52		1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-N-(2-하이드록시에틸)피페리딘-4-카복스아미드
53		1-{[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]피페리딘-4-일}우레아

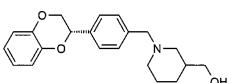
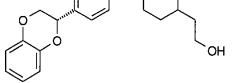
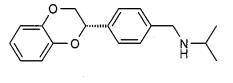
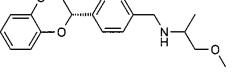
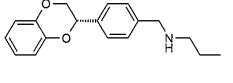
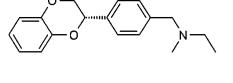
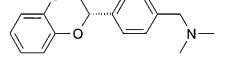
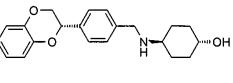
[0099]

54		1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)페닐]-N-(피리딘-3-일메틸)메탄아민
55		1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)페닐]-N-[(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]메탄아민
56		2-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-4-카복실산
57		(1R,3S)-3-((4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}아미노)사이클로펜тан 카복실산
58		3-((4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}아미노)-4,4-디메틸펜тан산
59		1-((4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}아미노)사이클로펜тан 카복실산
60		N-((4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질)-N-메틸글리신
61		1-((4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질)피롤리딘-3-카복실산

[0100]

62		트랜스-4-{4-[2S)-2,3- 디하이드로-1,4-벤조디옥신-2- 일]벤질}아미노사이클로헥산 카복실산
63		시스-4-{4-[2S)-2,3- 디하이드로-1,4-벤조디옥신-2- 일]벤질}아미노사이클로헥산 카복실산
64		1-[3R)-3-{4-[2S)-2,3- 디하이드로-1,4-벤조디옥신-2- 일]벤질}아미노피롤리딘-1- 일]에타논
65		1-[3S)-3-{4-[2S)-2,3- 디하이드로-1,4-벤조디옥신-2- 일]벤질}아미노피롤리딘-1- 일]에타논
66		트랜스-4-{4-[2S)-2,3- 디하이드로-1,4-벤조디옥신-2- 일]벤질}아미노사이클로헥산 카복스아미드
67		N-{4-[2S)-2,3-디하이드로-1,4- 벤조디옥신-2-일]벤질}-N- 메틸사이클로헥산아민
68		1-{4-[2S)-2,3-디하이드로-1,4- 벤조디옥신-2-일]벤질}-2- 메틸피페리딘

[0101]

69		(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페리딘-3-일)메탄올
70		2-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페리딘-4-일)에탄올
71		N-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}프로판-2-아민
72		N-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-1-메톡시프로판-2-아민
73		N-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}프로판-1-아민
74		N-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-N-메틸에탄아민
75		1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]페닐}-N,N-디메틸메탄아민
76		트랜스-4-((4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질)아미노)사이클로헥산올

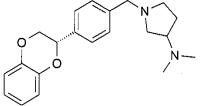
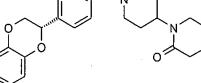
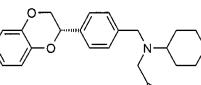
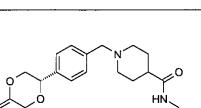
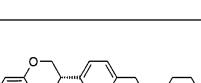
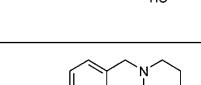
[0102]

77		1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-2-메틸피롤리딘
78		1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페리딘-3-올
79		N-4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질-N,N',N'-트리메틸에탄-1,2-디아민
80		2-(사이클로헥실{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}아미노)에탄올
81		N-4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질-N,2-디메틸프로판-2-아민
82		N-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피롤리딘-3-일)아세트아미드
83		N-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피롤리딘-3-일)-N-메틸아세트아미드
84		(1R,2R,4S)-N-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-아민

[0103]

85		(4aR,8aS)-1-{4-[(2S)-2,3- 디하이드로-1,4-벤조디옥신-2- 일]벤질}데카하이드로퀴놀린
86		(1S,2R)-2-({4-[(2S)-2,3- 디하이드로-1,4-벤조디옥신-2- 일]벤질}아미노)사이클로헥산 카복스아미드
87		[(1S,2R)-2-({4-[(2S)-2,3- 디하이드로-1,4-벤조디옥신-2- 일]벤질}아미노)사이클로헥실] 메탄올
88		(3R)-1-{4-[(2S)-2,3- 디하이드로-1,4-벤조디옥신-2- 일]벤질}피롤리딘-3-올
89		[(1R,2R)-2-({4-[(2S)-2,3- 디하이드로-1,4-벤조디옥신-2- 일]벤질}아미노)사이클로헥실] 메탄올
90		(1-{4-[(2S)-2,3- 디하이드로-1,4-벤조디옥신-2- 일]벤질}피페리딘-4-일)메탄올
91		(3S)-1-{4-[(2S)-2,3- 디하이드로-1,4-벤조디옥신-2- 일]벤질}피롤리딘-3-올
92		1-{4-[(2S)-2,3- 디하이드로-1,4-벤조디옥신-2- 일]벤질}이미다졸리딘-4-온

[0104]

93		1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민
94		1'-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-1,4'-비피페리딘-2-온
95		N-(사이클로프로필메틸)-N-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}사이클로헥산아민
96		1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-N-(2-하이드록시에틸)피페리딘-4-카복스아미드
97		(1R,2R)-2-({4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}아미노)사이클로헥산올
98		1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-4-메톡시피페리딘
99		1-[(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페리딘-4-일)메틸]피롤리딘-2-온

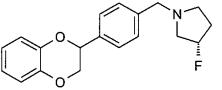
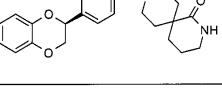
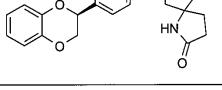
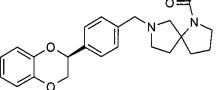
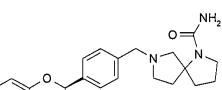
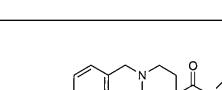
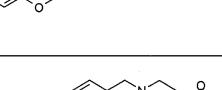
[0105]

100		트랜스-N-{4-[2S]-2,3- 디하이드로-1,4-벤조디옥신-2- 일]벤질}-4- 메틸사이클로헥산아민
101		(1S,2R)-2-((4-[2S]-2,3- 디하이드로-1,4-벤조디옥신-2- 일]벤질}아미노)사이클로펜탄 올
102		(1S,2S)-2-((4-[2S]-2,3- 디하이드로-1,4-벤조디옥신-2- 일]벤질}아미노)사이클로펜тан 올
103		N-{4-[2S]-2,3- 디하이드로-1,4- 벤조디옥신-2- 일]벤질}테트라하이드로-2H- 피란-3-아민
104		N-사이클로헥실-N-{4-[2S]-2,3- 디하이드로-1,4-벤조디옥신-2- 일]벤질}-N',N'-디메틸에탄-1,2- 디아민
105		(1S,2S)-2-((4-[2S]-2,3- 디하이드로-1,4-벤조디옥신-2- 일]벤질}(메틸)아미노]사이클로 헥산올
106		(1R,2S)-2-((4-[2S]-2,3- 디하이드로-1,4-벤조디옥신-2- 일]벤질}(메틸)아미노]사이클로 헥산올

[0106]

107		4-{4-[{(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-3-메틸모르풀린
108		5-{(4-[{(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}아미노)-1-메틸피페리딘-2-온}
109		N-{4-[{(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-N-에틸사이클로펜탄아민
110		N-{4-[{(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-N,1-디메틸피페리딘-4-아민
111		4-[{(4-[{(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}아미노)메틸]페놀
112		2-{4-[{(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-올
113		1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]피페리딘-3-카복실산
114		1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]피페리딘-3-카복스아미드

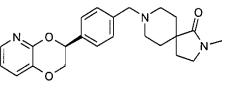
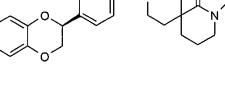
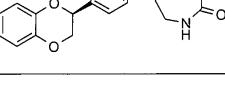
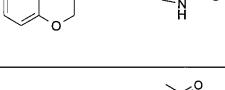
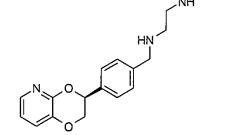
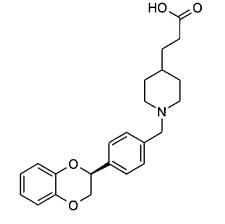
[0107]

115		(3S)-1-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]-3-플루오로피롤리딘
116		9-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-2,9-디아자스피로[5.5]운데칸-1-온
117		7-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-1,7-디아자스피로[4.4]노난-2-온
118		1-(7-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-1,7-디아자스피로[4.4]노난-1-일)에타논
119		7-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-1,7-디아자스피로[4.4]노난-1-카복스아미드
120		9-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-2-메틸-2,9-디아자스피로[5.5]운데칸-1-온
121		8-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-2-메틸-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온
122		7-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-1-(메틸설포닐)-1,7-디아자스피로[4.4]노난

[0108]

123		2-(7-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-1,7-디아자스피로[4.4]논-1-일)아세트아미드
124		(7-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-1,7-디아자스피로[4.4]논-1-일)아세토니트릴
125		8-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온
126		(3S)-3-[4-(피롤리딘-1-일메틸)페닐]-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘
127		7-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}-1,7-디아자스피로[4.4]노난-2-온
128		1-(7-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-1,7-디아자스피로[4.4]논-1-일)-2-메톡시에탄논

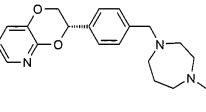
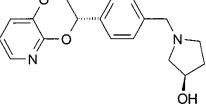
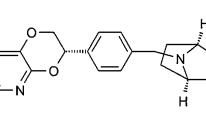
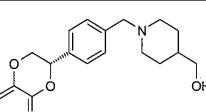
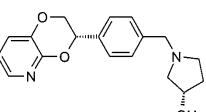
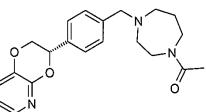
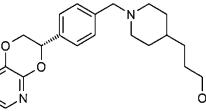
[0109]

129		8-{4-[{(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}-2-메틸-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온
130		9-[(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-2-메틸-2,9-디아자-스피로[5.5]운데칸-1-온
131		1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-1,4-디아제판-5-온
132		1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}-1,4-디아제판-5-온
133		N-[2-({4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}아미노)에틸]아세트아미드
134		3-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페리딘-4-일)프로판산
135		N-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}사이클로펜탄아민

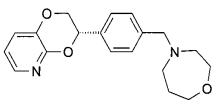
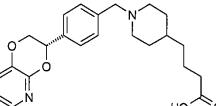
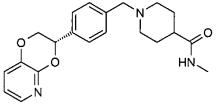
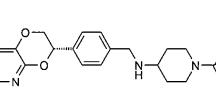
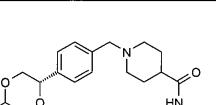
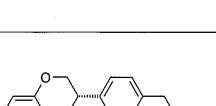
[0110]

136		1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일]벤질}피페리딘-3-카복스아미드
137		(3S)-3-{4-[(4-메틸피페리딘-1-일)페닐]-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘
138		N-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일]벤질}-N-메틸-2-(파리딘-2-일)에탄아민
139		(3S)-3-{4-[(1-메틸판-1-일)메틸]페닐]-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘
140		N-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일]벤질}-N-메틸에탄아민
141		N-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일]벤질}-N-에틸에탄아민
142		N-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일]벤질}-N-메틸사이클로펜탄아민

[0111]

143		(3S)-3-{4-[(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메틸]페닐}-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘
144		(3R)-1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}피롤리딘-3-올
145		(3S)-3-{4-[(1s,4s)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-7-일메틸]페닐}-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘
146		(1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}피페리딘-4-일)메탄올
147		(3S)-1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}피롤리딘-3-올
148		1-(4-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}-1,4-디아제판-1-일)에타논
149		3-(1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}피페리딘-4-일)프로판-1-올

[0112]

150		(3S)-3-[4-(1,4-옥사제판-4-일메틸)페닐]-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘
151		4-(1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}피페리딘-4-일)부탄산
152		1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}-N-메틸피페리딘-4-카복스아미드
153		1-[4-({4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}아미노)피페리딘-1-일]에타논
154		1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}-N-(2-하이드록시에틸)피페리딘-4-카복스아미드
155		(3S)-3-{4-[(4-플루오로피페리딘-1-일)메틸]페닐}-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘

[0113]

156		(3S)-3-[4-(5,6- 디하이드로[1,2,4]트리아졸로[4, 3-a]피라진-7(8H)-일메틸)페닐]- 2,3- 디하이드로[1,4]디옥시노[2,3- b]파리딘
157		N-{4-[(3S)-2,3- 디하이드로[1,4]디옥시노[2,3- b]파리딘-3-일]벤질}-2-메틸-1- (피롤리딘-1-일)프로판-2-아민
158		(3S)-3-{4-[(3-메톡시피페리딘-1- 일)메틸]페닐}-2,3- 디하이드로[1,4]디옥시노[2,3- b]파리딘
159		1-{4-[(3S)-2,3- 디하이드로[1,4]디옥시노[2,3- b]파리딘-3-일]벤질}피페리딘- 4-카보니트릴
160		N-(1-{4-[(3S)-2,3- 디하이드로[1,4]디옥시노[2,3- b]파리딘-3-일]벤질}피페리딘- 4-일)아세트아미드
161		(3S)-3-{4-[(1,1- 디옥시도티오모르폴린-4- 일)메틸]페닐}-2,3- 디하이드로[1,4]디옥시노[2,3- b]파리딘
162		(1-{4-[(3S)-2,3- 디하이드로[1,4]디옥시노[2,3- b]파리딘-3-일]벤질}피페리딘- 4-일)(모르폴린-4-일)메타논

[0114]

163		1-[(1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}피페리딘-3-일)메틸]피롤리딘-2-온
164		4-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}피페라진-1-카복스아미드
165		8-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}-1,3,8-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온
166		(3S)-3-{4-[(3-메톡시아제티딘-1-일)메틸]페닐}-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘
167		N-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-아민
168		(3S)-3-{4-[(3-메톡시피롤리딘-1-일)메틸]페닐}-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘
169		N-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}-N-메틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-아민

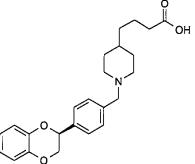
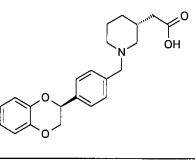
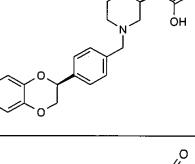
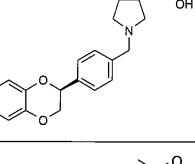
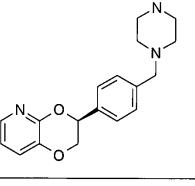
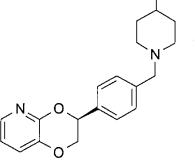
[0115]

170		(3S)-3-(4-{[4-(2-메톡시에톡시)피페리딘-1-일]메틸}페닐)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘
171		2-(1-{4-[{(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}피페리딘-4-일]-N,N-디메틸아세트아미드
172		(3S)-3-(4-{[4-(메틸설포닐)피페리딘-1-일]메틸}페닐)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘
173		N-{4-[{(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}사이클로부탄아민
174		N-{4-[{(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-아민
175		1-(1-{4-[{(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페리딘-4-일]우레아

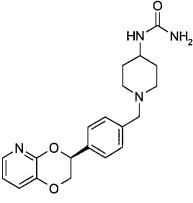
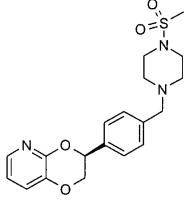
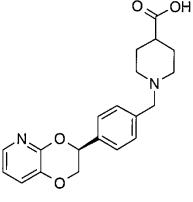
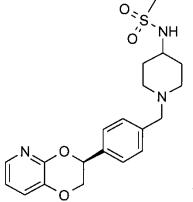
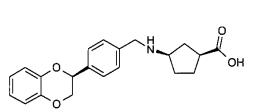
[0116]

176		N-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페리딘-4-일)메탄설忪아미드
177		1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페리딘-4-카보니트릴
178		N-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페리딘-4-일)아세트아미드
179		1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-N-메틸피페리딘-4-카복스아미드
180		(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페리딘-4-일)(모르폴린-4-일)메타논

[0117]

181		4-(1-{4-[{(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페리딘-4-일)부탄산
182		[(3R)-1-{4-[{(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페리딘-3-일]아세트산
183		[(3S)-1-{4-[{(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페리딘-3-일]아세트산
184		[(3R)-1-{4-[{(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페리딘-3-일]아세트산
185		1-(4-{4-[{(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피페리딘-3-일]벤질}피페라진-1-일)에탄논
186		1-{4-[{(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피페리딘-3-일]벤질}피페리딘-4-올

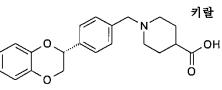
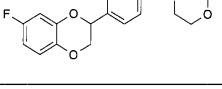
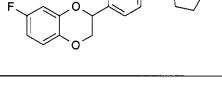
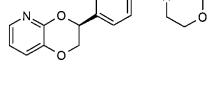
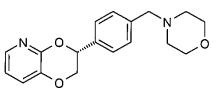
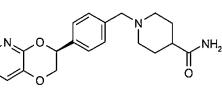
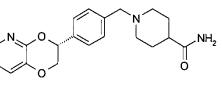
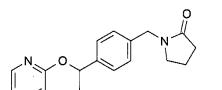
[0118]

187		1-(1-{4-[(3S)-2,3- 디하이드로[1,4]디옥시노[2,3- b]파리딘-3-일]벤질}피페리딘- 4-일)우레아
188		(3S)-3-(4- (메틸설포닐)피페라진-1-일] 메틸}페닐)-2,3- 디하이드로[1,4]디옥시노[2,3- b]파리딘
189		1-{4-[(3S)-2,3- 디하이드로[1,4]디옥시노[2,3- b]파리딘-3-일]벤질}피페리딘- 4-카복실산
190		N-(1-{4-[(3S)-2,3- 디하이드로[1,4]디옥시노[2,3- b]파리딘-3-일]벤질}피페리딘- 4-일)메탄설포아미드
191		(1S,3R)-3-((4-[(2S)-2,3- 디하이드로-1,4-벤조디옥신-2- 일]벤질)아미노)사이클로펜탄 카복실산

[0119]

192		1-{\(4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페리딘-4-올
193		1-{\(4-[(2R)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페리딘-4-올
194		8-{\(4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온
195		8-{\(4-[(2R)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온
196		1-{\(4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피롤리딘
197		1-{\(4-[(2R)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피롤리딘
198		4-{\(4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}모르풀린
199		4-{\(4-[(2R)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}모르풀린
200		1-{\(4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페리딘-4-카복실산

[0120]

201		1-{4-[(2R)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페리딘-4-카복실산
202		4-[4-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]모르풀린
203		1-[4-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)벤질]피롤리딘
204		(3S)-3-[4-(모르풀린-4-일메틸)페닐]-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘
205		(3R)-3-[4-(모르풀린-4-일메틸)페닐]-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘
206		1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}피페리딘-4-카복스아미드
207		1-{4-[(3R)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}피페리딘-4-카복스아미드
208		1-[4-(2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)벤질]피롤리딘-2-온

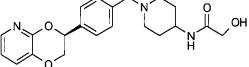
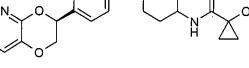
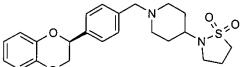
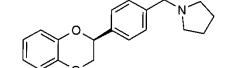
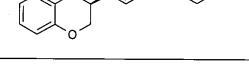
[0121]

209		3-[4-(2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)벤질]-1,3-옥사졸리딘-2-온
210		1-[4-(2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)페닐]메탄아민
211		1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-4-메틸피페리딘-4-카복실산
212		(3R,4R)-1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-3-메틸피페리딘-4-카복실산
213		1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-4-플루오로피페리딘-4-카복실산
214		(3R)-1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피롤리딘-3-카복실산
215		(3S)-1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피롤리딘-3-카복실산

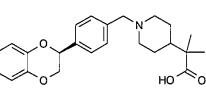
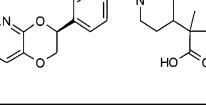
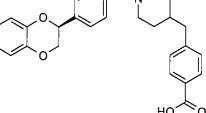
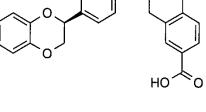
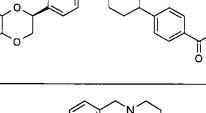
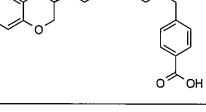
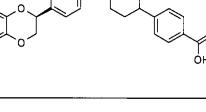
[0122]

216		1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}piperidin-4-yl azide
217		1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}piperidin-4-yl amine
218		N-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}piperidin-4-yl)acetic acid
219		N-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}piperidin-4-yl)methyl acetate
220		N-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}piperidin-4-yl)isopropyl acetate
221		N-(1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}piperidin-4-yl)methyl acetate

[0123]

222		N-(1-{4-[{(3S)-2,3-迪하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}피페리딘-4-일)-2-하이드록시아세트아미드
223		N-(1-{4-[{(3S)-2,3-迪하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}피페리딘-4-일)-1-하이드록시사이클로프로판카복스아미드
224		1-{4-[{(2S)-2,3-迪하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-4-(1,1-디옥시도-1,2-티아졸리딘-2-일)피페리딘
225		1-(1-{4-[{(2S)-2,3-迪하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]페닐}에틸)피페리딘
226		4-(1-{4-[{(2S)-2,3-迪하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]페닐}에틸)모르폴린
227		1-(1-{4-[{(2S)-2,3-迪하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]페닐}에틸)피페리딘-4-카복실산
228		1-{4-[{(3S)-2,3-迪하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}-4-메틸피페리딘-4-카복실산

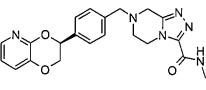
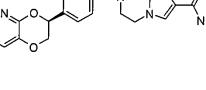
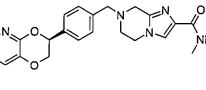
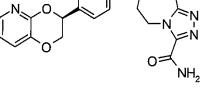
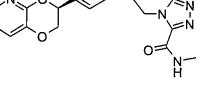
[0124]

229		2-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페리딘-4-일)-2-메틸프로판산
230		2-(1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}피페리딘-4-일)-2-메틸프로판산
231		4-[1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페리딘-4-일]메틸]벤조산
232		2-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-카복실산
233		4-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페리딘-4-일)벤조산
234		4-[1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}피페리딘-4-일]메틸]벤조산
235		4-(1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}피페리딘-4-일)벤조산

[0125]

236		4-{[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}(에틸)아미노]메틸}벤조산
237		4-[부틸{4-{[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}아미노]메틸}벤조산
238		3-{[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}(에틸)아미노]메틸}벤조산
239		3-{[(4-{[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페라진-1-일)메틸}벤조산
240		7-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일)-벤질]-5,6,7,8-테트라하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파라진-3-카복실산 에틸 에스테르
241		7-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일)-벤질]-5,6,7,8-테트라하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파라진-3-카복실산 아미드

[0126]

242		7-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-5,6,7,8-테트라하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-3-카복실산 메틸아미드
243		7-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-5,6,7,8-테트라하이드로-이미다조[1,2-a]피라진-2-카복실산 아미드
244		7-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-5,6,7,8-테트라하이드로-이미다조[1,2-a]피라진-2-카복실산 메틸아미드
245		6-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-1,2,3a,6-테트라아자-아졸렌-3-카복실산 아미드
246		6-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-1,2,3a,6-테트라아자-아졸렌-3-카복실산 메틸아미드

[0127]

247		[(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-3-아자-바이사이클로[3.1.0]헥산]-6-카복실산 ((S)-2-하이드록시-프로필)-아미드
248		[(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-3-아자-바이사이클로[3.1.0]헥산]-6-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1-메틸-에틸)-아미드
249		7-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-5,6,7,8-테트라하이드로-이미다조[1,2-a]피라진-3-카보니트릴
250		N-{(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-3-아자-바이사이클로[3.1.0]헥스-6-일}-아세트아미드
251		[(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-3-아자-바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카복실산 (2-하이드록시-2-메틸-프로필)-아미드

[0128]

252		N-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-피페리딘-4-일}-2-메톡시-아세트아미드
253		1-{4-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-피페라진-1-일}-2-하이드록시-에타논
254		4-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-아제티딘-3-일}-벤조산
255		1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-피페리딘-4-카복실산(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-아미드
256		1-{{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-2,5-디아자-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일}-2-메탄설포닐-에타논
257		1-{4-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-[1,4]디아제판-1-일}-2-메톡시-에타논

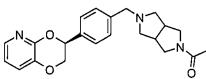
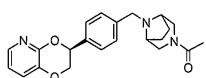
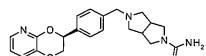
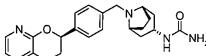
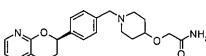
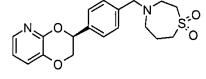
[0129]

258		5-[{(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-4,5,6,7-테트라하이드로-티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일}아민
259		{(endo)-8-[{(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일}-우레아
260		2-{1-[{(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-피페리딘-4-일}-N-메톡시-아세트아미드
261		(R)-N-{1-[{(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-피페리딘-4-일}-2-메틸아미노-프로파온아미드
262		N-{1-[{(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-피페리딘-4-일}메틸-2-하이드록시-2-메틸-프로파온아미드
263		N-{(1a,5a,6a)-3-[{(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-3-아자-바이사이클로[3.1.0]헥스-6-일}메탄설푼아미드

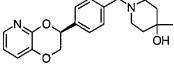
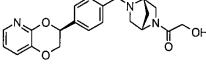
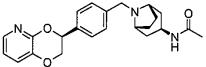
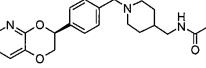
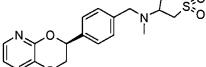
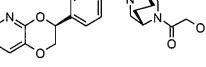
[0130]

264		1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3- 디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3- b]피리딘-3-일)-벤질]-2,5- 디아자- 바이사이클로[2.2.2]옥트-2-일}- 에타논
265		4-{1-[(S)-4-(2,3- 디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3- 일)-벤질]-피페리딘-4-일}- 사이클로헥산카복실산
266		1-[(S)-4-(2,3- 디하이드로- 벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]- 아제판-4-카복실산
267		[(1a,5a,6a)-3-[(S)-4-(2,3- 디하이드로- 벤조[1,4]디옥신-2- 일)-벤질]-3-아자- 바이사이클로[3.1.0]헥산]-6- 카복실산
268		(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3- 디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3- b]피리딘-3-일)-벤질]-2,5- 디아자- 바이사이클로[2.2.2]옥탄-2- 카복실산 아미드
269		1-[(S)-4-(2,3- 디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3- 일)-벤질]-4-페닐-피페리딘-4-올

[0131]

270		1-{5-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일}-에타논
271		1-{8-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-3,8-디아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일}-에타논
272		5-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-카복실산 아미드
273		{(exo)-8-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일}-우레아
274		2-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-피페리딘-4-일옥시}-아세트아미드
275		(S)-3-[4-(1,1-디옥소-1 람다 6-[1,4]티아제판-4-일메틸)-페닐]-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘

[0132]

276		1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-4-메틸-피페리딘-4-올
277		1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-2,5-디아자-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일}-2-하이드록시-에탄논
278		N-{(endo)-8-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일}-아세트아미드
279		N-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-피페리딘-4-일메틸}-아세트아미드
280		[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-{(1,1-디옥소-테트라하이드로-1 람다-6-티오펜-3-일)-메틸}-아민
281		1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-2,5-디아자-바이사이클로[2.2.2]옥트-2-일}-2-하이드록시-에탄논

[0133]

282		{1-[S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일)-벤질]-스피로-[3H-인돌-3,4'-파페리딘]-1(2H)-우레아}
283		{1-[S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일)-벤질]-파페리딘-4-일메틸}-우레아
284		{4-[S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일)-벤질]-파페라진-1-일}-아세토니트릴
285		(R)-7-[S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일)-벤질]-헥사하이드로-옥사졸로[3,4-a]파라진-3-온
286		{1-[S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일)-벤질]-파페리딘-4-일}-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-메타논
287		1-[S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일)-벤질]-파페리딘-4-카복실산 [(S)-1-(테트라하이드로-푸란-2-일)메틸]-아미드

[0134]

288		N-[3-[4-[(4S)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]페닐]메틸]피페라진-1-일]-3-옥소-프로필]아세트아미드
289		N-[1-[(4-[(3S)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]페닐]메틸]-4-(2-옥소-2-아자-5-아지-2-아지-2-아지-2-온)부탄아미드]
290		N-[1-[(4-[(3S)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]페닐]메틸]-4-(2-옥소-2-아자-5-아지-2-아지-2-아지-2-온)부탄아미드
291		3-{(1S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질}-1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]부탄-3-올
292		1-[(1S,4S)-5-((S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질)-2-5-디아자-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일]-에타논
293		(S)-3-{4-[(4-((S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질)-1-메틸)페닐]-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘

[0135]

294		1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-4-(2-하이드록시-2-옥소-2-아자-5-아지-2-아지-2-아지-2-온)부탄-3-올
295		(S)-3-{4-[(1S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-2-5-디아자-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일}-부탄-3-올
296		(S)-7-{(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질}-4-(2-옥소-2-아자-5-아지-2-아지-2-아지-2-온)부탄-3-올

[0136]

[0137] 하나의 양태에서, 본 발명은, 표 1에 도시된 화합물 1 내지 296 중 어느 것, 및 약제학적으로 허용되는 이들의 염, 및 추가의 활성체를 포함하는 병용물에 관한 것이다.

[0138] 또 다른 양태에서, 본 발명은, 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물 또는 이를 각각의 약제학적으로 허용되는 염, 및 추가의 활성체를 포함하는 병용물에 관한 것이다:

- [0139] 4-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}피페리딘-4-일)부탄산;
- [0140] 4-(1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일] 벤질}피페리딘-4-일)벤조산;
- [0141] (3S)-3-{4-[(1s,4s)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-7-일메틸]페닐}-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘;
- [0142] N-(1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일] 벤질}피페리딘-4-일)메탄설폰아미드;
- [0143] (3S)-3-[4-(아제판-1-일메틸)페닐]-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘;
- [0144] 1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}-2-메틸피페리딘;
- [0145] 7-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}-1,7-디아자스피로[4.4]노난-1-카복스아미드;
- [0146] 7-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일] 벤질}-1,7-디아자스피로[4.4]노난-2-온;
- [0147] 1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}피페리딘-4-카복실산;
- [0148] (1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}피페리딘-4-일)(모르폴린-4-일)메타논;
- [0149] 8-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일] 벤질}-1,3,8-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0150] (3S)-3-{4-[(3-메톡시피페리딘-1-일)메틸]페닐}-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘;
- [0151] N-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}피롤리딘-3-일)-N-메틸아세트아미드;
- [0152] 1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}-4-(1,1-디옥시도-1,2-티아졸리딘-2-일)피페리딘;
- [0153] (3R)-1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일] 벤질}피롤리딘-3-올;
- [0154] N-(1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일] 벤질}피페리딘-4-일)-2-하이드록시아세트아미드;
- [0155] 4-[(1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일] 벤질}피페리딘-4-일)메틸]벤조산;
- [0156] (1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일] 벤질}피페리딘-4-일)(모르폴린-4-일)메타논;
- [0157] (3S)-3-[4-(모르폴린-4-일메틸)페닐]-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘;
- [0158] 8-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온;
- [0159] 1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일] 벤질}피페리딘-4-카보니트릴;
- [0160] 1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}-N-메틸피페리딘-4-카복스아미드;
- [0161] 8-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일] 벤질}-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온;
- [0162] N-(1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일] 벤질}피페리딘-4-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드;
- [0163] N-(1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일] 벤질}피페리딘-4-일)-1-하이드록시사이클로프로판카복스아미드;
- [0164] N-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}-N-에틸사이클로펜탄아민;
- [0165] 1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일] 벤질}-N-메틸피페리딘-4-카복스아미드;
- [0166] N-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일] 벤질}-N-메틸사이클로펜탄아민;
- [0167] 1-[(1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일] 벤질}피페리딘-3-일)메틸]피롤리딘-2-온;
- [0168] 1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}-2-메틸피롤리딘;
- [0169] N-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일] 벤질}-2-메틸-1-(피롤리딘-1-일)프로판-2-아민;
- [0170] N-사이클로헥실-N-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}-N',N'-디메틸에탄-1,2-디아민;
- [0171] N-(1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일] 벤질}피페리딘-4-일)아세트아미드;

- [0172] N-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일] 벤질}-N-메틸-2-(파리딘-2-일)에탄아민;
- [0173] (3S)-3-[4-(파롤리딘-1-일메틸)페닐]-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘;
- [0174] 1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일] 벤질}파페리딘-3-카복스아미드;
- [0175] 1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일] 벤질}파페리딘-4-카복스아미드;
- [0176] N-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}파롤리딘-3-일)아세트아미드;
- [0177] 1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일] 벤질}-N-(2-하이드록시에틸)파페리딘-4-카복스아미드;
- [0178] (3S)-3-[4-(1,4-옥사제판-4-일메틸)페닐]-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘;
- [0179] 1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}-N-(2-하이드록시에틸)파페리딘-4-카복스아미드;
- [0180] 4-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}파페리딘-4-일)벤조산;
- [0181] 1-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}파페리딘-4-일)우레아;
- [0182] 7-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}-1,7-디아자스피로[4.4]노난-2-온;
- [0183] 8-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일] 벤질}-2-메틸-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온;
- [0184] 1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일] 벤질}파페리딘-4-올;
- [0185] N-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}파페리딘-4-일)메탄설폰아미드;
- [0186] 3-(1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일] 벤질}파페리딘-4-일)프로판-1-올;
- [0187] (3S)-3-{4-[(4-메틸파페리딘-1-일)메틸]페닐}-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘;
- [0188] N-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일] 벤질}-N-에틸에탄아민;
- [0189] N-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일] 벤질}-1-(메틸설피닐)파페리딘-4-아민;
- [0190] (3S)-3-{4-[(4-플루오로파페리딘-1-일)메틸]페닐}-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘;
- [0191] 1-(4-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일] 벤질}-1,4-디아제판-1-일)에타논;
- [0192] [(3R)-1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}파페리딘-3-일]아세트산;
- [0193] (1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일] 벤질}파페리딘-4-일)메탄올;
- [0194] 4-[(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}파페리딘-4-일)메틸]벤조산;
- [0195] (3S)-3-{4-[(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메틸]페닐}-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘;
- [0196] (3S)-3-{4-[(3-메톡시파롤리딘-1-일)메틸]페닐}-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘; 및
- [0197] N-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일] 벤질}-N,2-디메틸프로판-2-아민.
- [0198] 또다른 양태에서, 본 발명은, 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물 또는 이를 각각의 약제학적으로 허용되는 염, 및 추가의 활성체를 포함하는 병용물에 관한 것이다:
- [0199] (3S)-3-[4-(아제판-1-일메틸)페닐]-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘;
- [0200] N-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일] 벤질}-N-메틸사이클로펜탄아민;
- [0201] N-(1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일] 벤질}파페리딘-4-일)메탄설폰아미드;
- [0202] (3S)-3-{4-[(3-메톡시파페리딘-1-일)메틸]페닐}-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘;
- [0203] (3S)-3-{4-[(4-메틸파페리딘-1-일)메틸]페닐}-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘;
- [0204] N-(1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일] 벤질}파페리딘-4-일)아세트아미드;
- [0205] (3S)-3-{4-[(1s,4s)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-7-일메틸]페닐}-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리

딘;

- [0206] (3S)-3-[4-(파롤리딘-1-일메틸)페닐]-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘;
- [0207] N-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일]벤질}-N-에틸에탄아민;
- [0208] N-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}파롤리딘-3-일)-N-메틸아세트아미드;
- [0209] N-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일]벤질}-2-메틸-1-(파롤리딘-1-일)프로판-2-아민;
- [0210] 1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일]벤질}파페리딘-4-올;
- [0211] 8-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일]벤질}-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온;
- [0212] (1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일]벤질}파페리딘-4-일)(모르폴린-4-일)메타논;
- [0213] N-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}파롤리딘-3-일)아세트아미드;
- [0214] 1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일]벤질}-N-메틸파페리딘-4-카복스아미드;
- [0215] 7-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일]벤질}-1,7-디아자스피로[4.4]노난-2-온;
- [0216] (3S)-3-[4-(1,4-옥사제판-4-일메틸)페닐]-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘;
- [0217] 3-(1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일]벤질}파페리딘-4-일)프로판-1-올;
- [0218] 8-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일]벤질}-2-메틸-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온;
- [0219] (3S)-3-{4-[(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메틸]페닐}-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘;
- [0220] 4-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}파페리딘-4-일)벤조산;
- [0221] (3R)-1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일]벤질}파롤리딘-3-올;
- [0222] 1-(4-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일]벤질}-1,4-디아제판-1-일)에타논;
- [0223] 1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일]벤질}파페리딘-4-카보니트릴;
- [0224] N-(1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일]벤질}파페리딘-4-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드;
- [0225] 1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일]벤질}파페리딘-3-카복스아미드;
- [0226] (1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일]벤질}파페리딘-4-일)메탄올;
- [0227] 8-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일]벤질}-1,3,8-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온;
- [0228] N-(1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일]벤질}파페리딘-4-일)-1-하이드록시사이클로프로판카복스아미드;
- [0229] 1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-N-(2-하이드록시에틸)파페리딘-4-카복스아미드;
- [0230] N-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일]벤질}-1-(메틸설포닐)파페리딘-4-아민;
- [0231] 1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일]벤질}파페리딘-4-카복스아미드;
- [0232] 4-(1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일]벤질}파페리딘-4-일)벤조산;
- [0233] 1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-2-메틸파롤리딘;
- [0234] 1-[(1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일]벤질}파페리딘-3-일)메틸]파롤리딘-2-온;
- [0235] 7-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-1,7-디아자스피로[4.4]노난-2-온;
- [0236] 1-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}파페리딘-4-일)우레아;
- [0237] N-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-N-에틸사이클로펜탄아민;
- [0238] N-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일]벤질}-N-메틸-2-(파리딘-2-일)에탄아민;

- [0239] 1-{4-[^(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-2-메틸피페리딘;
- [0240] 1-{4-[^(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페리딘-4-카복실산;
- [0241] 4-[^{(1-4-[^(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]}]벤질]피페리딘-4-일)메틸]벤조산;
- [0242] (^(3S)-3-[4-(모르폴린-4-일메틸)페닐]-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘;
- [0243] (^(3S)-3-{4-[^(4-플루오로피페리딘-1-일)]페닐}-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘;
- [0244] (^{(1-4-[^(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]}]벤질)피페리딘-4-일)(모르폴린-4-일)메타논;
- [0245] 8-{4-[^(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온;
- [0246] N-(^{(1-4-[^(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]}]벤질)피페리딘-4-일)-2-하이드록시아세트아미드;
- [0247] 4-[^{(1-4-[^(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]}]벤질]피페리딘-4-일)메틸]벤조산;
- [0248] N-(^{(1-4-[^(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]}]벤질)피페리딘-4-일)메탄설폰아미드;
- [0249] 1-{4-[^(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-N-메틸피페리딘-4-카복스아미드;
- [0250] 4-(^{(1-4-[^(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]}]벤질)피페리딘-4-일)부탄산;
- [0251] 7-{4-[^(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-1,7-디아자스피로[4.4]노난-1-카복스아미드;
- [0252] N-사이클로헥실-N-{4-[^(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-N',N'-디메틸에탄-1,2-디아민;
- [0253] [(3R)-1-{4-[^(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}피페리딘-3-일]아세트산;
- [0254] 1-{4-[^(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}-4-(1,1-디옥시도-1,2-티아졸리딘-2-일)피페리딘; 및
- [0255] 1-{4-[^(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}-N-(2-하이드록시에틸)피페리딘-4-카복스아미드.
- [0256] 또다른 양태에서, 본 발명은, 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물 또는 이를 각각의 약제학적으로 허용되는 염, 및 추가의 활성체를 포함하는 병용물에 관한 것이다:
- [0257] 4-{4-[^(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일]벤질}피페라진-1-카복스아미드;
- [0258] 7-[^(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-5,6,7,8-테트라하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-3-카복실산 아미드;
- [0259] 7-[^(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-5,6,7,8-테트라하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-3-카복실산 메틸아미드;
- [0260] 7-[^(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-5,6,7,8-테트라하이드로-이미다조[1,2-a]피라진-2-카복실산 아미드;
- [0261] 7-[^(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-5,6,7,8-테트라하이드로-이미다조[1,2-a]피라진-2-카복실산 메틸아미드;
- [0262] 6-[^(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-1,2,3a,6-테트라아자-아줄렌-3-카복실산 아미드;
- [0263] 6-[^(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-1,2,3a,6-테트라아자-아줄렌-3-카복실산 메틸아미드;
- [0264] [(1a,5a,6a)-3-[^(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-3-아자-바이사이클로[3.1.0]헥산]-6-카복실산((S)-2-하이드록시-프로필)-아미드;
- [0265] [(1a,5a,6a)-3-[^(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-3-아자-바이사이클로[3.1.0]헥산]-6-카복실산((S)-2-하이드록시-1-메틸-에틸)-아미드;
- [0266] 7-[^(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-5,6,7,8-테트라하이드로-이미다조[1,2-

a]파라진-3-카보니트릴;

[0267] N-{(1a, 5a, 6a)-3-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일)-벤질]-3-아자-바이사이클로[3.1.0]헥스-6-일}-아세트아미드;

[0268] [(1a, 5a, 6a)-3-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일)-벤질]-3-아자-바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카복실산(2-하이드록시)-2-메틸-프로필)]-아미드;

[0269] N-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일)-벤질]-파페리딘-4-일}-2-메톡시-아세트아미드;

[0270] 1-{4-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일)-벤질]-파페라진-1-일}-2-하이드록시-에타논;

[0271] 4-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-아제티딘-3-일}-벤조산;

[0272] 1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일)-벤질]-파페리딘-4-카복실산(2-하이드록시)-2-메틸-프로필)-아미드;

[0273] 1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일)-벤질]-2,5-디아자-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일}-2-메탄설포닐-에타논;

[0274] 1-{4-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일)-벤질]-[1,4]디아제판-1-일}-2-메톡시-에타논;

[0275] 5-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일)-벤질]-4,5,6,7-테트라하이드로-티아졸로[5,4-c]파리딘-2-일아민;

[0276] {(endo)-8-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일)-벤질]-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일}-우레아;

[0277] 2-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일)-벤질]-파페리딘-4-일}-N-메톡시-아세트아미드;

[0278] (R)-N-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일)-벤질]-파페리딘-4-일}-2-메틸아미노-프로파온아미드;

[0279] N-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일)-벤질]-파페리딘-4-일메틸}-2-하이드록시-2-메틸-프로파온아미드;

[0280] N-{(1a, 5a, 6a)-3-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일)-벤질]-3-아자-바이사이클로[3.1.0]헥스-6-일메틸}-메탄설폰아미드;

[0281] 1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일)-벤질]-2,5-디아자-바이사이클로[2.2.2]옥트-2-일}-에타논;

[0282] 4-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일)-벤질]-파페리딘-4-일}-사이클로헥산카복실산;

[0283] 1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-아제판-4-카복실산;

[0284] [(1a, 5a, 6a)-3-[(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-3-아자-바이사이클로[3.1.0]헥산]-6-카복실산;

[0285] (1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일)-벤질]-2,5-디아자-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 아미드;

[0286] 1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일)-벤질]-4-페닐-파페리딘-4-올;

[0287] 1-{5-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일)-벤질]-헥사하이드로-파롤로[3,4-c]파롤-2-일}-에타논;

[0288] 1-{8-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일)-벤질]-3,8-디아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일}-에타논;

[0289] 5-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일)-벤질]-헥사하이드로-파롤로[3,4-c]파롤-2-카복실산 아미드;

- [0290] {(exo)-8-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일}-우레아;
- [0291] 2-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페페리딘-4-일옥시}-아세트아미드;
- [0292] (S)-3-[4-(1,1-디옥소-1람다6-[1,4]티아제판-4-일메틸)-페닐]-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘;
- [0293] 1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-4-메틸-페페리딘-4-올;
- [0294] 1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-2,5-디아자-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일}-2-하이드록시-에타논;
- [0295] N-{(endo)-8-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일}-아세트아미드;
- [0296] N-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페페리딘-4-일메틸}-아세트아미드;
- [0297] [(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-{(1,1-디옥소-테트라하이드로-1람다-6-티오펜-3-일)-메틸-아민};
- [0298] 1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-2,5-디아자-바이사이클로[2.2.2]옥트-2-일}-2-하이드록시-에타논;
- [0299] {1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노-[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-스페로-[3H-인돌-3,4'-페페리딘]-1(2H)-우레아};
- [0300] {1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페페리딘-4-일메틸}-우레아;
- [0301] {4-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페페라진-1-일}-아세토니트릴;
- [0302] (R)-7-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-헥사하이드로-옥사졸로[3,4-a]페라진-3-온;
- [0303] {1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페페리딘-4-일}-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-메타논;
- [0304] 1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페페리딘-4-카복실산 [(S)-1-(테트라하이드로-푸란-2-일)메틸]-아미드;
- [0305] N-[3-[4-[(4-[(3S)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일]페닐]메틸]페페라진-1-일]-3-옥소-프로필]아세트아미드;
- [0306] N-[1-[[4-[(3S)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일]페닐]메틸]-4-페페리딜]-2-(2-옥소페롤리딘-1-일)아세트아미드;
- [0307] N-[1-[[4-[(3S)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일]페닐]메틸]-4-페페리딜]테트라하이드로피란-4-카복스아미드;
- [0308] 3-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페페리딘-4-일}-[1,3]옥사지난-2-온;
- [0309] 1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-2,5-디아자-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일}-에타논;
- [0310] (S)-3-{4-(페리딘-3-일옥시)-페페리딘-1-일메틸}-페닐]-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘;
- [0311] 1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-4-페닐-페페리딘-4-카복실산;
- [0312] (S)-3-[4-(1-옥소-1람다4-티오모르폴린-4-일메틸)-페닐]-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘; 및
- [0313] (S)-7-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-헥사하이드로-옥사졸로[3,4-a]페라진-3-온.
- [0314] 또 다른 양태에서, 본 발명은, 상기한 양태들 중 어느 것에 정의된 화학식 I의 하나 이상의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를, 화학식 I의 화합물이 아닌 추가의 활

성체와 병용한, 약제학적 조성물에 관한 것이다.

- [0315] 본 명세서에서 본원에 사용된 모든 용어는, 달리 지시하지 않는 한, 당해 기술 분야에 공지된 일반적인 의미로 이해되어야 한다. 다른 보다 구체적인 정의는 다음과 같다:
- [0316] 용어 "(C₁-C₆)알킬"은 1 내지 6개의 탄소원자를 갖는 분지된 및 비분지된 알킬 그룹을 언급한다. -(C₁-C₆)알킬의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 2급-부틸, 이소부틸, 3급-부틸, n-펜탄, 이소-펜틸, 네오펜틸, n-헥산, 이소-헥산(예: 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 2,3-디메틸부틸, 및 2,2-디메틸부틸)을 포함한다. (C₁-C₆)알킬 그룹의 임의의 화학적으로 실현가능한 탄소원자가 또다른 그룹 또는 모이어티(moiety)에 대한 부착점일 수 있다는 것을 이해하여야 한다.
- [0317] 용어 "(C₁-C₆)알킬렌"은 2개의 모이어티 또는 그룹 사이에 브릿징 그룹으로서 기능하는 분지된 및 비분지된 알킬 그룹을 언급한다. 적합한 (C₁-C₆)알킬렌은 "(C₁-C₆)알킬"에 대해 상기한 바와 동일하다. (C₁-C₆)알킬렌 그룹의 임의의 화학적으로 실현가능한 탄소원자(들)가 또다른 그룹 또는 모이어티에 대한 부착점일 수 있고, 이에 따라 브릿징 그룹을 형성한다는 것을 이해하여야 한다.
- [0318] 용어 "(C₃-C₆)사이클로알킬"은 비방향족 3- 내지 6-원 모노사이클릭 카보사이클릭 라디칼을 언급한다. "(C₃-C₆)사이클로알킬"의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로헥실, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함한다.
- [0319] 본원에 사용된 용어 "(C₆-C₁₀)아릴"은 6 내지 10개의 탄소 환을 포함하는 방향족 탄화수소 환을 언급하고, 모노사이클릭 환 및 바이사이클릭 환을 포함하고, 여기서, 적어도 하나의 환은 방향족이다. C₆₋₁₀ 아릴의 비제한적 예는 페닐, 인다닐, 인데닐, 벤조사이클로부타닐, 디하이드로나프틸, 테트라하이드로나프틸, 나프틸, 벤조사이클로헵타닐 및 벤조사이클로헵테닐을 포함한다.
- [0320] 본원에 사용된 용어 "4 내지 14-원 헤테로사이클로알킬"은 6 내지 14개의 환 원자를 갖는 안정한 비방향족 융합된 바이사이클릭, 브릿징된 바이사이클릭 및 스피로사이클릭 헤테로사이클로알킬 라디칼; 및 4 내지 8개의 환 원자를 갖는 안정한 비방향족 모노사이클릭 헤�테로사이클로알킬 라디칼을 포함한다. 4 내지 14-원 헤테로사이클로알킬 환 원자는 탄소원자 및 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어진다. 헤테로사이클로알킬은 포화되거나 부분적으로 불포화될 수 있다. 비방향족 4-8원 모노사이클릭 헤�테로사이클로알킬 라디칼의 비제한적 예는 테트라하이드로푸라닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 퍼라닐, 테트라하이드로퍼라닐, 디옥사닐, 티오모르폴리닐, 1,1-디옥소-1λ⁶-티오모르폴리닐, 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 및 아제피닐을 포함한다. 비방향족 6 내지 14-원의 융합된 바이사이클릭 헤�테로사이클로알킬 라디칼의 비제한적 예는 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로벤조푸라닐, 및 옥타하이드로벤조티오페닐을 포함한다. 비방향족 6 내지 14-원 브릿징된 바이사이클릭 헤�테로사이클로알킬 라디칼의 비제한적 예는 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, 및 3-아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐을 포함한다. 비방향족 스피로사이클릭 헤�테로사이클로알킬 라디칼의 비제한적 예는 7-아자-스피로[3,3]헵타닐, 7-스피로[3,4]옥타닐, 및 7-아자-스피로[3,4]옥타닐]을 포함한다.
- [0321] 본원에 사용된 바와 같이, 상기 브릿징된 바이사이클릭 헤�테로사이클로알킬의 몇몇은 대칭 평면과 같은 대칭 원소를 포함할 수 있다. 이들 헤�테로사이클로알킬은 비대칭 중심 또는 탄소를 포함하지만, 당해 기술분야의 통상적인 숙련가는 이들 화합물이 아키랄(achiral) 또는 "메소(meso)"인 것을 인지한다. 이에 따라, 특정한 브릿징된 바이사이클릭 헤�테로사이클로알킬에서, "endo" 및 "exo" 용어는 브릿지 모이어티에 대한 아키랄 환 위치 상치환체의 배향을 기술하기 위해 사용된다. 예시로서, [(endo)-N-(8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일)]-아세트아미드에서 용어 "endo"는 아세트아미드 치환체가 에틸렌-함유 브릿지와 동일한 면에 존재하는 배치를 나타낸다(참조: 중간체 T). 추가로, 용어 "exo"는 상기 치환체가 에틸렌-함유 브릿지와 반대 편에 존재하는 이성체를 기술한다.
- [0322] 본원에 사용된 용어 "5 내지 11-원 헤테로아릴"은 방향족 5 내지 6-원 모노사이클릭 헤테로아릴 및 방향족 7 내지 11-원 헤테로아릴 바이사이클릭 환을 포함하고, 여기서, 적어도 하나의 환은 방향족이고, 헤테로아릴 환은 1 내지 4개의 헤�테로원자, 예를 들면, N, O 및 S를 포함한다. 5 내지 6-원 모노사이클릭 헤�테로아릴 환의 비제한적 예는 푸라닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 퍼라닐, 티아졸릴, 퍼라졸릴, 퍼롤릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 트리아졸릴, 티에닐, 티아디아졸릴, 퍼리디닐, 퍼리미디닐, 퍼리다지닐, 퍼라지닐, 트리아지닐, 및 푸

리닐을 포함한다. 7 내지 11-원 헤테로아릴 바이사이클릭 환의 비제한적 예는 벤즈이미다졸릴, 1,3-디하이드로 벤조이미다졸-2-온, 퀴놀리닐, 디하이드로-2H-퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 인다졸릴, 티에노[2,3-d]페리미디닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조푸라닐, 벤조페라닐, 벤조디옥솔릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 피롤로[2,3-b]페리디닐, 및 이미다조[4,5-b]페리디닐을 포함한다.

[0323] 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이 S 환 원자를 포함하는 경우, 이러한 S 환 원자는 이의 2가, 4가, 또는 6가 형태, 즉, -S-, -S(0)- 또는 -S(0)₂-로 상기 환에 존재할 수 있다는 것으로 이해하여야 한다.

[0324] 각각의 아릴 또는 헤테로아릴은, 달리 명시하지 않는 한, 이의 부분적으로 또는 완전히 수소화된 유도체를 포함한다. 예를 들면, 퀴놀리닐은 데카하이드로퀴놀리닐 및 테트라하이드로퀴놀리닐을 포함할 수 있고, 나프틸은 이의 수소화된 유도체, 예를 들면, 테트라하이드라나프틸을 포함할 수 있다. 본 발명에 기재된 아릴 및 헤테로아릴 화합물의 다른 부분적으로 또는 완전히 수소화된 유도체는 당해 기술 분야의 숙련가에게 명백할 것이다.

[0325] 본원에 사용된 용어 "헤테로원자"는 O, N, 및 S와 같은 탄소 이외의 원자를 의미하는 것으로 이해하여야 한다.

[0326] 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 언급한다.

[0327] 기호 $\begin{array}{c} \xi \\ \parallel \\ R \end{array}$ 는 모이어티에 대한 그룹 R의 부착점을 의미하다.

[0328] 모든 알킬 그룹 또는 탄소 쇄에서, 하나 이상의 탄소원자는 헤테로원자: O, S 또는 N에 의해 임의로 대체될 수 있고, N이 치환되지 않는 경우, NH인 것으로 이해하여야 하고, 또한 상기 헤테로원자가 분지되거나 비분지된 탄소 쇄 내에 말단 탄소원자 또는 내부 탄소원자로 대체될 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 이러한 그룹은 상기 한 바와 같이 그룹, 예를 들면, 옥소에 의해 치환되어, 이에 제한되는 것은 아니지만, 알콕시카보닐, 아실, 아미도 및 티옥소, 옥소와 같은 의미를 생성할 수 있다.

[0329] 본 출원에 기재된 모든 화합물에 대해, 명명법이 구조와 일치하지 않는 경우, 화합물을 구조에 의해 정의된다는 것을 이해하여야 한다.

[0330] 본 발명은, 또한 활성 물질로서 하나 이상의 본 발명의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체를 임의로 통상적인 부형제 및/또는 담체와 배합하여 포함하는 약제학적 제제에 관한 것이다.

[0331] 본 발명의 화합물은 또한 이들의 동위원소-표지된 형태를 포함한다. 본 발명의 병용물의 활성제의 동위원소-표지된 형태는 상기 활성제와 동일하지만, 단, 상기 활성제의 하나 이상의 원자가, 보통 자연에서 존재하는 상기 원소와 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 원자 또는 원자들에 의해 대체된다. 용이하게 시판되고, 잘 확립된 절차에 따라 본 발명의 병용물의 활성제로 도입하는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 예를 들면, ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, 및 ³⁶Cl, 각각을 포함한다. 상기 한 동위원소 및/또는 다른 원자의 동위원소 중 하나 이상을 포함하는 본 발명의 병용물의 활성제, 이의 프로드럭, 또는 약제학적으로 허용되는 염은 본 발명의 범위 내인 것으로 고려된다.

[0332] 본 발명은 라세미체들 및 라세미 혼합물들, 단일 에난티오머들, 부분입체이성체 혼합물들 및 개별 부분입체이성체들로 발생할 수 있는 하나 이상의 비대칭 탄소원자를 포함하는 상기한 임의의 화합물이 용도를 포함한다. 이 성체들은 에난티오머들 및 부분입체이성체들일 수 있는 것으로 정의된다. 이를 화합물의 모든 이러한 이성체 형태는 명백하게 본 발명내에 포함된다. 각각의 입체(stereogenic) 탄소는 R 또는 S 배열 또는 이를 배열의 조합으로 존재할 수 있다.

[0333] 본 발명의 화합물의 일부는 하나 이상의 호변이성체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은, 모든 이러한 호변이성체를 사용하는 방법을 포함한다.

[0334] 본 발명의 화합물은 단지 당해 기술 분야의 숙련가에 의해 인식될 수 있는 '화학적으로 안정한' 것으로 고려되는 것들만 존재한다. 예를 들면, '댕글링 원자가(dangling valency)', 또는 '카바니온(carbanion)'을 가질 수 있는 화합물은 본원에 기재된 본 발명의 방법에 의해 고려된 화합물이 아니다.

[0335] 본 발명은 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용되는 유도체를 포함한다. "약제학적으로 허용되는 유도체"는 임의의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르, 또는 환자에게 투여시, 본 발명의 유용한 화합물 또는 이의 약리학적 활성 대사물질 또는 약리학적 활성 잔기를 (직접적으로 또는 간접적으로) 제공할 수 있는 임의의 다른 화합물을 언급한다. 약리학적 활성 대사물질을 효소적으로 또는 화학적으로 대사될 수 있는 임의의 본 발명의

화합물을 의미하는 것으로 이해하여야 한다. 이는, 예를 들면, 본 발명의 화합물의 하이드록시화된 또는 산화된 유도체를 포함한다.

[0336] 약제학적으로 허용되는 염은 약제학적으로 허용되는 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도된 염을 포함한다. 적합한 산의 예는 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 석신산, 툴루엔-p-황산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄실폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-황산 및 벤젠실폰산을 포함한다. 다른 산, 예를 들면, 옥살산은, 자체로는 약제학적으로 허용되지 않지만, 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 산 부가 염을 수득하는데 중간체로서 유용한 염의 제조에 사용될 수 있다. 적합한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속(예: 나트륨), 알칼리 토금속(예: 마그네슘), 암모늄 및 N-(C₁-C₄ 알킬)⁴⁺ 염을 포함한다.

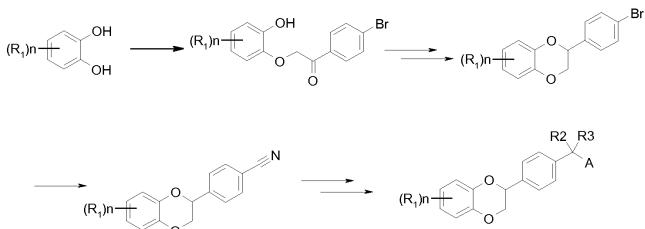
[0337] 추가로, 본 발명의 화합물의 프로드럭의 용도는 본 발명의 범위내이다. 프로드럭은, 간단한 화학적 변형시, 본 발명의 화합물을 생성하도록 개질되는 화합물들을 포함한다. 간단한 화학적 변형은 가수분해, 산화 및 환원을 포함한다. 특히, 약물이 환자에게 투여되는 경우, 프로드럭은 상기 기재된 화합물로 변형되어 목적하는 약리학적 효과를 제공할 수 있다.

[0338] 일반적 합성 방법

[0339] 본 발명의 화합물은 일반적 방법, 하기 나타낸 실시예, 및 당해 기술 분야의 숙련가들에게 공지되고 화학 문헌에 보고된 방법에 의해 제조할 수 있다. 하기 반응식 각각에서, 그룹 R¹ 내지 R³ 및 A는, 달리 나타내지 않는 한, 화학식 I의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같다. 최적 반응 조건 및 반응 시간은 사용되는 구체적인 반응물에 따라 다양할 수 있다. 달리 명시하지 않는 한, 용매, 온도, 압력 및 다른 반응 조건은 당해 기술분야의 숙련가에 의해 용이하게 선택될 수 있다. 구체적인 절차는 합성 실시예 섹션에 제공한다.

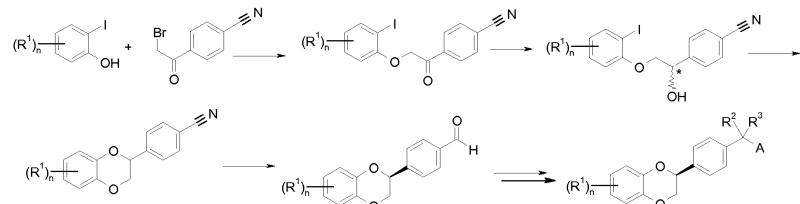
[0340] 하기 반응식 1 및 2는 X가 CH인 화학식 I의 화합물("벤조디옥산 LTAH₄ 억제제")을 제조하기 위한 일반적 합성 절차를 도시한다.

[0341] 반응식 1: 벤조디옥산 LTA₄H 억제제를 제조하기 위한 일반적 합성 반응식



[0342]

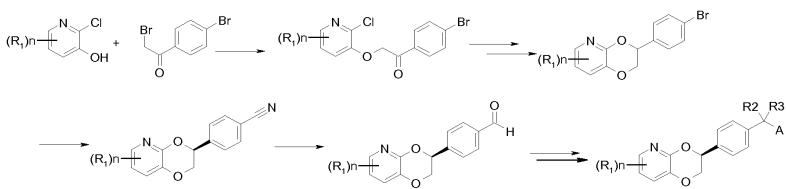
[0343] 반응식 2: 벤조디옥산 LTA₄H 억제제를 제조하기 위한 대안적인 합성 반응식



[0344]

[0345] 하기 반응식 3은 X가 N인 화학식 I의 화합물("8-아자벤조디옥산 LTAH₄ 억제제")을 제조하기 위한 일반적 합성 절차를 도시한다.

[0346] 반응식 3: 8-아자벤조디옥산 LTA₄H 억제제를 위한 일반적 합성 반응식



[0347]

[0348] 반응식 1 내지 3에 도시된 그룹 R¹, R², R³ 및 A는 상기 정의된 바와 같고, 별표 "*"로 지정된 탄소원자는 (R) 또는 (S) 입체이성체 중 어느 하나, 또는 (R) 및 (S) 입체이성체의 혼합물일 수 있다.

[0349]

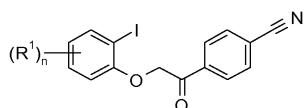
하나의 양태에서, 본 발명은, 상기 반응식 1, 2 또는 3에 도시된 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0350]

본 발명은, 또한 화학식 I의 화합물의 제조에 유용한 중간체의 제조 방법에 관한 것이다. 하나의 양태에서, 본 발명은, 화학식 INT-1의 화합물의 제조 방법에 관한 것이고:

[0351]

화학식 INT-1



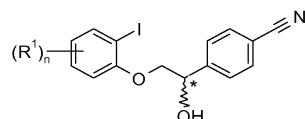
[0352]

[0353] 상기 방법은, 화학식 (R¹)n-의 화합물을 화학식 (R¹)n-의 화합물과 반응시켜 화학식 INT-1의 화합물(여기서, R¹ 및 n은 화학식 I의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같다)을 제공함을 포함한다.

또다른 양태에서, 본 발명은, 화학식 INT-2의 화합물의 제조 방법에 관한 것이고:

[0355]

화학식 INT-2



[0356]

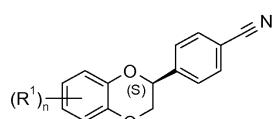
[0357] 상기 방법은 화학식 INT-1의 화합물의 카보닐 그룹을 환원시켜 화학식 INT-2의 화합물(여기서, R¹ 및 n은 화학식 I의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같고; 별표 "*"로 지정된 탄소원자는 (R) 또는 (S) 입체이성체 중 어느 하나, 또는 (R) 및 (S) 입체이성체의 혼합물일 수 있다)을 제공함을 포함한다. .

[0358]

또다른 양태에서, 본 발명은, 화학식 INT-3의 화합물의 제조 방법에 관한 것이고:

[0359]

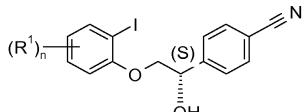
화학식 INT-3



[0360]

[0361] 상기 방법은 키랄 전이 금속 촉매 및 포름산의 존재하에 화학식 INT-1의 화합물의 카보닐 그룹을 환원시켜 화학식 INT-4의 화합물을 제공하고,

[0362] 화학식 INT-4



[0363]

[0364] 화학식 INT-4의 화합물을 전이 금속 염 및 1,10-페난트롤린의 존재하에 반응시켜 화학식 INT-3의 화합물을 제공함을 포함한다.

[0365] 반응식 1 내지 3에 사용된 출발 물질 및 시약은 시판되거나, 당해 기술 분야의 숙련가에 의해 화학 문헌 및 하기 합성 실시예 섹션에 기술된 방법을 사용하여 시판되는 출발 물질로부터 제조될 수 있다.

[0366] 하기 실시예는 예시적이고, 당해 기술 분야의 숙련가에 의해 인지된 바와 같이, 특정한 시약 또는 조건이 과도한 실험 없이 개별적인 화합물에 대해 필요한 경우 변경될 수 있다.

[0367] 합성 실시예

[0368] 일반적 방법: 달리 나타내지 않는 한, 모든 반응은 실온(약 25°C)에서, 불활성 분위기(예: 아르곤, N₂)하에, 및 무수 조건하에 수행한다. 모든 화합물은 다음 방법 중 적어도 하나에 의해 확인된다: ¹H NMR, HPLC, HPLC-MS, 및 융점.

[0369] 통상적으로, 반응 진행을 박층 크로마토그래피(TLC) 또는 HPLC-MS로 모니터링한다. 중간체 및 생성물을 다음 방법 중 적어도 하나를 사용하여 정제한다:

[0370] 실리카겔 상 섬광 크로마토그래피,

[0371] 재결정화,

[0372] 20 x 500 mm Chiraldak AD-H 컬럼, 또는 20 x 500 mm Chiraldak OD-H 컬럼을 사용하고, 7.5mL/min에서 0.1% 디에틸아민(DEA)을 포함하는 햅탄 중 이소프로판올의 등용매 혼합물로 용리하는 키랄 HPLC,

[0373] 7.5mL/min에서 햅탄 중 이소프로판올의 등용매 혼합물을 사용하여 용리하는 20 x 250 mm Chiralcel OD-H 컬럼,

[0374] 80mL/min에서 25 bar에서 MeOH, 이소프로필아민(IPA), 및 초임계 이산화탄소의 등용매 혼합물을 사용하여 용리하는 3.0 x 25.0 cm RegisPack 컬럼을 사용하는 초임계 유체(SCF) 키랄 HPLC, 및/또는

[0375] MeCN+0.1% TFA /H₂O+0.1% TFA, 또는 MeCN+0.1% 포름산/H₂O+0.1% 포름산의 구배로 용리하는 C18 세미-분취용 컬럼을 사용하는 역상 HPLC.

[0376] 보고된 MS 데이터는 관찰된 [M+H]⁺에 대한 것이다. 브롬 함유 화합물에 대해, [M+H]⁺는 각각 브롬 동위원소 중 하나 또는 둘 다(즉, ⁷⁹Br 및 ⁸¹Br)에 대해 기록된다.

[0377] 본 발명의 화합물을 확인하고 분리하는데 사용되는 LC/MS 방법은 하기 표 2a, 2b, 및 2c에 기술되어 있다.

[0378]

[표 2a]

LC/MS 방법 및 체류 시간 (RT).

LC/MS 방법	시간 (min)	이동상		유속 (mL/min)	컬럼
		H ₂ O (0.1%FA)	CH ₃ CN (0.1%FA)		
1	0	95	5	2.5	Agilent Zorbax C18 SB 3.5um 4.6x30mm 카트리지
	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 4.6x30mm 카트리지
	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 4.6x30mm 카트리지
	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 4.6x150mm
	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 4.6x30mm 카트리지
	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 4.6x150mm 컬럼
	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 3x50mm
	0.25	70	30	1.5	

[0379]

	0.3	60	40	1.5	컬럼
	1.19	5	95	1.5	
	1.75	0	100	1.5	
8	0	60	40	1.5	Agilent Eclipse C8 1.8um 3x50mm 컬럼
	1.19	15	85	1.5	
	1.75	0	100	1.5	
9	0	95	5	1.5	Agilent SB-AQ 1.8um 3x50mm 컬럼
	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 3x50mm 컬럼
	3.8	10	90	1.5	
	4.5	0	100	1.5	

[0380]

[0381]

[표 2b]

LC/MS 방법 및 체류 시간(RT).

LC/MS 방법	시간 (min)	이동상		유속 (mL/min)	컬럼
		95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN (0.05%포름산)	CH ₃ CN (0.05% 포름산)		
11	0	90	10	0.8	BEH 2.1x50mm C18, 1.7um 입자 직경
	1.19	5	95	0.8	
	1.7	5	95	0.8	
12	0	90	10	0.8	BEH 2.1x50mm C18, 1.7um 입자 직경
	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 컬럼
	4.45	0	100	0.6	
	5	0	100	0.6	
14	0	100	0	0.6	Waters HSS T3 2.1X100mm 18 um 컬럼
	1	100	0	0.6	
	4.45	0	100	0.6	
	5	0	100	0.6	
15	0	90	10	0.6	BEH 2.1x50mm C18, 1.7um 입자 직경
	4.45	0	100	0.6	
	4.58	0	100	0.6	

[0382]

[0383]

[표 2c]

LC/MS 방법 및 체류 시간(RT).

LC/MS 방법	시간 (min)	이동상		유속 (mL/min)	컬럼
		H ₂ O (0.1%FA)	CH ₃ CN (0.1%FA)		
16	0	90	10	0.5	Thermo Scientific Aquasil C18 2.1x50 mm 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	

[0384]

[0385]

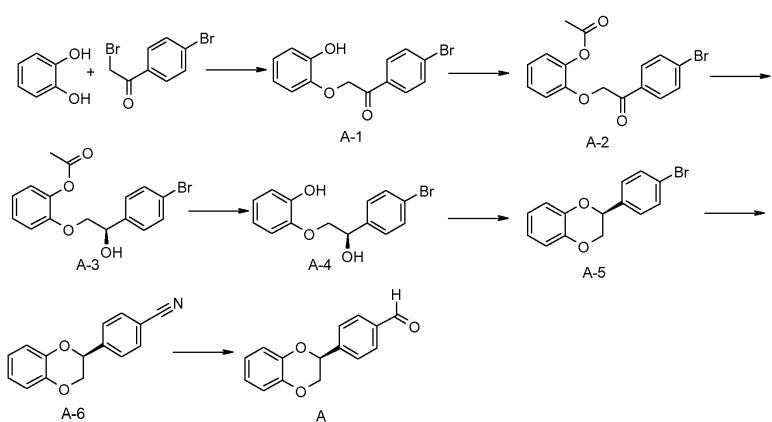
중간체의 합성

[0386]

하기 나타낸 방법 1 또는 방법 2에 따른 (S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤즈알데히드(A)의 제조:

[0387]

방법 1



[0388]

[0389]

아세톤(300mL) 중 피로카테콜(23.8g, 216mmol)의 교반된 용액에 세슘 카보네이트(84.4g, 259mmol) 및 2-브로모

-1-(4-브로모-페닐)-에타논(60g, 216mmol)을 실온에서 첨가한다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 물(200mL)을 첨가한다. 침전물을 여과하고, EtOAc(150mL)로 분쇄하여 A-1을 고체로서 수득한다.

[0390] 무수 THF(375mL) 중 A-1(50.0g, 163mmol)의 용액에 아세트산 무수물(23.0mL, 244mmol), TEA(34.0mL, 244mmol), 및 DMAP(199mg, 1.63mmol)를 첨가한다. 반응 혼합물을 40°C에서 45분 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, EtOAc(250mL)로 희석시킨다. 유기 용액을 물(2 x 100mL), 0.25N HCl(100mL), 포화 나트륨 비카보네이트 용액(100mL), 및 염수(100mL)로 세척하고, Na₂SO₄에서 건조시킨다. 휘발성 용매를 제거한 후, 잔류물을 헵탄 중 5% EtOAc(1500mL)로 분쇄한다. 고체를 여과하고, 공기 건조하여 A-2를 수득한다.

[0391] 탈기된 DMF(500mL)에 A-2(41.0g, 117mmol), (1S,2S)-(+)-N-(4-톨루엔설포닐)-1,2-디페닐에틸렌디아민(756mg, 2.10mmol) 및 펜타메틸사이클로펜타디에닐로듐(III)디클로라이드(Cp*RhCl₂) 이량체(319mg, 0.520mmol)를 첨가한다. 수득한 혼합물을 0°C에서 20분 동안 아르곤 살포하에 교반하고, 포름산/트리에틸아민 쥐물(5:2, 31mL, 72mmol)로 적가 처리한다. 반응 혼합물을 아르곤하에 0°C에서 2시간 동안 교반하고, EtOAc(600mL)로 희석하고, 반-포화 나트륨 비카보네이트 용액, 포화 나트륨 비카보네이트, 및 염수로 세척한다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에 건조시키고, 농축시킨다. 잔류물을 EtOAc/헵탄(1:1, 3L)으로 용리하는 실리카 젤(400mL)의 패드를 통해 정제하여 A-3을 고체로서 수득한다.

[0392] A-3(24.6g, 69.0mmol)의 MeOH 용액(125mL)에 물(125mL) 중 LiOH-H₂O(5.8g, 137mmol)의 용액을 첨가한다. 혼합물을 60°C에서 30분 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 농축시킨다. 잔류물을 물로 희석시키고, 1N 수성 HCl로 pH 6으로 중성화시킨다. 수득한 혼합물을 EtOAc(3 x 150mL)로 추출한다. 합한 유기 추출물을 포화 나트륨 비카보네이트 용액, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에 건조시키고, 여과하고, 농축하여 A-4를 오일로서 수득한다.

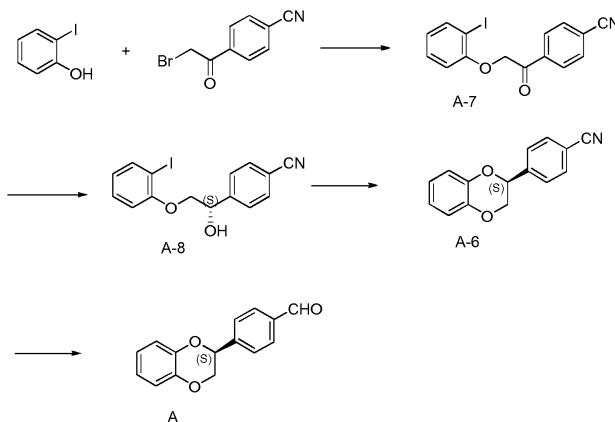
[0393] THF(무수, 400mL) 중 트리페닐포스핀(32.7g, 125mmol) 및 디이소프로필 아조디카복실레이트(24.7mL, 125mmol)의 0°C 용액에 THF(무수, 200mL) 중 A-4(35g, 113mmol)의 용액을 첨가한다. 수득한 용액을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하고, 농축시킨다. 잔류물을 헵탄(1.8 L) 중에서 2시간 동안 격렬하게 교반한다. 침전물을 여과하고, 헵탄으로 세정한다. 여액을 농축시키고, 실리카 젤 상 섬광 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중 0 내지 10% EtOAc)로 정제하여 A-5를 고체로서 수득한다.

[0394] DMF(무수, 400mL) 중 A-5(30.7g, 105mmol)의 아르곤-탈기된 용액에 Zn(CN)₂(12.4g, 105mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(Pd₂(dba)₃)(2.9g, 3.2mmol), 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센(dppf)(3.5g, 6.3mmol)을 첨가한다. 수득한 혼합물을 아르곤으로 살포하고, 80°C에서 밤새 교반한다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 규조토 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 세정한다. 여액을 물(400mL)로 희석하고, EtOAc(2 x 400mL)로 추출한다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 활성 탄소(80g)로 교반한다. 30분 후, 혼합물을 규조토 패드를 통해 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 헵탄(1L) 중 2% EtOAc로 분쇄하고, 여과하여 A-6을 고체로서 수득한다.

[0395] 0°C에서 THF(무수, 400mL) 중 A-6(11.1g, 46.7mmol)의 용액을 DIBAL-H(톨루엔 중 25 wt%, 77.8mL, 117mmol)로 적가 처리한다. 반응물을 0°C에서 30분 동안 교반하고, 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반한다. 반응물을 0°C로 냉각시키고, EtOAc(250mL)로 켄칭하고, 이어서, 포화 칼륨 나트륨 타르트레이트 용액(400mL)으로 켄칭한다. 혼합물을 EtOAc(300mL) 및 물(300mL)로 희석하고, 30분 동안 교반한다. 유기 층을 분리하고, 물, 1N HCl 용액, 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄에서 건조한다. 규조토 패드를 통해 여과한 후, 여액을 농축시키고, 실리카 젤 상 섬광 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중 0 내지 30% EtOAc)로 정제하여 표제 생성물을 고체로서 수득한다.

[0396]

방법 2



[0397]

[0398]

2-요오도페놀(110g, 0.50mol), 칼륨 카보네이트(76.0g, 0.55mol) 및 아세토니트릴(165mL)을 질소 분위기하에 반응기에 채우고, 약 20°C에서 약 45분 동안 교반한다. 반응기 내용물을 아세토니트릴(330mL) 중 4-(2-브로모아세틸)벤조니트릴(123.2g, 0.55mol)의 용액으로 처리한다. 혼합물을 약 20 내지 25°C에서 50분 동안 교반한다. 혼합물을 약 15°C로 냉각하고, 2N HCl 용액(280mL)으로 처리한다. 수득한 고체를 여과하여 수집하고, 감압하에 약 45°C에서 건조시켜 A-7을 제공한다: 수율: 172.2g (98.6 wt%). MS: 386.0 [M+Na]⁺.

[0399]

A-7(20.0g, 54.3mmol), (1R,2R)-(-)-N-(4-톨루엔설포닐)-1,2-디페닐에틸렌디아민(142mg, 0.380mmol), 펜타메틸사이클로펜타디에닐로듐(III)디클로라이드 이량체(101mg, 0.163mmol), 아세토니트릴(100mL) 및 트리에틸아민(18.2mL, 130.6mmol)을 반응기에 채우고, 약 20°C에서 약 1 시간 동안 교반하고, 약 0°C로 냉각시킨다. 포름산(96%, 8.75mL, 190mmol)을 초기 온도가 15°C를 넘지 않도록 일정한 속도로 첨가한다. 혼합물을 5 내지 10°C에서 약 30분 동안 교반하고, 이어서, 격렬한 교반하에 물로 처리한다. 고체를 여과하여 수집하고, 감압하에 약 45°C에서 건조시켜 A-8을 제조한다. 수율: 18.3g; 90%. 순도: 99.7A%, >99% ee MS: 388.0 [M+Na]⁺ (하기 표 2d 참조).

[0400]

[표 2d]

LC/MS 방법 및 체류 시간(RT).

LC/MS 방법	시간 (min)	이동상		유속 (mL/min)	컬럼	
		H ₂ O (0.1%포름산)	CH ₃ CN (0.1%포름산)			
	0	95	5	0.5	ZoraxEclipseDB-C8 2.1x50mm; p/n 971700-906; 35°C	
	7	5	95	0.5		
	9	5	95	0.5		
	10	95	5	0.5		
	시간 2 min 후					

[0401]

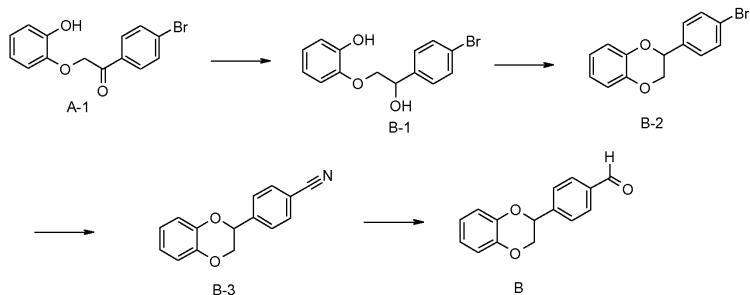
[0402]

A-8(20.0g, 51.7mmol), CuI(0.985g, 5.17mmol), 1,10-페난트롤린(1.86g, 10.34mmol) 및 1,4-디옥산(200mL)을 반응기에 질소 분위기하에 채우고, 환류하에 약 15 내지 24시간 동안 가열하고, 약 20°C로 냉각시킨다. 반응기 내용물을 6N HCl로 약 pH 5 내지 6로 중성화시키고, 여과한다. 수득한 여액을 활성탄으로 처리하고, 여과하고, 농축하고, 이소프로판올에서 결정화시켜 A-6을 제조한다. 수율: 9.9g, 79.5%. 순도: 99.7 wt%. MS 238.1 [M+H]⁺

[0403]

A-6(8g, 33.7mmol) 및 틀루엔(40mL)을 반응기에 질소 분위기하에 채우고, 수득한 용액을 약 -5 내지 -10°C로 냉각한다. 반응기 내용물을 틀루엔 중 디-이소부틸알루미늄 하이드라이드(1.5M, 24.7mL)로 처리한다. 첨가 동안 반응기 내용물의 온도를 약 5 내지 10°C로 증가시킨다. 이어서, 반응기 내용물을 약 0°C로 냉각시키고, 약 2시간 동안 교반한다. 반응기의 내용물을 2N HCl(80mL)로 켄칭하고, 약 2시간 동안 교반하고, 규조토 통해 여과한다. 수득한 유기 층을 수집하고, 감압하에 농축하여 A를 제공한다. 수율: 91%. MS: 241.2 (M + H)⁺.

[0404] (±)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤즈알데히드(B)의 제조



[0405]

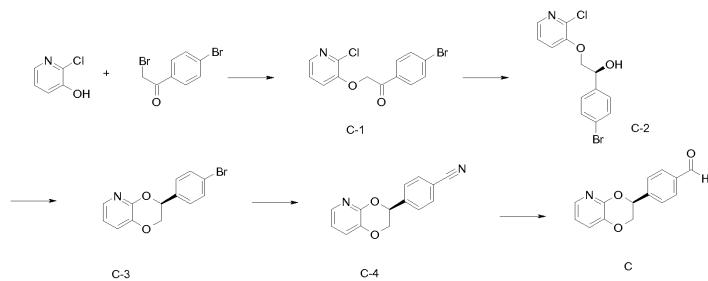
[0406] EtOH(40mL) 중 A-1(1.2g, 3.9mmol)의 교반된 용액에 나트륨 보로하이드라이드(295mg, 7.80mmol)를 첨가한다. 반응물을 14시간 동안 교반하고, 1N HCl(10mL)로 켄칭하고, 농축하여 EtOH를 제거한다. 고체 잔류물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공하에 건조시켜 B-1을 고체로서 수득한다.

[0407]

표제 생성물을 A-4로부터 A의 합성에 기재된 절차에 따라서 B-1로부터 합성한다. 목적하는 경우, 화합물 B를 당해 기술분야의 통상적인 숙련가에게 공지되고(예: 키랄 크로마토그래피) 본원에 기재된 표준 키랄 분할 방법을 사용하여 분할할 수 있다.

[0408]

(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일)-벤즈알데히드(C)의 제조



[0409]

[0410] 아세톤(400mL) 중 2-클로로-3-하이드록시-파리딘(25.0g, 193mmol) 및 2,4'-디브로모-아세토페논(53.6g, 193mmol)의 용액에 Cs₂CO₃(75.4g, 232mmol)를 첨가하고, 혼탁액을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 반응물을 1L의 물에 교반하에 붓는다. 혼합물을 여과하여 C-1을 고체로서 수득한다.

[0411]

무수 DMF(400mL) 중 C-1(30.0g, 91.9mmol), Cp*RhCl₂ 이랑체(0.57g, 0.92mmol) 및 N-((1R,2R)-2-아미노-1,2-디페닐-에틸)-4-메틸-벤젠슬론아미드(1.0g, 2.8mmol)의 용액을 0°C로 냉각하고, 아르곤으로 20분 동안 살포한 다음, 포름산: TEA 혼합물(5:2 혼합물; 28.2mL)을 적가한다. 반응물을 0°C에서 아르곤 살포하에 1시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 1.5L의 격렬하게 교반된 물에 서서히 첨가한다. 여과하여 C-2를 고체로서 수득한다.

[0412]

DME(350mL) 중 C-2(10.0g, 30.4mmol)의 용액을 60°C로 가열하고, KHMDS(61.5mL, 톨루엔 중 0.5M)를 서서히 첨가하고, 수득한 용액을 30분 동안 교반한다. 반응물을 실온으로 냉각하고, 물로 켄칭하고, 진공하에 농축하고, EtOAc로 추출한다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 섬광 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중 0 내지 40% EtOAc)로 정제하여 C-3을 고체로서 수득한다.

[0413]

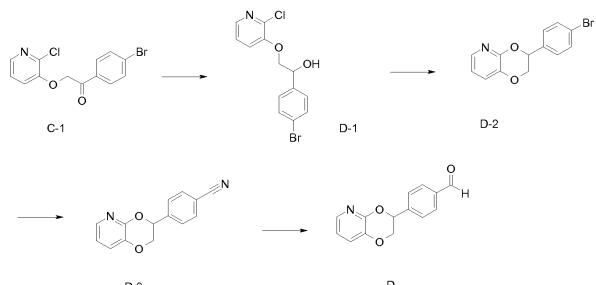
무수 DMF(100mL) 중 C-3(5.50g, 18.8mmol)의 탈기된 용액에 Zn(CN)₂(2.2g, 18.8mmol) 및 dppf(1.0g, 1.9mmol), 이어서, Pd₂(dba)₃(0.86g, 0.90mmol)을 첨가하고, 반응물을 80°C로 밤새 가온한다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 48시간 동안 교반한다. 혼합물을 규조토 층을 통해 여과하고, 여액을 1L의 격렬하게 교반된 물로 서서히 붓는다. 수득한 고체를 여과하여 분리하고, 실리카 겔(헵탄 중 0 내지 40% EtOAc) 상 섬광 크로마토그래피로 정제하여 C-4를 고체로서 수득한다.

[0414]

125mL의 THF 중 C-4(3.5g, 14.7mmol)의 용액을 빙욕(ice bath)에서 0°C로 냉각시킨다. 톨루엔 중 25mL의 1.5M DIBAL-H(36.7mmol, 2.5 eq) 용액을 적가 펀넬을 통해 적가한다(15분 동안). 반응물을 0°C에서 30분 동안 교반하고, 이어서 실온으로 가온한다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한다. 반응물을 0°C로 냉각시키고, EtOAc(총 200mL), 이어서, 100mL의 물 및 400mL의 포화 수성 로셀 염 용액으로 조심스럽게 켄칭하고, 혼합물을

5분 동안 교반한다. 전체 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고, 층을 분리한다. 수성 층을 100mL의 EtOA로 2회 추출하고, 추출물을 합하고, 0.5 N HCl(100mL)로 세척한다. 일부 생성물을 산 층에서 관찰한다. 산 층을 0°C로 냉각시키고, 포화 NaHCO₃로 중성화하고, EtOAc로 2회 추출한다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 증발시킨다. 수득한 잔류물을 0 내지 80% EtOAc/헵탄으로 용리하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 고체로서 수득한다.

[0415] (±)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤즈알데히드(D)의 제조



[0416]

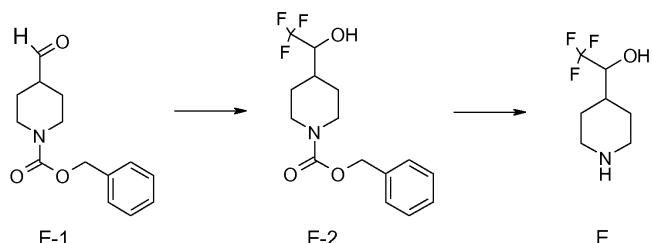
화합물 D-1을 B-1의 합성에 기재된 절차에 따라서 C-1로부터 합성한다.

[0418]

표제 화합물을 C-2로부터 C의 합성에 기재된 절차에 따라서 D-1로부터 합성한다.

[0419]

2,2,2-트리플루오로-1-피페리딘-4-일-에탄올(E)의 제조



[0420]

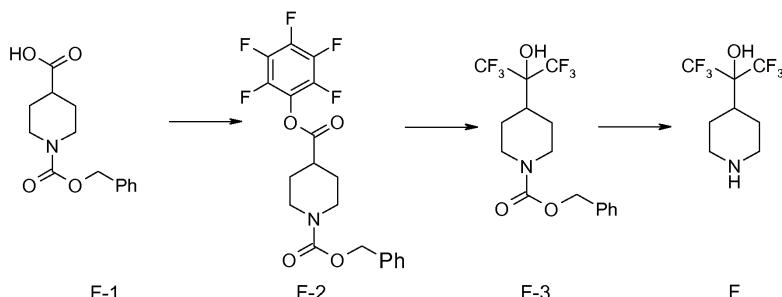
무수 DMF(2mL) 중 E-1(500mg, 2.00mmol) 및 트리메틸(트리플루오로메틸)실란(TMSCF₃)(863mg, 6.00mmol)의 용액을 -25°C로 냉각시키고, 1,3-비스(1-아다만틸)이미다졸-2-일리텐(3.4mg, 0.010mmol)으로 처리한다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하고, 2N HCl(2mL)로 처리한다. 완료시, 혼합물을 NaOH(5M, 0.7mL)로 중성화시키고, 농축하고, 역상 HPLC(10 내지 90% MeCN/H₂O 구배)로 정제하여 E-2를 수득한다(LC/MS 방법 1; RT = 0.88 min; ES+ m/z [M+H]⁺ 318.2).

[0422]

MeOH(16mL) 중 E-2(524mg, 1.65mmol) 및 탄소상 10% 팔라듐(200mg)의 혼합물을 H₂ 분위기하에 실온에서 15시간 동안 교반한다. 혼합물을 규조토 통해 여과하고, 필터 패드를 MeOH로 세척한다. 여액을 농축하여 표제 생성물을 제공한다.

[0423]

1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-피페리딘-4-일-프로판-2-올(F)의 제조



[0424]

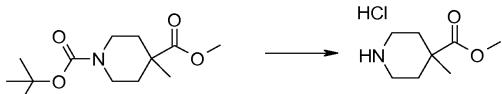
디옥산(12mL) 중 피페리딘-1,4-디카복실산 모노벤질 에스테르(1.0g, 3.80mmol), 2,3,4,5,6-펜타플루오로-페놀(0.77g, 4.18mmol) 및 디사이클로헥실-카보디이미드(0.86g, 4.18mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안

교반한다. 혼합물을 여과하고, 진공하에 농축한다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피(EtOAc/헵탄)로 정제하여 F-2를 수득한다.

[0426] DME(1.0mL) 중 F-2(200mg, 0.47mmol)의 용액에 TMSCF₃(139mg, 0.98mmol) 및 테트라메틸암모늄 플루오라이드(43mg, 0.47mmol)를 -50°C에서 첨가한다. 수득한 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 16시간 동안 교반한다. 혼합물을 진공하에 농축하고, 잔류물을 역 HPLC(30 내지 95%, MeCN/물)로 정제하여 F-3을 수득한다.

[0427] MeOH(17mL) 중 F-3(670mg, 1.74mmol) 및 탄소상 10% 팔라듐(210mg)의 혼합물을 H₂ 분위기하에 실온에서 15시간 동안 교반한다. 혼합물을 규조토 통해 여과하고, 필터 패드를 MeOH로 세척한다. 여액을 농축하여 표제 생성물(F)을 제조한다.

[0428] 4-메틸-피페리딘-4-카복실산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(I-1)의 제조



[0429]

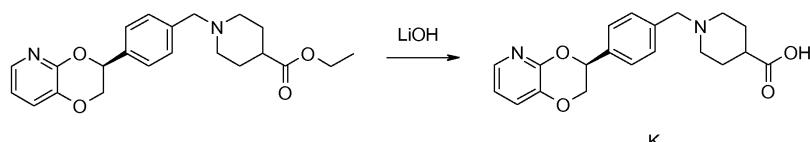
[0430] MeOH(2mL) 중 4-메틸-피페리딘-1,4-디카복실산 모노-3급-부틸 에스테르(1.00g, 4.10mmol)의 교반된 용액에 HCl(5mL, 디옥산 중 4 M)을 첨가한다. 18시간 후, 혼합물을 증발하여 건조시키고, 잔류물을 MeOH(3mL)에 용해시키고, 교반된 용액을 Et₂O(45mL)로 처리한다. 수득한 고체를 여과하고, 건조시켜 표제 화합물을 제공한다.

[0431] 다음 중간체를 또한 I-1의 합성에 대해 기재된 절차에 따라서 제조한다.

중간체	구조
#	
I-2	HCl
I-3	HCl
I-4	HCl
I-5	HCl
I-6	HCl

[0432]

[0433] 1-[*(S*)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-피페리딘-4-카복실산(K)의 제조

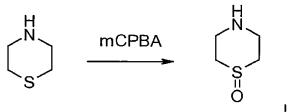


[0434]

[0435] 4:1 EtOH/물(80mL) 중 1-[*(S*)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르(일반적 방법 F에 따라서 중간체 C 및 피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르로부터 제조됨)(3.00g, 7.90mmol)의 용액에 LiOH 모노하이드레이트(0.994g, 23.7mmol)를 첨가하고, 반응물을 밤새 약 25°C

에서 교반한다. 반응물을 농축시키고, 물로 희석시키고, Et₂O(2x)로 세척한다. 수성 층을 동결건조하여 건조시키고, 이어서, 20%(MeOH 중 2M NH₃)/DCM으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제한다. 풀링된 분획을 농축하고, 건조시켜 표제 화합물(K)을 품 고체로서 제공한다.

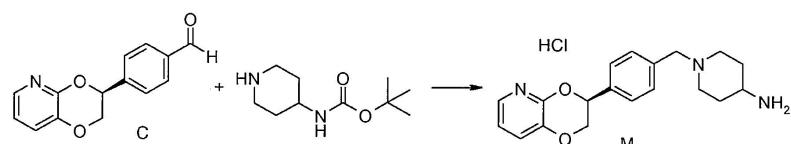
[0436] 티오모르풀린 1-옥사이드(L)의 제조



[0437]

DCM(50mL) 중 티오모르풀린(500mg, 4.85mmol)의 용액에 DCM(25mL) 중 mCPBA(1.14, g 5.09mmol)의 용액을 10분 동안 0°C에서 적가한다. 반응물을 24시간 동안 약 25°C에서 교반하고, 농축시킨다. 잔류물을 DCM(10mL)에 용해시키고, MP-카보네이트 수지(3.16g, 9.72mmol)를 첨가하고, 혼탁액을 1시간 동안 교반한다. 여과하고 농축하여 표제 화합물(L)을 수득한다.

[0439] 1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페페리딘-4-일아민(M)의 제조

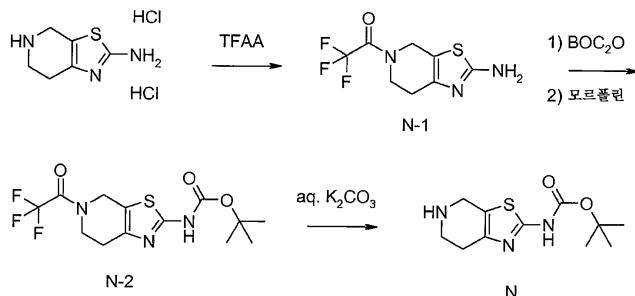


[0440]

중간체 M을 실시예 217에 따라서 중간체 C 및 페페리딘-4-일-카bam산 3급-부틸 에스테르로부터 제조한다.

[0442]

(4,5,6,7-테트라하이드로-티아졸로[5,4-c]페리딘-2-일)-카bam산 3급-부틸 에스테르(N)의 제조



[0443]

DCM(20mL) 중 4,5,6,7-테트라하이드로-티아졸로[5,4-c]페리딘-2-일아민 디하이드로클로라이드(1.79g, 7.83mmol) 및 DIPEA(4.43mL, 24.0mmol)의 용액에 0°C에서 트리플루오로아세트산 무수물(2.24mL, 16.0mmol)을 적가 방식으로 첨가한다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, DCM(200mL)로 희석하고, 포화 NH₄Cl(200mL)로 켄칭한다. 층을 분리하고, 유기 층을 물(2x200mL), 염수(200mL)로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 농축시킨다. 잔류물을 0 내지 10% MeOH/DCM로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1:1 비스트리플루오로아세트아미드 / 모노트리플루오로아세트아미드를 수득한다. 혼합물을 EtOH(5mL)에 용해시키고, 1,4-디옥산 중 4M HCl(4mL)을 첨가하고, 반응물을 60°C에서 2시간 동안 가열한다. 혼합물을 농축하여 중간체(N-1)를 수득한다.

[0445]

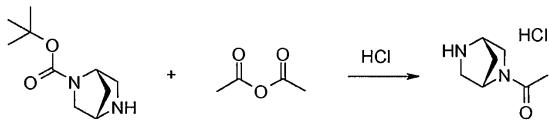
THF(100mL) 중 1-(2-아미노-6,7-디하이드로-4H-티아졸로[5,4-c]페리딘-5-일)-2,2,2-트리플루오로-에타논(3.00g, 11.9mmol) 및 디-3급-부틸 디카보네이트(11.8g, 52.2mmol)의 용액에 촉매적 디메틸-페리딘-4-일-아민(50mg, 0.41mmol)을 첨가하고, 반응물을 25°C에서 24시간 동안 교반한다. 반응물을 농축하고 0 내지 20% EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 [5-(2,2,2-트리플루오로-아세틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-티아졸로[5,4-c]페리딘-2-일]-카bam산 비스(3급-부틸 에스테르)(5.00g; 11.1mmol)를 수득한다. THF(20mL) 중 이의 용액에 모르풀린(3.24mL; 36.6mmol)을 첨가하고, 반응물을 약 25°C에서 24시간 동안 교반한다. 반응물을 45°C에서 농축하여 반-고체 잔류물을 수득한다. 이를 EtOAc(300mL)에 혼탁시키고, 물(300mL) 및 염수(100mL)로 세척하고, 건조시킨다(Na₂SO₄). 농축하고 MeOH(50mL)에서 분쇄하여 중간체(N-2)를 백색 고체로서 수득한다.

[0446]

MeOH(75mL) 중 [5-(2,2,2-트리플루오로-아세틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-티아졸로[5,4-c]페리딘-2-일]-카bam산

3급-부틸 에스테르(3.50g, 9.86mmol)의 혼탁액에 물(125mL) 중 칼륨 카보네이트(13.8g; 98.6mmol)의 용액을 첨가하고, 반응물을 약 25°C에서 24시간 동안 교반한다. 혼탁액을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc(300mL)에 혼탁시킨다. 이를 포화 NH₄Cl(300mL), 이어서, 염수(100mL)로 세척한다. 고체 생성물을 EtOAc 중에서 형성한다. 이를 수화물 1로서 여과한다. 수성 층을 추가의 EtOAc(3 x 300mL)로 추출하고, 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조시킨다(Na₂SO₄). 백색 고체로 농축하고, 상기 침전물을 합한다. 이를 EtOAc(50mL) 중에 분쇄하고, 여과하여 표제 화합물(N)을 수득한다.

[0447] (1S,4S)-1-(2,5-디아자-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일)-에타논 하이드로클로라이드(O)의 제조

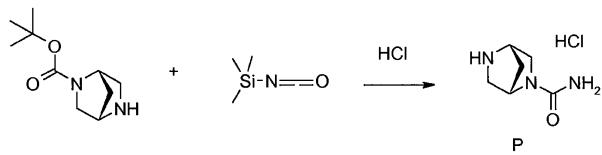


[0448]

[0449] DCM(15mL) 중 (1S,4S)-2,5-디아자-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 3급-부틸 에스테르(1.00g, 5.04mmol)의 용액에 아세트산 무수물(0.52mL, 5.55mmol)을 첨가하고, 반응물을 약 25°C에서 72시간 동안 교반한다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 DCM(15mL)에 용해시키고, 1,4-디옥산 중 4M HCl(5.04mL, 20.2mmol)로 처리한다. 반응물을 밤새 교반하고, 고체를 여과하여 표제 화합물(O)을 수득한다.

[0450]

(1S,4S)-2,5-디아자-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 아미드 하이드로클로라이드(P)의 제조

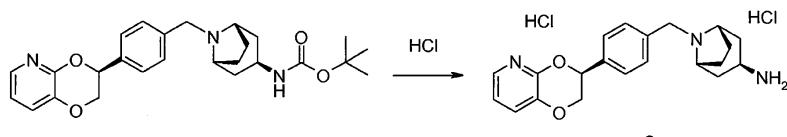


[0451]

[0452] DCM(15mL) 중 (1S,4S)-2,5-디아자-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 3급-부틸 에스테르(1.00g, 5.04mmol)의 용액에 TMS-이소시아네이트(2.68mL, 20.2mmol)를 첨가하고, 반응물을 약 25°C에서 72시간 동안 교반한다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 DCM(15mL)에 용해시키고, 1,4-디옥산 중 4M HCl(5.04mL, 20.2mmol)로 처리한다. 반응물을 밤새 교반하고, 고체를 여과하여 표제 화합물(P)을 수득한다.

[0453]

(endo)-8-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일아민 디하이드로클로라이드(Q)의 제조

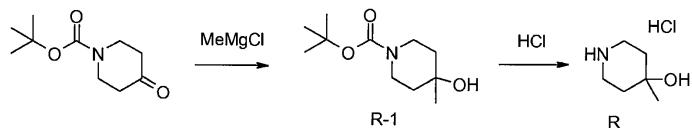


[0454]

[0455] DCM(15mL) 중 {(endo)-8-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일}-카bam산 3급-부틸 에스테르(일반적 방법 I에 따라서 중간체 C 및 (endo)-(8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일)-카bam산 3급-부틸 에스테르로부터 제조됨)(285mg, 0.568mmol)의 용액에 1,4-디옥산 중 4M HCl(6.0mL; 24.0mmol)을 첨가하고, 반응물을 약 25°C에서 24시간 동안 교반한다. 반응물을 농축하고, 고체를 DCM 및 헵탄에 혼탁시킨다. 고체를 여과하여 표제 화합물(Q)을 수득한다.

[0456]

4-메틸-페페리딘-4-올 하이드로클로라이드(R)의 제조



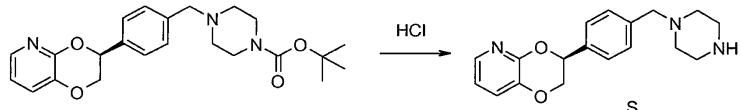
[0457]

[0458] -78°C에서 무수 THF(50mL) 중 4-옥소-페페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(1.00g, 4.92mmol)의 용액에 THF 중 3.0M 메틸 마그네슘 클로라이드(3.00mL, 9.00mmol)를 1분 동안 적가한다. 반응물을 0°C로 1시간 가온한다. 반응물을 -20°C로 냉각시키고, 냉각된 포화 NH₄Cl(100mL)로 격렬한 교반하에 켄칭한다. 혼탁액에

EtOAc(200mL)를 첨가하고, 2상으로 분할된다. 수성 층을 EtOAc(200mL)로 재추출하고, 합한 유기 상을 염수(100mL)로 세척하고, 건조시킨다(Na₂SO₄). 용매를 진공하에 제거하여 R-1을 겹으로서 수득한다.

[0459] DCM(25mL) 중 4-하이드록시-4-메틸-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(1.08g, 4.87mmol)의 용액에 1,4-디옥산 중 4M HCl(20mL, 80mmol)을 첨가하고, 반응물을 약 25°C에서 18시간 동안 교반한다. 반응물을 농축시키고, Et₂O 및 헵тан에 혼탁시키고, 여과하여 표제 화합물(R)을 백색 분말로서 수득한다.

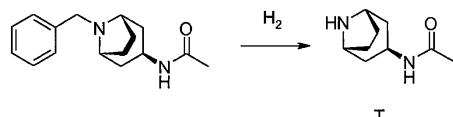
[0460] (S)-3-(4-피페라진-1-일메틸-페닐)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘(S)의 제조



[0461]

[0462] 1,4-디옥산(200mL) 중 4-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(일반적 방법 N에 따라 중간체 C 및 피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르로부터 제조됨)(7.32g, 17.8mmol)의 용액에 1,4-디옥산 중 4M HCl(22.2mL, 88.9mmol)을 첨가한다. 수득한 슬러리를 밤새 교반한다. 반응물을 물(600mL)에 붓고, 2M 수성 Na₂CO₃으로 염기성화한다. 생성물을 DCM으로 추출하고, 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄에서 건조하여 표제 화합물(S)을 오일로서 수득하고, 이를 부분적으로 결정화한다.

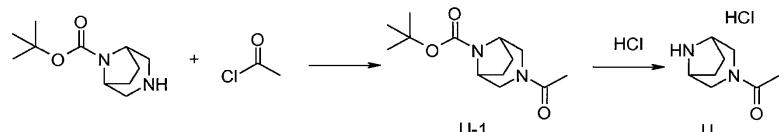
[0463] (endo)-N-(8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일)-아세트아미드(T)의 제조



[0464]

[0465] 중간체 T를 WO2009/126806A2에 기재된 절차에 따라서 제조한다.

[0466] 1-(3,8-디아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일)-에타논 하이드로클로라이드(U)의 제조

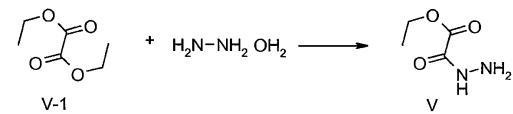


[0467]

[0468] -20°C로 냉각된 DCM(20mL) 중 3,8-디아자-바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실산 3급-부틸 에스테르(1.00g, 4.71mmol) 및 트리에틸아민(1.41mL, 10.0mmol)의 용액에 아세틸 클로라이드(0.36mL, 5.0mmol)를 첨가하고, 반응물을 약 25°C에서 24시간 동안 교반한다. 반응물을 농축시키고, EtOAc(125mL)에 혼탁시키고, 이어서, 0.1M HCl(100mL), 포화 NaHCO₃(100mL) 및 염수(50mL)로 세척한다. 유기 층을 건조시키고(Na₂SO₄), 농축하여 (U-1)을 오일로서 수득한다.

[0469] DCM(25mL) 중 3-아세틸-3,8-디아자-바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실산 3급-부틸 에스테르(1.20g, 4.49mmol)의 용액에 1,4-디옥산 중 4M HCl(20.0mL, 80.0mmol)을 첨가하고, 반응물을 약 25°C에서 18시간 동안 교반한다. 반응물을 농축시키고, Et₂O에 혼탁시키고, 여과하여 표제 화합물(U)을 흡습성 고체로서 수득한다.

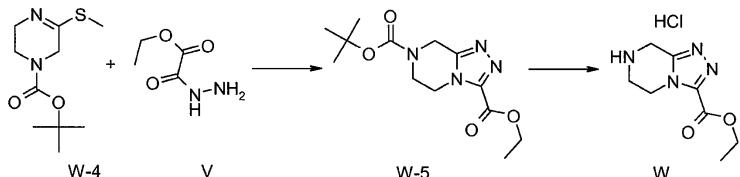
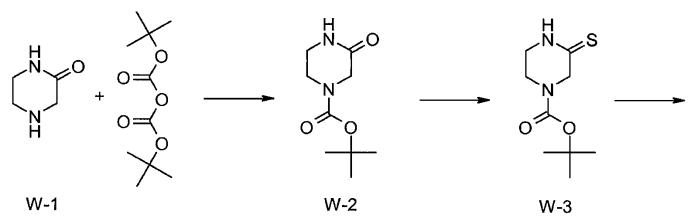
[0470] 하이드라지노-옥소-아세트산 에틸 에스테르(V)의 제조



[0471]

[0472] EtOH 중 V-1(85.0g; 0.582mol)의 용액에 H₄N₂ · H₂O(36.4g, 0.582mol)를 -15 내지 -25°C에서 첨가한다. 침전물을 여과하여 제거하고, 여액을 농축하여 표제 생성물(V)을 수득한다.

[0473] 5,6,7,8-테트라하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-3-카복실산 에틸 에스테르. HCl(W)의 제조



[0474]

[0475] DCM 중 W-1(20.0g, 0.200mol)의 교반된 용액에 Boc 무수물(43.6g, 0.200mol), 및 TEA(40.4g, 0.400mol)를 첨가한다. 혼합물을 약 25°C에서 약 18시간 동안 교반한다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 이어서 물로 추출한다. 유기 층을 농축시키고, 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 W-2를 수득한다.

[0476]

THF 중 W-2(20.0g, 0.100mol)의 교반된 용액에 P₂S₅(6.70g, 0.03mol)를 첨가한다. 반응물을 60°C에서 12시간 동안 교반한다. 침전물을 여과하고, 여액을 증발시켜 조 W-3을 수득한다.

[0477]

DCM 중 조 W-3(20.0g, 0.092mol)의 교반된 용액에 CH₃I(150g, 1.06mol)를 첨가한다. 반응물을 약 25°C에서 12시간 동안 교반한 다음, 농축하여 조 W-4를 수득한다.

[0478]

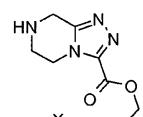
EtOH 중 조 W-4(20.0g, 0.087mol)의 교반된 용액에 중간체 V(11.5g, 0.087mol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 환류하여 12시간 동안 동안 교반한다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 W-5를 수득한다.

[0479]

HCl-MeOH(200mL)의 용액에 W-5(8.50g, 28.7mmol)를 첨가하고, 용액을 실온에서 교반한다. 4시간 후, 용액을 농축하여 표제 화합물(W)을 수득한다.

[0480]

5,6,7,8-테트라하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-3-카복실산 에틸 에스테르(X)의 제조

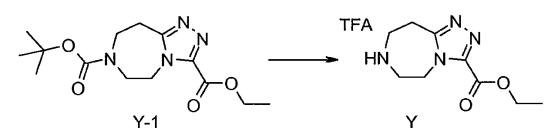


[0481]

[0482] 중간체 X를 문헌[참조: 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]에 기재된 절차에 따라서 합성할 수 있다.

[0483]

5,6,7,8-테트라하이드로-4H-1,2,3a,6-테트라아자-아줄렌-3-카복실산 에틸 에스테르. TFA(Y)의 제조



[0484]

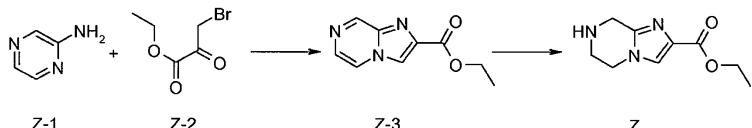
[0485] 중간체 Y-1을 중간체 W-5의 합성에 기재된 절차에 따라서 [1,4]디아제판-5-온으로부터 출발하여 합성한다.

[0486]

DCM(5mL) 중 Y-1(500mg, 1.61mmol)의 용액을 TFA(1.00mL, 13.0mmol)로 적가 처리하고, 반응물을 밤새 교반한다. 반응물을 농축하여 조 표제 생성물 Y를 수득한다.

[0487]

5,6,7,8-테트라하이드로-이미다조[1,2-a]피라진-2-카복실산 에틸 에스테르(Z)의 제조



[0488]

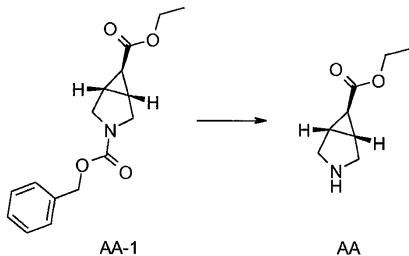
[0489]

DME(100mL) 중 Z-1(10.0g, 105mmol)의 용액을 Z-2(16.3mL, 129mmol)로 1시간 동안 실온에서 적가 처리한다. 3시간 후, 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 여과한다. 고체를 에테르(50mL)로 세척하고, 진공하에 건조한다. 고체를 환류 EtOH(100mL)에서 3시간 동안 가열한다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 CHCl₃(100mL)에 용해시키고, 포화 NaHCO₃(100mL)로 pH 9로 염기성화한다. 혼탁액을 규조토 패드를 통해 여과하고, 이를 물(100mL) 및 CHCl₃(3 x 100mL)로 세척한다. 상을 분리하고, 수성 층을 CHCl₃(100mL)로 추출한다. 합한 유기 추출물을 MgSO₄에서 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 EtOH(100mL)로부터 결정화시켜 Z-3을 수득한다.

[0490]

EtOH(50mL) 중 Z-3(1.00g, 5.23mmol)의 교반된 용액에 탄소상 5% Pd(300mg)를 첨가하고, 혼합물을 H₂ 분위기하에 교반한다. 72시간 후, 혼합물을 규조토 패드를 통해 여과하고, 농축하여 표제 생성물(Z)을 수득한다.

[0491]

[(1 α ,5 α ,6 α)-3-아자-바이사이클로[3.1.0]헥산]-6-카복실산 에틸 에스테르(AA)의 제조

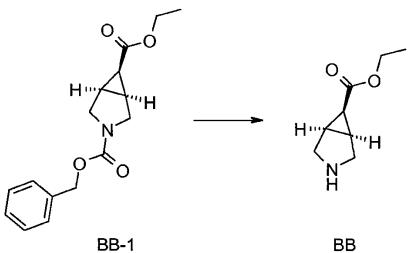
[0492]

중간체 AA-1을 WO2010/116328에 기재된 절차에 따라서 합성할 수 있다.

[0493]

MeOH(5mL) 중 AA-1(700mg, 2.42mmol)의 용액에 5% Pd/C(52mg)를 첨가하고, 혼합물을 H₂하에 실온에서 교반한다. 18시간 후, 혼합물을 배출시키고, 아르곤으로 펴징하고, 규조토 필터 조제 패드를 통해 여과하고, 농축하여 표제 생성물(AA)을 수득한다.

[0495]

[(1 α ,5 α ,6 β)-3-아자-바이사이클로[3.1.0]헥산]-6-카복실산 에틸 에스테르(BB)의 제조

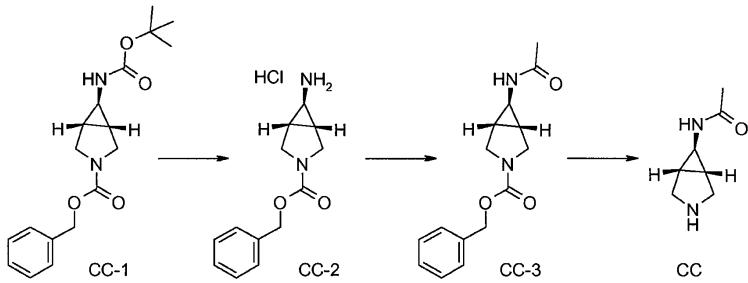
[0496]

중간체 BB-1을 WO2010/116328에 기재된 절차에 따라서 합성할 수 있다.

[0497]

표제 생성물 BB를 중간체 AA에 대해 기재된 절차에 따라서 BB-1로부터 제조한다.

[0499]

[(1 α ,5 α ,6 α)-N-(3-아자-바이사이클로[3.1.0]헥스-6-일)]-아세트아미드(CC)의 제조

[0500]

[0501] 중간체 CC-1을 문헌[참조: Brighty, K. E., Castaldi, M. J., Synlett, 1996, 1097]에 기재된 절차에 따라서 합성할 수 있다.

[0502]

[0502] MeOH(8mL) 중 CC-1(665mg, 2.00mmol)의 용액에 1,4-디옥산 중 4M HCl(2.5mL, 10mmol)을 첨가하고, 반응물을 밤새 교반한다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 Et₂O에 혼탁시킨다. 수득한 혼합물을 분리하여 CC-2를 수득한다.

[0503]

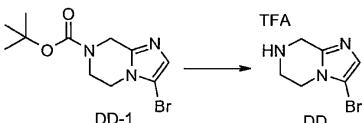
[0503] DCM(3mL) 중 CC-2(200mg, 0.744mmol)의 용액에 아세트산 무수물(0.105mL, 1.12mmol), 이어서, DIPEA(0.26mL, 1.49mmol)를 첨가한다. 밤새 교반한 후, 반응물을 EtOAc(50mL)로 희석하고, 포화 NH₄Cl(25mL), 포화 NaHCO₃(25mL) 및 염수(25mL)로 세척한다. 유기 층을 MgSO₄에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 조 CC-3을 수득한다.

[0504]

[0504] MeOH(5mL) 중 CC-3(189mg, 0.689mmol)의 용액에 5% Pd/C(100mg)를 첨가하고, 혼합물을 H₂하에 실온에서 교반한다. 18시간 후, 혼합물을 규조토 필터 조제 패드를 통해 여과하고, 농축하여 표제 생성물(CC)을 수득한다.

[0505]

3-브로모-5,6,7,8-테트라하이드로-이미다조[1,2-a]피라진 · TFA(DD)의 제조

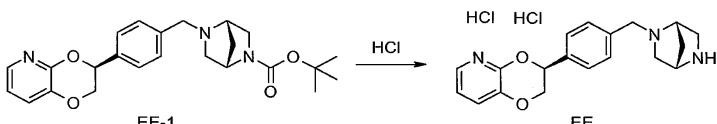


[0506]

[0507] 표제 생성물을 중간체 Y에 대해 기재된 절차에 따라 DD-1로부터 제조한다.

[0508]

[0508] (S)-3-{4-[(1S,4S)-1-(2,5-디아자-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일)메틸]-페닐}-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘 디하이드로클로라이드(EE)의 제조

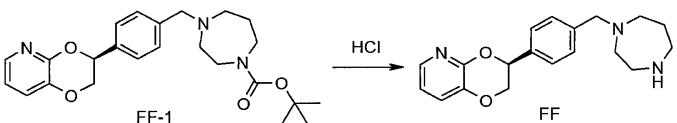


[0509]

[0510] 표제 생성물 EE를 중간체 Q의 합성에 기재된 절차에 따라서 화합물 EE-1(일반적 방법 N에 따라 중간체 C 및 (1S,4S)-2,5-디아자-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 3급-부틸 에스테르로부터 제조됨)로부터 제조한다.

[0511]

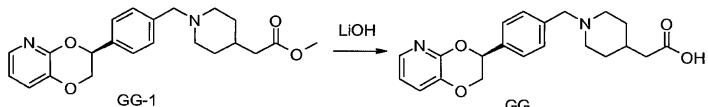
(S)-3-(4-[1,4]디아제판-1-일 메틸-페닐)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘(FF)의 제조



[0512]

[0513] 표제 생성물 FF를 중간체 S의 합성에 기재된 절차에 따라서 화합물 FF-1(일반적 방법 N에 따라서 중간체 C 및 [1,4]디아제판-1-카복실산 3급-부틸 에스테르로부터 제조됨)로부터 제조한다.

[0514] {1-[*(S*)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페페리딘-4-일}-아세트산(GG)의 제조

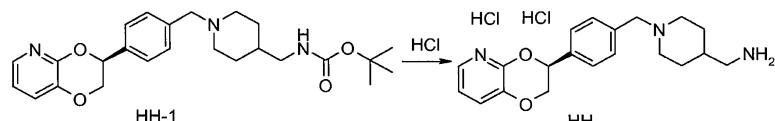


[0515]

표제 생성물 GG를 중간체 K를 합성하는데 사용되는 절차에 따라서 화합물 GG-1(일반적 방법 F에 따라서 중간체 C 및 페페리딘-4-일-아세트산 메틸 에스테르로부터 제조됨)로부터 제조한다.

[0517]

C-{1-[*(S*)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페페리딘-4-일}-메틸아민 디하이드로클로라이드(HH)의 제조

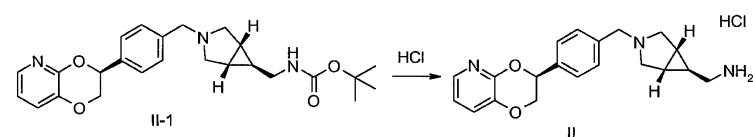


[0518]

표제 생성물 HH를 중간체 Q를 합성하는데 사용되는 절차에 따라서 화합물 HH-1(일반적 방법 I에 따라서 중간체 C 및 페페리딘-4-일메틸-카bam산 3급-부틸 에스테르로부터 제조됨)로부터 제조한다.

[0520]

{(*1a*,*5a*,*6a*)-3-[*(S*)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-3-아자-바이사이클로[3.1.0]헥스-6-일}-메틸아민 하이드로클로라이드(II)의 제조

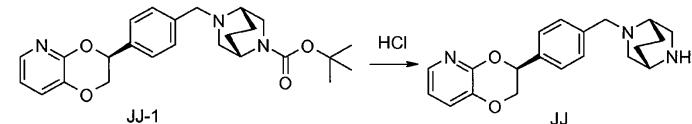


[0521]

표제 생성물 II를 중간체 Q를 합성하는데 사용되는 절차에 따라서 화합물 II-1(일반적 방법 I에 따라서 중간체 C 및 (*1a*,*5a*,*6a*)-1-(3-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-6-일)메틸-카bam산 3급-부틸 에스테르로부터 제조됨)로부터 제조한다.

[0523]

(*S*)-3-{4-[*(1S,4S)*-1-(2,5-디아자-바이사이클로[2.2.2]옥트-2-일)메틸]-페닐}-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘(JJ)의 제조

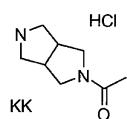


[0524]

표제 생성물 JJ를 중간체 S를 합성하는데 사용되는 절차에 따라서 화합물 JJ-1(일반적 방법 J에 따라서 중간체 C 및 (*1S,4S*)-2,5-디아자-바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실산 3급-부틸 에스테르로부터 제조됨)로부터 제조한다.

[0526]

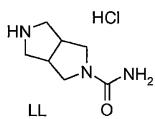
1-(헥사하이드로-페롤로[3,4-c]페롤-2-일)-에타논 하이드로클로라이드(KK)의 제조



[0527]

표제 생성물 KK를 중간체 O의 합성에 기재된 절차에 따라서 헥사하이드로-페롤로[3,4-c]페롤-2-카복실산 3급-부틸 에스테르로부터 제조한다.

[0529] 1-(헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-에타논 하이드로클로라이드(LL)의 제조

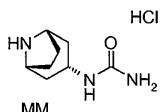


[0530]

[0531] 표제 생성물 LL을 중간체 P의 합성에 기재된 절차에 따라서 헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-카복실산 3급-부틸 에스테르로부터 제조한다.

[0532]

[(exo)-1-(8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일)]-우레아 하이드로클로라이드(MM)의 제조

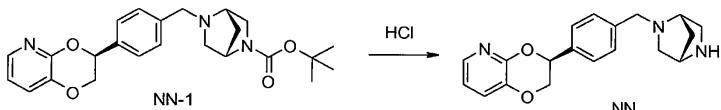


[0533]

[0534] 표제 생성물 MM을 중간체 P의 합성에 기재된 절차에 따라서 [(exo)-3-아미노-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥탄]-8-카복실산 3급-부틸 에스테르로부터 제조한다.

[0535]

(S)-3-{4-[(1S,4S)-1-(2,5-디아자-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메틸]-페닐}-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘(NN)의 제조

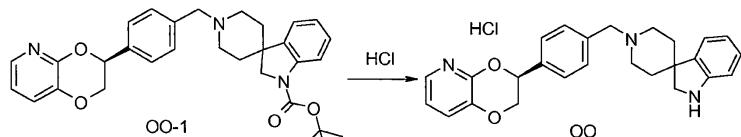


[0536]

[0537] 표제 생성물 NN을 중간체 S의 합성에 대한 절차에 따라서 NN-1(일반적 방법 N에 따라서 중간체 C 및 (1S,4S)-2,5-디아자-바이사이클로[2.2.1]-헵탄-2-카복실산 3급-부틸 에스테르로부터 제조됨)로부터 제조한다.

[0538]

{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일)-벤질]-스페로-(3,4'-파페리딘-3H-인돌)(00)의 제조



[0539]

[0540] 화합물 OO을 중간체 S을 제조하기 위해 사용된 절차로부터 OO-1(일반적 방법 D에 따라 중간체 C 및 스페로-(3,4'-파페리딘-3H-인돌로부터 제조함)로부터 제조한다.

[0541]

화학식 I의 화합물의 합성

[0542]

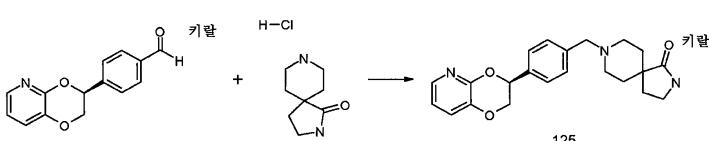
일반적 방법 A 내지 N(환원적 아민화에 대한 프로토콜).

[0543]

일반적 방법 A의 예:

[0544]

8-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일)-벤질]-2,8-디아자-스페로[4.5]데칸-1-온(실시 예 125)의 제조



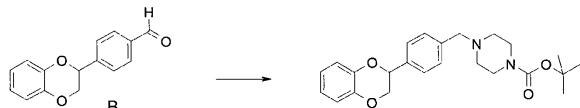
[0545]

[0546] TEA(0.12mL, 0.83mmol)를 2mL의 DCM 중 C(100mg, 0.42mmol) 및 2,8-디아자-스페로[4.5]데칸-1-온; 하이드로클로라이드(158mg, 0.83mmol)의 혼합물에 첨가한다. 하나의 액적의 아세트산을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하고, 나트륨아세톡시보로하이드라이드(132mg, 0.83mmol)를 첨가하고, 수득한 혼합물을 24시간 동안

교반한다. 용매를 증발시키고, 조 혼합물을 2mL의 MeCN/H₂O(1:1)에 용해시킨다. 혼합물을 0 내지 95% MeCN/H₂O의 구배로 용리하는 역상 C18 세미-분취용 HPLC 컬럼으로 정제하여 표제 생성물을 수득한다.

[0547] 일반적 방법 B의 예:

[0548] (±)-4-[4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르의 제조

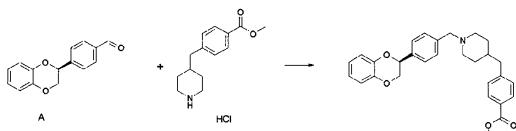


[0549]

[0550] DCE(4mL) 중 B(100mg, 0.420mmol), 및 피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(93mg, 0.50mmol)의 용액에 아세트산(50mg, 0.83mmol)을 첨가한다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(141mg, 0.67mmol)로 처리하고, 실온에서 16시간 동안 교반한다. 반응물을 포화 수성 나트륨 비카보네이트(5mL)로 희석하고, EtOAc(5mL x 3)로 추출한다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 5 내지 85% MeCN+0.1%TFA /H₂O+0.1%TFA의 구배로 용리하는 역상 C18 세미-분취용 HPLC 컬럼으로 정제한다. 합한 분획을 농축하고, 포화 수성 나트륨 비카보네이트(5mL)로 염기성화하고, EtOAc(5mL x 3)로 추출한다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 생성물을 수득한다.

[0551] 일반적 방법 C의 예:

[0552] 4-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-피페리딘-4-일메틸}-벤조산 메틸 에스테르의 제조



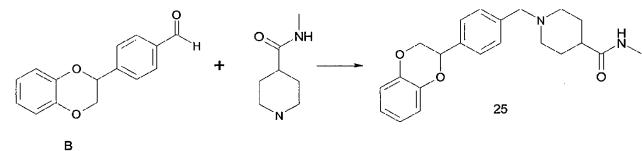
[0553]

[0554] THF(5mL) 중 A(100mg, 0.42mmol), 4-피페리딘-4-일메틸-벤조산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(146mg, 0.54mmol), 나트륨 시아노보로하이드라이드(52mg, 0.83mmol), 및 TEA(0.08mL, 0.54mmol)의 용액을 2액적의 아세트산으로 처리하고, 실온에서 16시간 동안 교반한다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 DCM 중 0 내지 10% MeOH의 구배로 용리하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 제공한다.

[0555]

일반적 방법 D의 예:

[0556] 1-[4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-피페리딘-4-카복실산 메틸아미드(실시예 25)의 제조:



[0557]

[0558] B(40mg, 0.17mmol) 및 피페리딘-4-카복실산 메틸아미드(47.2mg, 0.332mmol)의 용액을 아세트산(0.01mL)으로 처리한다. 1시간 동안 진탕한 후, DMA(0.5mL) 중 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(70.6mg, 0.33mmol)의 용액을 첨가하고, 수득한 혼합물을 밤새 진탕한다. 혼합물을 농축시키고, DMSO(0.8mL)로 희석하고, 여과하고, 5 내지 85% MeCN+0.1%TFA /H₂O+0.1%TFA의 구배로 용리하는 C18 세미-분취용 HPLC 컬럼에서 정제하여 표제 화합물을 제공한다.

[0559]

일반적 방법 E의 예:

[0560] 4-{[(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질아미노]-메틸}-벤조산 메틸 에스테르의 제조



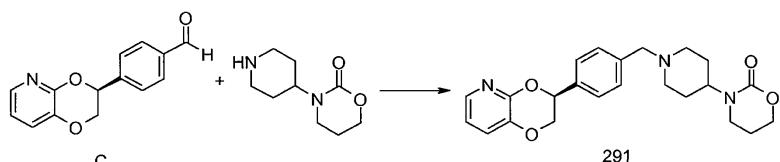
[0561]

[0562] MeOH(5mL) 중 A(310mg), 메틸 4-(아미노메틸)벤조에이트 하이드로클로라이드(338mg), 나트륨 시아노보로하이드라이드(162mg), 및 DIPEA(0.3mL)의 용액을 2개 액적의 아세트산으로 처리하고, 수득한 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 DCM 중 0 내지 10% MeOH의 구배로 용리하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 제공한다.

[0563] 일반적 방법 F의 예:

[0564]

3-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페리딘-4-일}-[1,3]옥사지난-2-온(실시예 291)의 제조



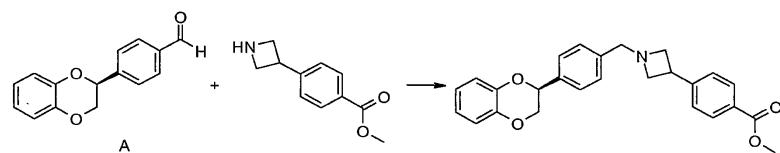
[0565]

[0566] 중간체 C(367mg, 1.99mmol) 및 3-페리딘-4-일-[1,3]옥사지난-2-온(400mg, 1.66mmol)의 용액을 THF(3mL)에서 10분 동안 교반한다. 여기에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(422mg, 1.99mmol)를 첨가하고, 반응물을 24시간 동안 교반한다. 반응물을 포화 NaHCO₃로 켄칭하고, EtOAc로 추출한다. 합한 유기상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시킨다. 잔류물을 물(+0.1% TFA) 중 10 내지 90% MeCN으로 용리하는 역상 HPLC로 정제하고, 농축된 풀링된 분획을 MeOH로 희석하고, 카보네이트 수지 카트리지를 통해 통과시켜 표제 화합물 291을 유리 염기로서 제조한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 410.3 [M+H]⁺, Rt = 2.45 min).

[0567] 일반적 방법 G의 예:

[0568]

4-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-아제티딘-3-일}-벤조산 메틸 에스테르의 제조



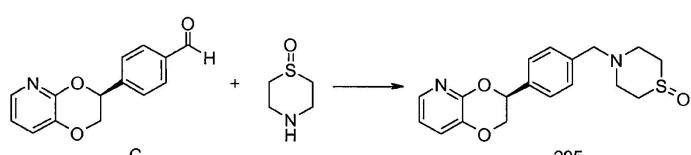
[0569]

[0570] DMA(5mL) 중 중간체 A(300mg, 1.25mmol), 4-아제티딘-3-일-벤조산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(313mg, 1.37mmol), 및 DIPEA(0.261mL, 1.50mmol)의 용액을 약 25°C에서 15분 동안 교반한다. 이 혼합물을 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(318mg, 1.5mmol)로 처리하고, 약 25°C에서 16시간 동안 교반한다. 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트로 건조시키고, 농축시킨다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득한다.

[0571] 일반적 방법 H의 예:

[0572]

(S)-3-[4-(1-옥소-1람다4-티오모르폴린-4-일메틸)-페닐]-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘(실시예 295)의 제조



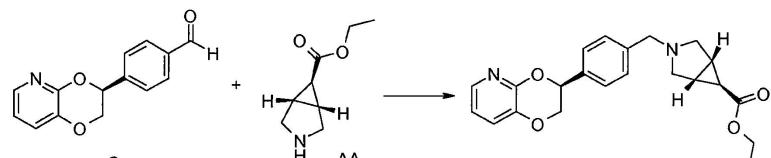
[0573]

[0574] DCM(4mL) 중 중간체 C(60mg, 0.25mmol) 및 티오모르폴린 1-옥사이드(중간체 L)(60mg, 0.50mmol)의 용액에

TEA(0.10mL, 0.72mmol)를 첨가하고, 반응물을 10분 동안 교반한다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(91mg, 0.41mmol)를 첨가하고, 반응물을 24시간 동안 교반한다. 반응물을 MeOH로 켄칭하고, 농축하고, 물(0.1% TFA) 중 0 내지 50% MeCN으로 용리하는 역상 HPLC로 정제한다. 농축된 분획을 0 내지 15% MeOH/DCM으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 재정제한다. 농축된 잔류물을 DCM에 용해시키고, 포화 NaHCO₃로 세척한다. 유기 층을 농축시키고, 잔류물을 MeCN/물로부터 동결건조하여 표제 화합물 295를 고체로서 수득한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 345.4 [M+H]⁺, Rt = 0.35 min).

[0575] 일반적 방법 I의 예:

(1 α , 5 α , 6 α)-3-[*(S*)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-3-아자-바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카복실산 에틸 에스테르의 제조

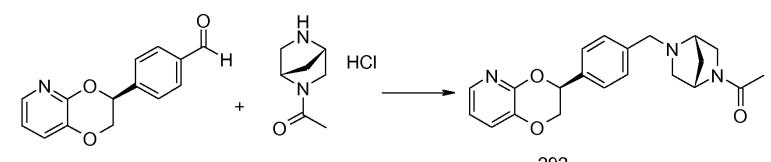


[0577]

[0578] DCM(50mL) 중 중간체 C(4.10g, 16.5mmol) 및 중간체 AA(4.79g, 29.9mmol)의 용액을 TEA(3.50mL, 24.9mmol) 및 DMF(10mL)로 처리하고, 용액을 실온에서 45분 동안 교반한다. 여기에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(6.49g, 30.0mmol)를 첨가하고, 혼합물을 24시간 동안 교반한다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 헵탄 중 0 내지 50% EtOAc로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 오일로서 수득하고, 결정화한다.

[0579] 일반적 방법 J의 예:

1-{(1*S*,4*S*)-5-[*(S*)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-2,5-디아자-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일}-에타논(실시예 292)의 제조

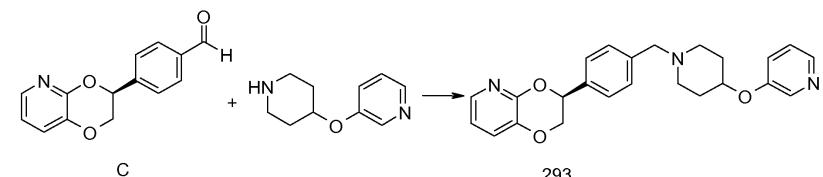


[0581]

[0582] 1,4-디옥산(2mL) 중 중간체 C(100mg, 0.415mmol) 및 중간체 O(73mg, 0.42) 및 TEA(0.086mL, 0.62mmol)의 용액에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(177mg, 0.833mmol)를 첨가하고, 반응물을 72시간 동안 교반한다. 반응물을 1M HCl로 켄칭하고, 물 중 0 내지 70% MeCN(0.1% 포름산)으로 용리하는 역상 HPLC로 정제한다. 풀링되고 농축된 분획을 MeOH에 용해시키고, 카보네이트 수지 플러그를 통해 용리하여 표제 화합물을 292를 동결건조 후 고체로서 수득한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 366.3 [M+H]⁺, Rt = 0.28 min).

[0583] 일반적 방법 K의 예:

(S)-3-{4-(페리딘-3-일옥시)-페페리딘-1-일메틸}-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘(실시예 293)의 제조



[0585]

[0586] DCM(2mL) 및 MeOH(0.5mL) 중 중간체 C(100mg; 0.410mmol) 및 3-(페페리딘-4-일옥시)-페리딘(122mg, 0.657mmol)의 용액을 TEA(0.100mL, 0.710mmol)로 처리하고, 혼탁액을 100°C에서 20분 동안 마이크로파조사한다. 여기에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(200mg, 0.925mmol), 아세트산(0.100mL, 1.69mmol), 및 MeOH(1.5mL)를 첨

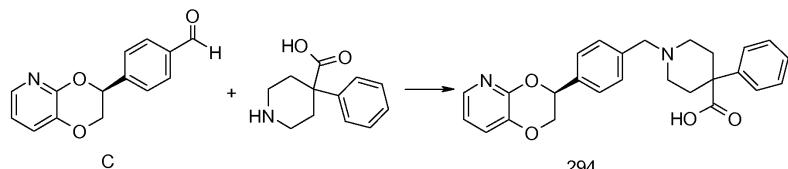
가한다. 반응물을 밀봉하고, 24시간 동안 교반한다. 반응물을 농축하고, 이어서, 물(0.1% TFA) 중 10 내지 60% MeCN으로 용리하는 역상 HPLC로 정제한다. 풀링되고 농축된 분획을 진공하에 건조하여 표제 화합물 293을 TFA 염으로서 수득한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 404.5 [M+H]⁺, Rt = 2.47 min).

[0587]

일반적 방법 L의 예:

[0588]

1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-4-페닐-피페리딘-4-카복실산(실시예 294)의 제조



[0589]

[0590]

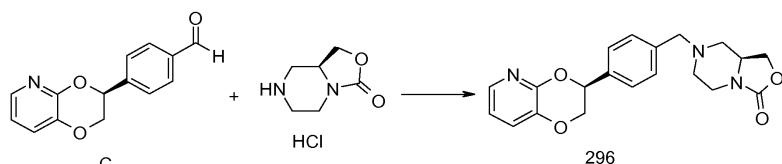
DMF(5mL) 중 중간체 C(100mg, 0.42mmol) 및 4-페닐-피페리딘-4-카복실산(85mg, 0.42mmol)의 용액을 30분 동안 실온에서 교반한다. 여기에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(88mg, 0.42mmol)를 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 실온에서 교반한다. 반응물을 농축시키고, 물(0.1% TFA) 중 10 내지 90% MeCN으로 용리하는 역상 HPLC로 정제한다. 풀링되고 농축된 분획을 진공하에 건조하여 표제 화합물 294를 수득한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 431.5 [M+H]⁺, Rt = 2.70 min).

[0591]

일반적 방법 M의 예:

[0592]

(S)-7-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-헥사하이드로-옥사졸로[3,4-a]피라진-3-온(실시예 296)의 제조



[0593]

[0594]

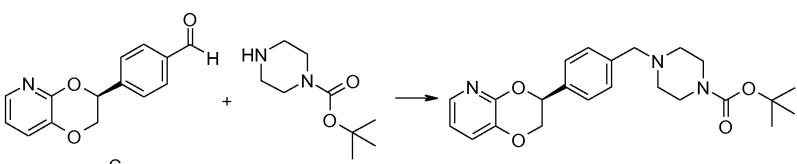
DMF(2mL) 중 중간체 C(200mg, 0.829mmol) 및 (S)-헥사하이드로-옥사졸로[3,4-a]피라진-3-온 하이드로클로라이드(178mg, 0.995mmol)의 용액에 나트륨 시아노보로하이드라이드(156mg, 2.49mmol), 이어서, 하나의 액적의 아세트산을 첨가한다. 반응물을 약 25°C에서 24시간 동안 교반되게 한다. 반응물을 농축시키고, 75 내지 100% EtOAc/헵탄으로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제한다. 생성물 분획을 농축하여 표제 화합물 296을 제조한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 368.4 [M+H]⁺, Rt = 2.53 min).

[0595]

일반적 방법 N의 예:

[0596]

4-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르의 제조



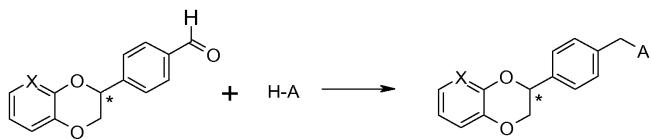
[0597]

[0598]

DCM(250mL) 중 중간체 C(5.00g, 20.7mmol) 및 피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(7.72g, 41.5mmol)의 용액에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(8.79g, 41.5mmol)를 첨가하고, 반응물을 밀봉하고, 밤새 교반한다. 반응물을 MeOH(25mL)로 켄칭하고, 격렬하게 교반하면서 물(500mL)을 붓는다. 용액을 2M 수성 Na₂CO₃으로 염기 성화한다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM으로 추출한다. 합한 추출물을 Na₂SO₄에서 건조시키고, 농축시킨다. 잔류물을 헵탄 중에 혼탁시키고, 고체를 여과로 분리하여 표제 화합물을 제공한다.

[0599]

표 3을 하기 반응에 도시된 일반적 방법 A, B, C, D, E, 또는 F에 따라서 실시예 1 내지 191을 제조하는데 사용되는 주요 시약의 요약을 제공한다.



[0600]

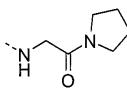
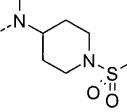
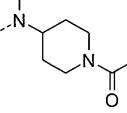
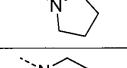
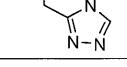
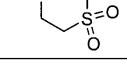
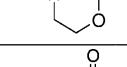
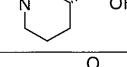
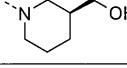
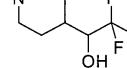
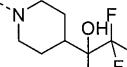
[0601] 여기서, H-A는 $\text{R}^4\text{NH}\text{R}^5$ 또는 $\text{L}^\circ\text{B}\text{NH}$ 이다.

표 3

일반적 방법 A 내지 N에 의해 합성된 실시예

실시예 #	X	*에서 키랄성	--A	합성 방법	LC/MS 방법	$[\text{M}+\text{H}]^+$	Rt (min)
1	CH	라세미		B	10	296.2	1.20
2	CH	라세미		B	10	312.2	1.20
3	CH	라세미		B	10	338.4	1.20
4	CH	라세미		B	10	379.4	1.10
5	CH	라세미		B	10	328.4	1.11
6	CH	라세미		B	10	322.4	1.13
7	CH	라세미		B	10	360.4	1.40
8	CH	S		B	10	381.3	0.67
9	CH	라세미		B	10	312.4	1.04
10	CH	라세미		B	10	407.4	1.14
11	CH	라세미		B	10	353.40	1.47

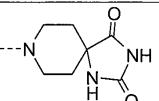
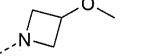
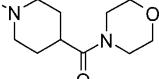
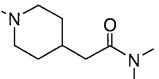
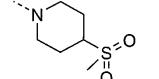
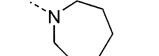
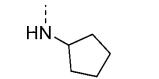
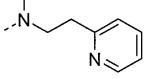
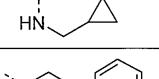
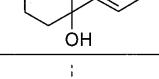
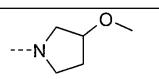
[0602]

12	CH	라세미		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	라세미		B	10	297.40	0.97
16	CH	라세미		B	10	349.40	2.14
17	N	라세미		B	10	361.20	1.66
18	N	라세미		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

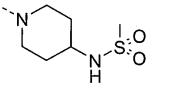
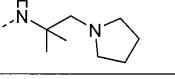
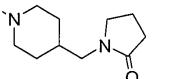
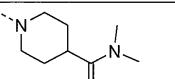
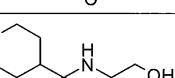
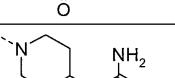
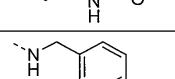
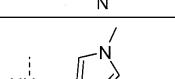
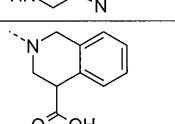
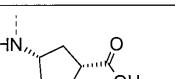
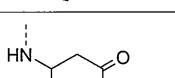
[0603]

23	CH	라세미		D	11	298.2	0.7
24	CH	라세미		D	11	298.2	0.73
25	CH	라세미		D	11	367.3	0.66
26	CH	라세미		D	11	396.3	0.73
27	CH	라세미		D	11	340.2	0.66
28	CH	라세미		D	11	368.3	0.72
29	CH	라세미		D	11	368.5	0.7
30	CH	라세미		D	11	339.2	0.56
31	CH	라세미		D	11	367.2	0.65
32	CH	라세미		D	11	326.2	0.67
33	CH	라세미		D	11	314.2	0.71
34	CH	라세미		D	11	312.2	0.65

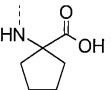
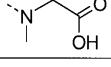
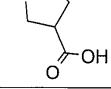
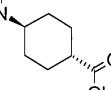
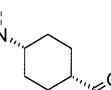
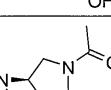
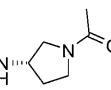
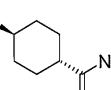
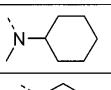
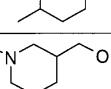
[0604]

35	CH	라세미		D	11	394.2	0.65
36	CH	라세미		D	11	312.4	0.68
37	CH	라세미		D	11	423.3	0.69
38	CH	라세미		D	11	395.3	0.70
39	CH	라세미		D	11	388.2	0.66
40	CH	라세미		D	11	324.3	0.79
41	CH	라세미		D	11	310.2	0.78
42	CH	라세미		D	11	361.2	0.79
43	CH	라세미		D	11	296.2	0.75
44	CH	라세미		D	11	402.3	0.82
45	CH	라세미		D	11	298.2	0.75
46	CH	라세미		D	11	306.8	0.73
47	CH	라세미		D	11	326.2	0.74

[0605]

48	CH	라세미		D	11	403.2	0.71
49	CH	라세미		D	11	367.2	0.68
50	CH	라세미		D	11	407.3	0.73
51	CH	라세미		D	11	381.3	0.73
52	CH	라세미		D	11	397.3	0.67
53	CH	라세미		D	11	368.2	0.67
54	CH	라세미		D	11	333.2	0.66
55	CH	라세미		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

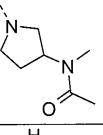
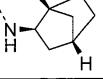
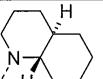
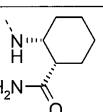
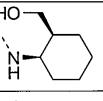
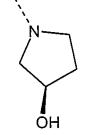
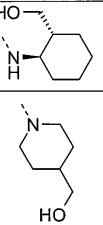
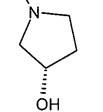
[0606]

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
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
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
69	CH	S		D	11	339.8	0.66

[0607]

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
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
77	CH	S		D	11	310.2	0.70
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

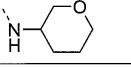
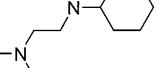
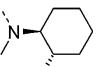
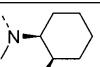
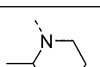
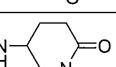
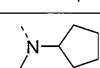
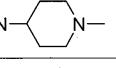
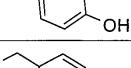
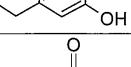
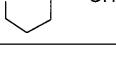
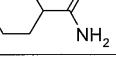
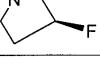
[0608]

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
90	CH	S		D	11	340.8	0.59
91	CH	S		D	11	311.8	0.57

[0609]

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
101	CH	S		D	11	325.8	0.62
102	CH	S		D	11	325.7	0.6

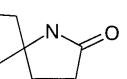
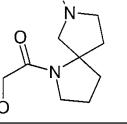
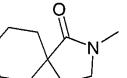
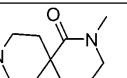
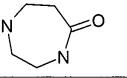
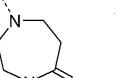
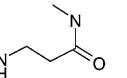
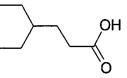
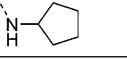
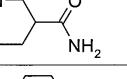
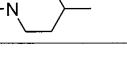
[0610]

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	라세미		A	13	354.4	1.1
114	CH	라세미		A	13	353.4	1.0
115	CH	라세미		A	13	314.4	1.0

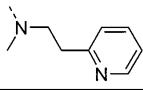
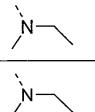
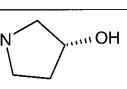
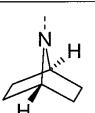
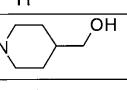
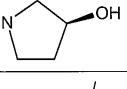
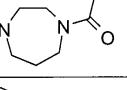
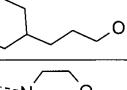
[0611]

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

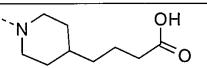
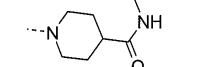
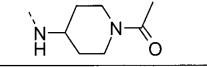
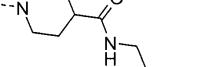
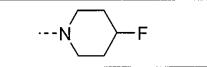
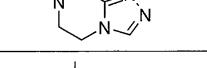
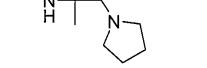
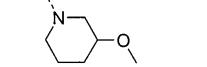
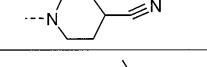
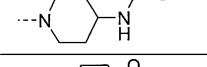
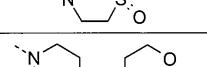
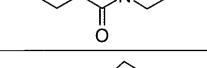
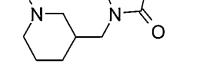
[0612]

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

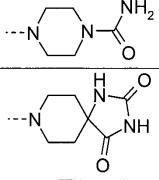
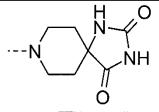
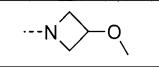
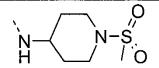
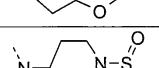
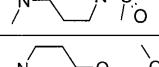
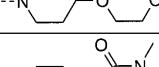
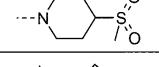
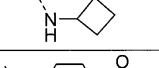
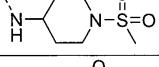
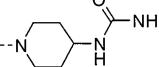
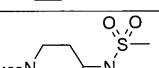
[0613]

138	N	S		D	11	362.1	0.51
139	N	S		D	11	325.1	0.52
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
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
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

[0614]

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
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

[0615]

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
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

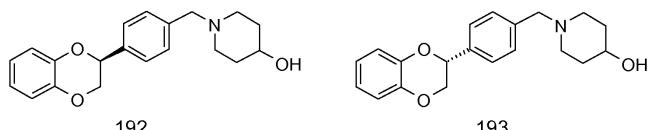
[0616]

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
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

[0617]

[0618]

실시예 192 및 193: (S)-1-[4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-피페리딘-4-올(192), 및 (R)-1-[4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-피페리딘-4-올(193)의 제조.



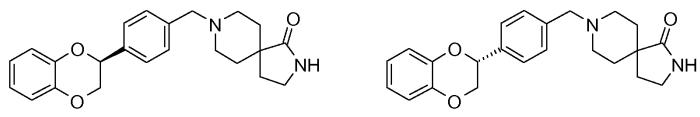
[0619]

[0620]

192 및 193의 라세미 혼합물을 중간체 B 및 4-하이드록시피페리딘으로부터 일반적 방법 B에 따라 제조하고, 20% MeOH, 1% IPA, 및 초임계 이산화탄소를 사용하는 SCF 키랄 HPLC로 분할하여 192를 첫번째-용리 피크로서, 및 193을 두번째-용리 피크로서 수득한다. 192: LC/MS 방법 10; Rt = 0.98 min.; [M+H]⁺ = 326.4. 193: LC/MS 방법 10; Rt = 0.98 min.; [M+H]⁺ = 326.4.

[0621]

실시예 194 및 195: 8-[(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-2,8-디아자-스페로[4.5]데칸-1-온(194) 및 8-[(R)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-2,8-디아자-스페로[4.5]데칸-1-온(195)의 제조



[0622]

[0623] 화합물 4(라세미체)를 55% 메탄올, 1% 이소프로필아민, 및 초임계 이산화탄소를 사용하는 SCF 키랄 HPLC로 분할하여 194를 첫번째-용리 피크로서, 및 195를 두번째-용리 피크로서 수득한다. 194: LC/MS 방법 10; Rt = 1.10 min.; [M+H]⁺ = 379.4. 195: LC/MS 방법 10; Rt = 1.09 min.; [M+H]⁺ = 379.4.

[0624]

실시예 196 및 197: 1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-페롤리딘(196) 및 1-[(R)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-페롤리딘(197)의 제조.

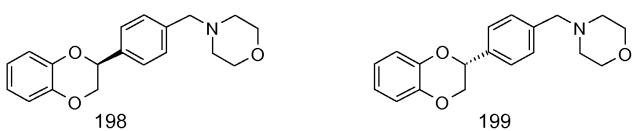


[0625]

[0626] 화합물 1(라세미체)을 키랄팩 AD-H 컬럼을 사용하고, 0.1% DEA를 포함하는 햅탄 중 7% IPA로 용리하는 HPLC로 분할하여 196을 첫번째-용리 피크로서, 및 197을 두번째-용리 피크로서 수득한다. 196: LC/MS 방법 10; Rt = 1.21 min.; [M+H]⁺ = 296.2. 197: LC/MS 방법 10; Rt = 1.21 min.; [M+H]⁺ = 296.2.

[0627]

실시예 198 및 199: 4-[(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-모르폴린(198) 및 4-[(R)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-모르풀린(199)의 제조.

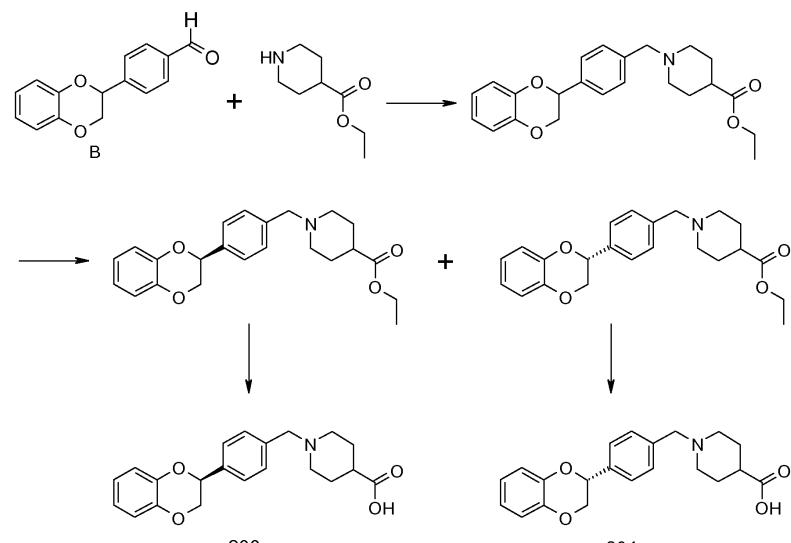


[0628]

[0629] 화합물 2(라세미체)를 키랄팩 OD-H 컬럼을 사용하고 0.1% DEA를 포함하는 햅탄 중 7% IPA로 용리하는 HPLC로 분할하여 198을 첫번째-용리 피크로서 199를 두번째-용리 피크로서 수득한다. 198: LC/MS 방법 10; Rt = 1.20 min.; [M+H]⁺ = 312.4. 199: LC/MS 방법 10; Rt = 1.21 min.; [M+H]⁺ = 312.4.

[0630]

실시예 200 및 201: (S)-1-[4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-페페리딘-4-카복실산(200) 및 (R)-1-[4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-페페리딘-4-카복실산(201)의 제조.



[0631]

[0632] 1-[4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-페페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르를 중간체 B 및 에틸 이소니페코테이트로부터 일반적 방법 B에 기재된 절차에 따라서 제조하고, 키랄팩 OD-H 컬럼을 사용하고 0.1% DEA

를 포함하는 헵탄 중 12% IPA로 용리하는 HPLC로 분할하여 (S)-1-[4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르를 첫번째-용리 피크로서, 및 (R)-1-[4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르를 두번째-용리 피크로서 수득한다.

[0633] 화합물 200:

방법 1: (S)-1-[4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르(145mg, 0.380mmol) 및 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(48mg, 1.1mmol)를 MeOH/물(2mL)의 1:1 혼합물에서 75°C에서 2시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 TFA(300 μL)로 산성화시킨다. 수득한 백색 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜 화합물 200을 수득한다. LC/MS 방법 10; Rt = 1.14 min.; [M+H]⁺ = 382.4.

방법 2: 2-메틸-THF(40mL) 중 중간체 A(7.5g, 29.66mmol) 및 피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르(5.27mL, 34.1mmol)의 혼합물을 약 20°C에서 약 45분 동안 반응기에서 교반한다. 제2 반응기를 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(8.8g, 41.5mmol) 및 2-메틸-THF(50mL)로 채우고, 내용물을 약 20°C에서 약 30분 동안 교반한다. 제1 반응기로부터의 용액을 제2 반응기로 옮기고, 약 22°C에서 약 16시간 동안 교반하고, 물로 처리한다. 수득한 유기 상을 수집하고, 나트륨 비카보네이트의 포화 용액 및 5% 염수 용액으로 세척하고, 농축하여 (S)-1-[4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르를 제조한다. 수율: 76%. MS: 382.2 (M + H)⁺.

[0636] (S)-1-[4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르(229g, 381.46mmol), 테트라하이드로푸란(366mL) 및 N-메틸 피롤리디논(275mL)을 반응기에 채우고, 약 0°C로 냉각한다. 반응기 내용물을 4N NaOH(525mL)로 처리하면서 반응 온도를 5°C 아래로 유지한다. 혼합물을 약 20°C로 가온하고, 약 16시간 동안 교반하고, 약 5°C로 냉각한다. 반응기 내용물을 2N HCl(110mL)로 처리하면서, 내부 온도를 15°C 아래로 유지한다. 추가의 2N HCl을 pH 약 4.5 내지 5.0가 성취될 때까지 첨가한다. 물(750mL)을 30분 동안 첨가하고, 혼합물을 약 2시간 동안 교반하고, 여과한다. 수득한 고체를 감압하에 건조시켜 화합물 200을 제조한다. 수율: 87%. MS: 354.2 (M + H)⁺.

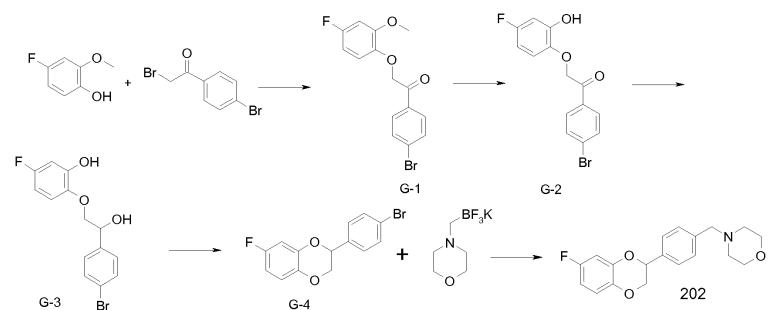
[0637] 화합물 201:

[0638] 화합물 201을, (R)-1-[4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르가 (S)-1-[4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르 대신 사용되는 것을 제외하고는, 화합물 200을 위한 상기 방법 1에 기재된 절차에 따라서 제조한다. LC/MS 방법 10; Rt = 1.13 min.; MS: 382.4 [M+H]⁺.

[0639] 대안적으로, 화합물 201을 또한, (R)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤즈알데히드(중간체 A의 R에 난티오머)가 (S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤즈알데히드(A) 대신 사용되는 것을 제외하고는, 화합물 200의 합성을 위한 상기 방법 2에 기재된 절차에 따라서 제조할 수 있다. (R)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤즈알데히드를 상기한 방법을 사용하는 중간체 B의 분할에 의해 제조할 수 있다.

[0640] 실시예: 202

[0641] 4-[4-(7-플루오로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-모르폴린(202)의 제조



[0642]

[0643] 아세톤(250mL) 중 4-플루오로-2-메톡시-페놀(3.0g, 21.1mmol)의 용액을 세슘 카보네이트(8.3g, 25.3mmol), 이어서, 2-브로모-1-(4-브로모-페닐)-에타논(5.9g, 21.1mmol)으로 처리한다. 수득한 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 물(600mL)을 격렬하게 교반된 용액에 서서히 첨가한다. 30분 동안 교반한 후, 침전물을 여과하

고, 대량의 물로 세척하여 1-(4-브로모-페닐)-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-에타논(G-1)을 수득한다.

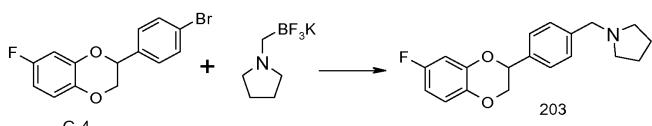
[0644] G-1(3.0g, 8.85mmol)을 DCM(30mL)에 용해시키고, 0°C로 냉각한다. 알루미늄 클로라이드(2.9g, 22.1mmol)를 한 분획으로 첨가하고, 반응물을 0°C에서 10분 동안 교반한다. 에탄티올(1.6mL, 22.1mmol)을 첨가하고, 반응물을 0°C에서 30분 동안 교반한다. 반응 혼합물을 얼음으로 끊고, 수득한 슬러리를 30분 동안 교반한다. 생성물을 EtOAc(3 x 50mL)로 추출한다. 합한 유기 추출물을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 농축하고, 실리카 겔상 섬광 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여 1-(4-브로모-페닐)-2-(4-플루오로-2-하이드록시-페녹시)-에타논(G-2)을 제조한다.

[0645] EtOH(25mL) 중 G-2(1.25g, 3.85mmol)의 용액에 나트륨 보로하이드라이드(291mg, 7.69mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 물(5mL)을 첨가하고, 수득한 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 1N HCl에 용해시키고, EtOAc로 추출한다. 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 농축시킨다. 잔류물을 실리카 겔 상 섬광 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중 0 내지 40% EtOAc)로 정제하여 2-[2-(4-브로모-페닐)-2-하이드록시-에톡시]-5-플루오로-페놀(G-3)을 제공한다.

[0646] 트리페닐포스핀(918mg, 3.5mmol)을 THF(25mL)에 용해시키고, 0°C로 냉각한다. 디이소프로필 아조디카복실레이트(0.7mL, 3.5mmol)를 혼합물에 첨가하고, 0°C에서 20분 동안 교반한다. 이어서, 혼합물을 5분 동안 THF(10mL) 중 G-3(1.1g, 3.33mmol)의 용액으로 적가 처리하고, 수득한 혼합물을 0°C에서 30분 동안 및 실온에서 30분 동안 교반한다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상 섬광 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중 0 내지 40% EtOAc)로 정제하여 2-(4-브로모-페닐)-7-플루오로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신(G-4)을 수득한다.

[0647] 10:1 THF/물(2mL) 중 G-4(200mg, 0.65mmol), 칼륨 (모르폴린-4-일)메틸트리플루오로보레이트(134mg, 0.65mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(4.3mg, 0.019mmol), 2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리-이소프로필-1,1'-비페닐(19mg, 0.039mmol), 및 세슘 카보네이트(632mg, 1.9mmol)의 용액을 95°C에서 18시간 동안 질소 분위기하에 교반한다. 혼합물을 EtOAc에 흡수시키고, 유기 층을 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에 건조시키고, 농축시킨다. 잔류물을 분취용 C18 역상 HPLC(MeCN/물; 0.1% TFA)로 정제하여 표제 화합물을 제공한다. LC/MS 방법 10; Rt = 1.09 min.; [M+H]⁺ = 354.4.

[0648] 실시예 203: 1-[4-(7-플루오로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-피롤리딘(203)의 제조

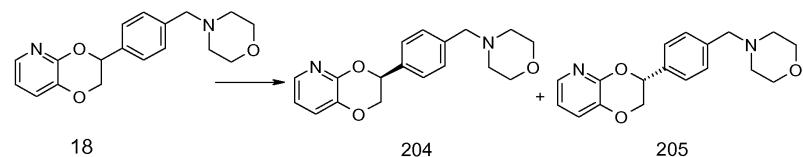


[0649]

[0650] 표제 화합물을 화합물 202의 합성에 기재된 절차에 따라서 G-4 및 칼륨 1-트리플루오로보라토메틸피롤리딘으로부터 제조한다. 203: LC/MS 방법 10; Rt = 1.07 min.; [M+H]⁺ = 354.4.

[0651]

실시예 204 및 205: (S)-3-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘(204) 및 (R)-3-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘(205)의 제조.

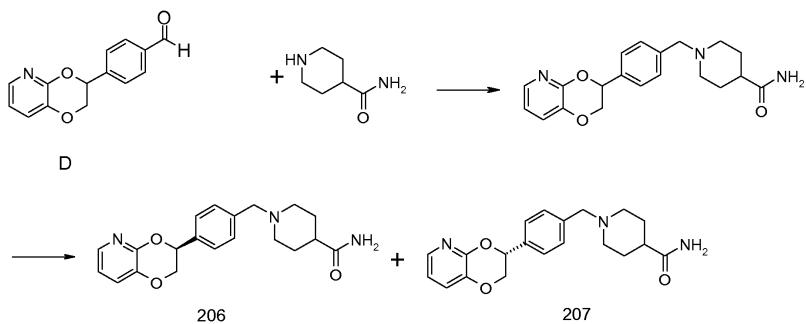


[0652]

[0653] 화합물 18(라세미체)을 헵탄 중 28% 이소프로판올로 용리하는 키랄셀 OD-H 컬럼을 사용하여 HPLC에 의해 분할하여 화합물 204(LCMS 방법 15: ES+ m/z 313.2 [M+H]⁺, rt = 0.47 min) 및 화합물 205(LCMS 방법 15: ES+ m/z 313.2 [M+H]⁺, rt = 0.50 min)를 수득한다.

[0654]

실시예 206 및 207: 1-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일]벤질}파페리딘-4-카복스아미드(206) 및 1-{4-[(3R)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘-3-일]벤질}파페리딘-4-카복스아미드(207)의 제조.



[0655]

[0656]

1-[4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페페리딘-4-카복실산 아미드의 라세미 형태를 화합물 4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤즈알데히드 및 페페리딘-4-카복실산 아미드로부터 일반적 방법 B에 따라 제조한다. 화합물 206 및 207을 상응하는 라세미 화합물로부터 키랄 HPLC로 실시예 204 및 205에 대해 기재된 절차에 따라서 분할한다.

[0657]

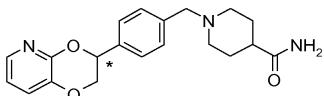


표 4

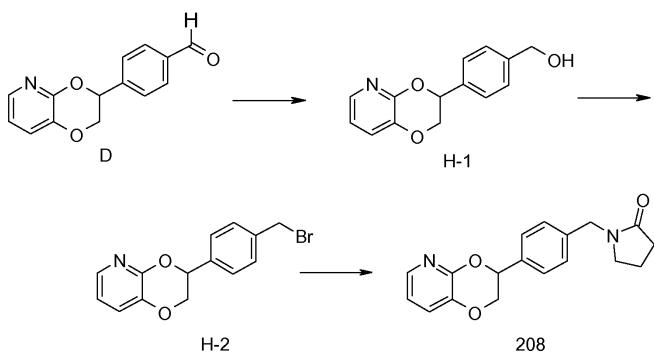
화합물 206 및 207의 제조.

실시예 #	*에서 키랄성	MS 방법	[M+H] ⁺	rt (min)
206	S	15	354.2	0.47
207	R	15	354.2	0.45

[0658]

[0659]

실시예 208: 11-[4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페롤리딘-2-온(208)의 제조



[0660]

[0661]

THF(50mL) 중 D(1.0g, 4.15mmol)의 용액을 나트륨 보로하이드라이드(188mg, 5.00mmol)로 0°C에서 처리한다. 수득한 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 실온에서 1시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc에 용해시킨다. 유기 용액을 물 및 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 농축시킨다. 잔류물을 DCM 중 MeOH(2% 내지 8%)를 사용하는 섬광 컬럼 크로마토그래피(실리카 젤)로 정제하여 [4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-페닐]-메탄올 H-1을 수득한다.

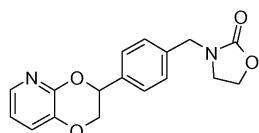
[0662]

THF(10mL) 중 H-1(400mg, 1.64mmol)의 용액을 트리페닐포스핀 디브로마이드(1.39g, 3.29mmol) 및 이미다졸(224mg, 3.29mmol)로 실온에서 처리하고, 수득한 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc(25mL, 3X)로 추출한다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 농축시킨다. 잔류물을 헵탄 중 EtOAc(15% 내지 50%)를 사용하여 섬광 컬럼 크로마토그래피(실리카

겔)로 정제하여 3-(4-브로모메틸-페닐)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘 H-2를 수득한다.

[0663] 무수 DMF(2mL) 중 피롤리디논(18mg, 0.21mmol)의 용액을 나트륨 하이드라이드(광유 중 60% 분산액, 7.8mg, 0.2mmol)로 처리하고, 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한다. 중간체 H-2(50mg, 0.16mmol)를 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 교반한다. 15분 후, 혼합물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출한다. 유기 층을 농축시키고, 잔류물을 H₂O(+0.1%TFA) 중 5 내지 85%의 MeCN의 구배로 용리하는 역상 HPLC로 정제한다. 목적하는 분획을 농축한다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO₃, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에 건조시킨다. 이어서, 용액을 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 고체로서 수득한다(LCMS 방법 10: ES+ m/z 311.4 [M+H]⁺, Rt = 1.84 min).

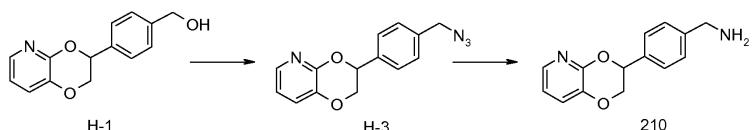
[0664] 실시예 209: 3-[4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)벤질]-1,3-옥사졸리딘-2-온(209)



[0665]

[0666] 화합물 209를 208의 합성에 기재된 절차에 따라서 중간체 H-2로부터 제조한다. (LCMS 방법 10: ES+ m/z 313.4 [M+H]⁺, Rt = 1.72 min)

[0667] 실시예 210: 4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질아민(210)의 제조



[0668]

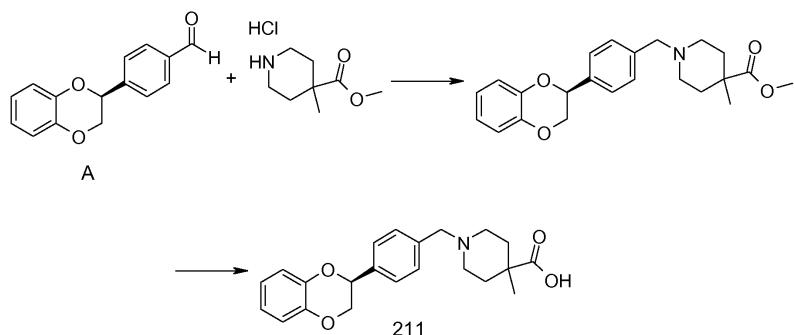
[0669] 무수 THF(30mL) 중 H-1(340mg, 1.4mmol), 트리페닐포스핀(550mg, 2.1mmol) 및 디페닐포스포필 아지드(0.45mL, 2.1mmol)의 용액을 디이소프로필 아조디카복실레이트(0.41mL, 2.1mmol)로 처리한다. 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 물(50mL)로 희석하고, EtOAc(3 x 50mL)로 추출한다. 합한 유기 용액을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에 건조시킨다. 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 헵탄 중 10 내지 50% EtOAc의 구배로 용리하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 H-3을 오일로서 수득한다.

[0670]

[0670] THF(20mL) 중 H-3(390mg, 78% 순도, 1.1mmol) 및 트리페닐포스핀(446mg, 1.7mmol)의 용액을 물(0.2mL, 11.3mmol)로 처리한다. 혼합물을 40°C에서 24시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 물(25mL)로 희석하고, EtOAc(3 x 25mL)로 추출한다. 합한 유기 용액을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에 건조시킨다. 농축시키고, 포화 수성 NaHCO₃(10mL)로 염기성화시키고, EtOAc(10mL x 3)로 추출한다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에 건조시킨다. 농축하여 표제 화합물을 고체로서 수득한다(LCMS 방법 10: ES+ m/z 243.4 [M+H]⁺, Rt = 0.57 min).

[0671]

실시예 211: 1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-4-메틸-피페리딘-4-카복실산(211)의 제조



[0672]

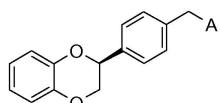
[0673] 중간체 A(100mg, 0.42mmol), 메틸-피페리딘-4-카복실산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(105mg, 0.54mmol),

및 TEA(75 uL, 0.54mmol)를 무수 THF(3mL)에서 10분 동안 교반한다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(176mg)를 첨가하고, 4시간 동안 교반한다. 혼합물을 포화 NaHCO₃로 희석하고, EtOAc로 추출한다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 DCM 중 0 내지 3% MeOH의 구배로 용리하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-4-메틸-피페리딘-4-카복실산 메틸 에스테르를 수득한다.

[0674] MeOH(2mL) 중 1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-4-메틸-피페리딘-4-카복실산 메틸 에스테르의 용액을 물(2mL) 중 LiOH · H₂O(52mg, 1.23mmol)의 용액으로 처리한다. 혼합물을 70°C로 2시간 동안 가열하고, 농축하고, TFA(96 uL, 1.23mmol)로 처리한다. 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc/THF로 추출한다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에 건조시키고, 규조토를 통해 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 물(+0.1%TFA) 중 5 내지 80% MeCN의 구배로 용리하는 역상 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 TFA 염으로서 제공한다(LC/MS 방법 1: ES+ m/z 368.23 [M+H]⁺; Rt = 0.62 min).

[0675] 실시예 212 내지 215: 화합물 212 내지 215의 제조

[0676] 화합물 212 내지 215는 화합물 211의 합성에 기재되고 표 5에 나타낸 절차에 따라서 중간체 I-2, I-3, I-5 및 I-6으로부터 제조한다.



[0677]

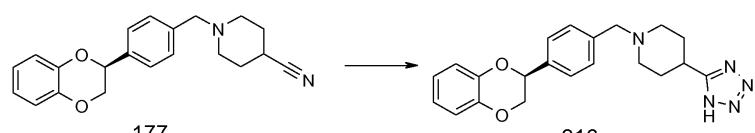
표 5

화합물 212 내지 215의 제조.

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

[0678]

[0679] 실시예 216: 1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-4-(1H-테트라졸-5-일)-피페리딘(216)의 제조.

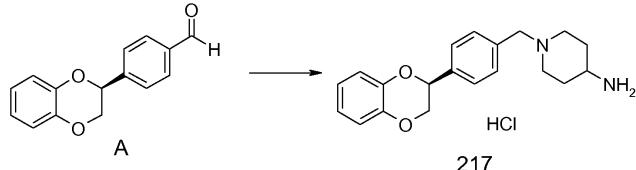


[0680]

[0681] DMF(2mL) 중 177(115mg, 0.34mmol)의 용액에 NaN₃(89.0mg, 1.38mmol) 및 NH₄C1(147mg, 2.75mmol)을 첨가한다.

혼합물을 120°C에서 18시간 동안 가열한다. 추가의 NaN₃(89.0mg, 1.38mmol)을 첨가하고, 반응물을 120°C에서 추가의 72시간 동안 교반한다. 반응물을 여과하고, 여액을 물(+0.1%TFA) 중 5 내지 80% MeCN의 구배로 용리하는 역상 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 제공한다(LC/MS 방법 1: ES+ m/z 378.2 [M+H]⁺; Rt = 0.54 min).

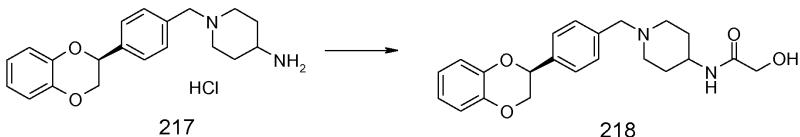
[0682] 실시예 217: 1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-페페리딘-4-일아민(217)의 제조.



[0683]

[0684] 중간체 A(300mg, 1.25mmol) 및 페페리딘-4-일-카bam산 3급-부틸 에스테르(300mg, 1.5mmol, 1.2 equiv.)의 용액을 무수 THF(3mL)에서 10분 동안 교반한다. 나트륨 트리아세토부로하이드라이드(316mg, 1.49mmol)를 첨가하고, 반응물을 18시간 동안 교반한다. 반응물을 농축시키고, EtOAc 및 포화 수성 NaHCO₃ 사이에 분배한다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 DCM 중 0 내지 5% MeOH의 구배로 용리하는 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 잔류물을 MeOH(1mL)에 용해시키고, HCl(10mL, 디옥산 중 4M)로 처리하고, 18시간 동안 교반한다. 반응물을 Et₂O(40mL)로 희석하고, 여과하여 표제 화합물을 HCl 염으로서 제공한다(LC/MS 방법 1: ES+ m/z 325.2 [M+H]⁺, Rt = 0.35 min).

[0685] 실시예 218: N-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-페페리딘-4-일}-2-하이드록시-아세트아미드(218)의 제조.

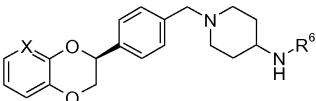


[0686]

[0687] DMF(2mL) 중 화합물 217(80mg, 0.22mmol), TEA(0.09mL, 0.67mmol), 하이드록시아세트산(22mg, 0.29mmol) 및 TBTU(93mg, 0.29mmol)의 혼합물을 2시간 동안 교반한다. 반응물을 여과하고, 물(+0.1%TFA) 중 0 내지 80% MeCN의 구배로 용리하는 역상 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 TFA 염으로서 제공한다(LC/MS 방법 1: ES+ m/z 383.2 [M+H]⁺, Rt = 0.59 min).

[0688] 실시예 219 내지 220: N-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}페페리딘-4-일)-2-메톡시아세트아미드(219) 및 N-(1-{4-[(2S)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]벤질}페페리딘-4-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드(220)의 제조.

[0689] 화합물 219 내지 223을 화합물 218에 대해 기재되고 표 6에 나타낸 절차에 따라서 제조한다. 생성물을 DCM 중 0 내지 10% MeOH의 구배로 용리하는 역상 HPLC 또는 섬광 크로마토그래피로 정제한다.



[0690]

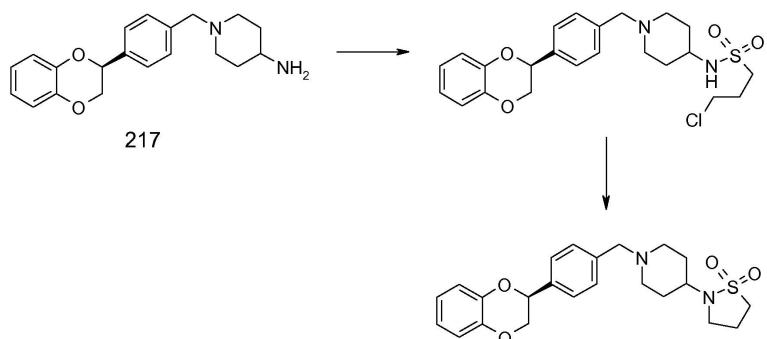
표 6

화합물 219 내지 223의 제조.

실시예 #	X	---R ⁶	MS 방법	[M+H] ⁺	Rt (min)
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

[0691]

[0692] 실시예 224: 1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-4-(1,1-디옥소-1 λ^6 -이소티아졸리딘-2-일)-피페리딘(224)의 제조.



[0693]

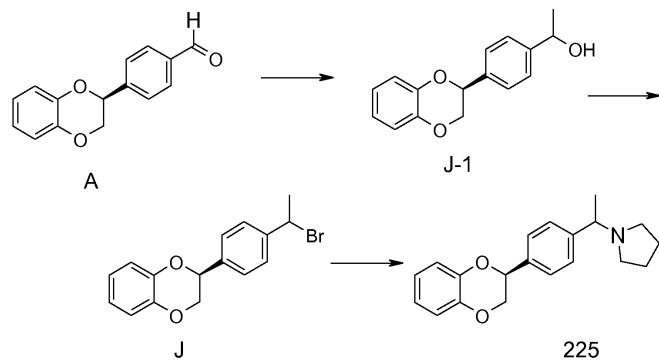
[0694] THF(10mL) 중 화합물 217(535mg, 1.65mmol)의 교반된 용액에 3-클로로-프로판-1-설포닐 클로라이드(0.40mL, 3.3mmol) 및 피리딘(0.27mL)을 첨가한다. 18시간 후, 혼합물을 포화 NaHCO₃로 희석하고, EtOAc로 추출한다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 DCM 중 0 내지 10% MeOH의 구배로 용리하는 섭광 크로마토그래피로 정제하여 3-클로로-프로판-1-설포산 {1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-피페리딘-4-일}-아미드를 제조한다. LC/MS 방법 1: ES+ m/z 465.2 [M]⁺, Rt = 0.68 min).

[0695]

[0695] DMF(5mL) 중 3-클로로-프로판-1-설포산 {1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-피페리딘-4-일}-아미드(410mg, 0.88mmol)의 용액에 NaH(광유 중 60% 분산액, 71mg, 1.8mmol)를 첨가한다. 반응물을 80 °C로 1시간 동안 가열하고, EtOAc로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 물(+0.1%TFA) 중 0 내지 80% MeCN의 구배로 용리하는 역상 HPLC로 정제한다. 목적하는 분획을 동결건조하고, 포화 수성 NaHCO₃ 및 EtOAc 사이에 분배한다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 제공한다(LC/MS 방법 1: ES+ m/z 429.4 [M+H]⁺, Rt = 0.63 min).

[0696]

실시예 225: 1-{(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-페닐]-에틸}-피롤리딘(225)의 제조.



[0697]

[0698]

THF(10mL) 중 A(1.0g, 4.16mmol)의 용액을 툴루엔 중 1.4M 메틸마그네슘 브로마이드 용액으로 0°C에서 처리한다. 수득한 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반한다. 이어서, 혼합물을 포화 암모늄 클로라이드 용액으로 켄칭하고, EtOAc로 추출한다. 유기 용액을 Na₂SO₄ 상에 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 헵탄 중 0 내지 30% EtOAc의 구배로 용리하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 1-{(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-페닐]-에탄올(J-1)을 수득한다.

[0699]

THF(10mL) 중 J-1(500mg, 1.95mmol)의 용액을 트리페닐포스핀 디브로마이드(1.65g, 3.90mmol) 및 이미다졸(265mg, 3.90mmol)로 실온에서 처리하고, 수득한 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc(25mL, 3X)로 추출한다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 농축시킨다. 잔류물을 헵탄 중 EtOAc(0% 내지 30%)를 사용하는 섬광 컬럼 크로마토그래피(실리카겔)로 정제하여 (S)-2-[4-(1-브로모-에틸)-페닐]-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신 J를 수득한다.

[0700]

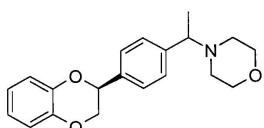
피롤리딘(0.5mL) 중 중간체 J(560mg, 90% 순도, 1.58mmol)의 혼합물을 60°C에서 18시간 동안 가열한다. 반응물을 MeOH로 희석하고, 물(+0.1%TFA) 중 5 내지 80% MeCN의 구배로 용리하는 역상 HPLC로 정제한다. 목적하는 분획을 합하고, EtOAc로 희석시키고, 포화 수성 NaHCO₃로 세척한다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 Et₂O(2mL)에 용해시키고, HCl(2mL, Et₂O 중 2M)로 처리하고, 농축하여 표제 생성물을 HCl 염으로서 수득한다(LC/MS 방법 1: ES+ m/z 311.2 [M+H]⁺, Rt = 0.63 min).

[0701]

실시예 226: 4-(1-{4-[2S]-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일]페닐}에틸)모르폴린(226)

[0702]

화합물 226을 화합물 225의 합성에 기재된 절차에 따라서 중간체 J 및 모르풀린으로부터 제조한다.

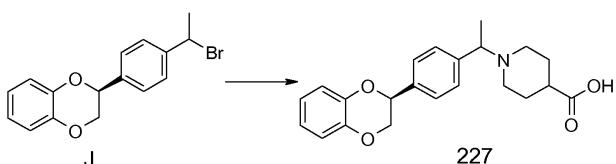


실시예 #	MS 방법	[M+H] ⁺	Rt (min)
226	1	327.20	0.89

[0703]

[0704]

실시예 227: 1-{1-{(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-페닐}-에틸}-피페리딘-4-카복실산(227)의 제조



[0705]

중간체 J(188mg, 0.59mmol) 및 피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르(0.5mL, 3.24mmol)의 혼합물을 60°C에서 18시간 동안 가열한다. 반응물을 MeOH로 희석하고, 물(+0.1%TFA) 중 5 내지 80% CH₃CN의 구배로 용리하는 역상

HPLC로 정제한다. 목적하는 분획을 합하고, EtOAc로 희석시키고, 포화 수성 NaHCO_3 으로 세척한다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 KOH(110mg, 2mmol)를 포함하는 MeOH(4mL) 및 물(4mL)의 혼합물에 용해시키고, 50°C에서 18시간 동안 가열한다. 혼합물을 농축시키고, TFA(0.15mL, 2mmol)로 처리하고, EtOAc로 추출한다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 TFA 염으로서 제공한다(LCMS 방법 7: ES+ m/z 369.2 [M+H]⁺, Rt = 0.56 min).

[0707]

실시예 228: 1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-4-메틸-피페리딘-4-카복실산 포메이트 염(228)의 제조



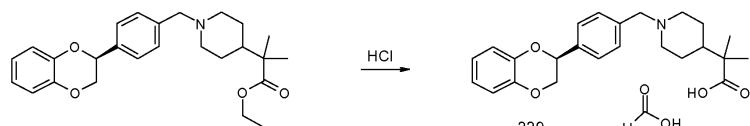
[0708]

[0709]

1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-4-메틸-피페리딘-4-카복실산 메틸 에스테르(일반적 방법 A에 따라 제조됨)(43mg, 0.10mmol), LiOH · H_2O (21mg, 0.5mmol), MeOH(3mL), 및 물(1mL)의 혼합물을 50°C로 밤새 가온한다. 반응물을 농축시키고, 1 N 수성 HCl로 중성화시키고, 물(+0.1% 포름산) 중 0 내지 70% MeCN의 구배로 용리하는 역상 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 포메이트 염으로서 수득한다(LCMS 방법 15: ES+ m/z 382.8 [M+H]⁺, Rt = 0.54 min).

[0710]

실시예 229: 2-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-피페리딘-4-일}-2-메틸-프로파온산 포메이트 염(229)의 제조



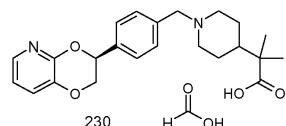
[0711]

[0712]

2-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-피페리딘-4-일}-2-메틸-프로파온산 에틸 에스테르(일반적 방법 A에 따라 제조됨)(226mg, 0.430mmol)를 HCl(1.5mL, 디옥신 중 4M, 6mmol) 및 1mL의 물로 처리한다. 혼합물을 140°C로 1시간 동안 가온하고, 농축하고, 물로 희석하고, 2N 수성 Na_2CO_3 로 중성화시킨다. 수성 층을 디켄팅하고, 잔류하는 잔류물을 물(+0.1% 포름산) 중 0 내지 70% MeCN의 구배로 용리하는 역상 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 포메이트 염으로서 수득한다(LCMS 방법 15: ES+ m/z 395.8 [M+H]⁺, Rt = 1.25 min).

[0713]

실시예 230: 2-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-피페리딘-4-일}-2-메틸-프로파온산 포메이트 염(230)의 제조

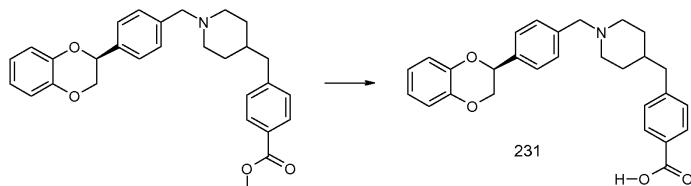


[0714]

화합물 230을 화합물 229의 합성에 기재된 절차에 따라서 제조한다.

[0715]

실시예 231: 4-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-피페리딘-4-일}메틸-벤조산(231)의 제조.



[0717]

[0718]

4-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-피페리딘-4-일}메틸-벤조산 메틸 에스테르(일반적

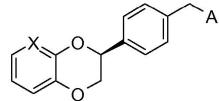
방법 C에 따라 제조됨)(80mg, 0.17mmol), LiOH · H₂O(15mg, 0.36mmol), MeOH(3mL) 및 물(0.5mL)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 아세트산으로 중성화시키고, 농축시킨다. 잔류물을 물로 분쇄하여 표제 화합물을 제공한다.

[0719]

실시예 231 내지 235: 화합물 231 내지 235의 제조

[0720]

화합물 231 내지 235를 하기 표 7에 나타낸 바와 같이 화합물 231의 합성에 기재된 절차에 따라서 제조한다.



[0721]

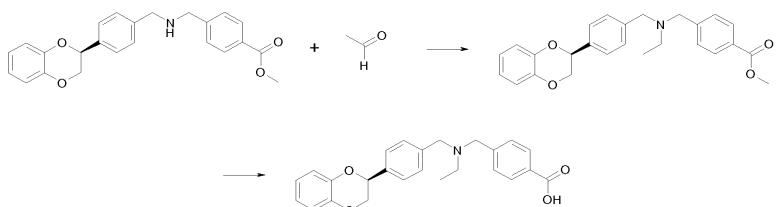
표 7

화합물 231 내지 235의 제조.

실시예 #	X	---A	MS 방법	[M+H] ⁺	Rt (min)
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

[0722]

실시예 236: 4-({[(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-에틸-아미노}-메틸)-벤조산(236)의 제조.



[0724]

MeOH(15mL) 중 4-{[(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질아미노]-메틸}-벤조산 메틸 에스테르(일반적 방법 E에 따라 제조됨)(130mg, 0.33mmol), 아세트알데히드(0.03mL, 0.50mmol), 및 나트륨 시아노보로하이드라이드(42mg, 0.67mmol)의 혼합물을 2개 액적의 아세트산으로 처리한다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 농축시킨다. 잔류물을 DCM 중 0 내지 10% MeOH의 구배로 용리하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 4-({[(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-에틸-아미노}-메틸)-벤조산 메틸 에스테르를 수득한다.

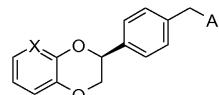
[0726]

4-({[(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-에틸-아미노}-메틸)-벤조산 메틸 에스테르(65mg, 0.16mmol), LiOH · H₂O(23mg, 0.55mmol), MeOH(5mL) 및 물(0.5mL)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 아세트산으로 중성화시키고, 농축시킨다. 잔류물을 물 및 DCM으로 희석시키고, 상을 분리하고,

유기 층을 Na_2SO_4 상에 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 DCM 중 0 내지 10% MeOH의 구배로 용리하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 제공한다.

[0727] 실시예 236 내지 238: 화합물 236 내지 238의 제조

[0728] 화합물 236 내지 238을 화합물 236의 합성에 기재된 절차에 따라서 하기 표8에 나타내 바와 같이 제조한다.



[0729]

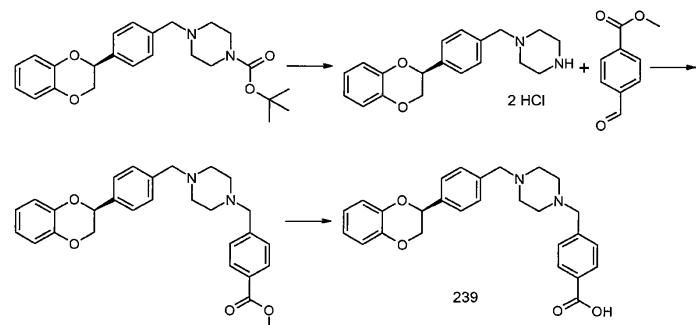
표 8

화합물 236 내지 238의 제조.

실시예 #	X	---A	MS 방법	$[\text{M}+\text{H}]^+$	Rt (min)
236	CH		3	404.40	1.86
237	CH		3	432.29	2.29
238	CH		3	404.26	1.98

[0730]

[0731] 실시예 239: 3-{4-[*(S*)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-피페라진-1-일메틸}-벤조산(239)의 제조



[0732]

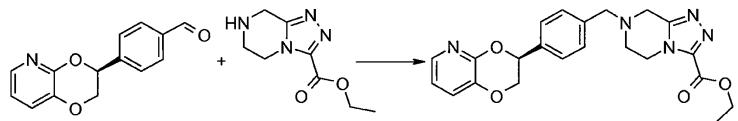
[0733] 메탄올(30mL)을 아세틸 클로라이드(1.4mL)에 0°C에서 적가한다. 상기 용액을 4-[*(S*)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(408mg, 0.99mmol)(일반적 방법 E에 따라 제조됨)에 첨가한다. 수득한 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 농축시킨다. 잔류물을 헵탄 및 EtOAc의 혼합물에 혼탁시키고, 침전물을 수집하고, 진공하에 건조하여 1-[*(S*)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-피페라진 디하이드로클로라이드를 수득한다.

[0734]

MeOH(5mL) 중 1-[*(S*)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-피페라진 디하이드로클로라이드(80mg, 0.21mmol), 4-포밀-벤조산 메틸 에스테르(41mg, 0.25mmol), 나트륨 시아노보로하이드라이드(26mg, 0.42mmol), 및 DIPEA(0.07mL, 0.42mmol)의 용액을 2개 액적의 아세트산으로 처리한다. 수득한 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 농축하고, 물로 회석하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 DCM 중 0 내지 10% MeOH의 구배로 용리하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 4-{4-[*(S*)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-피페라진-1-일메틸}-벤조산 메틸 에스테르를 수득한다.

[0735] 4-{4-[*(S*)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-피페라진-1-일메틸}-벤조산 메틸 에스테르(48mg, 0.11mmol), LiOH · H₂O(15mg, 0.37mmol), 디옥산(5mL), 및 물(0.5mL)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 아세트산으로 중성화시키고, 농축시킨다. 잔류물을 물로 분쇄하여 표제 화합물을 수득한다(LCMS 방법 4: ES+ m/z 445.2 [M+H]⁺, Rt = 1.31 min).

[0736] 실시예 240: 7-[*(S*)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-5,6,7,8-테트라하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-3-카복실산 에틸 에스테르(240)의 제조

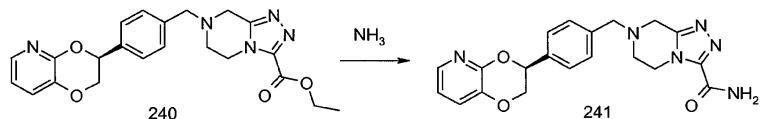


[0737]

[0738] 무수 DCE(145mL) 중 중간체 C(4.88g, 20.0mmol) 및 X(4.76g, 24.3mmol)의 용액을 20분 동안 교반한다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(8.58g, 40.5mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반한다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 DCM 중 0 내지 10% MeOH로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물 240을 수득한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 422.3 [M+H]⁺, Rt = 2.81 min).

[0739]

실시예 241: 7-[*(S*)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-5,6,7,8-테트라하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-3-카복실산 아미드(241)의 제조

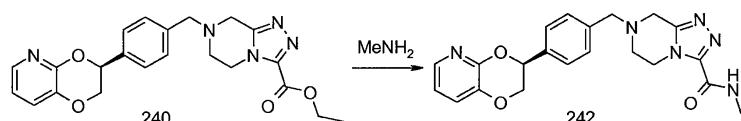


[0740]

[0741] 메탄올(102mL, 7mmol) 중 암모니아의 용액 중 화합물 240(6.98g, 16.6mmol)의 용액을 90°C에서 압력 투브에서 22시간 동안 교반한다. 혼합물을 점차적으로 실온으로 냉각한다. 혼합물을 여과하고, 고체를 냉각된 메탄올로 세척하고, 이어서, 공기 건조하여 표제 생성물 241을 수득한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 393.3 [M+H]⁺, Rt = 2.60 min).

[0742]

실시예 242: 7-[*(S*)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-5,6,7,8-테트라하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-3-카복실산 메틸아미드(242)의 제조

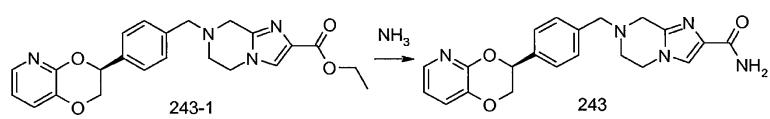


[0743]

[0744] 에탄올(1.0mL) 중 33% 메틸아민의 용액 중 화합물 240(75mg, 0.18mmol)의 용액을 90°C 압력 투브에서 교반한다. 18시간 후, 혼합물을 점차적으로 실온으로 냉각한다. 혼합물을 여과하고, 고체를 냉각된 에탄올 및 냉각된 메탄올로 세척하고, 이어서, 공기 건조하여 표제 생성물을 수득한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 407.3 [M+H]⁺, Rt = 2.73 min).

[0745]

실시예 243: 7-[*(S*)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-5,6,7,8-테트라하이드로-이미다조[1,2-a]피라진-2-카복실산 아미드(243)의 제조



[0746]

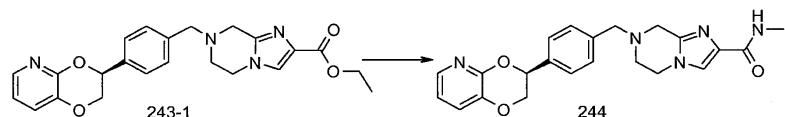
[0747] 화합물 243-1을 화합물 240의 합성에 기재된 절차에 따라서 중간체 C(200mg, 0.829mmol) 및 Z(324mg, 1.66mmol)로부터 합성한다.

[0748]

표제 화합물 243을 화합물 241의 합성에 기재된 절차에 따라서 화합물 243-1(70mg, 0.17mmol)로부터 합성한다.

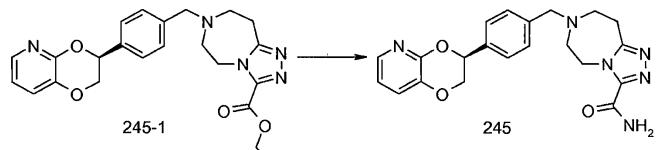
(LC/MS 방법 16: ES+ m/z 392.4 [M+H]⁺, Rt = 2.58 min).

[0749] 실시예 244: 7-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-5,6,7,8-테트라하이드로-이미다조[1,2-a]페라진-2-카복실산 메틸아미드(244)의 제조



[0750] 표제 화합물 244를 화합물 242의 합성에 기재된 절차에 따라서 화합물 243-1(75mg, 0.18mmol)로부터 합성한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 406.3 [M+H]⁺, Rt = 2.52 min).

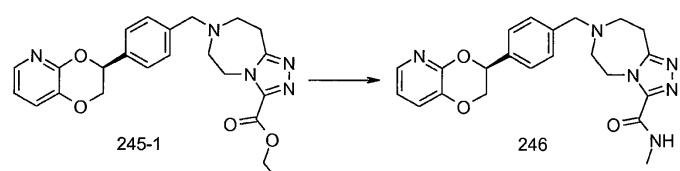
[0752] 실시예 245: 6-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-1,2,3a,6-테트라아자-아줄렌-3-카복실산 아미드(245)의 제조



[0753] 화합물 245-1을 일반적 방법 A에 따라서 중간체 C(360mg, 1.49mmol) 및 Y(519mg, 1.60mmol)로부터 합성한다.

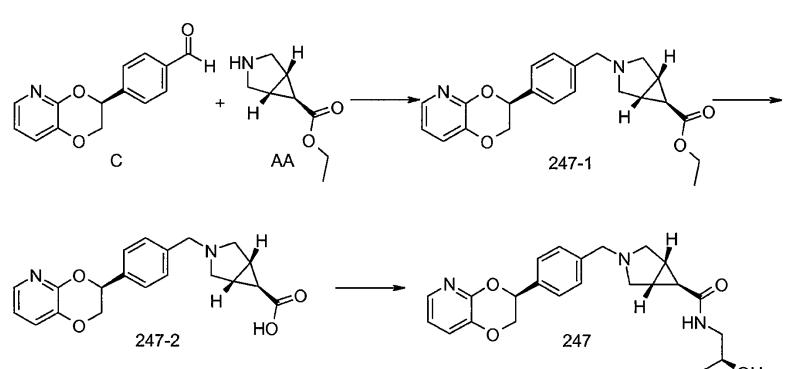
[0754] 표제 화합물 245를 화합물 241의 합성에 기재된 절차에 따라서 화합물 245-1(275mg, 0.631mmol)로부터 합성한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 407.5 [M+H]⁺, Rt = 0.35 min).

[0755] 실시예 246: 6-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-1,2,3a,6-테트라아자-아줄렌-3-카복실산 메틸아미드(246)의 제조



[0756] 표제 화합물 246을 화합물 242의 합성에 기재된 절차에 따라서 화합물 245-1(80mg, 0.18mmol)로부터 합성한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 421.4 [M+H]⁺, Rt = 2.61 min).

[0757] 실시예 247: [(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-3-아자-바이사이클로[3.1.0]헥산]-6-카복실산((S)-2-하이드록시-프로필)-아미드(247)의 제조

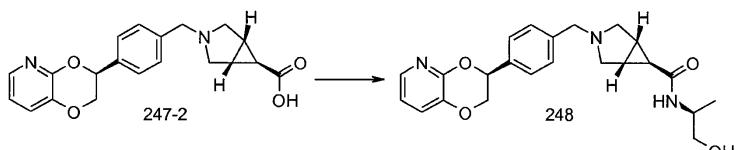


[0758] 화합물 247-1을 화합물 240의 합성에 기재된 절차에 따라서 중간체 C(400mg, 1.66mmol) 및 AA(796mg, 5.13mmol)로부터 합성한다.

[0762] THF, MeOH, 및 H₂O의 혼합물(3:1:1) 중 화합물 247-1(631mg, 1.66mmol)의 용액을 LiOH · H₂O(278mg, 6.63mmol)로 처리한다. 수득한 혼합물을 실온에서 교반한다. 완료시, 반응 혼합물을 TFA로 산성화시키고, 농축시킨다. 혼합물을 DCM에 용해시키고, 농축하여(3배) 조 화합물 247-2를 수득한다.

[0763] DMF(2.0mL) 중 247-2(200mg), 및 DIPEA(0.129mL, 2.54mmol)의 용액에 TBTU(407mg, 1.26mmol)를 첨가한다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, (S)-1-아미노-프로판-2-올(0.200mL, 2.54mmol)로 처리한다. 18시간 후, 혼합물을 MeOH로 켄칭하고, 조 물질을 물(+0.1% TFA) 중 5 내지 95% MeCN으로 용리하는 역상 HPLC로 정제한다. 생성물 분획을 풀링하고, 동결건조한다. 고체를 MeOH에 용해시키고, 카보네이트 수지 카트리지를 통해 통과시키고, 농축시킨다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피(헵탄 중 0 내지 100% EtOAc, 이어서, DCM 중 0 내지 10% MeOH)로 정제하여 표제 생성물 247을 수득한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 410.4 [M+H]⁺, Rt = 1.46 min).

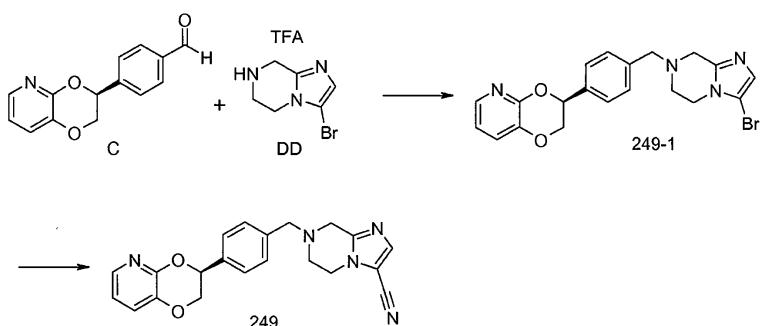
[0764] 실시예 248: [(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-3-아자-바이사이클로[3.1.0]헥산]-6-카복실산((S)-2-하이드록시-1-메틸-에틸)-아미드(248)의 제조



[0765]

[0766] 표제 화합물 248을 화합물 247의 합성에 기재된 절차에 따라서 화합물 247-2(200mg)로부터 합성한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 410.4 [M+H]⁺, Rt = 1.45 min).

[0767] 실시예 249: 7-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-5,6,7,8-테트라하이드로-이미다조[1,2-a]페라진-3-카보니트릴(249)의 제조

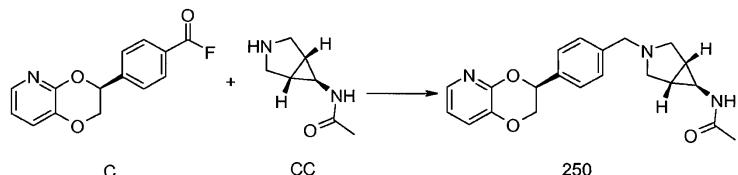


[0768]

[0769] 화합물 249-1을 일반적 방법 A에 따라서 중간체 C(200mg, 0.829mmol) 및 DD(518mg, 1.64mmol)로부터 합성한다.

[0770] 탈기된 DMF(1mL) 중 249-1(80mg, 0.19mmol), dppf(10mg, 0.019mmol), Zn(CN)₂(22mg, 0.19mmol), 및 Pd₂(dba)₃(9mg, 0.009)의 교반된 혼합물을 배출시키고, Ar로 페징하고, 90°C에서 Ar 분위기하에 교반한다. 18시간 후, 혼합물을 규조토 필터 보조 패드를 통해 여과하고, EtOAc(2 x 10mL)로 세정한다. 여액을 EtOAc(10mL)로 회석하고, 포화 NaHCO₃(20mL)로 추출한다. 상을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(3 x 10mL)로 추출한다. 합한 유기 층을 염수(20mL)로 추출하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 헵탄 중 0 내지 100% EtOAc로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제한다. 잔류물을 추가로 물(+0.1% TFA) 중 5 내지 95% MeCN으로 용리하는 역상 HPLC로 정제한다. 목적하는 생성물을 포함하는 모든 분획을 풀링하고, 동결건조한다. 고체를 MeOH에 용해시키고, 카보네이트 수지 카트리지를 통해 통과시키고, 농축하여 표제 생성물 249를 수득한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 374.4 [M+H]⁺, Rt = 2.75 min).

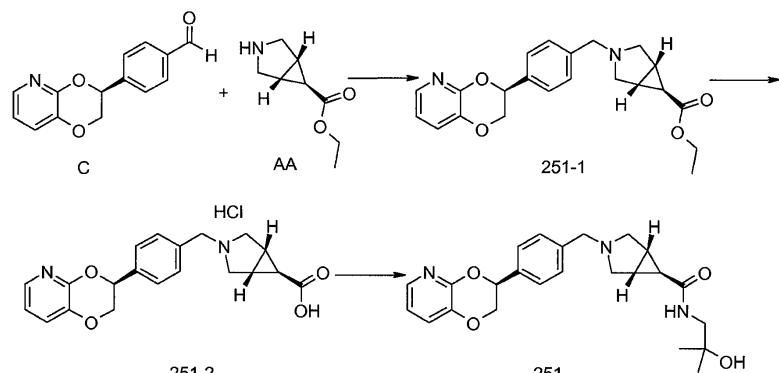
[0771] 실시예 250: N-((1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-3-아자-바이사이클로[3.1.0]헥스-6-일)-아세트아미드(250)의 제조



[0772]

[0773] 표제 화합물 250을 화합물 240의 합성에 기재된 방법에 따라서 중간체 C(100mg, 0.415mmol) 및 CC(88mg, 0.63mmol)로부터 합성한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 366.5 [M+H]⁺, Rt = 0.33 min).

[0774] 실시예 251: [(1a, 5a, 6a)-3-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-3-아자-바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카복실산(2-하이드록시-2-메틸-프로필)]-아미드(251)의 제조



[0775]

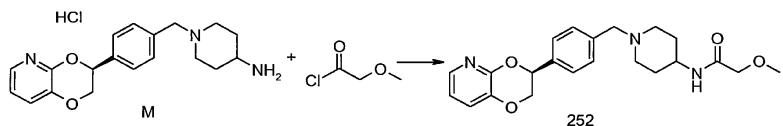
[0776] DCM(800mL) 중 중간체 C(34.0g, 136mmol) 및 중간체 AA의 HCl 염(40.0g, 202mmol)의 혼합물을 TEA(50.0mL, 355mmol) 및 DMF(200mL)로 처리한다. 실온에서 90분 동안 교반한 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(59.0g, 272mmol)를 첨가하고, 반응물을 72시간 동안 교반한다. 혼합물을 농축시키고, 물 및 포화 NaHCO_3 (1000mL, 1:1)의 혼합물로 켄칭하고, EtOAc(2 x 1000mL)로 추출한다. 합한 유기 층을 염수(200mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 3:1 \rightarrow 1:1 햅탄/EtOAc로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제한다. 생성물을 포함하는 분획을 풀링하고, 약 300mL로 농축한다. 고체 생성물을 여과하고, 헥산으로 세척하여 251-1의 수확물을 수득한다. 불순물 여액을 실리카겔 크로마토그래피(3:1 \rightarrow 1:1 햅탄/EtOAc)로 재정제한다. 분획을 농축하고, 여과하고, 헥산으로 세척하여 251-1의 또 다른 수확물을 수득한다.

[0777] EtOH(800mL) 중 251-1(49.5g, 128mmol)의 혼탁액에 물(400mL) 및 나트륨 하이드록사이드(16.0g, 388mmol)를 첨가한다. 18시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응 혼합물을 농축한다. 수득한 잔류물을 물(500mL)에 용해시키고, -10°C로 냉각시키고, HCl(460mL, 1M)로 15분 동안 중성화시켜 최종 pH 4를 성취한다. 혼합물을 농축하여 건조시키고, 잔류물을 MeOH 및 DCM의 뜨거운 혼합물(1000mL, 1:1)에서 교반한다. 혼합물을 여과하고, 고체를 MeOH 및 DCM의 1:1 혼합물로 세척한다. 여액을 농축시키고, 수득한 고체를 P₂O₅ 상 데시케이터에서 진공하에 건조시킨다. 고체를 MeOH 및 DCM의 뜨거운 혼합물(500mL, 1:1)에서 재협탁한다. 아세톤(500mL)을 첨가하고, 혼합물을 여과하고, 고체를 MeOH 및 아세톤으로 세척한다. 여액을 농축시키고, 수득한 고체를 P₂O₅ 상 데시케이터에서 진공하에 건조하여 251-2를 제공한다.

[0778] DMF(1000mL) 중 251-2(51.7g, 128mmol)의 용액에 HATU(70.0g, 183mmol) 및 DIPEA(100mL, 560mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반한다. 60분 후, 1-아미노-2-메틸-프로판-2-올(24.0g, 261mmol)을 첨가하고, 반응 물을 실온에서 96시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc(1000mL)에 용해시킨다. 수성 층을 EtOAc(2 x 1000mL)로 추출한다. 유기 층을 포화 NaHCO₃의 혼합물(1000mL, 1:1), 염수(200mL)로 세척하고, Na₂SO₄에서 건조시키고, 여과한다. 여액을 1시간 동안 저장하고, 수득한 고체를 여과하고, EtOAc(3 x 100mL)로 세척하고, 건조시킨다. 고체를 EtOAc에서 45°C에서 30분 동안 교반하고, 여과하고, EtOAc(2 x 50mL)로 세척하고, P₂O₅ 상 데시케이터에서 진공하에 건조시켜 표제 생성물 251을 수득한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 424.4 [M+H]⁺, Rt = 1.47 min).

[0779]

실시예 252: N-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페페리딘-4-일}-2-메톡시-아세트아미드(252)의 제조

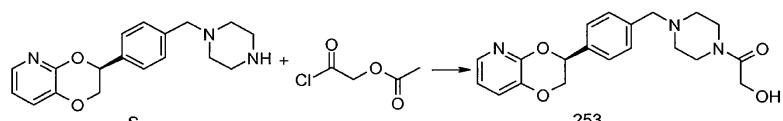


[0780]

THF(1mL) 중 중간체 M(75mg, 0.23mmol) 및 TEA(0.128mL, 0.92mmol)에 메톡시-아세틸 클로라이드(0.042mL, 0.46mmol)를 첨가한다. 반응물을 10분 동안 교반한 다음, 이어서, MeOH로 켄칭하고, 물(+0.1% TFA) 중 0 내지 60% MeCN으로 용리하는 역상 HPLC로 정제하여 표제 화합물 252를 제공한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 398.4 [M+H]⁺, Rt = 0.31 min).

[0782]

실시예 253: 1-{4-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페페라진-1-일}-2-하이드록시-에타논(253)의 제조

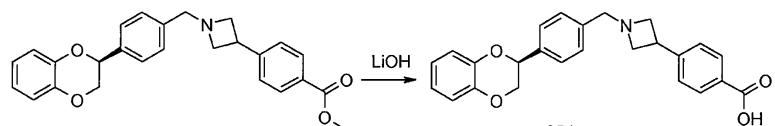


[0783]

0°C에서 DCM(200mL) 중 중간체 S(5.80g, 17.7mmol)의 용액에 아세트산 클로로카보닐메틸 에스테르(2.16mL, 19.5mmol), 이어서, DIPEA(7.50mL, 35.4mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 4:1 MeOH/물(100mL)에 용해시키고, 이어서, LiOH 모노하이드레이트(2.23g, 53.1mmol)로 처리한다. 72시간 후, 반응물을 엎음물로 봇고, 수득한 고체를 여과하여 분리한다. 고체를 환류하는 3급-부틸 메틸 에테르(400mL)에 20분 동안 혼탁시키고, 잔류하는 용해되지 않은 물질을 여과하여 분리한다. 냉각된 여액은 고체를 생성하고, 이어서, 이를 수개의 수확물로 여과하여 분리한다. 첫번째 여과로부터 용해되지 않은 물질을 환류하는 1,4-디옥산에 용해시키고, 냉각하여 추가의 고체 수확물을 수득한다. 수확물을 합하여 표제 생성물 253을 수득한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 370.3 [M+H]⁺, Rt = 0.35 min).

[0785]

실시예 254: 4-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-아제티딘-3-일}-벤조산(254)의 제조

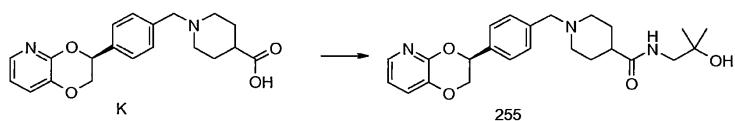


[0786]

1,4-디옥산(10mL) 및 물(1.0mL) 중 4-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-아제티딘-3-일}-벤조산 메틸 에스테르(일반적 방법 G에 따라 중간체 A 및 4-아제티딘-3-일-벤조산 메틸 에스테르로부터 제조됨)(504mg, 1.21mmol) 및 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(210mg, 5.0mmol)의 용액을 50°C에서 16시간 동안 교반한다. 혼합물을 1M HCl로 중성화시키고, 농축시킨다. 잔류물을 물로 분쇄하여 표제 화합물 254를 고체로서 수득한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 402.5 [M+H]⁺, Rt = 2.70 min).

[0788]

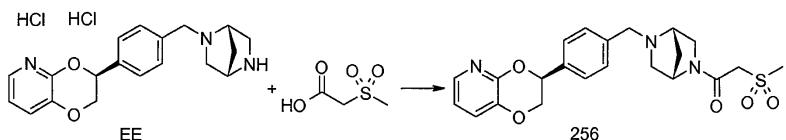
실시예 255: 1-{(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질}-페페리딘-4-카복실산(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-아미드(255)의 제조



[0789]

DMA(1mL) 중 중간체 K(50mg, 0.14mmol)의 용액에 HATU(59mg, 0.16mmol), 이어서, DMA(1mL) 및 DIEA(0.10mL, 0.56mmol) 중 용액으로서 1-아미노-2-메틸-프로판-2-올(14mg, 0.16mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 물(0.1mL)을 첨가하고, 물(+0.1% TFA) 중 10 내지 90% MeCN로 용리하는 역상 HPLC로 정제한다. 농축된 풀링된 분획을 1:1 메탄올/DCE에 용해시키고, 카보네이트 수지 카트리지를 통하여 통과시켜 표제 화합물 255를 유리 염기로서 수득한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 426.5 [M+H]⁺, Rt = 1.48 min).

[0791] 실시예 256: 1-((1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-2,5-디아자-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일)-2-메탄설포닐-에타논(256)의 제조

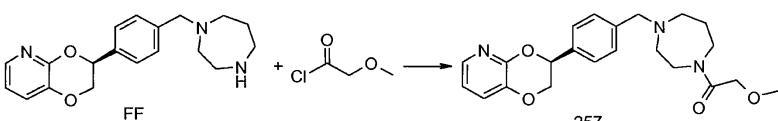


[0792]

[0793] THF(2mL) 중 메탄설포닐-아세트산(42mg, 0.30mmol)의 용액에 TBTU(97mg, 0.30mmol)를 첨가하고, 용액을 30분 동안 교반한다. 여기에 중간체 EE(100mg, 0.202mmol), 이어서, DIPEA(0.129mL, 0.737mmol)를 첨가하고, 실온에서 밤새 교반한다. 반응물을 물(0.1% 포름산) 중 0 내지 70% MeCN으로 용리하는 역상 HPLC로 2회 정제한다. 풀링되고 농축된 분획을 MeOH에 용해시키고, 카보네이트 수지로 처리하여 표제 화합물 256을 고체 유리 염기로서 수득한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 444.4 [M+H]⁺, Rt = 0.34 min).

[0794]

실시예 257: 1-{4-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-[1,4]디아제판-1-일}-2-메톡시-에타논(257)의 제조

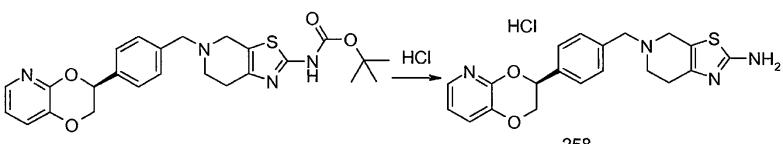


[0795]

[0796] THF(1.0mL) 중 FF(40mg, 0.12mmol) 및 TEA(0.034mL, 0.25mmol)의 용액에 메톡시-아세틸 클로라이드(13mg, 0.12mmol)를 첨가한다. 반응물을 1시간 동안 교반한 다음, MeOH로 켄칭하고, 물(0.1% TFA)중 0 내지 60% MeCN으로 용리하는 역상 HPLC로 정제하여 표제 화합물 257을 수득한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 398.4 [M+H]⁺, Rt = 2.50 min).

[0797]

실시예 258: 5-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-4,5,6,7-테트라하이드로-티아졸로[5,4-c]페리딘-2-일아민(258)의 제조

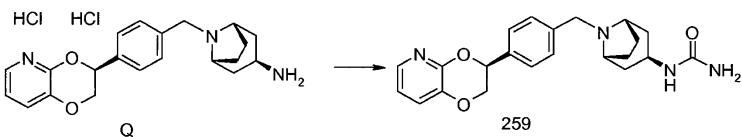


[0798]

[0799] 수개 액적 MeOH를 포함하는 DCM(2mL) 중 {5-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-4,5,6,7-테트라하이드로-티아졸로[5,4-c]페리딘-2-일}-카bam산 3급-부틸 에스테르(일반적 방법 K에 따라 중간체 N으로부터 제조됨)(50mg, 0.10mmol)의 용액에 1,4-디옥산 중 4M HC1(1.0mL, 4.0mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반한다. 반응물을 농축시키고, Et₂O에 혼탁시키고, 여과하여 표제 화합물 258을 수득한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 381.4 [M+H]⁺, Rt = 0.36 min).

[0800]

실시예 259: {((endo)-8-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일)-우레아(259)의 제조



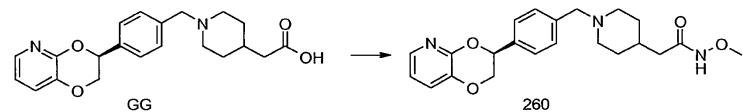
[0801]

[0802] DCM(2mL) 및 TEA(0.100mL, 0.710mmol) 중 중간체 Q(100mg, 0.212mmol)의 용액에 TMS-이소시아네이트(0.075mL, 0.47mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반한다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 물(0.1% TFA) 중 10 내지 55% MeCN로 용리하는 역상 HPLC로 정제한다. 풀링되고 농축된 분획을 MeOH에 용해시키고, 카보네이트 수지 플러그를 통해 용리하고, 농축하여 표제 생성물 259를 수득한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 395.5 [M+H]⁺, Rt = 2.47 min).

[0803]

실시예 260: 2-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페페리딘-4-일}-N-메톡시-

아세트아미드(260)의 제조

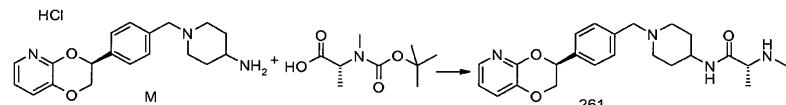


[0804]

[0805] DMF(2mL) 중 중간체 GG(96mg, 0.26mmol), 0-메틸-하이드록실아민 하이드로클로라이드(26mg, 0.31mmol), TEA(0.11mL, 0.78mmol), 및 TBTU(101mg, 0.313mmol)의 용액을 60°C에서 밤새 가열한다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 물(0.1% 포름산) 중 10 내지 26% MeCN으로 용리하는 역상 HPLC로 정제한다. 풀링되고 농축된 분획을 MeOH에 용해시키고, 카보네이트 수지 플러그를 통해 용리하고, 이어서, 농축하여 표제 생성물 260을 수득한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 398.4 [M+H]⁺, Rt = 0.35 min).

[0806]

실시예 261: (R)-N-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페리딘-4-일}-2-메틸아미노-프로피온아미드(261)의 제조

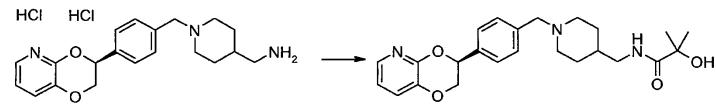


[0807]

[0808] DMF(2mL) 중 중간체 M(100mg, 0.276mmol), (R)-2-(3급-부톡시카보닐-메틸-아미노)-프로피온산(67mg, 0.33mmol), TEA(0.115mL, 0.828mmol), 및 TBTU(106mg, 0.331mmol)를 60°C에서 밤새 가열한다. 반응물을 EtOAc로 희석시키고, 포화 NaHCO₃로 세정하고, 유기상을 건조시키고, 농축시킨다. 잔류물을 0 내지 10% MeOH/DCM으로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제한다. 풀링되고 농축된 생성물 분획을 1,4-디옥산 중 4M HCl(5mL)로 처리하고, 밤새 교반한다. 반응물을 농축시키고, 물(0.1% TFA) 중 10 내지 90% MeCN으로 용리하는 역상 HPLC로 정제한다. 농축된 생성물 분획을 MeOH에 용해시키고, 카보네이트 수지 카트리지를 통해 용리하여 표제 화합물 261을 수득한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 411.4 [M+H]⁺, Rt = 0.33 min).

[0809]

실시예 262: N-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페리딘-4-일메틸}-2-하이드록시-2-메틸-프로피온아미드(262)의 제조

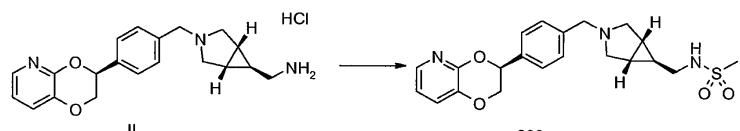


[0810]

[0811] DMF(2mL) 중 2-하이드록시-2-메틸-프로피온산(67mg, 0.64mmol)의 용액에 HATU(249mg, 0.636mmol) 이어서, DIPEA(0.200mL, 1.13mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반한다. 이를 중간체 HH(125mg, 0.212mmol)에 첨가하고, 반응물을 실온에서 72시간 동안 교반한다. 반응물을 농축시키고, 물(0.1% TFA) 중 10 내지 65% MeCN으로 용리하는 역상 HPLC로 정제한다. 농축된 생성물 분획을 10%(MeOH 중 2M NH₃)/DCM으로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 추가로 정제하여 표제 화합물 262를 수득한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 426.4 [M+H]⁺, Rt = 2.69 min).

[0812]

실시예 263: N-((1a,5a,6a)-3-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-3-아자-바이사이클로[3.1.0]헥스-6-일메틸)-메탄설휘아미드(263)의 제조

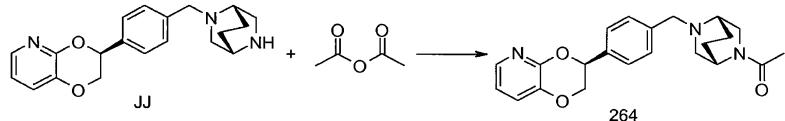


[0813]

[0814] 0°C에서 페리딘(2mL) 중 II(120mg; 0.244mmol)의 용액에 메탄설휘 클로라이드(0.096mL, 1.22mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반한다. 반응물을 농축시키고, 물(0.1% TFA) 중 10 내지 60% MeCN으로 용리하는 역상 분취용-HPLC로 정제한다. 농축된 생성물 분획을 추가로 10% (MeOH 중 2M NH₃)/DCM로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 263을 오일로서 수득하고, 이를 결정화한다. (LC/MS 방법

16: ES+ m/z 416.4 [M+H]⁺, Rt = 2.57 min).

[0815] 실시예 264: 1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-2,5-디아자-바이사이클로[2.2.2]옥트-2-일}-에타논(264)의 제조

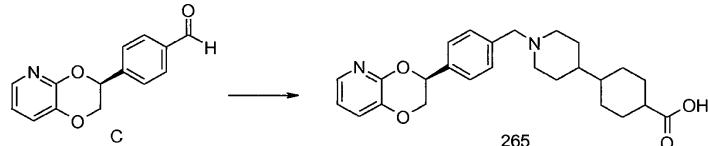


[0816]

[0817] 1,4-디옥산(2mL) 중 중간체 JJ(42mg, 0.12mmol)의 용액에 아세트산 무수물(0.018mL, 0.19mmol) 이어서, TEA(0.026mL, 0.19mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 72시간 동안 교반한다. 혼탁액을 1M 수성 HCl을 첨가하여 용해시키고, 물(0.1% 포름산) 중 0 내지 70% MeCN으로 용리하는 역상 HPLC로 정제하여 고체를 수득한다. 물질을 MeOH에 용해시키고, 카보네이트 수지 카트리지를 통해 용리하고, 농축하고, 동결건조시켜 표제 화합물 264를 수득한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 380.4 [M+H]⁺, Rt = 2.51 min).

[0818]

실시예 265: 4-{1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-페페리딘-4-일}-사이클로헥산카복실산(265)의 제조

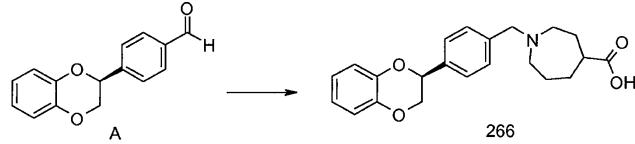


[0819]

[0820] 화합물 265를 일반적 방법 H에 따라서 중간체 C 및 4-페페리딘-4-일-사이클로헥산-카복실산으로부터 제조한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 437.4 [M+H]⁺, Rt = 2.58 min).

[0821]

실시예 266: 1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-아제판-4-카복실산(266)의 제조

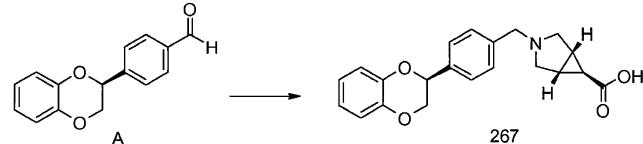


[0822]

[0823] 화합물 266을 일반적 방법 B에 따라서 중간체 A 및 아제판-4-카복실산으로부터 합성한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 368.3 [M+H]⁺, Rt = 2.76 min).

[0824]

실시예 267: [(1a,5a,6a)-3-[(S)-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-벤질]-3-아자-바이사이클로[3.1.0]헥산]-6-카복실산(267)의 제조

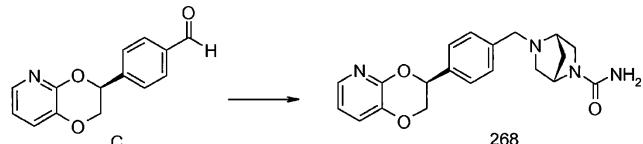


[0825]

[0826] 화합물 267을 일반적 방법 D, 및 실시예 231의 합성을 위해 기재된 절차에 따라서 중간체 A 및 중간체 AA로부터 합성한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 352.3 [M+H]⁺, Rt = 2.61 min).

[0827]

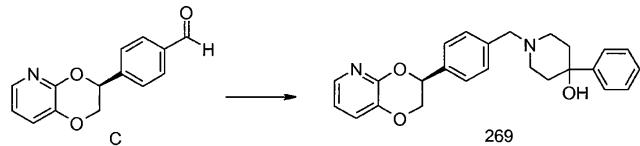
실시예 268: (1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딘-3-일)-벤질]-2,5-디아자-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 아미드(268)의 제조



[0828]

[0829] 화합물 268을 일반적 방법 J에 따라서 중간체 C 및 중간체 P로부터 합성한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 367.3 [M+H]⁺, Rt = 0.27 min).

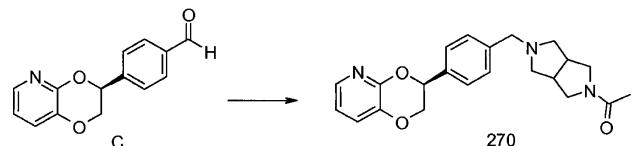
[0830] 실시예 269: 1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-4-페닐-피페리딘-4-올(269)의 제조



[0831]

[0832] 화합물 269를 일반적 방법 K에 따라서 중간체 C 및 4-페닐-피페리딘-4-올로부터 합성한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 403.4 [M+H]⁺, Rt = 2.68 min).

[0833] 실시예 270: 1-{5-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]페롤-2-일}-에타논(270)의 제조

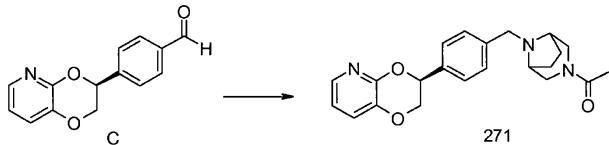


[0834]

[0835] 화합물 270을 일반적 방법 J에 따라서 중간체 C 및 중간체 KK로부터 합성한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 380.4 [M+H]⁺, Rt = 2.49 min).

[0836]

실시예 271: 1-{8-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-3,8-디아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일}-에타논(271)의 제조

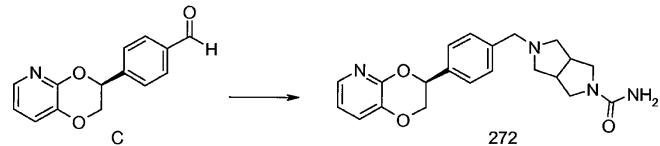


[0837]

[0838] 화합물 271을 일반적 방법 H에 따라서 중간체 C 및 중간체 U로부터 합성한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 380.5 [M+H]⁺, Rt = 2.52 min).

[0839]

실시예 272: 5-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]페롤-2-카복실산 아미드(272)의 제조

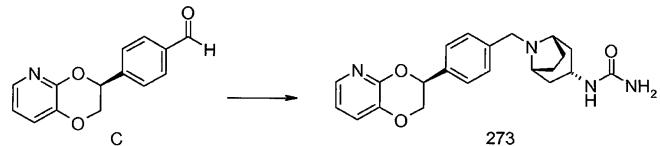


[0840]

[0841] 화합물 272를 일반적 방법 J에 따라서 중간체 C 및 중간체 LL로부터 합성한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 381.3 [M+H]⁺, Rt = 0.28 min).

[0842]

실시예 273: {(exo)-8-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일}-우레아(273)의 제조

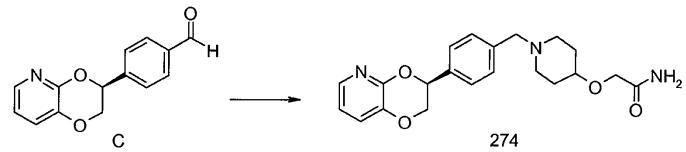


[0843]

[0844] 화합물 273을 일반적 방법 I에 따라서 중간체 C 및 중간체 MM으로부터 제조한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z

395.2 [M+H]⁺, Rt = 0.30 min).

- [0845] 실시예 274: 2-1-[(S)-4-(2,3-디하이)드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페리딘-4-일옥시 }-아세트아미드(274)의 제조

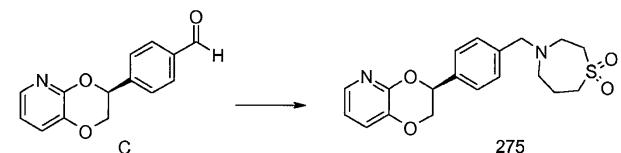


- [0846]

화합물 274를 일반적 방법 K에 따라서 중간체 C 및 2-(피페리딘-4-일옥시)아세트아미드로부터 합성한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 384.3 $[M+H]^+$, $R_t = 0.32$ min).

- [0848]

실시예 275: (S)-3-[4-(1,1-디옥소-1람다6-[1,4]티아제판-4-일메틸)-페닐]-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]파리딘(275)의 제조

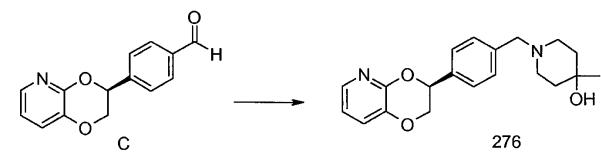


- [0849]

화합물 275를 일반적 방법 H에 따라서 중간체 C 및 [1,4]티아제판 1,1-디옥사이드로부터 합성한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 375.4 $[M+H]^+$, Rt = 2.51 min).

- [0851]

실시예 276: 1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-4-메틸-페페리딘-4-올(276)의 제조

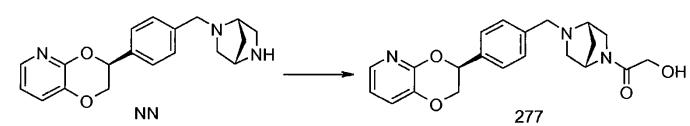


- [0852]

화합물 276을 일반적 방법 K에 따라서 중간체 C 및 중간체 R로부터 합성한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 341.2 [M+H]⁺, Rt = 2.50 min).

- [0854]

실시예 277: 1-[(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-2,5-디아자-비օ사이클로[2.2.1]헵트-2-일]-2-하이드록시-에탄논(277)의 제조

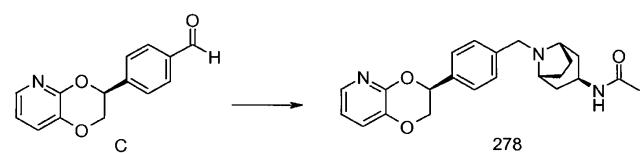


- [0855]

화합물 277을 실시예 253을 합성하는데 사용되는 절차에 따라서 중간체 NN 및 아세트산 클로로카보닐메틸 에스테르로부터 합성한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 382.4 [$M+H$]⁺, Rt = 0.34 min).

- [0857]

실시예 278: N-((endo)-8-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일)-아세트아미드(278)의 제조

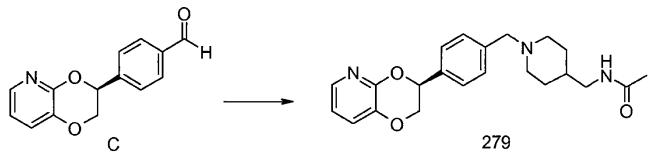


- [0858]

화합물 278을 원반적 방법 I에 따라서 중간체 C 및 중간체 T로부터 합성한다. (LC/MS 방법 16: ES⁺ m/z 394.4

$[M+H]^+$, Rt = 0.34 min).

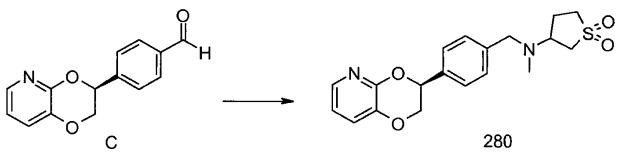
[0860] 실시예 279: N-{1-[{(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페리딘-4-일메틸}-아세트아미드(279)의 제조



[0861]

[0862] 화합물 279를 일반적 방법 H에 따라서 중간체 C 및 N-페리딘-4-일메틸-아세트아미드로부터 합성한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 382.4 $[M+H]^+$, Rt = 2.50 min).

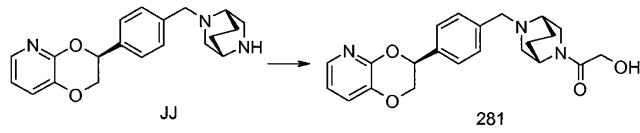
[0863] 실시예 280: [(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-{(1,1-디옥소-테트라하이드로-1람다-6-티오펜-3-일)-메틸-아민}(280)의 제조



[0864]

[0865] 화합물 280을 일반적 방법 N에 따라서 중간체 C 및 (1,1-디옥소-테트라하이드로-1람다-6-티오펜-3-일)-메틸-아민으로부터 합성한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 375.4 $[M+H]^+$, Rt = 2.66 min).

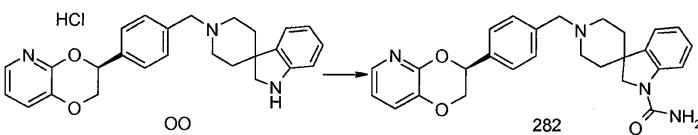
[0866] 실시예 281: 1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-2,5-디아자-바이사이클로[2.2.2]옥트-2-일}-2-하이드록시-에타논(281)의 제조



[0867]

[0868] 화합물 281을 실시예 253을 합성하는데 사용되는 절차에 따라서 중간체 JJ 및 아세트산 클로로카보닐메틸 에스테르로부터 합성한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 396.5 $[M+H]^+$, Rt = 2.41 min).

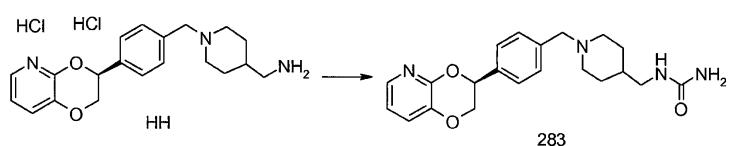
[0869] 실시예 282: {1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노-[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-스페로-[3H-인돌-3,4'-페리딘]-1(2H)-우레아(282)의 제조



[0870]

[0871] 화합물 282를 실시예 259를 합성하는데 사용되는 절차에 따라서 중간체 OO 및 TMS-이소시아네이트로부터 합성한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 457.3 $[M+H]^+$, Rt = 2.58 min).

[0872] 실시예 283: {1-[(S)-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페리딘-4-일메틸}-우레아(283)의 제조

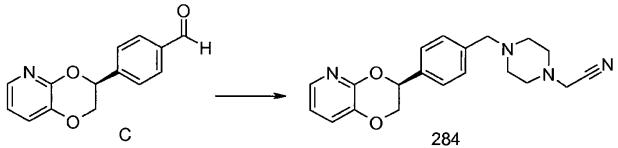


[0873]

[0874] 화합물 283을 실시예 253을 합성하는데 사용되는 절차에 따라서 중간체 C 및 중간체 HH로부터 합성한다.

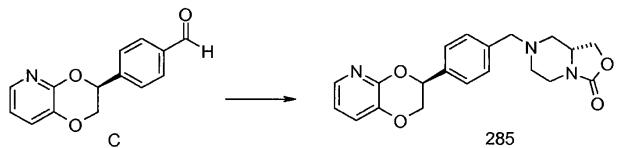
(LC/MS 방법 16: ES+ m/z 383.4 [M+H]⁺, Rt = 2.45 min).

[0875] 실시예 284: {4-[*(S)*-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페페라진-1-일}-아세토니트릴(284)의 제조



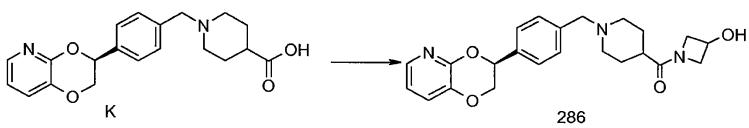
[0876] [0877] 화합물 284를 일반적 방법 F에 따라서 중간체 C 및 페페라진-1-일-아세토니트릴(U-1로부터 중간체 U을 합성하는데 사용되는 절차에 따라서 4-시아노메틸-페페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르로부터 제조됨)로부터 합성한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 351.3 [M+H]⁺, Rt = 2.68 min).

[0878] 실시예 285: (*R*)-7-[*(S)*-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-헥사하이드로-옥사졸로[3,4-a]페라진-3-온(285)의 제조



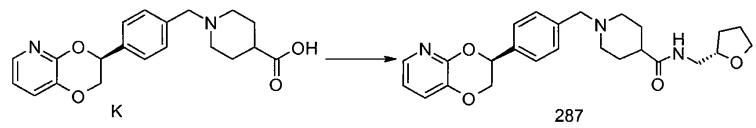
[0879] [0880] 화합물 285를 일반적 방법 M에 따라서 중간체 C 및 (*R*)-헥사하이드로-옥사졸로[3,4-a]페라진-3-온으로부터 합성한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 368.4 [M+H]⁺, Rt = 2.52 min).

[0881] 실시예 286: {1-[*(S)*-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페페리딘-4-일}-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-메타논(286)의 제조



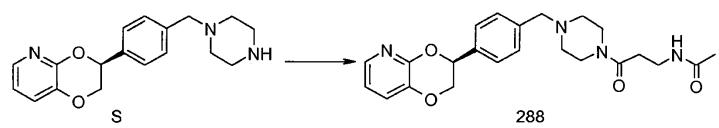
[0882] [0883] 화합물 286을 실시예 255를 합성하는데 사용되는 절차에 따라서 중간체 K 및 아제티딘-3-올로부터 합성한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 410.4 [M+H]⁺, Rt = 0.35 min).

[0884] 실시예 287: 1-[*(S)*-4-(2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일)-벤질]-페페리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(테트라하이드로-푸란-2-일)메틸]-아미드(287)의 제조



[0885] [0886] 화합물 287을 실시예 255를 합성하는데 사용되는 절차에 따라서 중간체 K 및 C-[*(S*)-1-(테트라하이드로-푸란-2-일)]-메틸아민으로부터 합성한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 438.4 [M+H]⁺, Rt = 2.56 min).

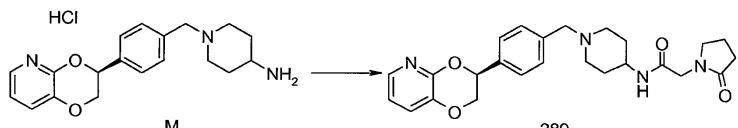
[0887] 실시예 288: N-[3-[4-[4-[(3*S*)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일]페닐]메틸]페페라진-1-일]-3-옥소-프로필]아세트아미드(288)의 제조



[0888] [0889] 화합물 288을 실시예 262를 합성하는데 사용되는 절차에 따라서 중간체 S 및 3-아세틸아미노-프로피온산으로부

터 합성한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 425.4 $[M+H]^+$, Rt = 1.47 min).

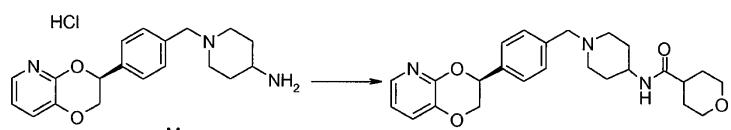
- [0890] 실시예 289: N-[1-[4-[(3S)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일]페닐]-4-페리딜]-2-(2-옥소페리딘-1-일)아세트아미드(289)의 제조



- [0891]

- [0892] 화합물 289를 실시예 261을 합성하는데 사용되는 절차에 따라서 중간체 M 및 (2-옥소-피롤리딘-1-일)-아세트산으로부터 합성한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 451.4 [M+H]⁺, Rt = 2.51 min).

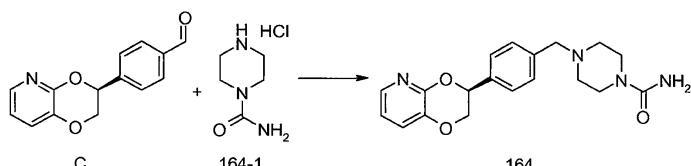
- [0893] 실시예 290: N-[1-[[4-[(3S)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일]페닐]-4-페리딜]테트라하이드로페란-4-카복스아미드(290)의 제조



- [0894]

- [0895] 화합물 290을 실시예 261을 합성하는데 사용되는 절차에 따라서 중간체 M 및 테트라하이드로-페란-4-카복실산으로부터 합성한다. (LC/MS 방법 16: ES+ m/z 438.4 [M+H]⁺, Rt = 1.44 min).

- [0896] 실시예 164: 4-{4-[(3S)-2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딘-3-일]벤질}페페라진-1-카복스아미드(164)의 제조.



- [0897]

- [0898] DCM(500mL) 중 중간체 C(30.0g, 124mmol)의 용액에 164-1(26.7g, 161mmol)이어서, TEA(20.9mL, 149mmol)를 첨가한다. 10분 동안 실온에서 교반한 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(36.0g, 161mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 (2 x 300mL), 및 염수(400mL)로 세척한다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 고체를 65°C에서 에틸 에테르에서 2회 분회한다. 두번째 여과후, 수득한 고체를 에탄올로부터 재결정화하여 표제 화합물 164를 수득한다. (LC/MS 방법 11: ES+ m/z 355.1 [$\text{M}+\text{H}$]⁺, Rt = 0.38 min).

- ## [0899] 생물학적 특성의 평가

- [0900] 본 발명의 화합물은 아르기닐-아미노메틸쿠마린(Arg-AMC)의 펩티드 결합을 절단하는 효소의 능력을 측정하는 효소 검정에서 사람 LTA₄ 가수분해효소와 상호작용하는 능력을 평가한다. 화합물, LTA₄H 효소(1nM 최종), Arg-AMC 기질(50 μM 최종)을 반응 완충액(50 mM Tris-HCl(pH 7.5), 100 mM KCl, 0.5% 소혈청 알부민)에서 실온에서 1시간 동안 배합한다. 생성물의 형성을 아미노메틸쿠마린 생성물의 형광을 측정하여 평가한다(여기 파장 380nm/방출 파장 460nm). 일반적으로, LTA₄H 효소 검정에서 화합물의 바람직한 효력 범위(IC_{50})는 0.1 nM 내지 10 μM이고, 바람직한 효력 범위는 0.1 nM 내지 0.1 μM이고, 가장 바람직한 효력 범위는 0.1 nM 내지 10 nM이다.

표 9

LTA4H 효소 억제의 IC₅₀ 값

설시 예	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

[0901]

실시 예	IC ₅₀ (nM)						
30	1.77	90	0.77	150	0.21	210	19.00
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

[0902]

실시 예	IC ₅₀ (nM)						
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
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

[0903]

[0904]

본 발명의 화합물은 추가로 사람 전혈(HWB) 검정에서 세포 시스템에서 LTB₄의 합성을 억제하는 능력을 측정하기 위해 시험한다. 화합물을 헤파린화 사람 전혈과 배합하고, 15분 동안 37°C에서 항온처리한다. 이어서, 칼시마이신(2 μM 최종, 포스페이트-완충된 염수에서 제조됨, pH 7.4)을 첨가하고, 혼합물을 또다른 30분 동안 37°C에서 항온처리한다. 샘플을 5분 동안 저속(1500 x g)에서 원심분리하고, 혈장 층을 제거한다. 이어서, 혈장 LTB₄ 농도를 항체-기반 균질 시간-분해 형광법(CisBio, Bedford, MA)을 사용하여 측정한다. 일반적으로, HWB 검정에서 화합물의 바람직한 효력 범위(IC₅₀)는 10 nM 내지 10 μM이고, 보다 바람직한 효력 범위는 10 nM 내지 1

μM 이고, 가장 바람직한 효력 범위는 10 nM 내지 100 nM이다. HWB 검정에서 대표적인 본 발명의 화합물의 효력은 표 10에 나타낸다.

표 10

사람 전혈에서 LTB₄ 생성 억제 검정의 IC₅₀ 값

실시 예	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

[0905]

[0906] 생체내 연구

[0907] 물질 및 방법:

[0908] 토끼 죽상동맥경화증 연구 방법

[0909] 이들 연구의 살이있는 부분(in-life portions)은 Covance Labs(Greenfield, IN)에서 수행하였다. NZW 토끼를 0.25% 콜레스테롤, 3% 땅콩유, 및 3% 코코넛유를 포함하는 HF/HC 식이(제조원: Research Diets Inc.)(C30355)에 3주 동안 넣고, 이후에 콜레스테롤 수준 및 LTB₄ 생성을 기준으로 하여 23마리의 동물 치료 그룹으로 무작위 배정하였다. 콜레스테롤 수준 250mg/dL 아래의 토끼를 치료의 시작에서 추가 분석으로부터 제거하였다. 토끼에게 125g의 토끼 먹이를 매일 공급하고, 식품 소모 및 체중 둘 다를 연구 기간에 걸쳐서 측정하였다. 3주 후, 토끼를 10주 동안 동일한 식이를 유지하거나(대조군), 화합물 200을 동일한 식품 제형으로 치료하였다. 화합물 치료된 그룹 1: 화합물 200(3mg/kg) 및 심바스타틴(2.5mg/kg); 및 그룹 2: 화합물 200(15mg/kg) 및 심바스타틴(2.5mg/kg). 토끼의 또다른 그룹은 심바스타틴 단독으로 2.5mg/kg 용량으로 치료하였다. 이 시간 동안, 혈장 샘플을 0, 2, 4 및 10주 치료에서 콜레스테롤, 화합물 노출, ALT 및 AST 활성, 및 생체외 LTB₄ 생성에 대해 수집하였다. HDL 및 LDL 수준에 대한 혈장 샘플을 2, 4 및 10주에 수집하였다. 동물을 10주 처리 후 희생시키고, 10% 포르말린으로 관류하고, 이들의 하행 대동맥을 절개하고, 처리를 위해 Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.에 운송하기 위해 100% 포르말린에 위치시켰다. 대동맥을 금속 접시 내의 실리콘 표면 위

에 고정하고, Sudan IV 염료로 염색하였다. 죽상동맥경화증 발병은 혈관 촬영 후 영상 분석 소프트웨어로 결정하였다. 총 혈관 양성 염색의 퍼센트를 측정하였다.

[0910] 통계학적 분석

각 파라미터의 평균 값은 각각의 상이한 치료 그룹에 대해 대조군 값과 비교하여 계산되었다. 원웨이 ANOVA는 Excel Stat 소프트웨어를 사용하는 다중 측정에 대해 던넷 시험을 사용하여 대조군 그룹에 대하여 치료 그룹을 비교하기 위해 사용되었다. 미리-계획된 측정치로서 화합물 200 치료 그룹의 평균 값은 스튜던트 T 실험에 의해 심바스타틴 단독과 개별적으로 비교한다. 통계적인 유의도는 $p < 0.05$ 수준에서 고려되었다.

예시적인 화합물 200을 죽상동맥경화증의 뉴질랜드 화이트 래빗 모델에서 식사 투약(chow dosing) 10주 동안 심바스타틴 병용 치료 대 심바스타틴 단독 치료로 평가한다. 심바스타틴의 용량은 2.5mg/kg이었다. 하행 대동맥 내 플라크 면적의 35%($p < 0.05$) 감소는 스타틴 치료에 의한 감소에 추가되어 관찰되었다(도 1). 심바스타틴과 병용한 화합물 200을 사용한 치료는 이 연구에서 심바스타틴 치료된 그룹과 비교하여 혈장 콜레스테롤, 트리글리세리아드, 또는 체중에 대한 유의한 효과를 도출하지 않았다.

상기 연구는 본 발명의 화합물, 예를 들면, 예시적인 화합물 200이, 죽상동맥경화증의 apoE-/- 마우스 및 뉴질랜드 화이트 래빗 모델에서 하행 대동맥에서 플라크 면적을 감소시킨다는 것을 나타낸다. 본 발명의 화합물의 병용물, 예를 들면, 심바스타틴을 포함하는 예시적인 화합물 200은 심바스타틴 단독에 의한 플라크 감소를 넘어서는 추가의 플라크 감소를 제공한다.

[0914] 사용의 방법

본 발명의 화합물은 류코트리엔 A₄ 가수분해효소(LTA₄H)의 유효한 억제제이고, 이에 따라, 류코트리엔 생성을 억제한다. 따라서, 본 발명의 하나의 양태에서, 본 발명의 화합물을 추가의 활성제와 병용하여 사용하는 류코트리엔-매개된 장애의 치료 방법을 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물을 추가의 활성제와 병용하여 사용하는, 심혈관, 염증, 알레르기, 폐 및 섬유증 질환, 신장 질환 및 암의 치료 방법을 제공한다.

하나의 양태에서, 본 발명은, 류코트리엔-매개된 장애의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 본 발명의 병용물의 용도에 관한 것이다. 또 다른 양태에서, 본 발명은, 심혈관, 염증, 알레르기, 폐 및 섬유증 질환, 신장 질환 및 암의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 본 발명의 병용물의 용도에 관한 것이다.

하나의 양태에서, 본 발명은, 류코트리엔-매개된 장애의 치료를 위한 약제로서 사용하기 위한 본 발명의 병용물에 관한 것이다. 또 다른 양태에서, 본 발명은, 심혈관, 염증, 알레르기, 폐 및 섬유증 질환, 신장 질환 및 암의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 병용물에 관한 것이다.

이론에 결부시키려는 것은 아니지만, LTA₄H의 활성을 억제하여, 본 발명의 화합물은 아라키돈산의 5-LLO에 의한 산화로부터 야기되는 LTB₄의 생성 및 및 후속적인 대사를 차단한다. 따라서, LTA₄H 활성의 억제는 LTB₄에 의해 매개된 다수의 질환을 예방하고 치료하는 매력적인 수단이다. 이들 질환은 다음을 포함한다:

죽상동맥경화증 및 모든 관련 장애, 심근경색, 뇌졸중, 대동맥류, 겹상 적혈구 빈혈, 허혈-재관류 손상, 폐동맥 고혈압 및 패혈증을 포함하는 심혈관 질환;

[0920] 천식, 알레르기 비염, 비부비동염, 아토피성 피부염 및 두드러기를 포함하는 알레르기 질환;

[0921] 천식에서 기도 재형성, 특발성 폐 섬유증, 강피증, 석면증을 포함하는 섬유증 질환;

[0922] 성인 호흡곤란 증후군, 바이러스성 모세기관지염, 폐쇄성 수면 무호흡증, 만성 폐쇄성 폐질환, 낭포성 섬유증, 및 기관지폐 형성이상을 포함하는 폐 증후군;

[0923] 류마티스 관절염, 골관절염, 통풍, 사구체신염, 간질성 방광염, 건선, 염증성 장질환, 전신 홍반 루푸스, 이식 거부, 염증 및 알레르기 안과적 질환을 포함하는 염증 질환;

[0924] 고체 종양, 백혈병 및 림프종; 및 신장 질환, 예를 들면, 사구체신염을 포함하는 암.

상기 질환 및 상태의 치료를 위해, 치료학적 유효 용량은 일반적으로 본 발명의 화합물의 용량당 체중 1kg당 약 0.01mg 내지 약 100mg의 범위; 바람직하게는, 용량 당 체중 1kg당 약 0.1mg 내지 약 20mg의 범위일 수 있다. 예를 들면, 70kg 사람에게 투여하는 경우, 용량 범위는 본 발명의 화합물의 용량당 약 0.7mg 내지 약 7000mg, 바람직하게는 용량당 약 7.0mg 내지 약 1400mg일 수 있다. 어느 정도의 일반적인 용량 최적화는 최적 투약 수

준 및 패턴을 결정하기 위해 요구될 수 있다. 활성제는 1일 1 내지 6회 투여될 수 있다.

[0926] 일반적인 투여 및 약제학적 조성물

[0927] 약제에서 사용되는 경우, 본 발명의 화합물 및 추가의 활성제는 통상적으로 약제학적 조성물의 형태로 투여된다. 이러한 조성물은 약제 분야에 잘 공지된 절차를 사용하여 제조할 수 있고, 적어도 하나의 본 발명의 화합물을 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물 및 추가의 활성제는 또한 단독으로 또는 보조제와 함께 투여될 수 있는데, 상기 보조제는 본 발명의 화합물의 안정성을 증진시키고, 특정 양태에서 이들을 포함하는 약제학적 조성물의 투여를 가능하게 하고, 증가된 용해 및 분산을 제공하고, 증가된 길항제 활성을 제공하고, 부가 요법 (adjunct therapy) 등을 제공한다. 본 발명의 병용물은 단독으로 또는, 임의로 또한 다른 약리학적 활성 물질과 함께 사용할 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 화합물 및 추가의 활성제는 각각 치료학적 또는 약제학적 유효량으로 투여되지만, 진단 또는 기타 목적을 위해 더 낮은 양으로 투여될 수 있다.

[0928] 순수한 형태 또는 적합한 약제학적 조성물 형태의 본 발명의 화합물 및 추가의 활성제의 투여는, 약제학적 조성물의 허용되는 투여 방식 중 어느 것을 사용하여 수행할 수 있다. 따라서, 투여는, 예를 들면, 경구, 협측(예: 설하), 비내, 비경구, 국소, 경피, 질내, 또는 직장내로, 고체, 반-고체, 동결건조 분말, 또는 액체 용량형, 예를 들면, 정제, 좌제, 알약, 연질 탄성 및 경질 젤라틴 캡슐제, 분말제, 용액제, 혼탁액제, 또는 에어로졸 등의 형태로, 바람직하게는 정확한 용량의 간단한 투여에 적합한 단위 용량형일 수 있다. 약제학적 조성물은 하기한 하나 이상의 추가의 활성제를 포함할 수 있다. 약제학적 조성물은 일반적으로 통상적인 약제학적 담체 또는 부형제 및 활성제로서 본 발명의 화합물을 포함할 수 있고, 또한 다른 약제학적 제제, 담체, 보조제, 희석제, 비허클, 또는 이의 배합물을 포함한다. 이러한 약제학적으로 허용되는 부형제, 담체, 또는 첨가제 뿐만 아니라 다양한 방식 또는 투여를 위한 약제학적 조성물의 제조 방법은 당해 기술 분야의 숙련가에게 잘 공지되어 있다. 최신 기술은, 예를 들면, 문헌에 의해 증명된다[참조: 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; H.C. Ansel and N.G. Popovish, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 5th ed., Lea and Febiger, 1990]; 이들 문헌 각각은 최신 기술을 더 잘 설명하기 위해 본원에 이의 전문이 인용에 의해 포함된다.

[0929] 병용 제제

[0930] 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물이 아닌 적어도 하나의 추가의 활성제와 병용하여 투여된다. 따라서, 하나의 양태에서, 본 발명은, 하나 이상의 본 발명의 화합물을 적어도 하나의 추가의 활성제와 병용하여 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 또다른 양태에서, 본 발명은, LTB₄에 의해 매개되는 질환의 치료 방법, 하나 이상의 본 발명의 화합물의 치료학적 유효량을 적어도 하나의 추가의 활성제의 약제학적 유효량과 병용하여 투여함을 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0931] 환자에게 투여되는 경우, 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 및 추가의 활성제는 개별적으로, 순차적으로, 또는 동시에 투여될 수 있다.

[0932] 하나의 양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 및 추가의 활성제의 병용물은 동일한 용량형에 존재한다.

[0933] 또다른 양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 및 추가의 활성제의 병용물은 개별적인 용량형에 존재한다.

[0934] 또다른 양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 경구로 투여된다.

[0935] 또다른 양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 및 추가의 활성제를 포함하는 병용물은 둘 다 경구로 투여된다.

[0936] 추가의 활성제의 비제한적인 예는 스타틴, HMG-CoA 리덕타제 억제제; 콜레스테롤 에스테르 전달 단백질(CETP) 억제제(또는 길항제); 피브레이트, 니아신 유도체, Lp-PLA2-억제제(예: 다라플라닙, 바레스플라닙), 항혈소판제 및 항응고제를 포함한다.

[0937] 하나의 양태에서, 추가의 활성제는 스타틴이다. 또다른 양태에서, 추가의 활성제는 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 피타바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 및 심바스타틴으로 이루어진 그룹으로부터 선택

된 스타틴이다.

- [0938] 하나의 양태에서, 추가의 활성체는 CETP 억제제이다. 또 다른 양태에서, 추가의 활성체는 아나세트라펩, 달세트라펩, 에바세트라펩, TA-8995(Mitsubishi Tanabe Pharma), ATH-03(Affris), DRL-17822(Dr. Reddy's)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 CETP 억제제이다. 또한 또 다른 양태에서, 추가의 활성 물질은 달세트라펩 및 아나세트라펩으로부터 선택된다.
- [0939] 하나의 양태에서, 추가의 활성체는 PCSK9 억제제이다. PCSK9 억제제의 바람직한 예는 알리로쿠맙이다. 또 다른 양태에서, 상기 PCSK9 억제제는, 아마도, 이에 제한되는 것은 아니지만, 2 또는 4주마다 피하로 투여된다.
- [0940] 하나의 양태에서, 추가의 활성체는 IL1-베타 항체이다. 또 다른 양태에서 상기 IL1-베타 항체는, 아마도, 이에 제한되는 것은 아니지만, 3개월마다 피하로 투여된다.
- [0941] 하나의 양태에서, 추가의 활성체는 중첩된 생물학적 활성, 예를 들면, 항죽상동맥경화 효과를 가질 수 있다.
- [0942] 하나의 양태에서, 추가의 활성체는 Apo A-1 또는 HDL이다. 또 다른 양태에서 Apo A-1 또는 HDL은, 아마도, 이에 제한되는 것은 아니지만, 정맥내로 투여된다.
- [0943] 하나의 양태에서, 본 발명은, 이를 필요로 하는 환자에게 스타틴과 병용된 화합물 164, 200, 241 및 251로부터 선택된 본 발명의 화합물을 투여함을 포함하는 병용 요법에 관한 것이다.
- [0944] 또 다른 양태에서, 본 발명은, 이를 필요로 하는 환자에게 스타틴과 병용된 본 발명의 화합물 164를 투여함을 포함하는 병용 요법에 관한 것이다.
- [0945] 또 다른 양태에서, 본 발명은, 이를 필요로 하는 환자에게 스타틴과 병용된 본 발명의 화합물 200을 투여함을 포함하는 병용 요법에 관한 것이다.
- [0946] 또 다른 양태에서, 본 발명은, 이를 필요로 하는 환자에게 스타틴과 병용된 본 발명의 화합물 241을 투여함을 포함하는 병용 요법에 관한 것이다.
- [0947] 또 다른 양태에서, 본 발명은, 이를 필요로 하는 환자에게 스타틴과 병용된 본 발명의 화합물 251을 투여함을 포함하는 병용 요법에 관한 것이다.
- [0948] 하나의 양태에서, 본 발명은, 스타틴과 병용된 화합물 164, 200, 241 및 251로부터 선택된 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0949] 또 다른 양태에서, 본 발명은, 스타틴과 병용된 본 발명의 화합물 164를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0950] 또 다른 양태에서, 본 발명은, 스타틴과 병용된 본 발명의 화합물 200을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0951] 또 다른 양태에서, 본 발명은, 스타틴과 병용된 본 발명의 화합물 241을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0952] 또 다른 양태에서, 본 발명은, 스타틴과 병용된 본 발명의 화합물 251을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0953] 하나의 양태에서, 본 발명은, 이를 필요로 하는 환자에게 스타틴과 병용된 164, 200, 241 및 251로부터 선택된 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 투여함을 포함하는 병용 요법에 관한 것이다.
- [0954] 또 다른 양태에서, 본 발명은, 이를 필요로 하는 환자에게 스타틴과 병용된 본 발명의 화합물 164를 포함하는 약제학적 조성물을 투여함을 포함하는 병용 요법에 관한 것이다.
- [0955] 또 다른 양태에서, 본 발명은, 이를 필요로 하는 환자에게 스타틴과 병용된 본 발명의 화합물 200을 포함하는 약제학적 조성물을 투여함을 포함하는 병용 요법에 관한 것이다.
- [0956] 또 다른 양태에서, 본 발명은, 이를 필요로 하는 환자에게 스타틴과 병용된 본 발명의 화합물 241을 포함하는 약제학적 조성물을 투여함을 포함하는 병용 요법에 관한 것이다.
- [0957] 또 다른 양태에서, 본 발명은, 이를 필요로 하는 환자에게 스타틴과 병용된 본 발명의 화합물 251을 포함하는 약제학적 조성물을 투여함을 포함하는 병용 요법에 관한 것이다.

[0958]

상기 모든 병용물에 대하여, 스타틴은 바람직하게는 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 페타바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 및 심바스타틴으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 상기 언급된 병용물에 대한 가장 바람직한 스타틴은 심바스타틴이다.

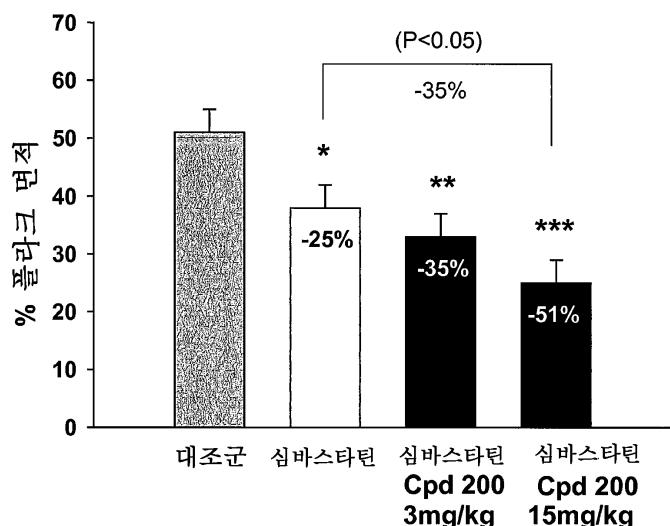
[0959]

당해 기술분야의 숙련가들은, 특정한 약제학적 제형에 사용되는 본 발명의 화합물 및 추가의 활성제의 형태(예: 염)가 상기 제형이 효능이 있도록 하는데 필요한 적합한 물리적 특성(예: 수용해도)을 갖도록 선택될 수 있다는 것을 예상할 수 있다.

도면

도면1

하행 대동맥



(*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 vs 대조군)