

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4202319号
(P4202319)

(45) 発行日 平成20年12月24日(2008.12.24)

(24) 登録日 平成20年10月17日(2008.10.17)

(51) Int.Cl.	F I
C 0 7 D 3 1 7 / 6 2 (2006.01)	C O 7 D 3 1 7 / 6 2 C S P
A 6 1 K 3 1 / 3 6 (2006.01)	A 6 1 K 3 1 / 3 6
A 6 1 K 3 1 / 3 9 7 (2006.01)	A 6 1 K 3 1 / 3 9 7
A 6 1 K 3 1 / 4 0 2 5 (2006.01)	A 6 1 K 3 1 / 4 0 2 5
A 6 1 K 3 1 / 4 3 8 (2006.01)	A 6 1 K 3 1 / 4 3 8

請求項の数 27 (全 200 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-525260 (P2004-525260)
 (86) (22) 出願日 平成15年7月18日(2003.7.18)
 (65) 公表番号 特表2006-504663 (P2006-504663A)
 (43) 公表日 平成18年2月9日(2006.2.9)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2003/007890
 (87) 国際公開番号 W02004/013120
 (87) 国際公開日 平成16年2月12日(2004.2.12)
 審査請求日 平成17年3月29日(2005.3.29)
 (31) 優先権主張番号 02016831.6
 (32) 優先日 平成14年7月29日(2002.7.29)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラツセ124
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100075225
 弁理士 篠田 文雄
 (72) 発明者 アラニン, アレキザンダー
 フランス国、エフ-68440 シュリー
 ルバッハ、リュ・ドゥ・パール 11ア

最終頁に続く

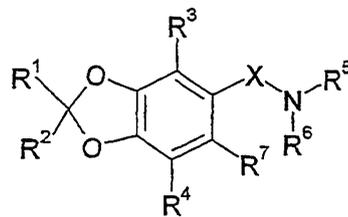
(54) 【発明の名称】 新規ベンゾジオキソール

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I) :

【化1】



(I)

〔式中、

R¹及びR²は、独立して、非置換フェニルであるか、又はヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ペルフルオロ低級アルキル、ペルフルオロ低級アルコキシ、アルカノイル、シアノ、ニトロ若しくはハロゲンにより、独立して、モノ-、ジ-又はトリ-置換されているフェニルであるか；或いはR¹及びR²は、それらが結合している炭素原子と一緒に、10, 11-ジヒドロ-2, 5-[5H]ジベンゾ-[a, d]シクロヘプテン残基を形成し；

R³及びR⁴は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキ

シ、ペルフルオロ低級アルキル、アルカノイル、又はシアノであり；

R^5 は、水素、低級アルキル、低級アルキルスルホニル、シクロアルキル低級アルキル又はヒドロキシ低級アルキルであり；

R^6 は、 $Y - R^8$ 、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、低級アルキルアミノカルボニル低級アルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、フェニル又はフェニル低級アルキル（ここで、フェニル部分は、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ペルフルオロ低級アルキル、ヒドロキシ、アルカノイル又はシアノにより、独立して、モノ -、ジ - 又はトリ - 置換されていてもよい）であるか；或いは

R^6 は、 X が $-C(O)-$ 又は $-SO_2-$ の場合、水素であり；或いは

R^5 及び R^6 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4 -、5 -、6 - 若しくは7 - 員単環式又は8 -、9 -、10 - 若しくは12 - 員二環式の飽和又は不飽和複素環（これは、場合により、O、N及びSから独立して選択される1又は2個の更なるヘテロ原子を含有してもよい）を形成し、前記複素環は、場合により、低級アルキル、低級アルコキシカルボニル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、ジ低級アルキルカルバモイル、カルバモイル、低級アルキルカルボニルアミノ、オキソ、ジオキソ、アルカノイル、アミノ低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、ペルフルオロ低級アルキル、シアノ、ヘテロアリールにより、又はフェニル若しくはフェニル低級アルキル（ここで、フェニル部分は、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ペルフルオロ低級アルキル、ヒドロキシ、アルカノイル又はシアノにより、独立してモノ -、ジ - 又はトリ - 置換されていてもよい）により、独立してモノ -、ジ - 又はトリ - 置換されており；

R^7 は、水素、ハロゲン、低級アルキル又はシアノであり；

R^8 は、フェニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールであり；

X は、単結合、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、又は SO_2NH- であり；

Y は、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、又は $-SO_2-$ である）

で示される化合物、並びにその薬学的に許容されうる塩

（但し、

2, 2 - ジフェニル - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - カルボン酸メチルアミド、
4 - メチル - 2, 2 - ジフェニル - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - カルボン酸メチルアミド、
7 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジフェニル - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - カルボン酸エチルアミド、及び
7 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジフェニル - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - カルボン酸 n - プロピルアミドを除く）。

【請求項2】

R^1 及び R^2 が、独立して、場合により、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ペルフルオロ低級アルキル、アルカノイル、シアノ、又はハロゲンにより、独立してモノ -、ジ - 又はトリ - 置換されているフェニルであり； R^3 及び R^4 が、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ペルフルオロ低級アルキル、アルカノイル、又はシアノであり； R^5 が、水素又は低級アルキルであり； R^6 が、フェニル又はフェニル低級アルキル（ここで、フェニル部分は、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ペルフルオロ低級アルキル、ヒドロキシ、アルカノイル又はシアノにより独立してモノ -、ジ - 又はトリ - 置換されていてもよい）であり； R^5 及び R^6 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、5 -、6 - 若しくは7 - 員単環式又は9 - 若しくは10 - 員二環式の飽和又は不飽和複素環（これは、場合により、O、N及びSから独立して選択される1又は2個の更なるヘテロ原子を含有してもよい）を形成し、前記複素環は、場合により、低級アルキル、低級アルコキシカルボニル、ヒドロキシ低級アルキル、アルカノイル、アミノ低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、ペルフルオロ低級アルキル、シアノ、ヘテロアリールにより、又はフェニル若しくはフェ

10

20

30

40

50

ニル低級アルキル（ここで、フェニル部分は、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ペルフルオロ低級アルキル、ヒドロキシ、アルカノイル又はシアノにより、独立してモノ -、ジ - 又はトリ - 置換されていてもよい）により、独立してモノ -、ジ - 又はトリ - 置換されており； R^7 が、水素であり；Xが、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、又は $-SO_2-$ である、請求項1記載の化合物、及び薬学的に許容されうるその塩。

【請求項3】

R^1 及び R^2 が、独立して、非置換フェニルであるか、又は低級アルキル、低級アルコキシ、ペルフルオロ低級アルキル、ペルフルオロ低級アルコキシ、シアノ、ニトロ若しくはハロゲンにより、独立してモノ -、ジ - 若しくはトリ - 置換されているフェニルである、請求項1又は2のいずれか記載の化合物。

10

【請求項4】

R^1 及び R^2 が、独立して、ハロゲンによるか又は低級アルコキシにより独立してモノ - 又はジ - 置換されているフェニルである、請求項1～3のいずれか1項記載の化合物。

【請求項5】

R^1 及び R^2 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、1,0,1,1 - ジヒドロ - 2,5 - [5H]ジベンゾ - [a,d]シクロヘプテン残基を形成する、請求項1～4のいずれか1項記載の化合物。

【請求項6】

R^3 及び R^4 が、独立して、水素、ヒドロキシ又はハロゲンである、請求項1～5のいずれか1項記載の化合物。

20

【請求項7】

R^3 及び R^4 が、水素である、請求項1～6のいずれか1項記載の化合物。

【請求項8】

R^5 及び R^6 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4 -、5 -、6 - 若しくは7 - 員単環式又は8 -、9 -、10 - 若しくは12 - 員二環式の飽和又は不飽和複素環（これは、場合により、O、N及びSから独立して選択される1又は2個の異なるヘテロ原子を含有してもよい）を形成し、前記複素環は、場合により、低級アルキル、低級アルコキシカルボニル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、ジ低級アルキルカルバモイル、カルバモイル、低級アルキルカルボニルアミノ、オキソ、アルカノイル、アミノ低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、ペルフルオロ低級アルキル、シアノ、ヘテロアリアルにより、又はフェニル若しくはフェニル低級アルキル（ここで、フェニル部分は、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ペルフルオロ低級アルキル、ヒドロキシ、アルカノイル又はシアノにより、独立してモノ -、ジ - 又はトリ - 置換されていてもよい）により、独立してモノ -、ジ - 又はトリ - 置換されている、請求項1～7のいずれか1項記載の化合物。

30

【請求項9】

R^5 及び R^6 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ピペラジニル、モルホリノ、ペリリジニル、ペリリジン - 4 - オン、ピロリジニル、チオモルホリノ、アゼパニル、1,2,3,4 - テトラヒドロ - イソキノリニル、1,2,3,6 - テトラヒドロ - ピリジニル、[1,4] - ジアゼパニル、1,4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ[4.5]デカ - 8 - イル、2,3,5,6 - テトラヒドロ - [1,2]ピピラジニル - 4 - イル及び3 - ヒドロキシ - 8 - アザ - ピシクロ - [3.2.1.]オクト - 8 - イルであり、これらが、場合により、低級アルキル、低級アルコキシカルボニル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、ジ低級アルキルカルバモイル、カルバモイル、低級アルキルカルボニルアミノ、オキソ、ジオキソ、アルカノイル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、ペルフルオロ低級アルキル、ヘテロアリアルにより、又はフェニル若しくはフェニル低級アルキル（ここで、フェニル部分は、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、又はペルフルオロ低級アルキルにより、独立してモノ -、ジ - 又はトリ - 置換されていてもよい）により、独立してモノ -、ジ - 又はトリ - 置換されている、請求項1～8のいずれか1項記載の化合物。

40

50

【請求項 10】

R⁵及びR⁶が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ピペリジニル、モルホリノ、チオモルホリノ又はピロリジニルであり、これらが、場合により、ヒドロキシによるか又はハロゲンにより、独立してモノ - 又はジ - 置換されている、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 11】

R⁵が、水素、低級アルキル、低級アルキルスルホニル、シクロアルキル低級アルキル又はヒドロキシ低級アルキルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 12】

R⁶が、Y - R⁸、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、低級アルキルカルバモイル低級アルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、フェニル又はフェニル低級アルキル（ここで、フェニル部分は、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ペルフルオロ低級アルキル、ヒドロキシ、アルカノイル又はシアノにより、独立してモノ -、ジ - 又はトリ - 置換されていてもよい）である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の化合物。

10

【請求項 13】

R⁷が水素である、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 14】

R⁷が、シアノ、ハロゲン又は低級アルキルである、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項記載の化合物。

20

【請求項 15】

R⁸が、モルホリノ、ピペリジニル又はアゼパニルである、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 16】

X が、- C (O) - 又は - S O₂ - である、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 17】

Y が、- C H₂ - 又は - N H - である、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 18】

下記：

30

1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - ピペリジン、

1 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - ピペラジン、

1 - (2 , 3 - ジメチル - フェニル) - 4 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - ピペラジン、

1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - ピペラジン、

1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン、

40

1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 4 - (3 - クロロ - フェニル) - ピペラジン、

4 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - モルホリン、

1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 4 - フェニル - ピペラジン、

1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - ピロリジン、

1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 4 - (3 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン、

50

- 1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン、
- 1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン、
- 1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 4 - (2 - クロロ - フェニル) - ピペラジン、
- 1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン、
- 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホン酸フェネチル - アミド、
- 1 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - 4 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - ピペラジン、
- 4 - ベンジル - 1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - ピペリジン、
- 2 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン、
- 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホン酸ベンジル - メチル - アミド、
- 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホン酸ベンジルアミド、
- 1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 4 - メチル - [1 , 4] ジアゼパン、
- 1 - (3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 4 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - [1 , 4] ジアゼパン、
- 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホン酸フェニルアミド、
- 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホン酸 [2 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - アミド、
- 1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 4 - メチル - ピペラジン、
- 1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン、
- 4 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン、
- 1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 4 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン、
- ラセミ体 1 - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピペリジン、
- ラセミ体 1 - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピペリジン、
- ラセミ体 1 - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - p - トリル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピペリジン、
- ラセミ体 1 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピペリジン、
- ラセミ体 1 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - p - トリル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピペリジン、
- 1 - [2 , 2 - ビス - (4 - クロロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピペリジン、
- ラセミ体 1 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - フェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピペリジン、
- ラセミ体 1 - [2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 - フェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピペリジン、

10

20

30

40

50

- ラセミ体 1 - { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - p - トリル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン、
- ラセミ体 1 - { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - ピペリジン、
- ラセミ体 1 - { 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - ピペリジン、
- 1 - { 2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - ピペリジン、
- ラセミ体 1 - { 2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - ピペリジン、 10
- ラセミ体 1 - { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 - クロロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - ピペリジン、
- ラセミ体 (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - (3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、
- 4 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボニル) - ピペラジン - 1 - カルバルデヒド、
- (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - (4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、
- (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - メタノン、 20
- (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
- (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン、
- (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン、
- 1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボニル) - ピペリジン - 4 - オン、
- (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、 30
- (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル - メタノン、
- ラセミ体 1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボニル) - ピペリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル、
- { 4 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル } - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - メタノン、
- (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - (4 - m - トリル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン、
- (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、 40
- (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - (4 - o - トリル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン、
- ラセミ体 1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボニル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル、
- { 4 - (2 , 3 - ジクロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル } - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - メタノン、
- { 4 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル } - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - メタノン、
- ラセミ体 (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - (3 - ヒ 50

- ドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、
 (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - (2 , 3 , 5 , 6
 - テトラヒドロ - [1 , 2] ピピラジニル - 4 - イル) - メタノン、
 (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - (4 - ピリジン -
 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン、
 (4 - フルオロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - (4
 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン、
 (4 - フルオロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - モ
 ルホリン - 4 - イル - メタノン、
 (4 - フルオロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - ピ 10
 ペリジン - 1 - イル - メタノン、
 (4 , 7 - ジクロロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル)
 - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 (4 , 7 - ジクロロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル)
 - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 (4 , 7 - ジクロロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル)
 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン、
 (7 - プロモ - 4 - クロロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 -
 イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン、
 (7 - プロモ - 4 - クロロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - 20
 イル) - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 (7 - プロモ - 4 - クロロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 -
 イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 (7 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) -
 ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - [4 - (4 - フル
 オロ - フェニル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル] - メタノン、
 1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチル) - 4 - (30
 4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン、
 からなる群より選択される、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項記載の化合物、及び薬学的に
 許容されうるその塩。
- 【請求項 19】
 下記：
 N - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - ベンゼンスル
 ホンアミド、
 N , N - ビス (メチルスルホニル) - 2 , 2 - ジフェニル - 1 , 3 - ベンゾジオキソール
 - 5 - アミン、
 N , N - ビス (ブチルスルホニル) - 2 , 2 - ジフェニル - 1 , 3 - ベンゾジオキソール
 - 5 - アミン、
 シクロヘキササンカルボン酸 (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - 40
 イル) - アミド、
 ブタン - 1 - スルホン酸 (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イ
 ル) - アミド、
 N - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - ブチルアミド
 、
 モルホリン - 4 - カルボン酸 (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5
 - イル) - アミド、
 ピペリジン - 1 - スルホン酸 (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5
 - イル) - アミド、
 ピペリジン - 1 - カルボン酸 (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 50

- イル) - アミド、
 [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 4 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - モルホリン、
 [2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 - (3 - ニトロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 4 - [2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 - (3 - ニトロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - モルホリン、
 4 - [2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 2 - イル] - ベンゾニトリル、
 4 - [2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 2 - イル] - ベンゾニトリル、
 [2 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 4 - [2 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - モルホリン、
 (6 - フルオロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 [6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - フェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 [2 - (2 - クロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 (6 - フルオロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 [6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - フェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 [2 - (2 - クロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 (6 - フルオロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - [4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノン、
 [6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - フェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - [4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノン、
 [2 - (2 - クロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノン、
 [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - [4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノン、
 [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 (6 - メチル - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、

10

20

30

40

50

〔 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 (6 - プロモ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 (+) - [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 (-) - [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 (6 - クロロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 (6 - クロロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸エチル - メチル - アミド、
 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸メチル - プロピル - アミド、
 [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - (2 - メチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、
 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸アゼパン - 1 - イルアミド、
 アゼチジン - 1 - イル - [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - メタノン、
 アゼパン - 1 - イル - [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - メタノン、
 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 (2 , 2 - ジメチル - 1 - メチルカルバモイル - プロピル) - アミド、
 [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - (2 S - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、
 [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - (2 R - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、
 1 - [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボニル] - ピロリジン - 2 R - カルボン酸ジメチルアミド、
 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸シクロブチルアミド、
 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸モルホリン - 4 - イルアミド、
 [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - (2 , 3 , 5 , 6 - テトラヒドロ - [1 , 2] ピピラジニル - 4 - イル) - メタノン、

10

20

30

40

50

1 - { 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボニル } - ピロリジン - 2 S - カルボン酸アミド、

2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 tert - ブトキシ - アミド、

2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸シクロペンチルアミド、

2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 (テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル) - アミド、

{ 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - チオモルホリン - 4 - イル - メタノン

2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸イソプロピルアミド、

2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸ピロリジン - 1 - イルアミド、

2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸メトキシ - メチル - アミド、

{ 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - (3 R - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、

2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸ビス - シクロプロピルメチル - アミド

{ 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - (4 - フルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、

{ 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - メタノン、

{ 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - (4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、

{ 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、

{ 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - ピロリジン - 1 - イル - メタノン、

N - { 1 - { 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボニル } - ピロリジン - 3 S - イル } - アセトアミド、

2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸シクロヘプチルアミド、

2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 N - ピリジン - 2 - イル - ヒドラジド、

2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 (2 S - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - アミド、

10

20

30

40

50

- { 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - (1 , 1 - ジオキソ - チオモルホリン - 4 - イル) - メタノン、
- { 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - (3 - ヒドロキシ - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) - メタノン、
- { 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - (2 R - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、
- { 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - (3 S - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、
- N - { 1 - { 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボニル } - ピロリジン - 3 R - イル } - アセトアミド、
- { 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - (2 S - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、
- { 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } モルホリン - 4 - イル - メタンチオン、
- { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
- 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボニトリル、
- { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
- { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - ピロリジン - 1 - イル - メタノン、
- { 2 , 2 - ビス - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
- { 2 , 2 - ビス - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
- { 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - ピロリジン - 1 - イル - メタノン、
- { 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
- { 2 , 2 - ビス - (4 - プロモ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
- 4 - { 2 , 2 - ビス - (4 - シアノ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボニル } - モルホリン、
- 4 - { 2 - (4 - プロモ - フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 2 - イル } - ベンゾニトリル、
- { 2 , 2 - ビス - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
- { 2 , 2 - ビス - (4 - クロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
- { 6 - クロロ - 2 , 2 - ビス - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
- { 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、

- 〔 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (2 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
- 〔 2 , 2 - ビス - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
- 4 - [2 , 2 - ビス - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル 〕 - モルホリン、
- 4 - [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル 〕 - モルホリン、
- 〔 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - (4 , 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、
- 〔 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、
- 〔 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - (3 S - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、
- 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 (1 R - フェニル - エチル) - アミド、
- 〔 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - (1 - オキソ - チオモルホリン - 4 - イル) - メタノン、
- 〔 2 , 2 - ビス - (2 - クロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
- 〔 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
- 〔 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (3 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
- 〔 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
- 〔 2 , 2 - ビス - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
- 〔 2 , 2 - ビス - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
- 〔 2 , 2 - ビス - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - (3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、
- 〔 2 , 2 - ビス - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、
- 2 , 2 - ビス - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸エチルメチル - アミド、
- 2 , 2 - ビス - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸ビス - (2 - ヒドロキシ - エチル) - アミド、
- 〔 2 , 2 - ビス - (4 - クロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
- 〔 2 , 2 - ビス - (4 - クロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - ピロリジン - 1 - イル - メタノン、
- 〔 2 , 2 - ビス - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
- 〔 2 , 2 - ビス - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3]

- ジオキソール - 5 - イル} - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 { 2, 2 - ビス - (2, 5 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3]
 ジオキソール - 5 - イル} - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 { 2, 2 - ビス - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジオキソ
 ール - 5 - イル} - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 { 2, 2 - ビス - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1
 , 3] ジオキソール - 5 - イル} - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 { 6 - クロロ - 2, 2 - ビス - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1,
 3] ジオキソール - 5 - イル} - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) 10
 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸アミド、
 { 2, 2 - ビス - (4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1
 , 3] ジオキソール - 5 - イル} - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 { 2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル
) - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル} - (3, 4 - シス - ジヒドロキシ - ピロ
 リジン - 1 - イル) - メタノン、
 { 2, 2 - ビス - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3]
 ジオキソール - 5 - イル} - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 { 6 - フルオロ - 2, 2 - ビス - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ベンゾ [1
 , 3] ジオキソール - 5 - イル} - モルホリン - 4 - イル - メタノン、 20
 { 2, 2 - ビス - (2 - クロロ - 4, 5 - ジフルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジ
 オキソール - 5 - イル} - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 4 - { 2, 2 - ビス - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ
 [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル} - モルホリン、
 { 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3]
 ジオキソール - 5 - イル} - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 { 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3]
 ジオキソール - 5 - イル} - (4 - フルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、
 { 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3]
 ジオキソール - 5 - イル} - (4, 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン 30
 、
 { 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3]
 ジオキソール - 5 - イル} - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イル) - メタ
 ノン、
 { 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3]
 ジオキソール - 5 - イル} - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、
 { 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3]
 ジオキソール - 5 - イル} - チオモルホリン - 4 - イル - メタノン、
 { 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3]
 ジオキソール - 5 - イル} - ピロリジン - 1 - イル - メタノン、 40
 { 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3]
 ジオキソール - 5 - イル} - (3 S - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、
 { 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3]
 ジオキソール - 5 - イル} - (2 S - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタ
 ノン、
 { 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3]
 ジオキソール - 5 - イル} - (2 S - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタ
 ノン、
 (6 - クロロ - 2, 2 - ジ - p - トリル - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) -
 モルホリン - 4 - イル - メタノン、 50

- 4 - { { 6 - クロロ - 10 , 11 - ジヒドロ - スピロ { 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 2 , 5 - [5 H] ジベンゾ { a , d } シクロヘプテン } - 5 - イル } カルボニル } - モルホリン、
- { 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ { 1 , 3 } ジオキソール - 5 - イル } - (4 - フルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、
- (4 , 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - { 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ { 1 , 3 } ジオキソール - 5 - イル } メタノン、
- { 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ { 1 , 3 } ジオキソール - 5 - イル } - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、
- { 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ { 1 , 3 } ジオキソール - 5 - イル } - チオモルホリン - 4 - イル - メタノン、
- (3 S - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - { 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ { 1 , 3 } ジオキソール - 5 - イル } - メタノン、
- { 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ { 1 , 3 } ジオキソール - 5 - イル } - { (S) - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) } - メタノン、
- { 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ { 1 , 3 } ジオキソール - 5 - イル } - { (S) - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル } - メタノン、
- { 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ { 1 , 3 } ジオキソール - 5 - イル } - { (S) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル } - メタノン、
- { 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ { 1 , 3 } ジオキソール - 5 - イル } - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、
- 4 - { 2 , 2 - ビス - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ { 1 , 3 } ジオキソール - 5 - スルホニル } - モルホリン、
- (2 , 2 - ジ - p - トリル - ベンゾ { 1 , 3 } ジオキソール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
- (2 , 2 - ジ - p - トリル - ベンゾ { 1 , 3 } ジオキソール - 5 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
- 4 - { 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ { 1 , 3 } ジオキソール - 5 - スルホニル } - モルホリン、
- 4 - (6 - フルオロ - 2 , 2 - ジ - p - トリル - ベンゾ { 1 , 3 } ジオキソール - 5 - スルホニル) - モルホリン、
- 1 - { 6 - フルオロ - 10 , 11 - ジヒドロスピロ { 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 2 , 5 - [5 H] ジベンゾ { a , d } シクロヘプテン } - 5 - イル } スルホニル } - ピペリジン、
- 4 - { 6 - フルオロ - 10 , 11 - ジヒドロスピロ { 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 2 , 5 - [5 H] ジベンゾ { a , d } シクロヘプテン } - 5 - イル } スルホニル } - モルホリン、
- 4 - { { 10 , 11 - ジヒドロ - スピロ { 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 2 , 5 - [5 H] ジベンゾ { a , d } シクロヘプテン } - 5 - イル } カルボニル } - モルホリン、
- 1 - { { 10 , 11 - ジヒドロ - スピロ { 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 2 , 5 - [5 H] ジベンゾ { a , d } シクロヘプテン } - 5 - イル } カルボニル } - ピペリジン、
- { 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ { 1 , 3 } ジオキソール - 5 - イル } - (3 - メトキシ - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、
- 1 - { 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ { 1 , 3 } ジオキソール - 5 - スルホニル } - ピロリジン、
- 1 - { 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ { 1 , 3 } ジオキソール - 5 - スルホニル } - ピペリジン、
- 4 - { 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ { 1 , 3 } ジ

オキソール - 5 - スルホニル } - チオモルホリン、
 1 - { 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - ピペリジン、
 1 - { 2, 2 - ビス - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - ピペリジン、
 1 - { 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - ピロリジン、
 1 - { 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - 4 - フルオロ - ピペリジン、
 1 - { 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - 4, 4 - ジフルオロ - ピペリジン、
 1 - { 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - 4 - トリフルオロメチル - ピペリジン、
 4 - { 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - チオモルホリン、
 1 - { 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - 2 S - メトキシメチル - ピロリジン、
 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - 2 S - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル } - アミド、
 { 1 - { 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - ピロリジン - 2 S - イル } - メタノール、
 1 - { 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - ピロリジン - 3 S - オール、
 1 - { 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - ピペリジン - 4 - オール、
 1 - { 2, 2 - ビス - (2 - クロロ - 4, 5 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - ピペリジン、
 4 - { { 6 - フルオロ - 10, 11 - ジヒドロ - スピロ [1, 3 - ベンゾジオキソール - 2, 5 - { 5 H } ジベンゾ [a, d] シクロヘプテン } - 5 - イル } - カルボニル } - モルホリン、
 (6 - フルオロ - 2, 2 - ジ - p - トリル - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 1 - (6 - フルオロ - 2, 2 - ジ - p - トリル - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - ピペリジン、
 { 6 - フルオロ - 2, 2 - ビス - (2 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル } - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 { 6 - フルオロ - 2, 2 - ビス - (2 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル } - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、
 4 - フルオロ - 1 - { 6 - フルオロ - 2, 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - ピペリジン、
 4, 4 - ジフルオロ - 1 - { 6 - フルオロ - 2, 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - ピペリジン、
 1 - { 6 - フルオロ - 2, 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - 4 - トリフルオロメチル - ピペリジン、
 1 - { 6 - フルオロ - 2, 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - 2 - メトキシメチル - ピロリジン、
 1 - { 6 - フルオロ - 2, 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - ピロリジン - 3 S - オール、
 1 - { 6 - フルオロ - 2, 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジ

- オキソール - 5 - スルホニル} - ピペリジン - 4 - オール、
 { 2 , 2 - ビス - (3 - クロロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 { 2 , 2 - ビス - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 { 2 , 2 - ビス - (3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 { 2 , 2 - ビス - (3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 6 - フルオロ - { 2 , 2 - ビス - (2 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - { (5) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル } - メタノン
 10
 、
 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (2 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸エチル - メチル - アミド、
 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (2 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 (2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミド、
 { 2 , 2 - ビス - (3 , 5 - ジクロロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 { 2 , 2 - ビス - (3 , 5 - ジクロロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 20
 { 2 , 2 - ビス - (3 - プロモ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 { 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (3 - メトキシ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 { 2 , 2 - ビス - (3 - メトキシ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 { 2 , 2 - ビス - (3 - クロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 からなる群より選択される、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項記載の化合物、及び薬学的に許容されうるその塩。
 30
 【請求項 20】
 下記：
 { 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 { 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 { 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 { 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 40
 (+) - { 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 (-) - { 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 { 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - チオモルホリン - 4 - イル - メタノン、
 、
 { 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル } 50

) - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - イル〕 - (4 - フルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、

〔 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - イル〕 - モルホリン - 4 - イル - メタノン、

〔 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - イル〕 - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、

〔 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - イル〕 - ピロリジン - 1 - イル - メタノン、

〔 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - イル〕 - モルホリン - 4 - イル - メタノン、

〔 2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - イル〕 - (4, 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、

〔 2, 2 - ビス - (4 - クロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - イル〕 - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、

〔 2, 2 - ビス - (4 - クロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - イル〕 - ピロリジン - 1 - イル - メタノン、

〔 2, 2 - ビス - (4 - プロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - イル〕 - モルホリン - 4 - イル - メタノン、

〔 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - イル〕 - (4, 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、

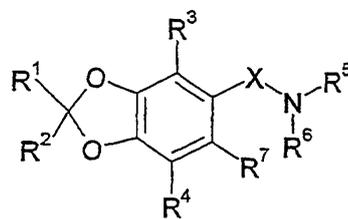
〔 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - イル〕 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、

〔 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - イル〕 - (3 S - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、
 からなる群より選択される、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項記載の化合物、及び薬学的に許容されうるその塩。

【請求項 21】

式 (I) :

【化 293】



(I)

〔式中、

R^1 及び R^2 は、独立して、非置換フェニルであるか、又はヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ペルフルオロ低級アルキル、ペルフルオロ低級アルコキシ、アルカノイル、シアノ、ニトロ若しくはハロゲンにより、独立して、モノ -、ジ - 又はトリ - 置換されているフェニルであるか；或いは R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、10, 11 - ジヒドロ - 2, 5 - [5H]ジベンゾ - [a, d]シクロヘプテン残基を形成し；

R^3 及び R^4 は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ペルフルオロ低級アルキル、アルカノイル、又はシアノであり；

R^5 は、水素、低級アルキル、低級アルキルスルホニル、シクロアルキル低級アルキル又はヒドロキシ低級アルキルであり；

10

20

30

40

50

R^6 は、 $Y - R^8$ 、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、低級アルキルアミノカルボニル低級アルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、フェニル又はフェニル低級アルキル(ここで、フェニル部分は、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ペルフルオロ低級アルキル、ヒドロキシ、アルカノイル又はシアノにより、独立して、モノ -、ジ - 又はトリ - 置換されていてもよい)であるか; 或いは

R^6 は、 X が $-C(O)-$ 又は $-SO_2-$ の場合、水素であり; 或いは

R^5 及び R^6 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4 -、5 -、6 - 若しくは7 - 員単環式又は8 -、9 -、10 - 若しくは12 - 員二環式の飽和又は不飽和複素環(これは、場合により、O、N及びSから独立して選択される1又は2個の更なるヘテロ原子を含有してもよい)を形成し、前記複素環は、場合により、低級アルキル、低級アルコシカルボニル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、ジ低級アルキルカルバモイル、カルバモイル、低級アルキルカルボニルアミノ、オキソ、ジオキソ、アルカノイル、アミノ低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、ペルフルオロ低級アルキル、シアノ、ヘテロアリールにより、又はフェニル若しくはフェニル低級アルキル(ここで、フェニル部分は、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ペルフルオロ低級アルキル、ヒドロキシ、アルカノイル又はシアノにより、独立してモノ -、ジ - 又はトリ - 置換されていてもよい)により、独立してモノ -、ジ - 又はトリ - 置換されており;

R^7 は、水素、ハロゲン、低級アルキル又はシアノであり;

R^8 は、フェニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールであり;

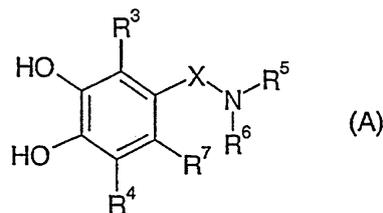
X は、単結合、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、又は SO_2NH- であり;

Y は、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、又は $-SO_2-$ である]

で示される化合物、並びにその薬学的に許容されうる塩の製造方法であって、

a)式(A):

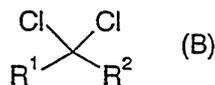
【化2】



(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び X は請求項1と同義である)で示されるカテコール中間体を、

式(B):

【化3】

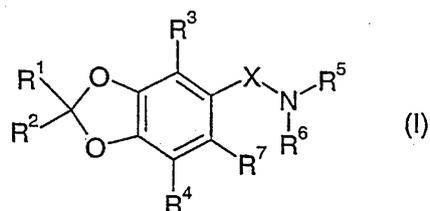


(式中、 R^1 及び R^2 は請求項1と同義である)で示されるビス置換ジクロロメタン誘導体を用いて;

不活性溶媒中又は希釈せずに、塩基の存在下又は存在なしで、高温にて、ケタール化し、

式(I):

【化4】

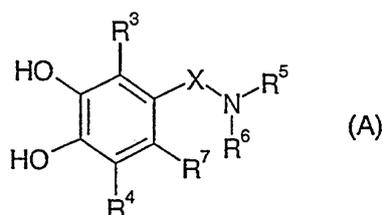


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び X は、請求項1と同義である)で示される化合物を得ること；

10

b) 式(A)：

【化5】



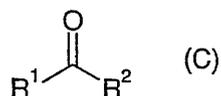
(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び X は、請求項1と同義である)で示されるカテコ

20

ール中間体を、

式(C)：

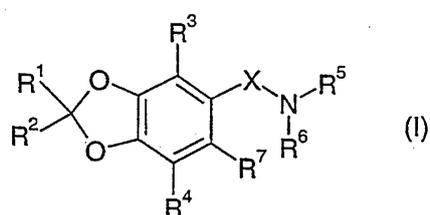
【化6】



(式中、 R^1 及び R^2 は請求項1と同義である)で示されるケトンと、
高温にて、希釈せずに又は不活性溶媒中、蒸留、共沸蒸留又は乾燥剤の添加により水を除去又は除去せずに、反応させて、式(I)：

30

【化7】

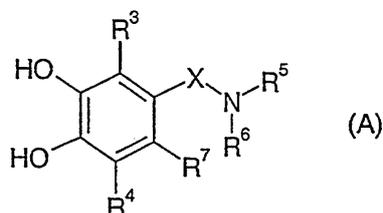


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 及び X は、請求項1と同義である)で示される化合物を得ること；

40

c) 式(A)：

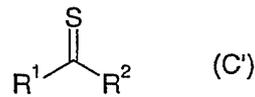
【化8】



(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び X は、請求項1と同義である)で示されるカテコ

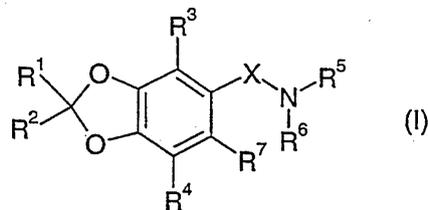
50

ール中間体を、
式 (C) :
【化 9】



(式中、 R^1 及び R^2 は請求項 1 と同義である) で示されるチオケトンと、
希釈せずに又は不活性溶媒中、塩基の存在下又は存在なしで、金属塩を用いて反応させ、
式 (I) :
【化 10】

10

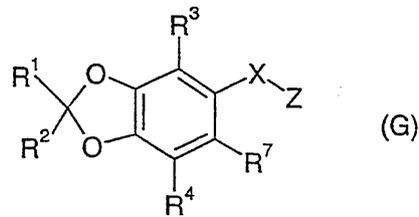


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び X は、請求項 1 と同義である) で示
される化合物を得ること；

20

d) 式 (G) :

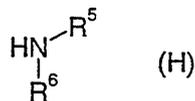
【化 11】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^7 は、請求項 1 と同義であり、X が C O の場合、Z は
C l 若しくは O H であるか、又は X が S O₂ の場合、Z は C l である) で示される化合物
を、

30

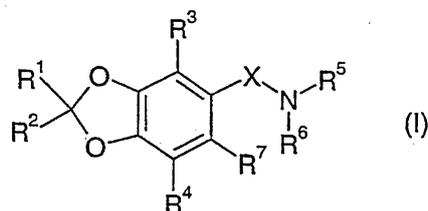
式 (H) :
【化 12】



(式中、 R^5 及び R^6 は請求項 1 と同義である) の適切なアミンと、
適切な不活性溶媒中、X が C O の場合及び Y が O H の場合、塩基及び / 又はカップリング
剤の存在下、カップリングして、式 (I) :

40

【化 13】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 は、請求項 1 と同義であり、X は C O 又は

50

S O₂である)で示される化合物を得ることを含む方法。

【請求項 2 2】

請求項 2 1 に記載の方法により製造される、請求項 1 ~ 2 0 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 2 3】

請求項 1 ~ 2 0 のいずれかに記載の化合物と、薬学的に許容されうる担体及び / 又は佐剤とを含む医薬組成物。

【請求項 2 4】

治療上活性な物質として使用するための、請求項 1 ~ 2 0 のいずれかに記載の化合物。

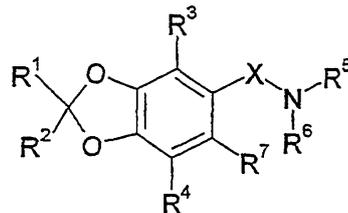
【請求項 2 5】

C B 1 レセプターの調節に関連する疾患を治療及び / 又は予防する治療上活性な物質として使用するための、請求項 1 ~ 2 0 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 2 6】

式 (I) :

【化 2 9 4】



(I)

〔式中、

R¹及びR²は、独立して、非置換フェニルであるか、又はヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ペルフルオロ低級アルキル、ペルフルオロ低級アルコキシ、アルカノイル、シアノ、ニトロ若しくはハロゲンにより、独立して、モノ -、ジ - 又はトリ - 置換されているフェニルであるか；或いはR¹及びR²は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、10 - ジヒドロ - 2, 5 - [5 H]ジベンゾ - [a, d]シクロヘプテン残基を形成し；

R³及びR⁴は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ペルフルオロ低級アルキル、アルカノイル、又はシアノであり；

R⁵は、水素、低級アルキル、低級アルキルスルホニル、シクロアルキル低級アルキル又はヒドロキシ低級アルキルであり；

R⁶は、Y - R⁸、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、低級アルキルアミノカルボニル低級アルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、フェニル又はフェニル低級アルキル（ここで、フェニル部分は、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ペルフルオロ低級アルキル、ヒドロキシ、アルカノイル又はシアノにより、独立して、モノ -、ジ - 又はトリ - 置換されていてもよい）であるか；或いは

R⁶は、Xが - C (O) - 又は - S O₂ - の場合、水素であり；或いは

R⁵及びR⁶は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4 -、5 -、6 - 若しくは7 - 員単環式又は8 -、9 -、10 - 若しくは12 - 員二環式の飽和又は不飽和複素環（これは、場合により、O、N及びSから独立して選択される1又は2個の更なるヘテロ原子を含有してもよい）を形成し、前記複素環は、場合により、低級アルキル、低級アルコキシカルボニル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、ジ低級アルキルカルバモイル、カルバモイル、低級アルキルカルボニルアミノ、オキソ、ジオキソ、アルカノイル、アミノ低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、ペルフルオロ低級アルキル、シアノ、ヘテロアリールにより、又はフェニル若しくはフェニル低級アルキル（ここで、フェニル部分は、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ハ

10

20

30

40

50

ロゲン、ペルフルオロ低級アルキル、ヒドロキシ、アルカノイル又はシアノにより、独立してモノ -、ジ - 又はトリ - 置換されていてもよい) により、独立してモノ -、ジ - 又はトリ - 置換されており;

R^7 は、水素、ハロゲン、低級アルキル又はシアノであり;

R^8 は、フェニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールであり;

X は、単結合、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、又は SO_2NH- であり;

Y は、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、又は $-SO_2-$ である]

で示される化合物、並びにその薬学的に許容されうる塩

を含有する、CB1レセプターの調節に関連する疾患の治療及び/又は予防用の医薬組成物。

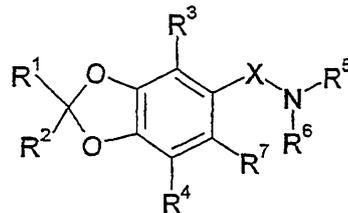
10

【請求項27】

CB1レセプターの調節に関連する疾患の治療及び/又は予防用の医薬を調製するための、

式(I):

【化295】



(I)

20

[式中、

R^1 及び R^2 は、独立して、非置換フェニルであるか、又はヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ペルフルオロ低級アルキル、ペルフルオロ低級アルコキシ、アルカノイル、シアノ、ニトロ若しくはハロゲンにより、独立して、モノ -、ジ - 又はトリ - 置換されているフェニルであるか; 或いは R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、10, 11 - ジヒドロ - 2, 5 - [5H]ジベンゾ - [a, d]シクロヘプテン残基を形成し;

30

R^3 及び R^4 は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ペルフルオロ低級アルキル、アルカノイル、又はシアノであり;

R^5 は、水素、低級アルキル、低級アルキルスルホニル、シクロアルキル低級アルキル又はヒドロキシ低級アルキルであり;

R^6 は、Y - R^8 、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、低級アルキルアミノカルボニル低級アルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、フェニル又はフェニル低級アルキル(ここで、フェニル部分は、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ペルフルオロ低級アルキル、ヒドロキシ、アルカノイル又はシアノにより、独立して、モノ -、ジ - 又はトリ - 置換されていてもよい)であるか; 或いは

40

R^6 は、X が $-C(O)-$ 又は $-SO_2-$ の場合、水素であり; 或いは

R^5 及び R^6 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、4 -、5 -、6 - 若しくは7 - 員単環式又は8 -、9 -、10 - 若しくは12 - 員二環式の飽和又は不飽和複素環(これは、場合により、O、N及びSから独立して選択される1又は2個の更なるヘテロ原子を含有してもよい)を形成し、前記複素環は、場合により、低級アルキル、低級アルコキシカルボニル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、ジ低級アルキルカルバモイル、カルバモイル、低級アルキルカルボニルアミノ、オキソ、ジオキソ、アルカノイル、アミノ低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、ペルフルオロ低級アルキル、シアノ、ヘテロアリールにより、又はフェニル若しくはフェニル低級アルキル(ここで、フェニル部分は、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ハ

50

ロゲン、ペルフルオロ低級アルキル、ヒドロキシ、アルカノイル又はシアノにより、独立してモノ -、ジ - 又はトリ - 置換されていてもよい) により、独立してモノ -、ジ - 又はトリ - 置換されており；

R⁷は、水素、ハロゲン、低級アルキル又はシアノであり；

R⁸は、フェニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリアルであり；

Xは、単結合、-CH₂-、-C(O)-、-SO₂-、又はSO₂NH-であり；

Yは、-CH₂-、-C(O)-、-NH-、又は-SO₂-である]

で示される化合物、並びにその薬学的に許容されうる塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

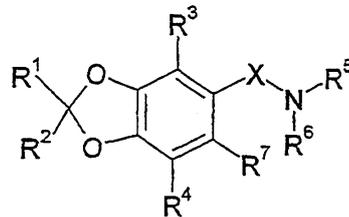
本発明は、新規ベンゾジオキソール誘導体、それらの製造、それらを含む医薬組成物、及び医薬としてのそれらの使用に関する。本発明の活性化合物は、肥満及び他の障害の処置に有用である。

【0002】

特に、本発明は、式(I)：

【0003】

【化14】



(I)

20

【0004】

〔式中、

R¹及びR²は、独立して非置換フェニルであるか、又はヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ペルフルオロ低級アルキル、ペルフルオロ低級アルコキシ、アルカノイル、シアノ、ニトロ若しくはハロゲンにより、独立してモノ -、ジ - 又はトリ - 置換されているフェニルであるか；或いはR¹及びR²は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、10,11-ジヒドロ-2,5-[5H]ジベンゾ-[a,d]シクロヘプテン残基を形成し；

30

R³及びR⁴は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ペルフルオロ低級アルキル、アルカノイル、又はシアノであり；

R⁵は、水素、低級アルキル、低級アルキルスルホニル、シクロアルキル低級アルキル又はヒドロキシ低級アルキルであり；

R⁶は、Y-R⁸、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、低級アルキルアミノカルボニル低級アルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、フェニル又はフェニル低級アルキル(ここで、フェニル部分は、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ペルフルオロ低級アルキル、ヒドロキシ、アルカノイル又はシアノにより独立してモノ -、ジ - 又はトリ - 置換されていてもよい)であるか；或いは

40

R⁶は、Xが-C(O)-又はSO₂-の場合、水素であるか；或いは

R⁵及びR⁶は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4 -、5 -、6 - 若しくは7 - 員単環式又は8 -、9 -、10若しくは12員二環式の飽和又は不飽和複素環(これは、場合により、O、N及びSから独立して選択される1又は2個の更なるヘテロ原子を含有してもよい)を形成し、前記複素環は、場合により、低級アルキル、低級アルコキシカルボニル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、ジ低級アル

50

キルカルバモイル、カルバモイル、低級アルキルカルボニルアミノ、オキソ、ジオキソ、アルカノイル、アミノ低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、ペルフルオロ低級アルキル、シアノ、ヘテロアリールによるか、又はフェニル若しくはフェニル低級アルキル（ここで、フェニル部分は、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ペルフルオロ低級アルキル、ヒドロキシ、アルカノイル又はシアノにより、独立してモノ -、ジ - 又はトリ - 置換されていてもよい）により、独立してモノ -、ジ - 又はトリ - 置換されており；

R⁷は、水素、ハロゲン、低級アルキル又はシアノであり；

R⁸は、フェニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールであり；

Xは、単結合、-CH₂-、-C(O)-、-SO₂-、又はSO₂NH-であり；

Yは、-CH₂-、-C(O)-、-NH-、又は-SO₂-であり）で示される化合物

10

及びその薬学的に許容されうる塩に関する。

【0005】

カンナビノイドレセプターの2種類の異なるサブタイプ(CB₁及びCB₂)は、単離され、両方ともGタンパク質共役型レセプタースーパーファミリーに属する。またCB₁、CB_{1A}の選択的スプライス型についても記載されているが、リガンド結合及びレセプター活性化に関してCB₁ほど異なる特性を示していなかった(D. Shire, C. Carrillon, M. Kaghad, B. Calandra, M. Rinaldi-Carmona, G. Le Fur, D. Caput, P. Ferrara, J. Bio l. Chem. 270 (8) (1995) 3726-31)。CB₁レセプターは主に脳に位置し、それに対してCB₂レセプターは主として脾臓及び免疫系細胞に局在し末梢に主に分布している(S. Mun ro, K. L. Thomas, M. Abu-Shaar, Nature 365 (1993) 61-61)。したがって、副作用を避けるためにCB₁選択的化合物が望ましい。

20

【0006】

⁹-テトラヒドロカンナビノール(⁹-THC)は、インド大麻(Y. Gaoni, R. Mechoulam, J. Am. Chem. Soc., 86 (1964) 1646)、cannabis savita(マリファナ)の主要な神経活性化合物であり、それは大昔から医薬として使われている(R. Mechoulam (Ed.) in "Cannabinoids as therapeutic Agents", 1986, pp. 1-20, CRC Press)。⁹-THCは、非選択的CB_{1/2}レセプターアゴニストであり、癌の化学療法によって誘発される嘔吐(CIE)を緩和させるために、またAIDS患者が経験する体重減少を食欲の刺激によって逆転させるために、米国ではドロナビノール〔(marinol(登録商標))〕として入手可能である。英国では、⁹-THCの合成類似体であるNabolinone〔LY-109514, Cesamet(登録商標)〕を、CIEのために使用している(R. G. Pertwee, Pharmaceut. Sci. 3 (11) (1997) 539-545, E. M. Williamson, F. J. Evans, Drugs 60 (6) (2000) 1303-1314)。

30

【0007】

アナンダミド(アラキドニルエタノールアミド)は、CB₁の内在性リガンド(アゴニスト)として同定されている(R. G. Pertwee, Curr. Med. Chem., 6 (8) (1999) 635-664; W. A. Devane, L. Hanus, A. Breuer, R. G. Pertwee, L. A. Stevenson, G. Griffin, D. Gibson, A. Mandelbaum, A. Etinger, R. Mechoulam, Science 258 (1992) 1946-9)。アナンダミド及び2-アラキドノイルグリセロール(2-AG)は、シナプス前神経終末においてアデニル酸シラクレゼ及び電位感受性Ca²⁺チャンネルを陰性に調節し、K⁺チャンネルを内向きに整流するように活性化し(V. Di Marzo, D. Melck, T. Bisogn o, L. De Petrocellis, Trends in Neuroscience 21 (12) (1998) 521-8)、それによって神経伝達物質の放出及び/又は作用に影響をおよぼし、神経伝達物質の放出を減少させる(A. C. Porter, C. C. Felder, Pharmacol. Ther., 90 (1) (2001) 45-60)。

40

【0008】

また、アナンダミドは⁹-THCと同様に、CB₁レセプターの調節機能を通して摂食を増大させる。CB₁選択的アンタゴニストは、アナンダミドの投与に関連する摂食の増加をブロックし(C. M. Williams, T. C. Kirkham, Psychopharmacology 143 (3) (1999)

50

315-317; C. C. Felder, E. M. Briley, J. Axelrod, J. T. Simpson, K. Mackie, W. A. Devane, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 90 (16) (1993) 7656-60)、食欲の抑制及び体重の減少をもたらす (G. Colombo, R. Agabio, G. Diaz, C. Lobina, R. Reali, G. L. Gessa, Life Sci. 63 (8) (1998) L113-PL117)。

【 0 0 0 9 】

レプチンは主要なシグナルで、それを介して視床下部が栄養状態を認識し、食事の摂取及びエネルギーバランスを調節する。一時的な餌制限の後、CB1レセプターノックアウトマウスは野生型同腹児よりも食べず、またCB1アンタゴニストSR141716Aは、ノックアウトマウスではなく野生型マウスの餌摂取を減少させる。更に、欠陥レプチンシグナリングは、肥満db/db及びob/obマウス及びZuckerラットの脳ではなく、視床下部の内在性カンナビノイドのレベルの上昇と関連がある。正常ラットとob/obマウスの急性レプチン治療により、視床下部のアナンダミドと2-アラキドノイルグリセロールが減少する。これらの所見は、視床下部の内在性カンナビノイドが、CB1レセプターを活発に活性化して、食事摂取を維持したレプチンによって制御される神経回路の一部を形成しうることを示している (V. Di Marzo, S. K. Goparaju, L. Wang, J. Liu, S. Bitkai, Z. Jarai, F. Fezza, G. I. Miura, R. D. Palmiter, T. Sugiura, G. Kunos, Nature 410 (6830)822- 825)。

【 0 0 1 0 】

CB1選択的アンタゴニスト/逆アゴニストであるSR-141716Aは、最近、肥満処置についてのフェーズIII段階の治療臨床試験が行われている。二重盲検プラセボコントロール研究において、1日の用量5、10及び20mgにて、SR141716は、プラセボと比較して有意に体重を減少させた (F. Barth, M. Rinaldi-Carmona, M. Arnone, H. Heshmati, G. Le Fur, "Cannabinoid antagonists: From research tools to potential new drugs." Abstracts of Papers, 222nd ACS National Meeting, Chicago, IL, United States, August 26-30, 2001)。

【 0 0 1 1 】

CB1レセプターアンタゴニスト及び逆アゴニストとして提案されている他の化合物は、6-プロモ-(WIN54661; F. M. Casiano, R. Arnold, D. Haycock, J. Kuster, S. J. Ward, NIDA Res. Monogr. 105 (1991) 295-6)又は6-ヨードプラバドリン (AM630, K. Hosohata, R. M. Quock, R. M; Hosohata, T. H. Burkey, A. Makriyannis, P. Consroe, W. R. Roeske, H. I. Yamamura, Life Sci. 61 (1997) 115-118; R. Pertwee, G. Griffin, S. Fernando, X. Li, A. Hill, A. Makriyannis, Life Sci. 56 (23-24) (1995) 1949-55)のような、アミノアルキルインドール (AAI; M. Pacheco, S. R. Childers, R. Arnold, F. Casiano, S. J. Ward, J. Pharmacol. Exp. Ther. 257 (1) (1991) 170-183)である。W09602248、US5596106に開示されているアリアルベンゾ [b] チオフェン及びベンゾ [b] フラン (LY320135, C. C. Felder, K. E. Joyce, E. M. Briley, M. Glass, K. P. Mackie, K. J. Fahey, G. J. Cullinan, D. C. Hunden, D. W. Johnson, M. O. Chaney, G. A. Koppel, M. Brownstein, J. Pharmacol. Exp. Ther. 284 (1) (1998) 291-7)、3-アルキル-(5,5-ジフェニル)-イミダゾリジンジオン (M. Kanyonyo, S. J. Govaerts, E. Hermans, J. H. Poupaert, D. M. Lambert, Bioorg. Med. Chem. Lett. 9 (15) (1999) 2233-2236)、並びに3-アルキル5-アリアルイミダゾリジンジオン (F. Ooms, J. Wouters, O. Oscaro, T. Happaerts, G. Bouchard, P. -A. Carrupt, B. Testa, D. M. Lambert, J. Med. Chem. 45 (9) (2002) 1748-1756)は、それぞれCB₁レセプターと拮抗し、またhCB₁レセプターに対して逆アゴニストとして作用することが知られている。W00015609 (FR2783246-A1), W00164634 (FR2805817-A1), W00228346, W00164632 (FR2805818-A1), W00164633 (FR2805810-A1)は、置換1-ビス(アリアル)メチル-アゼチジン誘導体を、CB₁のアンタゴニストとして開示している。W00170700において、4,5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール誘導体は、CB₁アンタゴニストとして記載されている。いくつかの特許において、架橋及び非架橋1,5-ジフェニル-3-ピラゾールカルボキシアミド誘導体が、CB₁アンタゴニスト/逆アゴニストとして開示されている (W0013

10

20

30

40

50

2663, WO0046209, WO9719063, EP658546, EP656354, US5624941, EP576357, US3940418)。さらに最近では、多様な構造上の部類が、CBレセプターモジュレーターとして開示されている(WO0158869、WO0224630)。

【0012】

選択的であり、CB1レセプターに直接的に作用するアンタゴニスト又は逆アゴニストを提供するのが本発明の目的である。そのようなアンタゴニスト/逆アゴニストは、薬物療法において、特にCB1レセプターの調節に関連した疾病の治療及び/又は予防において有用である。

【0013】

特記のない限り、下記の定義は、本明細書の発明を記載するために使用される種々の用語の意味および範囲を説明し、明確にするために記載される。

【0014】

本明細書において、用語「低級」は1~6個、好ましくは1~4個の炭素原子を含む基を意味するために使用される。

【0015】

用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を言及し、好ましくは塩素、フッ素、及び臭素、最も好ましくは塩素及びフッ素を言及する。

【0016】

用語「アルキル」は、単独又は他の基と組み合わされて、炭素原子1~20個、好ましくは炭素原子1~16個、より好ましくは炭素原子1~10個の分岐鎖状又は直鎖状一価飽和脂肪族炭化水素基を意味する。

【0017】

用語「低級アルキル」は、単独又は他の基と組み合わされて、炭素原子1~6個、好ましくは炭素原子1~4個の分岐鎖状又は直鎖状一価アルキル基を言及する。この用語は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、3-メチルブチル、n-ヘキシル、2-エチルブチルなどの基により更に例示される。

【0018】

用語「シクロアルキル」は、炭素原子3~6個、好ましくは炭素原子3~5個の一価炭素環式基を言及する。この用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルなどの基により更に例示される。

【0019】

用語「低級アルキルスルホニル」は、基R-SO₂-を意味し、ここでRは、低級アルキルである。

【0020】

用語「低級アルキルカルボニル」は、基R-CO-を意味し、ここでRは、低級アルキルである。

【0021】

用語「アルコキシ」は、基R-O-を意味し、ここでRは、アルキルである。用語「低級アルコキシ」は、基R-O-を意味し、ここでRは、低級アルキルである。低級アルコキシ基の例は、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ及びヘキシルオキシであり、メトキシが特に好ましい。

【0022】

用語「低級アルコキシカルボニル」は、基R-O-C-(O)-を意味し、ここでRは、低級アルキルである。

【0023】

用語「ペルフルオロ低級アルキル」は、低級アルキル基の全ての水素がフルオロで置換されているか、交換されている低級アルキル基を言及する。そのうち、好ましいペルフルオロ低級アルキル基は、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル及びヘプタフルオロプロピルであり、トリフルオロメチルが特に好ましい。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 4 】

用語「アルカノイル」は、基 C (O) - R を言及し、ここで R は水素又は低級アルキルである。アルカノイル基の例は、ホルミル、アセチル、プロピオニル等である。

【 0 0 2 5 】

用語「フェニル低級アルキル」は、メチレン、エチレン、プロピレン又はブチレン、好ましくはメチレン及びエチレンなどの低級アルキレン基を介して、分子の残部に結合しているフェニル基を言及する。好ましいフェニル低級アルキル残基は、ベンジル及び 1 - フェニルエチルである。

【 0 0 2 6 】

用語「アミノ低級アルキル」は、アミノ基によって置換されてる低級アルキル基を言及する。

10

【 0 0 2 7 】

用語「ヘテロシクリル」は、窒素、酸素及び硫黄から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含む 5 - 員又は 6 - 員飽和複素環式残基を言及する。ヘテロシクリル残基の例は、モルホリノ、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル及びアゼパニルである。

【 0 0 2 8 】

用語「ヘテロアリール」は、N、O 及び S から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子を有する芳香族一価モノ - 又はポリ - 炭素環式基を言及する。ヘテロアリール基の例は、ピリジニル、ピラジニル及びピリミジニルである。そのようなヘテロアリール残基は、場合により、低級アルコキシ、低級アルキル、ペルフルオロ低級アルキル、シアノ及びアルカノイル、好ましくはハロゲン及びペルフルオロ低級アルキルにより独立してモノ - 、ジ - 又はトリ - 置換されていてよい。

20

【 0 0 2 9 】

用語「薬学的に許容されうる塩」は、式 (I) の化合物と、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、マレイン酸、酢酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、サリチル酸、p - トルエンスルホン酸などの無機または有機酸との塩を包含し、これらは生物に対して非毒性である。酸との好ましい塩は、ギ酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩及びメタンスルホン酸塩であり、塩酸塩が特に好ましい。

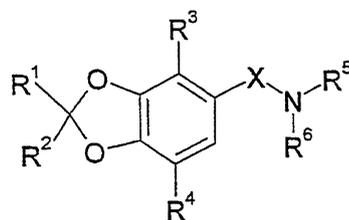
【 0 0 3 0 】

1 つの実施態様においては、本発明は式 (I) :

30

【 0 0 3 1 】

【 化 1 5 】



(I)

40

【 0 0 3 2 】

〔 式中、

R¹ 及び R² は、独立して非置換フェニルであるか、又はヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ペルフルオロ低級アルキル、アルカノイル、シアノ若しくはハロゲンにより、独立してモノ - 、ジ - 又はトリ - 置換されているフェニルであるか；

R³ 及び R⁴ は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ペルフルオロ低級アルキル、アルカノイル、又はシアノであり；

R⁵ は、水素又は低級アルキルであり；

R⁶ は、フェニル又はフェニル低級アルキル（ここで、フェニル部分は、場合により、

50

低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ペルフルオロ低級アルキル、ヒドロキシ、アルカノイル又はシアノにより独立してモノ -、ジ - 又はトリ - 置換されていてもよい) であり; 或いは、

R^5 及び R^6 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、5 -、6 - 若しくは7 - 員単環式又は9 - 若しくは10 - 員二環式の飽和又は不飽和複素環(これは、場合により、O、N及びSから独立して選択される1又は2個の更なるヘテロ原子を含有してもよい)を形成し、前記複素環は、場合により、低級アルキル、低級アルコシカルボニル、ヒドロキシ低級アルキル、アルカノイル、アミノ低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、ペルフルオロ低級アルキル、シアノ、ヘテロアリアルによるか、又はフェニル若しくはフェニル低級アルキル(ここで、フェニル部分は、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ペルフルオロ低級アルキル、ヒドロキシ、アルカノイル又はシアノにより、独立してモノ -、ジ - 又はトリ - 置換されていてもよい)により、独立してモノ -、ジ - 又はトリ - 置換されており;

Xは、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 又は $-SO_2-$ である)で示される化合物;

並びに薬学的に許容されうるその塩に関する。

【0033】

1つの実施態様においては、 R^1 及び R^2 は非置換フェニルである。別の実施態様では、 R^1 及び R^2 は、独立して、ヒドロキシ、メチルなどの低級アルキル、メトキシなどの低級アルコキシ、トリフルオロメチルなどのペルフルオロ低級アルキル、トリフルオロメトキシなどのペルフルオロ低級アルコキシ、アルカノイル、シアノ、ニトロ、又は塩素、フッ素及び臭素などのハロゲンにより、独立して、モノ -、ジ - 又はトリ - 置換されているか、好ましくはモノ - 又はジ - 置換されているフェニルである。

【0034】

別の実施態様では、 R^1 及び R^2 は、独立して非置換フェニルであるか、又はメチルなどの低級アルキル、メトキシなどの低級アルコキシ、トリフルオロメチルなどのペルフルオロ低級アルキル、トリフルオロメトキシなどのペルフルオロ低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、又は塩素、フッ素及び臭素などのハロゲンにより、独立して、モノ -、ジ - 又はトリ - 置換されているか、好ましくはモノ - 又はジ - 置換されているフェニルである。

【0035】

別の実施態様では、本発明は、 R^1 及び R^2 が、独立して、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ペルフルオロ低級アルキル、アルカノイル、シアノ、又はハロゲンにより、独立してモノ -、ジ - 又はトリ - 置換されているフェニルであり; R^1 及び R^2 のフェニル残基の好ましい置換基が、メチルなどの低級アルキル、メトキシなどの低級アルコキシ、フルオロ及びクロロなどのハロゲンである、上記で定義された式(I)の化合物に関する。好ましくは、 R^1 及び R^2 は、独立して、ハロゲン、好ましくはフルオロ、クロロ若しくはプロモ、より好ましくはフルオロ若しくはクロロにより、又は低級アルコキシ、好ましくはメトキシにより、独立してモノ - 又はジ - 置換されているフェニルである。

【0036】

置換されたフェニル残基 R^1 及び R^2 は、好ましくは、オルト位置及び/又はパラ位置で、より好ましくはパラ位置で上記と同様に置換されている。

【0037】

別の実施態様では、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、10 -、11 - ジヒドロ - 2, 5 - [5H]ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン残基を形成する。

【0038】

一つの実施態様では、本発明は、 R^3 及び R^4 が独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ペルフルオロ低級アルキル、アルカノイル又はシアノである、上記で定義された式(I)の化合物に関する。 R^3 及び R^4 の好ましいハロゲン残基は、フルオロ、クロロ及びプロモであり、フルオロが特に好ましい。 R^3 及び R^4 の好ましい低級アルキル残基は、メチルである。 R^3 及び R^4 の好ましい低級アルコキシ残基は、メ

10

20

30

40

50

トキシである。R³及びR⁴の好ましいペルフルオロ - 低級アルキル残基は、トリフルオロメチルである。

【0039】

別の好ましい実施態様では、本発明は、R³及びR⁴が独立して水素、ヒドロキシ、又はフルオロ、クロロ、若しくはブromoなどのハロゲンである、上記で定義された式(I)の化合物に関する。好ましい置換基R³及びR⁴は、水素及びフルオロであり、水素が特に好ましい。

【0040】

一つの実施態様では、本発明は、R⁵及びR⁶が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4 -、5 -、6 - 若しくは7 - 員単環式又は8 -、9 -、10 - 若しくは12 - 員二環式の飽和又は不飽和複素環（これは、場合により、O、N及びSから独立して選択される1又は2個の異なるヘテロ原子を含有してもよい）を形成し、前記複素環は、場合により、低級アルキル、低級アルコキシカルボニル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、ジ低級アルキルカルバモイル、カルバモイル、低級アルキルカルボニルアミノ、オキソ、アルカノイル、アミノ低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、ペルフルオロ低級アルキル、シアノ、ヘテロアリアルによるか、又はフェニル若しくはフェニル低級アルキル（ここで、フェニル部分は、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ペルフルオロ低級アルキル、ヒドロキシ、アルカノイル又はシアノにより、独立してモノ -、ジ - 又はトリ - 置換、好ましくはモノ又はジ - 置換されている）により、独立してモノ -、ジ - 又はトリ - 置換、好ましくはモノ又はジ - 置換されている、上記で定義された式(I)の化合物に関する。

【0041】

別の実施態様では、本発明は、R⁵及びR⁶が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、5 -、6 - 若しくは7 - 員単環式又は9 - 若しくは10 - 員二環式の飽和又は不飽和複素環（これは、場合により、O及びNから独立して選択される1又は2個の異なるヘテロ原子を含有してもよい）を形成し、前記複素環は、場合により、低級アルキル、低級アルコキシカルボニル、ヒドロキシ低級アルキル、アルカノイル、ヒドロキシによるか、又はフェニル若しくはフェニル低級アルキル（ここで、フェニル部分は、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、又はペルフルオロ低級アルキルにより、独立してモノ - 又はジ - 置換されている）により、独立してモノ - 又はジ - 置換されている、上記で定義された式(I)の化合物に関する。

【0042】

更に別の実施態様では、本発明は、R⁵及びR⁶が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、5 - 又は6 - 員単環式の飽和複素環（これは、場合により、O及びSから選択される1個の異なるヘテロ原子を含有してもよい）を形成し、前記複素環は、場合により、ヒドロキシによるか、又はフルオロなどのハロゲンにより、独立してモノ - 又はジ - 置換されている、上記で定義された式(I)の化合物に関する。

【0043】

一つの実施態様では、R⁵及びR⁶が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって形成する好ましい複素環は、ピペラジニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペリジン - 4 - オン、ピロリジニル、チオモルホリノ、アゼパニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリニル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - プリジニル、[1, 4] - ジアゼパニル、1, 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ[4.5]デカ - 8 - イル、2, 3, 5, 6 - テトラヒドロ - [1, 2]ピピラジニル - 4 - イル及び3 - ヒドロキシ - 8 - アザ - ピシクロ - [3.2.1]オクト - 8 - イルであり、これらは、場合により、上記と同様に、好ましくは、メチル及びイソプロピルなどの低級アルキルにより；エトキシカルボニルなどの低級アルコキシカルボニルにより；ヒドロキシメチルなどのヒドロキシ低級アルキルにより；メトキシメチルなどの低級アルコキシ低級アルキルにより；ジメチルカルバモイルなどのジ低級アルキルカルバモイルにより；カルバモイルにより；アセチルアミノなどの低級アルキルカルボニルアミノにより；オキソにより；ジオキソにより；ホルミルな

どのアルカノイルにより；ヒドロキシにより；メトキシ及びエトキシなどの低級アルコキシにより；フルオロなどのハロゲンにより；トリフルオロメチルなどのペルフルオロ低級アルキルにより；非置換ピラジニル、非置換ピリジニル、クロロ及びノ又はトリフルオロメチルによりジ置換されているピリジニルなどのヘテロアリアルによるか；或いはフェニルによるか又はベンジルなどのフェニル低級アルキル（ここで、フェニル部分は、場合により、メチルなどの低級アルキルにより、メトキシなどの低級アルコキシにより、クロロ及びフルオロなどのハロゲンによるか、又はトリフルオロメチルなどのペルフルオロ低級アルキルにより独立して、モノ -、ジ - 又はトリ - 置換されているか、好ましくはモノ - 又はジ - 置換されていてもよい）により、独立して、モノ -、ジ - 又はトリ - 置換、好ましくはモノ - 又はジ - 置換されている。

10

【 0 0 4 4 】

別の実施態様では、 R^5 及び R^6 が、それらが結合している窒素原子と一緒に形成する好ましい複素環は、ピペラジニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペリジン - 4 - オン、ピロリジニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリニル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - ピリジニル、〔 1, 4 〕 - ジアゼパニル及び 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ〔 4 . 5 〕デカ - 8 - イルであり、ピペラジニル、モルホリノ及びピペリジニルが特に好ましい。別の好ましい実施態様では、 R^5 及び R^6 が、それらが結合している窒素原子と一緒に形成するヘテロシクリル環は、ピペリジニルである。

【 0 0 4 5 】

R^5 及び R^6 が、それらが結合している窒素原子と一緒に形成する更なる好ましい複素環は、ピペリジニル、モルホリノ、チオモルホリノ及びピロリジニルであり、場合により、上記と同様に置換されているか、好ましくは、ヒドロキシにより又はフルオロなどのハロゲンにより、独立して、場合により、モノ - 又はジ - 置換されている。 R^5 及び R^6 が、それらが結合している窒素原子と一緒に形成する最も好ましい複素環は、モルホリノである。

20

【 0 0 4 6 】

一つの実施態様では、 R^5 及び R^6 が、それらが結合している窒素原子と一緒に形成する複素環は、非置換である。

【 0 0 4 7 】

別の実施態様では、 R^5 及び R^6 が、それらが結合している窒素原子と一緒に形成する複素環は、メチル及びイソプロピルなどの低級アルキルにより；エトキシカルボニルなどの低級アルコキシカルボニルにより；ヒドロキシメチルなどのヒドロキシ低級アルキルにより；メトキシメチルなどの低級アルコキシ低級アルキルにより；ジメチルカルバモイルなどのジ低級アルキルカルバモイルにより；カルバモイルにより；アセチルアミノなどの低級アルキルカルボニルアミノにより；オキソにより；ジオキソにより；ホルミルなどのアルカノイルにより；ヒドロキシにより；メトキシ及びエトキシなどの低級アルコキシにより；フルオロなどのハロゲンにより；トリフルオロメチルなどのペルフルオロ低級アルキルにより；非置換ピラジニル、非置換ピリジニル、クロロ及びノ又はトリフルオロメチルによりジ置換されているピリジニルなどのヘテロアリアルによるか；或いはフェニルによるか又はベンジルなどのフェニル低級アルキル（ここで、フェニル部分は、場合により、メチルなどの低級アルキルにより、メトキシなどの低級アルコキシにより、クロロ及びフルオロなどのハロゲンによるか、又はトリフルオロメチルなどのペルフルオロ低級アルキルにより、独立してモノ -、ジ - 又はトリ - 置換されているか、好ましくはモノ - 又はジ - 置換されていてもよい）により、独立して、モノ -、ジ - 又はトリ - 置換されているか、好ましくは、モノ - 又はジ - 置換されている。

30

40

【 0 0 4 8 】

別の実施態様では、 R^5 及び R^6 が、それらが結合している窒素原子と一緒に形成する複素環は、メチル、プロピル、エトキシカルボニル、ヒドロキシメチル、ホルミル、ヒドロキシ、非置換ピラジニル、非置換ピリジニル、クロロ及びノ又はトリフルオロメチルによりジ置換されているピリジニルによるか；又はフェニル若しくはフェニルメチル（

50

ここで、フェニル部分は、場合により、メチル、メトキシ、クロロ、フルオロ及びノ又はトリフルオロメチルにより、独立して、モノ - 又はジ - 置換されていてもよい)により、独立して、好ましくは、モノ - 又はジ - 置換されている。

【0049】

好ましい実施態様では、 R^5 及び R^6 が、それらが結合している窒素原子と一緒に形成する複素環は、ヒドロキシによるか、又はフルオロなどのハロゲンにより、独立して、場合により、モノ - 又はジ - 置換されている。

【0050】

R^5 及び R^6 が、それらが結合している窒素原子と一緒に形成する置換6員複素環は、好ましくは環の4位で置換されており；置換5員環は、好ましくは環の3位で置換されている。

10

【0051】

一つの実施態様では、本発明は、 R^5 が、水素、低級アルキル、低級アルキルスルホニル、シクロアルキル低級アルキル又はヒドロキシ低級アルキルである、上記で定義された式(I)の化合物に関する。好ましい低級アルキル残基 R^5 は、メチル及びエチルであり、メチルが特に好ましい。好ましい低級アルキルスルホニル残基 R^5 は、*n*-ブチルスルホニルである。好ましいシクロアルキル低級アルキル残基 R^5 は、シクロプロピルメチルである。好ましいヒドロキシ低級アルキル残基 R^5 は、2-ヒドロキシエチルである。

【0052】

一つの実施態様では、本発明は、 R^6 がY- R^8 、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、低級アルキルカルバモイル低級アルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、フェニル又はフェニル低級アルキル(ここで、フェニル部分は、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ペルフルオロ低級アルキル、ヒドロキシ、アルカノイル又はシアノにより、独立して、モノ -、ジ - 又はトリ - 置換されているか、好ましくは、モノ - 又はジ - 置換されていてもよい)である、上記で定義された式(I)の化合物に関する。

20

【0053】

別の実施態様では、本発明は、 R^6 が、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、低級アルキルカルバモイル低級アルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、フェニル又はフェニル低級アルキル(ここで、フェニル部分は、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ペルフルオロ低級アルキル、ヒドロキシ、アルカノイル又はシアノにより、独立して、モノ -、ジ - 又はトリ - 置換されているか、好ましくは、モノ - 又はジ - 置換されていてもよい)である、上記で定義された式(I)の化合物に関する。

30

【0054】

好ましい低級アルキル残基 R^6 は、エチル、*n*-プロピル及びイソプロピルである。好ましい低級アルコキシ残基 R^6 は、tert-ブトキシ及びメトキシである。好ましいヒドロキシ低級アルキル残基 R^6 は、2-ヒドロキシ-エチルである。好ましい低級アルコキシ低級アルキル残基 R^6 は、メトキシエチルである。好ましいヘテロシクリル残基 R^6 は、モルホリノ、テトラヒドロフラン及びピロリジニルである。ヘテロシクリル残基 R^6 、好ましくはピロリジニル残基 R^6 は、メトキシメチルなどの低級アルコキシ低級アルキルによって、場合により、モノ - 置換されていてもよい。好ましいシクロアルキル残基 R^6 は、シクロプロピル、シクロブチル、チクロペンチル及びシクロヘプチルである。好ましいフェニル低級アルキル残基 R^6 は、ベンジル及びフェニルエチルである。フェニル低級アルキル残基 R^6 の、好ましくはフェニルエチル残基 R^6 のフェニル部分は、メトキシなどの低級アルコキシによって、場合により、モノ - 置換されていてもよい。好ましい低級アルキルカルバモイル低級アルキル残基 R^6 は、2,2-ジメチル-1-メチルカルバモイル-プロピルである。

40

【0055】

別の実施態様では、本発明は、 R^6 がY- R^8 である、上記で定義された式(I)の化合

50

物に関する。

【0056】

更に別の実施態様では、本発明は、Xが - C (O) - 又は - S O₂ - の場合、R⁶が水素である、上記で定義された式 (I) の化合物に関する。

【0057】

1つの実施態様では、本発明は、R⁷が水素、シアノ、フルオロなどのハロゲン、又はメチルなどの低級アルキルである、上記で定義された式 (I) の化合物に関する。別の実施態様では、R⁷は、シアノ、フルオロなどのハロゲン、又はメチルなどの低級アルキルである。更に別の実施態様では、本発明は、R⁷が水素である、上記で定義された式 (I) の化合物に関する。好ましくは、R⁷はハロゲンであり、フルオロが特に好ましい。

10

【0058】

別の実施態様では、本発明は、R⁸がフェニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールである、上記で定義された式 (I) の化合物に関する。

【0059】

好ましいシクロアルキル残基 R⁸は、シクロヘキシルである。好ましい低級アルキル残基 R⁸は、例えば Y が - C (O) - 、メチル及び n - プチル (例えば、Y が - S O₂ - の場合) の場合、n - プロピルである。好ましいヘテロシクリル残基 R⁸は、モルホリノ、ピペリジニル及びアゼパニルである。好ましいヘテロアリール残基 R⁸は、ピリジニルである。

【0060】

好ましい実施態様では、R⁸は、モルホリノ、ピペリジニル及びアゼパニルなどのヘテロシクリル残基であり、ピペリジニルが特に好ましい。

20

【0061】

1つの実施態様では、本発明は、Xが、単結合、- C H₂ - 、- C (O) - 、- S O₂ - 又は - S O₂ N H - である、上記で定義された式 (I) の化合物に関する。

【0062】

別の実施態様では、本発明は、Xが単結合であり、R³、R⁴及びR⁷が水素であり、R¹、R²、R⁵及びR⁶が上記と同義である、上記で定義された式 (I) の化合物に関する。

【0063】

好ましい実施態様では、本発明は、Xが - C (O) 又は - S O₂ - であり、- C (O) - が特に好ましい、上記で定義された式 (I) の化合物に関する。

30

【0064】

別の実施態様では、本発明は、Yが、- C H₂ - 、- C (O) - 、- N H - 又は - S O₂ - である、上記で定義された式 (I) の化合物に関する。好ましくは、Yは - C H₂ - 又は - N H - である。

【0065】

好ましい実施態様では、本発明は、R¹及びR²が、独立して、メトキシなどの低級アルコキシによるか、好ましくはフルオロ、クロロ及びブromoなどのハロゲンにより、独立してモノ - 又はジ - 置換されているフェニルであり；R³及びR⁴が、各々水素であり；R⁵及びR⁶が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、5 - 又は6 - 員単環式の飽和複素環 (これは、場合により、O及びSから選択される1個の更なるヘテロ原子を含有してもよい)、例えば、ピペリジニル、モルホリノ、チオモルホリノ及びピロリジニルなどを形成し、前記複素環は、場合により、ヒドロキシによるか、フルオロなどのハロゲンにより、独立して、モノ - 又はジ - 置換されており；R⁷がフルオロなどのハロゲンであり；Xが - C (O) - である、式 (I) の化合物；並びに薬学的に許容されうるその塩に関する。

40

【0066】

一般式 (I) の好ましい化合物は、下記：

1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - ピペリジン、

50

- 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - ピペラジン、
- 1 - (2 , 3 - ジメチル - フェニル) - 4 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - ピペラジン、
- 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - ピペラジン、
- 1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン、
- 1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 4 - (3 - クロロ - フェニル) - ピペラジン、
- 4 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - モルホリン、
- 1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 4 - フェニル - ピペラジン、
- 1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - ピロリジン、
- 1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 4 - (3 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン、
- 1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン、
- 1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン、
- 1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 4 - (2 - クロロ - フェニル) - ピペラジン、
- 1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン、
- 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホン酸フェネチル - アミド、
- 1 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - 4 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - ピペラジン、
- 4 - ベンジル - 1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - ピペリジン、
- 2 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン、
- 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホン酸ベンジル - メチル - アミド、
- 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホン酸ベンジルアミド、
- 1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 4 - メチル - [1 , 4] ジアゼパン、
- 1 - (3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 4 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - [1 , 4] ジアゼパン、
- 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホン酸フェニルアミド、
- 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホン酸 [2 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - アミド、
- 1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 4 - メチル - ピペラジン、
- 1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン、
- 4 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン、

- 1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 4 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン、
- ラセミ体 1 - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピペリジン、
- ラセミ体 1 - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピペリジン、
- ラセミ体 1 - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - p - トリル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピペリジン、
- ラセミ体 1 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピペリジン、
- ラセミ体 1 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - p - トリル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピペリジン、
- 1 - [2 , 2 - ビス - (4 - クロロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピペリジン、
- ラセミ体 1 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - フェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピペリジン、
- ラセミ体 1 - [2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 - フェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピペリジン、
- ラセミ体 1 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - p - トリル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン、
- ラセミ体 1 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピペリジン、
- ラセミ体 1 - [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピペリジン、
- 1 - [2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピペリジン、
- ラセミ体 1 - [2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピペリジン、
- ラセミ体 1 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 - クロロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピペリジン、
- ラセミ体 (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - (3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、
- 4 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボニル) - ピペラジン - 1 - カルバルデヒド、
- (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - (4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、
- (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - メタノン、
- (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
- (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン、
- (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン、
- 1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボニル) - ピペリジン - 4 - オン、
- (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、
- (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 -

イル - メタノン、
 ラセミ体 1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボニル)
 - ピペリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル、
 [4 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - (2 , 2 -
 ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - メタノン、
 (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - (4 - m - トリル
 - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン、
 (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 -
 イル - メタノン、
 (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - (4 - o - トリル 10
 - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン、
 ラセミ体 1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボニル)
 - ピペリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル、
 [4 - (2 , 3 - ジクロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - (2 , 2 - ジフェニ
 ル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - メタノン、
 [4 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] -
 (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - メタノン、
 ラセミ体 (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - (3 - ヒ
 ドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、
 (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - (2 , 3 , 5 , 6 20
 - テトラヒドロ - [1 , 2] ピピラジニル - 4 - イル) - メタノン、
 (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - (4 - ピリジン -
 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン、
 (4 - フルオロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - (4
 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン、
 (4 - フルオロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - モ
 ルホリン - 4 - イル - メタノン、
 (4 - フルオロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - ピ
 ペリジン - 1 - イル - メタノン、
 (4 , 7 - ジクロロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) 30
 - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 (4 , 7 - ジクロロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル)
 - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 (4 , 7 - ジクロロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル)
 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン、
 (7 - プロモ - 4 - クロロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 -
 イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン、
 (7 - プロモ - 4 - クロロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 -
 イル) - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 (7 - プロモ - 4 - クロロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - 40
 イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 (7 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) -
 ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - [4 - (4 - フル
 オロ - フェニル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル] - メタノン、
 1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチル) - 4 - (4
 - フルオロ - フェニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン、
 からなる群より選択される化合物、及び薬学的に許容されうるその塩である。

【 0 0 6 7 】

一般式 (I) の更なる好ましい化合物は、下記：

N - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - ベンゼンスル
 ホンアミド、
 N , N - ビス (メチルスルホニル) - 2 , 2 - ジフェニル - 1 , 3 - ベンゾジオキソール
 - 5 - アミン、
 N , N - ビス (ブチルスルホニル) - 2 , 2 - ジフェニル - 1 , 3 - ベンゾジオキソール
 - 5 - アミン、
 シクロヘキサカルボン酸 (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 -
 イル) - アミド、
 ブタン - 1 - スルホン酸 (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イ
 ル) - アミド、
 N - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - ブチルアミド
 、
 モルホリン - 4 - カルボン酸 (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5
 - イル) - アミド、
 ピペリジン - 1 - スルホン酸 (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5
 - イル) - アミド、
 ピペリジン - 1 - カルボン酸 (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5
 - イル) - アミド、
 [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - ベ
 ンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 4 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル)
 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - モルホリン、
 [2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 - (3 - ニトロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3]
 ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 4 - [2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 - (3 - ニトロ - フェニル) - ベンゾ [1 ,
 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - モルホリン、
 4 - [2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - ベンゾ
 [1 , 3] ジオキソール - 2 - イル] - ベンゾニトリル、
 4 - [2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - ベンゾ
 [1 , 3] ジオキソール - 2 - イル] - ベンゾニトリル、
 [2 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) -
 ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 4 - [2 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 2 - (4 - フルオロ - フェニル)
 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - モルホリン、
 (6 - フルオロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - ピ
 ペリジン - 1 - イル - メタノン、
 [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル)
 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 [6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - フェニル - ベンゾ [1 , 3] ジ
 オキソール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 [2 - (2 - クロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベ
 ンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 (6 - フルオロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - モ
 ルホリン - 4 - イル - メタノン、
 [6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - フェニル - ベンゾ [1 , 3] ジ
 オキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 [2 - (2 - クロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベ
 ンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 (6 - フルオロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - [
 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノン、

10

20

30

40

50

バモイル - プロピル) - アミド、

{ 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - (2 S - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、

{ 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - (2 R - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、

1 - { 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボニル } - ピロリジン - 2 R - カルボン酸ジメチルアミド、

2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸シクロブチルアミド、

2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸モルホリン - 4 - イルアミド、

{ 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - (2 , 3 , 5 , 6 - テトラヒドロ - (1 , 2) ピピラジニル - 4 - イル) - メタノン、

1 - { 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボニル } - ピロリジン - 2 S - カルボン酸アミド、

2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 tert - ブトキシ - アミド、

2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸シクロペンチルアミド、

2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 (テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル) - アミド、

{ 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - チオモルホリン - 4 - イル - メタノン

、
2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸イソプロピルアミド、

2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸ピロリジン - 1 - イルアミド、

2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸メトキシ - メチル - アミド、

{ 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - (3 R - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、

2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸ビス - シクロプロピルメチル - アミド

、
{ 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - (4 - フルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、

{ 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - メタノン、

{ 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - (4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン

10

20

30

40

50

- 1 - イル) - メタノン、
 [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、
 [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - ピロリジン - 1 - イル - メタノン、
 N - { 1 - [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボニル] - ピロリジン - 3 S - イル } - アセトアミド、
 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸シクロヘプチルアミド、
 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 N - ピロリジン - 2 - イル - ヒドラジド、
 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 (2 S - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - アミド、
 [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - (1 , 1 - ジオキソ - チオモルホリン - 4 - イル) - メタノン、
 [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - (3 - ヒドロキシ - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) - メタノン、
 [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - (2 R - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、
 [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - (3 S - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、
 N - { 1 - [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボニル] - ピロリジン - 3 R - イル } - アセトアミド、
 [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - (2 S - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、
 [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタンチオン、
 [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボニトリル、
 [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - ピロリジン - 1 - イル - メタノン、
 [2 , 2 - ビス - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 [2 , 2 - ビス - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、

10

20

30

40

50

- 〔 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - ピロリジン - 1 - イル - メタノン、
- 〔 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
- 〔 2 , 2 - ビス - (4 - プロモ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
- 4 - [2 , 2 - ビス - (4 - シアノ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボニル] - モルホリン、
- 4 - [2 - (4 - プロモ - フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 2 - イル] - ベンゾニトリル、 10
- 〔 2 , 2 - ビス - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
- 〔 2 , 2 - ビス - (4 - クロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
- 〔 6 - クロロ - 2 , 2 - ビス - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
- 〔 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
- 〔 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (2 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - モルホリン - 4 - イル - メタノン、 20
- 〔 2 , 2 - ビス - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
- 4 - [2 , 2 - ビス - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - モルホリン、
- 4 - [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - モルホリン、
- 〔 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - (4 , 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、
- 〔 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、 30
- 〔 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - (3 S - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、
- 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 (1 R - フェニル - エチル) - アミド、
- 〔 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - (1 - オキソ - チオモルホリン - 4 - イル) - メタノン、 40
- 〔 2 , 2 - ビス - (2 - クロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
- 〔 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
- 〔 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (3 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
- 〔 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
- 〔 2 , 2 - ビス - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 50

- 5 - イル} - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 { 2, 2 - ビス - (3, 4 - ジフルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジオキソール -
 5 - イル} - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 { 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジ
 オキソール - 5 - イル} - (3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、
 { 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジ
 オキソール - 5 - イル} - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、
 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオ
 キソール - 5 - カルボン酸エチル - メチル - アミド、
 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオ 10
 キソール - 5 - カルボン酸ビス - (2 - ヒドロキシ - エチル) - アミド、
 { 2, 2 - ビス - (4 - クロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキシ
 ール - 5 - イル} - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 { 2, 2 - ビス - (4 - クロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキシ
 ール - 5 - イル} - ピロリジン - 1 - イル - メタノン、
 { 2, 2 - ビス - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジオキシ
 ール - 5 - イル} - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 { 2, 2 - ビス - (3, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3]
 ジオキソール - 5 - イル} - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 { 2, 2 - ビス - (2, 5 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] 20
 ジオキソール - 5 - イル} - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 { 2, 2 - ビス - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジオキシ
 ール - 5 - イル} - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 { 2, 2 - ビス - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1
 , 3] ジオキソール - 5 - イル} - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 { 6 - クロロ - 2, 2 - ビス - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1,
 3] ジオキソール - 5 - イル} - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル)
 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸アミド、
 { 2, 2 - ビス - (4 - プロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 30
 , 3] ジオキソール - 5 - イル} - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 { 2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル
) - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル} - (3, 4 - c i s - ジヒドロキシ - ピ
 ロリジン - 1 - イル) - メタノン、
 { 2, 2 - ビス - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3]
 ジオキソール - 5 - イル} - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 { 6 - フルオロ - 2, 2 - ビス - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ベンゾ [1
 , 3] ジオキソール - 5 - イル} - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 { 2, 2 - ビス - (2 - クロロ - 4, 5 - ジフルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジ
 オキソール - 5 - イル} - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、 40
 4 - { 2, 2 - ビス - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ
 [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル} - モルホリン、
 { 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3]
 ジオキソール - 5 - イル} - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 { 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3]
 ジオキソール - 5 - イル} - (4 - フルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、
 { 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3]
 ジオキソール - 5 - イル} - (4, 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン
 、
 { 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] 50

- ジオキソール - 5 - イル} - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イル) - メタノ
 ノン、
 { 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3]
 ジオキソール - 5 - イル} - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - メタノ
 ノン、
 { 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3]
 ジオキソール - 5 - イル} - チオモルホリン - 4 - イル - メタノ
 ノン、
 { 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3]
 ジオキソール - 5 - イル} - ピロリジン - 1 - イル - メタノ
 ノン、
 { 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3]
 ジオキソール - 5 - イル} - (3 S - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - メタノ
 ノン、
 { 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3]
 ジオキソール - 5 - イル} - (2 S - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタ
 ノン、
 { 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3]
 ジオキソール - 5 - イル} - (2 S - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノ
 ノン、
 (6 - クロロ - 2, 2 - ジ - p - トリル - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) -
 モルホリン - 4 - イル - メタノ
 ノン、
 4 - { { 6 - クロロ - 10, 11 - ジヒドロ - スピロ [1, 3 - ベンゾジオキソール
 - 2, 5 - { 5 H } ジベンゾ [a, d] シクロヘプテン } - 5 - イル } カルボニル } -
 モルホリン、
 { 6 - フルオロ - 2, 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジオキ
 ソール - 5 - イル} - (4 - フルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - メタノ
 ノン、
 (4, 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - { 6 - フルオロ - 2, 2 - ビス - (4
 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル} - メタノ
 ノン、
 { 6 - フルオロ - 2, 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジオキ
 ソール - 5 - イル} - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イル) - メタノ
 ノン、
 { 6 - フルオロ - 2, 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジオキ
 ソール - 5 - イル} - チオモルホリン - 4 - イル - メタノ
 ノン、
 (3 S - エトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - { 6 - フルオロ - 2, 2 - ビス - (4 - フ
 ルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル} - メタノ
 ノン、
 { 6 - フルオロ - 2, 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジオキ
 ソール - 5 - イル} - { (S) - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) } - メ
 タノ
 ノン、
 { 6 - フルオロ - 2, 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジオキ
 ソール - 5 - イル} - { (S) - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル} - メタ
 ノ
 ノン、
 { 6 - フルオロ - 2, 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジオキ
 ソール - 5 - イル} - { (S) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル} - メタノ
 ノ
 ノン、
 { 6 - フルオロ - 2, 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジオキ
 ソール - 5 - イル} - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - メタノ
 ノ
 ノン、
 4 - { 2, 2 - ビス - (2 - クロロ - 4, 5 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ -
 ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - モルホリン、
 (2, 2 - ジ - p - トリル - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) - ピペリジン -
 1 - イル - メタノ
 ノ
 ノン、
 (2, 2 - ジ - p - トリル - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) - モルホリン -
 4 - イル - メタノ
 ノ
 ノン、
 4 - { 6 - フルオロ - 2, 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジ
 オキ
 ソール - 5 - スルホニル } - モルホリン、
 4 - (6 - フルオロ - 2, 2 - ジ - p - トリル - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - ス

10

20

30

40

50

ルホニル) - モルホリン、

1 - { 6 - フルオロ - 1 0 , 1 1 - ジヒドロスピロ [1 , 3 - ベンゾジオキソール - 2 , 5 - [5 H] ジベンゾ [a , d] シクロヘプテン } - 5 - イル } スルホニル } - ピペリジン、

4 - { 6 - フルオロ - 1 0 , 1 1 - ジヒドロスピロ [1 , 3 - ベンゾジオキソール - 2 , 5 - [5 H] ジベンゾ [a , d] シクロヘプテン } - 5 - イル } スルホニル } - モルホリン、

4 - { { 1 0 , 1 1 - ジヒドロ - スピロ [1 , 3 - ベンゾジオキソール - 2 , 5 - [5 H] ジベンゾ [a , d] シクロヘプテン } - 5 - イル } カルボニル } - モルホリン、

1 - { { 1 0 , 1 1 - ジヒドロ - スピロ [1 , 3 - ベンゾジオキソール - 2 , 5 - [5 H] ジベンゾ [a , d] シクロヘプテン } - 5 - イル } カルボニル } - ピペリジン、
[6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - (3 - メトキシ - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、

1 - { 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - ピロリジン、

1 - { 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - ピペリジン、

4 - { 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - チオモルホリン、

1 - { 2 , 2 - ビス - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - ピペリジン、

1 - { 2 , 2 - ビス - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - ピペリジン、

1 - { 2 , 2 - ビス - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - ピロリジン、

1 - { 2 , 2 - ビス - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - 4 - フルオロ - ピペリジン、

1 - { 2 , 2 - ビス - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - 4 , 4 - ジフルオロ - ピペリジン、

1 - { 2 , 2 - ビス - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - 4 - トリフルオロメチル - ピペリジン、

4 - { 2 , 2 - ビス - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - チオモルホリン、

1 - { 2 , 2 - ビス - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - 2 S - メトキシメチル - ピロリジン、

2 , 2 - ビス - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホン酸 (2 S - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - アミド、

{ 1 - { 2 , 2 - ビス - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - ピロリジン - 2 S - イル } - メタノール、

1 - { 2 , 2 - ビス - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - ピロリジン - 3 S - オール、

1 - { 2 , 2 - ビス - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - ピペリジン - 4 - オール、

1 - { 2 , 2 - ビス - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - ピペリジン、

4 - { { 6 - フルオロ - 1 0 , 1 1 - ジヒドロ - スピロ [1 , 3 - ベンゾジオキソール - 2 , 5 - [5 H] ジベンゾ [a , d] シクロヘプテン } - 5 - イル } - カルボニル } - モルホリン、

(6 - フルオロ - 2 , 2 - ジ - p - トリル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル)

10

20

30

40

50

- モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 1 - (6 - フルオロ - 2 , 2 - ジ - p - トリル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - ピペリジン、
 [6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (2 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 [6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (2 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、
 4 - フルオロ - 1 - [6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピペリジン、
 4 , 4 - ジフルオロ - 1 - [6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピペリジン、
 1 - [6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - 4 - トリフルオロメチル - ピペリジン、
 1 - [6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - 2 - メトキシメチル - ピロリジン、
 1 - [6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピロリジン - 3 S - オール、
 1 - [6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピペリジン - 4 - オール、
 [2 , 2 - ビス - (3 - クロロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 [2 , 2 - ビス - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 [2 , 2 - ビス - (3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 [2 , 2 - ビス - (3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 6 - フルオロ - [2 , 2 - ビス - (2 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - [(S) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル] - メタノン、
 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (2 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸エチルメチル - アミド、
 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (2 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 (2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミド、
 [2 , 2 - ビス - (3 , 5 - ジクロロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 [2 , 2 - ビス - (3 , 5 - ジクロロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 [2 , 2 - ビス - (3 - ブロモ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 [6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (3 - メトキシ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 [2 , 2 - ビス - (3 - メトキシ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 [2 , 2 - ビス - (3 - クロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 からなる群より選択される化合物、並びに薬学的に許容されうるその塩である。

【 0 0 6 8 】

一般式 (I) の特に好ましい化合物は、下記：

[2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル] 50

) - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - イル〕 - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 〔2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル)
) - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - イル〕 - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 〔2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル)
) - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - イル〕 - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 〔2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル)
) - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - イル〕 - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 (+) - 〔2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ -
 フェニル) - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - イル〕 - モルホリン - 4 - イル - メタ
 ノン、
 (-) - 〔2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ -
 フェニル) - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - イル〕 - モルホリン - 4 - イル - メタ
 ノン、
 〔2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル)
) - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - イル〕 - チオモルホリン - 4 - イル - メタノン
 、
 〔2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル)
) - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - イル〕 - (4 - フルオロ - ピペリジン - 1 - イ
 ル) - メタノン、
 〔2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ
 - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - イル〕 - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 〔2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ
 - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - イル〕 - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 〔2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ
 - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - イル〕 - ピロリジン - 1 - イル - メタノン、
 〔2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ〔1, 3〕
 ジオキソール - 5 - イル〕 - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 〔2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル)
) - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - イル〕 - (4, 4 - ジフルオロ - ピペリジン -
 1 - イル) - メタノン、
 〔2, 2 - ビス - (4 - クロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ〔1, 3〕ジオキシ
 ール - 5 - イル〕 - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 〔2, 2 - ビス - (4 - クロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ〔1, 3〕ジオキシ
 ール - 5 - イル〕 - ピロリジン - 1 - イル - メタノン、
 〔2, 2 - ビス - (4 - プロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ〔1
 , 3〕ジオキソール - 5 - イル〕 - モルホリン - 4 - イル - メタノン、
 〔2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ〔1, 3〕
 ジオキソール - 5 - イル〕 - (4, 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン
 、
 〔2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ〔1, 3〕
 ジオキソール - 5 - イル〕 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、
 〔2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ〔1, 3〕
 ジオキソール - 5 - イル〕 - (3S - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、
 からなる群より選択される化合物、並びに薬学的に許容されうるその塩である。

【0069】

本発明は、また、上記で定義された式(I)の化合物の製造方法にも関する。式(I)
 の化合物は、下記で示される方法、実施例で示される方法、又は同等の方法により製造す
 ることができる。個別の反応工程における適切な反応条件は、当業者に既知である。出発
 材料は、市販されているか、或いは下記で示されるか又は実施例で示される方法と同等な
 方法、又は当該技術で既知の方法により製造できるかのいずれかである。

10

20

30

40

50

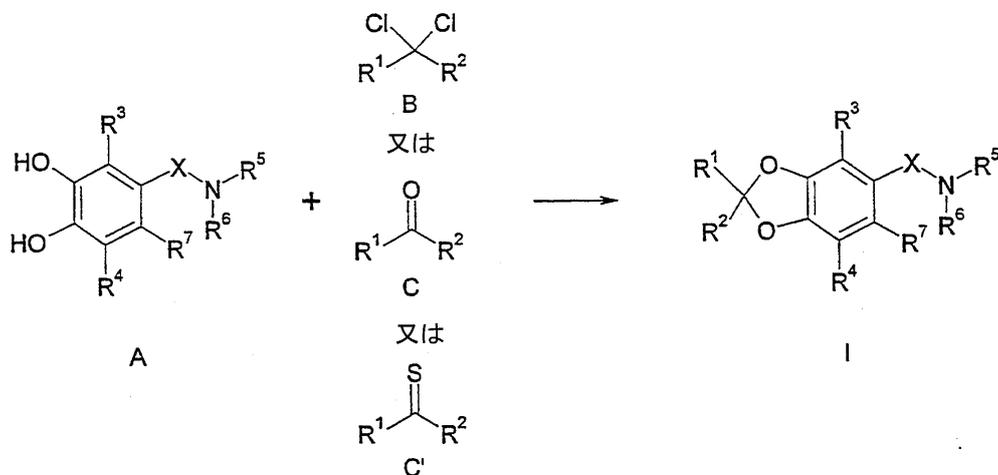
【0070】

$R^1 \sim R^7$ 及び X が前記と同義である式(I)の化合物は、下記に更に記載のスキーム1で示されている一般的な方法を使用して製造してもよい。

【0071】

【化16】

スキーム 1:



10

20

【0072】

スキーム1に従って、式Aで示されるカテコール中間体を、塩基（例えば、ピリジン）の存在下又は不在下、高温にて（例えば、 >100 ）、不活性溶媒（例えば、トルエン又はピリジン）中又は希釈しないで、式Bで示されるビス置換ジクロロメタン誘導体でエタール化して、生成物Iを得ることができる。あるいは、式(I)の化合物は、式Aのカテコール中間体を、当該技術に既知の方法（例えば、T. R. Kelly, A. Szabados, Y.-J. Lee, J. Org. Chem. 62 (2) (1997) 428を参照）により、蒸留、共沸蒸留又は乾燥剤（モレキュラーシーブ又は2, 2-ジメトキシプロパン）の添加により水を除去するか又は除去せずに、高温（例えば、 >150 ）にて、希釈しないで又は不活性溶媒（例えばトルエン）中で、式Cのケトンと反応させることにより調製してもよい。

30

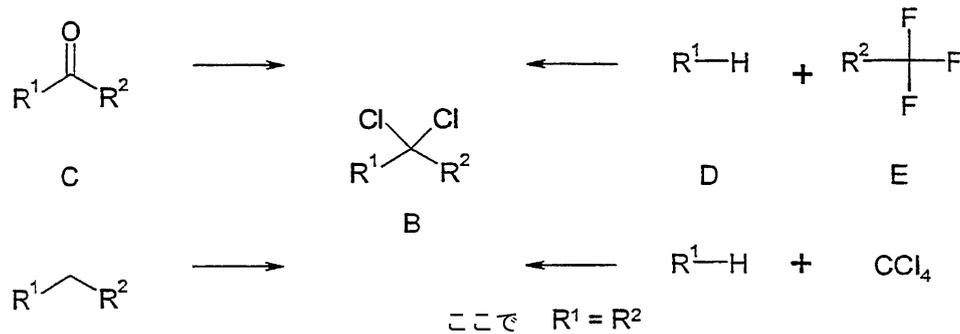
【0073】

あるいは、式(I)の化合物は、式Aのカテコール中間体を、当該技術に既知の方法（例えばI. Shibuya, E. Katoh, Y. Gama, A. Oishi, Y. Taguchi and T. Tsuchiya, Heterocycles, 43 (1996) 851を参照）により、塩基（例えば、トリメチルアミン）の存在下又は不在下で、金属塩（例えば、 Cu^I ）を用いて、希釈しないで又は不活性溶媒（例えば、アセトニトリル）中で、式(C)で示されるチオケトンと反応させることにより調製してもよい。 X が $-CH_2-$ である式(I)の化合物は、また当該技術で周知の方法により、 X が $-CO-$ である対応する式(I)の化合物の還元により得ることもできる。

【0074】

【化17】

スキーム 2:



10

【0075】

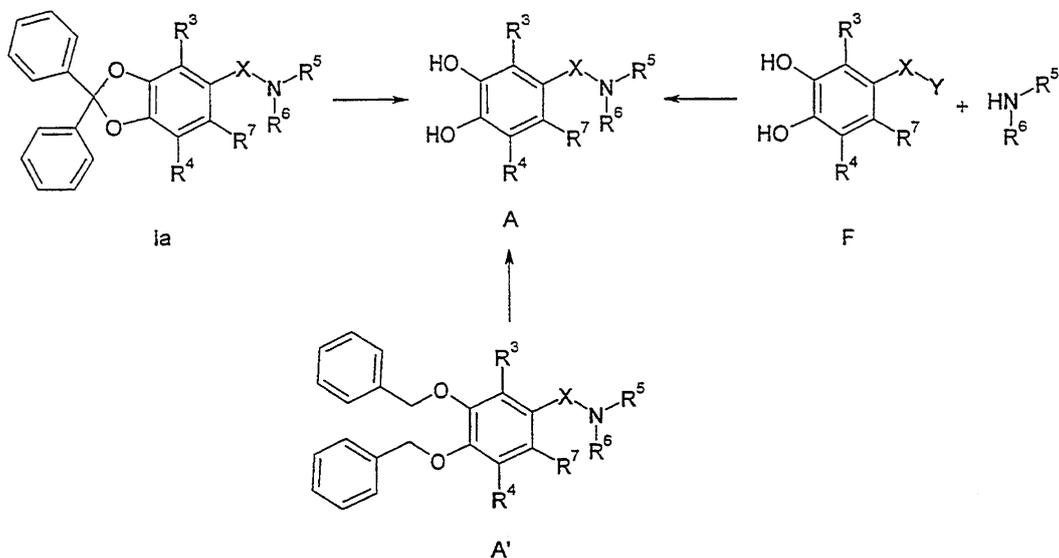
式Bで示されるビス置換ジクロロメタン誘導体は、対応するケトンから、DMF又は別のN-ホルミル化剤の存在下で塩化チオニルとの反応によるか、適切な溶媒（例えば、オキシ塩化リン）の存在下又は不在下、高温（例えば、 > 100 ）にて五塩化リンとの反応によるか、不活性溶媒（例えば、1,2-ジクロロエタン）中、ルイス酸（例えば、三塩化アルミニウム）の存在下、式Dで示されるベンゼン誘導体によるトリフルオロメチル誘導体Eの芳香族求電子置換反応（例えば、R. K. Ramchandani, R. D. Wakharkar, A. S. udalai, Tetrahedron Lett. 37 (23) (1996) 4063）によるか、ビスアリールメタン誘導体の塩素化（例えば、US5578737又はW. Deuschel, Helv. Chim. Acta 34 (1951) 2403）によるか、或いは、式Bの対称的にビス置換されたジクロロメタン誘導体の場合、不活性溶媒（例えば、1,2-ジクロロエタン）（例えば、J. P. Picard, C. Kearns, Can. J. Res. 28 (1950) 56を参照）中、ルイス酸（例えば、 $AlCl_3$ ）の存在下、テトラクロロメタンによるベンゼン誘導体の芳香族求電子置換反応により、当該技術で周知の方法で簡単に調製してもよい。

20

【0076】

【化18】

スキーム 3:



30

40

【0077】

式Aのカテコールは、対応する式(Ia)のジフェニルメチレン保護ケタールから、適切な不活性溶媒（例えば、塩化メチレン）中、酸（例えば、トリフルオロ酢酸）での処理

50

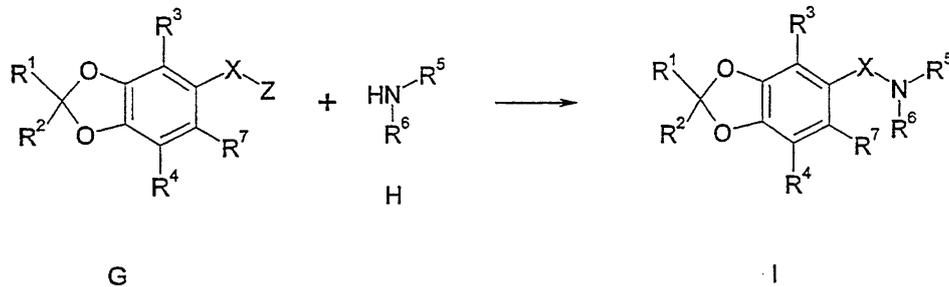
によるか、或いは、希釈しないか又は適切な不活性溶媒（例えば、塩化メチレン）を用いて、適切な還元剤（例えば、トリエチルシラン）の存在下、酸（例えば、トリフルオロ酢酸）での処理により、簡単に調製することができる。あるいは、式 A のカテコールは、対応する式（A）のビス-ベンジル保護カテコールから、当該技術で既知の方法による還元（例えば、適切な触媒（例えば、パラジウム担持炭）の存在下での水素化）により簡単に調製することができる。あるいは、式 F のカテコール誘導体は、塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下、適切な不活性溶媒（例えば、DMF、塩化メチレン、ピリジン、又は THF）中で、適切なアミンとカップリングすることができる。対応する酸塩化物（ $X = CO$ 、 $Z = Cl$ ）、対応する塩化スルホニル（ $X = SO_2$ 、 $Z = Cl$ ）又は対応するカルボン酸（ $X = CO$ 、 $Z = OH$ ）のいずれかを、適切なカップリング剤（例えば、カルボニルジイミダゾール）を用いて活性化した後、当該技術で周知の方法により、式 A のカテコールの調製のために使用する。X が $-CH_2-$ である式（A）の化合物は、当該技術で周知の方法により、X が $-CO-$ である対応する式（A）の化合物の還元により得ることができる。

10

【0078】

【化19】

スキーム 4:



20

【0079】

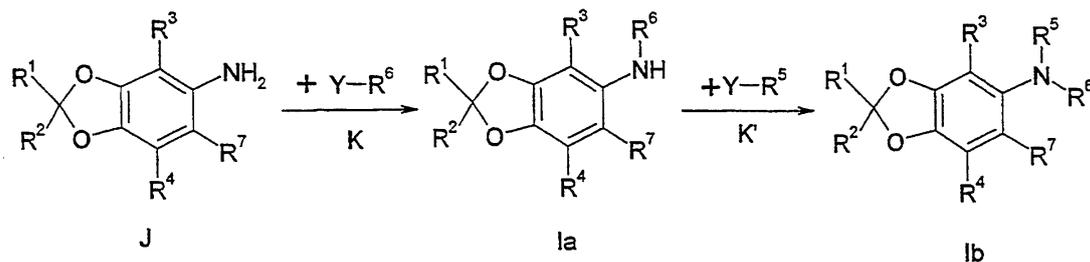
式 G の化合物を、塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下、適切な不活性溶媒（例えば、DMF、塩化メチレン、ピリジン又は THF）中で、適切なアミンとカップリングさせて、式（I）で示されるベンゾジオキソールを得ることができる。対応する酸塩化物（ $X = CO$ 、 $Z = Cl$ ）、対応する塩化スルホニル（ $X = SO_2$ 、 $Z = Cl$ ）又は対応するカルボン酸（ $X = CO$ 、 $Z = OH$ ）のいずれかを、適切なカップリング剤（例えば、カルボニルジイミダゾール）を用いて活性化した後、当該技術で既知の方法により、式（I）のベンゾジオキソールの調製のために使用する。

30

【0080】

【化20】

スキーム 5:



40

【0081】

X が単結合である式（I）で示されるベンゾジオキソールは、また上記スキーム 5 に従って、式 J で示されるアニリンを、塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下、適切で

50

不活性溶媒（例えば、DMF、塩化メチレン、ピリジン又はTHF）中、式Kの化合物とカップリングさせて調製し、式（I a）で示されるベンゾジオキソールを得てもよい。次に式（I a）で示されるベンゾジオキソールを、塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下、適切で不活性溶媒（例えば、DMF、塩化メチレン、ピリジン又はTHF）中、式Kの化合物と更にカップリングさせ、式（I b）で示されるベンゾジオキソールを得てもよい。式K及びKの化合物は、適切なカップリング剤（例えば、カルボニルジイミダゾール）を用いて活性化した後、R⁵及びR⁶の各々に対応する酸塩化物、各々に対応する塩化スルホニル、各々に対応する塩化カルバモイル、各々に対応する塩化スルファモイルか、又は各々に対応するカルボン酸のいずれかであってもよい。

【0082】

本発明は、上記で定義された方法に従って製造される更に上記で定義された式（I）の化合物に関する。

【0083】

式（I）の化合物のうちの幾つかは不斉中心を有してもよく、したがって1つ以上の立体異性体形態で存在することができる。したがって本発明は、また、1つ以上の不斉中心において実質的に純粋な異性体形態の化合物並びにそのラセミ混合物などの混合物に関する。そのような異性体は、例えば、キラル中間体を使用する不斉合成により調製してもよく、又は混合物を従来の方法、例えば、クロマトグラフィー（キラル吸収剤又はキラル溶離剤を用いるクロマトグラフィー）又は分解剤の使用によって分割してもよい。

【0084】

本発明の一般式（I）の化合物を官能基において誘導体化して、インビボで再び親化合物に変換されうる誘導体を提供できることが理解される。

【0085】

上記記載のように、式（I）の化合物又はその薬学的に許容されうる塩を、CB1レセプターの調節に関連する疾患の治療及び/又は予防用医薬として使用できる。

【0086】

したがって本発明は、また、上記で定義された化合物と、薬学的に許容されうる担体及び/又は佐剤とを含む医薬組成物に関する。

【0087】

更に本発明は、治療上活性な物質として、特にCB1レセプターの調節に関連する疾患の治療及び/又は予防用の治療上活性な物質として使用するための、上記で定義された化合物に関する。

【0088】

別の実施態様では、本発明は、CB1レセプターの調節に関連する疾患を治療及び/又は予防する方法であって、上記で定義された化合物をヒト又は動物に投与することを含む方法に関する。

【0089】

本発明は、更に、CB1レセプターの調節に関連する疾患の治療及び/又は予防のための、上記で定義された化合物の使用に関する。

【0090】

加えて本発明は、CB1レセプターの調節に関連する疾患の治療及び/又は予防用の医薬を調製するための、上記で定義された化合物の使用に関する。そのような医薬は、上記で定義された化合物を含む。

【0091】

本明細書において、表現「CB1レセプターの調節に関連する疾患」とは、CB1レセプターの調節によって治療及び/又は予防できる疾患を意味する。そのような疾患には、精神的障害、特に不安及び不安障害、精神病、統合失調症、うつ病、向精神薬乱用などの物質乱用障害、例えばアルコール依存症及びニコチン依存症などの物質乱用及び/又は依存症、神経障害、偏頭痛、ストレス、てんかん、運動障害、パーキンソン病、記憶喪失、記憶及び認知障害、老年性痴呆、アルツハイマー病、摂食障害、肥満、II型糖尿病又はイ

10

20

30

40

50

ンスリン非依存性糖尿病（NIDD）、胃腸障害、嘔吐、下痢、尿障害、心臓血管障害、不妊症障害、炎症、伝染病、癌、髄鞘脱落関連障害、神経炎、特にアテローム性動脈硬化症又はギラン・バレー症候群、ウイルス性脳炎、脳血管障害、並びに頭蓋外傷が含まれるが、これらに限定されない。

【0092】

好ましい態様において、表現「CB1レセプターの調節に関連する疾患」とは、摂食障害、肥満、II型糖尿病すなわちインスリン非依存性糖尿病（NIDD）、神経炎、下痢、アルコール依存症及びニコチン依存症などの物質乱用及び/又は依存症に関する。更に好ましい態様において、前記用語は、摂食障害、肥満、II型糖尿病又はインスリン非依存性糖尿病（NIDD）、アルコール依存症及びニコチン依存症などの物質乱用及び/又は依存症に関し、肥満が特に好ましい。

10

【0093】

本発明の更なる好ましい目的は、式（I）の化合物の治療有効量をリパーゼインヒビターの治療有効量と組み合わせて又は関連させて投与することを含む、ヒトにおけるII型糖尿病（インスリン非依存性真性糖尿病（NIDDM））の治療又は予防する方法を提供することであって、特にリパーゼインヒビターがオルリスタットである方法を提供することである。また本発明の目的は、式（I）の化合物とリパーゼインヒビター、特にテトラヒドロリプスタチンとの同時投与、個別投与又は連続投与である上記の方法である。

【0094】

更なる好ましい目的は、肥満及び肥満に関連する障害を治療又は予防するための方法であって、式（I）の化合物の治療有効量を、肥満又は摂食障害の処置用の他の医薬の治療有効量と組み合わせて又は関連させて、共に有効な緩和をもたらすために投与することを含む方法を提供することである。適切な他の医薬は、食欲抑制剤、リパーゼインヒビター及び選択的セロトニン再取込阻害剤（SSRI）であるが、これらに限定されない。上記薬剤の組み合わせは、個別投与、連続投与又は同時投与を含んでもよい。

20

【0095】

好ましいリパーゼインヒビターは、テトラヒドロリプスタチンである。

【0096】

本発明の化合物と組み合わせて使用する適切な食欲抑制剤は、アミノレクス、アンフェクロラル、アンフェタミン、ベンズフェタミン、クロルフェンテルミン、クロベンゾレクス、クロフォレクス、クロミノレクス、クロルテルミン、シクレキセドリン、デキスフェンフルラミン、デキストロアンフェタミン、ジエチルプロピオン、ジフェメトキシジン、N-エチルアンフェタミン、フェンブトラザート、フェンフルラミン、フェニソレクス、フェンプロボレクス、フルドレクス、フルミノレクス、フルフリルメチルアンフェタミン、レバンフェタミン、レボファセトペラン、マジンドール、メフェノレクス、メタンフェブラモン、メタンフェタミン、ノルブソイドエフェドリン、ペントレクス、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミン、ピシロレクス及びシブトラミン、並びにその薬学的に許容されうる塩が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0097】

最も好ましい食欲抑制剤は、シブトラミン及びフェンテルミンである。

40

【0098】

本発明の化合物と組み合わせて使用する適切な選択的セロトニン再取込阻害剤には、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン及びセルトラリン、並びにその薬学的に許容されうる塩が挙げられる。

【0099】

本発明の化合物の更なる生物学的活性の証明を、当該技術に周知であるインビトロ、エキソピボ及びインピボアッセイにより達成してよい。例えば、糖尿病、シンドロームX又はアテローム硬化性疾患などの肥満関連障害、並びに高トリグリセリド血症及び高コレステロール血症などの関連障害の処置用の医薬の効果を証明するため、下記のアッセイを使

50

用してもよい。

【0100】

血中グルコース濃度の測定方法

d b / d b マウス (Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME から取得) から、採血し (眼又は尾の静脈から)、等価平均血中グルコース濃度に従ってグループに分けた。マウスに、試験化合物を一日一回、7 ~ 14 日間、経口投与 (薬学的に許容されうるビヒクルで強制胃管投与) した。この時点で、動物の眼又は尾の静脈から再び採血し、血中グルコース濃度を測定した。

【0101】

トリグリセリドレベルの測定方法

h A p o A 1 マウス (Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME から取得) から採血し (眼又は尾の静脈から)、等価平均血清トリグリセリドレベルに従ってグループに分けた。マウスに、試験化合物を一日一回、7 ~ 14 日間、経口投与 (薬学的に許容されうるビヒクルで強制胃管投与) した。次に、動物の眼又は尾の静脈から再び採血し、血清トリグリセリドレベルを測定した。

【0102】

H D L コレステロールレベルの測定方法

血漿 H D L コレステロールレベルを測定するため、h A p o A 1 マウスから採血し、等価平均血漿 H D L コレステロールレベルに従ってグループに分けた。マウスに、ビヒクル又は試験化合物を一日一回、7 ~ 14 日間、経口投与し、次の日に採血した。血漿を、H D L コレステロールについて分析した。

【0103】

更に、本発明の化合物の C N S 活性について証明するため、次のインビボアッセイを使用してもよい。

【0104】

作業学習と空間記憶の測定方法

モリス水迷路は、作業学習と空間記憶を評価するために日常的に使用されている (Jaspers et al., Neurosci. Lett. 117: 149-153, 1990; Morris, J. Neurosci. Methods 11: 47-60, 1984)。このアッセイでは、動物を四分区間にわけられた水槽に置く。一つの台が四分区間の一つに隠されている。動物を水槽に置き、所定時間以内に、隠された台の場所を見つけることを期待する。多くの訓練試験の間に、動物は台の位置を学び水槽から脱出する。動物はこの作業において多様な試験を受ける。総移動距離、台の位置を見つける試みの回数、台を見つける所要時間及び泳いでいく経路を、各動物ごとに記録する。動物の学習能力は、隠された台を見つける所要時間又は試みの回数で測定される。記憶障害又は記憶増進は、学習習得後の所定の遅延時間において、台を見つけるための試みの回数又は所要時間によって測定される。学習と記憶は、動物が学習習得段階の間に台が置かれている四分区間を横断する回数によって測定してもよい。

【0105】

薬物依存症の試験方法

動物における自己投与は、ヒトにおける化合物乱用可能性の予測判断材料となる。この手順を修正して、乱用可能性を有する薬剤の強化特性を、阻止又はブロックする化合物の同定のためにまた使用してもよい。薬物の自己投与を消滅させる化合物は、薬物乱用又は薬物依存を予防する可能性がある (Rinaldi et al., Psychopharmacol. 161: 442-448, 2002; Campbell et al., Exp. Clin. Psychopharmacol. 8:312-25, 2000)。自己投与試験において、動物を作動可及び作動不可の両方のレバーのあるオペラント室に入れた。作動可能なレバーに反応すると、試験化合物又は自己投与されることが既知の薬物の投入が実現される。作動不可のレバーを押しても何の反応もないが、これも記録する。次に動物を毎日、摂取時間中薬剤を利用させて、設定時間の間、化合物 / 薬剤を自己投与するように訓練する。チャンバー室内灯の点灯は、摂取時間の始まり及び化合物 / 薬剤の供給の可能性を表している。摂取時間が終わると、室内灯は消える。最初は、作動可能レバーを押す

10

20

30

40

50

度に、薬剤投入が起こる。ひとたびレバー押し行動が確立されると、薬剤投入を生成するためにレバー押しの回数が増加する。安定した化合物/薬剤自己投与行動が得られた後、薬剤強化行動に関する第二の化合物の効果を評価してもよい。摂取時間前のこの第二の化合物の投与は、自己投与行動が増強したり、消滅したり、又は変化を起こさなかったりのいずれかである。

【 0 1 0 6 】

下記の試験は、式 (I) の化合物の活性を測定するために実施された。

【 0 1 0 7 】

カンナビノイド C B 1 受容体に対する本発明の化合物の親和性を、ヒト胎児腎 (H E K) 細胞の膜調製物を使用して測定し、ここでヒトカンナビス C B 1 受容体に、セムリキ森林ウイルス (Semliki Forest Virus) 系をラジオリガンドとしての [3 H] - C P - 5 5 , 9 4 0 と共に使用し、一過性トランスフェクトした。 [3 H] - リガンドと一緒に調製したばかりの細胞膜調製物を、本発明の化合物を加えるか又は加えずにインキュベートした後、結合リガンドと遊離リガンドをガラス繊維フィルタで濾過することにより分離した。フィルタ上の放射能を、シンチレーション計数計により測定した。

10

【 0 1 0 8 】

カンナビノイド C B 2 受容体に対するの本発明の化合物の親和性を、ヒト胎児腎 (H E K) 細胞の膜調製物を使用して測定し、ここでヒトカンナビス C B 2 受容体に、セムリキ森林ウイルス (Semliki Forest Virus) 系をラジオリガンドとしての [3 H] - C P - 5 5 , 9 4 0 と共に使用し、一過性トランスフェクトした。 [3 H] - リガンドと一緒に調製したばかりの細胞膜調製物を、本発明の化合物を加えるか又は加えずにインキュベートした後、結合リガンドと遊離リガンドをガラス繊維フィルタで濾過することにより分離した。フィルタ上の放射能を、シンチレーション計数計により測定した。

20

【 0 1 0 9 】

本発明の化合物のカンナビノイド C B 1 アンタゴニスト活性を、ヒトカンナビノイド C B 1 受容体を安定して発現している C H O 細胞を使用して、機能研究により測定した (M. Rinaldi-Carmona et. al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 278 (1996) 871を参照) 。細胞系中のヒトカンナビノイド受容体の安定した発現は、初めて Nature 1990, 346, 561-564 (CB1) 及び Nature 1993, 365, 61-65 (CB2) にそれぞれ記載された。アデニリルシクラーゼをフォルスコリンを使用して刺激し、蓄積したサイクリック A M P の量を定量化して測定した。 C B 1 受容体アゴニスト (例えば、CP-55,940又は(R)-WIN-55212-2) による C B 1 受容体の随伴活性化は、フォルスコリン誘発 c A M P 蓄積を濃度依存法で弱めることができる。この C B 1 受容体媒介反応は、本発明の化合物などの C B 1 受容体アンタゴニストにより拮抗することができる。

30

【 0 1 1 0 】

式 (I) の化合物は、Devane et. al. Mol. Pharmacol. 34 (1988) 605-613に記載の実験条件を用いて測定した、 C B 1 受容体に対する優れた親和性を示す。本発明の化合物又はそれらの薬学的に許容されうる塩は、 $I C_{50} = 2 \mu M$ 未満、好ましくは $1 nM \sim 100 nM$ の親和性を有する、 C B 1 受容体対してのアンタゴニストでありまた選択的でもある。それらは少なくとも C B 2 受容体に対して、 10 倍の選択性を示す。

40

【 0 1 1 1 】

【表 1】

実施例の化合物	IC ₅₀ [μM]
39	< 2 μM
46	< 2 μM
18	< 2 μM
65	< 2 μM
4	< 2 μM
20	< 2 μM
22	< 2 μM
75	< 2 μM
108	< 2 μM
164	< 2 μM
234	< 2 μM
271	< 2 μM

10

20

【 0 1 1 2 】

NMR I マウスにおける CP 55, 940 誘発低体温症に関する CB 1 レセプターアンタゴニスト / 逆アゴニストの効果

【 0 1 1 3 】

動物

雄 NMR I マウスを、本研究に使用し、Research Consulting Company Ltd (RCC) of Flinsdorf (スイス) から取得した。体重 30 ~ 31 g のマウスを本研究に使用した。周囲温度は約 20 ~ 21 °C、相対湿度 55 ~ 65 % であった。12 時間の明暗サイクルを部屋

30

【 0 1 1 4 】

方法

全測定は、午前 12 : 00 から午後 5 : 00 の間におこなった。マウスをこの環境に連れて来て、実験が始まる少なくとも 2 時間前には慣れさせた。マウスは、餌と水を常に自由に利用した。各用量に、8 匹のマウスを使用した。直腸体温測定を、直腸プローブ (Physitemp, RET2) 及びデジタル体温計 (Cole Farmer, Digi-sense no8528-20、シカゴ、USA) で記録した。プローブを、各マウスに約 3.5 cm 挿入した。

【 0 1 1 5 】

体温を、ビヒクル又は CB 1 受容体アンタゴニスト / 逆アゴニストのいずれかの投与 15 分前に測定した。本化合物の腹腔内又は経口投与 30 分後又は 90 分後に、それぞれ、化合物それ自体の影響を評価するために直腸体温を記録した。CB 受容体アゴニスト CP 55, 940 (0.3 mg/kg) を直ちに静脈内投与し、次に CP 55, 940 静脈内投与 20 分後に、体温を再び測定した。

40

【 0 1 1 6 】

式 (1) の化合物のインビボ活性を、絶食動物における摂食量の消費記録によって摂食行動の調整能力について評価した。

【 0 1 1 7 】

ラットは 1 日 2 時間餌を摂取するように訓練し、また 22 時間餌を与えないようにした。ラットをこのスケジュールで訓練している時、この 2 時間の餌摂取時間中の毎日の摂取

50

量は日を追うごとに一定になってきた。

【0118】

餌摂取を減少させる式(I)の化合物の能力を試験するため、8匹の動物を交差研究に使用した。ラットを、床が網目のプレキシグラスの箱に個々に飼育し、あらゆる排泄物を回収するため、ケージの床の下に紙を敷いた。予め計量した餌を充填した餌ディスペンサ(ピーチャー)を、ラットに2時間与えた。餌摂取時間の終了時に、ラットを元のケージに戻した。各ラットは、実験の始まる前に体重を量り、この2時間の餌摂取時間中に消費した餌の量を記録した。試験化合物の種々の投与量又はビヒクルのいずれかを、2時間の摂食時間の60分前に、経口投与した。陽性対照Rimonabant(SR141716)を、実験に含めた。繰り返しのある分散分析に続き、ポストホック試験(posthoc test)のStudent Neumann-Keulsを使用した。* 生理食塩水処理ラットと比較すると $P < 0.05$ であった。

10

【0119】

更に、疾患又は障害における式(I)の化合物の有用性は、文献において報告されている動物疾病モデルで実証してもよい。以下は、そのような動物疾病モデルの例である：a) マーモセットにおける甘い餌摂取の減少(Behavioural Pharm, 1998, 9, 179-181)；b) マウスにおけるショ糖及びエタノール摂取の減少(Psychopharm. 1997, 132, 104-106)；c) ラットにおける運動活性及びプレイスコンディショニング(place conditioning)の増加(Psychopharm. 1998, 135, 324-332; Psychopharmacol 2000, 151 : 25-30)；d) マウスにおける自発運動活性(J. Pharm. Exp. Ther. 1996, 277, 586-594)；e) マウスにおけるアヘン自己投与の減少(Sci. 1999, 283, 401-404)。

20

【0120】

式(I)の化合物及び/又は薬学的に許容されうるその塩は、医薬として、例えば、経腸、非経口又は局所投与の医薬製剤の形態で使用することができる。これらは、例えば、経口的に、例としては錠剤、コーティング剤、糖衣剤、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤又は懸濁剤の剤形で；直腸内に、例としては坐剤の剤形で；非経口的に、例としては注射剤又は輸液の剤形で；或いは局所的に、例としては軟膏剤、クリーム剤又は油剤の剤形で投与することができる。経口投与が好ましい。

【0121】

医薬製剤の製造は、記載された式(I)の化合物及び/又はそれらの薬学的に許容されうる塩を、場合により他の治療上有用な物質と組み合わせて、適切であり、非毒性であり、不活性であり、治療上適合性のある固体又は液体担体材料、並びに所望であれば通常の医薬佐剤と一緒にガレヌス製剤にする、当業者に周知であろう方法により実施することができる。

30

【0122】

適切な担体材料は、無機担体材料であるばかりでなく、有機担体材料でもある。したがって、例えば、乳糖、トウモロコシデンプン又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩を、錠剤、コーティング錠、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤の担体材料として使用することができる。軟ゼラチンカプセル剤に適切な担体材料は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、並びに半固形及び液状ポリオールである(しかし、軟ゼラチンカプセル剤の場合、活性成分の性質によっては、担体を必要としないこともある)。液剤及びシロップ剤の製造に適切な担体材料は、例えば、水、ポリオール、ショ糖、転化糖等である。注射剤に適切な担体材料は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール及び植物油である。坐剤に適切な担体材料は、例えば、天然又は硬化油、ロウ、脂肪及び半液体又は液体ポリオールである。局所用製剤に適切な担体材料は、グリセリド、半合成及び合成グリセリド、硬化油、液体ロウ、流動パラフィン、液体脂肪アルコール、ステロール、ポリエチレングリコール及びセルロース誘導体である。

40

【0123】

通常安定剤、防腐剤、湿潤剤及び乳化剤、稠度向上剤、風味向上剤、浸透圧を変更する塩、緩衝物質、可溶化剤、着色剤及びマスキング剤、並びに酸化防止剤が医薬佐剤とし

50

て考慮される。

【0124】

式(I)の化合物の用量は、コントロールされるべき疾患、患者の年齢及び個別の状態、並びに投与形態に応じて広範囲に変更でき、当然それぞれの特定の症例における個別の要件に適合されるであろう。成人患者では、約1～1000mg、特に約1～100mgの1日量が考慮される。疾患の重篤度および正確な薬物動態学的プロフィールに応じて、化合物を、1又は数単位の1日投与量、例えば、1～3単位の投与量で投与することができる。

【0125】

医薬製剤は、好都合には、式(I)の化合物を約1～500mg、好ましくは1～100mg含有する。

10

【0126】

下記の実施例は、本発明を更に詳細に説明するために役立つ。しかし、これらは本発明の範囲をどのようにも制限することを意図しない。

【0127】

実施例

MS = 質量分析、ISP = イオンスプレー(陽イオン)、m.p. = 融点、aq. = 水溶液、DMSO = ジメチルスルホキシド、NMR = 核磁気共鳴分析法、EDCI = N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩、HPLC = 高速液体クロマトグラフィー。

20

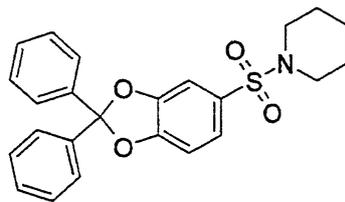
【0128】

実施例1

1-(2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-スルホニル)-ピペリジンの調製

【0129】

【化21】



30

【0130】

2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-塩化スルホニル(3.36g、9mmol)を塩化メチレン(135ml)に溶解した。ピペリジン(1.33ml、13.5mmol)及びエチルジソピルアミン(2.3ml、13.5mmol)を室温にて加えた。反応を室温にて一晩攪拌し、1N HCl水溶液で2回、1N NaOH水溶液で2回、ブラインで1回洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離剤:4/1ヘキサン/酢酸エチル)により精製した。生成物をジエチルエーテルに懸濁し、濾過して白色の結晶質固体(1.98g、52%)を得た。融点:163～164。

40

【0131】

2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-塩化スルホニルの調製:

【0132】

塩化スルホニル誘導体を、特許文献(WO9218490, EP544166)に従って調製した。

【0133】

方法A

方法Aは、市販のアミンから出発して2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-スルホンアミドを調製するための一般的方法である:

50

【 0 1 3 4 】

2, 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - 塩化スルホニル (9 3 mg、0 . 2 5 mmol) をピリジン (1 ml) に溶解した。適切なアミン (0 . 2 5 mmol) を加え、反応を 6 0 に一晩加熱した。水を加え、固体と油状物にそれぞれ分離した。水相をデカントし、残渣をアセトニトリルで撹拌した。固体が沈澱し、それを濾取し、少量のアセトニトリルで洗浄し、高真空にて乾燥させた後、生成物を得た。

【 0 1 3 5 】

下記実施例は、一般的方法 A を使用して調製した：

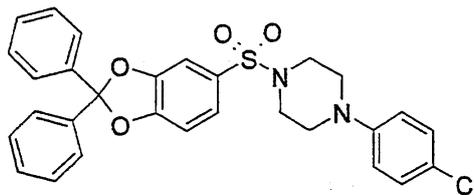
【 0 1 3 6 】

実施例 2

1 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - ピペラジンの調製

【 0 1 3 7 】

【 化 2 2 】



10

20

【 0 1 3 8 】

アミンとして 4 - (4 - クロロフェニル) ピペラジン (4 9 . 2 mg、0 . 2 5 mmol) を使用し、標記化合物を白色の固体 (2 7 mg、2 0 %) として得た。

【 0 1 3 9 】

【 表 2 】

MS (ISP): 533.2 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.44-7.56 (m, 10H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 3.16-3.19 (m, 4H), 2.98-3.02 (m, 4H).

30

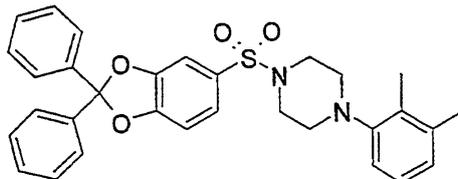
【 0 1 4 0 】

実施例 3

1 - (2 , 3 - ジメチル - フェニル) - 4 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - ピペラジンの調製

【 0 1 4 1 】

【 化 2 3 】



40

【 0 1 4 2 】

アミンとして 4 - (2 , 3 - ジメチルフェニル) ピペラジン塩酸塩 (5 6 . 7 mg、0 . 2 5 mmol) を使用し、標記化合物を白色の固体 (8 mg、6 %) として得た。

【 0 1 4 3 】

【表 3】

MS (ISP): 527.2 ($M+H^+$, 100). NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm: 7.45-7.60 (m, 5H), 7.47-7.55 (m, 5H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.89 (m, 2 H), 3.00-3.12 (m, 4H), 2.82-2.88 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

【0144】

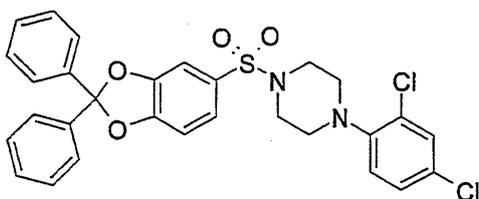
実施例 4

1 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - (2, 2 - ジフェニル - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - ピペラジンの調製

10

【0145】

【化 2 4】



【0146】

アミンとして 4 - (2, 4 - ジクロロフェニル) ピペラジン塩酸塩 (66.9 mg、0.25 mmol) を使用し、標記化合物を黄色の固体 (3.2 mg、2.3%) として得た。

20

【0147】

【表 4】

MS (ISP): 567.1 ($M+H^+$, 100). NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm: 7.45-7.60 (m, 10H), 7.42 (s, 1H), 7.34-7.39 (m, 4H), 7.31 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 3.00-3.08 (m, 8H).

【0148】

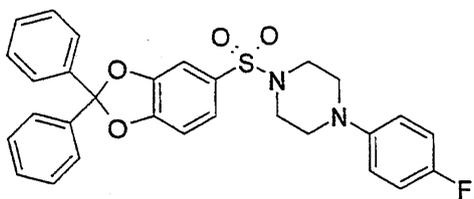
実施例 5

1 - (2, 2 - ジフェニル - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペラジンの調製

30

【0149】

【化 2 5】



40

【0150】

アミンとして 4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン (45.1 mg、0.25 mmol) を使用し、標記化合物を明黄色の固体 (6.64 mg、5.1%) として得た。

【0151】

【表 5】

MS (ISP): 517.2 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.51-7.56 (m, 4H), 7.45-7.49 (m, 6H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.90-6.94 (m, 1H), 3.11 (m, 4H), 3.01 (m, 4H).

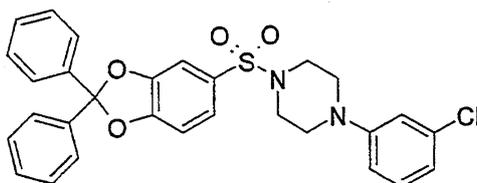
【 0 1 5 2 】

実施例 6

1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 4 - (3 - クロロ - フェニル) - ピペラジンの調製 10

【 0 1 5 3 】

【化 2 6】



【 0 1 5 4 】

アミンとして 4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン (49 . 2 mg、0 . 25 mmol) を使用し、標記化合物を明黄色の固体 (91 . 4 mg、68%) として得た。

【 0 1 5 5 】

【表 6】

MS (ISP): 533.2 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.48-7.56 (m, 4H), 7.44-7.48 (m, 6H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 3.23 (m, 4H), 3.00 (m, 4H).

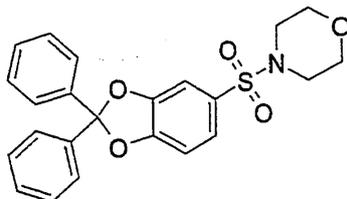
【 0 1 5 6 】

実施例 7

4 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - モルホリンの調製 30

【 0 1 5 7 】

【化 2 7】



【 0 1 5 8 】

アミンとしてモルホリン (21 . 8 mg、0 . 25 mmol) を使用し、標記化合物を白色の固体 (51 . 1 mg、48%) として得た。

【 0 1 5 9 】

【表 7】

MS (ISP): 424.4 ($M+H^+$, 100). NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm: 7.52-7.57 (m, 4H), 7.46-7.49 (m, 6H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 3.61 (m, 4H), 2.86 (m, 4H).

【0160】

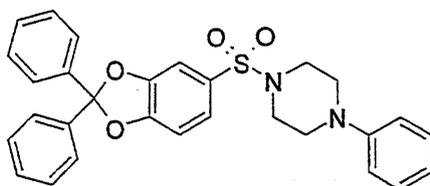
実施例 8

1 - (2, 2 - ジフェニル - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 4 - フェニル - ピペラジンの調製

【0161】

【化 28】

10



【0162】

アミンとして 4 - フェニルピペラジン (40.6 mg、0.25 mmol) を使用し、標記化合物を明黄色の固体 (78.7 mg、63%) として得た。

20

【0163】

【表 8】

MS (ISP): 499.3 ($M+H^+$, 100). NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm: 7.52-7.56 (m, 4H), 7.44-7.48 (m, 6H), 7.41 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.19 (t, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.77 (t, 1H), 3.17 (m, 4H), 3.02 (m, 4H).

【0164】

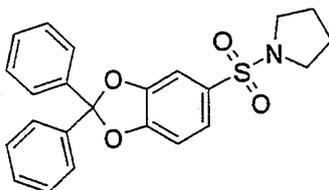
実施例 9

1 - (2, 2 - ジフェニル - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - ピロリジンの調製

30

【0165】

【化 29】



40

【0166】

アミンとしてピロリジン (17.8 mg、0.25 mmol) を使用し、標記化合物を白色の固体 (67.8 mg、67%) として得た。

【0167】

【表 9】

MS (ISP): 408.3 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.53-7.57 (m, 4H), 7.43-7.49 (m, 7H), 7.39 (d, 1H), 7.25(d, 1H), 3.12 (m, 4H), 1.64 (m, 4H).

【 0 1 6 8 】

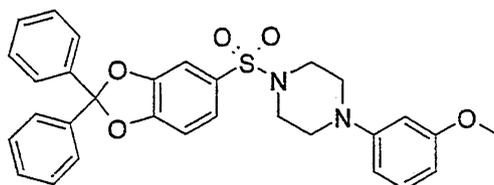
実施例 1 0

1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 4 - (3 - メトキシ - フェニル) - ピペラジンの調製

【 0 1 6 9 】

10

【化 3 0】



【 0 1 7 0 】

アミンとして 4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン二塩酸塩 (6 6 . 3 mg、0 . 2 20 5 mmol) を使用し、標記化合物を白色の固体 (7 5 . 9 mg、5 8 %) として得た。

【 0 1 7 1 】

【表 1 0】

MS (ISP): 529.3 (M+H⁺,100). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.52-7.56 (m, 4H), 7.44-7.48 (m, 6H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.38 (d, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.17 (m, 4H), 3.01 (m, 4H).

【 0 1 7 2 】

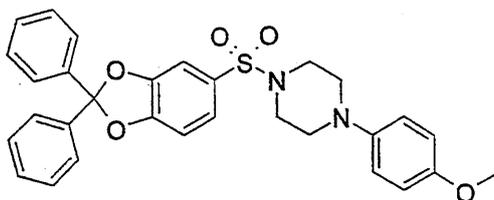
30

実施例 1 1

1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - ピペラジンの調製

【 0 1 7 3 】

【化 3 1】



40

【 0 1 7 4 】

アミンとして 4 - (4 - メトキシフェニル) ピペラジン二塩酸塩 (6 6 . 3 mg、0 . 2 5 mmol) を使用し、標記化合物を明褐色の固体 (7 8 . 9 mg、6 0 %) として得た。

【 0 1 7 5 】

【表 1 1】

MS (ISP): 529.2 ($M+H^+$, 100). NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm: 7.52-7.57 (m, 4H), 7.45-7.48 (m, 6H), 7.38 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.85 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.03 (m, 8H).

【0 1 7 6】

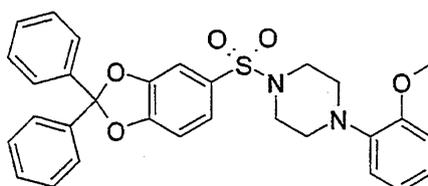
実施例 1 2

1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペラジンの調製

10

【0 1 7 7】

【化 3 2】



【0 1 7 8】

アミンとして 4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン (4 8 . 1 mg、0 . 2 5 mmol) を使用し、標記化合物を明黄色 (6 6 . 3 mg、5 0 %) として得た。

20

【0 1 7 9】

【表 1 2】

MS (ISP): 529.2 ($M+H^+$, 100). NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm: 7.54-7.58 (m, 4H), 7.45-7.49 (m, 6H), 7.41 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.85-6.94 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.01 (m, 8H).

【0 1 8 0】

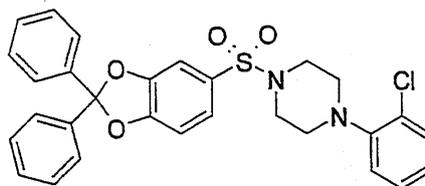
実施例 1 3

1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 4 - (2 - クロロ - フェニル) - ピペラジンの調製

30

【0 1 8 1】

【化 3 3】



40

【0 1 8 2】

アミンとして 4 - (2 - クロロフェニル) ピペラジン塩酸塩 (5 8 . 3 mg、0 . 2 5 mmol) を使用し、標記化合物を明黄色の固体 (8 0 . 4 mg、6 0 %) として得た。

【0 1 8 3】

【表 1 3】

MS (ISP): 533.2 ($M+H^+$, 100). NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm: 7.54-7.58 (m, 4H), 7.45-7.49 (m, 7H), 7.43 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 3.04 (m, 8H).

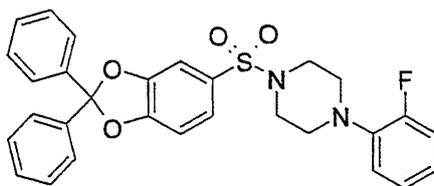
【0184】

実施例 1 4

1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 4 - (10
2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジンの調製

【0185】

【化 3 4】



20

【0186】

アミンとして 4 - (2 - フルオロフェニル) ピペラジン (4 5 . 1 mg、0 . 2 5 mmol)
を使用し、標記化合物を明黄色の固体 (9 2 . 8 mg、7 2 %) として得た。

【0187】

【表 1 4】

MS (ISP): 517.2 ($M+H^+$, 100). NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm: 7.54-7.57 (m, 4H), 7.45-7.49 (m, 6H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.96-7.17 (m, 4H), 3.05 (m, 8H).

【0188】

実施例 1 5

2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホン酸フェネチル - アミ
ドの調製

【0189】

【化 3 5】



40

【0190】

アミンとしてフェニルエチルアミン (3 0 . 3 mg、0 . 2 5 mmol) を使用し、標記化合
物を白色の固体 (4 6 . 0 mg、4 0 %) として得た。

【0191】

【表 1 5】

MS (ISP): 458.4 ($M+H^+$, 100), 475.3 ($M+NH_4^+$, 45). NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm:
7.44-7.56 (m, 11H), 7.33-7.21 (m, 2H), 7.10-7.21 (m, 6H), 2.95 (q, 2H), 2.64 (t, 2H).

50

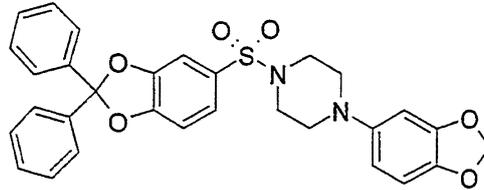
【 0 1 9 2 】

実施例 1 6

1 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - 4 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - ピペラジンの調製

【 0 1 9 3 】

【 化 3 6 】



10

【 0 1 9 4 】

アミンとして 4 - (3 , 4 - ジオキシメチレンフェニル) ピペラジン塩酸塩 (6 4 . 7 mg、0 . 2 5 mmol) を使用し、標記化合物を褐色の固体 (4 6 . 6 mg、4 2 %) として得た。

【 0 1 9 5 】

【 表 1 6 】

MS (ISP): 543.2 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.42-7.56 (m, 10H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.30 (d, 1H), 5.90 (s, 2H), 3.02 (m, 8H).

20

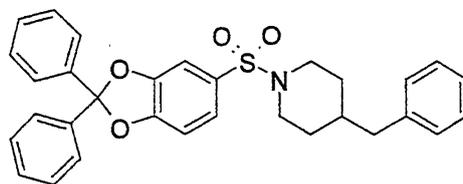
【 0 1 9 6 】

実施例 1 7

4 - ベンジル - 1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - ピペリジンの調製

【 0 1 9 7 】

【 化 3 7 】



30

【 0 1 9 8 】

アミンとして 4 - ベンジルピペリジン (4 3 . 8 mg、0 . 2 5 mmol) を使用し、標記化合物を白色の固体 (3 7 . 6 mg、2 9 %) として得た。

40

【 0 1 9 9 】

【 表 1 7 】

MS (ISP): 512.3 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.52-7.56 (m, 4H), 7.45-7.48 (m, 6H), 7.08-7.32 (m, 8H), 3.58 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.58 (m, 3H), 1.15 (m, 1H).

【 0 2 0 0 】

方法 B

50

方法 B は、市販のアミンから出発して、2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-スルホンアミドを調製するための一般的な方法である：

【0201】

2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-塩化スルホニル(93 mg、0.25 mmol)をピリジン(1 ml)に溶解した。適切なアミン(0.25 mmol)を加え、反応を60℃に一晩加熱した。水を加え、固体と油状物にそれぞれ分離した。水相をデカントし、残渣をアセトニトリルで攪拌した。溶液を得て、それを分取逆相クロマトグラフィー(溶離剤として0.1%ギ酸を含有するアセトニトリル/水の勾配を使用)に付し、溶離剤を蒸発させ乾燥させた後、生成物を得た。

【0202】

下記の実施例は一般的な方法 B を使用して調製した：

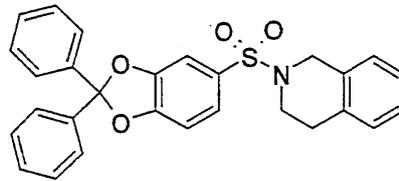
【0203】

実施例 18

2-(2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-スルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの調製

【0204】

【化38】



【0205】

アミンとして1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン(33.3 mg、0.25 mmol)を使用し、標記化合物を黄色の固体(35 mg、30%)として得た。

【0206】

【表18】

MS (ISP): 470.3 ($M+H^+$, 100). NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm: 7.40-7.54 (m, 12H), 7.24 (d, 1H), 7.05-7.13 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.30 (t, 2H), 2.82 (m, 2H).

【0207】

実施例 19

2-(2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-スルホン酸ベンジル-メチル-アミド)の調製

【0208】

【化39】



【0209】

アミンとしてN-メチルベンジルアミン(30.3 mg、0.25 mmol)を使用して、標記化合物を黄色の固体(48.3 mg、42%)として得た。

【0210】

【表 19】

MS (ISP): 458.4 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.43-7.58 (m, 12H),
7.27-7.33 (m, 6H), 4.13 (s, 2H), 2.53 (s, 3H).

【0211】

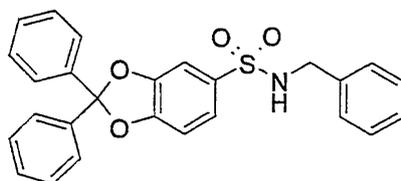
実施例 20

2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-スルホン酸ベンジルアミドの調製

【0212】

【化40】

10



【0213】

アミンとしてベンジルアミン (26.8 mg、0.25 mmol) を使用し、標記化合物を明黄色の固体 (25.1 mg、22%) として得た。

20

【0214】

【表20】

MS (ISN): 442.2 (M-H⁺, 100), 502.1 (M+OAc⁻, 20). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm:
8.06 (t, 1H, NH), 7.46-7.56 (m, 11H), 7.36 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.14-7.18 (m, 5H), 3.97
(d, 2H).

【0215】

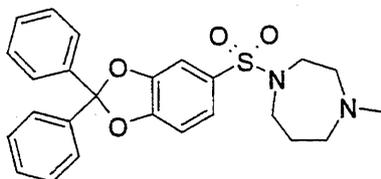
実施例 21

1-(2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-スルホンイル)-4-メチル-1,4-ジアゼパンの調製

30

【0216】

【化41】



40

【0217】

アミンとしてN-メチルホモピペラジン (28.5 mg、0.25 mmol) を使用し、標記化合物を明褐色の固体 (23.6 mg、21%) として得た。

【0218】

【表 2 1】

MS (ISP): 451.4 ($M+H^+$, 100). NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm: 7.45-7.56 (m, 10H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.22-3.39 (m, 4H), 2.50 (m, 4H, under the DMSO peak), 2.20 (s, 3H), 1.68-1.74 (m, 2H).

【0 2 1 9】

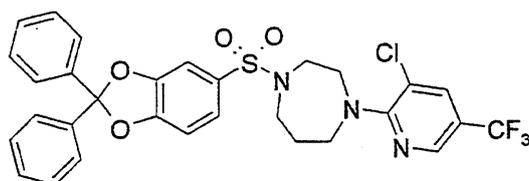
実施例 2 2

1 - (3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 4 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - [1 , 4] ジアゼパンの調製

10

【0 2 2 0】

【化 4 2】



20

【0 2 2 1】

アミンとして 1 - (3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ホモピペラジン (6 9 . 8 mg、0 . 2 5 mmol) を使用し、標記化合物を黄色の固体 (7 6 . 9 mg、5 2 %) として得た。

【0 2 2 2】

【表 2 2】

MS (ISP): 616.1 ($M+H^+$, 100). NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm: 8.38 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.44-7.55 (m, 10H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.84 (t, 2H), 3.76 (t, 2H), 3.44 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 1.89 (m, 2H).

30

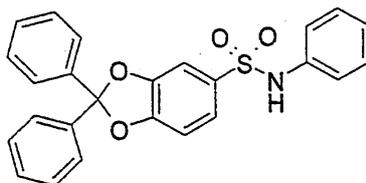
【0 2 2 3】

実施例 2 3

2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホン酸フェニルアミドの調製

【0 2 2 4】

【化 4 3】



40

【0 2 2 5】

アミンとしてアニリン (2 3 . 3 mg、0 . 2 5 mmol) を使用し、標記化合物を明黄色の固体 (1 8 . 2 mg、1 7 %) として得た。

【0 2 2 6】

【表 2 3】

MS (ISN): 428.3 (M-H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm: 10.19 (s, 1H, NH), 7.43-7.52 (m, 10H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.14-7.21 (m, 3H), 6.98-7.09 (m, 3H).

【0 2 2 7】

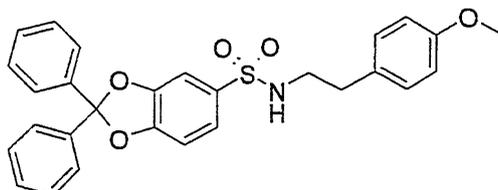
実施例 2 4

2, 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホン酸 [2 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - アミドの調製

【0 2 2 8】

【化 4 4】

10



【0 2 2 9】

アミンとして 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミン (37 . 8 mg、0 . 25 mmol) を使用し、標記化合物を明黄色の固体 (67 . 1 mg、55%) として得た。

【0 2 3 0】

【表 2 4】

MS (ISN): 486.2 (M-H⁺, 100), 546.1 (M+OAc⁻, 35). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.44-7.58 (m, 11H), 7.34-7.37 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.89 (q, 2H), 2.58 (t, 2H).

【0 2 3 1】

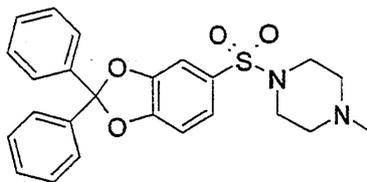
実施例 2 5

1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホンイル) - 4 - メチル - ピペラジンの調製

【0 2 3 2】

【化 4 5】

30



40

【0 2 3 3】

アミンとして N - メチルピペラジン (25 . 0 mg、0 . 25 mmol) を使用し、標記化合物を白色の固体 (11 mg、10%) として得た。

【0 2 3 4】

【表 2 5】

MS (ISP): 437.4 ($M+H^+$, 100). NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm: 7.53-7.57 (m, 4H), 7.45-7.49 (m, 6H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 2.87 (m, 4H), 2.33 (m, 4H), 2.11 (s, 3H).

【 0 2 3 5】

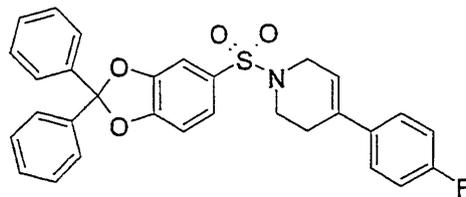
実施例 2 6

1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジンの調製

10

【 0 2 3 6】

【化 4 6】



【 0 2 3 7】

20

4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリジン塩酸塩 (2 . 56 g、1.2 mmol) を、塩化メチレン (150 ml) に懸濁した。エチルジイソプロピルアミン (4 . 2 ml、2.5 mmol) を加え、溶液を室温で 10 分間攪拌した。2, 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - 塩化スルホニル (3 . 72 g、1.0 mmol) を加え、反応を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲル (100 g、溶離剤：ジクロロメタン) のカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物を n - ヘキサンで攪拌し、濾過し、乾燥させて、スルホンアミドを白色の結晶 (3 . 86 g、75%) として得た。

【 0 2 3 8】

【表 2 6】

30

MS (ISP): 514.3 ($M+H^+$, 100). NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm: 7.50-7.54 (m, 4H), 7.44-7.48 (m, 7H), 7.36-7.40 (m, 3H), 7.26 (d, 1H), 7.09 (t, 2H), 6.03 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.23 (t, 2H), 2.50 (s, 2H, under DMSO peak).

【 0 2 3 9】

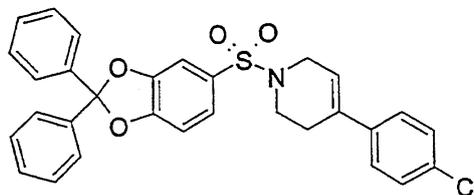
実施例 2 7

4 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジンの調製

【 0 2 4 0】

40

【化 4 7】



【 0 2 4 1】

4 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリジン塩酸塩 (19 .

50

37 mg、0.10 mmol) を、塩化メチレン (2 ml) 中に懸濁した。エチルジイソプロピルアミン (0.035 ml、0.20 mmol) を加え、溶液を室温で10分間振とうした。2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-塩化スルホニル (37.28 mg、0.10 mmol) を加え、反応を室温で12時間振とうした。HCl水溶液 (0.1N、1.0 ml) を加え、混合物を30分間振とうし、水層を除去し、有機相を濃縮し、分取逆相HPLC (充填物YMC、ODS-AQ; 20% 95% CH₃CN/H₂O) により精製し、スルホンアミド (2.6 mg、5%) を得た。

【0242】

【表27】

MS (ISP): 530.2 (M+H⁺, 100). NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.31-7.56 (m, 16H), 7.26 (d, 1H), 6.10 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.50 (m, 2H, under DMSO peak).

10

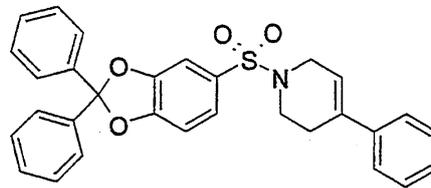
【0243】

実施例28

1-(2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-スルホニル)-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジンの調製

【0244】

【化48】



20

【0245】

4-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン塩酸塩 (15.92 mg、0.10 mmol) を、塩化メチレン (2 ml) に懸濁した。エチルジイソプロピルアミン (0.035 ml、0.20 mmol) を加え、溶液を10分間室温で振とうした。2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-塩化スルホニル (37.28 mg、0.10 mmol) を加え、反応を室温で12時間振とうした。HCl水溶液 (0.1N、1.0 ml) を加え、混合物を30分間振とうし、水層を除去し、有機相を濃縮し、分取逆相HPLC (充填物YMC、ODS-AQ; 20% 95% CH₃CN/H₂O) にて精製し、スルホンアミド (23.6 mg、48%) を得た。

30

【0246】

【表28】

MS (ISP): 596.2 (M+H⁺, 100). NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.22-7.55 (m, 17H), 6.06 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.50 (m, 2H, under DMSO peak).

40

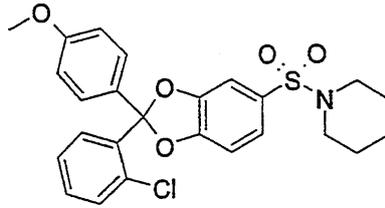
【0247】

実施例29

ラセミ体1-(2-(2-クロロ-フェニル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-スルホニル)-ピペリジンの調製

【0248】

【化49】



【0249】

方法C

10

4 - (ピペリジン - 1 - スルホニル) - ベンゼン - 1, 2 - ジオール (60 mg、0.2 mmol) 及び (4 - メトキシフェニル) - (2 - クロロフェニル) - ジクロロメタン (51 mg、0.2 mmol) を、トルエン (2 ml) 中で一晩還流した。反応を室温に冷却した後、溶媒を蒸発させた。残渣を塩化メチレンに溶解し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶離剤: 塩化メチレン) により精製して、生成物を無色の固体 (42 mg、39%) として得た。

【0250】

【表29】

MS (ISP): 486.3 ($M+H^+$, 100). NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 7.80-7.90 (m, 1H), 7.30-7.43 (m, 8H), 6.97 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.98 (m, 4H), 1.60-1.70 (m, 4H), 1.40-1.50 (m, 2H).

20

【0251】

下記の実施例は、方法Cに従って調製された。

【0252】

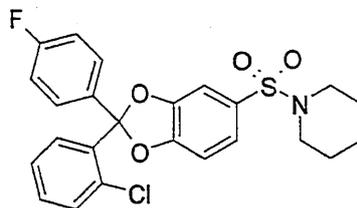
実施例30

ラセミ体 1 - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピペリジンの調製

【0253】

【化50】

30



【0254】

出発材料として 4 - フルオロフェニル - 2 - クロロフェニル - ジクロロメタン (57 mg、0.2 mmol) を使用し、標記化合物を無色の泡状物 (68 mg、71%) として得た。カラムクロマトグラフィーを、シリカゲル (25 g、溶離剤: 塩化メチレン) 上で実施した。

40

【0255】

【表 3 0】

MS (ISP): 474.2 ($M+H^+$, 100). NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 7.84 (m, 1H), 7.32-7.47 (m, 6H), 7.27 (d, 1H), 7.08 (t, 2H), 6.99 (d, 1H), 2.95-3.01 (m, 4H), 1.60-1.68 (m, 4H), 1.42-1.47 (m, 2H).

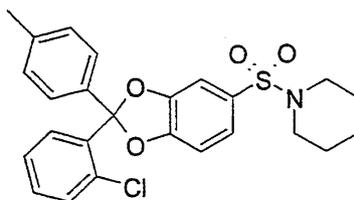
【 0 2 5 6 】

実施例 3 1

ラセミ体 1 - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - p - トリル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピペリジンの調製 10

【 0 2 5 7 】

【化 5 1】



20

【 0 2 5 8 】

出発材料として 4 - メチルフェニル - 2 - クロロフェニル - ジクロロメタン (5 7 mg、0 . 2 mmol) を使用し、標記化合物を明黄色の泡状物 (4 6 mg、4 4 %) として得た。カラムクロマトグラフィーを、シリカゲル (2 5 g、溶離剤：塩化メチレン) 上で実施した。

【 0 2 5 9 】

【表 3 1】

MS (ISP): 470.2 ($M+H^+$, 100). NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 7.83 (m, 1H), 7.31-7.42 (m, 7H), 7.20 (d, 2H), 6.97 (d, 1H), 2.96-3.02 (m, 4H), 1.60-1.68 (m, 4H), 1.42-1.46 (m, 2H). 30

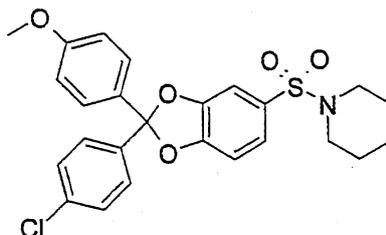
【 0 2 6 0 】

実施例 3 2

ラセミ体 1 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピペリジンの調製

【 0 2 6 1 】

【化 5 2】



40

【 0 2 6 2 】

出発材料として 4 - メトキシフェニル - 4 - クロロフェニル - ジクロロメタン (6 0 mg、0 . 2 mmol) を使用し、標記化合物を明赤色の固体 (3 5 mg、3 6 %) として得た。カラムクロマトグラフィーを、シリカゲル (2 5 g、溶離剤：塩化メチレン) 上で実施した。

50

【 0 2 6 3 】

【 表 3 2 】

MS (EI): 485.2 (M^+ , 65), 374.2 ($[M-PhCl]^+$, 100). NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 7.49 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.90 (d, 2H), 2.95-2.99 (m, 4H), 1.60-1.68 (m, 4H), 1.40-1.44 (m, 2H).

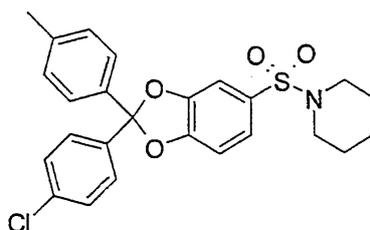
【 0 2 6 4 】

実施例 3 3

ラセミ体 1 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - p - トリル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピペリジンの調製 10

【 0 2 6 5 】

【 化 5 3 】



20

【 0 2 6 6 】

出発材料として 4 - メチルフェニル - 4 - クロロフェニル - ジクロロメタン (8 5 mg、0 . 3 mmol) を使用し、標記化合物を無色の泡状物 (1 3 8 mg、9 7 %) として得た。カラムクロマトグラフィーを、シリカゲル (2 5 g、溶離剤 : 4 / 1 ヘキサン / 酢酸エチル) 上で実施した。

【 0 2 6 7 】

【 表 3 3 】

MS (ISP): 470.2 (M^+ , 100). NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 7.49 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.94 (d, 2H), 2.95-2.99 (m, 4H), 1.60-1.68 (m, 4H), 1.39-1.46 (m, 2H). 30

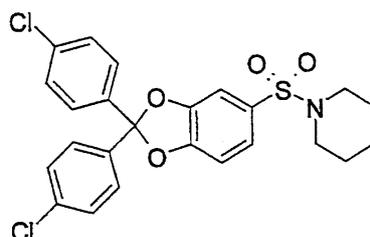
【 0 2 6 8 】

実施例 3 4

1 - [2 , 2 - ビス - (4 - クロロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピペリジンの調製

【 0 2 6 9 】

【 化 5 4 】



40

【 0 2 7 0 】

出発材料としてビス - (4 - クロロフェニル) - ジクロロメタン (6 1 mg、0 . 2 mmol) を使用し、標記化合物を無色の固体 (7 7 mg、7 8 %) として得た。カラムクロマトグ 50

ラフィーを、シリカゲル（25 g、溶離剤：塩化メチレン）上で実施した。

【0271】

【表34】

MS (EI): 489.1 (M^+ , 30), 378.1 ($[M-PhCl]^+$, 30), 231.1 (70), 84.3 (100). NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 7.47 (d, 4H), 7.37 (d, 4H), 7.33 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 2.95-3.00 (m, 4H), 1.60-1.68 (m, 4H), 1.40-1.46 (m, 2H).

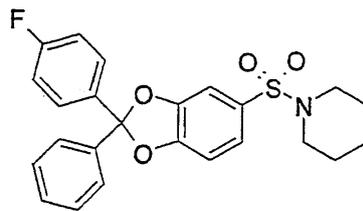
【0272】

実施例35

ラセミ体1 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - フェニル - ベンゾ [1, 3] - ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピペリジンの調製

【0273】

【化55】



10

20

【0274】

出発材料として4 - フルオロフェニル - フェニル - ジクロロメタン（51 mg、0.2 mmol）を使用し、粗生成物をジエチルエーテル中で攪拌し、濾過し、乾燥させた後、標記化合物を白色の結晶質固体（66 mg、75%）として得た。融点：125 ~ 126。

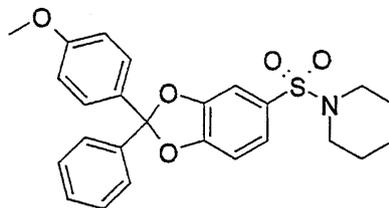
【0275】

実施例36

ラセミ体1 - [2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 - フェニル - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピペリジンの調製

【0276】

【化56】



30

40

【0277】

出発材料として4 - メトキシフェニル - フェニル - ジクロロメタン（53 mg、0.2 mmol）を使用し、標記化合物を白色の固体（56 mg、62%）として得た。カラムクロマトグラフィーを、シリカゲル（25 g、4/1 ヘキサン / 酢酸エチル）上で実施した。

【0278】

【表 3 5】

MS (ISP): 452.4 (M^+ , 100). NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 7.41-7.54 (m, 7H), 7.33 (s, 1H), 7.31 (d, 4H), 7.23 (d, 1H), 7.00 (d, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.87 (m, 4H), 1.53 (m, 4H), 1.35 (m, 2H).

【 0 2 7 9 】

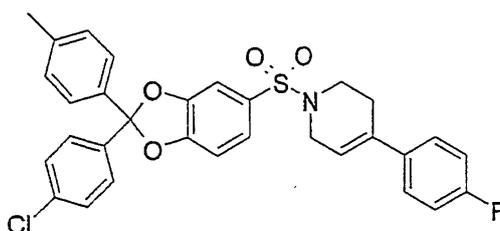
実施例 3 7

ラセミ体 1 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - p - トリル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジンの調製

10

【 0 2 8 0 】

【化 5 7】



20

【 0 2 8 1 】

出発材料として 4 - クロロフェニル - 4 - メチルフェニル - ジクロロメタン (5 7 mg、0 . 2 mmol) 及び 4 - [4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - スルホニル] - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール (6 9 mg、0 . 2 mmol) を使用し、残渣をヘキサン / 酢酸エチル (4 / 1) に取り、1 0 分間攪拌し、固体を濾過し、乾燥させて、標記化合物をオフホワイトの結晶質固体 (9 0 mg、8 0 %) として得た。

【 0 2 8 2 】

【表 3 6】

30

MS (EI): 561.2 (M^+ , 10), 176.2 (100), 149.2 (50). NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 7.47 (d, 2H), 7.18-7.40 (m, 9H), 6.99 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 5.89 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.32 (t, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.36 (s, 3H).

【 0 2 8 3 】

4 - [4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - スルホニル] - ベンゼン - 1 , 2 - ジオールの調製

1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン (3 . 2 g、6 . 2 mmol) を、塩化メチレン (1 0 0 ml) に溶解した。トリフルオロ酢酸 (5 0 ml) を滴加し、反応を室温にて 5 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲル (1 0 0 g、溶離剤として塩化メチレン、次に酢酸エチル) のカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物をエーテル / ヘキサンから結晶化させ、白色の固体 (2 . 1 g、9 6 %) を得た。

40

【 0 2 8 4 】

【表 3 7】

MS (ISN): 348.2 ($M-H^+$, 100). NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm: 10.0 (br s, 1H, OH), 9.80 (br s, 1H, OH), 7.44 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.08-7.19 (m, 4H), 6.92 (d, 1H), 6.07 (brs, 1H), 3.59 (br s, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.51 (m, 2H, under DMSO peak).

【 0 2 8 5 】

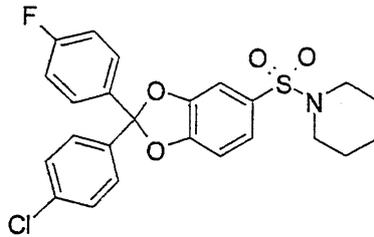
実施例 3 8

ラセミ体 1 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピペリジンの調製

10

【 0 2 8 6 】

【化 5 8】



20

【 0 2 8 7 】

出発材料として 4 - クロロフェニル - 4 - フルオロフェニル - ジクロロメタン (5 7 mg、0 . 2 mmol) を使用し、標記化合物を無色の泡状物 (7 7 mg、8 1 %) として得た。カラムクロマトグラフィーを、シリカゲル (2 5 g、溶離剤 : 4 / 1 ヘキサン / 酢酸エチル) 上で実施した。

【 0 2 8 8 】

【表 3 8】

MS (EI): 473.2 (M^+ , 30), 215.2 (40), 84.3 (100). NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 7.46-7.53 (m, 4H), 7.32-7.39 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.09 (t, 2H), 6.96 (d, 1H), 2.96-3.00 (m, 4H), 1.60-1.68 (m, 4H), 1.40-1.46 (m, 2H).

30

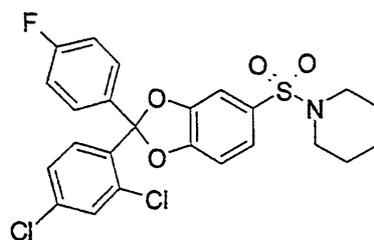
【 0 2 8 9 】

実施例 3 9

ラセミ体 1 - [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピペリジンの調製

【 0 2 9 0 】

【化 5 9】



40

【 0 2 9 1 】

出発材料として 2 , 4 - ジクロロフェニル - 4 - フルオロフェニル - ジクロロメタン (6 5 mg、0 . 2 mmol) を使用し、標記化合物を無色の泡状物 (8 1 mg、8 0 %) として得た。カラムクロマトグラフィーを、シリカゲル (2 5 g、溶離剤 : 4 / 1 ヘキサン / 酢

50

酸エチル) 上で実施した。

【 0 2 9 2 】

【 表 3 9 】

MS (ISP): 508.2 ($M+H^+$, 100). NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 7.78 (d, 1H), 7.32-7.47 (m, 3H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.08 (t, 2H), 6.99 (d, 1H), 2.97-3.00 (m, 4H), 1.61-1.68 (m, 4H), 1.40-1.47 (m, 2H).

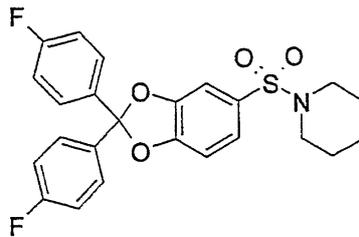
【 0 2 9 3 】

実施例 4 0

1 - [2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピペリジンの調製

【 0 2 9 4 】

【 化 6 0 】



10

20

【 0 2 9 5 】

出発材料としてビス - (4 - フルオロフェニル) - ジクロロメタン (5 5 mg、 0 . 2 mmol) を使用し、標記化合物を無色の泡状物 (7 5 mg、 8 2 %) として得た。カラムクロマトグラフィーを、シリカゲル (2 5 g、溶離剤 : 4 / 1 ヘキサン / 酢酸エチル) 上で実施した。融点 : 1 4 8 ~ 1 4 9 。

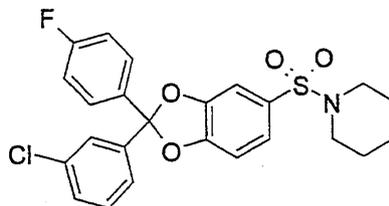
【 0 2 9 6 】

実施例 4 1

ラセミ体 1 - [2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピペリジンの調製

【 0 2 9 7 】

【 化 6 1 】



30

40

【 0 2 9 8 】

出発材料として 3 - クロロフェニル - 4 - フルオロフェニル - ジクロロメタン (5 8 mg、 0 . 2 mmol) を使用し、標記化合物を無色の粘性油状物 (8 2 mg、 8 6 %) として得た。カラムクロマトグラフィーを、シリカゲル (2 5 g、溶離剤 : 4 / 1 ヘキサン / 酢酸エチル) 上で実施した。

【 0 2 9 9 】

【表 4 0】

MS (ISP): 474.2 ($M+H^+$, 100). NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 7.49-7.55 (m, 3H), 7.33-7.44 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 7.09 (t, 2H), 6.97 (d, 1H), 2.96-3.00 (m, 4H), 1.60-1.68 (m, 4H), 1.40-1.46 (m, 2H).

【 0 3 0 0】

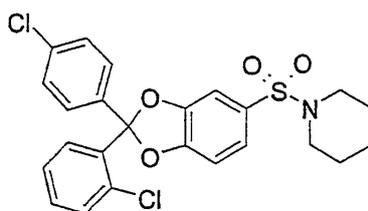
実施例 4 2

ラセミ体 1 - { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 - クロロ - フェニル) - ベンゾ
[1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - ピペリジンの調製

10

【 0 3 0 1】

【化 6 2】



【 0 3 0 2】

出発材料として 2 - クロロフェニル - 4 - クロロフェニル - ジクロロメタン (6 1 mg、
0 . 2 mmol) を使用し、標記化合物を無色の固体 (4 0 mg、4 1 %) として得た。カラム
クロマトグラフィーを、シリカゲル (2 5 g、溶離剤 : ジクロロメタン) 上で実施した。

20

【 0 3 0 3】

【表 4 1】

MS (EI): 489.1 (M^+ , 30), 378.1 (35), 231.1 (60), 84.2 (100). NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm:
7.42-7.86 (m, 1H), 7.33-7.44 (m, 8H), 7.27 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 2.96-3.00 (m, 4H), 1.60-
1.68 (m, 4H), 1.42-1.47 (m, 2H).

30

【 0 3 0 4】

方法 D

上記記載の実施例の調製に必要なビスアリアル - ジクロロメタン誘導体を、文献の手順
(R K. Ramchandani, R D. Wakharkar, A. Sudalai, tetrahedron Lett. 37 (23) (1996)
4063-4064) に従う下記方法 D により調製した。

【 0 3 0 5】

(4 - メトキシフェニル) (2 - クロロフェニル) - ジクロロメタンの調製 :

三塩化アルミニウム (4 0 0 mg、3 mmol) を、1 , 2 - ジクロロエタン (1 . 4 ml) に
懸濁した。アルゴン下、0 ° にて、2 - クロロベンゾトリフルオリド (1 8 0 mg、1 mmol)
) を加えた。濃赤色の溶液を得、それにアニソール (1 0 8 mg、1 mmol) を加えた。反応
を 0 ° で 3 時間攪拌した。それを氷に注ぎ、5 分間攪拌し、塩化メチレンで 2 回抽出した
。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を蒸
発させると、生成物が濃赤色の粘性油状物 (4 1 6 mg、1 3 8 %) として残り、それを更
に精製しないで次の工程に使用した。

40

【 0 3 0 6】

既知のビスアリアル - ジクロロメタンはこの方法で調製した :

4 - メチルフェニル - 4 - クロロフェニル - ジクロロメタン
ビス - (4 - クロロフェニル) - ジクロロメタン
2 - クロロフェニル - 4 - クロロフェニル - ジクロロメタン

50

(4 - メトキシフェニル) (2 - クロロフェニル) - ジクロロメタン

【0307】

下記ビスアリール - ジクロロメタン誘導体は、文献においては未知であり、市販の出発材料から方法Dに従って調製した。化合物は、そのうちのいくつかがカラムクロマトグラフィで不安定なので精製しなかったが、しかし精製せずに粗生成物として次の工程で使用した：

【0308】

4 - フルオロフェニル - 2 - クロロフェニル - ジクロロメタンの調製：

2 - クロロベンゾトリフルオリド (180 mg、1 mmol)、 $AlCl_3$ (400 mg、3 mmol) 及びフルオロベンゼン (96 mg、1 mmol) から、明黄色の油状物 (380 mg、131 %粗)。

【0309】

4 - メチルフェニル - 2 - クロロフェニル - ジクロロメタンの調製：

2 - クロロベンゾトリフルオリド (180 mg、1 mmol)、 $AlCl_3$ (400 mg、3 mmol) 及びトルエン (92 mg、1 mmol) から、明黄色の油状物 (345 mg、120 %粗)。

【0310】

4 - メトキシフェニル - 4 - クロロフェニル - ジクロロメタンの調製：

4 - クロロベンゾトリフルオリド (180 mg、1 mmol)、 $AlCl_3$ (400 mg、3 mmol) 及びアニソール (108 mg、1 mmol) から、ベンゾフェノンを含む (約30%) 赤色の固体 (345 mg、120 %粗)。

【0311】

4 - クロロフェニル - 4 - フルオロフェニル - ジクロロメタンの調製：

4 - クロロベンゾトリフルオリド (180 mg、1 mmol)、 $AlCl_3$ (400 mg、3 mmol) 及びフルオロベンゼン (96 mg、1 mmol) から、明黄色の油状物 (382 mg、131 %粗)。

【0312】

2, 4 - ジクロロフェニル - 4 - フルオロフェニル - ジクロロメタンの調製：

2, 4 - ジクロロベンゾトリフルオリド (215 mg、1 mmol)、 $AlCl_3$ (400 mg、3 mmol) 及びフルオロベンゼン (96 mg、1 mmol) から、明黄色の油状物 (382 mg、118 %粗)。

【0313】

3 - クロロフェニル - 4 - フルオロフェニル - ジクロロメタンの調製：

3 - クロロベンゾトリフルオリド (180 mg、1 mmol)、 $AlCl_3$ (400 mg、3 mmol) 及びフルオロベンゼン (96 mg、1 mmol) から、明黄色の油状物 (384 mg、132 %粗)。

【0314】

4 - フルオロフェニル - フェニル - ジクロロメタンの調製：

ベンゾトリフルオリド (146 mg、1 mmol)、 $AlCl_3$ (400 mg、3 mmol) 及びフルオロベンゼン (96 mg、1 mmol) から、明黄色の油状物 (335 mg、131 %粗)。

【0315】

下記ビスアリール - ジクロロメタンは文献で既知であるが、その合成は記載されていない。これらの化合物を、方法Dを用いて調製した：

【0316】

ビス - (4 - フルオロフェニル) - ジクロロメタン (EP 96008) の調製：

4 - フルオロベンゾトリフルオリド (164 mg、1 mmol)、 $AlCl_3$ (400 mg、3 mmol) 及びフルオロベンゼン (96 mg、1 mmol) から、明黄色の油状物 (377 mg、138 %粗)。

【0317】

4 - メトキシフェニル - フェニル - ジクロロメタン (R. Laatikainen, V. Kral, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 (8) (1985) 1091-1100; US 3824310) の調製：

10

20

30

40

50

ベンゾトリフルオリド (146 mg、1 mmol)、 $AlCl_3$ (400 mg、3 mmol) 及びアニソール (108 mg、1 mmol) から、暗赤色の粘性油状物 (352 mg、132% 粗)。

【0318】

4 - (ピペリジン - 1 - スルホニル) - ベンゼン - 1, 2 - ジオールの調製:

1 - (2, 2 - ジフェニル - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - ピペリジン (1.92 g、4.5 mmol) を、塩化メチレン (69 ml) に溶解した。室温にて、トリフルオロ酢酸 (20.7 ml) 及び水 (8 滴) を加えた。反応を室温で 24 時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を n - ペンタンに 3 回取り、トリフルオロ酢酸を除去するため再び蒸発させた。残渣を、シリカゲル (100 g、溶離剤: 塩化メチレン、次に 1 / 19 メタノール / 塩化メチレン) のカラムクロマトグラフィーに付して精製した。生成物がジエチルエーテル / n - ヘプタンから沈澱した。溶媒を蒸発させ、残渣を n - ペンタンで撹拌した。固体を濾過し、乾燥させて、生成物を白色の結晶質固体 (1.13 g、97%) として得た。

【0319】

【表 4 2】

MS (ISN): 256.0 ($M-H^+$, 100). NMR (300 MHz, DMSO- D_6) ppm: 9.98(s, 1H, OH), 9.69 (s, 1H, OH), 7.05 (dd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 2.78-2.83 (m, 4H), 1.50-1.68 (m, 4H), 1.30-1.40 (m, 2H).

【0320】

方法 E

2, 2 - ジフェニル - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸ベンゾトリアゾール - 1 - イルエステル (87 mg、0.2 mmol)、適切なアミン (22 mg、0.25 mmol) 及びエチルジイソプロピルアミン (32 mg、0.25 mmol) を、アセトニトリル (2 ml) に溶解し、室温で 3 時間撹拌した。水 (20 ml) を加え、反応を室温で 1 時間撹拌した。沈殿物を濾取し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させて、生成物を、白色の結晶質固体として得た。

【0321】

活性化エステル、2, 2 - ジフェニル - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸ベンゾトリアゾール - 1 - イルエステルの調製は、文献 (EP544166) に記載されている。

【0322】

下記の実施例は、方法 E に従って調製された:

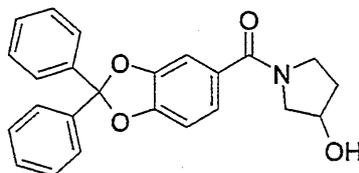
【0323】

実施例 4 3

ラセミ体 (2, 2 - ジフェニル - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) - (3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - メタノンの調製

【0324】

【化 6 3】



【0325】

2, 2 - ジフェニル - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸ベンゾトリアゾール - 1 - イルエステル (87 mg、0.2 mmol) 及び 3 - ピロリジノール (22 mg、0.25 mmol) から、標記化合物を白色の結晶質固体 (73 mg、94%) として得た。融点:

10

20

30

40

50

106 ~ 107。

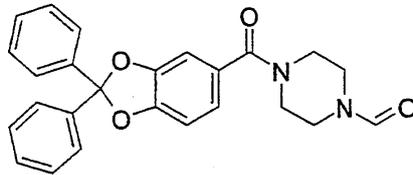
【0326】

実施例44

4 - (2, 2 - ジフェニル - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - カルボニル) - ピペラジン - 1 - カルバルデヒドの調製

【0327】

【化64】



10

【0328】

2, 2 - ジフェニル - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸ベンゾトリアゾール - 1 - イルエステル (87 mg、0.2 mmol) 及びホルミル - ピペラジン (32 mg、90% 純粋、0.25 mmol) から、標記化合物を白色の結晶質固体 (73 mg、88%) として得た。融点 176 ~ 177。

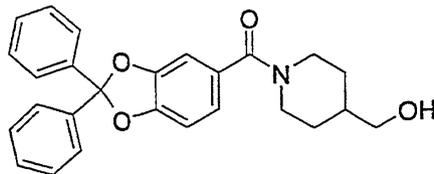
【0329】

実施例45

(2, 2 - ジフェニル - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) - (4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - メタノンの調製

【0330】

【化65】



20

30

【0331】

2, 2 - ジフェニル - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸ベンゾトリアゾール - 1 - イルエステル (87 mg、0.2 mmol) 及び 4 - (ヒドロキシメチル) - ピペリジン (29 mg、0.25 mmol) から、標記化合物を白色の結晶質固体 (76 mg、91%) として得た。融点 197 ~ 198。

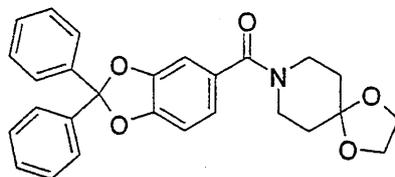
【0332】

実施例46

(1, 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4.5] デカ - 8 - イル) - (2, 2 - ジフェニル - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) - メタノンの調製

【0333】

【化66】



40

【0334】

2, 2 - ジフェニル - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸ベンゾトリアゾール

50

ール - 1 - イルエステル (87 mg、 0.2 mmol) 及び 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ (4, 5) デカン (36 mg、 0.25 mmol) から、標記化合物を白色の結晶質固体 (74 mg、 83%) として得た。融点 150 ~ 151 。

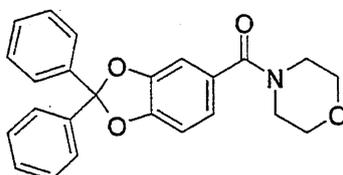
【 0335 】

実施例 47

(2, 2 - ジフェニル - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

【 0336 】

【 化 67 】



10

【 0337 】

2, 2 - ジフェニル - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸ベンゾトリアゾール - 1 - イルエステル (87 mg、 0.2 mmol) 及びモルホリン (22 mg、 0.25 mmol) から、標記化合物を白色の結晶質固体 (64 mg、 82%) として得た。融点 149 ~ 150 。

20

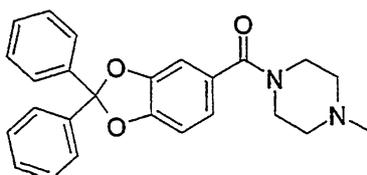
【 0338 】

実施例 48

(2, 2 - ジフェニル - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノンの調製

【 0339 】

【 化 68 】



30

【 0340 】

2, 2 - ジフェニル - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸ベンゾトリアゾール - 1 - イルエステル (87 mg、 0.2 mmol) 及び 1 - メチルピペラジン (25 mg、 0.25 mmol) から、標記化合物を白色の結晶質固体 (72 mg、 90%) として得た。融点 : 115 ~ 116 。

【 0341 】

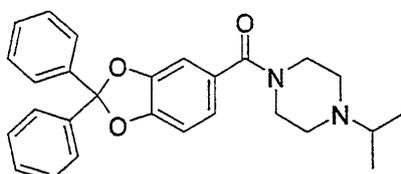
実施例 49

(2, 2 - ジフェニル - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノンの調製

40

【 0342 】

【 化 69 】



【 0343 】

50

2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボン酸ベンゾトリアゾール-1-イルエステル(87mg、0.2mmol)及び1-(2-プロピル)-ピペラジン(32mg、0.25mmol)から、標記化合物を無色の泡状物(84mg、98%)として得た。処理：水(20ml)を加えた後、反応を室温で1時間攪拌した。塩化メチレンを加え、混合物を10分間攪拌した。有機層を分離し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を蒸発させ、高真空下で乾燥させた後、生成物を得た。

【0344】

【表43】

MS (ISP): 429.6 ($M+H^+$, 100). NMR (300 MHz, DMSO- D_6) ppm: 7.51-7.56 (m, 4H), 7.43-7.47 (m, 6H), 7.08 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 3.3-3.6 (br m, 4H), 2.65 (sept, 1H), 2.38-2.42 (br m, 4H), 0.95 (d, 6H).

10

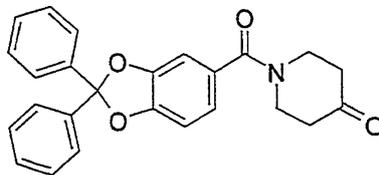
【0345】

実施例50

1-(2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボニル)-ピペリジン-4-オンの調製

【0346】

【化70】



20

【0347】

2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボン酸ベンゾトリアゾール-1-イルエステル(87mg、0.2mmol)、4-ピペリドン-水和物塩酸塩(39mg、0.25mmol)及びエチルジイソプロピルアミン(58mg、0.45mmol)から、標記化合物を明黄色の泡状物(75mg、94%)として得た。処理：水(20ml)を加えた後、反応を室温で1時間攪拌した。塩化メチレンを加え、混合物を10分間攪拌した。有機層を分離し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を蒸発させ、高真空下で乾燥させた後、生成物を得た。

30

【0348】

【表44】

MS (ISP): 400.5 ($M+H^+$, 100), 417.3 ($M+NH_4^+$, 40), 799.3 ($2M+H^+$, 20). NMR (300 MHz, DMSO- D_6) ppm: 7.47-7.57 (m, 4H), 7.44-7.47 (m, 6H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 3.62-3.82 (br m, 4H), 2.39-2.44 (br m, 4H).

40

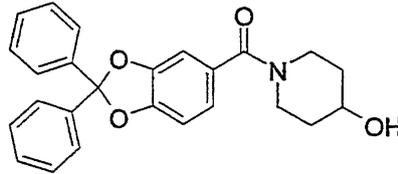
【0349】

実施例51

(2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-メタノンの調製

【0350】

【化 7 1】



【 0 3 5 1】

2, 2 - ジフェニル - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - カルボン酸ベンゾトリアゾール - 1 - イルエステル (87 mg、0.2 mmol)、4 - ヒドロキシピペリジン塩酸塩 (34 mg、0.25 mmol) 及びエチル - ジイソプロピルアミン (58 mg、0.45 mmol) から、標記化合物を無色の泡状物 (73 mg、91%) として得た。処理：水 (20 ml) を加えた後、反応を室温で 1 時間撹拌した。塩化メチレンを加え、混合物を 10 分間撹拌した。有機層を分離し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を蒸発させ、高真空下で乾燥させた後、生成物を得た。

10

【 0 3 5 2】

【表 4 5】

MS (ISP): 402.5 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-D₆) ppm: 7.51-7.56 (m, 4H), 7.43-7.49 (m, 6H), 7.07 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.76 (d, 1H, OH), 3.70 (m, 1H), 3.11-3.18 (m, 2H), 2.51 (m, 2H under the DMSO peak), 1.63-1.79 (m, 2H), 1.25 - 1.39 (m, 2H).

20

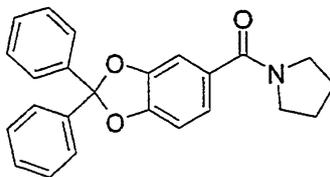
【 0 3 5 3】

実施例 5 2

(2, 2 - ジフェニル - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル - メタノンの調製

【 0 3 5 4】

【化 7 2】



30

【 0 3 5 5】

2, 2 - ジフェニル - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - カルボン酸ベンゾトリアゾール - 1 - イルエステル (87 mg, 0.2 mmol)、ピロリジン (18 mg、0.25 mmol) 及びエチル - ジイソプロピルアミン (32 mg、0.25 mmol) から、標記化合物を明黄色の泡状物 (75 mg、91%) として得た。処理：水 (20 ml) を加えた後、反応を室温で 1 時間撹拌した。塩化メチレンを加え、混合物を 10 分間撹拌した。有機層を分離し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を蒸発させ、高真空下で乾燥させた後、生成物を得た。

40

【 0 3 5 6】

【表 4 6】

MS (ISP): 372.3 (M+H⁺, 100), 743.3 (2M+H⁺, 80). NMR (300 MHz, DMSO-D₆) ppm: 7.48-7.56 (m, 4H), 7.43-7.48 (m, 6H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 3.35-3.42 (m, 4H), 1.77-1.84 (m, 4H).

50

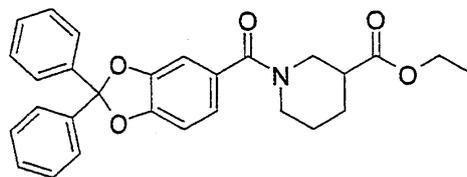
【 0 3 5 7 】

実施例 5 3

ラセミ体 1 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボニル)
- ピペリジン - 3 - カルボン酸エチルエステルの調製

【 0 3 5 8 】

【 化 7 3 】



10

【 0 3 5 9 】

方法 F

2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸ベンゾトリアゾール - 1 - イルエステル (8 7 mg、 0 . 2 mmol)、 (r a c) - ニペコチン酸エチル (3 6 mg、 0 . 2 5 mmol) 及びエチル - ジイソプロピルアミン (3 2 mg、 0 . 2 5 mmol) を、アセトニトリル (1 ml) に溶解し、室温で一晩撹拌した。反応混合物を分取 H P L C (勾配としてアセトニトリル / 水 0 . 1 % ギ酸) で精製し、生成物を白色の固体 (2 4 . 8

20

mg、 2 7 %) として得た。

【 0 3 6 0 】

【 表 4 7 】

MS (ISP): 458.4 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.52-7.56 (m, 4H), 7.43-7.46 (m, 6H), 7.08 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.50 (m, 2H, under DMSO peak), 1.92 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.12 (m, 3H).

【 0 3 6 1 】

下記の実施例は、上記記載の方法 F に従って調製した。

30

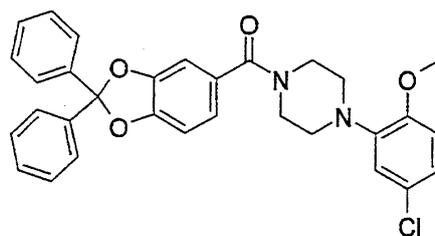
【 0 3 6 2 】

実施例 5 4

〔 4 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル 〕 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - メタノンの調製

【 0 3 6 3 】

【 化 7 4 】



40

【 0 3 6 4 】

2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸ベンゾトリアゾール - 1 - イルエステル (8 7 mg、 0 . 2 mmol)、 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - フェニル) ピペラジン塩酸塩 (6 6 mg、 0 . 2 5 mmol) 及びエチル - ジイソプロピルアミン (6 4 mg、 0 . 5 0 mmol) から、標記化合物を白色の固体 (4 2 . 7 mg、 4 1 %) として得た。

50

【 0 3 6 5 】

【 表 4 8 】

MS (ISP): 527.1 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.44-7.60 (m, 10H),
6.87-7.01 (m, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.06 (br m, 4H), 2.97 (br m, 4H).

【 0 3 6 6 】

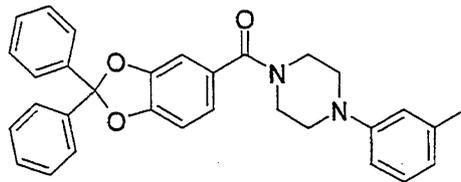
実施例 5 5

(2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - (4 - m - トリル
- ピペラジン - 1 - イル) - メタノンの調製

10

【 0 3 6 7 】

【 化 7 5 】



【 0 3 6 8 】

2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸ベンゾトリアゾ
ール - 1 - イルエステル (8 7 mg、 0 . 2 mmol)、 1 - (3 - トリル) ピペラジン二塩酸塩
(6 2 mg、 0 . 2 5 mmol) 及びエチル - ジイソプロピルアミン (9 6 mg、 0 . 7 5 mmol)
から、標記化合物を明黄色の固体 (1 4 . 0 mg、 1 5 %) として得た。

20

【 0 3 6 9 】

【 表 4 9 】

MS (ISP): 477.3 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.53-7.57 (m, 4H), 7.44-
7.48 (m, 6H), 7.09-7.13 (m, 3H), 6.99 (d, 1H), 6.75 (m, 2H), 6.62 (d, 1H), 3.60 (br m, 4H),
3.12 (br m, 4H), 2.24 (s, 3H).

30

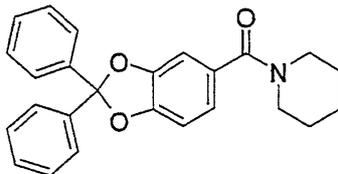
【 0 3 7 0 】

実施例 5 6

(2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 -
メタノンの調製

【 0 3 7 1 】

【 化 7 6 】



40

【 0 3 7 2 】

方法 G

2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸ベンゾトリアゾ
ール - 1 - イルエステル (2 1 7 mg、 0 . 5 mmol)、ピペリジン (4 6 mg、 0 . 5 5 mmol)
) 及びエチル - ジイソプロピルアミン (0 . 1 ml、 0 . 6 mmol) を、塩化メチレン (1 0
ml) に溶解した。溶液を室温で 4 時間攪拌し、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲル (2

50

0 g、溶離剤：酢酸エチル)のカラムクロマトグラフィーに付して精製し、生成物を白色の固体(135 mg、70%)として得た。

【0373】

【表50】

MS (ISP): 386.4 ($M+H^+$, 100), 771.3 ($2M+H^+$, 25). NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm: 7.52-7.56 (m, 4H), 7.43-7.48 (m, 6H), 7.07 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 3.40 (br m, 2H), 1.58 (br m, 2H), 1.48 (br m, 6H).

【0374】

下記の実施例は、方法Gに従って調製した：

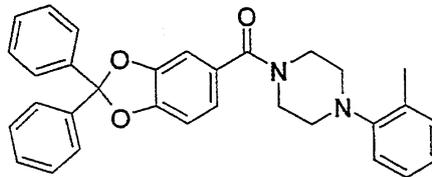
【0375】

実施例57

(2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-(4-*o*-トリル-ピペラジン-1-イル)-メタノンの調製

【0376】

【化77】



20

【0377】

2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボン酸ベンゾトリアゾール-1-イルエステル(87 mg、0.2 mmol)、1-(2-トリル)ピペラジン二塩酸塩(62 mg、0.25 mmol)及びエチル-ジイソプロピルアミン(96 mg、0.75 mmol)から、標記化合物を明黄色の固体(1.1 mg、1%)として得た。

【0378】

【表51】

MS (ISP): 477.3 ($M+H^+$, 100). NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm: 7.53-7.57 (m, 4H), 7.44-7.47 (m, 6H), 7.09-7.14 (m, 4H), 6.91-7.03 (m, 3H), 3.61 (br m, 4H), 2.82 (br m, 4H), 2.26 (s, 3H).

30

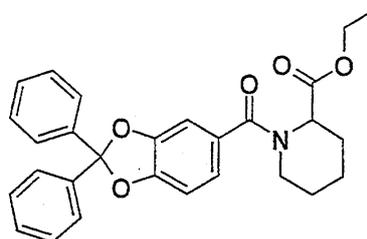
【0379】

実施例58

ラセミ体1-(2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボニル)-ピペリジン-2-カルボン酸エチルエステルの調製

【0380】

【化78】



50

【 0 3 8 1 】

2, 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸ベンゾトリアゾール - 1 - イルエステル (8 7 mg、 0 . 2 mmol)、ラセミ体ピペコリン酸エチル (3 9 mg、 0 . 2 5 mmol) 及びエチル - ジイソプロピルアミン (3 2 mg、 0 . 2 5 mmol) から、標記化合物を白色の固体 (2 2 . 6 mg、 2 4 %) として得た。

【 0 3 8 2 】

【表 5 2】

MS (ISP): 458.4 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.53-7.56 (m, 4H), 7.43-7.49 (m, 6H), 7.09 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 5.14 (br m, 1H), 4.16 (br q, 2H), 3.58 (br m, 1H), 3.12 (br m, 1H), 2.11 (br m, 1h), 1.18-1.63 (m, 9 H).

10

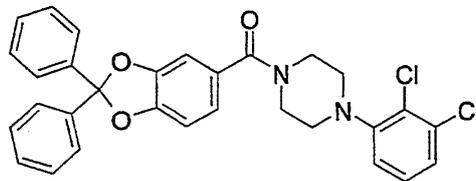
【 0 3 8 3 】

実施例 5 9

[4 - (2 , 3 - ジクロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - メタノンの調製

【 0 3 8 4 】

【化 7 9】



20

【 0 3 8 5 】

2, 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸ベンゾトリアゾール - 1 - イルエステル (8 7 mg、 0 . 2 mmol)、1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) ピペラジン塩酸塩 (6 6 . 9 mg、 0 . 2 5 mmol) 及びエチルジイソプロピルアミン (6 4 mg、 0 . 5 0 mmol) から、標記化合物を明黄色の固体 (5 8 . 3 mg、 5 5 %) として得た。

【 0 3 8 6 】

【表 5 3】

MS (ISP): 531.1 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.53-7.57 (m, 4H), 7.44-7.48 (m, 6H), 7.31-7.33 (m, 2H), 7.11-7.14 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 3.63 (br m, 4H), 2.98 (br m, 4H).

30

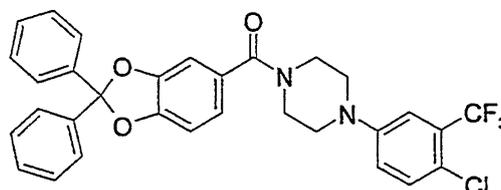
【 0 3 8 7 】

実施例 6 0

[4 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - メタノンの調製

【 0 3 8 8 】

【化 8 0】



40

【 0 3 8 9 】

50

2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボン酸ベンゾトリアゾール-1-イルエステル(87mg、0.2mmol)、1-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)ピペラジン(66.2mg、0.25mmol)及びエチル-ジイソプロピルアミン(32mg、0.25mmol)から、標記化合物を白色の固体(35.8mg、30%)として得た。

【0390】

【表54】

MS (ISP): 565.2 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.52-7.58 (m, 4H), 7.44-7.49 (m, 7H), 7.27 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.60 (br m, 4H), 3.28 (br m, 4H).

10

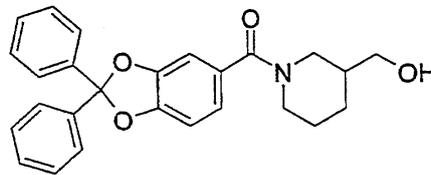
【0391】

実施例61

ラセミ体(2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-(3-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-メタノンの調製

【0392】

【化81】



20

【0393】

2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボン酸ベンゾトリアゾール-1-イルエステル(87mg、0.2mmol)、ラセミ体3-ヒドロキシメチルピペリジン(28.8mg、0.25mmol)及びエチル-ジイソプロピルアミン(32mg、0.25mmol)から、標記化合物を白色の固体(6.0mg、7%)として得た。

【0394】

【表55】

MS (ISP): 416.4 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.52-7.58 (m, 4H), 7.43-7.46 (m, 6H), 7.06 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.50 (br s, 1H, OH), 3.32 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 1.10-1.78 (m, 7H).

30

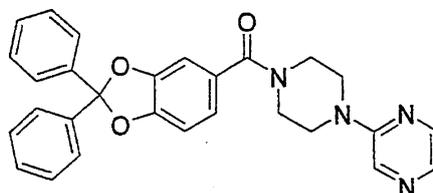
【0395】

実施例62

(2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-(2,3,5,6-テトラヒドロ-[1,2]ピピラジニル-4-イル)-メタノンの調製

【0396】

【化82】



40

【0397】

50

2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-カルボン酸ベンゾトリアゾール-1-イルエステル(87mg、0.2mmol)、1-(2-ピラジニル)ピペラジン(41.1mg、0.25mmol)及びエチル-ジイソプロピルアミン(32mg、0.25mmol)から、標記化合物を白色の固体(19.0mg、20%)として得た。

【0398】

【表56】

MS (ISP): 465.3 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm: 8.31 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.53-7.57 (m, 4H), 7.44-7.48 (m, 6H), 7.14 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.61 (br m, 8H).

10

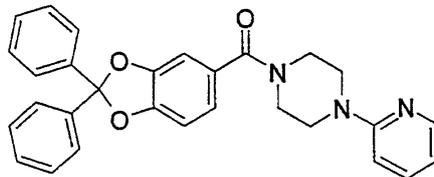
【0399】

実施例63

(2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)-メタノンの調製

【0400】

【化83】



20

【0401】

2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-カルボン酸ベンゾトリアゾール-1-イルエステル(87mg、0.2mmol)、1-(2-ピリジル)ピペラジン(40.8mg、0.25mmol)及びエチル-ジイソプロピルアミン(32mg、0.25mmol)から、標記化合物を白色の固体(53.2mg、57%)として得た。

【0402】

【表57】

MS (ISP): 464.3 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm: 8.11 (m, 1H), 7.52-7.57 (m, 4H), 7.44-7.48 (m, 7H), 7.13 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.64 (dd, 1H), 3.53 (br m, 8H).

30

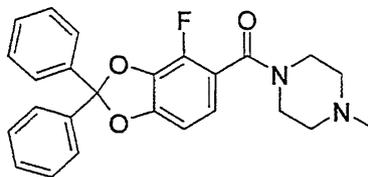
【0403】

実施例64

(4-フルオロ-2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノンの調製

【0404】

【化84】



40

【0405】

方法H

50

4 - フルオロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 (336 mg、1 mmol) を、ジクロロメタン (15 ml) に溶解した。EDCI (210 mg、1.1 mmol) 及び 1 - メチル - ピペラジン (220 mg、2.2 mmol) を加え、溶液を室温で5時間撹拌した。反応を濃縮し、残渣をシリカゲル (20 g、溶離剤：ジクロロメタン中の5%メタノール) のカラムクロマトグラフィーに付して精製し、生成物を白色の結晶 (150 mg、37%) として得た。

【0406】

【表58】

MS (ISP): 419.4 (M+H⁺, 100), 460.5 (M+MeCN+H⁺, 70), 837.4 (2M+H⁺, 50). NMR (300 MHz, DMSO-D₆) ppm: 7.52-7.58 (m, 4H), 7.46-7.50 (m, 6H), 7.01 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.18 (s, 3H).

10

【0407】

4 - フルオロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸の調製：

4 - フルオロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール (5.8 g、20 mmol) を、THF (40 ml) に溶解した。反応をアルゴン下、-78 に冷却した。TMEDA (2.9 ml、20 mmol) を加え、続いて n - ブチルリチウム (12.5 ml、ヘキサン中 1.6 N) を滴加した。反応を -78 で2時間撹拌した。二酸化炭素 (20 g) をその温度で加えた。反応を0 に温め、水 (80 ml) に注いだ。反応を酢酸エチルで2回抽出した。水層を 1N HCl 水溶液で中和し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を蒸発させ、残渣を n - ヘキサンに懸濁し、10分間撹拌し、生成物を濾取して、酸を白色の固体 (4.0 g、60%) として得た。融点：189 ~ 191 。

20

【0408】

4 - フルオロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソールの調製：

3 - フルオロオカテコール (12.81 g、100 mmol) 及びジクロロジフェニルメタン (23.71 g、100 mmol) をトルエン (250 ml) に溶解し、一晚加熱還流した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲル (200 g、溶離剤：1/1 ジクロロメタン/n - ヘキサン) のクロマトグラフィーに付して精製し、ケタールを白色の結晶質固体 (26.74 g、91%) として得た。融点：65 ~ 67 。

30

【0409】

下記の実施例は、方法Hを使用して調製した：

【0410】

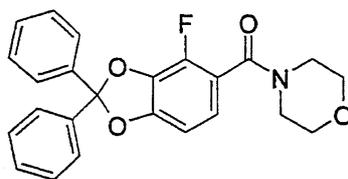
実施例65

(4 - フルオロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

【0411】

【化85】

40



【0412】

4 - フルオロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 (336 mg、1 mmol)、EDCI (210 mg、1.1 mmol) 及びモルホリン (190 mg、2.2 mmol) から、標記化合物を白色の固体 (183 mg、46%) として得た。クロマト

50

グラフィーを、シリカゲル（20 g、溶離剤：ジクロロメタン中5%メタノール）上で実施した。

【0413】

【表59】

MS (ISP): 406.4 ($M+H^+$, 100), 811.2 ($2M+H^+$, 25). NMR (300 MHz, DMSO- D_6) ppm:
7.54-7.58 (m, 4H), 7.46-7.50 (m, 6H), 7.01 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.63 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.27 (m, 2H).

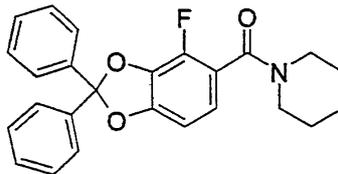
【0414】

実施例66

(4-フルオロ-2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-ピペリジン-1-イル-メタノンの調製

【0415】

【化86】



10

20

【0416】

4-フルオロ-2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-カルボン酸（336 mg、1 mmol）、EDCI（210 mg、1.1 mmol）及びピペリジン（187 mg、2.2 mmol）から、標記化合物を白色の固体（103 mg、26%）として得た。クロマトグラフィーを、シリカゲル（20 g、溶離剤：ジクロロメタン中の5%メタノール）上で実施した。

【0417】

【表60】

MS (ISP): 404.5 ($M+H^+$, 100), 807.4 ($2M+H^+$, 30). NMR (300 MHz, DMSO- D_6) ppm:
7.48-7.56 (m, 4H), 7.42-7.48 (m, 6H), 6.98 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 1.46-1.62 (m, 4H), 1.38-1.46 (m, 2H).

30

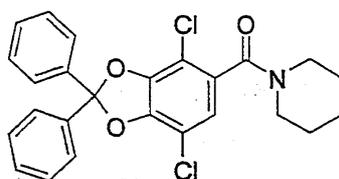
【0418】

実施例67

(4,7-ジクロロ-2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-ピペリジン-1-イル-メタノンの調製

【0419】

【化87】



40

【0420】

4,7-ジクロロ-2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-カルボン酸（154 mg、0.4 mmol）、EDCI（84 mg、0.44 mmol）及びピペリジン（7

50

5 mg、0.88 mmol) から、標記化合物を白色の固体 (27 mg、15%) として得た。クロマトグラフィーを、シリカゲル (20 g、溶離剤: 酢酸エチル) 上で実施した。

【0421】

【表61】

MS (ISP): 454.4 ($M+H^+$, 100). NMR (300 MHz, DMSO- D_6) ppm: 7.48-7.55 (m, 10H), 7.09 (s, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 1.48-1.60 (m, 4H), 1.38-1.48 (m, 2H).

【0422】

4,7-ジクロロ-2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボン酸の調製:

2,5-ジクロロ-3,4-ジヒドロキシ安息香酸 (1 g、4.48 mmol) 及びジクロロジフェニルメタン (2.12 g、9.96 mmol) をトルエン (40 ml) に溶解し、24時間加熱還流した。溶媒を冷却した後、残渣をシリカゲル (100 g、溶離剤: ジクロロメタン、続いてジクロロメタン中の5%メタノール) のカラムクロマトグラフィーに付して精製し、酸を白色の結晶 (490 mg、28%) として得た。

【0423】

【表62】

MS (ISN): 385.0 ($M-H^+$, 100). NMR (300 MHz, DMSO- D_6) ppm: 13.47 (br s, 1H, OH), 7.59 (s, 1H), 7.54 (br m, 10 H).

【0424】

2,5-ジクロロ-3,4-ジヒドロキシ安息香酸の調製は、文献 (EP416410) に記載されている。

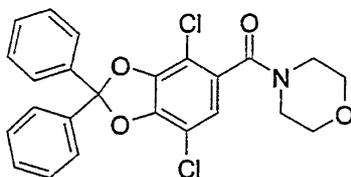
【0425】

実施例68

(4,7-ジクロロ-2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-モルホリン-4-イル-メタノンの調製

【0426】

【化88】



【0427】

4,7-ジクロロ-2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボン酸 (154 mg、0.4 mmol)、EDCI (84 mg、0.44 mmol) 及びモルホリン (77 mg、0.88 mmol) から、標記化合物を白色の固体 (88 mg、49%) として得た。クロマトグラフィーを、シリカゲル (20 g、溶離剤: 酢酸エチル) 上で実施した。

【0428】

【表63】

MS (ISP): 456.4 ($M+H^+$, 100). NMR (300 MHz, DMSO- D_6) ppm: 7.52 (m, 10H), 7.15 (s, 1H), 3.45-3.72 (m, 6H), 3.20 (m, 2H).

【0429】

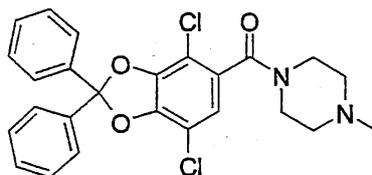
実施例69

(4,7-ジクロロ-2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)

- (4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノンの調製

【0430】

【化89】



【0431】

4,7-ジクロロ-2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボン酸(115mg、0.3mmol)、EDCI(63mg、0.33mmol)及びN-メチルピペラジン(66mg、0.66mmol)から、標記化合物を白色の固体(28mg、20%)として得た。クロマトグラフィーを、シリカゲル(20g、溶離剤：ジクロロメタン中の5%メタノール)上で実施した。

【0432】

【表64】

MS (ISP): 469.1 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-D₆) ppm: 7.52 (m, 10H), 7.10 (s, 1H), 3.44-3.68 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 4H), 2.18 (s, 3H).

10

20

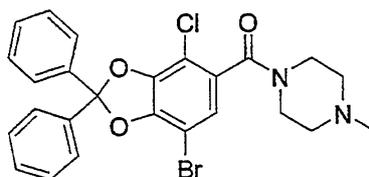
【0433】

実施例70

(7-ブromo-4-クロロ-2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノンの調製

【0434】

【化90】



【0435】

7-ブromo-4-クロロ-2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボン酸(100mg、0.23mmol)、EDCI(49mg、0.25mmol)及びN-メチルピペラジン(50mg、0.50mmol)から、標記化合物を白色の固体(9mg、8%)として得た。クロマトグラフィーを、シリカゲル(20g、溶離剤：ジクロロメタン中の5%メタノール)上で実施した。

【0436】

【表65】

MS (ISP): 513.1 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-D₆) ppm: 7.52 (m, 10H), 7.18 (s, 1H), 3.44-3.68 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 4H), 2.09 (s, 3H).

30

40

【0437】

7-ブromo-4-クロロ-2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボン酸の調製:

7-ブromo-4-クロロ-2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボン酸メチルエステル(520mg、1.16mmol)を、THF(6ml)に溶解した。

50

水 (6 ml) 中の水酸化リチウム水和物 (190 mg、4.64 mmol) を加えた。メタノール (2 ml) を加えた後、反応を5時間加熱還流した。冷却した後、有機溶媒を蒸発させ、反応を水で希釈し、1N HCl 水溶液で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を真空下で蒸発させた。残渣を n - ヘキサンで撹拌した。生成物は、白色の固体 (350 mg、70%) として沈澱し、それを濾過し、乾燥させた。

【0438】

【表66】

MS (ISP): 429.1 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-D₆) ppm: 13.45 (br s, 1H, OH), 7.68 (s, 1H), 7.52 (m, 10H).

10

【0439】

7 - プロモ - 4 - クロロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸メチルエステルの調製は、文献 (EP 0544 166) に記載されている。

【0440】

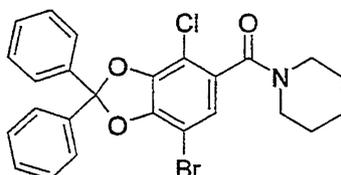
実施例 7 1

(7 - プロモ - 4 - クロロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル - メタノンの調製

【0441】

【化91】

20



【0442】

7 - プロモ - 4 - クロロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 (100 mg、0.23 mmol)、EDCI (49 mg、0.25 mmol) 及びピペリジン (50 mg、0.50 mmol) から、標記化合物を白色の固体 (7 mg、7%) として得た。クロマトグラフィーを、シリカゲル (20 g、溶離剤：酢酸エチル) 上で実施した。

30

【0443】

【表67】

MS (ISP): 498.1 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-D₆) ppm: 7.52 (m, 10H), 7.17 (s, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 1.48-1.60 (m, 4H), 1.40-1.482.09 (m, 2H).

【0444】

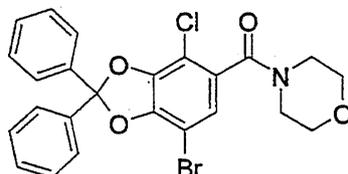
実施例 7 2

(7 - プロモ - 4 - クロロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

【0445】

【化92】

40



50

【 0 4 4 6 】

7 - プロモ - 4 - クロロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 (1 1 0 0 mg、 0 . 2 3 mmol)、 E D C I (4 9 mg、 0 . 2 5 mmol) 及びモルホリン (4 4 mg、 0 . 5 0 mmol) から、標記化合物を白色の固体 (4 7 mg、 3 9 %) として得た。クロマトグラフィーを、シリカゲル (2 0 g、溶離剤：酢酸エチル) 上で実施した。

【 0 4 4 7 】

【表 6 8】

MS (ISP): 500.1 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-D₆) ppm: 7.52 (m, 10H), 7.23 (s, 1H), 3.42-3.70 (m, 6H), 3.19 (m, 2H).

10

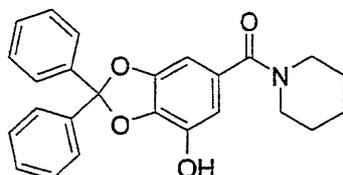
【 0 4 4 8 】

実施例 7 3

(7 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル - メタノンの調製

【 0 4 4 9 】

【化 9 3】



20

【 0 4 5 0 】

ピペリジン (0 . 3 ml、 2 mmol) 及びエチルジイソプロピルアミン (0 . 5 ml、 3 mmol) を、塩化メチレン (1 0 ml) に溶解した。塩化メチレン (3 ml) に溶解した 7 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - 塩化カルボニル (3 5 3 mg、 1 mmol) を、室温で滴加した。反応を室温で 2 4 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチルと水に分配した。有機層を 1 N H C l 水溶液、ブラインで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲル (2 0 g、溶離剤：ジクロロメタン中の 5 % メタノール) のカラムクロマトグラフィーに付して精製し、フェノールを白色の固体 (1 8 0 mg、 4 5 %) として得た。

30

【 0 4 5 1 】

【表 6 9】

MS (ISP): 400.3 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-D₆) ppm: 10.08 (s, 1H, OH), 7.52-7.55 (m, 4H), 7.41-7.48 (m, 6H), 6.52 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.38 (br m, 4H), 1.59 (br m, 2H), 1.09 (br m, 4H).

40

【 0 4 5 2 】

7 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸の調製は、文献 (K . S . Feldman, S . M . Ensel, J . Am . Chem . Soc . 115 (3) (1993) 1 162-3.) に記載されている。

【 0 4 5 3 】

7 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - 塩化カルボニルの調製：

7 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 (3 3 4 mg、 1 mmol) を、クロロホルム (5 ml) に溶解した。トリエチルアミンの 1 滴

50

を加えた。45～50℃で、塩化チオニル(0.33ml、4.5mmol)を30分以内に加えた。次に溶液を70℃で6時間撹拌した。過剰の塩化チオニルを蒸発により除去した。粗7-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-塩化カルボニルを、更に精製しないで次の工程に使用した。

【0454】

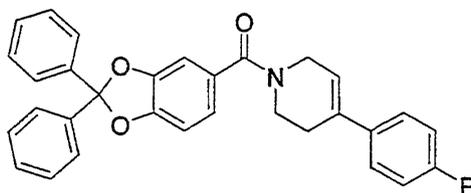
実施例74

1-(2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-カルボニル-4-(4-フルオロ-フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジンの調製

【0455】

【化94】

10



【0456】

4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン塩酸塩(106mg、0.5mmol)を、塩化メチレン(10ml)に懸濁した。エチルジイソプロピルアミン(150mg、1.2mmol)を、続いて2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボン酸ベンゾトリアゾール-1-イルエステル(150mg、0.5mmol)を加えた。反応を室温で2時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲル(20g、溶離剤：酢酸エチル)のカラムクロマトグラフィーに付して精製した。アミドを白色の結晶(177mg、75%)として得た。

20

【0457】

【表70】

MS (ISP): 478.4 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-D₆) ppm: 7.53-7.57 (m, 4H), 7.44-7.50 (m, 8H), 7.17 (t, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.15 (br s, 1H), 4.15 (br s, CH₂), 3.62 (m, 2H), 2.52 (m, 2H under DMSO peak).

30

【0458】

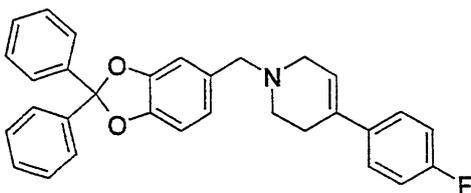
実施例75

1-(2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-メチル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジンの調製

【0459】

【化95】

40



【0460】

水素化アルミニウムリチウム(13mg、0.36mmol)をTHF(10ml)に懸濁した。室温にて、THF(1.5ml)に溶解した(2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-[4-(4-フルオロ-フェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル]-メタノン(104mg、0.22mmol)を、アルゴン下、滴加し

50

た。反応を2時間加熱還流した。水素化アルミニウムリチウム(50 mg)を加え、反応をアルゴン下、一晚加熱還流した。水素化アルミニウムリチウム溶液(0.3 ml、THF中の1 M溶液)を加え、反応を4時間加熱還流した。反応を冷却し(氷浴)、アルゴン下、水(0.4 ml)とTHF(1.5 ml)との混合物をゆっくりと加えた。反応を10分間攪拌し、固体の炭酸カリウム(2 g)を加えた。反応を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解した。有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させて、生成物を白色の粘性油状物(85 mg、85%)として得た。

【0461】

【表71】

MS (ISP): 464.4 ($M+H^+$, 100). NMR (300 MHz, DMSO- D_6) ppm: 7.52-7.56 (m, 4H), 7.42-7.53 (m, 7H), 7.14 (t, 2H), 6.98 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.09 (br s, 1H), 3.48 (s, CH_2), 3.01 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.52 (m, 2H).

10

【0462】

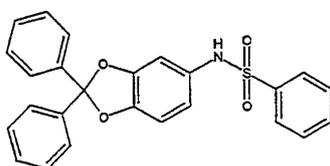
実施例78

N-(2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-ベンゼンスルホンアミドの調製

【0463】

【化96】

20



【0464】

2,2-ジフェニル-1,3-ベンゾジオキサール-5-アミンを、ジクロロメタン(5 ml)に溶解した。N-エチルジイソプロピルアミン(0.1 ml、0.6 mmol)及び塩化ベンゼンスルホン(88 mg、0.5 mmol)を加えた。反応を室温で5時間攪拌した。反応を、1N HCl冷水溶液、1N NaOH水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で蒸発させた。残渣を溶離剤としてジクロロメタンを使用するカラムクロマトグラフィーに付して精製した。生成物を、ヘキサンから結晶化させて、生成物を白色の結晶(12 mg、6%)として得た。

30

【0465】

【表72】

NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm: 10.05 (br, 1H, NH), 7.69 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.50-7.38 (m, 10H), 6.87 (d, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.50 (d, 1H).

40

【0466】

下記実施例79~86(実施例82を除いて)は、実施例78の調製のために記載された方法を使用して調製した:

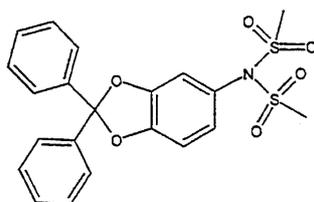
【0467】

実施例79

N,N-ビス(メチルスルホン)-2,2-ジフェニル-1,3-ベンゾジオキサール-5-アミンの調製

【0468】

【化 9 7】



【 0 4 6 9 】

標記化合物を、2,2-ジフェニル-1,3-ベンゾジオキソール-5-アミン及びメ
タンスルホニルクロリドから、実施例 7 8 の一般的方法に従って調製した。 10
オフホワイトの固体。

【 0 4 7 0 】

【表 7 3】

NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm: 7.44-7.58 (m, 10H), 7.28 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.06 (d,
1H), 3.49 (s, 6H).

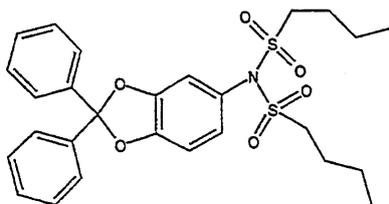
【 0 4 7 1 】

実施例 8 0

N, N - ビス (プチルスルホニル) - 2 , 2 - ジフェニル - 1 , 3 - ベンゾジオキソール
- 5 - アミンの調製 20

【 0 4 7 2 】

【化 9 8】



30

【 0 4 7 3 】

標記化合物を、2,2-ジフェニル-1,3-ベンゾジオキソール-5-アミン及びブ
タンスルホニルクロリドから、実施例 7 8 の一般的方法に従って調製した。

【 0 4 7 4 】

【表 7 4】

MS: $m/e = 530.4$ ($[M+H]^+$).

NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm: 7.44-7.58 (m, 10H), 7.22 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.03 (d,
1H), 3.62 (br, 4H), 1.71 (m, 4H), 1.40 (m, 4H), 0.88 (t, 6H). 40

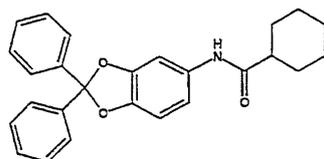
【 0 4 7 5 】

実施例 8 1

シクロヘキササンカルボン酸 (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 -
イル) - アミドの調製

【 0 4 7 6 】

【化 9 9】



【 0 4 7 7】

標記化合物を、2,2-ジフェニル-1,3-ベンゾジオキソール-5-アミン及びシクロヘキサンカルボン酸クロリドから、実施例 78 の一般的方法に従って調製した。

10

【 0 4 7 8】

【表 7 5】

MS: $m/e = 400.5$ ($[M+H]^+$).

NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm: 9.71 (br, 1H, NH), 7.41-7.56 (m, 11H), 6.97 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 2.23 (br, 1H), 1.60-1.80 (m, 10H), 1.18-1.42 (m, 10H).

【 0 4 7 9】

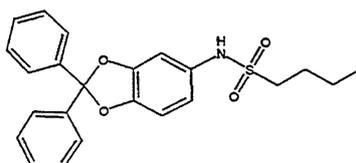
実施例 8 2

20

ブタン-1-スルホン酸(2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-アミドの調製

【 0 4 8 0】

【化 1 0 0】



30

【 0 4 8 1】

N,N-ビス(ブチルスルホニル)-2,2-ジフェニル-1,3-ベンゾジオキソール-5-アミン(実施例 80、79 mg、0.15 mmol)を、テトラヒドロフラン(4 ml)に溶解した。テトラヒドロフラン(1M、0.16 ml、0.16 mmol)中のテトラブチルアンモニウムフルオリド溶液を室温で滴加し、溶液を室温で一晩攪拌した。反応を30分間加熱還流し、水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で蒸発させた。残渣を、溶媒としてジクロロメタンを使用するカラムクロマトグラフィーに付して精製した。ヘキサンから結晶化して、生成物を白色の結晶(45 mg、74%)として得た。

【 0 4 8 2】

40

【表 7 6】

ISN-MS: $m/e = 408.2$ ($[M+H]^+$, 100).

NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm: 9.53 (br, 1H, NH), 7.55-7.42 (m, 10H), 6.98 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.69 (d, 1H), 3.00 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 0.804 (t, 3H).

【 0 4 8 3】

実施例 8 3

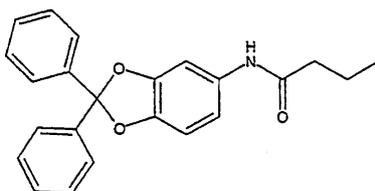
N-(2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-ブチルアミド

50

の調製

【 0 4 8 4 】

【 化 1 0 1 】



10

【 0 4 8 5 】

標記化合物を、2,2-ジフェニル-1,3-ベンゾジオキソール-5-アミン及びブタン酸クロリドから、実施例78の一般的方法に従って調製した。

【 0 4 8 6 】

【 表 7 7 】

MS: $m/e = 360.3$ ($[M+H]^+$).

NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm: 9.78 (br, 1H, NH), 7.41-7.55 (m, 11H), 6.94 (m, 2H), 2.22 (t, 2H), 1.59 (m, 2H), 0.89 (t, 3H).

20

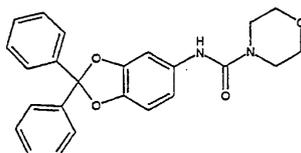
【 0 4 8 7 】

実施例84

モルホリン-4-カルボン酸(2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-アミドの調製

【 0 4 8 8 】

【 化 1 0 2 】



30

【 0 4 8 9 】

標記化合物を、2,2-ジフェニル-1,3-ベンゾジオキソール-5-アミン及び4-モルホリンカルボニルクロリドから、実施例78の一般的方法に従って調製した。

【 0 4 9 0 】

【 表 7 8 】

MS: $m/e = 403.4$ ($[M+H]^+$).

40

NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm: 8.41 (br, 1H, NH), 7.40-7.55 (m, 10H), 7.21 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 3.58 (m, 4H), 3.37 (m, 4H).

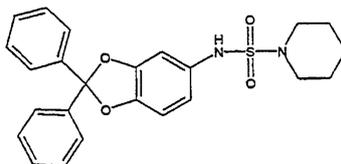
【 0 4 9 1 】

実施例85

ピペリジン-1-スルホン酸(2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-アミドの調製

【 0 4 9 2 】

【化103】



【0493】

標記化合物を、2,2-ジフェニル-1,3-ベンゾジオキソール-5-アミン及びピペリジン-1-塩化スルホニルから、実施例78の一般的方法に従って調製した。

10

【0494】

【表79】

MS: $m/e = 435.3$ ($[M+H]^+$).

NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm: 9.62 (br, 1H, NH), 7.41-7.55 (m, 10H), 6.97 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 3.04 (m, 4H), 1.37 (m, 6H).

【0495】

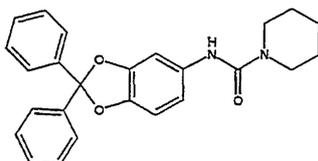
実施例86

ピペリジン-1-カルボン酸(2,2-ジフェニル-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル)-アミドの調製

20

【0496】

【化104】



30

【0497】

標記化合物を、2,2-ジフェニル-1,3-ベンゾジオキソール-5-アミン及びピペリジン塩化カルボニルから、実施例78の一般的方法に従って調製した。

【0498】

【表80】

MS: $m/e = 401.4$ ($[M+H]^+$).

NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm: 8.30 (br, 1H, NH), 7.40-7.55 (m, 10H), 7.22 (d, 1H), 6.84 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 1.45-1.56 (m, 6H).

40

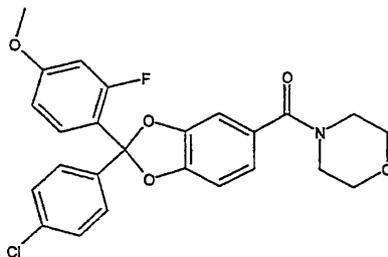
【0499】

実施例87

〔2-(4-クロロ-フェニル)-2-(2-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-モルホリン-4-イル-メタノンの調製

【0500】

【化105】



【0501】

10

a) (2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-モルホリン-4-イル-メタノンの調製

アセトニトリル(2.0ml)中の1H-ベンゾトリアゾール-1-イル2,2-ジフェニル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート(300mg、0.689mmol)の混合物に、モルホリン(100mg、1.15mmol、1.67当量)を0 で加えた。10分後、冷却浴を除去し、反応を20 で3時間撹拌した。反応を水とジクロロメタンに分配した。水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層をブランと水で洗浄し、次に真空下で乾燥させて、標記化合物(267mg、定量)を白色の固体として得た。

MS: m/e = 388.4 ([M+H]⁺)。

【0502】

20

1H-ベンゾトリアゾール-1-イル2,2-ジフェニル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレートを、文献の手順(EP 544166)に従って調製した。

【0503】

b) (3,4-ジヒドロキシ-フェニル)-モルホリン-4-イル-メタノンの調製

トリフルオロ酢酸(4ml)中の(2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-モルホリン-4-イル-メタノン(270mg、0.7mmol)の冷却した(0)溶液に、トリエチルシラン(160mg、1.38mmol、1.96当量)を加えた。反応混合物を0 で20分間撹拌した。冷却浴を除去し、反応混合物を室温で4時間撹拌した。反応混合物を蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物(147mg、95%)を白色の固体として得た。

MS: m/e = 220.3 ([M-H]⁻)。

30

【0504】

c) (4-クロロ-フェニル)-(2-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-メタノンの調製

三塩化アルミニウム(144g、1.08mol)を、ニトロベンゼン(450ml)の冷却した(0)溶液に加えた。ニトロベンゼン(200ml)中の4-クロロベンゾイルクロリド128.5ml、1mol)の溶液を、ゆっくりと加えた。3-フルオロアニソール(108.5ml、0.95mol)をゆっくりと加えた。反応混合物を20 で一晩撹拌し、氷水と酢酸エチルに分配した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。温かい溶液をクロロヘキサンに注いだ。固体を濾過し、シクロヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させ、標記化合物(104.5g、41%)をオフホワイトの固体として得た。

MS: m/e = 264 ([M]⁺)。

40

【0505】

d) 4-クロロ-2-フルオロ-4-メトキシ-ジクロロジフェニルメタンの調製

N,N-ジメチルホルムアミド(0.031ml、0.4mmol、1当量)を、塩化チオニル(0.6ml)中の(4-クロロ-フェニル)-(2-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-メタノン(106mg、0.4mmol、1当量)の溶液に加えた。反応混合物を還流下18時間撹拌し、揮発性物質を真空下で除去して、標記化合物を橙色の油状物(135mg、87%)として得た。

50

【 0 5 0 6 】

【 表 8 1 】

NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm: 7.82 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.32 (dd, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.63 (dd, 1H), 3.83 (s, 3H).

【 0 5 0 7 】

e) [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

10

トルエン (1 . 7 ml) 中の (3 , 4 - ジヒドロキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル - メタノン (3 7 . 7 mg、 0 . 1 6 9 mmol) 及び 2 - フルオロ - 4 - メトキシ - 4 - クロロジフェニルジクロロメタン (6 7 . 5 mg、 0 . 1 7 5 mmol) の溶液を、 4 2 時間中、加熱還流した。反応混合物を冷却し、シリカに吸着させた。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (4 6 mg、 5 8 %) を黄色の半固体として得た。

MS : m / e = 4 7 0 . 2 ([M + H] ⁺) 。

【 0 5 0 8 】

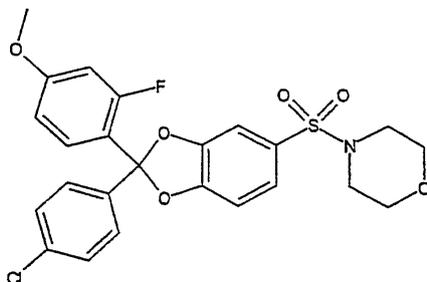
実施例 8 8

4 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - モルホリンの調製

20

【 0 5 0 9 】

【 化 1 0 6 】



30

【 0 5 1 0 】

a) 4 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - モルホリンの調製

テトラヒドロフラン (2 ml) 中の [3 , 4 - [(ジフェニルメチレン) ジオキシ] フェニル] 塩化スルホニル (2 0 2 mg、 0 . 5 4 mmol) の溶液に、モルホリン (5 2 mg、 0 . 5 9 6 mmol、 1 . 1 当量) 及びカリウム tert - ブトキシド (7 3 mg、 0 . 6 5 mmol、 1 . 2 当量) を加えた。反応混合物を 2 0 で 4 8 時間攪拌し、塩酸水溶液 (1 N) とジクロロメタンに分配した。水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を重炭酸水溶液とブラインで洗浄した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (1 7 9 mg、 7 8 %) をオフホワイトの固体として得た。

40

MS : m / e = 4 2 4 . 5 ([M + H] ⁺) 。

【 0 5 1 1 】

[3 , 4 - [(ジフェニルメチレン) ジオキシ] フェニル] 塩化スルホニルを、文献の手順 (EP 544166 及び WO 9218490) に従って調製した。

【 0 5 1 2 】

b) 4 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - ベンゼン - 1 , 2 - ジオールの調製

標記化合物を、4 - (2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - モルホリン (実施例 8 8 a) から、実施例 8 7 b の一般的な方法に従って調製した。オフホワイトの固体。

50

MS : $m/e = 257.9$ ([M - H]).

【0513】

c) 4 - { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - モルホリンの調製

標記化合物を、4 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール (実施例 88b) 及び 2 - フルオロ - 4 - メトキシ - 4 - クロロジフェニルジクロロメタン (実施例 87d) から、実施例 87e の一般的方法に従って調製した。白色の固体。

MS : $m/e = 506.9$ ([M + H] ⁺).

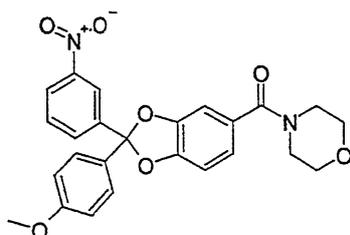
【0514】

実施例 89

{ 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 - (3 - ニトロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

【0515】

【化107】



【0516】

a) (4 - メトキシフェニル) - (3 - ニトロフェニル) - メタノンの調製

1 , 2 - ジクロロエタン (140ml) 中のアニソール (17.7ml、0.162mol、1.0当量) と三塩化アルミニウム (26.9g、0.202mol、1.25当量) の冷 (0) 混合物に、3 - ニトロベンゾリルクロリド (30g、0.162mol) をゆっくりと加えた。冷却浴を除去し、反応混合物を 20 で 2 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注いだ。濃縮塩酸 (5ml) を加えた。水層をジクロロメタンで抽出した (2 回) 。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、揮発性物質を真空下で除去した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (35.1g、84%) を橙色の固体として得た。融点 : 88 ~ 89 。

【0517】

b) 4 - メトキシ - 3 - ニトロ - ジクロロジフェニルメタンの調製

標記化合物を、(4 - メトキシフェニル) - (3 - ニトロフェニル) - メタノン (実施例 89a) から、実施例 87d の一般的方法に従って調製した。黄色の油状物。

【0518】

【表82】

NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm: 8.53-8.52 (m, 1H), 8.23 (dd, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.59-7.50 (m, 3H), 6.89 (d, 2H), 3.85 (s, 3H).

【0519】

c) { 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 - (3 - ニトロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル } - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

標記化合物を、(3 , 4 - ジヒドロキシ - フェニル) - モルホリン - 1 - イル - メタノン (実施例 87b) 及び 4 - メトキシ - 3 - ニトロ - ジクロロジフェニルメタン (実施例 89b) から、実施例 87e の一般的方法に従って調製した。白色の泡状物。

MS : $m/e = 463.3$ ([M + H] ⁺).

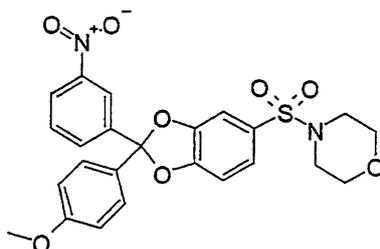
【0520】

実施例 90

〔 4 - 〔 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 - (3 - ニトロ - フェニル) - ベンゾ 〔 1 , 3 〕 ジオキソール - 5 - スルホニル 〕 - モルホリンの調製

【 0 5 2 1 〕

【 化 1 0 8 〕



10

【 0 5 2 2 〕

標記化合物を、4-(モルホリン-4-スルホニル)-ベンゼン-1,2-ジオール(実施例 88b)及び4-メトキシ-3-ニトロ-ジクロロジフェニルメタン(実施例 89b)から、実施例 108cの一般的方法に従って調製した。明黄色の油状物。

MS : $m/e = 499$ ([M + H] ⁺)。

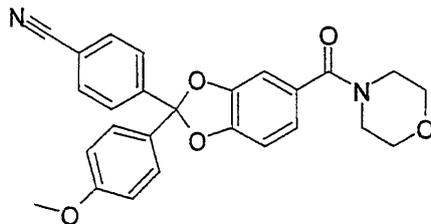
【 0 5 2 3 〕

実施例 91

〔 4 - 〔 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - ベンゾ 〔 1 , 3 〕 ジオキソール - 2 - イル 〕 - ベンゾニトリルの調製

【 0 5 2 4 〕

【 化 1 0 9 〕



30

【 0 5 2 5 〕

a) 4-(4-メトキシ-ベンゾイル)-ベンゾニトリル

標記化合物を、4-(4-メトキシ-ベンゾイル)-ベンゾニトリルから、実施例 87dの一般的方法に従って調製した。黄色の油状物。

【 0 5 2 6 〕

【 表 8 3 〕

NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm: 7.70-7.60 (m, 4H), 7.43 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 3.77 (s, 3H).

40

【 0 5 2 7 〕

b) 4-シアノ-4-メトキシ-ジクロロジフェニルメタンの調製

標記化合物を、4-(4-メトキシ-ベンゾイル)-ベンゾニトリル(実施例 91a)から、実施例 87dの一般的方法に従って調製した。黄色の油状物。

MS : $m/e = 443.4$ ([M + H] ⁺)。

【 0 5 2 8 〕

c) 4-〔 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - ベンゾ 〔 1 , 3 〕 ジオキソール - 2 - イル 〕 - ベンゾニトリルの調製

標記化合物を、(3 , 4 - ジヒドロキシ - フェニル) - モルホリン - 1 - イル - メタノ

50

ン（実施例 87b）及び 4 - シアノ - 4 - メトキシ - ジクロロジフェニルメタン（実施例 91b）から、実施例 87e の一般的方法に従って調製した。黄色の油状物。

MS : $m/e = 443.4$ ([M+H]⁺)。

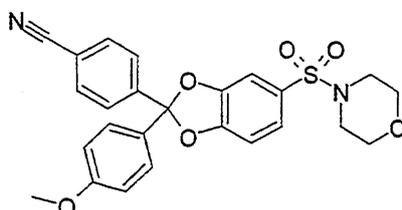
【0529】

実施例 92

4 - [2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 2 - イル] - ベンゾニトリルの調製

【0530】

【化110】



10

【0531】

標記化合物を、4 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール（実施例 88b）及び 4 - シアノ - 4 - メトキシ - ジクロロジフェニルメタン（実施例 91b）から、実施例 88c の一般的方法に従って調製した。オフホワイトの泡状物。

20

MS : $m/e = 479.3$ ([M+H]⁺)。

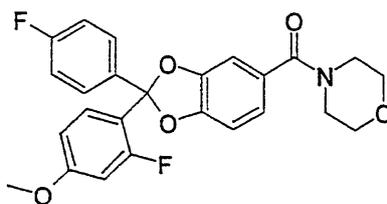
【0532】

実施例 93

[2 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

【0533】

【化111】



30

【0534】

a) (2 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - (4 - フルオロ - フェニル) - メタノンの調製

ニトロベンゼン (450 ml) 中の三塩化アルミニウム (144 g、1.08 mol、1.13 当量) の冷 (5) 混合物に、ニトロベンゼン (200 ml) 中の 4 - フルオロベンゾイルクロリド (120 ml、1 mol、1.05 当量) の溶液をゆっくりと加えた。3 - フルオロアニソール (108.5 ml、0.95 mol) を、反応混合物にゆっくりと加えた。冷却浴を除去し、反応混合物を 20 で 3 時間攪拌し、氷 - 水に注いだ。水層をジクロロメタンで抽出した (2 回)。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、揮発性物質を真空下で除去した。粗混合物をシクロヘキサン中で結晶化させ、濾過し、固体をシクロヘキサンで洗浄した。固体を真空下で乾燥させて、標記化合物 (57.78 g、25%) を白色の固体として得た。

40

融点 : 89.7 ~ 90.1 。

【0535】

b) 2 - フルオロ - 4 - メトキシ - 4 - フルオロ - ジクロロジフェニルメタンの調製
標記化合物を、(2 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - (4 - フルオロ - フェニル) -

50

ル) - メタノン (実施例 9 3 a) から、実施例 8 7 d の一般的方法に従って調製した。黄色の半固体。

MS : $m/e = 304.2 ([M+H]^+)$ 。

【0536】

c) [2-(2-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル]-モルホリン-4-イル-メタノンの調製

標記化合物を、(3,4-ジヒドロキシ-フェニル)-モルホリン-1-イル-メタノン (実施例 8 7 b) 及び 2-フルオロ-4-メトキシ-4-フルオロ-ジクロロジフェニルメタン (実施例 9 3 b) から、実施例 8 7 e の一般的方法に従って調製した。褐色の油状物。

MS : $m/e = 454.5 ([M+H]^+)$ 。

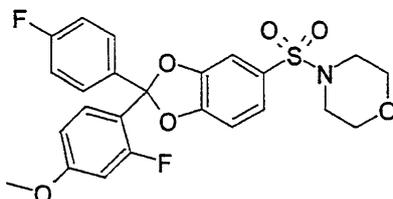
【0537】

実施例 9 4

4-[2-(2-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-スルホニル]-モルホリンの調製

【0538】

【化112】



20

【0539】

標記化合物を、4-(モルホリン-4-スルホニル)-ベンゼン-1,2-ジオール (実施例 8 8 b) 及び 2-フルオロ-4-メトキシ-4-フルオロ-ジクロロジフェニルメタン (実施例 9 3 b) から、実施例 8 8 c の一般的方法に従って調製した。白色の泡状物。

MS : $m/e = 490.3 ([M+H]^+)$ 。

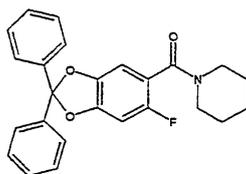
【0540】

実施例 9 5

(6-フルオロ-2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-ペリジンを 1-イル-メタノンの調製

【0541】

【化113】



40

【0542】

a) 2-フルオロ-4,5-ジヒドロキシ-ベンズアルデヒドの調製

ジクロロメタン (40 ml) 中の 6-フルオロベラトルムアルデヒド (2 g、10.9 mmol) の冷却した (-78 °C) 溶液に、ジクロロメタン中の三臭化ホウ素 (1 M、4.4 ml、4.4 mmol、4.0 当量) の溶液を加えた。反応を室温にし、一晚攪拌した。反応混合物を、氷水とジエチルエーテルに分配した。水層をジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。揮発性物質を真空下で除去し

50

た。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (1 . 7 1 mg、定量) を暗色の固体として得た。

MS : $m/e = 156.0$ ([M] ⁺)。

【 0 5 4 3 】

b) 4 , 5 - ビス - ベンジルオキシ - 2 - フルオロ - ベンズアルデヒドの調製

アセトン (1 L) 中の 2 - フルオロ - 4 , 5 - ジヒドロキシ - ベンズアルデヒド (4 4 . 0 g、2 8 2 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (3 9 . 0 g、0 . 2 8 2 mmol、1 . 0 当量) 及びベンジルブロミド (3 3 . 5 ml、0 . 2 8 2 mmol、1 . 0 当量) を加えた。反応混合物を 2 0 ° で一晩攪拌した。混合物をデカライトパッドで濾過した。蒸発の後、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (5 . 3 4 g、6 %) を白色の固体として得た。

10

MS : $m/e = 336.1$ ([M])。

【 0 5 4 4 】

c) 4 , 5 - ビス - ベンジルオキシ - 2 - フルオロ - 安息香酸の調製

アセトン (8 6 . 0 ml) 中の 4 , 5 - ビス - ベンジルオキシ - 2 - フルオロ - ベンズアルデヒド (2 . 1 5 g、6 . 3 9 mmol) の冷 (0 °) 溶液に、Jones 試薬 (4 . 3 ml) をゆっくりと加えた。反応混合物を 0 ° で 1 9 時間攪拌した。プロパノール (0 . 4 3 ml) を加え、反応混合物を 2 0 ° で 4 0 分間攪拌した。粗混合物を濾過し、アセトンで洗浄し、水 (5 0 ml) に注いだ。固体を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、標記化合物 (1 . 8 2 g、8 1 %) を、白色の固体として得た。

20

MS : $m/e = 351.1$ ([M - H] ⁻)。

【 0 5 4 5 】

Jones 試薬 : 水 (1 . 3 ml) 中の酸化クロム (8 2 6 mg、8 . 3 mmol) の冷 (0 °) 溶液に、濃硫酸 (0 . 8 6 ml) をゆっくりと加えた。溶液を水 (2 . 1 5 ml) で希釈した。

【 0 5 4 6 】

d) (4 , 5 - ビス - ベンジルオキシ - 2 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル - メタノンの調製

標記化合物を、4 , 5 - ビス - ベンジルオキシ - 2 - フルオロ - 安息香酸 (実施例 9 5 c) 及びピペリジンから、実施例 1 0 8 e の一般的方法に従って調製した。白色の固体。

MS : $m/e = 420.5$ ([M + H] ⁺)。

30

【 0 5 4 7 】

e) (2 - フルオロ - 4 , 5 - ジヒドロキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル - メタノンの調製

標記化合物を、(4 , 5 - ビス - ベンジルオキシ - 2 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル - メタノン (実施例 9 5 d) から、実施例 8 7 b の一般的方法に従って調製した。無色の半固体。

MS : $m/e = 240.2$ ([M + H] ⁺)。

【 0 5 4 8 】

f) (6 - フルオロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル - メタノンの調製

40

標記化合物を、(2 - フルオロ - 4 , 5 - ジヒドロキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル - メタノン (実施例 9 5 e) 及びジクロロジフェニルメタンから、実施例 1 0 8 c の一般的方法に従って調製した。無色の半固体。

MS : $m/e = 404.3$ ([M + H] ⁺)。

【 0 5 4 9 】

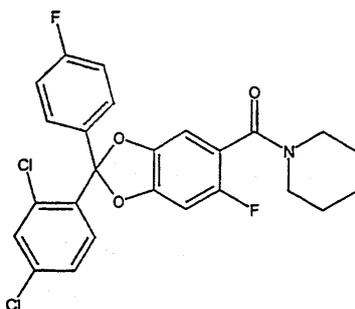
実施例 9 6

[2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノンの調製

【 0 5 5 0 】

50

【化 1 1 4】



10

【0 5 5 1】

標記化合物を、(2-フルオロ-4,5-ジヒドロキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル-メタノン(実施例95e)及び2,4-ジクロロ-4-フルオロ-クロロジフェニルジクロロメタン(実施例108b)から、実施例108cの一般的方法に従って調製した。白色の固体。

MS: $m/e = 404.3$ ($[M - C_5H_{10}N]^+$)。

【0 5 5 2】

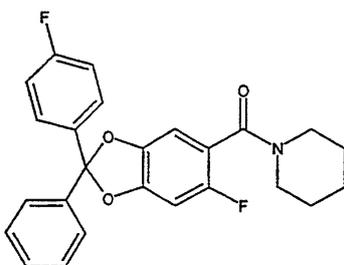
実施例97

〔6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-2-フェニル-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-ピペリジン-1-イル-メタノンの調製

20

【0 5 5 3】

【化 1 1 5】



30

【0 5 5 4】

a) 4-フルオロジフェニルジクロロメタンの調製

標記化合物を、ベンゾトリフルオリド及びフルオロベンゼンから、実施例108bの一般的方法に従って調製した。黄色の油状物。

【0 5 5 5】

【表 8 4】

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 7.63-7.57 (m, 4H), 7.38-7.35 (m, 3H), 7.06-7.00 (m, 2H).

40

【0 5 5 6】

b) 〔6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-2-フェニル-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-ピペリジン-1-イル-メタノンの調製

標記化合物を、(2-フルオロ-4,5-ジヒドロキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル-メタノン(実施例95e)及び4-フルオロジフェニルジクロロメタン(実施例97a)から、実施例108cの一般的方法に従って調製した。白色の固体。

MS: $m/e = 422.2$ ($[M + H]^+$)。

【0 5 5 7】

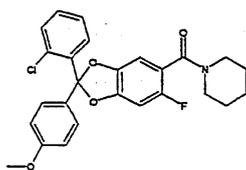
実施例98

50

〔 2 - (2 - クロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - ピペリジン - 1 - イル - メタノンの調製

【 0 5 5 8 】

【 化 1 1 6 】



10

【 0 5 5 9 】

a) 2 - クロロ - 4 - メトキシ - ジフェニルジクロロメタンの調製

標記化合物を、2 - クロロルベンゾトリフルオリド及びアニソールから、実施例 1 0 8 b の一般的方法に従って調製した。褐色の油状物。

【 0 5 6 0 】

【 表 8 5 】

NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm: 7.46-7.35 (m, 6H), 6.85 (d, 2H), 3.83 (s, 3H).

【 0 5 6 1 】

b) 〔 2 - (2 - クロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - ピペリジン - 1 - イル - メタノンの調製

標記化合物を、〔 2 - (2 - クロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - ピペリジン - 1 - イル - メタノン (実施例 9 5 e) 及び 2 - クロロ - 4 - メトキシ - ジフェニルジクロロメタン (実施例 9 8 a) から、実施例 1 0 8 c の一般的方法に従って調製した。白色の固体。

MS : m / e = 4 6 8 . 1 ([M + H] ⁺) 。

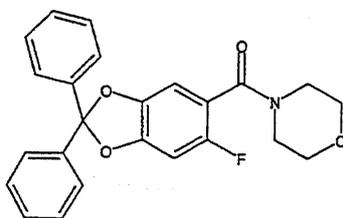
【 0 5 6 2 】

実施例 9 9

(6 - フルオロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

【 0 5 6 3 】

【 化 1 1 7 】



40

【 0 5 6 4 】

a) (4 , 5 - ビス - ベンジルオキシ - 2 - フルオロ - フェニル) - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

標記化合物を、4 , 5 - ビス - ベンジルオキシ - 2 - フルオロ - 安息香酸 (実施例 9 5 c) 及びモルホリンから、実施例 1 0 8 e の一般的方法に従って調製した。白色の固体。

MS : m / e = 4 2 1 . 1 ([M + H] ⁺) 。

【 0 5 6 5 】

b) (2 - フルオロ - 4 , 5 - ジヒドロキシ - フェニル) - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

50

標記化合物を、(4,5-ビス-ベンジルオキシ-2-フルオロ-フェニル)-モルホリン-4-イル-メタノン(実施例99a)から、実施例87bの一般的方法に従って調製した。白色の固体。

MS: $m/e = 242.2 ([M+H]^+)$ 。

【0566】

c) (6-フルオロ-2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-モルホリン-4-イル-メタノンの調製

標記化合物を、(2-フルオロ-4,5-ジヒドロキシ-フェニル)-モルホリン-4-イル-メタノン(実施例99b)及びジクロロジフェニルメタンから、実施例108cの一般的方法に従って調製した。白色の固体。

MS: $m/e = 406.2 ([M+H]^+)$ 。

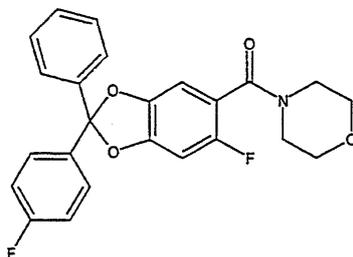
【0567】

実施例100

[6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-2-フェニル-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル]-モルホリン-4-イル-メタノンの調製

【0568】

【化118】



【0569】

標記化合物を、(2-フルオロ-4,5-ジヒドロキシ-フェニル)-モルホリン-4-イル-メタノン(実施例99b)及び4-フルオロジフェニルジクロロメタン(実施例97a)から、実施例108cの一般的方法に従って調製した。白色の固体。

MS: $m/e = 424.3 ([M+H]^+)$ 。

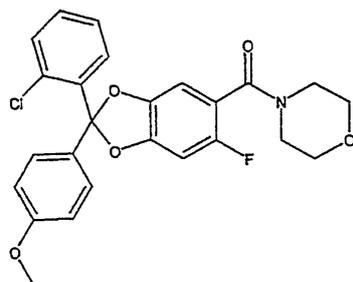
【0570】

実施例101

[2-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-メトキシ-フェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル]-モルホリン-4-イル-メタノンの調製

【0571】

【化119】



【0572】

標記化合物を、(2-フルオロ-4,5-ジヒドロキシ-フェニル)-モルホリン-4-イル-メタノン(実施例99b)及び2-クロロ-4-メトキシ-ジフェニルジクロロメタン(実施例98a)から、実施例108cの一般的方法に従って調製した。白色の固体。

10

20

30

40

50

MS : $m/e = 424.3$ ([M+H]⁺)。

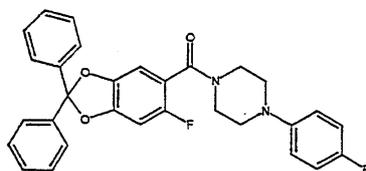
【0573】

実施例102

(6-フルオロ-2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノンの調製

【0574】

【化120】



10

【0575】

a) (4,5-ビス-ベンジルオキシ-2-フルオロ-フェニル)-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノンの調製

標記化合物を、4,5-ビス-ベンジルオキシ-2-フルオロ-安息香酸(実施例95c)及び1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンから、実施例108eの一般的方法に従って調製した。明黄色の固体。

MS : $m/e = 514.6$ ([M+H]⁺)。

20

【0576】

b) (2-フルオロ-4,5-ジヒドロキシ-フェニル)-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノンの調製

標記化合物を、(4,5-ビス-ベンジルオキシ-2-フルオロ-フェニル)-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン(実施例102a)から、実施例87bの一般的方法に従って調製した。白色の固体。

MS : $m/e = 335.2$ ([M+H]⁺)。

【0577】

c) (6-フルオロ-2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノンの調製

標記化合物を、(2-フルオロ-4,5-ジヒドロキシ-フェニル)-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン(実施例102b)及びジクロロジフェニルメタンから、実施例108cの一般的方法に従って調製した。明褐色の固体。

30

MS : $m/e = 499.2$ ([M+H]⁺)。

【0578】

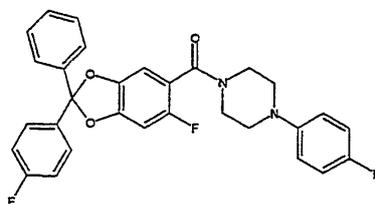
実施例103

[6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-2-フェニル-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル]-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノンの調製

40

【0579】

【化121】



【0580】

50

標記化合物を、(2-フルオロ-4,5-ジヒドロキシ-フェニル)-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン(実施例102b)及び4-フルオロジフェニルジクロロメタン(実施例97a)から、実施例108cの一般的方法に従って調製した。灰色の固体。

MS: $m/e = 517.2$ ($[M+H]^+$)。

【0581】

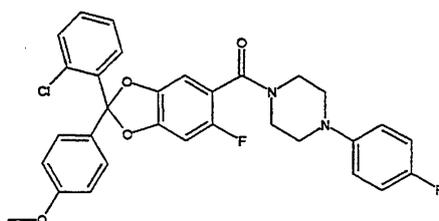
実施例104

[2-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-メトキシ-フェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル]-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノンの調製

10

【0582】

【化122】



【0583】

20

標記化合物を、(2-フルオロ-4,5-ジヒドロキシ-フェニル)-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン(実施例102b)及び2-クロロ-4-メトキシ-ジフェニルジクロロメタン(実施例98a)から、実施例108cの一般的方法に従って調製した。橙色の固体。

MS: $m/e = 563.2$ ($[M]^+$)。

【0584】

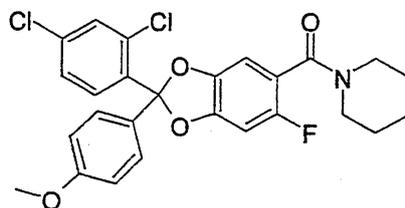
実施例105

[2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-メトキシ-フェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル]-ピペラジン-1-イル-メタノンの調製

30

【0585】

【化123】



【0586】

40

a) 2,4-ジクロロ-4-メトキシ-ジフェニルジクロロメタンの調製

標記化合物を、2,4-ジクロロベンゾトリフルオリド及びアニソールから、実施例108bの一般的方法に従って調製した。赤色の油状物。

【0587】

【表86】

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 8.22 (d, 1H), 7.43-7.29 (m, 4H), 6.85 (d, 2H), 3.73 (s, 3H).

【0588】

b) [2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-メトキシ-フ

50

エニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル - メタノンの調製

標記化合物を、(2 - フルオロ - 4 , 5 - ジヒドロキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル - メタノン (実施例 9 5 e) 及び 2 , 4 - ジクロロ - 4 - メトキシ - ジフェニルジクロロメタン (実施例 1 0 5 a) から、実施例 1 0 8 c の一般的方法に従って調製した。橙色の油状物。

MS : m / e = 5 0 2 . 3 ([M + H] ⁺) 。

【 0 5 8 9 】

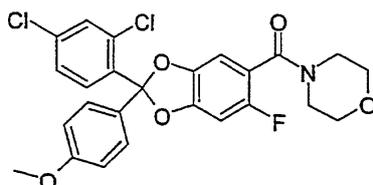
実施例 1 0 6

[2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

10

【 0 5 9 0 】

【 化 1 2 4 】



20

【 0 5 9 1 】

標記化合物を、(2 - フルオロ - 4 , 5 - ジヒドロキシ - フェニル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン (実施例 9 9 b) 及び 2 , 4 - ジクロロ - 4 - メトキシ - ジフェニルジクロロメタン (実施例 1 0 5 a) から、実施例 1 0 8 c の一般的方法に従って調製した。黄色の油状物。

MS : m / e = 5 0 4 . 3 ([M + H] ⁺) 。

【 0 5 9 2 】

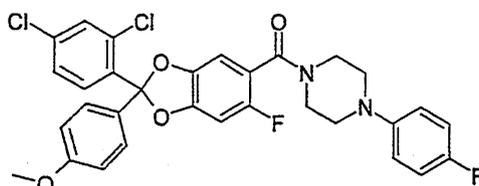
実施例 1 0 7

[2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - [4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノンの調製

30

【 0 5 9 3 】

【 化 1 2 5 】



40

【 0 5 9 4 】

標記化合物を、(2 - フルオロ - 4 , 5 - ジヒドロキシ - フェニル) - [4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノン (実施例 1 0 2 b) 及び 2 , 4 - ジクロロ - 4 - メトキシ - ジフェニルジクロロメタン (実施例 1 0 5 a) から、実施例 1 0 8 c の一般的方法に従って調製した。褐色の油状物。

MS : m / e = 5 9 7 . 2 ([M] ⁺) 。

【 0 5 9 5 】

実施例 1 0 8

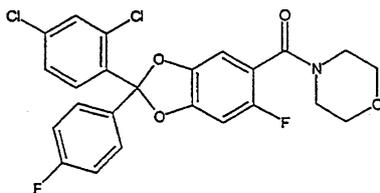
[2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調

50

製

【0596】

【化126】



10

【0597】

a) 4-プロモ-5-フルオロ-ベンゼン-1,2-ジオールの調製

ジクロロメタン(106ml)中の4-フルオロベラトロール(5.0g、32mmol)の冷却した(-78)溶液に、ジクロロメタン中のトリプロモボランの溶液(1M、96ml、96mmol、3.0当量)をゆっくりと加えた。反応混合物を20に温め、一晚撹拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した(3回)。合わせた有機層を重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。揮発性物質を真空下で除去した。褐色の固体をクロロホルム(50ml)及びジクロロメタン(10ml)で希釈した。四塩化炭素(5ml)中の臭素の溶液をゆっくりと加えた。3時間後、揮発性物質を真空下で除去した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物(6.51g、98%)を褐色の固体として得た。

20

MS: m/e = 207.9 ([M+H]⁺)。

【0598】

b) 2,4-ジクロロ-4-フルオロ-ジフェニルジクロロメタンの調製

1,2-ジクロロエタン(7ml)中の三塩化アルミニウム(2.02g、15mmol、3.0当量)の冷却した(0)懸濁液に、2,4-ジクロロベンゾトリフルオリド(1.1g、5mmol)を、続いてフルオロベンゼン(0.483g、5mmol、1.0当量)をゆっくりと加えた。反応混合物を0~5で5時間撹拌し、次に氷に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。揮発性物質を真空下で除去し、標記化合物(1.63g、定量)を黄色の油状物として得た。

30

MS: m/e = 325.0 ([M+H]⁺)。

【0599】

c) 5-プロモ-2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキサールの調製

4-プロモ-5-フルオロ-ベンゼン-1,2-ジオール(6.43g、31.1mmol)と2,4-ジクロロ-4-フルオロ-クロロジフェニルジクロロメタン(10.07g、31.1mmol、1.0当量)の混合物を、180で20分間、撹拌しながら加熱した。反応混合物を20に冷却し、ジクロロメタンで希釈し、シリカに吸収させた。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物(9.98g、70%)を明黄色の固体として得た。

40

MS: m/e = 457.9 ([M+H]⁺)。

【0600】

d) [2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-カルボン酸の調製

ジエチルエーテル(250ml)中の5-プロモ-2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキサール(16.5g、36.0mmol)の冷却した(-78)溶液に、ヘキサン中のn-ブチルリチウムの溶液(1.6M、23ml、36.0mmol、1.0当量)をゆっくりと加えた。-78で1時間後、固体の二酸化炭素(約50g)を溶液に加え、反応を20に温めた。

50

20 で16時間後、反応混合物を水(150ml)、酢酸エチル(1.5L)及び塩酸(1N、150ml)に分配した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水で洗浄した。揮発性物質を真空下で除去した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物(10.73g、69%)を明黄色の固体として得た。

MS: m/e = 422.3 ([M-H]⁻)。

【0601】

e) [2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル]-モルホリン-4-イル-メタノンの調製

N,N-ジメチルホルムアミド(7ml)中の[2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボン酸(380mg、0.898mmol)の溶液に、カルボニルジイミダゾール(189mg、1.17mmol、1.3当量)を加えた。反応混合物を20 で16時間撹拌した。モルホリン(196mg、2.24mmol、2.5当量)を加え、反応を90 で8時間撹拌した。反応混合物を塩酸(1N)と酢酸エチルに分配した。有機層をブラインと水で洗浄し、揮発性物質を真空下で除去した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物(367mg、83%)を白色の固体として得た。

MS: m/e = 493.43 ([M+H]⁺)。

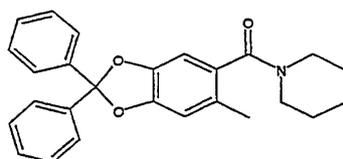
【0602】

実施例110

(6-メチル-2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-ピペリジン-1-イル-メタノンの調製

【0603】

【化127】



【0604】

a) 4-ブロモ-5-メチルピロカテコールの調製

クロロホルム(1.2L)とジクロロメタン(300ml)中のホモベラトロール(136.4g、1.1mol)の溶液に、四塩化炭素(250ml)中の臭素溶液(66ml、1.28mol、1.2当量)をゆっくりと加えた。5時間後、反応混合物を水酸化ナトリウム水溶液でpH7に中和し、水層をクロロホルムで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、揮発性物質を真空下で除去して、標記化合物を、明褐色の固体として得た。融点: 92~98。

【0605】

b) 5-ブロモ-6-メチル-2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソールの調製

標記化合物を、4-ブロモ-5-メチルピロカテコール及びジフェニルジクロロメタンから、実施例108cの一般的方法に従って調製した。白色の固体。

MS: m/e = 368.0 ([M+H]⁺)。

【0606】

c) 6-メチル-2,2-ジフェニル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸リチウム塩の調製

テトラヒドロフラン(140ml)中の5-ブロモ-6-メチル-2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール(実施例110b、91.8g、250mmol)の冷(-70)溶液に、ヘキサン中のn-ブチルリチウム溶液(170ml、1.6M、1.1当量)

10

20

30

40

50

及びテトラヒドロフラン(100ml)をゆっくりと加えた。15分後、過剰量の固体の二酸化炭素を加えた。反応を室温に温めた。固体を濾過し、真空下で乾燥させ、標記化合物(79.4g、77%)を白色の固体として得た。

MS: $m/e = 345.2$ ($[M + 2Li]$)。

【0607】

d) (6-メチル-2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-ピペリジン-1-イル-メタノンの調製

N,N-ジメチルホルムアミド(3ml)中の6-メチル-2,2-ジフェニル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸リチウム塩(101.5mg、0.3mmol)の溶液に、N,N,N,N-テトラメチル-O-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-ウロニウム-ヘキサフルオロホスファート(114mg、0.3mmol、1.0当量)を加えた。反応混合物を20で1時間攪拌した。ピペリジン(26mg、0.3mmol、1.0当量)を加え、反応混合物を20で20時間攪拌した。反応混合物を、酢酸エチルと水に分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物(73mg、61%)を明黄色の固体として得た。

MS: $m/e = 400.2$

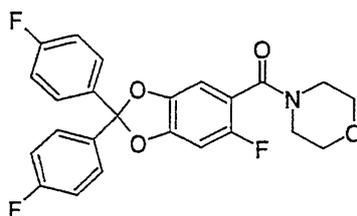
【0608】

実施例111

(6-フルオロ-2,2-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-モルホリン-4-イル-メタノンの調製

【0609】

【化128】



【0610】

a) 4,4-ジフルオロ-ジフェニルジクロロメタンの調製

標記化合物を、4,4-ジフルオロベンゾフェノンから、実施例88dの一般的方法に従って調製した。黄色の油状物。

MS: $m/e = 272$ ($[M - H]^+$)。

【0611】

b) (6-フルオロ-2,2-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-モルホリン-4-イル-メタノンの調製

標記化合物を、(3,4-ジヒドロキシ-フェニル)-モルホリン-4-イル-メタノン(実施例87b)及び4,4-ジフルオロ-ジフェニルジクロロメタン(実施例111a)から、実施例108cの一般的方法に従って調製した。白色の泡状物。

MS: $m/e = 442.3$ ($[M + H]^+$)。

【0612】

実施例112

(6-プロモ-2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-ピペリジン-1-イル-メタノンの調製

【0613】

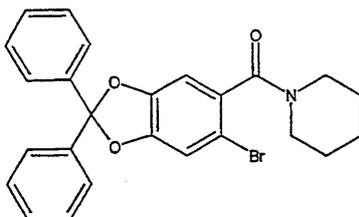
10

20

30

40

【化 1 2 9】



【 0 6 1 4 】

10

a) 6 - プロモ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸の調製

ピリジン (5 2 ml) と水 (2 6 ml) 中の 5 - プロモ - 6 - メチル - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール (5 . 2 0 g 、 1 4 . 1 mmol 、 実施例 1 1 0 b) の溶液に、過マンガン酸カリウム (6 . 7 1 g 、 4 2 . 5 mmol 、 3 . 0 当量) を室温にて加えた。3 時間後、反応混合物を、酢酸エチルと塩酸 (1 N) に分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。蒸発させた後、残渣をシリカに吸収させた。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (4 . 6 5 6 g 、 8 3 %) をオフホワイトの固体として得た。MS : m / e = 3 9 5 . 0 ([M - H] ⁻) 。

【 0 6 1 5 】

20

b) (6 - プロモ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル - メタノンの調製

標記化合物を、6 - プロモ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 (実施例 1 1 2 a) 及びピペリジンから、実施例 1 0 8 e の一般的方法に従って調製した。白色の固体。MS : m / e = 4 6 4 . 1 ([M + H] ⁺) 。

【 0 6 1 6 】

実施例 1 1 3

(+) - [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

30

標記化合物を、ラセミ体 [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン (実施例 1 0 8 e) から、分取キラル H P L C (ChiralPak AD) により調製した。白色の固体。

MS : m / e = 4 9 3 . 3 ([M + H] ⁺) 。

【 0 6 1 7 】

実施例 1 1 4

(-) - [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

40

標記化合物を、ラセミ体 [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン (実施例 1 0 8 e) から、分取キラル H P L C (ChiralPak AD) により調製した。白色の固体。

MS : m / e = 4 9 3 . 3 ([M + H] ⁺) 。

【 0 6 1 8 】

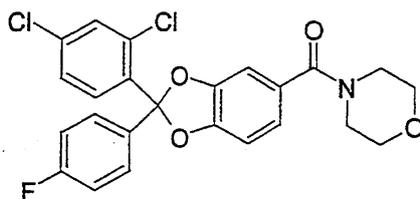
実施例 1 1 5

[2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

50

【 0 6 1 9 】

【 化 1 3 0 】



【 0 6 2 0 】

10

標記化合物を、2,4-ジクロロ-4-(4-フルオロ-ジフェニル)ジクロロメタン(実施例108b)及び(3,4-ジヒドロキシ-フェニル)-モルホリン-4-イル-メタノン(実施例87b)から、実施例108cの一般的方法に従って調製した。明黄色のガム。

MS : $m/e = 474.1$ ($[M+H]^+$)。

【 0 6 2 1 】

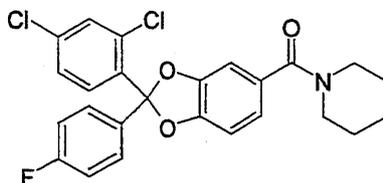
実施例 1 1 6

(2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-ピペリジン-1-イル-メタノンの調製

【 0 6 2 2 】

20

【 化 1 3 1 】



【 0 6 2 3 】

30

標記化合物を、2,4-ジクロロ-4-(4-フルオロ-ジフェニル)ジクロロメタン(実施例108b)及び(3,4-ジヒドロキシ-フェニル)-ピペリジン-4-イル-メタノンから、実施例108cの一般的方法に従って調製した。明黄色のガム。

MS : $m/e = 472.2$ ($[M+H]^+$)。

【 0 6 2 4 】

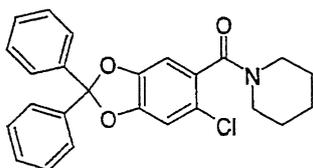
実施例 1 1 7

(6-クロロ-2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-ピペリジン-1-イル-メタノンの調製

【 0 6 2 5 】

【 化 1 3 2 】

40



【 0 6 2 6 】

a) (6-クロロ-1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)-ピペリジン-4-イル-メタノンの調製

標記化合物を、6-クロロ-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルボン酸及びピペリジンから、実施例218cの一般的方法に従って調製した。無色の固体、融点：138～

50

139。

MS: $m/e = 267.9$ ($[M+H]^+$)。

【0627】

b) (2-クロロ-4,5-ジヒドロキシ-フェニル)-ピペリジン-4-イル-メタノンの調製

標記化合物を、(6-クロロ-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-ピペリジン-4-イル-メタノン(実施例117a)から、実施例218bの一般的方法に従って調製した。明灰色の固体。

MS: $m/e = 256.1$ ($[M+H]^+$)。

【0628】

c) (6-クロロ-2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-ピペリジン-1-イル-メタノンの調製

標記化合物を、(2,2-ジフェニルジクロロメタン及び(2-クロロ-4,5-ジヒドロキシ-フェニル)-ピペリジン-4-イル-メタノン(実施例117b)から、実施例108cの一般的方法に従って調製した。無色の固体。

MS: $m/e = 418.1$ ($[M]^+$)。

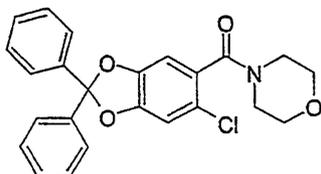
【0629】

実施例118

(6-クロロ-2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-モルホリン-4-イル-メタノンの調製

【0630】

【化133】



【0631】

標記化合物を、(2,2-ジフェニルジクロロメタン及び(2-クロロ-4,5-ジヒドロキシ-フェニル)-モルホリン-4-イル-メタノン(実施例218b)から、実施例108cの一般的方法に従って調製した。白色の固体。

MS: $m/e = 422.0$ ($[M+H]^+$)。

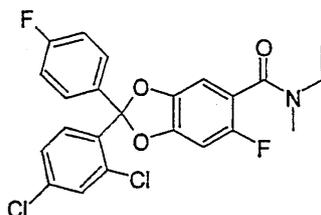
【0632】

実施例119

2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-カルボン酸エチル-メチル-アミドの調製

【0633】

【化134】



【0634】

N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)中の[2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-

10

20

30

40

50

カルボン酸（実施例 108 d、220 mg；0.52 mmol；1 当量）の溶液に、カルボニルジイミダゾール（110 mg；0.68 mmol；1.3 当量）を加え、混合物を 20 で 2 時間撹拌した。N, N - ジメチルホルムアミド中のエチル - メチルアミン溶液（1 M、1 ml；1.3 mmol；2.5 当量）を加え、反応混合物を 20 で 4 日間撹拌した。分取 HPLC（YMC pro C18）により精製して、標記化合物を DMSO 原液 10 mM として得た。
MS : m / e = 464 . 2 ([M] ⁺)。

【0635】

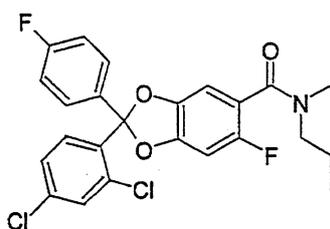
実施例 120

2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸メチル - プロピル - アミドの調製

10

【0636】

【化135】



20

【0637】

標記化合物を、〔2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸（実施例 108 d）及びメチル - プロピルアミンから、実施例 119 の一般的方法に従って調製した。

MS : m / e = 478 . 2 ([M] ⁺)

【0638】

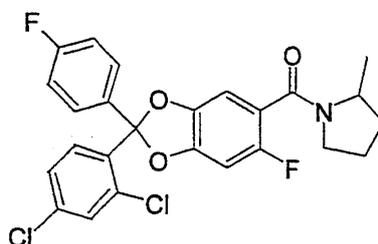
実施例 121

〔2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル〕 - (2 - メチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノンの調製

30

【0639】

【化136】



40

【0640】

標記化合物を、〔2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸（実施例 108 d）及び 2 - メチル - ピロリジンから、実施例 119 の一般的方法に従って調製した。

MS : m / e = 490 . 2 ([M] ⁺)。

【0641】

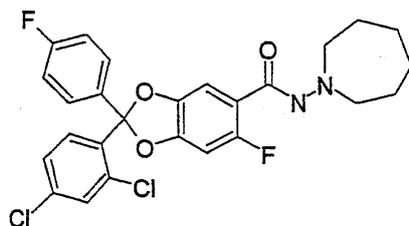
実施例 122

2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸アゼパン - 1 - イルアミドの調製

【0642】

50

【化137】



【0643】

10

標記化合物を、〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例108d)及び1-アミノホモピペリジンから、実施例119の一般的方法に従って調製した。

MS: $m/e = 519.3$ ($[M]^+$)。

【0644】

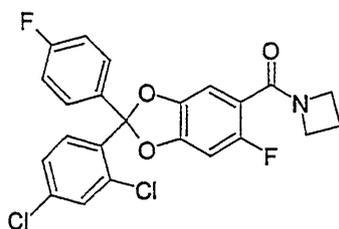
実施例123

アゼチジン-1-イル-〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-メタノンの調製

【0645】

20

【化138】



【0646】

30

標記化合物を、〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例108d)及びアゼチジンから、実施例119の一般的方法に従って調製した。

MS: $m/e = 462.2$ ($[M]^+$)。

【0647】

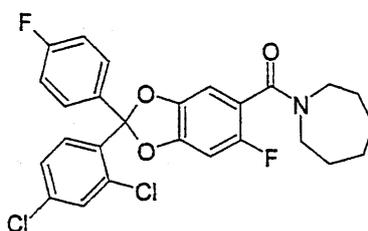
実施例124

アゼパン-1-イル-〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-メタノンの調製

【0648】

40

【化139】



【0649】

50

標記化合物を、〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例108d)及びアザシクロヘプタンから、実施例119の一般的方法に従って調製した。

MS: $m/e = 504.2$ ($[M]^+$)。

【0650】

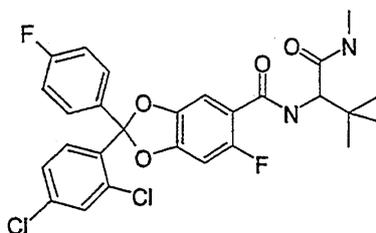
実施例125

2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(2,2-ジメチル-1-メチルカルバモイル-プロピル)-アミドの調製

【0651】

【化140】

10



【0652】

標記化合物を、〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例108d)及びL-tert-ロイシン-N-メチルアミドから、実施例119の一般的方法に従って調製した。

MS: $m/e = 549.4$ ($[M]^+$)。

【0653】

実施例126

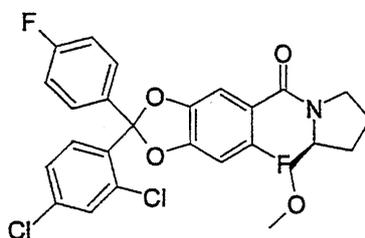
〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-(2S-メトキシメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノンの調製

【0654】

【化141】

20

30



【0655】

標記化合物を、〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例108d)及び2S-メトキシメチル-ピロリジンから、実施例119の一般的方法に従って調製した。

MS: $m/e = 520.4$ ($[M]^+$)。

【0656】

実施例127

〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-(2R-ヒドロキシメチル-ピロリジ

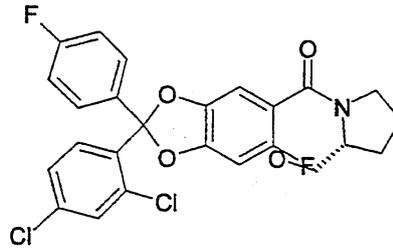
40

50

ン - 1 - イル) - メタノンの調製

【0657】

【化142】



10

【0658】

標記化合物を、〔2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - カルボン酸 (実施例 108d)〕及び 2R - ヒドロキシメチル - ピロリジンから、実施例 119 の一般的方法に従って調製した。

MS : $m/e = 506.2$ (〔M〕⁺)。

【0659】

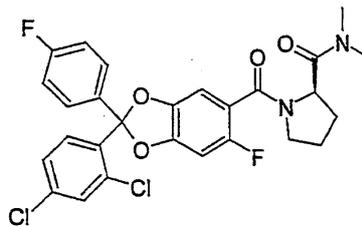
実施例 128

1 - 〔2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - カルボニル〕 - ピロリジン - 2R - カルボン酸ジメチルアミドの調製

20

【0660】

【化143】



30

【0661】

標記化合物を、〔2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - カルボン酸 (実施例 108d)〕及び 2R - カルボン酸ジメチルアミンピロリジンから、実施例 119 の一般的方法に従って調製した。

MS : $m/e = 547.3$ (〔M〕⁺)。

【0662】

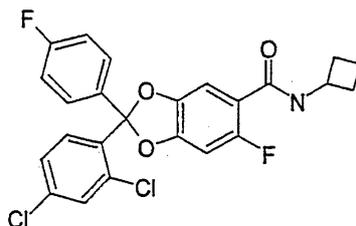
実施例 129

2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - カルボン酸シクロブチルアミドの調製

40

【0663】

【化144】



【0664】

10

標記化合物を、〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例108d)及びシクロブチルアミンから、実施例119の一般的方法に従って調製した。

MS: $m/e = 476.3$ ($[M]^+$)。

【0665】

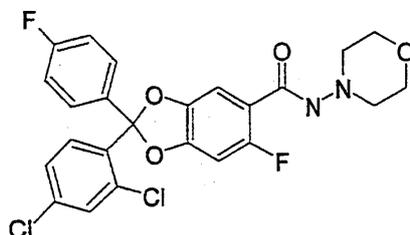
実施例130

2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸モルホリン-4-イルアミドの調製

【0666】

【化145】

20



【0667】

30

標記化合物を、〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例108d)及びN-アミノモルホリンから、実施例119の一般的方法に従って調製した。

MS: $m/e = 507.2$ ($[M]^+$)。

【0668】

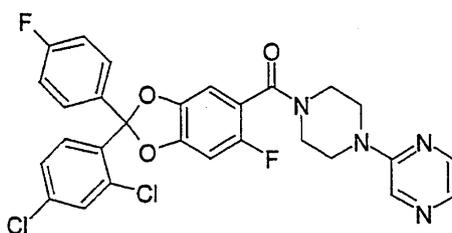
実施例131

〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-(2,3,5,6-テトラヒドロ-〔1,2〕ピピラジニル-4-イル)-メタノンの調製

【0669】

【化146】

40



【0670】

標記化合物を、〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フ

50

ルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 (実施例 1 0 8 d) 及び 1 - (2 - ピラジニル) - ピペラジンから、実施例 1 1 9 の一般的方法に従って調製した。

MS : m / e = 5 6 9 . 3 ([M] ⁺)

【 0 6 7 1 】

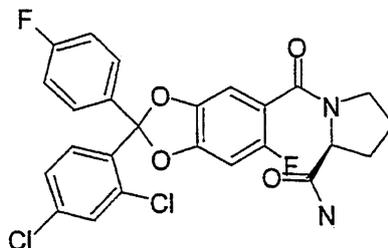
実施例 1 3 2

1 - [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボニル] - ピロリジン - 2 S - カルボン酸アミドの調製

【 0 6 7 2 】

【 化 1 4 7 】

10



【 0 6 7 3 】

標記化合物を、[2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 (実施例 1 0 8 d) 及びピロリジン - 2 S - カルボン酸アミドから、実施例 1 1 9 の一般的方法に従って調製した。

MS : m / e = 5 1 9 . 3 ([M] ⁺)。

【 0 6 7 4 】

実施例 1 3 3

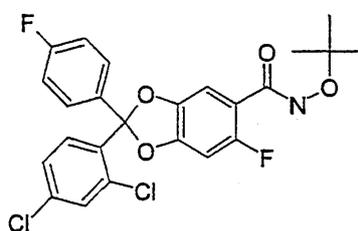
2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 tert - ブトキシ - アミドの調製

【 0 6 7 5 】

【 化 1 4 8 】

20

30



【 0 6 7 6 】

標記化合物を、[2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 (実施例 1 0 8 d) 及び tert - ブトキシ - アミンから、実施例 1 1 9 の一般的方法に従って調製した。

MS : m / e = 4 9 4 . 2 ([M] ⁺)。

【 0 6 7 7 】

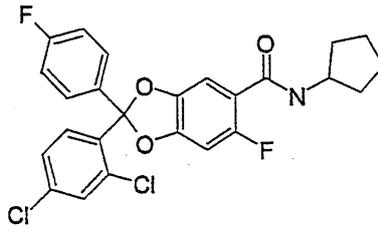
実施例 1 3 4

2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸シクロペンチルアミドの調製

【 0 6 7 8 】

40

【化 1 4 9】



【0 6 7 9】

標記化合物を、〔2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - カルボン酸 (実施例 1 0 8 d) 及びシクロペンチルアミンから、実施例 1 1 9 の一般的方法に従って調製した。

MS : $m/e = 490.3$ (〔M〕⁺)。

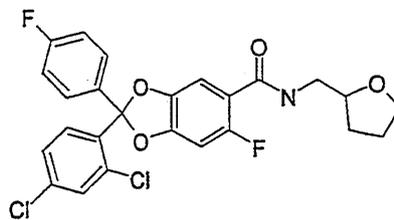
【0 6 8 0】

実施例 1 3 5

2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - カルボン酸 (テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル) - アミドの調製

【0 6 8 1】

【化 1 5 0】



【0 6 8 2】

標記化合物を、〔2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - カルボン酸 (実施例 1 0 8 d) 及び (テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル) - アミンから、実施例 1 1 9 の一般的方法に従って調製した。

MS : $m/e = 506.2$ (〔M〕⁺)。

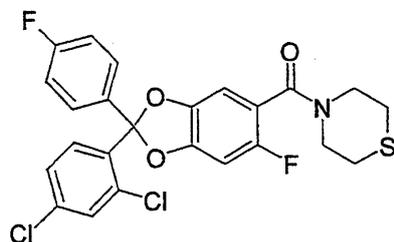
【0 6 8 3】

実施例 1 3 6

〔2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - イル〕 - チオモルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

【0 6 8 4】

【化 1 5 1】



10

20

30

40

50

【0685】

標記化合物を、〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例108d)〕及びチオモルホリンから、実施例119の一般的方法に従って調製した。

MS: $m/e = 508.2 ([M]^+)$ 。

【0686】

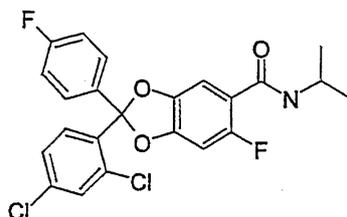
実施例137

2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸イソプロピルアミドの調製

【0687】

【化152】

10



【0688】

標記化合物を、〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例108d)〕及びイソプロピルアミンから、実施例119の一般的方法に従って調製した。

MS: $m/e = 464.2 ([M]^+)$ 。

【0689】

実施例138

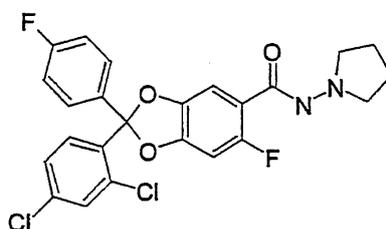
2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸ピロリジン-1-イルアミドの調製

【0690】

【化153】

20

30



【0691】

標記化合物を、〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例108d)〕及びピロリジンアミンから、実施例119の一般的方法に従って調製した。

MS: $m/e = 491.3 ([M]^+)$ 。

【0692】

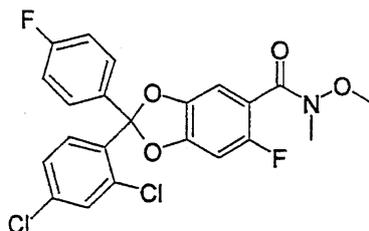
実施例139

2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸メトキシ-メチル-アミドの調製

【0693】

40

【化154】



【0694】

標記化合物を、〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例108d)及びメトキシ-メチル-アミンから、実施例119の一般的方法に従って調製した。

MS: $m/e = 466.2$ ($[M]^+$)。

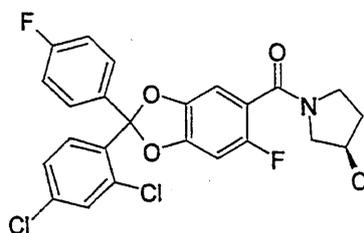
【0695】

実施例140

〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-(3R-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-メタノンの調製

【0696】

【化155】



【0697】

標記化合物を、〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例108d)及び3R-ヒドロキシ-ピロリジンから、実施例119の一般的方法に従って調製した。

MS: $m/e = 492.2$ ($[M]^+$)。

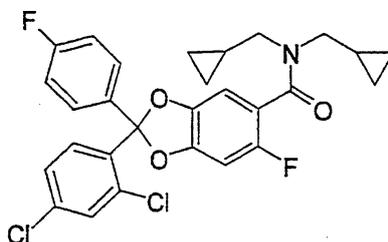
【0698】

実施例141

2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸ビス-シクロプロピルメチル-アミドの調製

【0699】

【化156】



10

20

30

40

50

【0700】

標記化合物を、〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例108d)〕及びビス-シクロプロピルメチル-アミンから、実施例119の一般的方法に従って調製した。

MS: $m/e = 530.2 ([M]^+)$ 。

【0701】

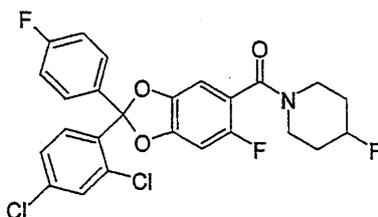
実施例142

〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-(4-フルオロ-ピペリジン-1-イル)-メタノンの調製

10

【0702】

【化157】



20

【0703】

標記化合物を、〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例108d)〕及び4-フルオロ-ピペリジンから、実施例119の一般的方法に従って調製した。

MS: $m/e = 530.2 ([M]^+)$ 。

【0704】

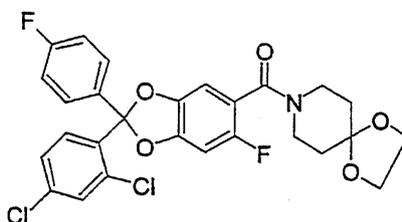
実施例143

〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ〔4.5〕デカ-8-イル)-メタノンの調製

30

【0705】

【化158】



40

【0706】

標記化合物を、〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例108d)〕及び1,4-ジオキサ-8-アザスピロ(4.5)デカンから、実施例119の一般的方法に従って調製した。

MS: $m/e = 548.3 ([M]^+)$ 。

【0707】

実施例144

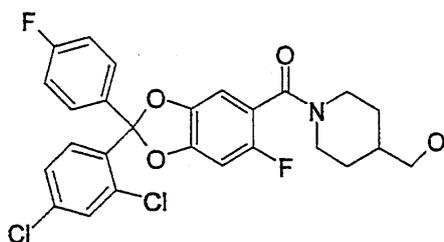
〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)

50

) - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - イル〕 - (4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - メタノンの調製

【0708】

【化159】



10

【0709】

標記化合物を、〔2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - カルボン酸 (実施例 1 0 8 d) 及び 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジンから、実施例 1 1 9 の一般的方法に従って調製した。

MS : m / e = 5 2 0 . 3 ([M] ⁺) 。

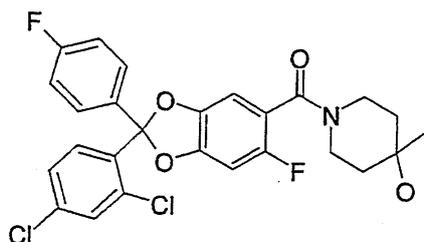
【0710】

実施例 1 4 5

〔2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - イル〕 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - メタノンの調製

【0711】

【化160】



30

【0712】

標記化合物を、〔2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - カルボン酸 (実施例 1 0 8 d) 及び 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - ピペリジンから、実施例 1 1 9 の一般的方法に従って調製した。

MS : m / e = 5 2 0 . 3 ([M] ⁺) 。

【0713】

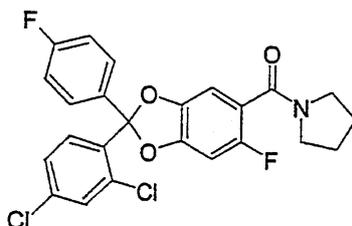
実施例 1 4 6

〔2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - イル〕 - ピロリジン - 1 - イル - メタノンの調製

【0714】

40

【化161】



【0715】

10

標記化合物を、〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例108d)及びピロリジンから、実施例119の一般的方法に従って調製した。

MS: $m/e = 476.1$ ($[M]^+$)。

【0716】

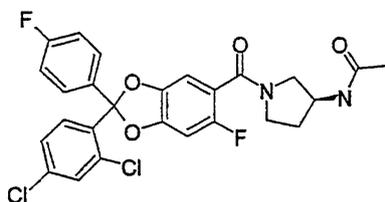
実施例147

N-{1-[2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボニル]-ピロリジン-3S-イル}-アセトアミドの調製

【0717】

20

【化162】



【0718】

30

標記化合物を、〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例108d)及び3S-アセトアミドピロリジンから、実施例119の一般的方法に従って調製した。

MS: $m/e = 533.2$ ($[M]^+$)。

【0719】

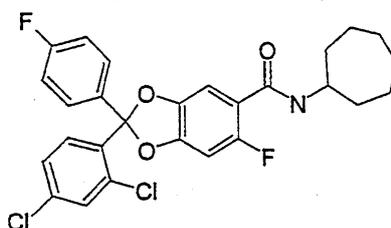
実施例148

2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸シクロヘプチルアミドの調製

【0720】

【化163】

40



【0721】

標記化合物を、〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フ

50

ルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 (実施例 1 0 8 d) 及びシクロヘプチルアミンから、実施例 1 1 9 の一般的方法に従って調製した。

MS : m / e = 5 1 8 . 3 ([M] ⁺) 。

【 0 7 2 2 】

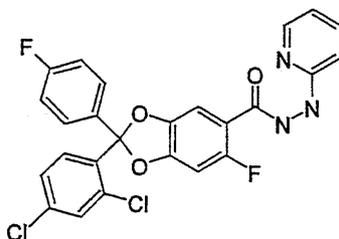
実施例 1 4 9

2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 N - ピリジン - 2 - イル - ヒドラジドの調製

【 0 7 2 3 】

【 化 1 6 4 】

10



【 0 7 2 4 】

標記化合物を、[2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 (実施例 1 0 8 d) 及び 2 - ヒドラジノピリジンから、実施例 1 1 9 の一般的方法に従って調製した。

MS : m / e = 5 1 4 . 3 ([M] ⁺) 。

【 0 7 2 5 】

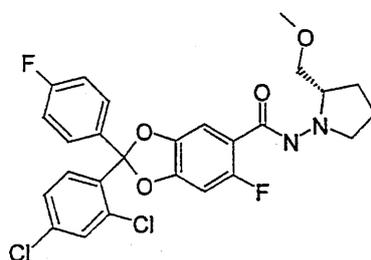
実施例 1 5 0

2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 (2 S - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - アミドの調製

【 0 7 2 6 】

【 化 1 6 5 】

30



【 0 7 2 7 】

標記化合物を、[2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 (実施例 1 0 8 d) 及び 2 S - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - アミンから、実施例 1 1 9 の一般的方法に従って調製した。

MS : m / e = 5 3 4 . 2 ([M] ⁺) 。

【 0 7 2 8 】

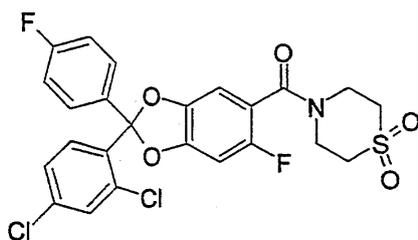
実施例 1 5 1

[2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - (1 , 1 - ジオキソ - チオモルホリン - 4 - イル) - メタノンの調製

50

【 0 7 2 9 】

【 化 1 6 6 】



10

【 0 7 3 0 】

標記化合物を、〔 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 (実施例 1 0 8 d) 及び 1 , 1 - ジオキソ - 1 - チオモルホリンから、実施例 1 1 9 の一般的方法に従って調製した。

MS : $m/e = 540.4$ ([M] ⁺) 。

【 0 7 3 1 】

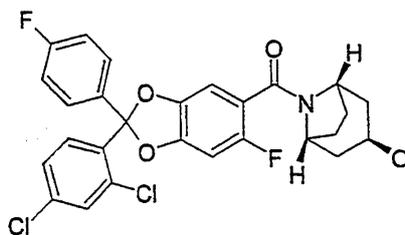
実施例 1 5 2

〔 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - (3 - ヒドロキシ - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) - メタノンの調製

20

【 0 7 3 2 】

【 化 1 6 7 】



30

【 0 7 3 3 】

標記化合物は、〔 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 (実施例 1 0 8 d) 及びノルトロピンから、実施例 1 1 9 の一般的方法に従って調製した。

MS : $m/e = 532.2$ ([M] ⁺) 。

【 0 7 3 4 】

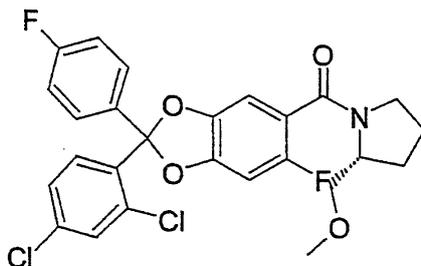
実施例 1 5 3

〔 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - (2 R - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノンの調製

40

【 0 7 3 5 】

【化168】



10

【0736】

標記化合物を、〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例108d)及び2R-メトキシメチル-ピロリジンから、実施例119の一般的方法に従って調製した。

MS: $m/e = 520.2 ([M]^+)$ 。

【0737】

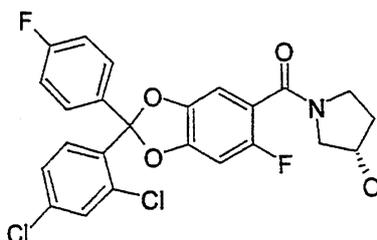
実施例154

〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-(3S-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-メタノンの調製

20

【0738】

【化169】



30

【0739】

標記化合物を、〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例108d)及び3S-ヒドロキシ-ピロリジンから、実施例119の一般的方法に従って調製した。

MS: $m/e = 492.2 ([M]^+)$ 。

【0740】

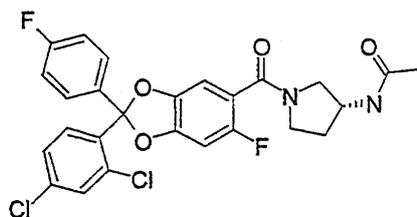
実施例155

N-{1-〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボニル〕-ピロリジン-3R-イル}-アセトアミドの調製

40

【0741】

【化170】



【0742】

10

標記化合物を、〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例108d)及び3R-アセトアミド-ピロリジンから、実施例119の一般的方法に従って調製した。

MS: $m/e = 533.3$ ($[M]^+$)。

【0743】

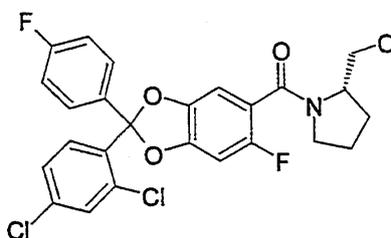
実施例156

〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-(2S-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノンの調製

20

【0744】

【化171】



30

【0745】

標記化合物を、〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例108d)及び2S-ヒドロキシメチル-ピロリジンから、実施例119の一般的方法に従って調製した。

MS: $m/e = 506.2$ ($[M]^+$)。

【0746】

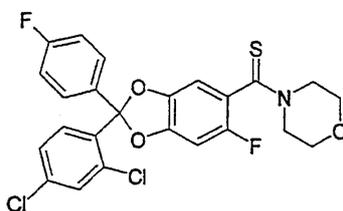
実施例157

〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-モルホリン-4-イル-メタンチオンの調製

40

【0747】

【化172】



50

【0748】

〔2-(2,4)-ジクロロ-フェニル〕-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-モルホリン-4-イル-メタノンを(実施例108e、79mg、0.16mmol)及びLawesson試薬(33mg、0.08mmol)を、ベンゼン(1ml)中で4時間加熱還流した。反応混合物を真空下で蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物(75mg、92%)を黄色の油状物として得た。

MS: m/e = 508.0 ([M]⁺)。

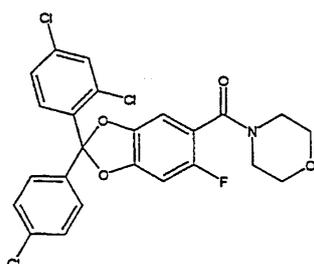
【0749】

実施例158

〔2-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-モルホリン-4-イル-メタノンの調製

【0750】

【化173】



【0751】

a) 2,4,4-トリクロロジフェニルジクロロメタンの調製

標記化合物を、2,4-ジクロロ-ベンゾトリフルオリド及びクロロベンゼンから、実施例108bの一般的方法に従って調製した。褐色の油状物。

MS: m/e = 339.9 ([M]⁺)。

【0752】

b) 5-プロモ-2-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソールの調製

標記化合物を、4-プロモ-5-フルオロ-ベンゼン-1,2-ジオール(実施例108a)及び2,4,4-トリクロロジフェニルジクロロメタン(実施例158a)から、実施例108cの一般的方法に従って調製した。白色の固体。

MS: m/e = 473.9 ([M]⁺)。

【0753】

c) 2-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸の調製

標記化合物を、5-プロモ-2-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール(実施例158b)から、実施例108dの一般的方法に従って調製した。橙色の固体。

MS: m/e = 437.0 ([M-H]⁻)。

【0754】

d) 〔2-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-モルホリン-4-イル-メタノンの調製

標記化合物を、2-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例158c)及びモルホリンから、実施例108eの一般的方法に従って調製した。橙色の固体。

MS: m/e = 508.3 ([M+H]⁺)。

10

20

30

40

50

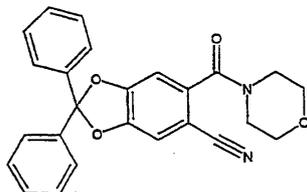
【0755】

実施例159

6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2, 2 - ジフェニル - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - カルボニトリルの調製

【0756】

【化174】



10

【0757】

a) (6 - ブロモ - 2, 2 - ジフェニル - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

標記化合物を、6 - ブロモ - 2, 2 - ジフェニル - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 (実施例 110c) 及びモルホリンから、実施例 108e の一般的方法に従って調製した。白色の固体。

MS : m/e = 466.2 ([M + H]⁺)。

20

【0758】

b) 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2, 2 - ジフェニル - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - カルボニトリルの調製

N - メチルピロリジノン (3ml) 中の (6 - ブロモ - 2, 2 - ジフェニル - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン (204mg、0.437mmol) とシアン化銅 (102mg、1.139mmol、2.6当量) の混合物を、16時間190 にて加熱した。反応混合物を、水と酢酸エチルに分配した。有機層をブラインで洗浄し、真空下で蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (4.656g、83%) をオフホワイトの固体として得た。

MS : m/e = 413.1 ([M + H]⁺)。

30

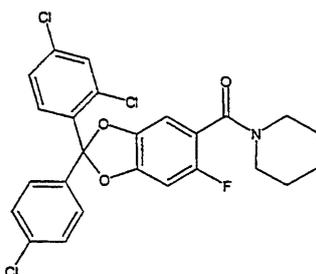
【0759】

実施例160

(2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル - メタノンの調製

【0760】

【化175】



40

【0761】

標記化合物を、2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 (実施例 158c) 及びピペリジンから、実施例 108e の一般的方法に従って調製した。白色の固体。

MS : m/e = 506.0 ([M + H]⁺)。

50

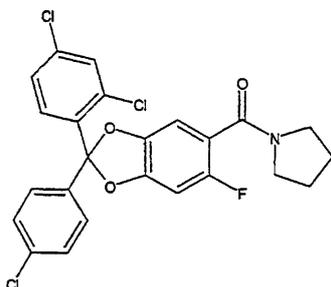
【0762】

実施例161

〔2-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-ピロリジン-1-イル-メタノンの調製

【0763】

【化176】



10

【0764】

標記化合物を、2-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例158c)及びピロリジンから、実施例108eの一般的方法に従って調製した。オフホワイトの固体。

20

MS: $m/e = 491.9 ([M+H]^+)$ 。

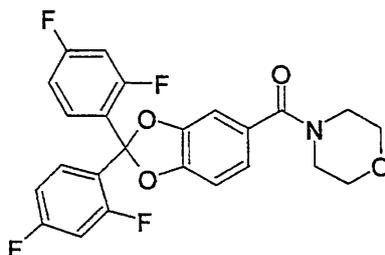
【0765】

実施例162

〔2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-モルホリン-4-イル-メタノンの調製

【0766】

【化177】



30

【0767】

a) 2,2,4,4-テトラフルオロジフェニルジクロロメタンの調製

三塩化アルミニウム(5.32g、39.9mmol)を、1,3-ジフルオロベンゼン(8g、70.12mmol)に攪拌しながら加えた。混合物を約10℃に冷却し、四塩化炭素(14.5ml)を1時間かけて滴加した。混合物を30℃で3.5時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、氷に注いだ。相を分離し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、標記化合物を明褐色の固体として得、それを更に精製しないで使用した。

40

MS: $m/e = 273.0 ([M-Cl]^-)$ 。

【0768】

b) 〔2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-モルホリン-4-イル-メタノンの調製

標記化合物を、2,2,4,4-テトラフルオロジフェニルジクロロメタン及び(3,4-ジヒドロキシ-フェニル)モルホリン-4-イル-メタノン(実施例87b)から、実施例108cの一般的方法に従って調製した。明褐色のガム。

MS: $m/e = 460.1 ([M+H]^+)$ 。

50

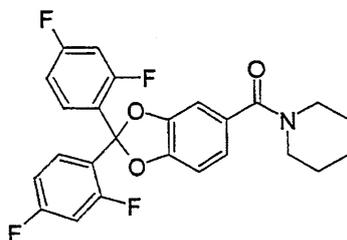
【 0 7 6 9 】

実施例 1 6 3

〔 2 , 2 - ビス - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル - メタノンの調製

【 0 7 7 0 】

【 化 1 7 8 】



10

【 0 7 7 1 】

標記化合物を、2,2,4,4 - テトラフルオロジフェニルジクロロメタン (実施例 1 6 2 a) 及び (3 , 4 - ジヒドロキシ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イル - メタノンから、実施例 1 0 8 c の一般的方法に従って調製した。黄色の泡状物。

MS : $m/e = 458.3$ ([M + H] ⁺) 。

【 0 7 7 2 】

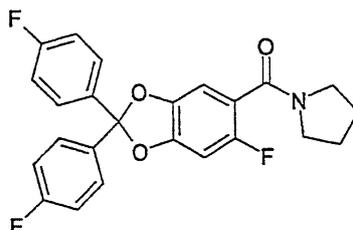
20

実施例 1 6 4

〔 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル - メタノンの調製

【 0 7 7 3 】

【 化 1 7 9 】



30

【 0 7 7 4 】

a) 5 - プロモ - 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソールの調製

標記化合物を、4 - プロモ - 5 - フルオロ - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール (実施例 1 0 8 a) 及び 4 , 4 - ジフルオロジフェニルジクロロメタン (実施例 1 1 1 a) から、実施例 1 0 8 c の一般的方法に従って調製した。無色の油状物。

MS : $m/e = 407.9$ ([M] ⁺) 。

40

【 0 7 7 5 】

b) 〔 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル - メタノンの調製

標記化合物を、5 - プロモ - 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール (実施例 1 6 4 a) 及び 1 - ピロリジン - 塩化カルボニルから、実施例 1 6 6 b の一般的方法に従って調製した。明黄色の油状物。

MS : $m/e = 426.3$ ([M + H] ⁺) 。

【 0 7 7 6 】

実施例 1 6 5

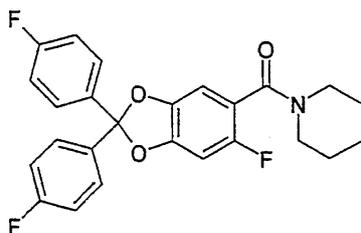
〔 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキ

50

ソール - 5 - イル } - ピペリジン - 1 - イル - メタノンの調製

【 0 7 7 7 】

【 化 1 8 0 】



10

【 0 7 7 8 】

標記化合物を、5 - ブロモ - 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール (実施例 1 6 4 a) 及び 1 - ピペリジン - 塩化カルボニルから、実施例 1 6 6 b の一般的方法に従って調製した。黄色の油状物。

MS : $m/e = 440.3$ ([M + H] ⁺) 。

【 0 7 7 9 】

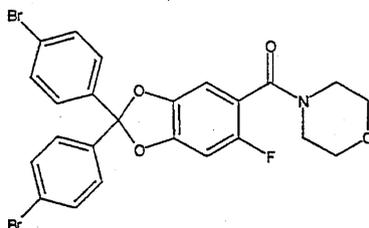
実施例 1 6 6

(2 , 2 - ビス - (4 - ブロモ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

20

【 0 7 8 0 】

【 化 1 8 1 】



30

【 0 7 8 1 】

a) 5 - ブロモ - 6 - フルオロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソールの調製

標記化合物を、4 - ブロモ - 5 - フルオロ - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール (実施例 1 0 8 a) 及びジフェニルジクロロメタンから、実施例 1 0 8 c の一般的方法に従って調製した。オフホワイトの固体。

MS : $m/e = 370.0$ ([M + H ⁺]) 。

【 0 7 8 2 】

b) (6 - フルオロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

40

ジエチルエーテル (3 0 0 ml) 中の 5 - ブロモ - 6 - フルオロ - 2 , 2 - ジフェニル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール (1 7 . 5 9 g , 4 7 . 4 mmol) の冷却した (- 7 8) 溶液に、ヘキサン中の n - ブチルリチウム溶液 (1 . 6 M , 3 0 ml , 4 8 mmol , 1 . 0 当量) をゆっくりと加えた。4 - モルホリン塩化カルボニル (8 . 5 g , 5 6 . 9 mmol , 1 . 2 当量) を加える前に、反応混合物を - 7 8 で 1 時間攪拌した。反応混合物を 2 0 に温め、重炭酸ナトリウム水溶液に注いだ。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄した。揮発性物質を真空下で除去した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (1 3 . 0 g , 6 8 %) を明黄色の固体として得た。

MS : $m/e = 406.2$ ([M + H] ⁺) 。

【 0 7 8 3 】

50

c) (2-フルオロ-4,5-ジヒドロキシ-フェニル)-モルホリン-4-イル-メタノンの調製

標記化合物を、(6-フルオロ-2,2-ジフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-モルホリン-4-イル-メタノンから、実施例87bの一般的方法に従って調製した。明褐色の固体。

MS: $m/e = 442.2$ ($[M+H]^+$)。

【0784】

d) 4,4-ジブロモジフェニルジクロロメタンの調製

標記化合物を、4-プロモベンゾトリフルオリド及びプロモベンゼンから、実施例108bの一般的方法に従って調製した。明黄色の半固体。

MS: $m/e = 392.0$ ($[M+H]^+$)。

【0785】

e) [2,2-ビス-(4-プロモ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル]-モルホリン-4-イル-メタノンの調製

標記化合物を、(2-フルオロ-4,5-ジヒドロキシ-フェニル)-モルホリン-4-イル-メタノン(実施例166c)及び4,4-ジブロモジフェニルジクロロメタン(実施例166d)から、実施例108cの一般的方法に従って調製した。明黄色の固体。

MS: $m/e = 364.1$ ($[M+H]^+$)。

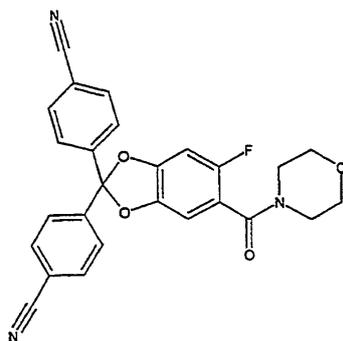
【0786】

実施例167

4-[2,2-ビス-(4-シアノ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-カルボニル]-モルホリンの調製

【0787】

【化182】



【0788】

[2,2-ビス-(4-プロモ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル]-モルホリン-4-イル-メタノン(実施例166e、400mg、0.71mmol、1.0当量)、シアン化銅(381mg、4.26mmol、6.0当量)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(32.5mg、0.035mmol、0.05当量)、テトラエチルアンモニウムシアニド(111mg、0.71mmol、1.0当量)及び1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(78.7mg、0.142mmol、0.2当量)の混合物を、窒素でフラッシュした。脱ガスしたジオキサン(10ml)を加え、反応混合物を4時間加熱還流した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、濾過し、重炭酸ナトリウム水溶液、ブライン及び水で洗浄した。揮発性物質を真空下で除去した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物(141mg、44%)を明黄色の半固体として得た。

MS: $m/e = 456.1$ ($[M+H]^+$)。

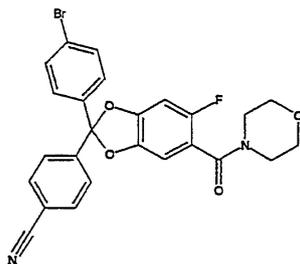
【0789】

実施例 168

4 - [2 - (4 - ブロモ - フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 2 - イル] - ベンゾニトリルの調製

【 0 7 9 0 】

【 化 1 8 3 】



10

【 0 7 9 1 】

標記化合物を、副生成物として、実施例 167 の一般的方法に従って調製した。明黄色の固体。

MS : $m/e = 509.0$ ([$M + H^+$]) 。

【 0 7 9 2 】

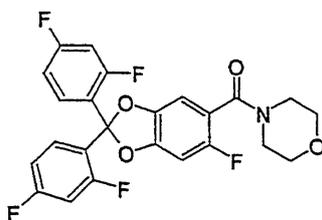
実施例 169

[2 , 2 - ビス - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

20

【 0 7 9 3 】

【 化 1 8 4 】



30

【 0 7 9 4 】

標記化合物を、2,2,4,4 - テトラフルオロジフェニルジクロロメタン (実施例 162 a) 及び (2 - フルオロ - 4 , 5 - ジヒドロキシ - フェニル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン (実施例 99 b) から、実施例 108 c の一般的方法に従って調製した。明褐色のガム。

MS : $m/e = 478.1$ ([$M + H$] $^+$) 。

【 0 7 9 5 】

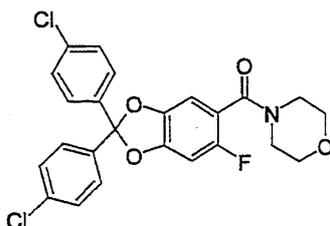
実施例 170

[2 , 2 - ビス - (4 - クロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

40

【 0 7 9 6 】

【化 1 8 5】



【0 7 9 7】

10

a) ジクロロビス(4-クロロフェニル)メタンの調製

標記化合物を、4,4'-ジクロロベンゾフェノンから実施例 8 7 d の一般的方法に従って調製し、更に精製しないで使用した。黄色の固体。

MS : m/e = 304.0、306.0 ([M]⁺)。

【0 7 9 8】

b) [2,2-ビス-(4-クロロフェニル)-6-フルオロベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル]-モルホリン-イル-メタノンの調製

標記化合物を、ジクロロビス(4-クロロフェニル)メタン及び2-フルオロ-4,5-ジヒドロキシフェニルモルホリン-4-イル-メタノン(実施例 1 6 6 c)から、実施例 1 0 8 c の一般的方法に従って調製した。ベイジュの泡状物。

20

MS : m/e = 474.0、476.0 ([M]⁺)。

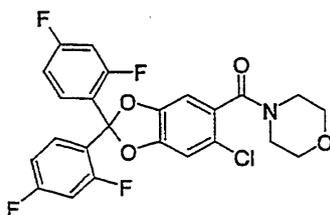
【0 7 9 9】

実施例 1 7 1

[6-クロロ-2,2-ビス-(2,4-ジフルオロフェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル]-モルホリン-4-イル-メタノンの調製

【0 8 0 0】

【化 1 8 6】



30

【0 8 0 1】

標記化合物を、2,2,4,4-テトラフルオロジフェニルジクロロメタン(実施例 1 6 2 a)及び(2-クロロ-4,5-ジヒドロキシフェニル)-モルホリン-4-イル-メタノン(実施例 2 1 8 b)から、実施例 1 0 8 c の一般的方法に従って調製した。明黄色のガム。

40

MS : m/e = 494.1 ([M+H]⁺)。

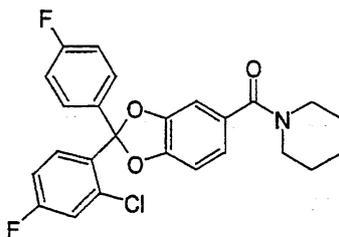
【0 8 0 2】

実施例 1 7 2

[2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル]-ピペリジン-1-イル-メタノンの調製

【0 8 0 3】

【化187】



【0804】

10

a) 2-クロロ-1-[ジクロロ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-4-フルオロ-ベンゼン

(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-(4-フルオロ-フェニル)-メタノン(0.25g、0.99mmol及び五塩化リン(0.21g、1.01mmol)を、アルゴン下で混合し、150で2時間加熱した。混合物を室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈し、氷に注いだ。相を分離し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させて、標記化合物を、出発材料(35%)及びモノ塩素化合物(15%)と共にNMRによる所望の生成物の約50%を含む、淡黄色の油状物(0.2g)として得た。この混合物を更に精製しないで使用した。

【0805】

20

b) [2-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキサソール-5-イル]-ピペリジン-1-イル-メタノンの調製

標記化合物を、2-クロロ-1-[ジクロロ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-4-フルオロ-ベンゼン(実施例172a)及び(3,4-ジヒドロキシ-フェニル)-ピペリジン-4-イル-メタノンから、実施例108cの一般的方法に従って調製した。明褐色のガム。

MS: m/e = 456.1 ([M+H]⁺)。

【0806】

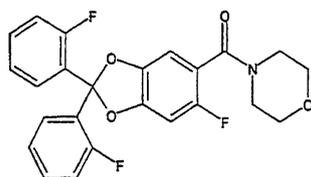
実施例173

30

[6-フルオロ-2,2-ビス-(2-フルオロ-フェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキサソール-5-イル]-モルホリン-4-イル-メタノンの調製

【0807】

【化188】



40

【0808】

a) ビス-(2-フルオロ-フェニル)-メタノンの調製

トルエン(35ml)中の2-フルオロベンゾイル酸(280mg、2mmol)、Cs₂CO₃(1.63g、5mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(40mg、0.02mmol)の攪拌した懸濁液に、窒素下、2-フルオロベンゾイルクロリド(634mg、4mmol)を滴加した。懸濁液を100で16時間加熱し、室温に冷却し、酢酸エチルと水に分配した。有機層を炭酸水素カリウム水溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物(210mg、46%)を得た。無色の液体。

50

MS : $m/e = 218.1 ([M]^+)$ 。

【0809】

b) ビス - (2 - フルオロフェニル) ジクロロメタンの調製

標記化合物を、ビス - (2 - フルオロ - フェニル) - メタノン (実施例 173a) から実施例 182a の一般的方法に従って調製し、更に精製しないで使用した。褐色の固体。

【0810】

c) [6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (2 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

標記化合物を、(2 - フルオロ - 4 , 5 - ジヒドロキシ - フェニル) - モルホリン - 1 - イル - メタノン (実施例 99b) 及びビス - (2 - フルオロフェニル) ジクロロメタン (実施例 173b) から、実施例 108c の一般的方法に従って調製した。明褐色で無定形の固体。

10

MS : $m/e = 442.3 ([M+H]^+)$ 。

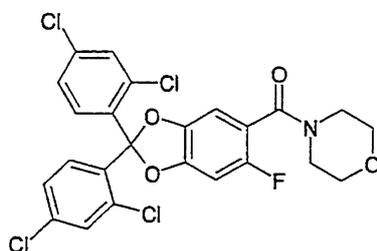
【0811】

実施例 174

[2 , 2 - ビス - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

【0812】

【化189】



20

【0813】

a) 2, 2 , 4 , 4 - テトラクロロ - ジクロロジフェニルメタンの調製

標記化合物を、2, 4 - ジクロロベンゼンから実施例 207a の一般的方法に従って調製し、更に精製しないで使用した。白色の結晶。

30

融点 : 139 ~ 142 ; MS : $m/e = 373.9, 375.9 ([M]^+)$ 。

【0814】

b) [2 , 2 - ビス - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

標記化合物を、2, 2 , 4 , 4 - テトラクロロ - ジクロロジフェニルメタン及び 2 - フルオロ - 4 , 5 - ジヒドロキシ - フェニル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン (実施例 166c) から、実施例 108c の一般的方法に従って調製した。白色の泡状物。

MS : $m/e = 541.9, 543.9 ([M]^+)$ 。

【0815】

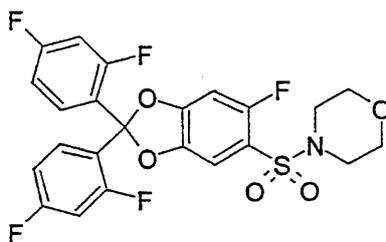
40

実施例 175

4 - [2 , 2 - ビス - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - モルホリンの調製

【0816】

【化190】



【0817】

10

標記化合物を、2,2,4,4-テトラフルオロジフェニルジクロロメタン（実施例162a）及び4-フルオロ-5-(モルホリン-1-スルホニル)-ベンゼン-1,2-ジオール（実施例234b）から、実施例108cの一般的方法に従って調製した。オフホワイトの泡状物。

MS: $m/e = 514.2 ([M+H]^+)$ 。

【0818】

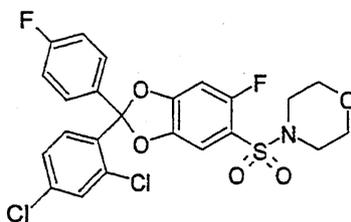
実施例176

4-[2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-スルホニル]-モルホリンの調製

【0819】

20

【化191】



【0820】

30

標記化合物を、2,4-ジクロロ-4-フルオロ-ジフェニルジクロロメタン及び4-フルオロ-5-(モルホリン-1-スルホニル)-ベンゼン-1,2-ジオール（実施例234b）から、実施例108cの一般的方法に従って調製した。オフホワイトの泡状物。

MS: $m/e = 528.1 ([M+H]^+)$ 。

【0821】

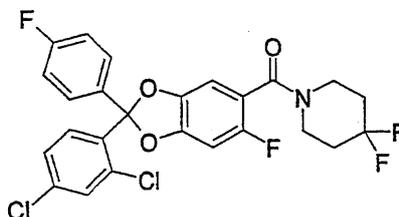
実施例177

[2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-メタノンの調製

40

【0822】

【化192】



50

【0823】

標記化合物を、〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例108d)〕及び4,4-ジフルオロピペリジンから、実施例108eの一般的方法に従って調製した。黄色のガム。

MS: $m/e = 526.1$ ($[M]^+$)。

【0824】

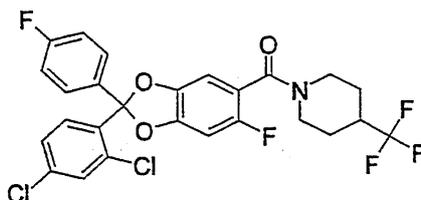
実施例178

〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イル)-メタノンの調製

10

【0825】

【化193】



20

【0826】

標記化合物を、〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例108d)〕及び4-(トリフルオロメチル)ピペリジン塩酸塩から、実施例108eの一般的方法に従って調製した。白色の泡状物。

MS: $m/e = 558.0$ ($[M]^+$)。

【0827】

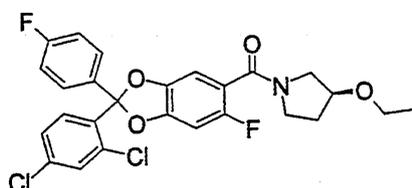
実施例179

〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-(3S-エトキシ-ピロリジン-1-イル)-メタノンの調製

30

【0828】

【化194】



40

【0829】

標記化合物を、〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例108d)〕及び3S-エトキシ-ピロリジンから、実施例108eの一般的方法に従って調製した。無色の油状物。

MS: $m/e = 520.1$ ($[M]^+$)。

【0830】

実施例180

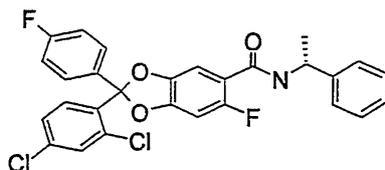
2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(1R-フェニル-エチル)-アミド

50

の調製

【0831】

【化195】



10

【0832】

標記化合物を、〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例108d)及び(1R-フェニル-エチル)-アミンから、実施例108eの一般的方法に従って調製した。無色の油状物。

MS: $m/e = 526.1$ ($[M]^+$)。

【0833】

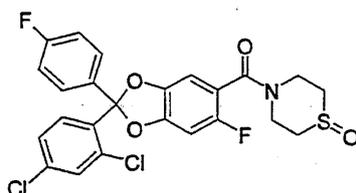
実施例181

〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-(1-オキソ-チオモルホリン-4-イル)-メタノンの調製

20

【0834】

【化196】



30

【0835】

ジクロロメタン(1.2ml)中のm-クロロ過安息香酸(74mg、0.3mmol)の溶液を、ジクロロメタン(1.7ml)中の〔2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-チオモルホリン-4-イル-メタノン(実施例136)(153mg、0.3mmol)の冷却した(-20)溶液に加えた。反応混合物を-20で3時攪拌し、5%チオ硫酸ナトリウム水溶液でクエンチした。水相をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機相を10%重炭酸ナトリウム溶液及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、揮発性物質を真空下で除去した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物(141mg、89%)を得た。MS: $m/e = 524.1$ ($[M]^+$)。

40

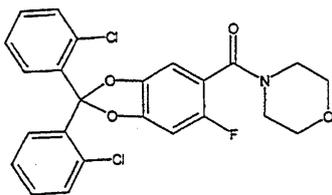
【0836】

実施例182

〔2,2-ビス-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-モルホリン-4-イル-メタノンの調製

【0837】

【化197】



【0838】

a) ビス-(2-クロロフェニル)ジクロロメタンの調製 10

2,2-ジクロロベンゾフェノン(502mg、2mmol)と五塩化リン(833mg、4mmol、2当量)の混合物を、170℃で28時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈し、冷水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、揮発性物質を真空下で除去して、標記化合物(629mg、定量)を橙色の油状物として得た。

MS: m/e = 306.0 ([M]⁺)。

【0839】

b) [2,2-ビス-(2-クロロフェニル)-6-フルオロベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル]-モルホリン-4-イルメタノンの調製

ビス-(2-クロロフェニル)ジクロロメタン(実施例182、258mg、0.84mmol、2.6当量)と(2-フルオロ-4,5-ジヒドロキシフェニル)-モルホリン-4-イルメタノン(実施例87b、72mg、0.32mmol)の混合物を、密閉管中150℃で5時間加熱した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物(6.8mg、4.5%)をオフホワイトの固体として得た。融点: 98℃。

MS: m/e = 474.0 ([M+H]⁺)。

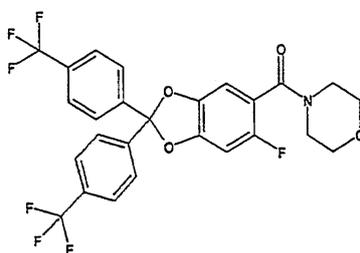
【0840】

実施例183

[6-フルオロ-2,2-ビス-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル]-モルホリン-4-イルメタノンの調製

【0841】

【化198】



【0842】

a) ビス-(4-トリフルオロメチルフェニル)-メタノンの調製 40

標記化合物を、4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸及び4-トリフルオロメチル塩化ベンゾイルから、実施例173aの一般的方法に従って調製した。白色の結晶質固体。

MS: m/e = 318.1 ([M]⁺)。

【0843】

b) ビス-(4-トリフルオロメチルフェニル)ジクロロメタンの調製

標記化合物を、ビス-(4-トリフルオロメチルフェニル)-メタノン(実施例183a)から実施例87dの一般的方法に従って調製し、精製しないで使用した。褐色の固体。

【0844】

c) [6-フルオロ-2,2-ビス-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル]-モルホリン-4-イル-メタノンの調製

標記化合物を、(2-フルオロ-4,5-ジヒドロキシ-フェニル)-モルホリン-1-イル-メタノン(実施例99b)及びビス-(4-トリフルオロメチル-フェニル)ジクロロメタン(実施例183b)から、実施例108cの一般的方法に従って調製した。明褐色で無定形の固体。

MS: $m/e = 542.1 ([M+H]^+)$ 。

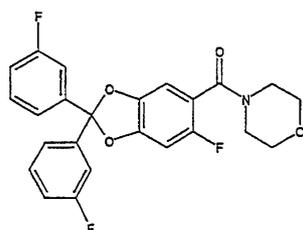
【0845】

実施例184

[6-フルオロ-2,2-ビス-(3-フルオロ-フェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル]-モルホリン-4-イル-メタノンの調製

【0846】

【化199】



10

20

【0847】

a) ビス-(3-フルオロフェニル)ジクロロメタンの調製

標記化合物を、ビス-(3-フルオロ-フェニル)-メタノンから実施例87dの一般的方法に従って調製し、更に精製しないで使用した。褐色の固体。

【0848】

b) [[6-フルオロ-2,2-ビス-(3-フルオロ-フェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル]-モルホリン-4-イル-メタノンの調製

標記化合物を、(2-フルオロ-4,5-ジヒドロキシ-フェニル)-モルホリン-1-イル-メタノン(実施例99b)及びビス-(3-フルオロフェニル)ジクロロメタン(実施例184a)から、実施例108cの一般的方法に従って調製した。オフホワイトで無定形の固体。

MS: $m/e = 442.1 ([M+H]^+)$ 。

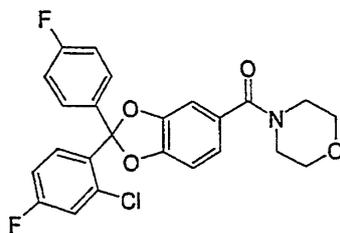
【0849】

実施例185

[2-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル]-モルホリン-4-イル-メタノンの調製

【0850】

【化200】



40

【0851】

標記化合物を、2-クロロ-1-[ジクロロ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]

50

- 4 - フルオロ - ベンゼン (実施例 172a) 及び (3, 4 - ジヒドロキシ - フェニル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン (実施例 87b) から、実施例 108c の一般的方法に従って調製した。明褐色のガム。

MS : m/e = 458 . 3 ([M + H]⁺)。

【0852】

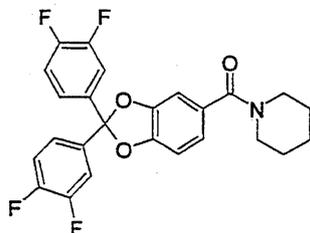
実施例 186

〔2, 2 - ビス - (3, 4 - ジフルオロ - フェニル) - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - イル〕 - ピペリジン - 1 - イル - メタノンの調製

【0853】

【化201】

10



【0854】

標記化合物を、1, 1 - (ジクロロメチレン)ビス〔3, 4 - ジフルオロ - ベンゼン及び(3, 4 - ジヒドロキシ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イル - メタノンから、実施例 108c の一般的方法に従って調製した。明褐色のガム。

20

MS : m/e = 458 . 2 ([M + H]⁺)。

【0855】

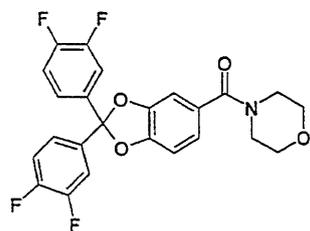
実施例 187

〔2, 2 - ビス - (3, 4 - ジフルオロ - フェニル) - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - イル〕 - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

【0856】

【化202】

30



【0857】

標記化合物を、1, 1 - (ジクロロメチレン)ビス〔3, 4 - ジフルオロ - ベンゼン及び(3, 4 - ジヒドロキシ - フェニル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン (実施例 87b) から、実施例 108c の一般的方法に従って調製した。無色のガム。

40

MS : m/e = 460 . 2 ([M + H]⁺)。

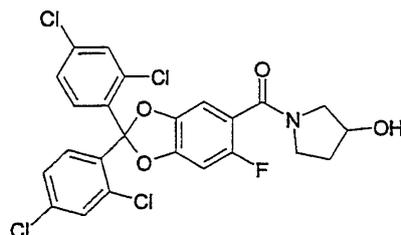
【0858】

実施例 188

〔2, 2 - ビス - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール - 5 - イル〕 - (3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - メタノンの調製

【0859】

【化203】



【0860】

10

a) 5-プロモ-2,2-ビス-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキサールの調製

標記化合物を、2,2,4,4-テトラクロロ-ジクロロジフェニルメタン(実施例174a)及び4-プロモ-5-フルオロ-ベンゼン-1,2-ジオール(実施例108a)から、実施例108cの一般的方法に従って調製した。無色の固体。

MS: $m/e = 507.9, 509.9$ ($[M]^+$)。

【0861】

b) 2,2-ビス-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキサール-5-カルボン酸の調製

標記化合物を、5-プロモ-2,2-ビス-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキサールから、実施例108dの一般的方法に従って調製した。白色の泡状物。

MS: $m/e = 471.0, 473.0$ ($[M-H]^-$)。

【0862】

c) 〔2,2-ビス-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキサール-5-イル〕-(3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-メタノンの調製

標記化合物を、2,2-ビス-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキサール-5-カルボン酸及び3-ピロリジノールから、実施例108eの一般的方法に従って調製した。明黄色の泡状物。

MS: $m/e = 541.9, 543.9$ ($[M]^+$)。

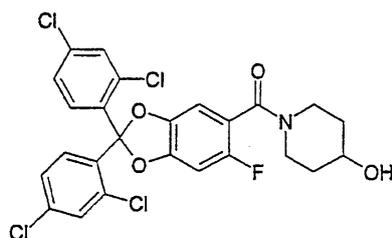
【0863】

実施例189

〔2,2-ビス-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキサール-5-イル〕-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-メタノンの調製

【0864】

【化204】



40

【0865】

標記化合物を、2,2-ビス-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキサール-5-カルボン酸及び4-ヒドロキシ-ピペリジンから、実施例108eの一般的方法に従って調製した。明黄色の泡状物。

MS: $m/e = 556.0, 558.0$ ($[M]^+$)。

50

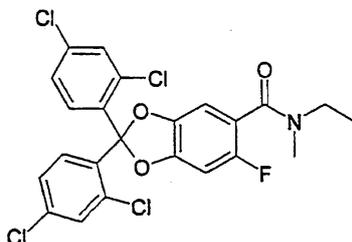
【0866】

実施例190

2,2-ビス-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボン酸エチル-メチル-アミドの調製

【0867】

【化205】



10

【0868】

標記化合物を、2,2-ビス-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボン酸及びN-エチルメチルアミンから、実施例108eの一般的方法に従って調製した。白色の泡状物。

MS: $m/e = 514.0, 516.0$ ($[M]^+$)。

【0869】

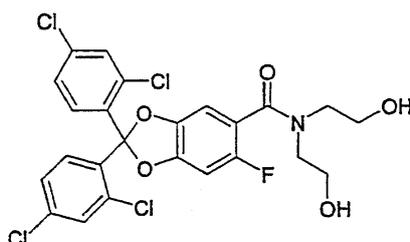
20

実施例191

2,2-ビス-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボン酸ビス-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミドの調製

【0870】

【化206】



30

【0871】

標記化合物を、2,2-ビス-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボン酸及びジエタノールアミンから、実施例108eの一般的方法に従って調製した。明黄色の泡状物。

MS: $m/e = 560.0, 562.0$ ($[M]^+$)。

【0872】

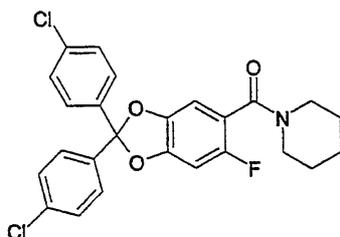
実施例192

40

(2,2-ビス-(4-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-ピペリジン-1-イル-メタノンの調製

【0873】

【化207】



【0874】

10

a) 5-プロモ-2,2-ビス-(4-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソールの調製

標記化合物を、ジクロロビス(4-クロロフェニル)メタン(実施例170a)及び4-プロモ-5-フルオロ-ベンゼン-1,2-ジオール(実施例108a)から、実施例108cの一般的方法に従って調製した。無色の固体。

MS: $m/e = 437.9, 439.9, 441.9$ ($[M]^+$)。

【0875】

b) 2,2-ビス-(4-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸の調製

標記化合物を、5-プロモ-2,2-ビス-(4-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソールから、実施例108dの一般的方法に従って調製した。黄色の固体。

MS: $m/e = 403.1, 405.1$ ($[M-H]^-$)。

【0876】

c) 〔2,2-ビス-(4-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-ピペリジン-1-イル-メタノンの調製

標記化合物を、2,2-ビス-(4-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸及びピペリジンから、実施例108eの一般的方法に従って調製した。白色の泡状物。

MS: $m/e = 472.1, 474.1$ ($[M]^+$)。

30

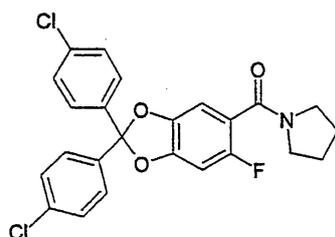
【0877】

実施例193

〔2,2-ビス-(4-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-ピロリジン-1-イル-メタノンの調製

【0878】

【化208】



40

【0879】

標記化合物を、2,2-ビス-(4-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸及びピロリジンから、実施例108eの一般的方法に従って調製した。白色の泡状物。

MS: $m/e = 458.1, 460.1$ ($[M]^+$)。

【0880】

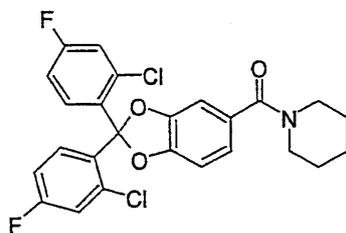
50

実施例 194

〔2,2-ビス-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-ピペリジン-1-イル-メタノンの調製

【0881】

【化209】



10

【0882】

a) 2,2-ジクロロ-4,4-ジフルオロジフェニルジクロロメタンの調製

ビス(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-メタノン(1.6g、5.57mmol)と五塩化リン(1.4g、6.72mmol)を、密封バイアル中で165にて5時間加熱した。混合物を室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈し、氷に注いだ。相を分離し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させて、標記化合物を、所望の生成物と出発ケトン(NMR)の約4:1の混合物からなる明褐色の油状物(1.46g)として得て、それを更に精製しないで使用した。

20

【0883】

【表87】

NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm: 8.39 (dd, 2H, J= 4.5, 6.6 Hz, 生成物), 7.55 (dd, 0.5H, ベンゾフェノン), 7.17 (dd, 0.5H, J= 4.5, 6.3 Hz, ベンゾフェノン), 7.10 (m, 4.5H, 生成物及びベンゾフェノン), 3.14 (m, 4H), 1.70-1.40 (m, 6H).

【0884】

b) 〔2,2-ビス-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-ピペリジン-1-イル-メタノンの調製

30

標記化合物を、2,2-ジクロロ-4,4-ジフルオロジフェニルジクロロメタン及び(3,4-ジヒドロキシ-フェニル)-ピペリジン-4-イル-メタノンから、実施例108cの一般的方法に従って調製した。明褐色のガム。

MS: m/e = 490.1 ([M+H]⁺).

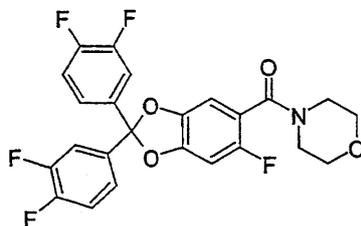
【0885】

実施例 195

〔2,2-ビス-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-モルホリン-4-イル-メタノンの調製

【0886】

【化210】



40

【0887】

50

標記化合物を、1,1 - (ジクロロメチレン)ビス〔3,4 - ジフルオロ - ベンゼン〕及び(2 - フルオロ - 4,5 - ジヒドロキシ - フェニル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン(実施例99b)から、実施例108cの一般的方法に従って調製した。オフホワイトの泡状物。

MS : $m/e = 478.3 ([M+H]^+)$ 。

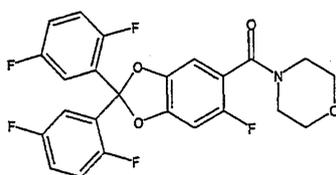
【0888】

実施例196

〔2,2 - ビス - (2,5 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ〔1,3〕ジオキソール - 5 - イル〕 - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

【0889】

【化211】



【0890】

a) ビス - (2,5 - ジフルオロフェニル)ジクロロメタンの調製

標記化合物を、2,5 - ジフルオロベンゼンから、実施例207aの一般的方法に従って調製した。粘性で明褐色の油状物。

MS : $m/e = 308.1 ([M]^+)$ 。

【0891】

b) 〔2,2 - ビス - (2,5 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ〔1,3〕ジオキソール - 5 - イル〕 - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

標記化合物を、(2 - フルオロ - 4,5 - ジヒドロキシ - フェニル) - モルホリン - 1 - イル - メタノン(実施例99b)及びビス - (2,5 - ジフルオロフェニル)ジクロロメタン(実施例196a)から、実施例108cの一般的方法に従って調製した。明褐色で無定形の固体。

MS : $m/e = 477.1 ([M]^+)$ 。

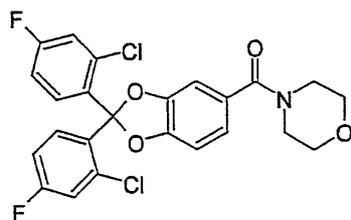
【0892】

実施例197

〔2,2 - ビス - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ〔1,3〕ジオキソール - 5 - イル〕 - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

【0893】

【化212】



【0894】

標記化合物を、2,2 - ジクロロ - 4,4 - ジフルオロジフェニルジクロロメタン(実施例194a)及び(3,4 - ジヒドロキシ - フェニル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン(実施例87b)から、実施例108cの一般的方法に従って調製した。明黄色のガム。

10

20

30

40

50

MS : $m/e = 492.2$ ([M+H]⁺)。

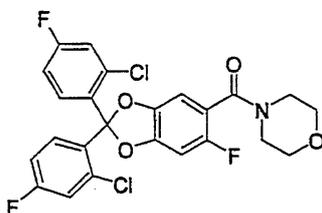
【0895】

実施例198

〔2,2-ビス-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-モルホリン-4-イル-メタノンの調製

【0896】

【化213】



10

【0897】

標記化合物を、2,2-ジクロロ-4,4-ジフルオロジフェニルジクロロメタン(実施例194a)及び(2-フルオロ-4,5-ジヒドロキシ-フェニル)-モルホリン-4-イル-メタノン(実施例99b)から、実施例108cの一般的方法に従って調製した。オフホワイトの泡状物。

MS : $m/e = 510.1$ ([M+H]⁺)。

20

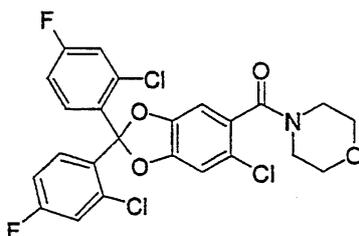
【0898】

実施例199

〔6-クロロ-2,2-ビス-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-モルホリン-4-イル-メタノンの調製

【0899】

【化214】



30

【0900】

標記化合物を、2,2-ジクロロ-4,4-ジフルオロジフェニルジクロロメタン(実施例194a)及び(2-クロロ-4,5-ジヒドロキシ-フェニル)-モルホリン-4-イル-メタノン(実施例218b)から、実施例108cの一般的方法に従って調製した。明褐色の泡状物。

MS : $m/e = 526.1$ ([M+H]⁺)。

40

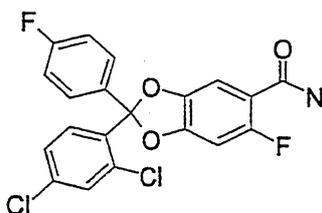
【0901】

実施例200

2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸アミドの調製

【0902】

【化 2 1 5】



【 0 9 0 3】

標記化合物を、〔 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ〔 1 , 3 〕ジオキソール - 5 - カルボン酸 (実施例 1 0 8 d) 及び水酸化アンモニウムから、実施例 1 0 8 e の一般的方法に従って調製した。白色の泡状物。

MS : $m/e = 422 ([M]^+)$ 。

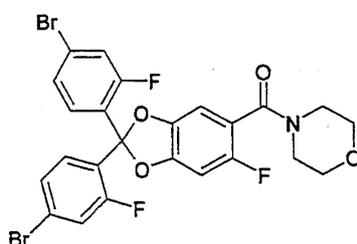
【 0 9 0 4】

実施例 2 0 1

〔 2 , 2 - ビス - (4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ〔 1 , 3 〕ジオキソール - 5 - イル〕 - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

【 0 9 0 5】

【化 2 1 6】



【 0 9 0 6】

a) 4,4 - ジブromo - 2,2 - ジフルオロ - ベンゾフェノンの調製

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.15 g、0.13 mmol)を、アニソール(15 ml)に溶解した。1 - ブロモ - 3 - フルオロ - 4 - ヨードベンゼン(2.0 g、6.6 mmol)、4 - ブロモ - 2 - フルオロベンゼンボロン酸(1.45 g、6.6 mmol)及び炭酸カリウム(2.7 g、19.9 mmol)と、別のアニソール15 mlを一緒に加えた。上記混合物を一酸化炭素10 barの圧力下、80 にて16時間攪拌した。反応混合物を冷却し、トルエン/水の混合物(120 ml、1:1)に加え、相を分離し、水相をトルエンで2回抽出した。有機相をプールし、ブラインで洗浄し、溶媒を蒸発させた。ヘキサンから結晶化させて、標記化合物を白色の結晶(1.17 g、47%)として得た。

MS : $m/e = 375.9, 377.9 ([M+H]^+)$ 。

【 0 9 0 7】

b) 4,4 - ジブromo - 2,2 - ジフルオロ - ジクロロジフェニルメタンの調製

4,4 - ジブromo - 2,2 - ジフルオロ - ベンゾフェノン(1.3 g、3.5 mmol)、オキシ塩化リン(26 ml)及び五塩化リン(4.4 g、21 mmol)を、沸騰温度で72時間攪拌した。混合物を冷却し、氷/水(200 ml)に注いだ。生成物をジクロロメタンで抽出した。有機相をプールし、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去し、生成物を得て、それを更に精製しないで使用した。褐色の油状物。

MS : $m/e = 429.8, 431.8 ([M]^+)$ 。

【 0 9 0 8】

c) [2, 2 - ビス - (4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

標記化合物を、4, 4 - ジブロモ - 2, 2 - ジフルオロ - ジクロロジフェニルメタン及び2 - フルオロ - 4, 5 - ジヒドロキシ - フェニル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン (実施例 166c) から、実施例 108c の一般的方法に従って調製した。無色の油状物。

MS : m / e = 598 . 0、600 . 0、602 . 0 ([M] ⁺) 。

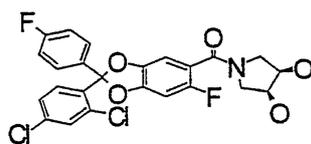
【0909】

実施例 202

[2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル] - (3, 4 - cis - ジヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - メタノンの調製

【0910】

【化217】



10

20

【0911】

a) [2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル] - (2, 5 - ジヒドロ - ピロール - 1 - イル) - メタノンの調製

標記化合物を、[2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 (実施例 108d) 及び3 - ピロリンから、実施例 108e の一般的方法に従って調製した。黄色の油状物。

MS : m / e = 474 ([M] ⁺) 。

【0912】

b) [2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル] - (3, 4 - cis - ジヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - メタノンの調製

アセトン (3 . 7 ml) 中の [2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル] - (2, 5 - ジヒドロ - ピロール - 1 - イル) - メタノン (70 mg、0 . 15 mmol) の溶液及び水 (1 . 5 ml) に、4 - メチルモルホリン - 4 - オキシドー水和物 (23 mg、0 . 16 mmol)、四酸化オスミウム (0 . 02 ml、0 . 0015 mmol) 及びオスミウム酸カリウム (VI) 二水和物 (2 . 4 mg、0 . 0065 mmol) を加え、反応を 20 で 24 時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム五水和物を加え、反応混合物を 30 分間攪拌し、粉碎した氷に注いだ。水相を酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、揮発性物質を真空下で除去した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を黒色の油状物 (56 mg、74%) として得た。

MS : m / e = 508 . 1 ([M] ⁺) 。

【0913】

実施例 203

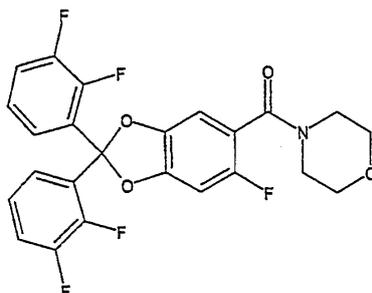
[2, 2 - ビス - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

【0914】

30

40

【化 2 1 8】



10

【0915】

a) ビス - (2 , 3 - ジフルオロ - フェニル) - メタノンの調製

標記化合物を、2, 3 - ジフルオロベンゼンボロン酸及び2, 3 - ジフルオロ - 塩化ベンゾイルから、実施例 1 7 3 a の一般的方法に従って調製した。オフホワイトの結晶質固体。

MS : $m/e = 254.1 ([M]^+)$ 。

【0916】

b) ビス - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) ジクロロメタンの調製

標記化合物を、ビス - (2 , 3 - ジフルオロ - フェニル) - メタノン (実施例 2 0 3 a) から実施例 8 7 d の一般的方法に従って調製し、更に精製しないで使用した。褐色の固体。

20

【0917】

c) [2 , 2 - ビス - (2 , 3 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

標記化合物を、(2 - フルオロ - 4 , 5 - ジヒドロキシ - フェニル) - モルホリン - 1 - イル - メタノン (実施例 9 9 b) 及びビス - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) ジクロロメタン (実施例 2 0 3 b) から、実施例 1 0 8 c の一般的方法に従って調製した。オフホワイトで無定形の固体。

MS : $m/e = 478.1 ([M+H]^+)$ 。

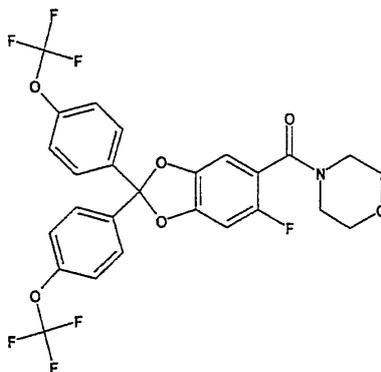
【0918】

実施例 2 0 4

[6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

【0919】

【化 2 1 9】



40

【0920】

a) ビス - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - メタノンの調製

標記化合物を、4 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンボロン酸及び4 - トリフルオロメトキシ - 塩化ベンゾイルから、実施例 1 7 3 a の一般的方法に従って調製した。明褐色の

50

固体。

MS : $m/e = 350 ([M]^+)$ 。

【0921】

b) ビス-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)ジクロロメタンの調製

標記化合物を、オキシ塩化リン中のビス-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-メタノン(実施例203a)から実施例182aの一般的方法に従って調製し、更に精製しないで使用した。褐色の固体。

【0922】

c) [6-フルオロ-2,2-ビス-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル]-モルホリン-4-イル-メタノンの調製

10

標記化合物を、(2-フルオロ-4,5-ジヒドロキシ-フェニル)-モルホリン-1-イル-メタノン(実施例99b)及びビス-(4-トリフルオロメチル-フェニル)ジクロロメタン(実施例204b)から、実施例108cの一般的方法に従って調製した。オフホワイトで無定形の固体。

MS : $m/e = 574.2 ([M+H]^+)$ 。

【0923】

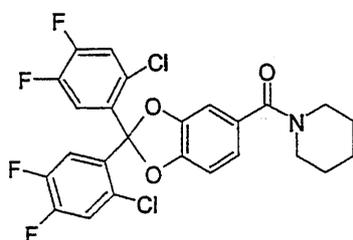
実施例205

[2,2-ビス-(2-クロロ-4,5-ジフルオロ-フェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル]-ピペリジン-1-イル-メタノンの調製

【0924】

20

【化220】



【0925】

30

標記化合物を、1,1-(ジクロロメチレン)ビス[2-クロロ-4,5-ジフルオロベンゼン及び(3,4-ジヒドロキシ-フェニル)-ピペリジン-4-イル-メタノン]から、実施例108cの一般的方法に従って調製した。オフホワイトの泡状物。

MS : $m/e = 526.1 ([M+H]^+)$ 。

【0926】

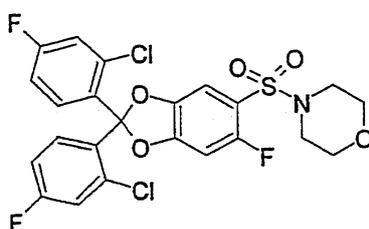
実施例206

4-[2,2-ビス-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-スルホニル]-モルホリンの調製

【0927】

40

【化221】



【0928】

標記化合物を、2,2-ジクロロ-4,4-ジフルオロジフェニルジクロロメタン(

50

実施例 194 a) 及び 4 - フルオロ - 5 - (モルホリン - 1 - スルホニル) - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール (実施例 234 b) から、実施例 108 c の一般的方法に従って調製した。明褐色の固体。

MS : m / e = 546 . 0 ([M + H] ⁺) 。

【 0929 】

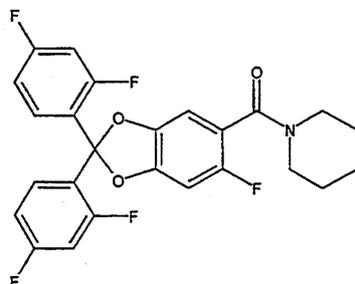
実施例 207

〔 2 , 2 - ビス - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - ピペリジン - 1 - イル - メタノンの調製

【 0930 】

【 化 222 】

10



【 0931 】

20

a) 2,2,4,4 - テトラフルオロジフェニルジクロロメタンの調製

1,3 - ジフルオロベンゼン (50 g、0.438 mol) と三塩化アルミニウム (33 . 3 g、250 mmol、0.57 当量) の冷却した (10) 混合物に、三塩化炭素 (91 ml) をゆっくりと加えた。反応混合物を 30 に 4 時間温めた。氷水を加えた。水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、揮発性物質を真空下で除去して、標記化合物 (60.3 g、89%) を暗褐色の油状物として得た。

MS : m / e = 273 . 2 ([M - Cl ^{*}]) ⁺ 。

【 0932 】

b) 5 - プロモ - 2,2 - ビス - (2,4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1,3] ジオキソールの調製

30

標記化合物を、4 - プロモ - 5 - フルオロ - ベンゼン - 1,2 - ジオール (実施例 108 a) 及び [2,2 - ビス - (2,4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1,3] ジオキソール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノン (実施例 207 a) から、実施例 108 c の一般的方法に従って調製した。明黄色の固体。

MS : m / e = 444 . 0 ([M + H] ⁺)

【 0933 】

c) 2,2 - ビス - (2,4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1,3] ジオキソール - 5 - カルボン酸の調製

40

標記化合物を、5 - プロモ - 2,2 - ビス - (2,4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1,3] ジオキソール (実施例 207 b) から、実施例 108 d の一般的方法に従って調製した。黄色の固体。

MS : m / e = 407 . 0 ([M - H] ⁻) 。

【 0934 】

d) [2,2 - ビス - (2,4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1,3] ジオキソール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノンの調製

標記化合物を、2,2 - ビス - (2,4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1,3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 (実施例 207 c) 及びピペリジンから、実施例 108 e の一般的方法に従って調製した。黄色の油状物。

MS : m / e = 476 . 1 ([M + H] ⁺) 。

50

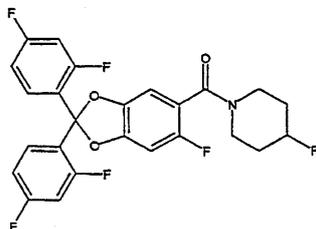
【 0 9 3 5 】

実施例 2 0 8

〔 2 , 2 - ビス - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - (4 - フルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - メタノンの調製

【 0 9 3 6 】

【 化 2 2 3 】



10

【 0 9 3 7 】

標記化合物を、2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例207c)及び4-フルオロピペリジンから、実施例108eの一般的方法に従って調製した。白色の固体。

MS : m / e = 494 . 1 ([M + H] ⁺) 。

【 0 9 3 8 】

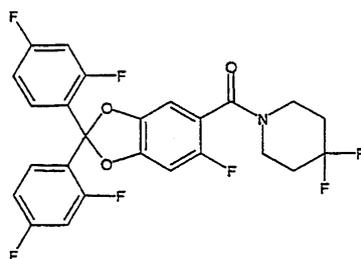
20

実施例 2 0 9

〔 2 , 2 - ビス - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - (4 , 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - メタノンの調製

【 0 9 3 9 】

【 化 2 2 4 】



30

【 0 9 4 0 】

標記化合物を、2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例207c)及び4,4-ジフルオロピペリジンから、実施例108eの一般的方法に従って調製した。白色の固体。

MS : m / e = 512 . 2 ([M + H] ⁺) 。

【 0 9 4 1 】

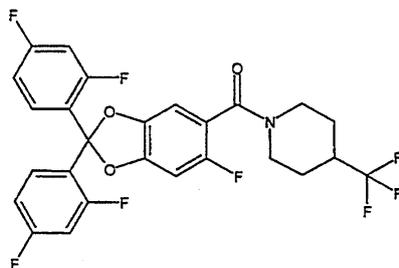
40

実施例 2 1 0

〔 2 , 2 - ビス - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イル) - メタノンの調製

【 0 9 4 2 】

【化 2 2 5】



10

【0 9 4 3】

標記化合物を、2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例207c)及び4-(トリフルオロメチル)ピペリジンから、実施例108eの一般的方法に従って調製した。黄色の油状物。

MS: $m/e = 544.2 ([M+H]^+)$ 。

【0 9 4 4】

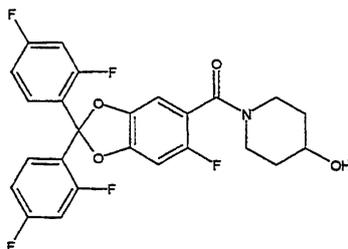
実施例 2 1 1

〔2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-メタノンの調製

20

【0 9 4 5】

【化 2 2 6】



30

【0 9 4 6】

標記化合物を、2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例207c)及び4-ヒドロキシピペリジンから、実施例108eの一般的方法に従って調製した。白色の固体。

MS: $m/e = 491.1 ([M+H]^+)$ 。

【0 9 4 7】

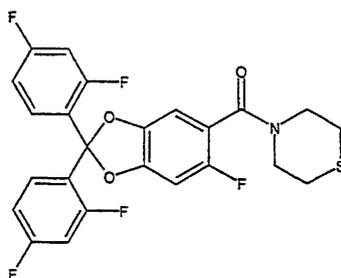
実施例 2 1 2

〔2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-チオモルホリン-4-イル-メタノンの調製

40

【0 9 4 8】

【化 2 2 7】



10

【0 9 4 9】

標記化合物を、2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-カルボン酸(実施例207c)及び4-ヒドロキシピペリジンから、実施例108eの一般的方法に従って調製した。白色の固体。

MS: $m/e = 494.1$ ($[M+H]^+$)。

【0 9 5 0】

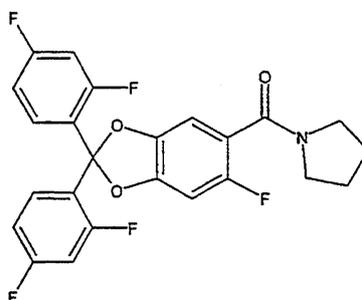
実施例 2 1 3

〔2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル〕-ピロリジン-1-イル-メタノンの調製

【0 9 5 1】

【化 2 2 8】

20



30

【0 9 5 2】

標記化合物を、2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-カルボン酸(実施例207c)及びピロリジンから、実施例108eの一般的方法に従って調製した。白色の固体。

MS: $m/e = 462.1$ ($[M+H]^+$)。

【0 9 5 3】

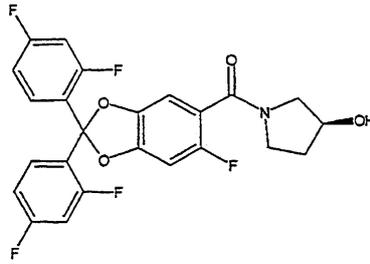
実施例 2 1 4

〔2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル〕-(3S-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-メタノンの調製

【0 9 5 4】

40

【化229】



10

【0955】

標記化合物を、2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例207c)及び3S-ヒドロキシピロリジンから、実施例108eの一般的方法に従って調製した。白色の固体。

MS: $m/e = 478.1$ ($[M+H]^+$)。

【0956】

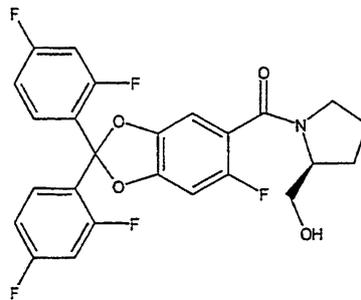
実施例215

〔2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-(2S-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノンの調製

20

【0957】

【化230】



30

【0958】

標記化合物を、2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例207c)及びL-プロリノールから、実施例108eの一般的方法に従って調製した。白色の固体。

MS: $m/e = 492.2$ ($[M+H]^+$)。

【0959】

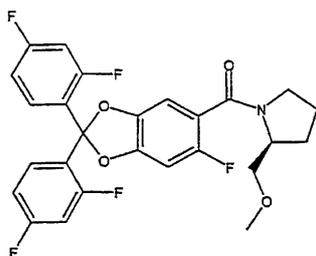
実施例216

〔2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-(2S-メトキシメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノンの調製

40

【0960】

【化231】



【0961】

10

標記化合物を、2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例207c)及び2S-(メトキシメチル)ピロリジンから、実施例108eの一般的方法に従って調製した。明黄色の油状物。

MS: $m/e = 506.1$ ($[M+H]^+$)。

【0962】

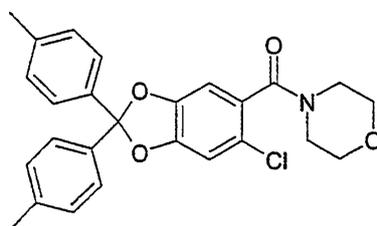
実施例217

(6-クロロ-2,2-ジ-p-トリル-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル)-モルホリン-4-イル-メタノンの調製

【0963】

20

【化232】



【0964】

30

標記化合物を、ビス(4-メチルフェニル)-メタンチオン及び(2-クロロ-4,5-ジヒドロキシ-フェニル)-モルホリン-4-イル-メタノン(実施例218b)から、実施例233dの一般的方法に従って調製した。明褐色のガム。

MS: $m/e = 450.2$ ($[M+H]^+$)。

【0965】

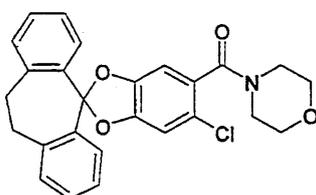
実施例218

4-〔〔6-クロロ-10,11-ジヒドロ-スピロ〔1,3-ベンゾジオキソール-2,5-[5H]ジベンゾ〔a,d〕シクロヘプテン〕-5-イル〕カルボニル〕-モルホリンの調製

【0966】

40

【化233】



【0967】

a) (6-クロロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル)-モルホリン-4-イル

50

ル - メタノンの調製

アセトニトリル (20 ml) 中の 6 - クロロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボン酸 (0.49 g, 2.44 mmol) とヒドロキシベンゾトリアゾール (66 mg, 0.49 mmol) の混合物に、モルホリン (0.53 ml, 6.1 mmol) 及び N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N - エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.52 g, 2.7 mmol) を加えた。橙色の溶液を室温で 72 時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、水に注いだ。相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を白色の固体 (0.53 g, 80%) として得た。融点: 155。MS: m/e 270.2 ([M+H]⁺)。 10

【0968】

b) (2 - クロロ - 4, 5 - ジヒドロキシ - フェニル) - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

ジクロロメタン (11 ml) 中の三塩化ボロンの 1M 溶液を、ジクロロメタン (20 ml) 中の (6 - クロロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン (実施例 218a) (1.98 g, 7.34 mmol) の冷却した (氷浴) 溶液に滴加した。混合物を室温で一晩攪拌し、1M リン酸二水素カリウム水溶液 (10 ml) で希釈した。1 時間攪拌後、相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させて、標記化合物を褐色の泡状物 (1.82 g, 96%) として得、それを更に精製しないで使用した。 20

MS: m/e 494.1 ([M+H]⁺)。 20

【0969】

c) 4 - [{ 6 - クロロ - 10, 11 - ジヒドロ - スピロ [1, 3 - ベンゾジオキソール - 2, 5 - [5 H] ジベンゾ [a, d] シクロヘプテン } - 5 - イル } カルボニル] - モルホリンの調製

標記化合物を、2, 3, 6, 7 - ジベンゾシクロヘプタン - 1 - チオン及び (2 - クロロ - 4, 5 - ジヒドロキシ - フェニル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン (実施例 218b) から、実施例 233d の一般的方法に従って調製した。明褐色の固体。

MS: m/e 448.1 ([M+H]⁺)。 30

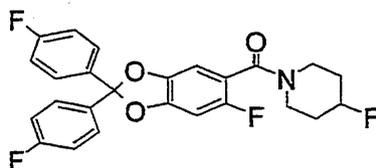
【0970】

実施例 219

{ 6 - フルオロ - 2, 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル } - (4 - フルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - メタノンの調製

【0971】

【化234】



40

【0972】

a) 6 - フルオロ - 2, 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸の調製

標記化合物を、5 - プロモ - 6 - フルオロ - 2, 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジオキソール (実施例 164a) から、実施例 108d の一般的方法に従って調製した。明黄色の泡状物。

MS: m/e = 371.2 ([M-H]⁺)。 50

【0973】

b) { 6 - フルオロ - 2, 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3]

ジオキソール - 5 - イル} - (4 - フルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - メタノンの調製
 標記化合物を、6 - フルオロ - 2, 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 (実施例 2 1 9 a) 及び 4 - フルオロピペリジン塩酸塩から、実施例 1 0 8 e の一般的方法に従って調製した。黄色の油状物。

MS : $m/e = 458.2$ ([M + H]⁺)。

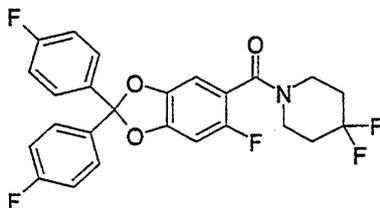
【0974】

実施例 2 2 0

(4, 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - {6 - フルオロ - 2, 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル} - メタノンの調製

【0975】

【化235】



【0976】

標記化合物を、6 - フルオロ - 2, 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 (実施例 2 1 9 a) 及び 4, 4 - ジフルオロピペリジンから、実施例 1 0 8 e の一般的方法に従って調製した。黄色の油状物。

MS : $m/e = 476.1$ ([M + H]⁺)。

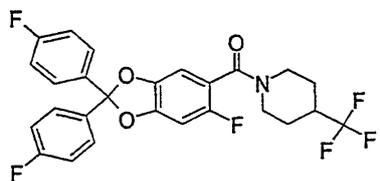
【0977】

実施例 2 2 1

{6 - フルオロ - 2, 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル} - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イル) - メタノンの調製

【0978】

【化236】



【0979】

標記化合物を、6 - フルオロ - 2, 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 (実施例 2 1 9 a) 及び 4 - (トリフルオロメチル) ピペリジン塩酸塩から、実施例 1 0 8 e の一般的方法に従って調製した。黄色の油状物。

MS : $m/e = 508.2$ ([M + H]⁺)。

【0980】

実施例 2 2 2

{6 - フルオロ - 2, 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル} - チオモルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

【0981】

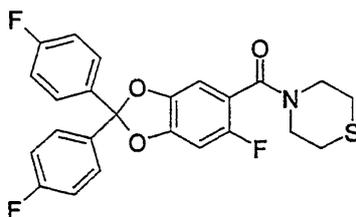
10

20

30

40

【化237】



【0982】

標記化合物を、6-フルオロ-2,2-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例219a)及びチオモルホリンから、実施例108eの一般的方法に従って調製した。オフホワイトの泡状物。

10

MS: $m/e = 458.2$ ($[M+H]^+$)。

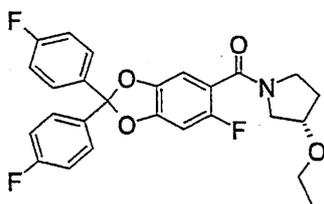
【0983】

実施例223

(3S-エトキシ-ピロリジン-1-イル)-〔6-フルオロ-2,2-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-メタノンの調製

【0984】

【化238】



20

【0985】

標記化合物を、6-フルオロ-2,2-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例219a)及び3S-エトキシピロリジンから、実施例108eの一般的方法に従って調製した。黄色の油状物。

30

MS: $m/e = 470.2$ ($[M+H]^+$)。

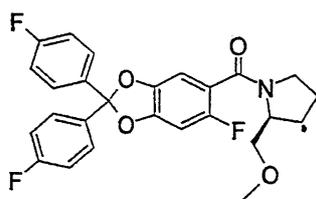
【0986】

実施例224

〔6-フルオロ-2,2-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-〔(S)-(2-メトキシメチル-ピロリジン-1-イル)〕-メタノンの調製

【0987】

【化239】



40

【0988】

標記化合物を、6-フルオロ-2,2-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例219a)及び2S-メトキシメチルピロリジンから、実施例108eの一般的方法に従って調製した。黄色の油状物。

MS: $m/e = 470.2$ ($[M+H]^+$)。

50

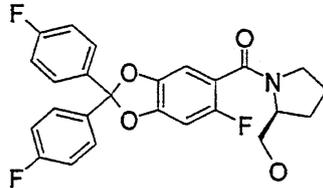
【0989】

実施例225

〔6-フルオロ-2,2-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-〔(S)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル〕-メタノンの調製

【0990】

【化240】



10

【0991】

標記化合物を、6-フルオロ-2,2-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例219a)及びL-プロリノールから、実施例108eの一般的方法に従って調製した。黄色の油状物。

MS: $m/e = 456.1$ ($[M+H]^+$).

【0992】

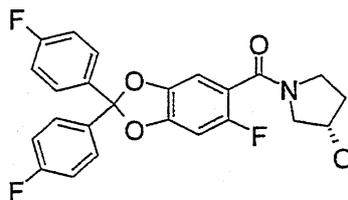
20

実施例226

〔6-フルオロ-2,2-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-〔(S)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル〕-メタノンの調製

【0993】

【化241】



30

【0994】

標記化合物を、6-フルオロ-2,2-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例219a)及び3S-ヒドロキシピロリジンから、実施例108eの一般的方法に従って調製した。黄色の泡状物。

MS: $m/e = 442.1$ ($[M+H]^+$).

【0995】

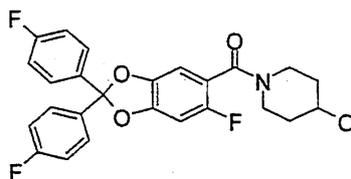
実施例227

40

〔6-フルオロ-2,2-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-メタノンの調製

【0996】

【化 2 4 2】



【0997】

標記化合物を、6 - フルオロ - 2, 2 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 (実施例 2 1 9 a) 及び 4 - ヒドロキシピペリジンから、実施例 1 0 8 e の一般的方法に従って調製した。黄色の油状物。

MS : m / e = 4 5 6 . 1 ([M + H] ⁺)。

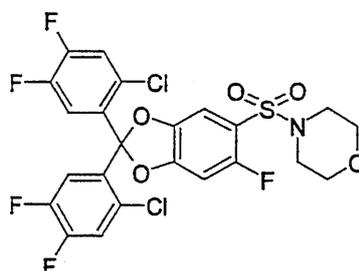
【0998】

実施例 2 2 8

4 - [2, 2 - ビス - (2 - クロロ - 4, 5 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - モルホリンの調製

【0999】

【化 2 4 3】



【1000】

標記化合物を、1, 1 - (ジクロロメチレン)ビス[2 - クロロ - 4, 5 - ジフルオロベンゼン及び4 - フルオロ - 5 - (モルホリン - 1 - スルホニル) - ベンゼン - 1, 2 - ジオール (実施例 2 3 4 b) から、実施例 1 0 8 c の一般的方法に従って調製した。オフホワイトの泡状物。

MS : m / e = 5 8 2 . 0 ([M + H] ⁺)。

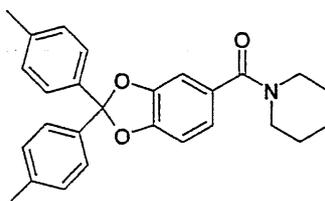
【1001】

実施例 2 2 9

(2, 2 - ジ - p - トリル - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル - メタノンの調製

【1002】

【化 2 4 4】



【1003】

標記化合物を、ビス(4 - メチルフェニル) - メタンチオン及び(3, 4 - ジヒドロキシ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イル - メタノンから、実施例 2 3 3 d の一般的方法に

10

20

30

40

50

従って調製した。オフホワイトの泡状物。

MS : m/e 414.2 ([M+H]⁺)。

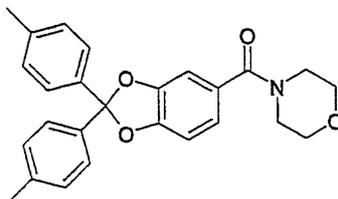
【1004】

実施例230

(2,2-ジ-p-トリル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-モルホリン-4-イル-メタノンの調製

【1005】

【化245】



10

【1006】

標記化合物を、ビス(4-メチルフェニル)-メタンチオン及び(3,4-ジヒドロキシ-フェニル)-モルホリン-4-イル-メタノン(実施例87b)から、実施例233dの一般的方法に従って調製した。オフホワイトの泡状物。

MS : m/e 416.2 ([M+H]⁺)。

20

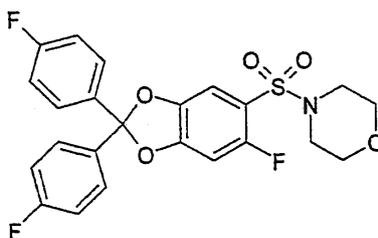
【1007】

実施例231

4-[6-フルオロ-2,2-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-スルホニル]-モルホリンの調製

【1008】

【化246】



30

【1009】

標記化合物を、2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-塩化スルホニル(実施例261b)及びモルホリンから、実施例245dの一般的方法に従って調製した。黄色のガム。

MS : m/e = 478.1 ([M+H]⁺)。

【1010】

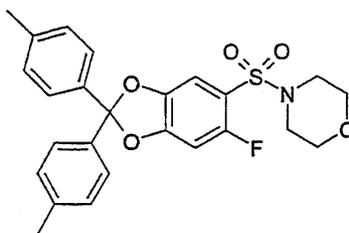
40

実施例232

4-(6-フルオロ-2,2-ジ-p-トリル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-スルホニル)-モルホリンの調製

【1011】

【化 2 4 7】



【1012】

10

標記化合物を、ビス(4-メチルフェニル)-メタンチオン及び4-フルオロ-5-(モルホリン-1-スルホニル)-ベンゼン-1,2-ジオール(実施例234b)から、実施例233dの一般的方法に従って調製した。明褐色のガム。

MS: m/e 470.1 ([M+H]⁺)。

【1013】

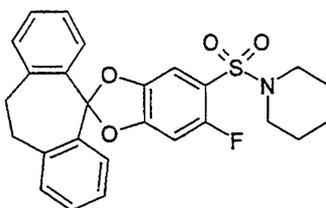
実施例233

1-{6-フルオロ-10,11-ジヒドロスピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,5-[5H]ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン]-5-イル}スルホニル}-ピペリジンの調製

【1014】

20

【化 2 4 8】



【1015】

30

a) 2-フルオロ-4,5-ジメトキシ-ベンゼン塩化スルホニルの調製

1,2-ジクロロエタン中の三酸化硫黄N,N-ジメチルホルムアミド錯体(4.108g、27mmol)の懸濁液に、4-フルオロベラトロール(3.49g、22mmol)を滴加した。混合物を油浴中で85℃にゆっくりと加熱した。2.5時間後、固体を溶解して、黄金色の溶液を得た。微量の出発材料が依然として存在したので、加熱を更に4.5時間続けた。油浴を除去し、塩化チオニル(1.95ml、27mmol)を滴加した。混合物を85℃で4時間加熱し、室温に冷却した。溶液を水に注ぎ、ジクロロメタン(3×50ml)で抽出し、合わせた有機物を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させた。残留した微量のN,N-ジメチルホルムアミドを、トルエンと共沸除去して、生成物をオフホワイトの固体として得、それを更に精製しないで使用した。

40

MS: m/e 254.0 ([M]⁺)。

【1016】

b) 1-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシ-ベンゼンスルホニル)-ピペリジンの調製

ピペリジン(4.15ml、42.02mmol)を、ジクロロメタン(110ml)中の2-フルオロ-4,5-ジメトキシ-塩化ベンゼンスルホニル(5g、19.63mmol)の冷却した(氷浴)溶液にゆっくりと加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、水に注いだ。水相をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させた。粗生成物を更に精製しないで使用した。

【1017】

50

【表 8 8】

NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm: 7.23 (d, 1H, J=6 Hz), 6.71 (d, 1H, J=11 Hz), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.14 (m, 4H), 1.70-1.40 (m, 6H).

【1018】

c) 4-フルオロ-5-(ピペリジン-1-スルホニル)-ベンゼン-1,2-ジオールの調製

ジクロロメタン(58 ml)中の三臭化ホウ素の1M溶液を、ジクロロメタン(100 ml)中の1-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシ-ベンゼンスルホニル)-ピペリジン(5.89 g、19.42 mmol)の冷却した溶液に滴加し、温度を10~20 の間に維持した。混合物を室温で一晩攪拌し、1Mリン酸二水素カリウムと氷に注いだ。1時間攪拌した後、相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶離剤: 10:1 ジクロロメタン/メタノール)で精製して、標記化合物を褐色のガム(4.17 g、78%)として得た。

MS: m/e 274.1 ([M-H]⁺)。 10

【1019】

d) 1-{6-フルオロ-10,11-ジヒドロスピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,5-[5H]ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン]-5-イル}スルホニル}-ピペリジンの調製 20

2,3,6,7-ジベンゾシクロヘプテン-1-チオン(0.281 g、1.25 mmol)、4-フルオロ-5-(ピペリジン-1-スルホニル)-ベンゼン-1,2-ジオール(0.230 g、0.84 mmol)、塩化銅(I)(0.207 g、2.09 mmol)及びトリエチルアミン(0.46 ml、3.34 mmol)の混合物を、アセトニトリル(5 ml)中で4時間加熱還流した。混合物を室温に冷却し、1:1 酢酸エチル/ヘプタンで溶離する小さなシリカゲルパッドを通して濾過した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶離剤 15:1 ヘプタン/酢酸エチル)で精製して、生成物を明黄色の泡状物(0.215 g、55%)として得た。

MS: m/e 465.2 ([M]⁺)。 30

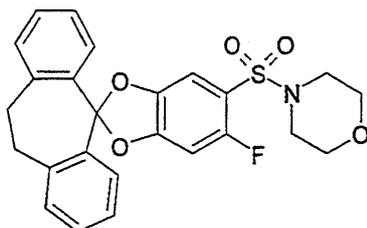
【1020】

実施例 234

4-{6-フルオロ-10,11-ジヒドロスピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,5-[5H]ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン]-5-イル}スルホニル}-モルホリンの調製

【1021】

【化 249】



40

【1022】

a) 1-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシ-ベンゼンスルホニル)-ピペリジンの調製

標記化合物を、2-フルオロ-4,5-ジメトキシ-ベンゼン塩化スルホニル(実施例 233 a)及びモルホリンから、実施例 233 cの一般的方法に従って調製した。無色の 50

固体。融点：107～108

MS：m/e 305.1 ([M]⁺)。

【1023】

b) 4-フルオロ-5-(モルホリン-1-スルホニル)-ベンゼン-1,2-ジオールの調製

標記化合物を、1-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシ-ベンゼンスルホニル)-ピペリジン(実施例234a)から、実施例233cの一般的方法に従って調製した。明褐色の固体。

MS：m/e 276.0 ([M-H]⁺)。

【1024】

c) 4-{6-フルオロ-10,11-ジヒドロスピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,5-[5H]ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン]-5-イル}スルホニル}-モルホリンの調製

標記化合物を、2,3,6,7-ジベンゾシクロヘプタン-1-チオン及び4-フルオロ-5-(モルホリン-1-スルホニル)-ベンゼン-1,2-ジオール(実施例234b)から、実施例233dの一般的方法に従って調製した。明黄色の固体。

MS：m/e 467.2 ([M]⁺)。

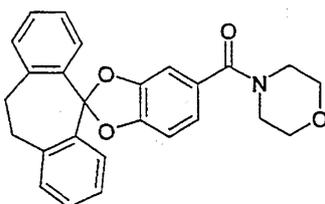
【1025】

実施例235

4-{[10,11-ジヒドロ-スピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,5-[5H]ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン]-5-イル}カルボニル}-モルホリンの調製

【1026】

【化250】



10

20

30

【1027】

標記化合物を、2,3,6,7-ジベンゾシクロヘプタン-1-チオン及び(3,4-ジヒドロキシ-フェニル)-モルホリン-4-イル-メタノン(実施例87b)から、実施例233dの一般的方法に従って調製した。明黄色のガム。

MS：m/e 414.2 ([M+H]⁺)。

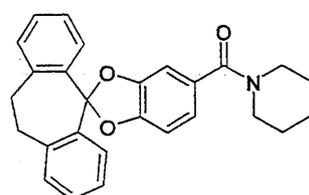
【1028】

実施例236

1-{[10,11-ジヒドロ-スピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,5-[5H]ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン]-5-イル}カルボニル}-ピペリジンの調製

【1029】

【化251】



40

50

【1030】

標記化合物を、2,3,6,7-ジベンゾシクロヘプタン-1-チオン及び(3,4-ジヒドロキシ-フェニル)-ピペリジン-4-イル-メタノンから、実施例233dの一般的方法に従って調製した。明黄色のガム。

MS: $m/e = 412.2 ([M+H]^+)$ 。

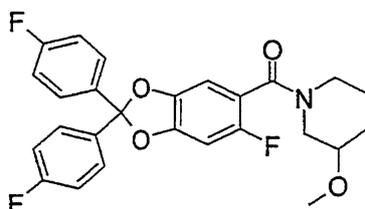
【1031】

実施例237

〔6-フルオロ-2,2-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-(3-メトキシ-ピペリジン-1-イル)-メタノンの調製

【1032】

【化252】



【1033】

標記化合物を、6-フルオロ-2,2-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸(実施例219a)及び3-メトキシピペリジンから、実施例108eの一般的方法に従って調製した。無色の油状物。

MS: $m/e = 470.1 ([M+H]^+)$ 。

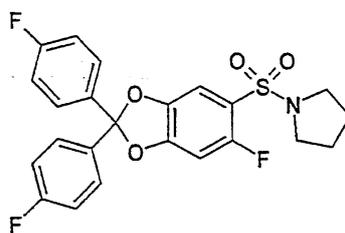
【1034】

実施例240

1-〔6-フルオロ-2,2-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-スルホニル〕-ピロリジンの調製

【1035】

【化253】



【1036】

標記化合物を、2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-塩化スルホニル(実施例261b)及びピロリジンから、実施例245dの一般的方法に従って調製した。オフホワイトの固体。

MS: $m/e = 462.1 ([M+H]^+)$ 。

【1037】

実施例241

1-〔6-フルオロ-2,2-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-スルホニル〕-ピペリジンの調製

【1038】

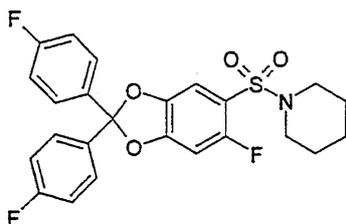
10

20

30

40

【化254】



【1039】

10

標記化合物を、2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-塩化スルホニル(実施例261b)及びピペリジンから、実施例245dの一般的方法に従って調製した。黄色の固体。

MS: $m/e = 476.1$ ($[M+H^+]$)。

【1040】

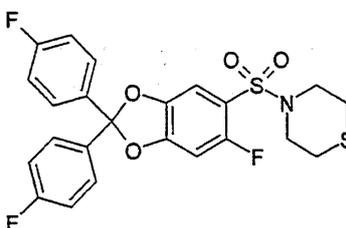
実施例242

4-〔6-フルオロ-2,2-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-スルホニル〕-チオモルホリンの調製

【1041】

【化255】

20



【1042】

30

標記化合物を、2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-塩化スルホニル(実施例261b)及びチオモルホリンから、実施例245dの一般的方法に従って調製した。オフホワイトの固体。

MS: $m/e = 494.1$ ($[M+H^+]$)。

【1043】

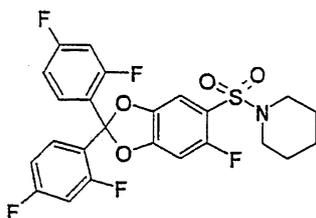
実施例243

1-〔2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-スルホニル〕-ピペリジンの調製

【1044】

【化256】

40



【1045】

標記化合物を、2,2,4,4-テトラフルオロジフェニルジクロロメタン(実施例162a)及び4-フルオロ-5-(ピペリジン-1-スルホニル)-ベンゼン-1,

50

2 - ジオール (実施例 2 3 3 c) から、実施例 1 0 8 c の一般的方法に従って調製した。
明黄色のガム。

MS : $m/e = 512.3$ ($[M+H]^+$)。

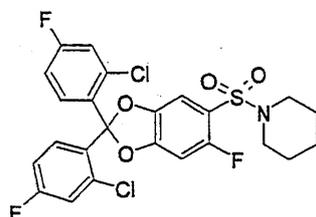
【1046】

実施例 2 4 4

1 - { 2, 2 - ビス - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ
[1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - ピペリジンの調製

【1047】

【化257】



10

【1048】

標記化合物を、2, 2 - ジクロロ - 4, 4 - ジフルオロジフェニルジクロロメタン (実施例 1 9 4 a) 及び 4 - フルオロ - 5 - (ピペリジン - 1 - スルホニル) - ベンゼン - 1, 2 - ジオール (実施例 2 3 3 c) から、実施例 1 0 8 c の一般的方法に従って調製した。無色のガム。

20

MS : $m/e = 544.1$ ($[M+H]^+$)。

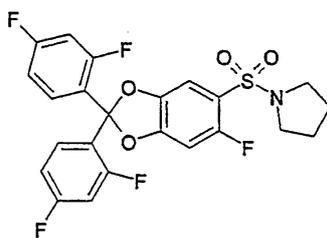
【1049】

実施例 2 4 5

1 - { 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル } - ピロリジンの調製

【1050】

【化258】



30

【1051】

a) 5 - プロモ - 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソールの調製

標記化合物を、2, 2, 4, 4 - テトラフルオロジフェニルジクロロメタン (実施例 2 0 7 a) 及び 4 - プロモ - 5 - フルオロ - ベンゼン - 1, 2 - ジオール (実施例 1 0 8 a) から、実施例 1 0 8 c の一般的方法に従って調製した。明黄色の油状物。

40

MS : $m/e = 444.0$ ($[M+H]^+$)。

【1052】

b) 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 スルフィン酸の調製

ジエチルエーテル (4 8 ml) 中の 5 - プロモ - 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール (7.3 g、1 6 mmol) の冷却した (- 7 8) 溶液に、ヘキサン中の n - ブチルリチウム溶液 (1.6 M、1 0.3 ml、1 6 mmol、1.0 当量) を加えた。- 7 8 で 1 時間後、二酸化硫黄を 4 5 分間、溶

50

液中に泡立てた。反応混合物を窒素でフラッシュし、反応混合物を 0 に温めた。反応を塩酸水溶液 (0.5N) で中和し、ジクロロメタンで希釈し、有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、揮発性物質を真空下で除去した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (4.2 g、60%) を白色の固体として得た。

MS: $m/e = 427.0$ ($[M - H]^-$)。

【1053】

c) 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - 塩化スルホニルの調製

クロロホルム (25 ml) 中の 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 スルフィン酸 (3.2 g、7 mmol) の溶液に、N - クロロスクシンイミド (1.0 g、7 mmol、1.0 当量) を 20 で加えた。40 分後、反応混合物を濾過し、濾液を蒸発させた。残渣をジクロロメタンに懸濁し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去して、標記生成物を明黄色のガムとして得た。

MS: $m/e = 462.0$ ($[M + H]^+$)。

【1054】

d) 1 - [2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピロリジンの調製

ジエチルエーテル (3 ml) 中の 2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - 塩化スルホニル (250 mg、0.54 mmol) の溶液に、ピロリジン (0.11 ml、1.35 mmol、2.5 当量) を加えた。反応混合物を酢酸エチル (50 ml) で希釈し、塩酸 (1N) 水溶液、ブライン及び水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、揮発性物質を真空下で除去した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (198 mg、74%) を白色の泡状物を白色の泡状物として得た。

MS: $m/e = 498.2$ ($[M + H]^+$)。

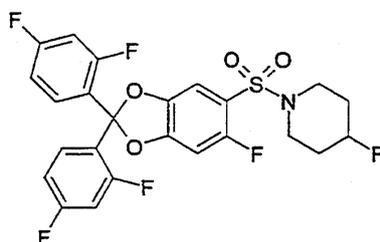
【1055】

実施例 246

1 - [2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - 4 - フルオロ - ピペリジンの調製

【1056】

【化 259】



【1057】

標記化合物を、2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - 塩化スルホニル (実施例 245 c) 及び 4 - フルオロピペリジンから、実施例 245 d の一般的方法に従って調製した。白色の泡状物。

MS: $m/e = 530.1$ ($[M + H]^+$)。

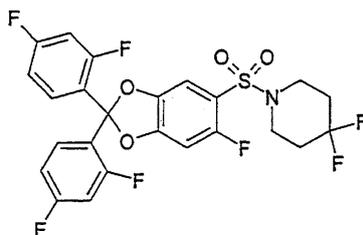
【1058】

実施例 247

1 - [2, 2 - ビス - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - 4, 4 - ジフルオロ - ピペリジンの調製

【1059】

【化260】



【1060】

10

標記化合物を、2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-塩化スルホニル(実施例245c)及び4,4-ジフルオロピペリジンから、実施例245dの一般的方法に従って調製した。白色の泡状物。
MS: $m/e = 548.1$ ($[M+H]^+$)。

【1061】

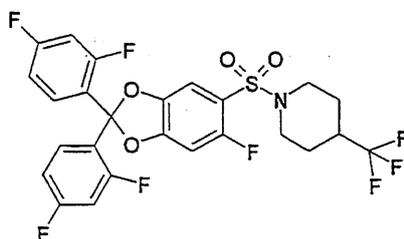
実施例248

1-〔2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-スルホニル〕-4-トリフルオロメチル-ピペリジンの調製

【1062】

【化261】

20



【1063】

30

標記化合物を、2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-塩化スルホニル(実施例245c)及び4-トリフルオロメチルピペリジン塩酸塩から、実施例245dの一般的方法に従って調製した。白色の泡状物。

MS: $m/e = 580.2$ ($[M+H]^+$)。

【1064】

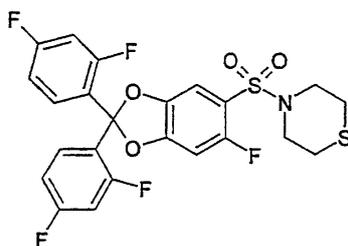
実施例249

4-〔2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-スルホニル〕-チオモルホリンの調製

【1065】

【化262】

40



【1066】

標記化合物を、2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベ

50

ンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-塩化スルホニル(実施例245c)及びチオモルホリンから、実施例245dの一般的方法に従って調製した。白色の泡状物。

MS: $m/e = 530.0$ ($[M+H]^+$)。

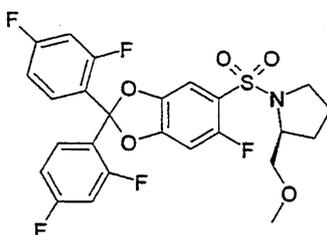
【1067】

実施例250

1-〔2, 2-ビス-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-スルホニル〕-2S-メトキシメチル-ピロリジンの調製

【1068】

【化263】



10

【1069】

標記化合物を、2, 2-ビス-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-塩化スルホニル(実施例245c)及び(2S)-メトキシメチルピロリジンから、実施例245dの一般的方法に従って調製した。白色の泡状物。

20

MS: $m/e = 542.2$ ($[M+H]^+$)。

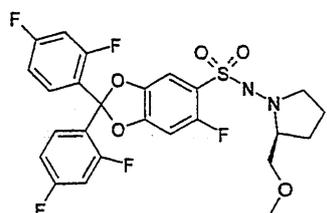
【1070】

実施例251

2, 2-ビス-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-スルホン酸(2S-メトキシメチル-ピロリジン-1-イル)-アミドの調製

【1071】

【化264】



30

【1072】

標記化合物を、2, 2-ビス-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-塩化スルホニル(実施例245c)及び1-アミノ-(2S)-メトキシメチルピロリジンから、実施例245dの一般的方法に従って調製した。黄色の粘性油状物。

40

MS: $m/e = 556.1$ ($[M-H]^-$)。

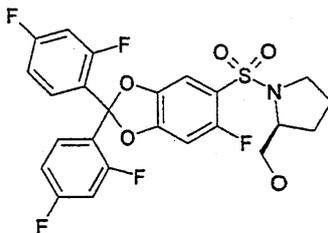
【1073】

実施例252

{1-〔2, 2-ビス-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-スルホニル〕-ピロリジン-2S-イル}-メタノールの調製

【1074】

【化265】



【1075】

10

標記化合物を、2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-塩化スルホニル(実施例245c)及びL-プロリノールから、実施例245dの一般的方法に従って調製した。白色の泡状物。

MS: $m/e = 528.2$ ($[M - H^-]$)。

【1076】

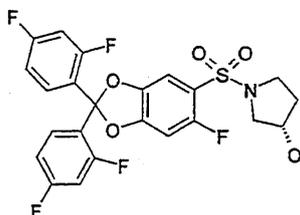
実施例253

1-〔2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-スルホニル〕-ピロリジン-3S-オールの調製

【1077】

【化266】

20



【1078】

30

標記化合物を、2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-塩化スルホニル(実施例245c)及び3S-ヒドロキシピロリジンから、実施例245dの一般的方法に従って調製した。白色の泡状物。

MS: $m/e = 514.2$ ($[M - H^-]$)。

【1079】

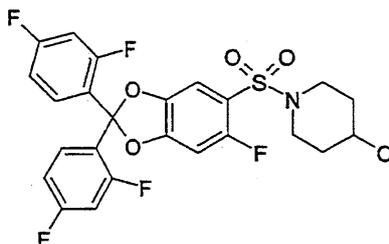
実施例254

1-〔2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-スルホニル〕-ピペリジン-4-オールの調製

【1080】

【化267】

40



【1081】

標記化合物を、2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-塩化スルホニル(実施例245c)及び4-ヒドロキ

50

シピペリジンから、実施例 2 4 5 d の一般的方法に従って調製した。白色の泡状物。

MS : $m/e = 528.2 ([M-H]^-)$ 。

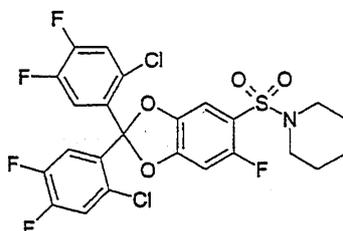
【1082】

実施例 2 5 5

1 - [2, 2 - ビス - (2 - クロロ - 4, 5 - ジフルオロ - フェニル) 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル] - ピペリジンの調製

【1083】

【化 2 6 8】



10

【1084】

標記化合物を、1,1 - (ジクロロメチレン)ビス [2 - クロロ - 4, 5 - ジフルオロベンゼン及び 4 - フルオロ - 5 - (ピペリジン - 1 - スルホニル) - ベンゼン - 1, 2 - ジオール (実施例 2 3 3 c) から、実施例 1 0 8 c の一般的方法に従って調製した。オフホワイトの泡状物。

20

MS : $m/e = 580.1 ([M+H]^+)$ 。

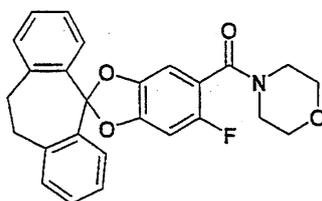
【1085】

実施例 2 5 6

4 - [{ 6 - フルオロ - 10, 11 - ジヒドロ - スピロ [1, 3 - ベンゾジオキソール - 2, 5 - [5 H] ジベンゾ [a, d] シクロヘプテン } - 5 - イル } - カルボニル] - モルホリンの調製

【1086】

【化 2 6 9】



30

【1087】

標記化合物を、2,3,6,7 - ジベンゾシクロヘプタン - 1 - チオン及び (2 - フルオロ - 4, 5 - ジヒドロキシ - フェニル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン (実施例 9 9 b) から、実施例 2 3 3 d の一般的方法に従って調製した。明褐色の固体。

40

MS : $m/e = 432.3 ([M+H]^+)$ 。

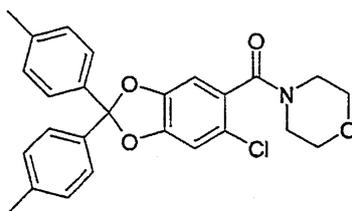
【1088】

実施例 2 5 7

(6 - フルオロ - 2, 2 - ジ - p - トリル - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

【1089】

【化270】



【1090】

標記化合物を、ビス(4-メチルフェニル)-メタンチオン及び(2-フルオロ-4,5-ジヒドロキシ-フェニル)-モルホリン-4-イル-メタノン(実施例99b)から、実施例233dの一般的方法に従って調製した。明褐色のガム。

MS: m/e 434.3 ([M+H]⁺)。

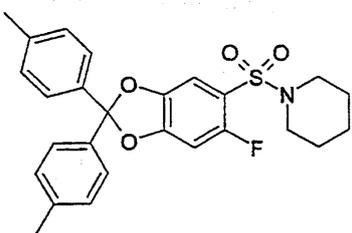
【1091】

実施例258

1-(6-フルオロ-2,2-ジ-p-トリル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-スルホニル)-ピペリジンの調製

【1092】

【化271】



【1093】

標記化合物を、ビス(4-メチルフェニル)-メタンチオン及び4-フルオロ-5-(ピペリジン-1-スルホニル)-ベンゼン-1,2-ジオール(実施例233c)から、実施例233dの一般的方法に従って調製した。明黄色のガム。

MS: m/e 470.2 ([M+H]⁺)。

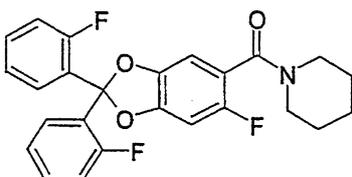
【1094】

実施例259

[6-フルオロ-2,2-ビス-(2-フルオロ-フェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル]ピペリジン-1-イル-メタノンの調製

【1095】

【化272】



【1096】

a) 5-プロモ-6-フルオロ-2,2-ビス-(2-フルオロ-フェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキソールの調製

標記化合物を、4-プロモ-5-フルオロ-ベンゼン-1,2-ジオール(実施例108a)及びビス-(2-フルオロ-フェニル)メタノン(実施例173a)から、実施例108cの一般的方法に従って調製した。無色の固体。

10

20

30

40

50

MS : $m/e = 407.9 ([M]^+)$ 。

【1097】

b) 6-フルオロ-2,2-ビス-(2-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸の調製

標記化合物を、5-ブロモ-6-フルオロ-2,2-ビス-(2-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール及び二酸化炭素から、実施例108dの一般的方法に従って調製した。明褐色の固体。

MS : $m/e = 371.2 ([M-H]^+)$ 。

【1098】

c) 〔6-フルオロ-2,2-ビス-(2-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-ピペリジン-1-イル-メタノンの調製

標記化合物を、6-フルオロ-2,2-ビス-(2-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸及びピペリジンから、溶媒としてアセトニトリル中で、カップリング試薬(カルボニルジイミダゾールの代わり)として(ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)を用い、室温にて(反応時間20時間)、実施例108eの一般的方法に従って調製した。オフホワイトの固体。

MS : $m/e = 440.3 ([M+H]^+)$ 。

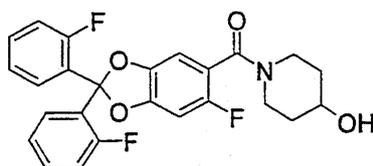
【1099】

実施例260

〔6-フルオロ-2,2-ビス-(2-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-メタノンの調製

【1100】

【化273】



【1101】

標記化合物を、6-フルオロ-2,2-ビス-(2-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸及び4-ヒドロキシ-ピペリジンから、溶媒としてアセトニトリル中で、カップリング試薬(カルボニルジイミダゾールの代わり)として(ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)を用い、室温にて(反応時間20時間)、実施例108eの一般的方法に従って調製した。オフホワイトの固体。

MS : $m/e = 456.2 ([M+H]^+)$ 。

【1102】

実施例261

4-フルオロ-1-〔6-フルオロ-2,2-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-スルホニル〕-ピペリジンの調製

【1103】

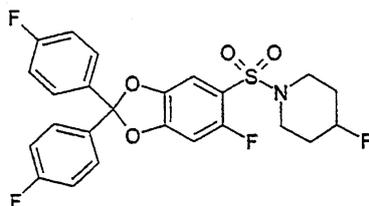
10

20

30

40

【化 2 7 4】



【 1 1 0 4】

a) 6-フルオロ-2,2-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-スルフィン酸の調製 10

標記化合物を、5-ブromo-6-フルオロ-2,2-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール(実施例164a)から、実施例245bの一般的方法に従って調製した。オフホワイトの泡状物。

MS: $m/e = 391.1$ ($[M-H]^-$)。

【 1 1 0 5】

b) 6-フルオロ-2,2-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-塩化スルホニルの調製

標記化合物を、6-フルオロ-2,2-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-スルフィン酸(実施例261a)から、実施例245cの一般的方法に従って調製した。黄色の油状物。

MS: $m/e = 426.0$ ($[M+H]^+$)。

【 1 1 0 6】

c) 4-フルオロ-1-〔6-フルオロ-2,2-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-スルホニル〕-ピペリジンの調製

標記化合物を、2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-塩化スルホニル(実施例261b)及び4-フルオロピペリジンから、実施例245dの一般的方法に従って調製した。白色の泡状物。

MS: $m/e = 494.4$ ($[M+H]^+$)。

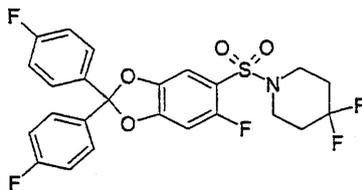
【 1 1 0 7】

実施例 2 6 2

4,4-ジフルオロ-1-〔6-フルオロ-2,2-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-スルホニル〕-ピペリジンの調製

【 1 1 0 8】

【化 2 7 5】



【 1 1 0 9】

標記化合物を、2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-塩化スルホニル(実施例261b)及び4,4-ジフルオロピペリジンから、実施例245dの一般的方法に従って調製した。白色の泡状物。

MS: $m/e = 512.4$ ($[M+H]^+$)。

【 1 1 1 0】

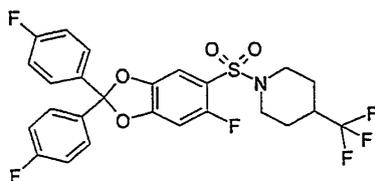
実施例 2 6 3

1-〔6-フルオロ-2,2-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジ 50

オキサール - 5 - スルホニル } - 4 - トリフルオロメチル - ピペリジンの調製

【 1 1 1 1 】

【 化 2 7 6 】



【 1 1 1 2 】

10

標記化合物を、2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキサール-5-塩化スルホニル(実施例261b)及び4-(トリフルオロメチル)-ピペリジン塩酸塩から、実施例245dの一般的方法に従って調製した。白色の泡状物。

MS : m/e = 544.4 ([M+H]⁺)。

【 1 1 1 3 】

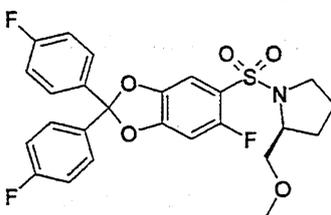
実施例 2 6 4

1-〔6-フルオロ-2,2-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキサール-5-スルホニル〕-2S-メトキシメチル-ピロリジンの調製

【 1 1 1 4 】

20

【 化 2 7 7 】



【 1 1 1 5 】

30

標記化合物を、2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキサール-5-塩化スルホニル(実施例261b)及び2S-メトキシメチルピロリジンから、実施例245dの一般的方法に従って調製した。白色の泡状物。

MS : m/e = 506.3 ([M+H]⁺)。

【 1 1 1 6 】

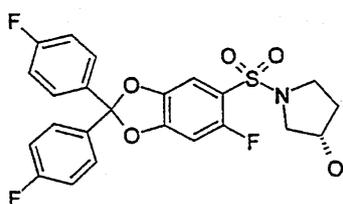
実施例 2 6 5

1-〔6-フルオロ-2,2-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキサール-5-スルホニル〕-ピロリジン-3S-オール調製

【 1 1 1 7 】

40

【 化 2 7 8 】



【 1 1 1 8 】

標記化合物を、2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベ

50

ンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-塩化スルホニル(実施例261b)及び3S-ヒドロキシピロリジンから、実施例245dの一般的方法に従って調製した。白色の泡状物。

MS: $m/e = 478.2$ ($[M+H]^+$)。

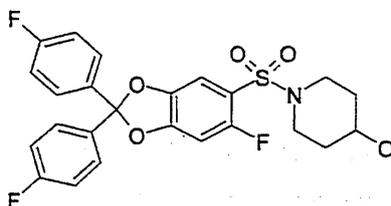
【1119】

実施例266

1-〔6-フルオロ-2,2-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-スルホニル〕-ピペリジン-4-オールの調製

【1120】

【化279】



10

【1121】

標記化合物を、2,2-ビス-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-塩化スルホニル(実施例261b)及び4-ヒドロキシピロリジンから、実施例245dの一般的方法に従って調製した。白色の固体。

MS: $m/e = 491.1$ ($[M+H]^+$)。

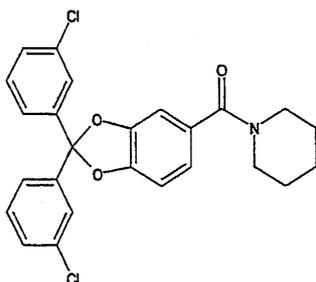
【1122】

実施例267

〔2,2-ビス-(3-クロロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-ピペリジン-1-イル-メタノンの調製

【1123】

【化280】



30

【1124】

a) ビス-(3-クロロ-フェニル)-メタノールの調製

本化合物を、3-クロロ-ヨードベンゼンから、実施例269aに従って調製した。明黄色の油状物、MS: $m/e = 252$ ($[M]^+$)。

【1125】

b) ビス-(3-クロロ-フェニル)-メタノンの調製

本化合物を、ビス-(3-クロロ-フェニル)-メタノールから、実施例269bに従って調製した。白色の固体、融点: 117、MS: $m/e = 250$ ($[M]^+$)。

【1126】

c) ビス-(3-クロロ-フェニル)-ジクロロメタンの調製

本化合物を、ビス-(3-クロロ-フェニル)-メタノン及びPCl₅から、実施例269cに従って調製した。MS: $m/e = 306$ ($[M]^+$)。

【1127】

d) 2,2-ビス-(3-クロロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-

50

カルボン酸エチルエステルの調製

本化合物を、ビス-(3-クロロ-フェニル)-ジクロロメタン及びエチル3,4-ジヒドロキシベンゾエートから、実施例269dに従って調製した。黄色の粘性油状物、MS: $m/e = 415$ ($[M+H]^+$)。

【1128】

e) 2,2-ビス-(3-クロロ-フェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボン酸の調製

本化合物を、2,2-ビス-(3-クロロ-フェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例269eに従って調製した。白色の固体、融点: 166、MS: $m/e = 386$ ($[M-H]^-$)。

【1129】

f) [2,2-ビス-(3-クロロ-フェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル]-ピペリジン-1-イル-メタノンの調製

本化合物を、2,2-ビス-(3-クロロ-フェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボン酸及びピペリジンから、実施例269fに従って調製した。明黄色の固体、融点: 54、MS: $m/e = 454$ ($[M+H]^+$)。

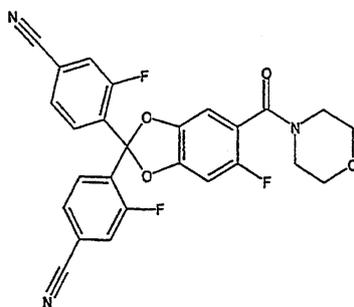
【1130】

実施例268

[2,2-ビス-(4-シアノ-2-フルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル]-モルホリン-4-イル-メタノンの調製

【1131】

【化281】



【1132】

[2,2-ビス-(4-ブromo-2-フルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル]-モルホリン-4-イル-メタノン(0.3g、0.5mmol)、シアン化銅(I)(0.81g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)クロロホルム錯体(78mg)、シアン化テトラエチルアンモニウム(226mg)及び1,1-ビス-(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン(165mg)の混合物を、ジオキサ(8ml)中で3日間沸騰させた。酢酸エチル(60ml)及び重炭酸ナトリウム(60ml)を冷却した混合物に加え、相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。有機相をプールし、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。揮発性物質を除去し、残渣をシリカゲル(酢酸エチル/ヘプタン)のクロマトグラフィーで精製して、標記生成物を明黄色の泡状物(0.17g; 71%)として得た。

MS: $m/e = 491.1$ ($[M]^+$)。

【1133】

実施例269

[2,2-ビス-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル]-ピペリジン-1-イル-メタノンの調製

【1134】

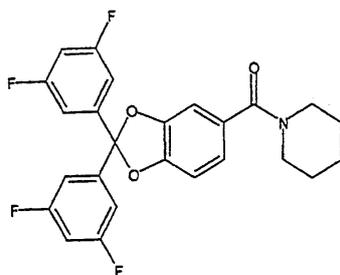
10

20

30

40

【化 2 8 2】



10

【 1 1 3 5 】

a) ビス - (3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - メタノールの調製

マグネシウム 4 8 6 mg、無水エーテル 8 ml、少量の 3 , 5 - ジフルオロ - プロモベンゼン及び幾らかのヨウ素の混合物を、温めてグリニャール反応を開始した。無水エーテル 4 0 ml中の 3 , 5 - ジフルオロ - プロモベンゼン 2 . 3 8 mlを滴加し、混合物を 1 時間還流した。ギ酸エチル 0 . 8 1 mlを加え、混合物を室温で 2 1 時間攪拌した。反応を 1 N 塩酸 7 mlでクエンチし、酢酸エチルで希釈し、水とブラインで洗浄した。溶媒を蒸発させ、残渣をクロマトグラフィーに付して、明黄色の固体 1 . 5 6 g を得た。融点：6 2 ; MS : 3 1 5 ([M + A c O] ⁻)。

【 1 1 3 6 】

b) ビス - (3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - メタノンの調製

ビス - (3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - メタノール 1 . 5 6 g、MnO₂ 1 . 0 6 g及び 1 , 2 - ジクロロエタン 3 6 mlを、4 時間還流した。混合物を冷却し、濾過し、蒸発させた。残渣をクロマトグラフィーに付して、白色の固体 1 . 4 7 g を得た。融点：7 9 ; MS : 2 5 4 ([M] ⁺)。

20

【 1 1 3 7 】

c) ビス - (3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - ジクロロメタンの調製

ビス - (3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - メタノン 5 0 8 mg及び PC1₅ 8 3 3 mgを、密閉したガラス管に置き、1 7 0 に 7 時間加熱した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水と氷で 2 回洗浄した。溶媒を蒸発させて、明黄色の油状物 3 3 3 mgを得て、それを更に精製しなかった。

30

【 1 1 3 8 】

d) 2 , 2 - ビス - (3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸エチルエステルの調製

ジクロロ - ビス - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) メタン 2 3 9 mg及びエチル 3 , 4 - ジヒドロキシ安息香酸 1 4 1 mgを、1 8 0 に 2 時間 1 5 分加熱した。褐色の混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液と水で洗浄した。乾燥した溶液を蒸発させ、残渣をシリカゲルで精製して、樹脂オイル 2 8 4 mgを得た。MS : 4 1 9 ([M + H] ⁺)。

【 1 1 3 9 】

e) 2 , 2 - ビス - (3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸の調製

2 , 2 - ビス - (3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸エチルエステル 2 6 7 mg、エチルアルコール 3 . 8 ml、1 N NaOH 0 . 9 6 mlを、室温で 6 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチルで処理し、塩酸と水で希釈した。シリカゲルで精製して、白色の結晶 2 0 4 mgを得た。融点：9 6 ; MS : 3 8 9 ([M - H] ⁻)。

40

【 1 1 4 0 】

f) [2 , 2 - ビス - (3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノンの調製

50

2, 2 - ビス - (3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 9.6 mg、HBTU 9.3 mg、DMF 1 ml 及び N - メチルモルホリン 5.0 mg を、室温で撹拌した。5 分後、ピペリジン 2.1 mg を加え、混合物を室温で 2.4 時間撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水で 2 回洗浄した。溶媒を蒸発させ、シリカゲルで精製して、白色の泡状物 1.11 mg を得た。MS : 457 ([M] ⁺)。

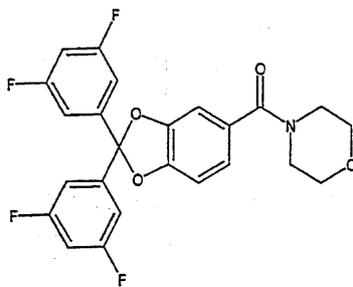
【 1 1 4 1 】

実施例 270

〔 2 , 2 - ビス - (3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

【 1 1 4 2 】

【 化 2 8 3 】



10

20

【 1 1 4 3 】

本化合物を、2, 2 - ビス - (3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸及びモルホリンから、実施例 269f に従って調製した。白色の泡状物、MS 459 ([M] ⁺)。

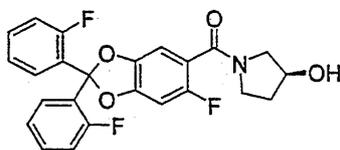
【 1 1 4 4 】

実施例 271

6 - フルオロ - [2 , 2 - ビス - (2 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - [(S) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル] - メタノンの調製

【 1 1 4 5 】

【 化 2 8 4 】



30

【 1 1 4 6 】

標記化合物を、6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (2 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸及び (S) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジンから、溶媒としてアセトニトリル中で、カップリング試薬(カルボニルジイミダゾールの代わり)として(ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシ - トリス - ジメチルアミノ) - ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (BOP) を用い、室温にて、実施例 108e の一般的方法に従って調製した。

MS : m / e = 442 . 3 ([M + H] ⁺)。

【 1 1 4 7 】

実施例 272

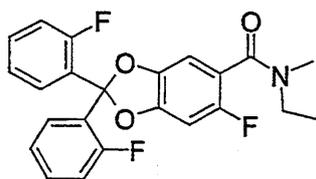
6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (2 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸エチル - メチル - アミドの調製

【 1 1 4 8 】

40

50

【化 2 8 5】



【 1 1 4 9】

標記化合物を、6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (2 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸及びエチル - メチル - アミンから、溶媒としてアセトニトリル中で、カップリング試薬(カルボニルジイミダゾールの代わり)として(ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシ - トリス - ジメチルアミノ) - ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (B O P) を用い、室温にて、実施例 1 0 8 e の一般的方法に従って調製した。

10

MS : $m/e = 414.3 ([M+H]^+)$ 。

【 1 1 5 0】

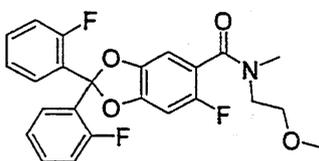
実施例 2 7 3

6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (2 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 (2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミドの調製

【 1 1 5 1】

20

【化 2 8 6】



【 1 1 5 2】

標記化合物を、6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (2 - フルオロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸及び (2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミンから、溶媒としてアセトニトリル中で、カップリング試薬(カルボニルジイミダゾールの代わり)として(ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシ - トリス - ジメチルアミノ) - ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (B O P) を用い、室温にて、実施例 1 0 8 e の一般的方法に従って調製した。

30

MS : $m/e = 444.3 ([M+H]^+)$ 。

【 1 1 5 3】

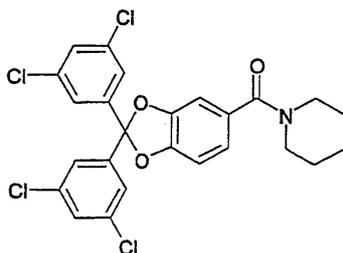
実施例 2 7 4

[2 , 2 - ビス - (3 , 5 - ジクロロ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノンの調製

【 1 1 5 4】

40

【化 2 8 7】



【 1 1 5 5】

50

a) ビス-(3,5-ジクロロ-フェニル)-メタノールの調製

本化合物を、3,5-ジクロロ-ヨードベンゼンから、実施例269aに従って調製した。オフホワイトの固体、融点：126 ; MS : m/e = 322 ([M]⁺)。

【1156】

b) ビス-(3,5-ジクロロ-フェニル)-メタノンの調製

本化合物を、ビス-(3,5-ジクロロ-フェニル)-メタノールから、実施例269bに従って調製した。オフホワイトの固体、融点：157 ; MS : m/e = 320 ([M]⁺)。

【1157】

c) ビス-(3,5-ジクロロフェニル)ジクロロメタンの調製

本化合物を、ビス-(3,5-ジクロロ-フェニル)-メタノン及びPCl₅から、実施例269cに従って調製した。明赤色の固体。

【1158】

d) 2,2-ビス-(3,5-ジクロロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸エチルエステルの調製

本化合物を、ビス-(3,5-ジクロロフェニル)ジクロロメタン及びエチル3,4-ジヒドロキシベンゾエートから、実施例269dに従って調製した。明赤色の固体、融点：89 ; MS : m/e = 484 ([M]⁺)。

【1159】

e) 2,2-ビス-(3,5-ジクロロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸の調製

本化合物を、2,2-ビス-(3,5-ジクロロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例269eに従って調製した。白色の泡状物、MS : m/e = 455 ([M-H]⁻)。

【1160】

f) 〔2,2-ビス-(3,5-ジクロロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-ピペリジン-1-イル-メタノンの調製

本化合物を、2,2-ビス-(3,5-ジクロロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸及びピペリジンから、実施例269fに従って調製した。ロウ状の固体、MS : m/e = ([M+H]⁺)。

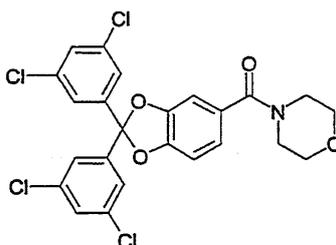
【1161】

実施例275

〔2,2-ビス-(3,5-ジクロロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-イル〕-モルホリン-4-イル-メタノンの調製

【1162】

【化288】



【1163】

本化合物を、2,2-ビス-(3,5-ジクロロ-フェニル)-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5-カルボン酸及びモルホリンから、実施例269fに従って調製した。ロウ状の固体、MS : m/e = 526 ([M+H]⁺)。

【1164】

実施例276

10

20

30

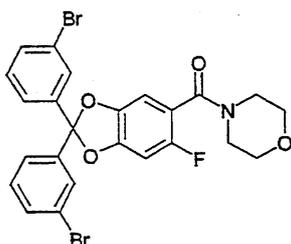
40

50

〔 2 , 2 - ビス - (3 - ブロモ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

【 1 1 6 5 】

【 化 2 8 9 】



10

【 1 1 6 6 】

a) ビス - (3 - ブロモフェニル) - ジクロロメタンの調製

ビス - (3 - ブロモ - フェニル) - メタノン 3 4 0 mg、D M F 0 . 0 8 ml 及び塩化チオニル 5 ml を、2 4 時間還流した。溶媒を真空下で蒸発させて、オフホワイトのロウ状の固体を得た。M S : m / e = 3 9 4 ([M] ⁺)。

【 1 1 6 7 】

b) 〔 2 , 2 - ビス - (3 - ブロモ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

20

ビス - (3 - ブロモフェニル) - ジクロロメタン 7 9 mg 及び (2 - フルオロ - 4 , 5 - ジヒドロキシ - フェニル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン 4 8 mg を、1 8 0 に 1 時間加熱した。暗色の残渣をクロマトグラフィーに付して、オフホワイトのロウ状の固体 3 0 mg を得た。M S : m / e = 5 6 4 ([M + H] ⁺)。

【 1 1 6 8 】

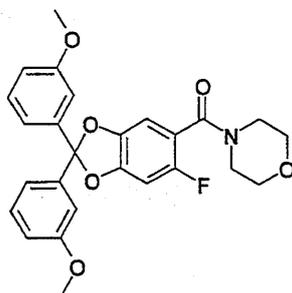
実施例 2 7 7

〔 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (3 - メトキシ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

【 1 1 6 9 】

【 化 2 9 0 】

30



【 1 1 7 0 】

a) ジクロロ - ビス - (3 - メトキシフェニル) - メタンの調製

本化合物を、実施例 2 7 6 a に従って調製した。褐色の液体。

【 1 1 7 1 】

b) 〔 6 - フルオロ - 2 , 2 - ビス - (3 - メトキシ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル 〕 - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

本化合物を、実施例 2 7 6 b に従って調製した。明褐色、ロウ状の固体、M S : m / e = 4 6 6 ([M + H] ⁺)。

【 1 1 7 2 】

実施例 2 7 8

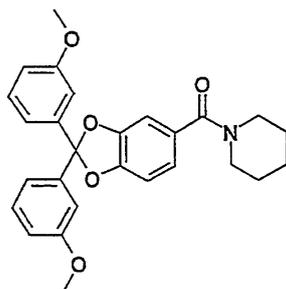
〔 2 , 2 - ビス - (3 - メトキシ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イ

50

ル〕 - ピペリジン - 1 - イル - メタノンの調製

【 1 1 7 3 】

【 化 2 9 1 】



10

【 1 1 7 4 】

a) 2, 2 - ビス - (3 - メトキシ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸エチルエステルの調製

本化合物を、ジクロロ - ビス - (3 - メトキシフェニル) - メタン及びエチル 3 , 4 - ジヒドロキシベンゾエートから、実施例 2 6 9 d に従って調製した。粗生成物を次の工程に使用した。

【 1 1 7 5 】

b) 2, 2 - ビス - (3 - メトキシ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸の調製

20

本化合物を、2, 2 - ビス - (3 - メトキシ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸エチルエステルから、実施例 2 6 9 e に従って調製した。ロウ状の固体、MS : m / e = 3 7 7 ([M - H] ⁻)。

【 1 1 7 6 】

c) [2 , 2 - ビス - (3 - メトキシ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノンの調製

本化合物を、2, 2 - ビス - (3 - メトキシ - フェニル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸及びピペリジンから、実施例 2 6 9 f に従って調製した。ロウ状の固体、MS : m / e = 4 4 6 ([M + H] ⁺)。

30

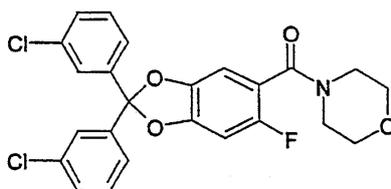
【 1 1 7 7 】

実施例 2 7 9

[2 , 2 - ビス - (3 - クロロ - フェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル] - モルホリン - 4 - イル - メタノンの調製

【 1 1 7 8 】

【 化 2 9 2 】



40

【 1 1 7 9 】

本化合物を、ビス - (3 - クロロ - フェニル) - ジクロロメタン及び (2 - フルオロ - 4 , 5 - ジヒドロキシ - フェニル) - モルホリン - 4 - イル - メタノンから、実施例 2 7 6 b に従って調製した。粘性の褐色油状物、MS : m / e = 4 7 4 ([M + H] ⁺)。

【 1 1 8 0 】

製剤例

実施例 A

50

下記の成分を含有するフィルムコーティング剤は、常法により製造することができる。

成分	1錠当たり		
核：			
式（I）の化合物	10.0 mg	200.0 mg	
微晶質セルロース	23.5 mg	43.5 mg	
含水乳糖	60.0 mg	70.0 mg	
ポビドンK30	12.5 mg	15.0 mg	
グリコールデンブナトリウム	12.5 mg	17.0 mg	
ステアリン酸マグネシウム	1.5 mg	4.5 mg	
(核重量)	120.0 mg	350.0 mg	10
フィルム：			
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.5 mg	7.0 mg	
ポリエチレングリコール6000	0.8 mg	1.6 mg	
タルク	1.3 mg	2.6 mg	
酸化鉄（黄色）	0.8 mg	1.6 mg	
二酸化チタン	0.8 mg	1.6 mg	

【1181】

活性成分を篩にかけ、微晶質セルロースと混合し、混合物を水中のポリビニルピロリドンの溶液で造粒する。顆粒をグリコールデンブナトリウム及びステアリン酸マグネシウムと混合し、圧縮して、それぞれ120又は350mgの核を得る。上記のフィルムの水溶液 / 懸濁液を核に塗布する。 20

【1182】

実施例 B

下記の成分を含有するカプセル剤は、常法により製造できる。

成分	1カプセル当たり	
式（I）の化合物	25.0 mg	
乳糖	150.0 mg	
トウモロコシデンブ	20.0 mg	
タルク	5.0 mg	

【1183】

成分を篩にかけ、混合し、サイズ2のカプセルに充填する。

【1184】

実施例 C

注射剤は下記の成分を有することができる。

式（I）の化合物	3.0 mg
ポリエチレングリコール400	150.0 mg
酢酸	pH 5.0にするのに十分な量
注射用水	全量を1.0 mlにするのに十分な量

【1185】

活性成分を、ポリエチレングリコール400と注射用水（一部）の混合物に溶解する。酢酸によりpHを5.0に調整する。水の残量を加えて、容量を1.0 mlに調整する。溶液を濾過し、適切な過剰量を使用してバイアルに充填し、滅菌する。 40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 6 1 K 31/439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/443 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4525 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4725 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 A 6 1 K 31/497 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 K 31/541 (2006.01)
 A 6 1 K 31/55 (2006.01)
 A 6 1 K 31/551 (2006.01)
 A 6 1 P 1/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 1/12 (2006.01)
 A 6 1 P 1/14 (2006.01)
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)
 A 6 1 P 3/06 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 13/02 (2006.01)
 A 6 1 P 15/08 (2006.01)
 A 6 1 P 17/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/06 (2006.01)
 A 6 1 P 25/08 (2006.01)
 A 6 1 P 25/14 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 A 6 1 P 25/18 (2006.01)
 A 6 1 P 25/22 (2006.01)
 A 6 1 P 25/24 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 25/30 (2006.01)
 A 6 1 P 25/32 (2006.01)
 A 6 1 P 25/34 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 31/00 (2006.01)
 A 6 1 P 31/12 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 C 0 7 D 317/66 (2006.01)
 C 0 7 D 317/68 (2006.01)
 C 0 7 D 317/72 (2006.01)
 C 0 7 D 405/06 (2006.01)
 C 0 7 D 405/12 (2006.01)
 C 0 7 D 407/12 (2006.01)
 C 0 7 D 451/06 (2006.01)
 C 0 7 D 491/113 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/439
 A 6 1 K 31/443
 A 6 1 K 31/4525
 A 6 1 K 31/4725
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/497
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/541
 A 6 1 K 31/55
 A 6 1 K 31/551
 A 6 1 P 1/00
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 1/12
 A 6 1 P 1/14
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 13/02
 A 6 1 P 15/08
 A 6 1 P 17/02
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/02
 A 6 1 P 25/06
 A 6 1 P 25/08
 A 6 1 P 25/14
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/18
 A 6 1 P 25/22
 A 6 1 P 25/24
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/30
 A 6 1 P 25/32
 A 6 1 P 25/34
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 31/00
 A 6 1 P 31/12
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 43/00
 C 0 7 D 317/66
 C 0 7 D 317/68
 C 0 7 D 317/72
 C 0 7 D 405/06
 C 0 7 D 405/12
 C 0 7 D 407/12
 C 0 7 D 451/06
 C 0 7 D 491/113

- (72)発明者 ブライヒャー, コンラート
ドイツ国、79102 フライブルク、ライヒスグラフェンシュトラッセ 16
- (72)発明者 ゲーバ, ヴォルフガング
ドイツ国、79379 ミュールハイム、フランケンシュトラッセ 7
- (72)発明者 ハープ, ヴォルフガング
ドイツ国、79540 レールラハ、フリドリッヒ - エンゲル - シュトラッセ 51
- (72)発明者 クバー, ダグマー
アメリカ合衆国、ミネソタ 55901、ロチェスター、ポールダー・リッジ・レーン・エヌダブリュ 2554
- (72)発明者 リュッベルス, トーマス
ドイツ国、79540 レールラハ、タールヴェーク 10アー
- (72)発明者 プランシャー, ジャン - マルク
フランス国、エフ - 68220 クヌーリング、リュ・デ・ロメ 2
- (72)発明者 ロジャーズ - エバンス, マーク
スイス国、ツェーハー - 4102 ビニンゲン、イム・ツェーンテンフライ 19
- (72)発明者 シュナイダー, ギスベルト
ドイツ国、61440 オーバーウルゼル、ゲオルゲ - ツェー・マルシャル・リング 33
- (72)発明者 ツーエッグ, ヨッヘン
ドイツ国、60437 フランクフルト、ルートヴィング - ルッペル - シュトラッセ 65
- (72)発明者 ロッシュ, オリヴィエ
フランス国、エフ - 68220 フォルゲンスブルク、リュ・デ・ティユル 6

審査官 荒木 英則

- (56)参考文献 特表平5 - 508167 (JP, A)
特開平2 - 255673 (JP, A)
特開平10 - 236978 (JP, A)
国際公開第01/29007 (WO, A1)
国際公開第01/32663 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 317/00-317/72
A61K 31/00- 31/80
A61P 1/00- 43/00
CA(STN)
REGISTRY(STN)