



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.	(45) 공고일자	2007년07월19일
C07D 317/62 (2006.01)	(11) 등록번호	10-0741231
C07D 405/12 (2006.01)	(24) 등록일자	2007년07월12일

(21) 출원번호	10-2005-7001673	(65) 공개번호	10-2005-0026540
(22) 출원일자	2005년01월28일	(43) 공개일자	2005년03월15일
심사청구일자	2005년01월31일		
번역문 제출일자	2005년01월28일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2003/007890	(87) 국제공개번호	WO 2004/013120
국제출원일자	2003년07월18일	국제공개일자	2004년02월12일

(30) 우선권주장 02016831.6 2002년07월29일 유럽특허청(EPO)(EP)

(73) 특허권자 에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124

(72) 발명자 알라닌 알렉산더
프랑스 에프-68440 쉬리어바흐 뒤 드 발레 11에이

베라이커 콘라드
독일 79102 프라이부르크 라이크스그라펜스트라쎄 16

구바 볼프강
독일 79379 무엘하임 프란켄스트라쎄 7

하프 볼프강
독일 79540 로어라흐 프리돌린-엔겔-스트라쎄 51

쿠버 다그마
미국 미네소타주 55901 로체스터 보울더 럿지 레인노스퀘스트 2554

루에베르스 토마스
독일 79540 로어라흐 탈베그 10에이

플란처 장-마르크
프랑스 에프-68220 크노에링구 뒤 드 로메인스 2

로저스-에반스 마르크
스위스 체하-4102 비닝겐 임 젠텐프라이 19

쉬나이더 기스베르트
독일 61440 오베루셀 마르샬 링 33 조지-씨

취에게 요켄
독일 60437 프랑크푸르트 루트빙-루펠-스트라쎄 65

로슈 올리비에

프랑스 에프-68220 폴겐스부르크 튀 드 킬레울스 6

(74) 대리인 김창세

(56) 선행기술조사문헌
JP02255673

WO 92/18490A

심사관 : 신영신

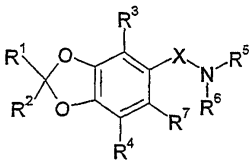
전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 신규 벤조다이옥솔

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이것의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식에서,

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 및 X는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

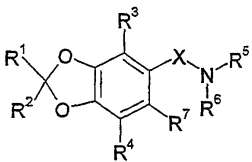
본 화합물은 CB1 수용체의 조절에 관련된 질병의 치료 및/또는 예방에 유용하다.

특허청구의 범위

청구항 1.

화학식 I의 화합물 또는 이것의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 I



상기 식에서,

R¹ 및 R²는 독립적으로 비치환된 페닐, 또는 하이드록시, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, 퍼플루오로-C₁-C₆-알킬, 퍼플루오로-C₁-C₆-알콕시, 사이아노, 나이트로 또는 할로겐에 의해 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환된 페닐이거나; 또는 R¹ 및 R²는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 10',11'-다이하이드로-2,5'-[5H]다이벤조-[a,d]사이클로헥텐 잔기를 형성하고;

R³ 및 R⁴는 독립적으로 수소, 할로겐 또는 하이드록시이고;

R⁵는 수소, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알킬설포닐, C₃-C₆-사이클로알킬-C₁-C₆-알킬 또는 하이드록시-C₁-C₆-알킬이고;

R⁶은 Y-R⁸, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, 하이드록시-C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알킬아미노카보닐-C₁-C₆-알킬, 헤테로사이클릴(이때, 헤테로사이클릴은 모폴리노, 테트라하이드로퓨란일, 피롤리딘일, 피페리딘일 및 아제판일로 구성된 군으로부터 선택됨), C₃-C₆-사이클로알킬, 페닐 또는 페닐-C₁-C₆-알킬로서, 여기서 페닐 잔기는 C₁-C₆-알콕시에 의해 치환되거나 치환되지 않은 것이고; 또는

R⁶은 X가 -C(O)- 또는 -SO₂-일 때에는 수소이고; 또는

R⁵ 및 R⁶은 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 피페라진일, 모폴리노, 피페리딘일, 피페리딘-4-온, 피롤리딘일, 티오모폴리노, 아제판일, 1,2,3,4-테트라하이드로-아이소퀴놀린일, 1,2,3,6-테트라하이드로-피리딘일, [1,4]-다이아제판일, 1,4-다이옥사-8-아자-스피로[4.5]데크-8-일, 2,3,5,6-테트라하이드로-[1,2']바이피라진일-4-일 또는 3-하이드록시-8-아자-바이사이클로[3.2.1.]옥트-8-일을 형성하되, 독립적으로 C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시카보닐, 하이드록시-C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬, 다이-C₁-C₆-알킬카바모일, 카바모일, C₁-C₆-알킬카보닐 아미노, 옥소, 다이옥소, C₁-C₆-알칸오일, 하이드록실, C₁-C₆-알콕시, 할로겐, 퍼플루오로-C₁-C₆-알킬, 헤테로아릴(이때, 헤테로아릴은 피리딘일, 피라진일 및 피리미딘일로 구성된 군으로부터 선택됨)에 의해 일-, 이- 또는 삼-치환되거나 치환되지 않은 것이거나, 또는 페닐 또는 페닐-C₁-C₆-알킬(이때, 페닐 잔기는 독립적으로 C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, 할로겐, 또는 퍼플루오로-C₁-C₆-알킬에 의해 일-, 이- 또는 삼-치환되거나 치환되지 않음)에 의해 일-, 이- 또는 삼-치환되거나 치환되지 않은 것이고;

R⁷은 수소, 할로겐, C₁-C₆-알킬 또는 사이아노이고;

R⁸은 페닐, C₃-C₆-사이클로알킬, 헤테로사이클릴(이때, 헤테로사이클릴은 모폴리노, 테트라하이드로퓨란일, 피롤리딘일, 피페리딘일 및 아제판일로 구성된 군으로부터 선택됨) 또는 헤테로아릴(이때, 헤테로아릴은 피리딘일, 피라진일 및 피리미딘일로 구성된 군으로부터 선택됨)이고;

X는 단일 결합, -CH₂-, -C(O)-, -SO₂- 또는 -SO₂NH-이고;

Y는 -CH₂-, -C(O)-, -NH- 또는 -SO₂-이고,

단,

2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 메틸아마이드,

4-메틸-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 메틸아마이드,

7-하이드록시-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 에틸아마이드, 및

7-하이드록시-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 n-프로필아마이드는 제외한다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

R^1 및 R^2 는 독립적으로 비치환된 페닐, 또는 하이드록시, C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알콕시, 퍼플루오로- C_1-C_6 -알킬, 사이아노 또는 할로겐에 의해 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환된 페닐이고;

R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소, 할로겐 또는 하이드록시이고;

R^5 는 수소 또는 C_1-C_6 -알킬이고;

R^6 은 페닐 잔기가 C_1-C_6 -알콕시에 의해 일-, 이- 또는 삼-치환되거나 치환되지 않은 것인 페닐 또는 페닐- C_1-C_6 -알킬이고;

R^5 및 R^6 은 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 피페라진일, 모폴리노, 피페리딘일, 피페리딘-4-온, 피롤리딘일, 티오모폴리노, 아제판일, 1,2,3,4-테트라하이드로-아이소퀴놀린일, 1,2,3,6-테트라하이드로-피리딘일, [1,4]-다이아제판일, 1,4-다이옥사-8-아자-스피로[4.5]데크-8-일, 2,3,5,6-테트라하이드로-[1,2']바이피라진일-4-일 또는 3-하이드록시-8-아자-바이사이클로[3.2.1.]옥트-8-일을 형성하되, 독립적으로 C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알콕시카보닐, 하이드록시- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알칸오일, 하이드록시, C_1-C_6 -알콕시, 할로겐, 퍼플루오로- C_1-C_6 -알킬, 헤테로아릴(이때, 헤테로아릴은 피리딘일, 피라진일 및 피리미딘일로 구성된 군으로부터 선택됨)에 의해 일-, 이- 또는 삼-치환되거나 치환되지 않거나, 또는 페닐 또는 페닐- C_1-C_6 -알킬(이때, 페닐 잔기는 C_1-C_6 -알콕시에 의해 일-, 이- 또는 삼-치환되거나 치환되지 않음)에 의해 일-, 이- 또는 삼-치환되거나 치환되지 않은 것이고;

R^7 은 수소이고;

X는 $-CH_2-$, $-C(O)-$ 또는 $-SO_2-$ 인

화합물 또는 이것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3.

제 1 항에 있어서,

R^1 및 R^2 는 독립적으로 비치환된 페닐, 또는 C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알콕시, 퍼플루오로- C_1-C_6 -알킬, 퍼플루오로- C_1-C_6 -알콕시, 사이아노, 나이트로 또는 할로겐에 의해 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환된 페닐인 화합물.

청구항 4.

제 1 항에 있어서,

R^1 및 R^2 는 독립적으로 할로겐 또는 C_1-C_6 -알콕시에 의해 일- 또는 이-치환된 페닐인 화합물.

청구항 5.

제 1 항에 있어서,

R^1 및 R^2 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 10',11'-다이하이드로-2,5'-[5H]다이벤조-[a,d]사이클로헵텐 잔기를 형성하는 화합물.

청구항 6.

삭제

청구항 7.

제 1 항에 있어서,

R^3 및 R^4 가 수소인 화합물.

청구항 8.

삭제

청구항 9.

삭제

청구항 10.

제 1 항에 있어서,

R^5 및 R^6 은 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 피페리딘일, 모폴리노, 티오모폴리노 또는 피롤리딘일을 형성하되, 독립적으로 하이드록시 또는 할로겐에 의해 일- 또는 이-치환되거나 치환되지 않은 화합물.

청구항 11.

제 1 항에 있어서,

R^5 는 수소, C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알킬설포닐, C_3-C_6 -사이클로알킬- C_1-C_6 -알킬 또는 하이드록시- C_1-C_6 -알킬인 화합물.

청구항 12.

제 1 항에 있어서,

R^6 은 $Y-R^8$, C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알콕시, 하이드록시- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알콕시- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알킬카바모일- C_1-C_6 -알킬, 헤테로사이클릴(이때, 헤테로사이클릴은 모폴리노, 테트라하이드로퓨란일, 피롤리딘일, 피페리딘일 및 아제판일로 구성된 군으로부터 선택됨), C_3-C_6 -사이클로알킬, 페닐 또는 페닐- C_1-C_6 -알킬이고, 여기서 페닐 잔기는 C_1-C_6 -알콕시에 의해 일-, 이- 또는 삼-치환되거나 치환되지 않은 화합물.

청구항 13.

제 1 항에 있어서,

R^7 이 수소인 화합물.

청구항 14.

제 1 항에 있어서,

R^7 이 사이아노, 할로겐 또는 C_1-C_6 -알킬인 화합물.

청구항 15.

제 1 항에 있어서,

R^8 이 모폴리노, 피페리딘일 또는 아제판일인 화합물.

청구항 16.

제 1 항에 있어서,

X가 $-C(O)-$ 또는 $-SO_2-$ 인 화합물.

청구항 17.

제 1 항에 있어서,

Y가 $-CH_2-$ 또는 $-NH-$ 인 화합물.

청구항 18.

제 1 항에 있어서,

1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-피페리딘,

1-(4-클로로-페닐)-4-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-피페라진,

1-(2,3-다이메틸-페닐)-4-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-피페라진,

1-(2,4-다이클로로-페닐)-4-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-피페라진,

1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-4-(4-플루오로-페닐)-피페라진,

- 1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-4-(3-클로로-페닐)-피페라진,
 4-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-모폴린,
 1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-4-페닐-피페라진,
 1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-피롤리딘,
 1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-4-(3-메톡시-페닐)-피페라진,
 1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-4-(4-메톡시-페닐)-피페라진,
 1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-4-(2-메톡시-페닐)-피페라진,
 1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-4-(2-클로로-페닐)-피페라진,
 1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-4-(2-플루오로-페닐)-피페라진,
 2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포산 펜에틸-아마이드,
 1-벤조[1,3]다이옥솔-5-일-4-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-피페라진,
 4-벤질-1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-피페리딘,
 2-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-아이소퀴놀린,
 2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포산 벤질-메틸-아마이드,
 2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포산 벤질아마이드,
 1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-4-메틸-[1,4]다이아제판,
 1-(3-클로로-5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-4-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-[1,4]다이아제판,
 2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포산 페닐아마이드,
 2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포산[2-(4-메톡시-페닐)-에틸]-아마이드,
 1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-4-메틸-피페라진,
 1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-4-(4-플루오로-페닐)-1,2,3,6-테트라하이드로-피리딘,
 4-(4-클로로-페닐)-1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-1,2,3,6-테트라하이드로-피리딘,
 1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-4-페닐-1,2,3,6-테트라하이드로-피리딘,
 라세믹 1-[2-(2-클로로-페닐)-2-(4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-피페리딘,
 라세믹 1-[2-(2-클로로-페닐)-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-피페리딘,
 라세믹 1-[2-(2-클로로-페닐)-2-p-톨릴-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]피페리딘,

라세믹 1-[2-(4-클로로-페닐)-2-(4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-피페리딘,
 라세믹 1-[2-(4-클로로-페닐)-2-p-톨릴-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]피페리딘,
 1-[2,2-비스-(4-클로로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-피페리딘,
 라세믹 1-[2-(4-플루오로-페닐)-2-페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-피페리딘,
 라세믹 1-[2-(4-메톡시-페닐)-2-페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-피페리딘,
 라세믹 1-[2-(4-클로로-페닐)-2-p-톨릴-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-4-(4-플루오로-페닐)-1,2,3,6-테트라하이드로-피리딘,
 라세믹 1-[2-(4-클로로-페닐)-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-피페리딘,
 라세믹 1-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-피페리딘,
 1-[2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-피페리딘,
 라세믹 1-[2-(3-클로로-페닐)-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-피페리딘,
 라세믹 1-[2-(4-클로로-페닐)-2-(2-클로로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-피페리딘,
 라세믹 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(3-하이드록시-피롤리딘-1-일)메탄온,
 4-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카보닐)-피페라진-1-카바알데하이드,
 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(4-하이드록시메틸-피페리딘-1-일)메탄온,
 (1,4-다이옥사-8-아자-스피로[4.5]데크-8-일)-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-메탄온,
 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린-4-일-메탄온,
 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(4-메틸-피페라진-1-일)-메탄온,
 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-메탄온,
 1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카보닐)-피페리딘-4-온,
 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-메탄온,
 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피롤리딘-1-일-메탄온,
 라세믹 1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카보닐)-피페리딘-3-카복실산 에틸 에스터,
 [4-(5-클로로-2-메톡시-페닐)-피페라진-1-일]-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-메탄온,
 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(4-m-톨릴-피페라진-1-일)-메탄온,
 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피페리딘-1-일-메탄온,
 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(4-o-톨릴-피페라진-1-일)-메탄온,

라세믹 1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카보닐)-피페리딘-2-카복실산 에틸 에스터,
 [4-(2,3-다이클로로-페닐)-피페라진-1-일]-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-메탄온,
 [4-(4-클로로-3-트라이플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-메탄온,
 라세믹 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(3-하이드록시메틸-피페리딘-1-일)-메탄온,
 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(2,3,5,6-테트라하이드로-[1,2']바이피라진일-4-일)-메탄온,
 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(4-피리딘-2-일-피페라진-1-일)-메탄온,
 (4-플루오로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(4-메틸-피페라진-1-일)메탄온,
 (4-플루오로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린-4-일-메탄온,
 (4-플루오로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피페리딘-1-일-메탄온,
 (4,7-다이클로로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피페리딘-1-일-메탄온,
 (4,7-다이클로로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린-4-일-메탄온,
 (4,7-다이클로로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(4-메틸-피페라진-1-일)메탄온,
 (7-브로모-4-클로로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(4-메틸-피페라진-1-일) 메탄온,
 (7-브로모-4-클로로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피페리딘-1-일-메탄온,
 (7-브로모-4-클로로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린-4-일-메탄온,
 (7-하이드록시-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피페리딘-1-일-메탄온,
 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-[4-(4-플루오로-페닐)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-일]-메탄온,
 1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일메틸)-4-(4-플루오로-페닐)-1,2,3,6테트라하이드로-피리딘,
 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염으로 구성된 군에서 선택되는 화합물.

청구항 19.

제 1 항에 있어서,

N-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-벤젠설포아마이드,
 N,N-비스(메틸설포닐)-2,2-다이페닐-1,3-벤조다이옥솔-5-아민,
 N,N-비스(부틸설포닐)-2,2-다이페닐-1,3-벤조다이옥솔-5-아민,
 사이클로헥세인카복실산 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-아마이드,
 부테인-1-설포산 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-아마이드,

N-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-부티르아마이드,
 모폴린-4-카복실산 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-아마이드,
 피페리딘-1-설펜산 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-아마이드,
 피페리딘-1-카복실산 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-아마이드,
 [2-(4-클로로-페닐)-2-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 4-[2-(4-클로로-페닐)-2-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-모폴린,
 [2-(4-메톡시-페닐)-2-(3-나이트로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 4-[2-(4-메톡시-페닐)-2-(3-나이트로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-모폴린,
 4-[2-(4-메톡시-페닐)-5-(모폴린-4-카보닐)-벤조[1,3]다이옥솔-2-일]-벤조나이트릴,
 4-[2-(4-메톡시-페닐)-5-(모폴린-4-설포닐)-벤조[1,3]다이옥솔-2-일]-벤조나이트릴,
 [2-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 4-[2-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-모폴린,
 (6-플루오로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피페리딘-1-일-메탄온,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온,
 [6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-2-페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]피페리딘-1-일-메탄온,
 [2-(2-클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온,
 (6-플루오로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린-4-일-메탄온,
 [6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-2-페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일 메탄온,
 [2-(2-클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 (6-플루오로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-[4-(4-플루오로-페닐)-피페라진-1-일]-메탄온,
 [6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-2-페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-[4-(4-플루오로페닐)-피페라진-1-일]-메탄
 온,
 [2-(2-클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-[4-(4-플루오로-페닐)-피페라진-
 1-일]-메탄온,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-[4-(4-플루오로-페닐)-피페
 라진-1-일]-메탄온,

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 (6-메틸-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피페리딘-1-일-메탄온,
 [6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 (6-브로모-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피페리딘-1-일-메탄온,
 (+)-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 (-)-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온,
 (6-클로로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피페리딘-1-일-메탄온,
 (6-클로로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린-4-일-메탄온,
 2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 에틸-메틸-아마이드,
 2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 메틸-프로필-아마이드,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(2-메틸-피롤리딘-1-일)-
 메탄온,
 2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 아제판-1-일 아마이드,
 아제티딘-1-일-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-메탄온,
 아제판-1-일-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-메탄온,
 2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 (2,2-다이메틸-1-메틸
 카바모일-프로필)-아마이드,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(2S-메톡시메틸-피롤리딘
 -1-일)-메탄온,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(2R-하이드록시메틸-피롤
 리딘-1-일)-메탄온,
 1-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카보닐]-피롤리딘-2R-카복실
 산 다이메틸아마이드,
 2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 사이클로부틸아마이드,
 2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 모폴린-4-일아마이드,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일](2,3,5,6-테트라하이드로-
 [1,2']바이피라진일-4-일)-메탄온,

- 1-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카보닐]-피롤리딘-2S-카복실산 아마이드,
- 2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 3급-부톡시-아마이드,
- 2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 사이클로헥틸아마이드,
- 2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 (테트라하이드로-푸란-2-일메틸)-아마이드,
- [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]티오모폴린-4-일-메탄온,
- 2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 아이소프로필아마이드,
- 2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 피롤리딘-1-일아마이드,
- 2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 메톡시-메틸-아마이드,
- [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(3R-하이드록시-피롤리딘-1-일)-메탄온,
- 2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 비스-사이클로프로필메틸-아마이드,
- [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-플루오로-피페리딘-1-일)-메탄온,
- [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(1,4-다이옥사-8-아자-스피로[4.5]데크-8-일)-메탄온,
- [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-하이드록시메틸-피페리딘-1-일)-메탄온,
- [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-하이드록시-4-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온,
- [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피롤리딘-1-일-메탄온,
- N-{1-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카보닐]-피롤리딘-3S-일}-아세트아마이드,
- 2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 사이클로헥틸아마이드,
- 2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 N'-피리딘-2-일-하이드라자이드,
- 2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(2S-메톡시메틸-피롤리딘-1-일)-아마이드,
- [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(1,1-다이옥소-티오모폴린-4-일)-메탄온,

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(3-하이드록시-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-8-일)-메탄온,

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(2R-메톡시메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온,

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(3S-하이드록시-피롤리딘-1-일)-메탄온,

N-{1-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카보닐]-피롤리딘-3R-일}-아세트아마이드,

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(2S-하이드록시메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온,

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]모폴린-4-일-메테인티온,

[2-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,

6-(모폴린-4-카보닐)-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카보나이트릴,

[2-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]피페리딘-1-일-메탄온,

[2-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]피롤리딘-1-일-메탄온,

[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온, [2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온,

[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피롤리딘-1-일-메탄온,

[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온,

[2,2-비스-(4-브로모-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,

4-[2,2-비스-(4-사이아노-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-카보닐]-모폴린,

4-[2-(4-브로모-페닐)-5-플루오로-6-(모폴린-4-카보닐)-벤조[1,3]다이옥솔-2-일]-벤조나이트릴,

[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,

[2,2-비스-(4-클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,

[6-클로로-2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,

[2-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온,

[6-플루오로-2,2-비스-(2-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,

[2,2-비스-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,

4-[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-모폴린,

4-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-모폴린,

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4,4-다이플루오로-피페리딘-1-일)-메탄온,

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-트라이플루오로메틸-피페리딘-1-일)-메탄온,

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(3S-에톡시-피롤리딘-1-일)-메탄온,

2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 (1R-페닐-에틸)-아마이드,

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(1-옥소-티오모폴린-4-일)-메탄온,

[2,2-비스-(2-클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,

[6-플루오로-2,2-비스-(4-트라이플루오로메틸-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,

[6-플루오로-2,2-비스-(3-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,

[2-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,

[2,2-비스-(3,4-다이플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온,

[2,2-비스-(3,4-다이플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,

[2,2-비스-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-메탄온,

[2,2-비스-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-메탄온,

2,2-비스-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 에틸-메틸-아마이드,

2,2-비스-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 비스-(2-하이드록시-에틸)-아마이드,

[2,2-비스-(4-클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온,

[2,2-비스-(4-클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피롤리딘-1-일-메탄온,

[2,2-비스-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온,

[2,2-비스-(3,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,

[2,2-비스-(2,5-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,

[2,2-비스-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,

[2,2-비스-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,

[6-클로로-2,2-비스-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,

2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 아마이드,

- [2,2-비스-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
- [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(3,4-시스-다이하이드록시-피롤리딘-1-일)-메탄온,
- [2,2-비스-(2,3-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
- [6-플루오로-2,2-비스-(4-트라이플루오로메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
- [2,2-비스-(2-클로로-4,5-다이플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온,
- 4-[2,2-비스-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰일]-모폴린,
- [2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온,
- [2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-플루오로-피페리딘-1-일)-메탄온,
- [2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-메탄온,
- [2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-트라이플루오로메틸 피페리딘-1-일)-메탄온,
- [2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-메탄온,
- [2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-티오모폴린-4-일-메탄온,
- [2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피롤리딘-1-일-메탄온,
- [2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(3S-하이드록시피롤리딘-1-일)-메탄온,
- [2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(2S-하이드록시메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온,
- [2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(2S-메톡시메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온,
- (6-클로로-2,2-다이-p-톨릴-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린-4-일-메탄온,
- 4-[{6-클로로-10',11'-다이하이드로-스피로[1,3-벤조다이옥솔-2,5'-[5H]다이벤조[a,d]사이클로헵텐]-5-일}카보닐]-모폴린,
- [6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-플루오로-피페리딘-1-일)-메탄온,
- (4,4-다이플루오로-피페리딘-1-일)-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-메탄온,
- [6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-트라이플루오로메틸-피페리딘-1-일)-메탄온,
- [6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-티오모폴린-4-일-메탄온,
- (3S-에톡시-피롤리딘-1-일)-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-메탄온,

- [6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-[(S)-(2-메톡시메틸-피롤리딘-1-일)]-메탄온,
- [6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-[(S)-2-하이드록시메틸-피롤리딘-1-일]-메탄온,
- [6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-[(S)-3-하이드록시-피롤리딘-1-일]-메탄온,
- [6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-메탄온,
- 4-[2,2-비스-(2-클로로-4,5-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰일]-모폴린,
- (2,2-다이-p-톨릴-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피페리딘-1-일-메탄온,
- (2,2-다이-p-톨릴-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린-4-일-메탄온,
- 4-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰일]-모폴린,
- 4-(6-플루오로-2,2-다이-p-톨릴-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰일)-모폴린,
- 1-{6-플루오로-10',11'-다이하이드로스피로[1,3-벤조다이옥솔-2,5'-[5H]다이벤조[a,d]사이클로헵텐]-5-일}설폰일]-피페리딘,
- 4-{6-플루오로-10',11'-다이하이드로스피로[1,3-벤조다이옥솔-2,5'-[5H]다이벤조[a,d]사이클로헵텐]-5-일}설폰일]-모폴린,
- 4-{{10',11'-다이하이드로-스피로[1,3-벤조다이옥솔-2,5'-[5H]다이벤조[a,d]사이클로헵텐]-5-일}카보닐}-모폴린,
- 1-{{10',11'-다이하이드로-스피로[1,3-벤조다이옥솔-2,5'-[5H]다이벤조[a,d]사이클로헵텐]-5-일}카보닐}-피페리딘,
- [6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(3-메톡시-피페리딘-1-일)-메탄온,
- 1-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰일]-피롤리딘,
- 1-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰일]-피페리딘,
- 4-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰일]-티오모폴린,
- 1-[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰일]-피페리딘,
- 1-[2,2-비스-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰일]-피페리딘,
- 1-[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰일]-피롤리딘,
- 1-[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰일]-4-플루오로-피페리딘,
- 1-[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰일]-4,4-다이플루오로-피페리딘,
- 1-[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰일]-4-트라이플루오로메틸-피페리딘,
- 4-[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰일]-티오모폴린,

- 1-[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-2S-메톡시메틸-피롤리딘,
- 2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포산 (2S-메톡시메틸-피롤리딘-1-일)-아마이드,
- {1-[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-피롤리딘-2S-일}-메탄올,
- 1-[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-피롤리딘-3S-올,
- 1-[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로 벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-피페리딘-4-올,
- 1-[2,2-비스-(2-클로로-4,5-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-피페리딘,
- 4-[{6-플루오로-10',11'-다이하이드로-스피로[1,3-벤조다이옥솔-2,5'[5H]다이벤조[a,d]사이클로헵텐]-5-일}-카보닐]-모폴린,
- (6-플루오로-2,2-다이-p-톨릴-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린-4-일-메탄올,
- 1-(6-플루오로-2,2-다이-p-톨릴-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-피페리딘,
- [6-플루오로-2,2-비스-(2-플루오로-페닐) 벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄올,
- [6-플루오로-2,2-비스-(2-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-메탄올,
- 4-플루오로-1-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]피페리딘,
- 4,4-다이플루오로-1-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]피페리딘,
- 1-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-4-트라이플루오로메틸-피페리딘,
- 1-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-2-메톡시메틸-피롤리딘,
- 1-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-피롤리딘-3S-올,
- 1-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-피페리딘-4-올,
- [2,2-비스-(3-클로로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄올,
- [2,2-비스-(4-사이아노-2-플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄올,
- [2,2-비스-(3,5-다이플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄올,
- [2,2-비스-(3,5-다이플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄올,
- 6-플루오로-[2,2-비스-(2-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-[(S)-3-하이드록시-피롤리딘-1-일]-메탄올,
- 6-플루오로-2,2-비스-(2-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 에틸-메틸-아마이드,
- 6-플루오로-2,2-비스-(2-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 (2-메톡시-에틸)-메틸-아마이드,
- [2,2-비스-(3,5-다이클로로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄올,
- [2,2-비스-(3,5-다이클로로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄올,

[2,2-비스-(3-브로모-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 [6-플루오로-2,2-비스-(3-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 [2,2-비스-(3-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온,
 [2,2-비스-(3-클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온, 및
 이들의 약학적으로 허용가능한 염으로 구성된 군에서 선택되는 화합물.

청구항 20.

제 1 항에 있어서,

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 (+)-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 (-)-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-티오모폴린-4-일-메탄온,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-플루오로-피페리딘-1-일)-메탄온,
 [2-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 [2-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온,
 [2-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피롤리딘-1-일-메탄온,
 [2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4,4-다이플루오로-피페리딘-1-일)-메탄온,
 [2,2-비스-(4-클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온,
 [2,2-비스-(4-클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피롤리딘-1-일-메탄온,
 [2,2-비스-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 [2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-메탄온,

[2,2-비스-(2,4-디플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-메탄온,
 [2,2-비스-(2,4-디플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(3S-하이드록시피롤리딘-1-일)-메탄
 온, 및

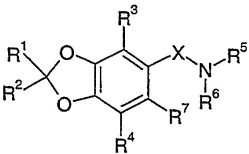
이들의 약학적으로 허용가능한 염으로 구성된 군에서 선택되는 화합물.

청구항 21.

- a) 화학식 A의 카테콜 중간체와 화학식 B의 비스-치환된 다이클로로메테인 유도체를 염기의 존재 또는 부존재 하에 용매 부재 하에서 또는 불활성 용매 중에서 100°C 초과 온도에서 케탈화시켜 화학식 I의 화합물을 생성하는 단계;
- b) 화학식 A의 카테콜 중간체와 화학식 C의 케톤을 증류, 공비 증류 또는 건조제의 첨가에 의해 물을 제거하면서 또는 제거함이 없이 150°C 초과 온도에서 용매 부재 하에서 또는 불활성 용매 중에서 반응시켜 화학식 I의 화합물을 생성하는 단계;
- c) 화학식 A의 카테콜 중간체와 화학식 C'의 티오케톤을 금속 염을 갖는 염기의 존재 또는 부존재 하에 용매 부재 하에서 또는 불활성 용매 중에서 반응시켜 화학식 I의 화합물을 생성하는 단계; 또는
- d) 화학식 G의 화합물과 적절한 화학식 H의 아민을 염기 또는 커플링제, 또는 둘 다(X가 CO이고, Y가 OH인 경우)의 존재 하에 불활성 용매에서 커플링시켜, X가 CO 또는 SO₂인 화학식 I의 화합물을 생성하는 단계

를 포함하고, 이때 상기 a), b), c) 및 d) 단계에서 불활성 용매는 톨루엔, 피리딘, 아세트나이트릴, 1,2-다이클로로에테인, 메틸렌 클로라이드, DMF 및 THF로 구성된 군으로부터 선택되는 것인, 화학식 I의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법:

화학식 I



(상기 식에서,

R¹ 및 R²는 독립적으로 비치환된 페닐, 또는 하이드록시, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, 퍼플루오로-C₁-C₆-알킬, 퍼플루오로-C₁-C₆-알콕시, 사이아노, 니트로 또는 할로젠에 의해 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환된 페닐이거나; 또는 R¹ 및 R²는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 10',11'-다이하이드로-2,5'-[5H]다이벤조-[a,d]사이클로헵텐 잔기를 형성하고;

R³ 및 R⁴는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 하이드록시이고;

R⁵는 수소, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알킬설포닐, C₃-C₆-사이클로알킬-C₁-C₆-알킬 또는 하이드록시-C₁-C₆-알킬이고;

R⁶은 Y-R⁸, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, 하이드록시-C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알킬아미노카보닐-C₁-C₆-알킬, 헤테로사이클릴(이때, 헤테로사이클릴은 모폴리노, 테트라하이드로퓨란일, 피롤리딘일, 피페리딘일 및 아제판일로 구성된 군으로부터 선택됨), C₃-C₆-사이클로알킬, 페닐 또는 페닐-C₁-C₆-알킬로서, 여기서 페닐 잔기는 C₁-C₆-알콕시에 의해 치환되거나 치환되지 않은 것이고; 또는

R⁶은 X가 -C(O)- 또는 -SO₂-일 때에는 수소이고; 또는

R⁵ 및 R⁶은 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 피페라진일, 모폴리노, 피페리딘일, 피페리딘-4-온, 피롤리딘일, 티오모폴리노, 아제판일, 1,2,3,4-테트라하이드로-아이소퀴놀린일, 1,2,3,6-테트라하이드로-피리딘일, [1,4]-다이하제판일, 1,4-다이옥사-8-아자-스피로[4.5]데크-8-일, 2,3,5,6-테트라하이드로-[1,2']바이피라진일-4-일 또는 3-하이드록시-8-아자-바이사이클로[3.2.1.]옥트-8-일을 형성하되, 독립적으로 C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시카보닐, 하이드록시-C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬, 다이-C₁-C₆-알킬카바모일, 카바모일, C₁-C₆-알킬카보닐 아미노, 옥소, 다이옥소, C₁-C₆-알칸오일, 하이드록실, C₁-C₆-알콕시, 할로젠, 퍼플루오로-C₁-C₆-알킬, 헤테로아릴(이때, 헤테로아릴은 피리딘일, 피라진일 및 피리미딘일로 구성된 군으로부터 선택됨)에 의해 일-, 이- 또는 삼-치환되거나 치환되지 않거나, 또는 페닐 또는 페닐-C₁-C₆-알킬(이때, 페닐 잔기는 독립적으로 C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, 할로젠, 또는 퍼플루오로-C₁-C₆-알킬에 의해 일-, 이- 또는 삼-치환되거나 치환되지 않음)에 의해 일-, 이- 또는 삼-치환되거나 치환되지 않은 것이고;

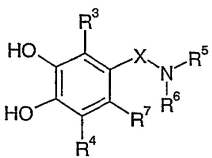
R⁷은 수소, 할로젠, C₁-C₆-알킬 또는 사이아노이고;

R⁸은 페닐, C₃-C₆-사이클로알킬, 헤테로사이클릴(이때, 헤테로사이클릴은 모폴리노, 테트라하이드로퓨란일, 피롤리딘일, 피페리딘일 및 아제판일로 구성된 군으로부터 선택됨) 또는 헤테로아릴(이때, 헤테로아릴은 피리딘일, 피라진일 및 피리미딘일로 구성된 군으로부터 선택됨)이고;

X는 단일 결합, -CH₂-, -C(O)-, -SO₂- 또는 -SO₂NH-이고;

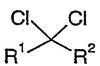
Y는 -CH₂-, -C(O)-, -NH- 또는 -SO₂-임)

화학식 A



(여기서, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 및 X는 제 1 항에 정의된 바와 같음),

화학식 B



(여기서, R¹ 및 R² 은 제 1 항에 정의된 바와 같음),

화학식 C



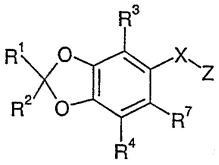
(여기서, R¹ 및 R² 은 제 1 항에 정의된 바와 같음),

화학식 C'



(여기서, R¹ 및 R² 은 제 1 항에 정의된 바와 같음),

화학식 G



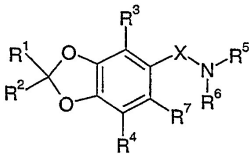
(여기서, R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁷은 제 1 항에 정의된 바와 같고, X가 CO이면 Z은 Cl 또는 OH이고, 또는 X가 SO₂이면 Z은 Cl임),

화학식 H



(R⁵ 및 R⁶은 제 1 항에 정의된 바와 같음),

화학식 I



(여기서, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 및 X는 제 1 항에 정의된 바와 같음).

청구항 22.

삭제

청구항 23.

제 1 항 내지 제 5 항, 제 7 항 및 제 10 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 보조제, 또는 둘 다를 포함하는, 비만의 치료 또는 예방, 또는 둘 다를 위한 약학적 조성물.

청구항 24.

삭제

청구항 25.

삭제

청구항 26.

삭제

청구항 27.

삭제

청구항 28.

삭제

청구항 29.

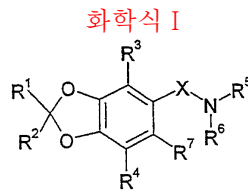
삭제

명세서

기술분야

본 발명은 신규 벤조다이옥솔 유도체, 이것의 제조, 이것을 함유하는 약학적 조성물 및 약제로서의 이것의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 활성 화합물은 비만 및 기타 질병 치료에 유용하다.

특히, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이것의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:



상기 식에서,

R¹ 및 R²는 독립적으로 비치환된 페닐, 또는 하이드록시, 저급 알킬, 저급 알콕시, 퍼플루오로-저급 알킬, 퍼플루오로-저급 알콕시, 알칸오일, 사이아노, 나이트로 또는 할로젠에 의해 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환된 페닐이거나; 또는 R¹ 및 R²는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 10',11'-다이하이드로-2,5'-[5H]다이벤조-[a,d]사이클로헵텐 잔기를 형성하고;

R³ 및 R⁴는 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시, 저급 알킬, 저급 알콕시, 퍼플루오로-저급 알킬, 알칸오일 또는 사이아노이고;

R⁵는 수소, 저급 알킬, 저급 알킬설포닐, 사이클로알킬 저급 알킬 또는 하이드록시-저급 알킬이고;

R⁶은 Y-R⁸, 저급 알킬, 저급 알콕시, 하이드록시-저급 알킬, 저급 알콕시-저급 알킬, 저급 알킬아미노카보닐-저급 알킬, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 페닐 또는 페닐 저급 알킬로서, 여기서 페닐 잔기는 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, 퍼플루오로-저급 알킬, 하이드록시, 알칸오일 또는 사이아노에 의해 임의적으로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있거나; 또는

R⁶은 X가 -C(O)- 또는 -SO₂-일 때에는 수소가거나; 또는

R⁵ 및 R⁶은 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 O, N 및 S에서 독립적으로 선택되는 하나 또는 두 개의 추가 헤테로원자를 임의적으로 함유할 수 있는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 모노사이클릭 또는 8-, 9-, 10- 또는 12-원 바이사이클릭 포화 또는 불포화된 헤테로사이클릭 고리이고, 상기 헤테로사이클릭 고리는 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시카보닐, 하이드록시 저급 알킬, 저급 알콕시-저급 알킬, 다이-저급 알킬카바모일, 카바모일, 저급 알킬카보닐 아미노, 옥소, 다이옥소, 알칸오일, 아미노 저급 알킬, 하이드록시, 저급 알콕시, 할로젠, 퍼플루오로-저급 알킬, 사이아노, 헤테로아릴에 의해 임의적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되거나, 또는 페닐 잔기가 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, 퍼플루오로-저급 알킬, 하이드록시, 알칸오일 또는 사이아노에 의해 임의적으로 일-, 이- 또는 삼-치환된 페닐 또는 페닐 저급 알킬에 의해 임의적으로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고;

R⁷은 수소, 할로젠, 저급 알킬 또는 사이아노이고;

R⁸은 페닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴이고;

X는 단일 결합, -CH₂-, -C(O)-, -SO₂- 또는 -SO₂NH-이고;

Y는 -CH₂-, -C(O)-, -NH- 또는 -SO₂-이다.

배경기술

칸나비노이드 수용체의 상이한 두 아형(subtype)(CB₁ 및 CB₂)이 단리되어 졌고, 이들 모두는 G 단백질 결합 수용체 상과 (superfamily)에 속한다. 다른 결합 형태인 CB₁, CB_{1A}가 또한 기술되어졌지만, 리간드 결합 및 수용체 활성의 관점에서 CB₁과 상이한 특성을 보이지 않았다(문헌[D. Shire, C. Carrillon, M. Kaghad, B. Calandra, M. Rinaldi-Carmona, G. Le Fur, D. Caput, P. Ferrara, J. Biol. Chem. 270 (8) (1995)3726-31]). CB₁ 수용체는 주로 뇌에 위치하지만, CB₂ 수용체는 비장에 주로 집중되어 있는 말초 부분 및 면역 시스템 세포에 주로 분포되어 있다(문헌[S. Munro, K. L. Thomas, M. Abu-Shaar, Nature 365 (1993) 61-61]). 그러므로, 부작용을 방지하기 위해 CB₁-선택적 화합물이 요구된다.

Δ^9 -테트라하이드로칸나비놀(Δ^9 -THC)은 오래 전부터 의학에 사용된 인디언 대마(hemp)[카나비스 사비타(*canabis savita*)(마리화나)](문헌[R. Mechoulam(Ed.) in "Cannabinoids as therapeutic Agents", 1986, pp.1-20, CRC Press])에 있는 중요한 정신작용성 화합물이다(문헌[Y. Gaoni, R. Mechoulam, J. Am. Chem. Soc., 86 (1964) 1646]). Δ^9 -THC는 비선택적 CB_{1/2} 수용체 작용제(agonist)이고, 미국에서는 암의 화학적 요법-유발 구토(CIE)의 경감 및 식욕 자극을 통한 AIDS 환자에서 나타나는 체중 손실의 회복용의 드로나비놀(마리놀(등록상표))로서 시판된다. 영국 나볼리논(LY-109514, 세사멧(등록상표))에서 Δ^9 -THC의 합성 유사체를 CIE용으로 사용하였다(문헌[R. G. Pertwee, Pharmaceut. Sci. 3 (11) (1997) 539-545, E. M. Williamson, F. J. Evans, Drugs 60 (6) (2000) 1303-1314]).

아난다마이드(아라키도닐에탄올아마이드)는 CB₁에 대한 내인성 리간드(작용제)로서 규명되었다(문헌[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]). 아난다마이드 및 2-아라키도노일글라이세롤(2-AG)은 시냅스전 신경 말단에서 음성적인 아데닐레이트 사이클라아제 및 전압-민감성 Ca²⁺ 채널을 조절하고, 내부로 유입되도록 조절하는 K⁺ 채널을 활성화시켜(문헌[V. Di Marzo, D. Melck, T. Bisogno, L. De Petrocellis, Trends in Neuroscience 21 (12)(1998) 521-8]), 신경 전달 물질의 방출 및/또는 작용에 영향을 주고, 이는 신경 전달 물질의 방출을 감소시킨다(문헌[A. C. Porter, C. C. Felder, Pharmacol. Ther., 90 (1) (2001) 45-60]).

Δ^9 -THC로서의 아난다마이드는 또한 CB₁ 수용체-매개 메커니즘을 통한 섭식성을 증가시킨다. CB₁ 선택적 길항제는 아난다마이드의 투여와 관련된 섭식성에서의 증가를 억제하고(문헌[C. M. Williams, T. C. Kirkham, Psychopharmacology 143 (3) (1999) 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]), 식욕 억제 및 체중 손실을 가져온다(문헌[G. Colombo, R. Agabio, G. Diaz, C. Lobina, R. Reali, G. L. Gessa, Life Sci. 63 (8) (1998)L113-PL117]).

렙틴은 시상하부가 영양 상태를 감지하고 음식 섭취 및 에너지 밸런스를 조절함에 있어서의 1차적 신호이다. 일시적 음식 제한 후에, CB₁ 수용체 녹아웃(knockout) 마우스는 이들의 야생형 한배 마우스(littermate)보다 덜 먹고, CB₁ 길항제인 SR141716A는 야생형에서 음식 섭취를 감소시키지만, 녹아웃 마우스는 그렇지 않았다. 또한, 렙틴 결함 신호는 비만 db/db 및 ob/ob 마우스 및 주커(Zucker) 래트에서의 증가된 시상하부성(소뇌성이 아님) 수준의 엔도카나비노이드와 관련된다. 정상 래트 및 ob/ob 마우스의 급성 렙틴 치료는 시상하부에서 아난다마이드 및 2-아라키도노일 글라이세롤을 감소시킨다. 이런 발견은 시상하부의 엔도카나비노이드가 CB₁ 수용체를 강하게 활성화시켜 음식 섭취를 유지하고 렙틴에 의해 조절되는 신경 회로의 일부를 형성할 수 있음을 의미한다(문헌[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]).

CB₁ 선택적 길항제/역작용제인 SR-141716A는 최근 비만 치료에 대한 III기(phase) 임상 시험을 수행중이다. 이중 위약-제어 맹검법에서, 1일 5, 10 및 20mg의 투여량으로 한 경우, SR-141716은 위약에 비해 체중을 상당히 감소시켰다(문헌[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]).

CB₁ 수용체 길항제 또는 역작용제로서 제안되어진 다른 화합물들은 아미노알킬인돌(AAI)(문헌[M. Pacheco, S. R. Childers, R. Arnold, F. Casiano, S. J. Ward, J. Pharmacol. Exp. Ther. 257 (1) (1991) 170-183]), 예를 들면 6-브로모-프라바돌린(WIN54661)(문헌[F. M. Casiano, R. Arnold, D. Haycock, J. Kuster, S. J. Ward, NIDA Res. Monogr. 105 (1991) 295-6]) 또는 6-요오도프라바돌린(AM630)(문헌[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])이 있다. WO9602248, US5596106에 개시된 아릴벤조[b]티오펜 및 벤조[b]퓨란(LY320135, 문헌[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-알킬-(5,5-다이페닐)이미다졸리딘다이온(문헌[M. Kanyonyo, S. J. Govaerts, E. Hermans, J. H. Poupaert, D. M. Lambert, Bioorg. Med. Chem. Lett. 9 (15) (1999) 2233-2236.]) 뿐만 아니라 3-알킬-5-아릴이미다졸리딘다이온(문헌[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])이 hCB₁ 수용체에 대한 역작용제로서 각각 작용하여 CB₁ 수용체를 길항하는 것으로 알려져 있다. WO0015609(FR2783246-A1), WO0164634(FR2805817-A1), WO0228346, WO0164632(FR2805818-A1), WO0164633(FR2805810-A1)는 치환된 1-비스(아릴)메틸-아제티딘 유도체를 CB₁ 길항제로서 개시하였다. WO0170700에서 4,5-다이하이드로-1H-피라졸 유도체는 CB₁ 길항제로서 기술되어 있다. 몇몇 특허에서 가교 및 비가교된 1,5-다이페닐-3-피라졸카복사마이드 유도체가 CB₁ 길항제/역작용제로서 개시되어 있다(WO0132663, WO0046209, WO9719063, EP658546, EP656354, US5624941, EP576357, US3940418). 보다 최근에는, 다양한 구조적 부류가 CB 수용체 조절제로서 개시되어 있다(WO0158869, WO0224630).

본 발명의 목적은 CB₁ 수용체 길항제 또는 역작용제로서 선택적이면서 직접 작용하는 것을 제공하는 것이다. 이런 길항제/역작용제는 의학 요법, 특히 CB₁ 수용체의 조절과 관련된 질병의 치료 및/또는 예방에 유용하다.

달리 지시되지 않는 한, 다음의 정의는 본원에서 본 발명을 기술하기 위해 사용된 다양한 용어의 의미 및 범위를 설명하고 정의하기 위해 개시된다.

본원에서 용어 "저급"은 1 내지 6, 바람직하게는 1 내지 4의 탄소 원자(들)로 구성된 기를 의미한다.

용어 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 및 요오드, 바람직하게는 염소, 불소 및 브롬, 가장 바람직하게는 염소 및 불소를 의미한다.

용어 "알킬"은 단독으로 또는 다른 기와 조합되어 1 내지 20, 바람직하게는 1 내지 16, 보다 바람직하게는 1 내지 10의 탄소 원자를 갖는 분쇄 또는 직쇄 1가 포화 지방족 탄화수소 라디칼을 의미한다.

용어 "저급 알킬"은 단독으로 또는 다른 기와 조합되어 1 내지 6, 바람직하게는 1 내지 4의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 또는 직쇄 1가 포화 지방족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 이런 용어는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, s-부틸, 아이소부틸, t-부틸, n-펜틸, 3-메틸부틸, n-헥실, 2-에틸부틸 등과 같은 라디칼에 의해 추가로 예시된다.

용어 "사이클로알킬"은 3 내지 6, 바람직하게는 3 내지 5의 탄소 원자를 갖는 1가 카보사이클릭 라디칼을 의미한다. 이런 용어는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸 등과 같은 라디칼에 의해 추가로 예시된다.

용어 "저급 알킬설포닐"은 기 R'-SO₂-(이 때, R'은 저급 알킬이다)를 의미한다.

용어 "저급 알킬카보닐"은 기 R'-CO-(이 때, R'은 저급 알킬이다)를 의미한다.

용어 "알콕시"는 기 R'-O-(이 때, R'은 알킬이다)를 의미한다. 용어 "저급-알콕시"는 기 R'-O-(이 때, R'은 저급 알킬이다)를 의미한다. 저급-알콕시 기의 예는 예컨대 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 아이소프로폭시, 부톡시, 아이소부톡시 및 헥실옥시이고, 메톡시가 특히 바람직하다.

용어 "저급 알콕시카보닐"은 기 R'-O-C(O)-(이 때, R'은 저급 알킬이다)을 의미한다.

용어 "퍼플루오로-저급 알킬"은 저급 알킬기의 모든 수소가 플루오로에 의해 치환되거나 대체된 저급 알킬기를 의미한다. 바람직한 퍼플루오로-저급 알킬기 중에는 트라이플루오로메틸, 펜타플루오로에틸 및 헵타플루오로프로필이 있고, 트라이플루오로메틸이 특히 바람직하다.

용어 "알칸오일"은 기 C(O)-R(이 때, R은 수소 또는 저급 알킬이다)을 의미한다. 알칸오일기의 예는 포밀, 아세틸, 프로피오닐 등이 있다.

용어 "페닐-저급 알킬"은 저급 알킬렌기(예컨대 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌 또는 부틸렌, 바람직하게는 메틸렌 및 에틸렌)를 통해 분자의 나머지 부분에 부착된 페닐기를 의미한다. 바람직한 페닐-저급 알킬 잔기는 벤질 및 1-페닐에틸이다.

용어 "아미노 저급 알킬"은 아미노기로 치환된 저급 알킬 라디칼을 의미한다.

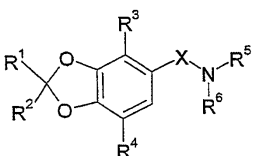
용어 "헤테로사이클릴"은 질소, 산소 및 황에서 선택된 하나 또는 두개의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 포화 헤테로사이클릭 잔기를 의미한다. 헤테로사이클릴 잔기의 예는 모폴리노, 테트라하이드로퓨란일, 피롤리딘일, 피페리딘일 및 아제판일이다.

용어 "헤테로아릴"은 N, O 및 S에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 방향족 1가 모노- 또는 폴리-카보사이클릭 라디칼을 의미한다. 헤테로아릴기의 예는 피리딘일, 피라진일 및 피리미딘일이다. 이런 헤테로아릴 잔기는 독립적으로 저급 알콕시, 저급 알킬, 퍼플루오로-저급 알킬, 사이아노 및 알칸오일에 의해, 바람직하게는 할로젠 및 퍼플루오로-저급 알킬에 의해 임의적으로 일-, 이-, 또는 삼-치환될 수 있다.

용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 생물체에 대해 비독성인, 화학식 I의 화합물과 무기 또는 유기 산, 예컨대 염산, 브롬산, 질산, 황산, 인산, 시트르산, 폼산, 말레산, 아세트산, 푸마르산, 숙신산, 타르타르산, 메테인설포산, 살리실산, p-톨루엔설포산 등의 염을 포함한다. 바람직한 산과의 염은 포메이트, 말레에이트, 시트레이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드 및 메테인설포산 염이고, 하이드로클로라이드가 특히 바람직하다.

바람직한 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이것의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식에서,

R^1 및 R^2 각각은 비치환된 페닐 또는 독립적으로 하이드록시, 저급 알킬, 저급 알콕시, 퍼플루오로-저급 알킬, 알칸오일, 사이아노 또는 할로겐에 의해 일-, 이- 또는 삼-치환된 페닐이고;

R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록시, 저급 알킬, 저급 알콕시, 퍼플루오로-저급 알킬, 알칸오일 또는 사이아노이고;

R^5 는 수소 또는 저급 알킬이고;

R^6 은 페닐 잔기가 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로겐, 퍼플루오로-저급 알킬, 하이드록시, 알칸오일 또는 사이아노에 의해 임의적으로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있는 페닐 또는 페닐 저급 알킬이고;

R^5 및 R^6 은 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 독립적으로 O, N 및 S에서 선택된 하나 또는 두개의 추가 헤테로원자를 임의적으로 함유할 수 있는 5-, 6- 또는 7-원 모노사이클릭 또는 9- 또는 10-원 바이사이클릭 포화 또는 불포화된 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭 고리는 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시카보닐, 하이드록시 저급 알킬, 알칸오일, 아미노 저급 알킬, 하이드록시, 저급 알콕시, 할로겐, 퍼플루오로-저급 알킬, 사이아노, 헤테로아릴에 의해 임의적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되거나, 또는 페닐 잔기가 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로겐, 퍼플루오로-저급 알킬, 하이드록시, 알칸오일 또는 사이아노에 의해 임의적으로 일-, 이- 또는 삼-치환된 페닐 또는 페닐 저급 알킬에 의해 임의적으로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고;

X는 $-CH_2-$, $-C(O)-$ 또는 $-SO_2-$ 이다.

한 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 비치환된 페닐이다. 다른 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 하이드록시, 저급 알킬(예컨대 메틸), 저급 알콕시(예컨대 메톡시), 퍼플루오로-저급 알킬(예컨대 트라이플루오로메틸), 퍼플루오로-저급 알콕시(예컨대 트라이플루오로메톡시), 알칸오일, 사이아노, 나이트로 또는 할로겐(예컨대 염소, 불소 및 브롬)에 의해 일-, 이- 또는 삼-치환된, 바람직하게는 일- 또는 이-치환된 페닐이다.

다른 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 비치환된 페닐, 또는 저급 알킬(예컨대 메틸), 저급 알콕시(예컨대 메톡시), 퍼플루오로-저급 알킬(예컨대 트라이플루오로메틸), 퍼플루오로-저급 알콕시(예컨대 트라이플루오로메톡시), 사이아노, 나이트로 또는 할로겐(예컨대 염소, 불소 및 브롬)에 의해 일-, 이- 또는 삼-치환된, 바람직하게는 일- 또는 이-치환된 페닐이다.

다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 정의된 화학식 I의 화합물에 관한 것으로서, 이 때 R^1 및 R^2 는 독립적으로 하이드록시, 저급 알킬, 저급 알콕시, 퍼플루오로-저급 알킬, 알칸오일, 사이아노 또는 할로겐에 의해 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환된 페닐이고; 페닐 잔기 R^1 및 R^2 의 바람직한 치환기는 저급 알킬(예컨대 메틸), 저급 알콕시(예컨대 메톡시), 및 할로겐(예컨대 플루오로 및 클로로)이다. 바람직하게는 R^1 및 R^2 는 독립적으로 할로겐, 바람직하게는 플루오로, 클로로 또는 브로모, 보다 바람직하게는 플루오로 또는 클로로에 의해, 또는 저급 알콕시, 바람직하게는 메톡시에 의해 독립적으로 일- 또는 이-치환된 페닐이다.

치환된 페닐 잔기 R^1 및 R^2 는 바람직하게는 오르토- 및/또는 파라-위치, 보다 바람직하게는 파라-위치에서 상기와 같이 치환된다.

다른 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 10',11'-다이하이드로-2,5'-[5H]다이벤조[a,d]사이클로헵텐 잔기를 형성한다.

다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 정의된 화학식 I의 화합물에 관한 것으로서, R^3 및 R^4 가 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록시, 저급 알킬, 저급 알콕시, 퍼플루오로-저급 알킬, 알칸오일 또는 사이아노이다. 바람직한 할로겐 잔기 R^3 및 R^4 는

플루오로, 클로로 및 브로모이고, 플루오로가 특히 바람직하다. 바람직한 R³ 및 R⁴의 저급 알킬 잔기는 메틸이다. 바람직한 R³ 및 R⁴의 저급 알콕시 잔기는 메톡시이다. 바람직한 R³ 및 R⁴의 퍼플루오로-저급 알킬 잔기는 트라이플루오로메틸이다.

다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 상기 정의된 화학식 I의 화합물에 관한 것으로, 이 때 R³ 및 R⁴는 독립적으로 수소, 하이드록시 또는 할로젠, 예컨대 플루오로, 클로로 또는 브로모이다. 바람직한 치환기 R³ 및 R⁴는 수소 및 플루오로이고, 수소가 특히 바람직하다.

한 실시양태에서, 본 발명은 상기 정의된 화학식 I의 화합물에 관한 것으로, 이 때 R⁵ 및 R⁶은 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, O, N 및 S에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 추가 헤테로원자를 임의적으로 함유할 수 있는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 모노사이클릭 또는 8-, 9-, 10- 또는 12-원 바이사이클릭 포화 또는 불포화된 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 상기 헤테로사이클릭 고리는 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시카보닐, 하이드록시 저급 알킬, 저급 알콕시-저급 알킬, 다이-저급 알킬카바모일, 카바모일, 저급 알킬카보닐 아미노, 옥소, 알칸오일, 아미노 저급 알킬, 하이드록시, 저급 알콕시, 할로젠, 퍼플루오로-저급 알킬, 사이아노, 헤테로아릴에 의해, 또는 페닐 잔기가 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, 퍼플루오로-저급 알킬, 하이드록시, 알칸오일 또는 사이아노에 의해 임의적으로 일-, 이- 또는 삼-치환, 바람직하게는 일- 또는 이-치환될 수 있는 페닐 또는 페닐 저급 알킬에 의해 임의적으로 일-, 이- 또는 삼-치환된, 바람직하게는 일- 또는 이-치환된다.

다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 정의된 화학식 I의 화합물에 관한 것으로, 이 때 R⁵ 및 R⁶은 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, O 및 N에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 추가 헤테로원자를 임의적으로 함유할 수 있는 5-, 6- 또는 7-원 모노사이클릭 또는 9- 또는 10-원 바이사이클릭 포화 또는 불포화된 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 상기 헤테로사이클릭 고리는 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시카보닐, 하이드록시 저급 알킬, 알칸오일, 하이드록시에 의해, 또는 페닐 잔기가 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠 또는 퍼플루오로-저급 알킬에 의해 임의적으로 일- 또는 이-치환될 수 있는 페닐 또는 페닐 저급 알킬에 의해 임의적으로 일- 또는 이-치환된다.

다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 상기 정의된 화학식 I의 화합물에 관한 것으로, 이 때 R⁵ 및 R⁶은 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, O 및 S에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 추가 헤테로원자를 임의적으로 함유할 수 있는 5- 또는 6-원 모노사이클릭 포화 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 상기 헤테로사이클릭 고리는 독립적으로 하이드록시에 의해 또는 할로젠, 예컨대 플루오로에 의해 임의적으로 일- 또는 이-치환된다.

한 실시양태에서, R⁵ 및 R⁶가 부착되는 질소 원자와 함께 이들에 의해 형성된 바람직한 헤테로사이클릭 고리는 독립적으로 저급 알킬, 예컨대 메틸 및 아이소프로필에 의해; 저급 알콕시카보닐, 예컨대 에톡시카보닐에 의해; 하이드록시 저급 알킬, 예컨대 하이드록시메틸에 의해; 저급 알콕시-저급 알킬, 예컨대 메톡시메틸에 의해; 다이-저급 알킬카바모일, 예컨대 다이메틸카바모일에 의해; 카바모일에 의해; 저급 알킬카보닐 아미노, 예컨대 아세틸아미노에 의해; 옥소에 의해; 다이옥소에 의해; 알칸오일, 예컨대 포밀에 의해; 하이드록시에 의해; 저급 알콕시, 예컨대 메톡시 및 에톡시에 의해; 할로젠, 예컨대 플루오로에 의해; 퍼플루오로-저급 알킬, 예컨대 트라이플루오로메틸에 의해; 헤테로아릴, 예컨대 비치환된 피라진일, 비치환된 피리딘일, 클로로 및/또는 트라이플루오로메틸에 의해 이치환된 피리딘일에 의해; 또는 페닐 잔기가 독립적으로 저급 알킬(예컨대 메틸)에 의해, 저급 알콕시(예컨대 메톡시)에 의해, 할로젠(예컨대 클로로 및 플루오로)에 의해 또는 퍼플루오로-저급 알킬(예컨대 트라이플루오로메틸)에 의해 임의적으로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있는, 바람직하게는 일- 또는 이-치환될 수 있는 페닐 또는 페닐 저급 알킬, 예컨대 벤질에 의해 임의적으로 상기와 같이 치환된, 바람직하게는 일-, 이- 또는 삼-치환된, 바람직하게는 일- 또는 이-치환된 피페라진일, 모폴리노, 피페리딘일, 피페리딘-4-온, 피롤리딘일, 티오모폴리노, 아제판일, 1,2,3,4-테트라하이드로-아이소퀴놀린일, 1,2,3,6-테트라하이드로-피리딘일, [1,4]-다이하제판일, 1,4-다이옥사-8-아자-스피로[4.5]데크-8-일, 2,3,5,6-테트라하이드로-[1,2']바이피라진일-4-일 및 3-하이드록시-8-아자-바이사이클로[3.2.1.]옥트-8-일이다.

다른 실시양태에서, R⁵ 및 R⁶가 부착되는 질소 원자와 함께 이들에 의해 형성된 바람직한 헤테로사이클릭 고리는 피페라진일, 모폴리노, 피페리딘일, 피페리딘-4-온, 피롤리딘일, 1,2,3,4-테트라하이드로-아이소퀴놀린일, 1,2,3,6-테트라하이드로-피리딘일, [1,4]-다이하제판일 및 1,4-다이옥사-8-아자-스피로[4.5]데크-8-일이고, 피페라진일, 모폴리노 및 피페리딘일이 특히 바람직하다. 다른 바람직한 실시양태에서, R⁵ 및 R⁶가 부착되는 질소 원자와 함께 이들에 의해 형성된 헤테로사이클릭 고리는 피페리딘일이다.

R^5 및 R^6 가 부착되는 질소 원자와 함께 이들에 의해 형성된 다른 바람직한 헤테로사이클릭 고리는 독립적으로 하이드록시에 의해 또는 할로젠, 예컨대 플루오로에 의해 임의적으로 상기와 같이 치환된, 바람직하게는 임의적으로 일- 또는 이-치환된 피페리딘일, 모폴리노, 티오모폴리노 및 피롤리딘일이다. R^5 및 R^6 가 부착되는 질소 원자와 함께 이들에 의해 형성된 가장 바람직한 헤테로사이클릭 고리는 모폴리노이다.

한 실시양태에서, R^5 및 R^6 가 부착되는 질소 원자와 함께 이들에 의해 형성된 헤테로사이클릭 고리는 비치환된다.

다른 실시양태에서, R^5 및 R^6 가 부착되는 질소 원자와 함께 이들에 의해 형성된 헤테로사이클릭 고리는 독립적으로 저급 알킬, 예컨대 메틸 및 아이소프로필에 의해; 저급 알콕시카보닐, 예컨대 에톡시카보닐에 의해; 하이드록시 저급 알킬, 예컨대 하이드록시메틸에 의해; 저급 알콕시-저급 알킬, 예컨대 메톡시메틸에 의해; 다이-저급 알킬카바모일, 예컨대 다이메틸카바모일에 의해; 카바모일에 의해; 저급 알킬카보닐 아미노, 예컨대 아세틸아미노에 의해; 옥소에 의해; 다이옥소에 의해; 알칸오일, 예컨대 포밀에 의해; 하이드록시에 의해; 저급 알콕시, 예컨대 메톡시 및 에톡시에 의해; 할로젠, 예컨대 플루오로에 의해; 퍼플루오로-저급 알킬, 예컨대 트라이플루오로메틸에 의해; 헤테로아릴, 예컨대 비치환된 피라진일, 비치환된 피리딘일, 클로로 및/또는 트라이플루오로메틸에 의해 이치환된 피리딘일에 의해; 또는 페닐 잔기가 독립적으로 저급 알킬, 예컨대 메틸에 의해, 저급 알콕시, 예컨대 메톡시에 의해, 할로젠, 예컨대 클로로 및 플루오로에 의해, 또는 퍼플루오로-저급 알킬, 예컨대 트라이플루오로메틸에 의해 임의적으로 일-, 이- 또는 삼-치환된, 바람직하게는 일- 또는 이-치환될 수 있는 페닐 또는 페닐 저급 알킬, 예컨대 벤질에 의해 일-, 이- 또는 삼-치환, 바람직하게는 일- 또는 이-치환된다.

다른 실시양태에서, R^5 및 R^6 가 부착되는 질소 원자와 함께 이들에 의해 형성된 헤테로사이클릭 고리는 바람직하게는 독립적으로 메틸, 프로필, 에톡시카보닐, 하이드록시메틸, 포밀, 하이드록시, 비치환된 피라진일, 비치환된 피리딘일, 클로로 및/또는 트라이플루오로메틸에 의해 이치환된 피리딘일에 의해; 또는 페닐 잔기가 독립적으로 메틸, 메톡시, 클로로, 플루오로 및/또는 트라이플루오로메틸에 의해 임의적으로 일- 또는 이-치환될 수 있는 페닐 또는 페닐 메틸에 의해 일- 또는 이-치환된다.

바람직한 실시양태에서, R^5 및 R^6 가 부착되는 질소 원자와 함께 이들에 의해 형성된 헤테로사이클릭 고리는 독립적으로 하이드록시에 의해 또는 할로젠, 예컨대 플루오로에 의해 임의적으로 일- 또는 이-치환된다.

R^5 및 R^6 가 부착되는 질소 원자와 함께 이들에 의해 형성된, 치환된 6-원 헤테로사이클릭 고리는 바람직하게는 고리의 4번 위치에서 치환되고; 치환된 5-원 고리는 바람직하게는 고리의 3번 위치에서 치환된다.

한 실시양태에서, 본 발명은 상기 정의된 화학식 I의 화합물에 관한 것으로, 이 때 R^5 는 수소, 저급 알킬, 저급 알킬설폰일, 사이클로알킬 저급 알킬 또는 하이드록시-저급 알킬이다. 바람직한 저급 알킬 잔기 R^5 는 메틸 및 에틸이고, 메틸이 특히 바람직하다. 바람직한 저급 알킬설폰일 잔기 R^5 는 n-부틸설폰일이다. 바람직한 사이클로알킬 저급 알킬 잔기 R^5 는 사이클로프로필메틸이다. 바람직한 하이드록시-저급 알킬 잔기 R^5 는 2-하이드록시에틸이다.

한 실시양태에서, 본 발명은 상기 정의된 화학식 I의 화합물에 관한 것으로, 이 때 R^6 는 $Y-R^8$, 저급 알킬, 저급 알콕시, 하이드록시-저급 알킬, 저급 알콕시-저급 알킬, 저급 알킬카바모일-저급 알킬, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 페닐 잔기가 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, 퍼플루오로-저급 알킬, 하이드록시, 알칸오일 또는 사이아노에 의해 임의적으로 일-, 이- 또는 삼-치환된, 바람직하게는 일- 또는 이-치환된 페닐 또는 페닐 저급 알킬이다.

다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 정의된 화학식 I의 화합물에 관한 것으로, 이 때 R^6 는 저급 알킬, 저급 알콕시, 하이드록시-저급 알킬, 저급 알콕시-저급 알킬, 저급 알킬카바모일-저급 알킬, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 페닐 잔기가 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, 퍼플루오로-저급 알킬, 하이드록시, 알칸오일 또는 사이아노에 의해 임의적으로 일-, 이- 또는 삼-치환, 바람직하게는 일- 또는 이-치환될 수 있는 페닐 또는 페닐 저급 알킬이다.

바람직한 저급 알킬 잔기 R^6 는 에틸, n-프로필 및 아이소프로필이다. 바람직한 저급 알콕시 잔기 R^6 는 3급-부톡시 및 메톡시이다. 바람직한 하이드록시-저급 알킬 잔기 R^6 는 2-하이드록시-에틸이다. 바람직한 저급 알콕시-저급 알킬 잔기 R^6 는 메톡시에틸이다. 바람직한 헤테로사이클릴 잔기 R^6 는 모폴리노, 테트라하이드로퓨란일 및 피롤리딘일이다. 헤테로사

이클릴 잔기 R⁶, 바람직하게는 피롤리딘일 잔기 R⁶은 저급 알콕시-저급 알킬, 예컨대 메톡시메틸에 의해 임의적으로 일-치환될 수 있다. 바람직한 사이클로알킬 잔기 R⁶은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥틸이다. 바람직한 페닐 저급 알킬 잔기 R⁶은 벤질 및 페닐에틸이다. 페닐 저급 알킬 잔기 R⁶의 페닐 잔기, 바람직하게는 페닐에틸 잔기 R⁶의 페닐 잔기는 저급 알콕시, 예컨대 메톡시에 의해 임의적으로 일-치환될 수 있다. 바람직한 저급 알킬카바모일-저급 알킬 잔기 R⁶은 2,2-다이메틸-1-메틸카바모일-프로필이다.

다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 정의된 R⁶이 Y-R⁸인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 정의된 화학식 I의 화합물에 관한 것으로, 이 때 R⁶은 X가 -C(O)- 또는 -SO₂-일 때 수소이다.

한 실시양태에서, 본 발명은 상기 정의된 화학식 I의 화합물에 관한 것으로, 이 때 R⁷은 수소, 사이아노, 할로젠(예컨대 플루오로), 또는 저급 알킬(예컨대 메틸)이다. 다른 실시양태에서, R⁷은 사이아노, 할로젠(예컨대 플루오로), 또는 저급 알킬(예컨대 메틸)이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 정의된 화학식 I의 화합물에 관한 것으로, 이 때 R⁷은 수소이다. 바람직하게는, R⁷은 할로젠이고, 플루오로가 특히 특히 바람직하다.

다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 정의된 화학식 I의 화합물에 관한 것으로, 이 때 R⁸은 페닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이다.

바람직한 사이클로알킬 잔기 R⁸은 사이클로헥실이다. 바람직한 저급 알킬 잔기 R⁸은 n-프로필(예컨대 Y가 -C(O)-인 경우), 메틸 및 n-부틸(예컨대 Y가 -SO₂-인 경우)이다. 바람직한 헤테로사이클릴 잔기 R⁸은 모폴리노, 피페리딘일 및 아제판일이다. 바람직한 헤테로아릴 잔기 R⁸은 피리딘일이다.

바람직한 실시양태에서, R⁸은 헤테로사이클릴 잔기, 예컨대 모폴리노, 피페리딘일 및 아제판일이고, 피페리딘일이 특히 바람직하다.

한 실시양태에서, 본 발명은 상기 정의된 화학식 I의 화합물에 관한 것으로, 이 때 X는 단일 결합, -CH₂-, -C(O)-, -SO₂- 또는 -SO₂NH-이다.

다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 정의된 화학식 I의 화합물에 관한 것으로, 이 때 X는 단일 결합이고, R³, R⁴ 및 R⁷은 수소이고, R¹, R², R⁵ 및 R⁶은 상기 정의된 바와 같다.

바람직한 실시양태에서, 본 발명은 상기 정의된 화학식 I의 화합물에 관한 것으로, 이 때 X는 -C(O)- 또는 -SO₂-이고, -C(O)-이 특히 바람직하다.

다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 정의된 화학식 I의 화합물에 관한 것으로, 이 때 Y는 -CH₂-, -C(O)-, -NH- 또는 -SO₂-이다. 바람직하게는, Y는 -CH₂- 또는 -NH-이다.

바람직한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이것의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로, 이 때 R¹ 및 R²는 독립적으로 저급 알콕시, 예컨대 메톡시에 의해 또는 바람직하게는 할로젠, 예컨대 플루오로, 클로로 및 브로모에 의해 독립적으로 일- 또는 이-치환된 페닐이고; R³ 및 R⁴는 각각 수소이고; R⁵ 및 R⁶은 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 O 및 S에서 선택되는 하나의 추가 헤테로원자를 임의적으로 함유할 수 있는 5- 또는 6-원 모노사이클릭 포화 헤테로사이클릭 고리, 예컨대 피페리딘일, 모폴리노, 티오모폴리노 및 피롤리딘일을 형성하며, 상기 헤테로사이클릭 고리는 독립적으로 하이드록시에 의해 또는 할로젠, 예컨대 플루오로에 의해 임의적으로 일- 또는 이-치환되고; R⁷은 할로젠, 예컨대 플루오로이고; X는 -C(O)-이다.

바람직한 화학식 I의 화합물은 다음에서 선택된다:

- 1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐)-피페리딘,
- 1-(4-클로로-페닐)-4-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐)-피페라진,
- 1-(2,3-다이메틸-페닐)-4-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐)-피페라진,
- 1-(2,4-다이클로로-페닐)-4-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐)-피페라진,
- 1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐)-4-(4-플루오로-페닐)-피페라진,
- 1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐)-4-(3-클로로-페닐)-피페라진,
- 4-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐)-모폴린,
- 1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐)-4-페닐-피페라진,
- 1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐)-피롤리딘,
- 1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐)-4-(3-메톡시-페닐)-피페라진,
- 1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐)-4-(4-메톡시-페닐)-피페라진,
- 1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐)-4-(2-메톡시-페닐)-피페라진,
- 1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐)-4-(2-클로로-페닐)-피페라진,
- 1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐)-4-(2-플루오로-페닐)-피페라진,
- 2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰산 펜에틸-아마이드,
- 1-벤조[1,3]다이옥솔-5-일-4-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐)-피페라진,
- 4-벤질-1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐)-피페리딘,
- 2-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-아이소퀴놀린,
- 2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰산 벤질-메틸-아마이드,
- 2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰산 벤질아마이드,
- 1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐)-4-메틸-[1,4]다이아제판,
- 1-(3-클로로-5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-4-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐)-[1,4]다이아제판,
- 2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰산 페닐아마이드,
- 2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰산[2-(4-메톡시-페닐)-에틸]-아마이드,
- 1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐)-4-메틸-피페라진,

1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐)-4-(4-플루오로-페닐)-1,2,3,6-테트라하이드로-피리딘,
 4-(4-클로로-페닐)-1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐)-1,2,3,6-테트라하이드로-피리딘,
 1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐)-4-페닐-1,2,3,6-테트라하이드로-피리딘,
 라세믹 1-[2-(2-클로로-페닐)-2-(4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-피페리딘,
 라세믹 1-[2-(2-클로로-페닐)-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-피페리딘,
 라세믹 1-[2-(2-클로로-페닐)-2-p-톨릴-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]피페리딘,
 라세믹 1-[2-(4-클로로-페닐)-2-(4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-피페리딘,
 라세믹 1-[2-(4-클로로-페닐)-2-p-톨릴-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]피페리딘,
 1-[2,2-비스-(4-클로로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-피페리딘,
 라세믹 1-[2-(4-플루오로-페닐)-2-페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-피페리딘,
 라세믹 1-[2-(4-메톡시-페닐)-2-페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-피페리딘,
 라세믹 1-[2-(4-클로로-페닐)-2-p-톨릴-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-4-(4-플루오로-페닐)-1,2,3,6-테트라하이드로-피리딘,
 라세믹 1-[2-(4-클로로-페닐)-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-피페리딘,
 라세믹 1-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-피페리딘,
 1-[2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-피페리딘,
 라세믹 1-[2-(3-클로로-페닐)-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-피페리딘,
 라세믹 1-[2-(4-클로로-페닐)-2-(2-클로로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-피페리딘,
 라세믹 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(3-하이드록시-피롤리딘-1-일)메탄온,
 4-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카보닐)-피페라진-1-카바알데하이드,
 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(4-하이드록시메틸-피페리딘-1-일)메탄온,
 (1,4-다이옥사-8-아자-스피로[4.5]데크-8-일)-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-메탄온,
 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린-4-일-메탄온,
 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(4-메틸-피페라진-1-일)-메탄온,
 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-메탄온,
 1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카보닐)-피페리딘-4-온,
 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-메탄온,

(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피롤리딘-1-일-메탄온,
 라세믹 1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카보닐)-피페리딘-3-카복실산 에틸 에스터,
 [4-(5-클로로-2-메톡시-페닐)-피페라진-1-일]-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-메탄온,
 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(4-m-톨릴-피페라진-1-일)-메탄온,
 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피페리딘-1-일-메탄온,
 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(4-o-톨릴-피페라진-1-일)-메탄온,
 라세믹 1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카보닐)-피페리딘-2-카복실산 에틸 에스터,
 [4-(2,3-다이클로로-페닐)-피페라진-1-일]-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-메탄온,
 [4-(4-클로로-3-트라이플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-메탄온,
 라세믹 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(3-하이드록시메틸-피페리딘-1-일)-메탄온,
 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(2,3,5,6-테트라하이드로-[1,2']바이피라진일-4-일)-메탄온,
 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(4-피리딘-2-일-피페라진-1-일)-메탄온,
 (4-플루오로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(4-메틸-피페라진-1-일)메탄온,
 (4-플루오로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린-4-일-메탄온,
 (4-플루오로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피페리딘-1-일-메탄온,
 (4,7-다이클로로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피페리딘-1-일-메탄온,
 (4,7-다이클로로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린-4-일-메탄온,
 (4,7-다이클로로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(4-메틸-피페라진-1-일)메탄온,
 (7-브로모-4-클로로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(4-메틸-피페라진-1-일) 메탄온,
 (7-브로모-4-클로로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피페리딘-1-일-메탄온,
 (7-브로모-4-클로로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린-4-일-메탄온,
 (7-하이드록시-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피페리딘-1-일-메탄온,
 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-[4-(4-플루오로-페닐)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-일]-메탄온,
 1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일메틸)-4-(4-플루오로-페닐)-1,2,3,6테트라하이드로-피리딘,
 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염.

다른 바람직한 화학식 I의 화합물은 다음에서 선택된다:

N-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-벤젠설포아마이드,

N,N-비스(메틸설포닐)-2,2-다이페닐-1,3-벤조다이옥솔-5-아민,
 N,N-비스(부틸설포닐)-2,2-다이페닐-1,3-벤조다이옥솔-5-아민,
 사이클로헥세인카복실산 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-아마이드,
 부테인-1-설포산 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-아마이드,
 N-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-부티르아마이드,
 모폴린-4-카복실산 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-아마이드,
 피페리딘-1-설포산 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-아마이드,
 피페리딘-1-카복실산 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-아마이드,
 [2-(4-클로로-페닐)-2-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 4-[2-(4-클로로-페닐)-2-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-모폴린,
 [2-(4-메톡시-페닐)-2-(3-나이트로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 4-[2-(4-메톡시-페닐)-2-(3-나이트로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-모폴린,
 4-[2-(4-메톡시-페닐)-5-(모폴린-4-카보닐)-벤조[1,3]다이옥솔-2-일]-벤조나이트릴,
 4-[2-(4-메톡시-페닐)-5-(모폴린-4-설포닐)-벤조[1,3]다이옥솔-2-일]-벤조나이트릴,
 [2-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 4-[2-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-모폴린,
 (6-플루오로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피페리딘-1-일-메탄온,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온,
 [6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-2-페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]피페리딘-1-일-메탄온,
 [2-(2-클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온,
 (6-플루오로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린-4-일-메탄온,
 [6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-2-페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일 메탄온,
 [2-(2-클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 (6-플루오로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-[4-(4-플루오로-페닐)-피페라진-1-일]-메탄온,
 [6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-2-페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-[4-(4-플루오로페닐)-피페라진-1-일]-메탄
 온,
 [2-(2-클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-[4-(4-플루오로-페닐)-피페라진-
 1-일]-메탄온,

- [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-[4-(4-플루오로-페닐)-피페라진-1-일]-메탄온,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 (6-메틸-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피페리딘-1-일-메탄온,
 [6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 (6-브로모-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피페리딘-1-일-메탄온,
 (+)-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 (-)-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온,
 (6-클로로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피페리딘-1-일-메탄온,
 (6-클로로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린-4-일-메탄온,
 2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 에틸-메틸-아마이드,
 2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 메틸-프로필-아마이드,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(2-메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온,
 2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 아제판-1-일 아마이드,
 아제티딘-1-일-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-메탄온,
 아제판-1-일-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-메탄온,
 2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 (2,2-다이메틸-1-메틸 카바모일-프로필)-아마이드,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(2S-메톡시메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(2R-하이드록시메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온,
 1-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카보닐]-피롤리딘-2R-카복실산 다이메틸아마이드,
 2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 사이클로부틸아마이드,

- 2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 모폴린-4-일아마이드,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일](2,3,5,6-테트라하이드로-[1,2']바이피라진일-4-일)-메탄온,
 1-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카보닐]-피롤리딘-2S-카복실산 아마이드,
 2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 3급-부톡시-아마이드,
 2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 사이클로펜틸아마이드,
 2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 (테트라하이드로-퓨란-2-일메틸)-아마이드,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]티오모폴린-4-일-메탄온,
 2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 아이소프로필아마이드,
 2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 피롤리딘-1-일아마이드,
 2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 메톡시-메틸-아마이드,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(3R-하이드록시-피롤리딘-1-일)-메탄온,
 2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 비스-사이클로프로필메틸-아마이드,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-플루오로-피페리딘-1-일)-메탄온,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(1,4-다이옥사-8-아자-스피로[4.5]데크-8-일)-메탄온,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-하이드록시메틸-피페리딘-1-일)-메탄온,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-하이드록시-4-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피롤리딘-1-일-메탄온,
 N-{1-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카보닐]-피롤리딘-3S-일}-아세트아마이드,
 2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 사이클로헥틸아마이드,
 2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 N'-피리딘-2-일-하이드라자이드,

2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(2S-메톡시메틸-피롤리딘-1-일)-아마이드,

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(1,1-다이옥소-티오모폴린-4-일)-메탄온,

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(3-하이드록시-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-8-일)-메탄온,

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(2R-메톡시메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온,

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(3S-하이드록시-피롤리딘-1-일)-메탄온,

N-{1-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카보닐]-피롤리딘-3R-일}-아세트아마이드,

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(2S-하이드록시메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온,

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]모폴린-4-일-메테인티온,

[2-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,

6-(모폴린-4-카보닐)-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카보나이트릴,

[2-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]피페리딘-1-일-메탄온,

[2-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]피롤리딘-1-일-메탄온,

[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온, [2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온,

[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피롤리딘-1-일-메탄온,

[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온,

[2,2-비스-(4-브로모-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,

4-[2,2-비스-(4-사이아노-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-카보닐]-모폴린,

4-[2-(4-브로모-페닐)-5-플루오로-6-(모폴린-4-카보닐)-벤조[1,3]다이옥솔-2-일]-벤조나이트릴,

[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,

[2,2-비스-(4-클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,

[6-클로로-2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,

[2-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온,

[6-플루오로-2,2-비스-(2-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,

- [2,2-비스-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 4-[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-모폴린,
 4-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-모폴린,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4,4-다이플루오로-피페리딘-1-일)-메탄온,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-트라이플루오로메틸-피페리딘-1-일)-메탄온,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(3S-에톡시-피롤리딘-1-일)-메탄온,
 2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 (1R-페닐-에틸)-아마이드,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(1-옥소-티오모폴린-4-일)-메탄온,
 [2,2-비스-(2-클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 [6-플루오로-2,2-비스-(4-트라이플루오로메틸-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 [6-플루오로-2,2-비스-(3-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 [2-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 [2,2-비스-(3,4-다이플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온,
 [2,2-비스-(3,4-다이플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 [2,2-비스-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-메탄온,
 [2,2-비스-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-메탄온,
 2,2-비스-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 에틸-메틸-아마이드,
 2,2-비스-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 비스-(2-하이드록시-에틸)-아마이드,
 [2,2-비스-(4-클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온,
 [2,2-비스-(4-클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피롤리딘-1-일-메탄온,
 [2,2-비스-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온,
 [2,2-비스-(3,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 [2,2-비스-(2,5-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 [2,2-비스-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,

- [2,2-비스-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 [6-클로로-2,2-비스-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 아마이드,
 [2,2-비스-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(3,4-시스-다이하이드록시-피롤리딘-1-일)-메탄온,
 [2,2-비스-(2,3-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 [6-플루오로-2,2-비스-(4-트라이플루오로메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 [2,2-비스-(2-클로로-4,5-다이플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온,
 4-[2,2-비스-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-모폴린,
 [2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온,
 [2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-플루오로-피페리딘-1-일)-메탄온,
 [2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-메탄온,
 [2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-트라이플루오로메틸 피페리딘-1-일)-메탄온,
 [2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-메탄온,
 [2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-티오모폴린-4-일-메탄온,
 [2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피롤리딘-1-일-메탄온,
 [2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(3S-하이드록시피롤리딘-1-일)-메탄온,
 [2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(2S-하이드록시메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온,
 [2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(2S-메톡시메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온,
 (6-클로로-2,2-다이-p-톨릴-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린-4-일-메탄온,
 4-[{6-클로로-10',11'-다이하이드로-스피로[1,3-벤조다이옥솔-2,5'-[5H]다이벤조[a,d]사이클로헵텐]-5-일}카보닐]-모폴린,
 [6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-플루오로-피페리딘-1-일)-메탄온,
 (4,4-다이플루오로-피페리딘-1-일)-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-메탄온,

- [6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-트라이플루오로메틸-피페리딘-1-일)-메탄온,
- [6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-티오모폴린-4-일-메탄온,
- (3S-에톡시-피롤리딘-1-일)-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-메탄온,
- [6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-[(S)-(2-메톡시메틸-피롤리딘-1-일)]-메탄온,
- [6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-[(S)-2-하이드록시메틸-피롤리딘-1-일]-메탄온,
- [6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-[(S)-3-하이드록시-피롤리딘-1-일]-메탄온,
- [6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-메탄온,
- 4-[2,2-비스-(2-클로로-4,5-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-모폴린,
- (2,2-다이-p-톨릴-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피페리딘-1-일-메탄온,
- (2,2-다이-p-톨릴-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린-4-일-메탄온,
- 4-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-모폴린,
- 4-(6-플루오로-2,2-다이-p-톨릴-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐)-모폴린,
- 1-{6-플루오로-10',11'-다이하이드로스피로[1,3-벤조다이옥솔-2,5'-[5H]다이벤조[a,d]사이클로헵텐]-5-일}설폰닐-피페리딘,
- 4-{6-플루오로-10',11'-다이하이드로스피로[1,3-벤조다이옥솔-2,5'-[5H]다이벤조[a,d]사이클로헵텐]-5-일}설폰닐-모폴린,
- 4-{{10',11'-다이하이드로-스피로[1,3-벤조다이옥솔-2,5'-[5H]다이벤조[a,d]사이클로헵텐]-5-일}카보닐}-모폴린,
- 1-{{10',11'-다이하이드로-스피로[1,3-벤조다이옥솔-2,5'-[5H]다이벤조[a,d]사이클로헵텐]-5-일}카보닐}-피페리딘,
- [6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(3-메톡시-피페리딘-1-일)-메탄온,
- 1-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-피롤리딘,
- 1-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-피페리딘,
- 4-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-티오모폴린,
- 1-[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-피페리딘,
- 1-[2,2-비스-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-피페리딘,
- 1-[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-피롤리딘,
- 1-[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-4-플루오로-피페리딘,

- 1-[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-4,4-다이플루오로-피페리딘,
- 1-[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-4-트라이플루오로메틸-피페리딘,
- 4-[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-티오모폴린,
- 1-[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-2S-메톡시메틸-피롤리딘,
- 2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포산 (2S-메톡시메틸-피롤리딘-1-일)-아마이드,
- {1-[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-피롤리딘-2S-일}-메탄올,
- 1-[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-피롤리딘-3S-올,
- 1-[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-피페리딘-4-올,
- 1-[2,2-비스-(2-클로로-4,5-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-피페리딘,
- 4-{{6-플루오로-10',11'-다이하이드로-스피로[1,3-벤조다이옥솔-2,5'[5H]다이벤조[a,d]사이클로헵텐]-5-일}-카보닐}-모폴린,
- (6-플루오로-2,2-다이-p-톨릴-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린-4-일-메탄올,
- 1-(6-플루오로-2,2-다이-p-톨릴-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-피페리딘,
- [6-플루오로-2,2-비스-(2-플루오로-페닐) 벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄올,
- [6-플루오로-2,2-비스-(2-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-메탄올,
- 4-플루오로-1-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]피페리딘,
- 4,4-다이플루오로-1-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]피페리딘,
- 1-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-4-트라이플루오로메틸-피페리딘,
- 1-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-2-메톡시메틸-피롤리딘,
- 1-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-피롤리딘-3S-올,
- 1-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-피페리딘-4-올,
- [2,2-비스-(3-클로로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄올,
- [2,2-비스-(4-사이아노-2-플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄올,
- [2,2-비스-(3,5-다이플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄올,
- [2,2-비스-(3,5-다이플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄올,
- 6-플루오로-[2,2-비스-(2-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-[(S)-3-하이드록시-피롤리딘-1-일]-메탄올,

6-플루오로-2,2-비스-(2-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 에틸-메틸-아마이드,
 6-플루오로-2,2-비스-(2-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 (2-메톡시-에틸)-메틸-아마이드,
 [2,2-비스-(3,5-다이클로로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온,
 [2,2-비스-(3,5-다이클로로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 [2,2-비스-(3-브로모-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 [6-플루오로-2,2-비스-(3-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 [2,2-비스-(3-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온,
 [2,2-비스-(3-클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온, 및
 이들의 약학적으로 허용가능한 염.

특히 바람직한 화학식 I의 화합물은 다음에서 선택된다:

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 (+)-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 (-)-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-티오모폴린-4-일-메탄온,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-플루오로-피페리딘-1-일)-메탄온,
 [2-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 [2-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온,
 [2-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피롤리딘-1-일-메탄온,
 [2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,
 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4,4-다이플루오로-피페리딘-1-일)-메탄온,
 [2,2-비스-(4-클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온,
 [2,2-비스-(4-클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피롤리딘-1-일-메탄온,
 [2,2-비스-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온,

[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-메탄온,

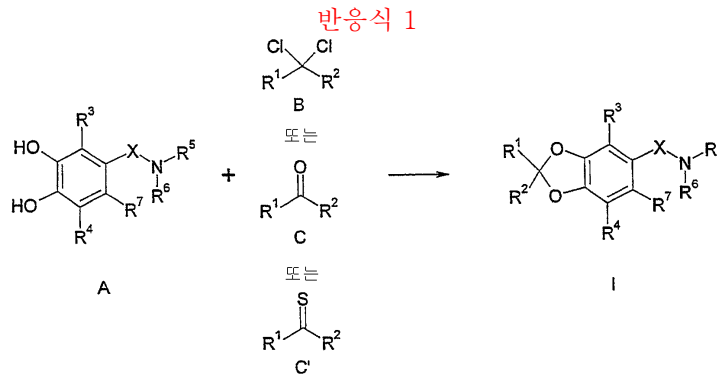
[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-메탄온,

[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(3S-하이드록시피롤리딘-1-일)-메탄온, 및

이들의 약학적으로 허용가능한 염.

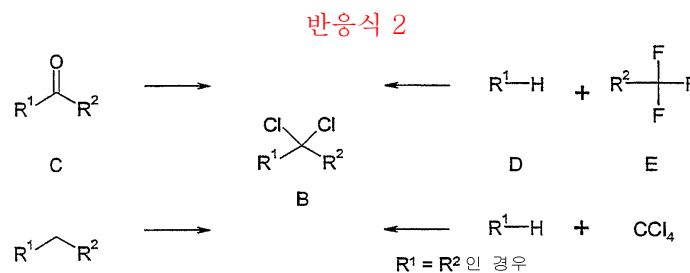
또한 본 발명은 상기 정의된 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다. 화학식 I의 화합물은 하기 방법에 의해, 실시예에 제시된 방법에 의해 또는 이와 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다. 개별적 반응 단계에 대한 적절한 반응 조건은 당업자에게 공지되어 있다. 출발 물질은 상업적으로 구입가능하거나 다음에 또는 실시예에 주어진 방법과 유사한 방법에 의해 또는 공지의 방법에 의해 제조될 수 있다.

R¹ 내지 R⁷ 및 X가 상기와 같이 정의된 화학식 I의 화합물은 다음에 추가로 설명되는 반응식 1에 개요된 일반적 방법을 이용하여 제조될 수 있다.

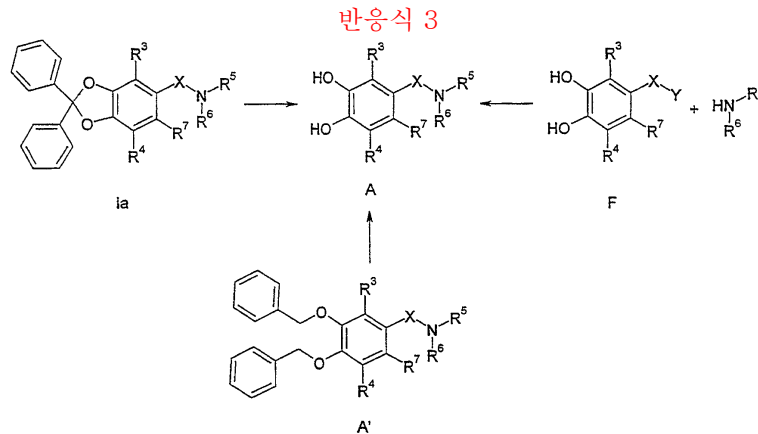


반응식 1에 따라서, 화학식 A의 카테콜 중간체를 불활성 용매(예: 톨루엔 또는 피리딘) 또는 용매 부재 하에서 승온(예: 100°C 초과)에서 염기(예: 피리딘)의 존재 또는 부재 하에 화학식 B의 비스-치환된 다이클로로메테인 유도체와 케탈화시켜 화학식 I의 생성물을 수득할 수 있다. 다르게는, 당업계에 공지된 방법(예: 문헌[T. R. Kelly, A. Szabados, Y.-J. Lee, J. Org. Chem. 62 (2) (1997) 428] 참조)에 의해 화학식 A의 카테콜 중간체와 화학식 C의 케톤을 증류, 공비 증류 또는 건조제(예: 분자 체 또는 2,2-다이메톡시프로페인)의 첨가에 의한 물의 제거하면서 또는 제거함이 없이 승온(예: 150°C 초과)에서 용매 부재하에 또는 불활성 용매(예: 톨루엔)에서 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다.

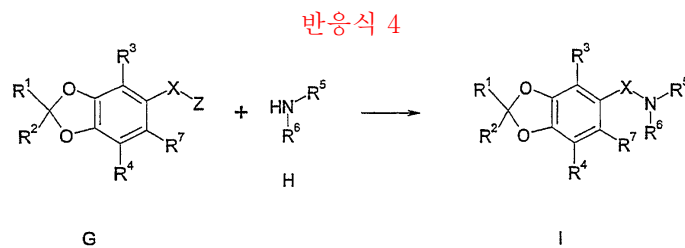
다르게는, 당업계에 공지된 방법(예: 문헌[I. Shibuya, E. Katoh, Y. Gama, A. Oishi, Y. Taguchi and T. Tsuchiya, Heterocycles, 43 (1996)851] 참조)에 의해 화학식 A의 카테콜 중간체와 화학식 C'의 티오케톤을 금속 염(예: Cu^I)을 갖는 염기(예: 트라이에틸아민)의 존재 또는 부재 하에 용매 부재하에 또는 불활성 용매(예: 아세토나이트릴)에서 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다. 또한, X가 -CH₂-인 화학식 I의 화합물은 당업계에 공지된 방법에 의해 X가 -CO-인 상응하는 화학식 I의 화합물의 환원에 의해 수득될 수 있다.



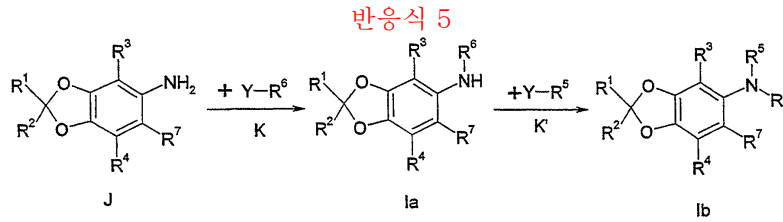
화학식 B의 비스-치환된 다이클로로메테인 유도체는 DMF 또는 다른 N-포밀화제의 존재 하에 티오닐 클로라이드와의 반응에 의해, 적당한 용매(예: 포스포러스 옥사이드 클로라이드)의 존재 또는 부재 하에 승온(예: 100°C 초과)에서 오염화 인과의 반응에 의해, 불활성 용매(예: 1,2-다이클로로에테인) 중에서 루이스산(예: 알루미늄 트리클로라이드)의 존재 하에 화학식 E의 트라이플루오로메틸 유도체를 화학식 D의 벤젠 유도체로 친전자성 방향족 치환시킴에 의해(문헌[R. K. Ramchandani, R. D. Wakharkar, A. Sudalai, Tetrahedron Lett. 37 (23) (1996) 4063]), 비스아릴메테인 유도체의 염소화에 의해(US5578737 또는 문헌[W. Deuschel, Helv. Chim. Acta 34 (1951) 2403]), 또는 화학식 B의 대칭적 비스-치환된 다이클로로메테인 유도체의 경우 불활성 용매(예: 1,2-다이클로로에테인) 중에서 루이스산(예: AlCl₃)의 존재 하에 벤젠 유도체를 테트라클로로메테인으로 친전자성 방향족 치환(문헌[J. P. Picard, C. Kearns, Can. J. Res. 28 (1950) 56])시킴에 의해 당업계에 공지된 방법에 의해 상응하는 케톤으로부터 용이하게 제조될 수 있다.



화학식 A의 카테콜은 적당한 불활성 용매(예: 메틸렌 클로라이드)에서 산(예: 트라이플루오로아세트산)으로 처리함에 의해, 또는 적당한 환원제(예: 트라이에틸실레인)의 존재 하에 용매 부재하에 또는 적당한 불활성 용매(예: 메틸렌 클로라이드)에서 산(예: 트라이플루오로아세트산)으로 처리함에 의해 상응하는 화학식 Ia의 다이페닐메틸렌 보호 케탈로부터 용이하게 제조될 수 있다. 다르게는, 화학식 A의 카테콜은 당업계에 공지된 환원(예: 적당한 촉매(예: 탄소 상 팔라듐)의 존재 하에서의 수소화)에 의해 화학식 A'의 상응하는 비스-벤질 보호된 카테콜로부터 용이하게 제조될 수 있다. 다르게는, 화학식 F의 카테콜 유도체는 적당한 불활성 용매(예: DMF, 메틸렌 클로라이드, 피리딘 또는 THF)에서 염기(예: 트라이에틸 아민)의 존재 하에 적절한 아민과 커플링될 수 있다. 적절한 커플링제(예: 카보닐다이이미다졸)로써 활성화 후 상응하는 산 클로라이드(X=CO, Z=Cl) 또는 상응하는 설포닐 클로라이드(X=SO₂, Z=Cl) 또는 상응하는 카복실산(X=CO, Z=OH)은 당업계에 공지의 방법에 의한 화학식 A의 카테콜의 제조에 사용된다. X가 -CH₂-인 화학식 A의 화합물은 공지의 방법에 의해 X가 -CO-인 상응하는 화학식 A의 화합물의 환원에 의해 수득될 수 있다.



화학식 G의 화합물은 적당한 불활성 용매(예: DMF, 메틸렌 클로라이드, 피리딘 또는 THF)에서 염기(예: 트라이에틸 아민)의 존재 하에 적절한 아민과 커플링시켜 화학식 I의 벤조다이옥솔을 수득할 수 있다. 적절한 커플링제(예: 카보닐다이이미다졸)로써 활성화 후 상응하는 산 클로라이드(X=CO, Z=Cl) 또는 상응하는 설포닐 클로라이드(X=SO₂, Z=Cl) 또는 상응하는 카복실산(X=CO, Z=OH)은 당업계에 공지의 방법에 의한 화학식 I의 벤조다이옥솔의 제조에 사용된다.



또한 X가 단일 결합인 화학식 I의 벤조다이옥솔은 상기 반응식 5에 따라 적당한 불활성 용매(예: DMF, 메틸렌 클로라이드 피리딘 또는 THF)에서 염기(예: 트라이에틸 아민)의 존재 하에 화학식 K의 화합물과 화학식 J의 아닐린을 커플링시킴에 의해 화학식 Ia의 벤조다이옥솔을 수득함에 의해 제조될 수 있다. 그 후, 화학식 Ia의 벤조다이옥솔은 적당한 불활성 용매(예: DMF, 메틸렌 클로라이드, 피리딘 또는 THF)에서 염기(예: 트라이에틸 아민)의 존재 하에 화학식 K'의 화합물과 추가로 커플링되어 화학식 Ib의 벤조다이옥솔을 수득할 수 있다. 적절한 커플링제(예: 카보닐다이이미다졸)로써 활성화 후 화학식 K 및 K'의 화합물은 상응하는 산 클로라이드 또는 상응하는 설포닐 클로라이드, 또는 상응하는 카바모일 클로라이드, 또는 상응하는 설포모일 클로라이드 또는 상응하는 카복실산(R⁵ 및 R⁶에 따라)일 수 있다.

본 발명은 또한 상기 정의된 제조 방법에 따라 제조되는 상기 정의된 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

화학식 I의 일부 화합물은 비대칭 중심을 가질 수 있으므로, 하나 이상의 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 하나 이상의 비대칭 중심에서 실질적으로 순수한 이성질체 형태의 화합물 뿐만 아니라 이들의 라세미 혼합물을 포함하는 혼합물에 관한 것이다. 이런 이성질체는 예컨대 키랄 중간체를 사용하여 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있거나, 혼합물은 예컨대 통상의 방법, 예컨대 크로마토그래피(키랄 흡착제 또는 용리제를 사용한 크로마토그래피)에 의해 또는 분해제(resolving agent)를 사용하여 분해될 수 있다.

본 발명의 화학식 I의 화합물은 작용기에서 유도체화되어 생체 내에서 모 화합물로 전환될 수 있는 유도체를 제공할 수 있음을 이해할 것이다.

상기와 같이, 화학식 I의 화합물 또는 이것의 약학적으로 허용가능한 염은 CB1 수용체의 조절과 관련된 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 약제로서 사용될 수 있다.

또한, 본 발명은 상기 정의된 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체 및/또는 보조제(adjutant)를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 치료 활성 물질로서, 특히 CB1 수용체의 조절과 관련된 질병의 치료 및/또는 예방을 위해 사용하기 위한 치료 활성 물질로서 상기 정의된 화합물에 관한 것이다.

다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 정의된 화합물을 인간 또는 동물에 투여하는 것을 포함하는, CB1 수용체의 조절과 관련된 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 방법에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 CB1 수용체의 조절과 관련된 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 상기 정의된 화합물의 용도에 관한 것이다.

또한, CB1 수용체의 조절과 관련된 질병의 치료 및/또는 예방용 약제의 제조를 위한 상기 정의된 화합물의 용도에 관한 것이다. 이런 약제는 상기 정의된 화합물을 포함한다.

본원에서, 'CB1 수용체의 조절과 관련된 질병'은 CB1 수용체의 조절에 의해 치료 및/예방될 수 있는 질병을 의미한다. 이런 질병은 정신 질환, 특히 불안 및 불안 장애, 정신병, 정신분열병, 우울증, 사이코트로프(psychotrope)의 남용을 포함하는 물질 남용 장애, 예컨대 알콜 의존증 및 니코틴 의존증을 포함하는 물질의 남용 및/또는 의존성, 신경병증, 편두통, 스트레스, 간질, 운동이상증, 파킨슨병, 기억상실증, 기억 및 인지 장애, 노인성 치매, 알츠하이머병, 섭식 장애, 비만, II형 당뇨병 또는 비 인슐린 의존성 당뇨병(NIDD), 위장관 질환, 구토, 설사, 소변 장애, 심혈관 장애, 불임 장애, 염증, 감염, 암, 디마이엘리니세이션(demyelination) 관련 질환, 신경염증(특히 죽상경화증에서의), 길라인-바레(Guillain-Barre) 증후군, 바이러스성 뇌염, 뇌 혈관 사고 및 뇌 외상을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

바람직한 양태에서, 표현 'CB1 수용체의 조절과 관련된 질병'은 섭식 장애, 비만, II형 당뇨병 또는 비 인슐린 의존성 당뇨병(NIDD), 신경염증, 설사, 알콜 의존증 및 니코틴 의존증을 포함하는 물질의 남용 및/또는 의존성에 관한 것이다. 보다 바람직한 양태에서, 상기 용어는 섭식 장애, 비만, II형 당뇨병 또는 비 인슐린 의존성 당뇨병(NIDD), 알콜 의존증 및 니코틴 의존증을 포함하는 물질의 남용 및/또는 의존성에 관한 것이고, 특히 비만이 가장 바람직하다.

다른 바람직한 목적은 치료학적 유효량의 리파제 억제제(특히, 상기 리파제 억제제는 오리스타트(Orlistat)이다)와 조합 또는 연합된 치료학적 유효량의 화학식 I에 따른 화합물의 투여를 포함하는, 인간의 II형 당뇨병(비 인슐린 의존성 당뇨병(NIDDM))의 치료 또는 예방 방법을 제공하는 것이다. 또한 본 발명의 목적은 화학식 I의 화합물 및 리파제 억제제(특히, 테트라하이드로립스타틴)를 동시적, 개별적 또는 순차적으로 투여하는 상기 방법을 제공하는 것이다.

다른 바람직한 목적은 치료학적 유효량의 비만 또는 섭식 장애의 치료를 위한 다른 약물과 조합 또는 연합된 치료학적 유효량의 화학식 I에 따른 화합물을 투여하여 이들이 함께 완화 효과를 제공하는 것을 포함하는, 비만 및 비만 관련 장애의 치료 또는 예방을 위한 방법을 제공하는 것이다. 적당한 다른 약물은 식욕억제제, 리파제 억제제 및 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 상기 제제의 조합 또는 연합은 개별적, 순차적 또는 동시적 투여를 포함한다.

바람직한 리파제 억제제는 테트라하이드로립스타틴이다.

본 발명의 화합물과 조합되어 사용되는 적당한 식욕억제제는 아미노렉스, 암페클로랄, 암페타민, 벤즈페타민, 클로르펜터민, 클로벤조렉스, 클로포렉스, 클로미노렉스, 크로터민, 사이클렉세드린, 텍스펜플루라민, 텍스트로암페타민, 다이에틸프로피온, 다이페메톡시딘, N-에틸암페타민, 펜부트라제이트, 펜플루라민, 페니소렉스, 펜프로포렉스, 플루도렉스, 플루미노렉스, 퍼퓨릴메틸암페타민, 레브암페타민, 레보프로아세토펜레인, 마진돌, 메페노렉스, 메트암페프라몬, 메트암페타민, 노르슈도페드린, 펜토렉스, 펜다이메트라진, 펜메트라진, 펜터민, 페닐프로판올아민, 피실로렉스 및 시부트라민, 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

보다 바람직한 식욕억제제는 시부트라민 및 펜터민이다.

본 발명의 화합물과 조합되어 사용되는 적당한 선택적 세로토닌 재흡수 억제제는 플루옥세틴, 플루복사민, 파록세틴 및 서탈린, 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

본 발명의 화합물의 부가적인 생물학적 활성은 당업계에 공지된 시험관 내, 생체 외 및 생체 내 분석법을 통해 증명될 수 있다. 비만 관련 질환 예컨대, 당뇨병, 증후군 X(Syndrome X) 또는 죽상경화 질환 및 관련 질환 예컨대 고중성지방혈증 및 고콜레스테롤혈증의 치료를 위한 약학적 제제의 효능을 증명하기 위해 다음의 분석법을 이용할 수 있다.

혈액 포도당 수준의 측정 방법

db/db 마우스(메인주 바 하버의 잭슨 래보라토리스에서 구입)에서 피를 뽑고(안 정맥 또는 꼬리 정맥에서), 균등한 평균 혈액 포도당 수준에 따라서 그룹을 나누었다. 이들에게 7 내지 14일 동안 하루에 1회씩 시험 화합물을 경구 투여(약학적으로 허용가능한 부형제(vehicle) 형태로 가베지(gavage)에 의해)하였다. 다음, 동물들의 안 정맥 또는 꼬리 정맥에서 다시 피를 뽑고, 혈액 포도당 수준을 측정하였다.

트라이글라이세라이드 수준의 측정 방법

hApoA1 마우스(메인주 바 하버의 잭슨 래보라토리스에서 구입)에서 피를 뽑고(안 정맥 또는 꼬리 정맥에서), 균등한 평균 혈청 트라이글라이세라이드 수준에 따라서 그룹을 나누었다. 이들에게 7 내지 14일 동안 하루에 1회씩 시험 화합물을 경구 투여(약학적으로 허용가능한 부형제 형태로 가베지(gavage)에 의해)하였다. 다음, 동물들의 안 정맥 또는 꼬리 정맥에서 다시 피를 뽑고, 혈청 트라이글라이세라이드 수준을 측정하였다.

HDL-콜레스테롤 수준의 측정 방법

혈장(plasma) HDL-콜레스테롤 수준을 측정하기 위해, hApoA1 마우스에서 피를 뽑고, 균등한 평균 혈장 HDL-콜레스테롤 수준에 따라서 그룹을 나누었다. 이들에게 7 내지 14일 동안 하루에 1회씩 부형제 또는 시험 화합물을 경구 투여한 후, 다음 날에 피를 뽑았다. 혈장을 HDL-콜레스테롤 수준에 대해 분석하였다.

또한, 본 발명의 화합물의 CNS 활성을 증명하기 위해, 다음의 생체내 분석법을 사용할 수 있다.

과제 학습(test learning) 및 공간 기억 시험 방법

모리스 워터 메이즈(Morris Water Maze)가 과제 학습 및 공간 기억을 평가하기 위해 보통 사용된다(문헌[Jaspers et al., *Neurosci. Lett.* 117: 149-153, 1990; Morris, J. *Neurosci. Methods* 11: 47-60, 1984]). 이 분석법에서, 동물들을 4분면으로 나누어진 워터 풀(water pool)에 넣는다. 한 플랫폼이 4분면 중 하나에 숨겨져 있다. 동물을 워터 풀에 넣고, 소정 시간 내에 숨겨진 플랫폼에 도착하기를 기다렸다. 많은 시험 연습 동안, 동물은 플랫폼의 위치를 학습하고, 풀로부터 벗어날 수 있다. 동물은 이 과제에서 많은 시험을 받는다. 지나간 총 거리, 플랫폼에 도착한 시험의 회수, 플랫폼 발견에 대한 잠재성, 및 수영 경로를 각 동물에 대해 기록한다. 동물의 학습 능력은 숨겨진 플랫폼을 발견하는데 필요한 시간의 길이 또는 시험 회수에 의해 측정된다. 기억 결핍 또는 개선은 습득 후 소정의 지연 시간에서 플랫폼을 찾는 잠재성 또는 시험 회수에 의해 측정된다. 학습 및 기억은 동물이 습득 기간(phase) 동안 플랫폼이 위치한 4분면을 가로지르는 회수에 의해 측정될 수 있다.

약물 의존도 시험 방법

동물에서의 자가-투여는 인간에서의 화합물의 남용 가능성에 대한 예측을 제공한다. 또한, 이 절차를 변형시키면 남용 가능성을 갖는 약물의 중독 성질을 예방 또는 방지하는 화합물을 확인하는데 사용될 수 있다. 약물의 자가-투여를 소멸시키는 화합물은 약물 남용 또는 약물 의존도를 예방할 수 있다(문헌[Ranaldi et al., *Psychopharmacol.* 161:442-448, 2002; Campbell et al., *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 8: 312-25, 2000]). 자가-투여 시험에서, 활성 및 비활성 레버(lever) 모두를 함유하는 오퍼랜드(operant) 챔버에 동물들을 넣는다. 활성 레버에 대한 각 반응은 자가-투여되는 것으로 알려진 시험 화합물 또는 약물의 주입을 산출한다. 비활성 레버에 대한 압축은 아무 효과가 없지만, 또한 기록된다. 그 후, 동물들은 일일 각 시험 기간 동안 약물 접근을 갖는 것에 의해 일련의 시간에 걸쳐 자가-투여기 화합물/약물에 대해 훈련된다. 챔버 하우스의 조명으로서 시험 기간의 시작 및 화합물/약물의 이용성을 표시한다. 시험 기간 종료 시에, 하우스의 조명을 끈다. 초기에는, 약물 주입이 활성 레버의 매 압축마다 일어났다. 레버-압축 행태가 일단 시작되면, 약물 주입을 산출하는 압축의 회수가 증가한다. 안정된 화합물/약물 자가-투여가 습득된 후, 약물-중독된 행태에 대한 제 2 화합물의 효과가 평가될 수 있다. 이 시험 기간 이전에 이런 제 2 화합물의 투여는 자가-투여 행태를 강화시키거나, 소멸시키거나, 또는 아무 변화도 주지 못 할 수 있다.

다음의 시험을 화학식 I의 활성을 측정하기 위해 실시하였다.

인간 칸나비스 CB1 수용체가 방사선리간드로서의 [3H]-CP-55,940과 결합된 썬리키 포레스트 바이러스 시스템을 사용하여 일시적으로 감염시킨 인간 배아 신장(HEK) 세포의 막 프레퍼레이션(preparation)을 사용하여 칸나비노이드 CB1 수용체에 대한 본 발명의 화합물의 친화도를 측정하였다. 본 발명의 화합물의 첨가가 있거나 없이, [3H]-리간드를 갖는 새로 제조된 세포 막 프레퍼레이션의 배양 후, 결합된 리간드 및 유리 리간드의 분리를 유리섬유 필터에서의 여과에 의해 실시하였다. 필터에 대한 방사선활성도는 액체 신틸레이션 계수에 의해 측정하였다.

인간 칸나비스 CB2 수용체가 방사선리간드로서의 [3H]-CP-55,940과 결합된 썬리키 포레스트 바이러스 시스템을 사용하여 일시적으로 감염시킨 인간 배아 신장(HEK) 세포의 막 프레퍼레이션(preparation)을 사용하여 칸나비노이드 CB2 수용체에 대한 본 발명의 화합물의 친화도를 측정하였다. 본 발명의 화합물의 첨가가 있거나 없이, [3H]-리간드를 갖는 새로 제조된 세포 막 프레퍼레이션의 배양 후, 결합된 리간드 및 유리 리간드의 분리를 유리섬유 필터에서의 여과에 의해 실시하였다. 필터에 대한 방사선활성도는 액체 신틸레이션 계수에 의해 측정하였다.

본 발명의 화합물의 칸나비노이드 CB1 길항적 활성은 인간 칸나비노이드 CB1 수용체가 안정적으로 발현된 CHO 세포를 사용한 기능적 연구에 의해 측정될 수 있다(문헌[M. Rinaldi-Carmona et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 278 (1996) 871] 참조). 세포 시스템에서 인간 칸나비노이드 수용체의 안정적 발현은 먼저 문헌[Nature 1990, 346, 561-564(CB1)] 및 [Nature 1993, 365, 61-65 (CB2)] 각각에 기술되었다. 아데닐릴 사이클라아제는 포스콜린(forskolin)을 사용하여 자극되었고, 축적된 사이클릭 AMP의 양을 정량함에 의해 측정되었다. CB1 수용체 작용제(예: CP-55,940 또는 (R)-WIN-55212-2)에 의한 CB1 수용체의 동시적 활성화는 농도 의존성 방식으로 포스콜린-유도된 cAMP의 축적을 완화시킬 수 있다. 이런 CB1 수용체 매개 반응은 CB1 수용체 길항제, 예컨대 본 발명의 화합물에 의해 길항될 수 있다.

문헌[Devane et. al. Mol. Pharmacol]에 기술된 실험 조건으로 측정시 화학식 I의 화합물은 CB1 수용체에 대해 우수한 친화도를 보인다. 본 발명의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 2 μ M 미만(바람직하게는 1 nM 내지 100 nM)의 IC₅₀의 친화도를 갖는, CB1 수용체에 대한 길항제이고 선택적이다. 이들은 CB2 수용체에 비해 10배 이상의 선택도를 보여 준다.

[표 1]

화합물 실시예 번호	IC ₅₀ [μ M]
39	< 2 μ M
46	< 2 μ M
18	< 2 μ M
65	< 2 μ M
4	< 2 μ M
20	< 2 μ M
22	< 2 μ M
75	< 2 μ M
108	< 2 μ M
164	< 2 μ M
234	< 2 μ M
271	< 2 μ M

NMRI 마우스에서의 CP 55,940-유도된 저체온에 대한 CB1 수용체 길항제/역작용제의 효과

동물

수컷 NMRI 마우스를 본 실험에 사용하였고, 이들은 스위스 플린스도프의 리서치 컨설팅 컴퍼니 리미티드에서 구입하였다. 체중 30 내지 31g의 마우스를 본 실험에 사용하였다. 주변 온도는 약 20 내지 21 $^{\circ}$ C이고, 상대 습도는 55 내지 65%이다. 12시간의 낮-밤 주기를 실험실 내에 유지하는데, 모든 시험은 낮 동안 실시하였다.

방법

모든 측정은 오전 12:00 내지 오후 5:00 사이에 실시되었다. 마우스를 이런 환경으로 데려 와서 실험 개시 전 적어도 약 2 시간 동안 적응시켰다. 이들은 항상 음식 및 물을 자유롭게 섭취할 수 있었다. 각 투여 동안, 8마리의 마우스를 사용하였다. 직장 체온 측정을 직장 프로브(피시템프(Physitemp)의 RET2) 및 디지털 온도계(미국 시카고의 콜 파머(Cole Parmer)의 디지-센스 n°8528-20)를 사용하여 기록하였다. 프로브는 각 마우스에서 약 3.5cm로 삽입되었다.

부형제 또는 CB1 수용체 길항제/역작용제를 복강 내 투여 또는 경구 투여하기 15분 전에 체온을 측정하였다. 화합물 자체의 임의 영향을 평가하기 위해 이 화합물의 복강 내 투여 또는 경구 투여 30분 또는 90분 후에, 각각 체온을 기록하였다. CB 수용체 작용제 CP 55,940(0.3 mg/kg)는 즉시 정맥 내 투여되었고, CP 55,940의 정맥 내 투여 20분 후에 체온을 다시 측정하였다.

화학식 I의 화합물의 생체 내 활성은 음식을 주지 않은 동물에서의 음식 소비를 기록함에 의해 섭식(feeding) 행태를 조절하는 이들의 능력에 대해 평가되었다.

래트를 하루에 2시간 동안은 음식을 섭취할 수 있도록 훈련시키고, 22시간 동안은 음식을 주지 않았다. 이런 스케줄 하에 이들을 훈련시키는 경우, 2시간의 음식 섭취 기간 동안 매일 섭취한 음식의 양은 매일 일정하였다.

음식 섭취를 감소시키는 화학식 I의 화합물의 능력을 시험하기 위해, 8마리의 동물을 교차 실험에 사용하였다. 래트를 개별적으로 바닥에 망(grid)을 구비한플렉시글라스(Plexiglas) 박스에서 사육시키고, 사육장 바닥 밑에 종이를 놓아 임의의

배설물(spillage)을 수집하였다. 미리 칭량된 양의 음식으로 채워진 음식 디스펜서(베처(becher))를 동물들에게 2시간 동안 제공하였다. 음식 섭취 기간의 종기에, 래트를 그들의 사육장으로 보냈다. 각 래트는 실험 개시 전에 칭량되었고, 2시간의 음식 섭취 기간 동안 소비된 음식의 양을 기록하였다. 다양한 양의 시험 화합물 또는 부형제를 2시간의 음식 섭취 기간 60분 전에 경구 투여하였다. 양성 대조군 리모나반트(Rimonabant)(SR141716)가 본 실험에 포함되었다. 반복 측정하여 아노바(Anova) 분석을 한 후 포스트훅(posthoc) 시험 스튜던트 노이만-코울스(Student Neumann-Keuls)을 하였다. (식염수-처리된 래트와 비교시에 $P < 0.05$ 였다.)

또한, 질병 또는 장애에서의 화학식 I의 화합물의 유용성은 문헌에 보고되어진 동물 질병 모델에서 증명될 수 있다. 다음은 이런 동물 질병 모델의 예이다: a) 마모셋(marmoset)에서의 단맛 음식 섭취의 감소(문헌[Behavioural Pharm, 1998, 9, 179-181]); b) 마우스에서의 슈크로스 및 에탄올 섭취의 감소(문헌[Psychopharm. 1997, 132, 104-106]); c) 래트에서의 증가된 운동 활동 및 장소 컨디셔닝(문헌[Psychopharm. 1998, 135, 324-332; Psychopharmacol 2000, 151 : 25-30]); d) 마우스에서의 자발적 이동 활동(문헌[J. Pharm. Exp. Ther. 1996, 277, 586-594]); e) 마우스에서의 아편 자가-투여 감소(문헌[Sci. 1999, 283, 401-404]).

화학식 I의 화합물 및/또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 약제, 예컨대 장내 투여, 비경구 투여 또는 국소 투여용 약학적 제제의 형태로 된 약제로서 사용될 수 있다. 이들은 예컨대 경구적으로 예컨대 정제, 코팅 정제, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 유제 또는 현탁액의 형태로, 직장적으로 예컨대 좌약 형태로, 비경구적으로 예컨대 주사 용액 또는 주입 용액 형태로, 또는 국소적으로 예컨대 연고, 크림 또는 오일 형태로 투여될 수 있다. 경구 투여가 바람직하다.

약학적 제제의 제조는 상술된 화학식 I의 화합물 및/또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을, 임의적으로는 다른 치료적으로 중요한 물질과 조합하여 적당한 비독성 불활성 약학적으로 병존가능한(compatible) 고체 또는 액체 담체 물질 및 필요한 경우 통상의 약학적 보조제와 함께 갈레노스 제제 투여 형태로 만들어 당업자에게 익숙한 방법으로 실시될 수 있다.

적당한 담체 물질은 무기 담체 물질 뿐만 아니라 유기 담체 물질이다. 따라서, 예컨대 락토스, 옥수수 전분 또는 이들의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 이것의 염이 정제, 코팅 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐용 담체 물질로서 사용될 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐용으로 적당한 담체 물질은 예컨대 식물성 오일, 왁스, 지방 및 반-고체 및 액체 폴리올(활성 성분의 성질에 따라 담체가 필요 없는 경우도 있지만, 연질 캡슐의 경우에는 필수적이다.)이다. 용액 및 시럽의 제조에 적당한 담체 물질은 예컨대 물, 폴리올, 슈크로스, 전환당 등이다. 주사 용액으로 적당한 담체는, 예컨대 물, 알콜, 폴리올, 글라이세롤 및 식물성 오일이다. 좌제에 대한 적합한 담체 물질은 예컨대 천연 또는 경질 오일, 왁스, 지방 및 반-액체 또는 액체 폴리올이다. 국소 제제용으로 적당한 담체 물질은 글라이세라이드, 반-합성 및 합성 글라이세라이드, 수소화 오일, 액체 왁스, 액체 파라핀, 액체 지방 알콜, 스테롤, 폴리에틸렌 글라이콜 및 셀룰로스 유도체이다.

통상의 안정화제, 보존제, 습윤 및 유화제, 점조도-개선제, 풍미-개선제, 삼투압 변화를 위한 염, 완충제 물질, 가용제, 착색 및 마스크제, 및 향산화제가 약학적 보조제로서 고려된다.

화학식 I의 화합물의 투여량은 제어되는 질병, 연령 및 환자의 개별적 조건 및 투여 방식에 따라 넓은 범위 내에서 변할 수 있고, 당연히 각 특정 경우에서 개별적인 요구조건에 조정될 것이다. 성인의 경우 약 1 내지 1000mg, 특히 약 1 내지 100mg의 하루 투여량이 고려된다. 질병의 심각성 및 정확한 약동학적 프로파일에 따라 본 화합물은 하나의 매일 투여 단위 또는 수개의 매일 투여 단위, 예컨대 1 내지 3의 투여 단위로써 투여될 수 있다.

약학적 제제는 편리하게는 약 1 내지 500 mg, 바람직하게는 1 내지 100 mg의 화학식 I의 화합물을 함유한다.

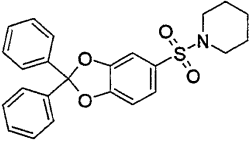
다음의 실시예는 본 발명을 보다 상세하게 설명하는 역할을 한다. 그러나, 이들은 어떠한 식으로도 본 발명의 범위를 한정하도록 의도되지 않는다.

실시예

MS = 질량 분광측광법, ISP = 이온 스프레이(양성 이온), m.p. = 융점, aq.= 수성, DMSO = 다이메틸설폭사이드, NMR = 핵 자기 공명 분광법, EDCI = N-(3-다이메틸아미노프로필)-N'-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드, HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피.

실시예 1

1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-피페리딘의 제조



2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐 클로라이드(3.36 g, 9 mmol)를 메틸렌 클로라이드(135 ml) 중에 용해시켰다. 피페리딘(1.33ml, 13.5 mmol) 및 에틸다이아이스프로필 아민(2.3ml, 13.5 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응을 실온에서 밤새 교반하고, 1N HCl 수용액으로 2회, 1N NaOH 수용액으로 2회, 염수로 1회 세척하였다. 유기층을 황산 나트륨 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다(4/1 헥세인/에틸 아세테이트 용리제). 생성물을 다이에틸 에테르 중에 현탁시키고, 여과시켜, 백색 결정성 고체를 수득하였다(1.98 g, 52%). m.p.:163-164°C.

2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐 클로라이드의 제조:

설포닐 클로라이드 유도체를 문헌의 절차에 따라 제조하였다(WO9218490, EP544166).

방법 A

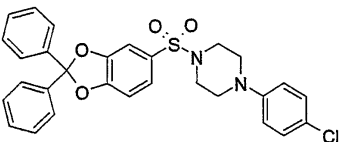
방법 A는 상업적으로 구입가능한 아민에서 출발하는 2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포나마이드의 제조를 위한 일반적 방법이다.

2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐 클로라이드(93 mg, 0.25 mmol)를 피리딘(1 ml) 중에 용해시켰다. 적절한 아민(0.25 mmol)을 첨가하고, 반응을 60°C의 온도로 밤새 가열하였다. 물을 첨가하고, 고체와 오일을 각각 분리하였다. 수성 상을 따라 내고, 잔류물을 아세트나이트릴과 함께 교반하였다. 고체가 침전되고, 이를 여과해 내고, 소량의 아세트나이트릴로 세척하고, 고 진공 하에 건조한 후 생성물을 수득하였다.

다음 실시예들을 일반적 방법 A를 이용하여 제조하였다:

실시예 2

1-(4-클로로-페닐)-4-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-피페라진의 제조

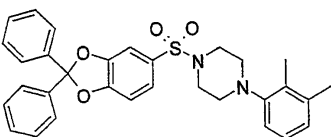


4-(4-클로로페닐)피페라진(49.2 mg, 0.25 mmol)을 아민으로서 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(27 mg, 20%).

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).

실시예 3

1-(2,3-다이메틸-페닐)-4-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-피페라진의 제조

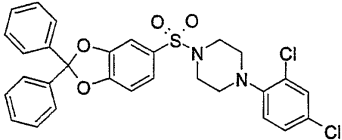


4-(2,3-다이메틸페닐)피페라진 하이드로클로라이드(56.7 mg, 0.25 mmol)를 아민으로서 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(8 mg, 6%).

MS (ISP): 527.2 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 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, 2H), 3.00-3.12 (m, 4H), 2.82-2.88 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

실시예 4

1-(2,4-다이클로로-페닐)-4-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐)-피페라진의 제조

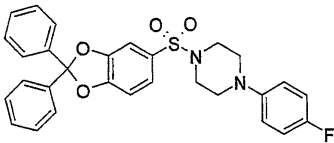


4-(2,4-다이클로로페닐)피페라진 하이드로클로라이드(66.9 mg, 0.25 mmol)를 아민으로서 사용하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(32 mg, 23%).

MS (ISP): 567.1 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 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).

실시예 5

1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐)-4-(4-플루오로-페닐)-피페라진의 제조

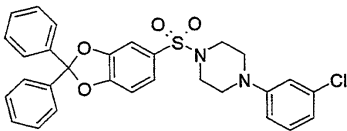


4-(4-플루오로페닐)피페라진(45.1 mg, 0.25 mmol)을 아민으로서 사용하여, 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 수득하였다(66.4 mg 51%).

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).

실시예 6

1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐)-4-(3-클로로-페닐)-피페라진의 제조

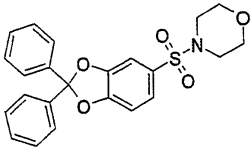


4-(3-클로로페닐)피페라진(49.2 mg, 0.25 mmol)을 아민으로서 사용하여, 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 수득하였다(91.4 mg, 68%).

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).

실시예 7

4-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-모폴린의 제조

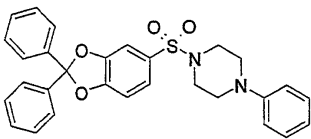


모폴린(21.8 mg, 0.25 mmol)을 아민으로서 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(51.1 mg, 48%).

MS (ISP): 424.4 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 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).

실시예 8

1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-4-페닐-피페라진의 제조

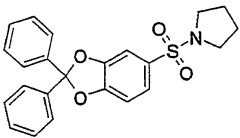


4-페닐피페라진(40.6 mg, 0.25 mmol)을 아민으로서 사용하여, 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 수득하였다(78.7 mg, 63%).

MS (ISP): 499.3 (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), 7.35 (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).

실시예 9

1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-피롤리딘의 제조

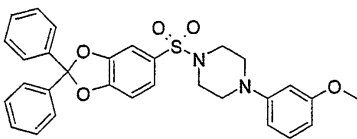


피롤리딘(17.8 mg, 0.25 mmol)을 아민으로서 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(67.8 mg, 67%).

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).

실시예 10

1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-4-(3-메톡시-페닐)-피페라진의 제조

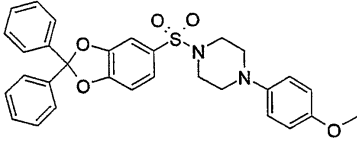


4-(3-메톡시페닐)피페라진 다이하이드로클로라이드(66.3 mg, 0.25 mmol)를 아민으로서 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(75.9 mg, 58%).

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).

실시예 11

1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-4-(4-메톡시-페닐)-피페라진의 제조

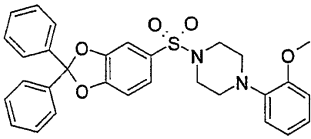


4-(4-메톡시페닐)피페라진 다이하이드로클로라이드(66.3 mg, 0.25 mmol)를 아민으로서 사용하여, 표제 화합물을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다(78.9 mg, 60%).

MS (ISP): 529.2 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 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).

실시예 12

1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-4-(2-메톡시-페닐)-피페라진의 제조

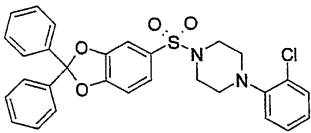


4-(2-메톡시페닐)피페라진(48.1 mg, 0.25 mmol)을 아민으로서 사용하여, 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 수득하였다(66.3 mg, 50%).

MS (ISP): 529.2 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 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).

실시예 13

1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-4-(2-클로로-페닐)-피페라진의 제조

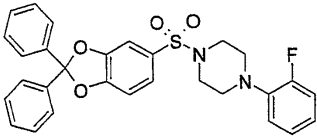


4-(2-클로로페닐)피페라진 하이드로클로라이드(58.3 mg, 0.25 mmol)를 아민으로서 사용하여, 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 수득하였다(80.4 mg, 60%).

MS (ISP): 533.2 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 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).

실시예 14

1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-4-(2-플루오로-페닐)-피페라진의 제조

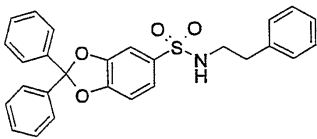


4-(2-(2-플루오로페닐)피페라진(45.1 mg, 0.25 mmol)을 아민으로서 사용하여, 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 수득하였다(92.8 mg 72%).

MS (ISP): 517.2 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 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).

실시예 15

2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰산 펜에틸-아마이드의 제조

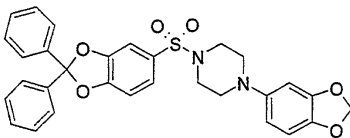


페닐에틸아민(30.3 mg, 0.25 mmol)을 아민으로서 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(46.0 mg, 40%).

MS (ISP): 458.4 (M+H⁺, 100), 475.3 (M+NH₄⁺, 45). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 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).

실시예 16

1-벤조[1,3]다이옥솔-5-일-4-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐)-피페라진의 제조

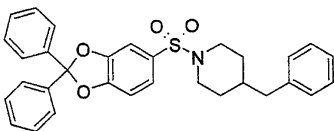


4-(3,4-다이옥시메틸렌페닐)피페라진 하이드로클로라이드(64.7 mg, 0.25 mmol)를 아민으로서 사용하여, 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(46.6 mg, 42%).

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).

실시예 17

4-벤질-1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐)-피페리딘의 제조



4-벤질피페리딘(43.8 mg, 0.25 mmol)을 아민으로서 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(37.6 mg, 29%)

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).

방법 B

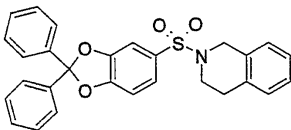
방법 B는 상업적으로 구입가능한 아민으로부터 출발하는 2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포나마이드의 제조를 위한 일반적 방법이다:

2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐 클로라이드(93 mg, 0.25 mmol)를 피리딘(1 ml) 중에 용해시켰다. 적절한 아민(0.25 mmol)을 첨가하고, 반응을 60°C로 밤새 가열하였다. 물을 첨가하고, 고체와 액체를 각각 분리하였다. 수성 상을 따라내고, 잔류물을 아세트나이트릴과 함께 교반하였다. 용액을 수득하고, 이를 조제용 역상 크로마토그래피(0.1%의 폼산을 용리제로서 함유하는 아세트나이트릴/물의 구배) 처리하고, 용리제를 증발시키고, 건조시킨 후, 생성물을 수득하였다.

다음 실시예들은 일반적 방법 B를 이용하여 제조되었다:

실시예 18

2-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-아이소퀴놀린의 제조

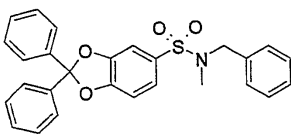


1,2,3,4-테트라하이드로-아이소퀴놀린(33.3 mg, 0.25 mmol)을 아민으로서 사용하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(35 mg, 30%).

MS (ISP): 470.3 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.40-7.54 (m, 12H), 7.24 (d, 1H), 7.05-7.13 (m, 4 H), 4.19 (s, 2H), 3.30 (t, 2H), 2.82 (m, 2H).

실시예 19

2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포산 벤질-메틸-아마이드의 제조

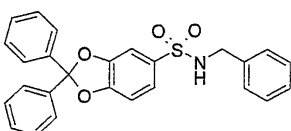


N-메틸벤질아민(30.3 mg, 0.25 mmol)을 아민으로서 사용하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(48.3 mg, 42%).

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).

실시예 20

2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포산 벤질아마이드의 제조

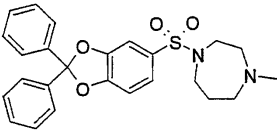


벤질아민(26.8 mg, 0.25 mmol)을 아민으로서 사용하여, 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 수득하였다(25.1 mg, 22%).

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).

실시예 21

1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-4-메틸-[1,4]다이아제판의 제조

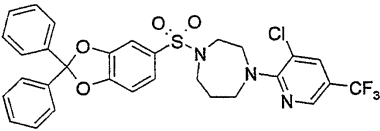


N-메틸호모피페라진(28.5 mg, 0.25 mmol)을 아민으로서 사용하여, 표제 화합물을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다(23.6 mg, 21%).

MS (ISP): 451.4 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 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, DMSO 피크 하), 2.20 (s, 3H), 1.68-1.74 (m, 2H).

실시예 22

1-(3-클로로-5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-4-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-[1,4]다이아제판의 제조

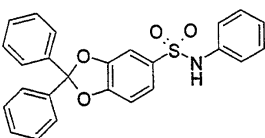


1-(3-클로로-5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-호모피페라진(69.8 mg, 0.25 mmol)을 아민으로서 사용하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(76.9 mg, 52%).

MS (ISP): 616.1 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 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).

실시예 23

2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐 페닐아마이드의 제조

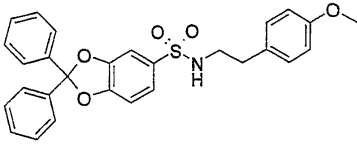


아닐린(23.3 mg, 0.25 mmol)을 아민으로서 사용하여, 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 수득하였다(18.2 mg, 17%).

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).

실시예 24

2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰산 [2-(4-메톡시-페닐)-에틸]-아마이드의 제조

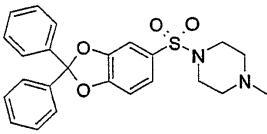


2-(4-메톡시페닐) 에틸아민(37.8 mg, 0.25 mmol)을 아민으로서 사용하여, 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 수득하였다(67.1 mg, 55%).

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).

실시예 25

1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐)-4-메틸-피페라진의 제조

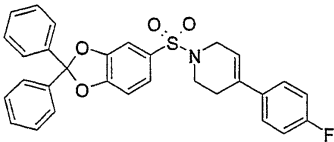


N-메틸피페라진(25.0mg, 0.25 mmol)을 아민으로서 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(11 mg, 10%).

MS (ISP): 437.4 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 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).

실시예 26

1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐)-4-(4-플루오로-페닐)-1,2,3,6-테트라하이드로-피리딘의 제조

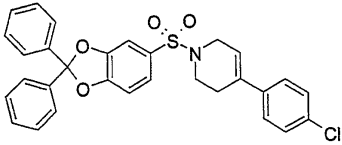


4-(4-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로피리딘 하이드로클로라이드(2.56 g, 12 mmol)를 메틸렌 클로라이드(150 ml) 중에 현탁시켰다. 에틸다이아이스프로필아민(4.2 ml, 25 mmol)을 첨가하고, 용액을 실온에서 10분간 교반하였다. 2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐 클로라이드(3.72 g, 10 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(100 g, 다이클로로메테인 용리제)에 의해 정제하였다. 생성물을 n-헥세인과 함께 교반하고, 여과시키고, 건조시켜, 백색 결정으로서 설폰아마이드(3.86 g, 75%)를 수득하였다.

MS (ISP): 514.3 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 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, DMSO 피크 하).

실시예 27

4-(4-클로로-페닐)-1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐)-1,2,3,6-테트라하이드로-피리딘의 제조

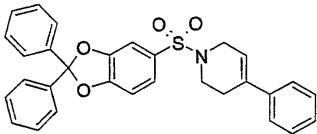


4-(4-클로로페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로피리딘 하이드로클로라이드(19.37 mg, 0.10 mmol)를 메틸렌 클로라이드(2 ml) 중에 현탁시켰다. 에틸다이아이소프로필아민(0.035ml, 0.20 mmol)을 첨가하고, 용액을 10분간 실온에서 진탕하였다. 2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐 클로라이드(37.28 mg, 0.10 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 12시간 동안 진탕하였다. 수성 HCl(0.1 N, 1.0ml)을 첨가하고, 혼합물을 30분간 진탕하고, 수성층을 제거하고, 유기 상을 농축시키고, 조제용 역상 HPLC(YMC, ODS-AQ 패킹; 20%→95% CH₃CN/H₂O)에 의해 정제하여 설폰아마이드(2.6 mg, 5%)를 수득하였다.

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, DMSO 피크 하).

실시예 28

1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-4-페닐-1,2,3,6-테트라하이드로-피리딘의 제조

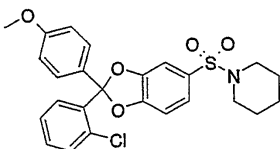


4-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로피리딘 하이드로클로라이드(15.92 mg, 0.10 mmol)를 메틸렌 클로라이드(2 ml) 중에 현탁시켰다. 에틸다이아이소프로필아민(0.035 ml, 0.20 mmol)을 첨가하고, 용액을 10분간 실온에서 진탕하였다. 2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐 클로라이드(37.28 mg, 0.10 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 12시간 동안 진탕하였다. 수성 HCl(0.1 N, 1.0ml)을 첨가하고, 혼합물을 30분간 진탕시키고, 수성층을 제거하고, 유기 상을 농축시키고, 조제용 역상 HPLC(YMC, ODS-AQ 패킹; 20%→95% CH₃CN/H₂O)에 의해 정제하여 설폰아마이드(23.6 mg, 48%)를 수득하였다.

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, DMSO 피크 하).

실시예 29

라세믹 1-[2-(2-클로로-페닐)-2-(4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-피페리딘의 제조



방법 C

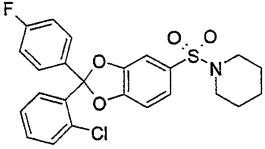
4-(피페리딘-1-설포닐)-벤젠-1,2-다이올(60 mg, 0.2 mmol) 및 (4-메톡시페닐)-(2-클로로페닐)-다이클로로메테인(51 mg, 0.2 mmol)을 톨루엔(2 ml) 중에서 밤새 환류시켰다. 반응을 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 증발시켰다. 잔기를 메틸렌 클로라이드 중에 용해시키고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(메틸렌 클로라이드 용리제)에 의해 정제하여, 생성물을 무색 고체로서 수득하였다(42 mg, 39%).

MS (ISP): 486.3 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, CDCl₃) 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).

다음의 실시예들은 방법 C에 따라 제조되었다:

실시예 30

라세믹 1-[2-(2-클로로-페닐)-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-피페리딘의 제조

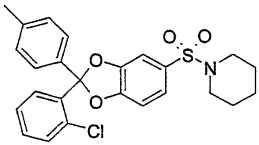


4-플루오로페닐-2-클로로페닐-다이클로로메테인(57 mg, 0.2 mmol)을 출발 물질로서 사용하여, 표제 화합물을 무색 포음으로서 수득하였다(68 mg, 71%). 컬럼 크로마토그래피를 실리카 겔 상에서 수행하였다(25 g, 메틸렌 클로라이드 용리제).

MS (ISP): 474.2 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, CDCl₃) 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).

실시예 31

라세믹 1-[2-(2-클로로-페닐)-2-p-톨릴-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-피페리딘의 제조

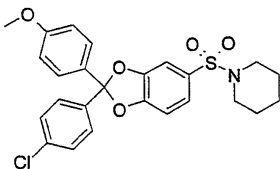


4-메틸페닐-2-클로로페닐-다이클로로메테인(57 mg, 0.2 mmol)을 출발 물질로서 사용하여, 표제 화합물을 밝은 황색 포음으로서 수득하였다(46 mg, 44%). 컬럼 크로마토그래피를 실리카 겔 상에서 수행하였다(25g, 메틸렌 클로라이드 용리제).

MS (ISP): 470.2 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, CDCl₃) 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).

실시예 32

라세믹 1-[2-(4-클로로-페닐)-2-(4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-피페리딘의 제조

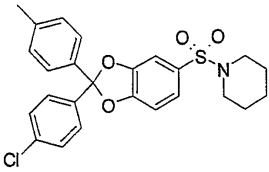


4-메톡시페닐-4-클로로페닐-다이클로로메테인(60 mg, 0.2 mmol)을 출발 물질로서 사용하여, 표제 화합물을 밝은 적색 고체로서 수득하였다(35 mg, 36%). 컬럼 크로마토그래피를 실리카 겔 상에서 수행하였다(25 g, 메틸렌 클로라이드 용리제).

MS (EI): 485.2 (M⁺, 65), 374.2 ([M-PhCl]⁺, 100). NMR (300 MHz, CDCl₃) 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).

실시예 33

라세믹 1-[2-(4-클로로-페닐)-2-p-톨릴-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-피페리딘의 제조

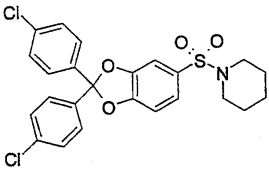


4-메틸페닐-4-클로로페닐-다이클로로메테인(85 mg, 0.3 mmol)을 출발 물질로서 사용하여, 표제 화합물을 무색 포움으로서 수득하였다(138 mg, 97%). 컬럼 크로마토그래피를 실리카 겔 상에서 수행하였다(25 g, 4/1 헥세인/에틸 아세테이트 용리제).

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).

실시예 34

1-[2,2-비스-(4-클로로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-피페리딘의 제조

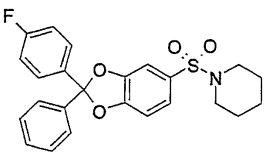


비스-(4-클로로페닐)-다이클로로메테인(61 mg, 0.2 mmol)을 출발 물질로서 사용하여, 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다(77 mg, 78%). 컬럼 크로마토그래피를 실리카 겔 상에서 수행하였다(25 g, 메틸렌 클로라이드 용리제).

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).

실시예 35

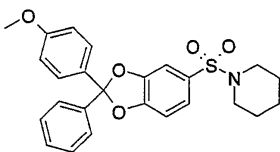
라세믹 1-[2-(4-플루오로-페닐)-2-페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-피페리딘의 제조



4-플루오로페닐-페닐-다이클로로메테인(51 mg, 0.2 mmol)을 출발 물질로서 사용하여, 조질 생성물을 다이에틸 에테르 중에서 교반하고, 여과하고, 건조시킨 후에 표제 화합물을 백색 결정성 고체로서 수득하였다(66 mg, 75%). m.p.:125-126°C.

실시예 36

라세믹 1-[2-(4-메톡시-페닐)-2-페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-피페리딘의 제조

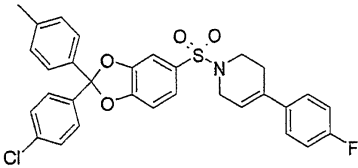


4-메톡시페닐-페닐-다이클로로메테인(53 mg, 0.2 mmol)을 출발 물질로서 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(56 mg, 62%). 컬럼 크로마토그래피를 실리카 겔 상에서 수행하였다(25 g, 4/1 헥세인/에틸 아세테이트).

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).

실시예 37

라세믹 1-[2-(4-클로로-페닐)-2-p-톨릴-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-4-(4-플루오로-페닐)-1,2,3,6-테트라하이드로-피리딘의 제조



4-클로로페닐-4-메틸페닐-다이클로로메테인(57 mg, 0.2 mmol) 및 4-[4-(4-플루오로-페닐)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-설폰닐]-벤젠-1,2-다이올(69 mg, 0.2 mmol)을 출발 물질로서 사용하여, 잔류물을 헥세인/에틸 아세테이트 (4/1) 중에 넣고, 10분간 교반하고, 고체를 여과시키고, 건조시킨 후에 표제 화합물을 회백색 결정성 고체로서 수득하였다 (90 mg, 80%).

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).

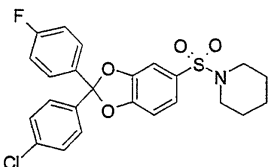
4-[4-(4-플루오로-페닐)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-설폰닐]-벤젠-1,2-다이올의 제조

1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐)-4-(4-플루오로-페닐)-1,2,3,6-테트라하이드로-피리딘(3.2 g, 6.2 mmol)을 메틸렌 클로라이드(100 ml) 중에 용해시켰다. 트라이플루오로아세트산(50ml)을 적가하고, 반응을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다(100 g, 용리제로서 메틸렌 클로라이드 후 에틸 아세테이트). 생성물을 에테르/헥세인에서 결정화하여 백색 고체를 수득하였다(2.1 g, 96%).

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, DMSO 피크 하).

실시예 38

라세믹 1-[2-(4-클로로-페닐)-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-피페리딘의 제조

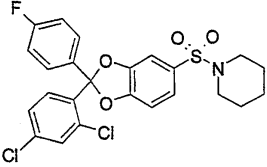


4-클로로페닐-4-플루오로페닐-다이클로로메테인(57 mg, 0.2 mmol)을 출발 물질로서 사용하여, 표제 화합물을 무색 포움으로서 수득하였다(77 mg, 81%). 컬럼 크로마토그래피를 실리카 겔 상에서 수행하였다(25 g, 4/1헥세인/에틸 아세테이트 용리제).

MS (EI): 473.2 (M⁺, 30), 215.2 (40), 84.3 (100). NMR (300 MHz, CDCl₃) 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).

실시예 39

라세믹 1-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-피페리딘의 제조

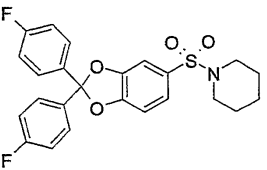


2,4-다이클로로페닐-4-플루오로페닐-다이클로로메테인(65 mg, 0.2 mmol)을 출발 물질로서 사용하여, 표제 화합물을 무색 포움으로서 수득하였다(81 mg, 80%). 컬럼 크로마토그래피를 실리카 겔 상에서 수행하였다(25 g, 4/1 헥세인/에틸 아세테이트 용리제).

MS (ISP): 508.2 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, CDCl₃) 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).

실시예 40

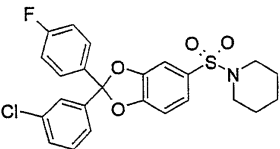
1-[2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-피페리딘의 제조



비스-(4-플루오로페닐)-다이클로로메테인(55 mg, 0.2 mmol)을 출발 물질로서 사용하여, 표제 화합물을 무색 포움으로서 수득하였다(75 mg, 82%). 컬럼 크로마토그래피를 실리카 겔 상에서 수행하였다(25 g, 4/1 헥세인/에틸 아세테이트 용리제). m.p.:148-149°C.

실시예 41

라세믹 1-[2-(3-클로로-페닐)-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-피페리딘의 제조

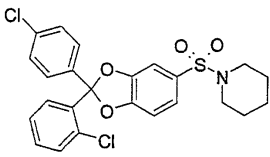


3-클로로페닐-4-플루오르페닐-다이클로로메테인(58 mg, 0.2 mmol)을 출발 물질로서 사용하여, 표제 화합물을 무색 점성 오일로서 수득하였다(82 mg, 86%). 컬럼 크로마토그래피를 실리카 겔 상에서 수행하였다(25 g, 4/1 헥세인/에틸 아세테이트 용리제).

MS (ISP): 474.2 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, CDCl₃) 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).

실시예 42

라세믹 1-[2-(4-클로로-페닐)-2-(2-클로로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰일]-피페리딘의 제조



2-클로로로페닐-4-클로로로페닐-다이클로로메테인(61 mg, 0.2 mmol)을 출발 물질로서 사용하여, 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다(40 mg, 41%). 컬럼 크로마토그래피를 실리카 겔 상에서 수행하였다(25 g, 다이클로로메테인 용리제).

MS (EI): 489.1 (M⁺, 30), 378.1 (35), 231.1 (60), 84.2 (100). NMR (300 MHz, CDCl₃) 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).

방법 D

상기 실시예들의 제조에 필요한 비스아릴-다이클로로메테인 유도체를 문헌[R K. Ramchandani, R D. Wakharkar, A. Sudalai, Tetrahedron Lett. 37 (23) (1996) 4063-4064]의 절차에 따른 다음의 방법 D에 따라 제조하였다.

(4-메톡시페닐)-(2-클로로로페닐)-다이클로로메테인의 제조:

알루미늄 트리클로라이드(400 mg, 3 mmol)를 1,2-다이클로로에테인(1.4 ml) 중에 현탁시켰다. 0℃에서 아르곤 하에 2-클로로벤조트라이플루오라이드(180 mg, 1 mmol)를 첨가하였다. 진한 적색 용액을 수득하고, 이에 아니솔(108 mg, 1 mmol)을 첨가하였다. 반응을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이를 얼음에 붓고, 5분간 교반하고, 메틸렌 클로라이드로써 2회 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 황산 나트륨 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 증발시켜, 다음 단계에서 정제 없이 사용되는 생성물을 검붉은 점성 오일로서 수득하였다(416 mg 138%).

이 방법에 의해 제조된 공지의 비스아릴-다이클로로메테인:

4-메틸페닐-4-클로로로페닐-다이클로로메테인

비스-(4-클로로로페닐)-다이클로로메테인

2-클로로로페닐-4-클로로로페닐-다이클로로메테인

(4-메톡시페닐)(2-클로로로페닐)-다이클로로메테인

다음의 비스아릴-다이클로로메테인 유도체는 문헌에 미공지되어 있고, 이는 방법 D에 따라 상업적으로 구입가능한 출발 물질로부터 제조된다. 이들 중 일부가 컬럼 크로마토그래피상에서 불안정하기 때문에, 화합물들은 정제되지 않았지만, 그 대신 다음 단계에서 조질 생성물로서 정제 없이 사용되었다:

4-플루오로로페닐-2-클로로로페닐-다이클로로메테인의 제조:

2-클로로벤조트라이플루오라이드(180 mg, 1 mmol), AlCl₃(400 mg, 3 mmol) 및 플루오로벤젠(96 mg, 1 mmol)로부터, 밝은 황색 오일을 수득하였다(380 mg, 131% 조질).

4-메틸페닐-2-클로로로페닐-다이클로로메테인의 제조:

2-클로로벤조트라이플루오라이드(180 mg, 1 mmol), AlCl₃(400 mg, 3 mmol) 및 톨루엔(92 mg, 1 mmol)으로부터, 밝은 황색 오일을 수득하였다(345 mg, 120% 조질).

4-메톡시페닐-4-클로로로페닐-다이클로로메테인의 제조:

4-클로로벤조트라이플루오라이드(180 mg, 1 mmol), AlCl_3 (400 mg, 3 mmol) 및 아니솔(108 mg, 1 mmol)로부터, 벤조페논(약 30%)을 함유하는 적색 고체를 수득하였다(345 mg, 120% 조질).

4-클로로페닐-4-플루오로페닐-다이클로로메테인의 제조:

4-클로로벤조트라이플루오라이드(180 mg, 1 mmol), AlCl_3 (400 mg, 3 mmol) 및 플루오로벤젠(96 mg, 1 mmol)으로부터, 밝은 황색 오일을 수득하였다(382 mg, 131% 조질).

2,4-다이클로로페닐-4-플루오로페닐-다이클로로메테인의 제조:

2,4-다이클로로벤조트라이플루오라이드(215 mg, 1 mmol), AlCl_3 (400 mg, 3 mmol) 및 플루오로벤젠(96 mg, 1 mmol)으로부터, 밝은 황색 오일을 수득하였다(382 mg, 118% 조질).

3-클로로페닐-4-플루오로페닐-다이클로로메테인의 제조:

3-클로로벤조트라이플루오라이드(180 mg, 1 mmol), AlCl_3 (400 mg, 3 mmol) 및 플루오로벤젠(96 mg, 1 mmol)으로부터, 밝은 황색 오일을 수득하였다(384 mg, 132% 조질).

4-플루오로페닐-페닐-다이클로로메테인의 제조:

벤조트라이플루오라이드(146 mg, 1 mmol), AlCl_3 (400 mg, 3 mmol) 및 플루오로벤젠(96 mg, 1 mmol)으로부터, 밝은 황색 오일을 수득하였다(335 mg, 131% 조질).

다음의 비스아릴-다이클로로메테인은 문헌에 공지되어 있지만, 이들의 합성은 기술되어 있지 않다. 이들 화합물은 방법 D를 이용하여 제조되었다:

비스-(4-플루오로페닐)-다이클로로메테인(EP96008)의 제조.

4-플루오로벤조트라이플루오라이드(164 mg, 1 mmol), AlCl_3 (400 mg, 3 mmol) 및 플루오로벤젠(96 mg, 1 mmol)으로부터, 밝은 황색 오일을 제조하였다(377 mg, 138% 조질).

4-메톡시페닐-페닐-다이클로로메테인(문헌[R. Laatikainen, V. Kral, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 (8) (1985) 1091-1100; US 3824310])의 제조:

벤조트라이플루오라이드(146 mg, 1 mmol), AlCl_3 (400 mg, 3 mmol) 및 아니솔(108 mg, 1 mmol)로부터, 검붉은 점성 오일을 수득하였다(352 mg, 132% 조질).

4-(피페리딘-1-설포닐)-벤젠-1,2-다이올의 제조:

1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-피페리딘(1.92 g, 4.5 mmol)을 메틸렌 클로라이드(69 ml) 중에 용해시켰다. 실온에서 트라이플루오로아세트산(20.7 ml) 및 물(8 방울)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 n-헵테인으로 3회 처리하고, 트라이플루오로아세트산을 제거하기 위해 다시 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(100 g, 메틸렌 클로라이드 후 1/19 메탄올/메틸렌 클로라이드 용리제)에 의해 정제하였다. 생성물을 다이에틸 에테르/n-헵테인에서 침전시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 n-헵테인과 함께 교반시켰다. 고체를 여과시키고, 건조시켜, 생성물을 백색 결정성 고체로서 수득하였다(1.13 g, 97%).

MS (ISN): 256.0 (M-H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-D₆) 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).

방법 E

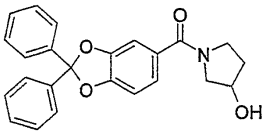
2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 벤조트리아졸-1-일 에스터(87 mg, 0.2 mmol), 적절한 아민(22 mg, 0.25 mmol) 및 에틸다이아이소프로필아민(32 mg, 0.25 mmol)을 아세트나이트릴(2 ml) 중에 용해시키고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 물(20 ml)을 첨가하고, 반응을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과해 내고, 물로 세척하고, 고 진공 하에 건조시켜, 생성물을 결정성 백색 고체로서 수득하였다.

활성화된 에스터인 2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산벤조트리아졸-1-일 에스터의 제조는 문헌 [EP544166]에 기술되어 있다.

다음 실시예들은 다음 방법 E에 따라 제조되었다:

실시예 43

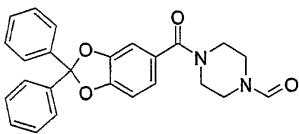
라세믹 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(3-하이드록시-피롤리딘-1-일)-메탄온의 제조



2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산벤조트리아졸-1-일 에스터(87 mg, 0.2 mmol) 및 3-피롤리딘올(22 mg, 0.25 mmol)로부터, 표제 화합물을 백색 결정성 고체로서 수득하였다(73 mg, 94%). m.p.:106-107°C.

실시예 44

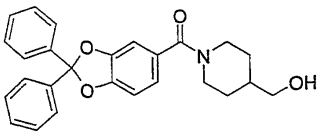
4-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카보닐)-피페라진-1-카바알데하이드의 제조



2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산벤조트리아졸-1-일 에스터(87 mg, 0.2 mmol) 및 포밀-피페라진(32 mg, 90% 순도, 0.25 mmol)으로부터, 표제 화합물을 백색 결정성 고체로서 수득하였다(73 mg, 88%). m.p.176-177°C.

실시예 45

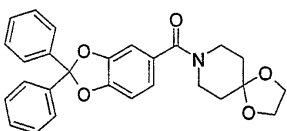
(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(4-하이드록시메틸-피페리딘-1-일)-메탄온의 제조



2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 벤조트리아졸-1-일 에스터(87 mg, 0.2 mmol) 및 4-(하이드록시메틸)-피페리딘(29 mg, 0.25 mmol)으로부터, 표제 화합물을 백색 결정성 고체로서 수득하였다(76 mg, 91%). m.p.197-198°C.

실시예 46

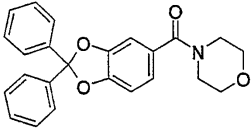
(1,4-다이옥사-8-아자-스피로[4.5]데크-8-일)-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-메탄온의 제조



2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 벤조트리아졸-1-일 에스터(87 mg, 0.2 mmol) 및 1,4-다이옥사-8-아자스피로(4,5)데칸(36 mg, 0.25 mmol)으로부터, 표제 화합물을 백색 결정성 고체로서 수득하였다(74 mg, 83%).
m.p.150-151°C.

실시예 47

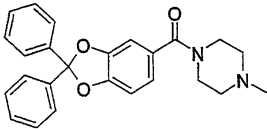
(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린-4-일-메탄온의 제조



2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산벤조트리아졸-1-일 에스터(87 mg, 0.2 mmol) 및 모폴린(22 mg, 0.25 mmol)으로부터, 표제 화합물을 백색 결정성 고체로서 수득하였다(64 mg, 82%). m.p.149-150°C.

실시예 48

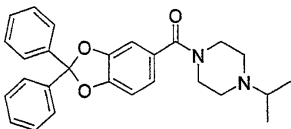
(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(4-메틸-피페라진-1-일)-메탄온의 제조



2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산벤조트리아졸-1-일 에스터(87 mg, 0.2 mmol) 및 1-메틸피페라진(25 mg, 0.25 mmol)으로부터, 표제 화합물을 백색 결정성 고체로서 수득하였다(72mg, 90%). m.p.115-116°C.

실시예 49

(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)-메탄온의 제조

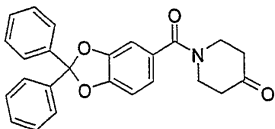


2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산벤조트리아졸-1-일 에스터(87 mg, 0.2 mmol) 및 1-(2-프로필)-피페라진(32 mg, 0.25 mmol)으로부터, 표제 화합물을 무색 포움으로서 수득하였다(84 mg, 98%). 작업: 물(20 ml)의 첨가 후, 반응을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 메틸렌 클로라이드를 첨가하고, 혼합물을 10분간 교반하였다. 유기층을 분리시키고, 물로 세척하고, 황산 나트륨 위에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 고 진공 하에 건조시켜 생성물을 수득하였다.

MS (ISP): 429.6 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-D₆) 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).

실시예 50

1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카보닐)-피페리딘-4-온의 제조

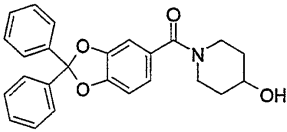


2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산벤조트리아졸-1-일 에스터(87 mg, 0.2 mmol), 4-피페리돈 모노하이드레이트 하이드로클로라이드(39 mg, 0.25 mmol) 및 에틸다이아이소프로필아민(58 mg, 0.45 mmol)으로부터, 표제 화합물을 밝은 황색 포움으로서 수득하였다(75 mg, 94%). 작업: 물(20 ml)의 첨가 후, 반응을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 메틸렌 클로라이드를 첨가하고, 혼합물을 10분간 교반하였다. 유기층을 분리시키고, 물로 세척하고, 황산 나트륨 위에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 고 진공 하에 건조시켜 생성물을 수득하였다.

MS (ISP): 400.5 (M+H⁺, 100), 417.3 (M+NH₄⁺, 40), 799.3 (2M+H⁺, 20). NMR (300 MHz, DMSO-D₆) 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).

실시예 51

(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-메탄온의 제조

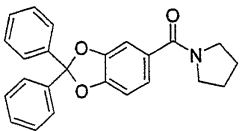


2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 벤조트리아졸-1-일 에스터(87 mg, 0.2 mmol), 4-하이드록시피페리딘 하이드로클로라이드(34 mg, 0.25 mmol) 및 에틸-다이아이소프로필아민(58 mg, 0.45 mmol)으로부터, 표제 화합물을 무색 포움으로서 수득하였다(73 mg, 91%). 작업: 물(20 ml)의 첨가 후, 반응을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 메틸렌 클로라이드를 첨가하고, 혼합물을 10분간 교반하였다. 유기층을 분리시키고, 물로 세척하고, 황산 나트륨 위에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 고 진공 하에 건조시켜 생성물을 수득하였다.

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 DMSO 피크 하), 1.63-1.79 (m, 2H), 1.25 - 1.39 (m, 2H).

실시예 52

(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피롤리딘-1-일-메탄온의 제조

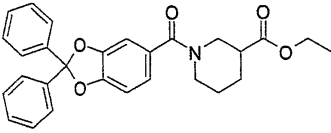


2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 벤조트리아졸-1-일 에스터(87 mg, 0.2 mmol), 피롤리딘(18 mg, 0.25 mmol) 및 에틸-다이아이소프로필아민(32 mg, 0.25 mmol)으로부터, 표제 화합물을 밝은 황색 포움으로서 수득하였다(75 mg, 91%). 작업: 물(20 ml)의 첨가 후, 반응을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 메틸렌 클로라이드를 첨가하고, 혼합물을 10분간 교반하였다. 유기층을 분리시키고, 물로 세척하고, 황산 나트륨 위에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 고 진공 하에 건조시켜 생성물을 수득하였다.

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).

실시예 53

라세믹 1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카보닐)-피페리딘-3-카복실산 에틸 에스터의 제조



방법 F

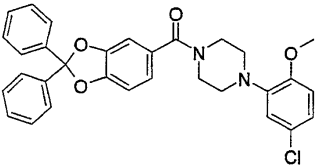
2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 벤조트리아졸-1-일 에스터(87 mg, 0.2 mmol), (rac)-에틸 니페코테이트(36 mg, 0.25 mmol) 및 에틸-다이아이소프로필아민(32 mg, 0.25 mmol)을 아세트나이트릴(1ml) 중에 용해시키고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 조제용 HPLC(아세트나이트릴/물 0.1% 폼산의 구배로서)에 의해 정제하여 생성물을 백색 고체로서 수득하였다(24.8 mg, 27%).

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, DMSO 피크 하), 1.92 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.12 (m, 3H).

다음의 실시예들은 상기 방법 F에 따라 제조되었다:

실시예 54

[4-(5-클로로-2-메톡시-페닐)-피페라진-1-일]-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-메탄온의 제조

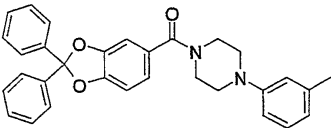


2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산벤조트리아졸-1-일 에스터(87 mg, 0.2 mmol), 1-(5-클로로-2-메톡시-페닐)피페라진 하이드로클로라이드(66 mg, 0.25 mmol) 및 에틸-다이아이소프로필아민(64 mg, 0.50 mmol)으로부터, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(42.7 mg, 41%).

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).

실시예 55

(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(4-m-톨릴-피페라진-1-일)-메탄온의 제조

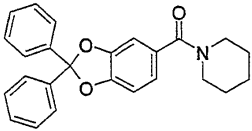


2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 벤조트리아졸-1-일 에스터(87 mg, 0.2 mmol), 1-(3-톨릴)피페라진 다이하이드로클로라이드(62 mg, 0.25 mmol) 및 에틸-다이아이소프로필아민(96 mg, 0.75 mmol)으로부터, 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 수득하였다(14.0 mg, 15%).

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).

실시예 56

(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피페리딘-1-메탄온의 제조



방법 G

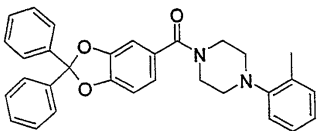
2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산벤조트리아졸-1-일 에스터(217 mg, 0.5 mmol), 피페리딘(46 mg, 0.55 mmol) 및 에틸-다이아이소프로필아민(0.1 ml, 0.6 mmol)을 메틸렌 클로라이드(10 ml) 중에 용해시켰다. 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(20 g, 에틸 아세테이트 용리제)에 의해 정제하여, 생성물을 백색 고체로서 수득하였다(135 mg, 70%).

MS (ISP): 386.4 (M+H⁺, 100), 771.3 (2M+H⁺, 25). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 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).

다음의 실시예들을 방법 G에 따라 제조하였다:

실시예 57

(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(4-*o*-톨릴-피페라진-1-일)-메탄온의 제조

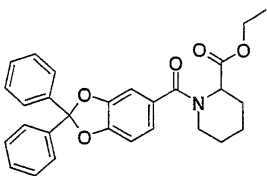


2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 벤조트리아졸-1-일 에스터(87 mg, 0.2mmol), 1-(2-톨릴)피페라진 다이하이드로클로라이드(62 mg, 0.25 mmol) 및 에틸-다이아이소프로필아민(96 mg, 0.75 mmol)으로부터, 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 수득하였다(1.1 mg, 1%).

MS (ISP): 477.3 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 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).

실시예 58

라세믹 1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카보닐)-피페리딘-2-카복실산 에틸 에스터의 제조

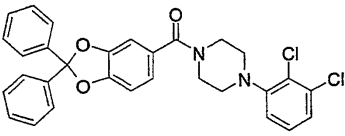


2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 벤조트리아졸-1-일 에스터(87 mg, 0.2 mmol), 라세믹 에틸 피페콜리네이트(39 mg, 0.25 mmol) 및 에틸-다이아이소프로필아민(32 mg, 0.25 mmol)으로부터, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(22.6 mg, 24%).

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).

실시예 59

[4-(2,3-다이클로로-페닐)-피페라진-1-일]-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-메탄온의 제조

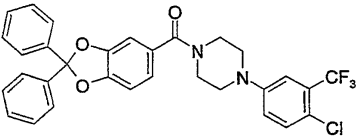


2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산벤조트리아졸-1-일 에스터(87 mg, 0.2 mmol), 1-(2,3-다이클로로페닐)피페라진 하이드로클로라이드(66.9 mg, 0.25 mmol) 및 에틸다이아이소프로필아민(64 mg, 0.50 mmol)으로부터, 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 수득하였다(58.3 mg, 55%).

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).

실시예 60

[4-(4-클로로-3-트라이플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-일]-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-메탄온의 제조

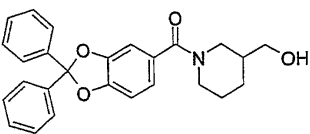


2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 벤조트리아졸-1-일 에스터(87 mg, 0.2 mmol), 1-(4-클로로-3-트라이플루오로메틸-페닐)피페라진(66.2 mg, 0.25 mmol) 및 에틸-다이아이소프로필아민(32 mg, 0.25 mmol)으로부터, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(35.8 mg, 30%).

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).

실시예 61

라세믹 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(3-하이드록시메틸-피페리딘-1-일)-메탄온의 제조

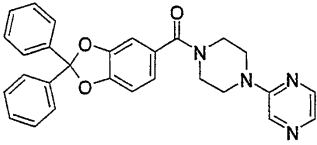


2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 벤조트리아졸-1-일 에스터(87 mg, 0.2 mmol), 라세믹 3-하이드록시메틸피페리딘(28.8 mg, 0.25 mmol) 및 에틸-다이아이소프로필아민(32 mg, 0.25 mmol)으로부터, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(6.0 mg, 7%).

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).

실시예 62

(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(2,3,5,6-테트라하이드로-[1,2']바이피라진일-4-일)-메탄온의 제조

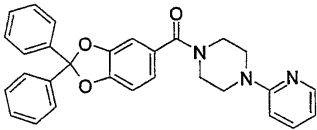


2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 벤조트리아졸-1-일 에스터(87 mg, 0.2 mmol), 1-(2-피라진일)피페라진(41.1 mg, 0.25 mmol) 및 에틸-다이아이소프로필아민(32 mg, 0.25 mmol)으로부터, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(19.0 mg, 20%).

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).

실시예 63

(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(4-피리딘-2-일-피페라진-1-일)-메탄온의 제조

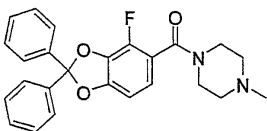


2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 벤조트리아졸-1-일 에스터(87 mg, 0.2 mmol), 1-(2-피리딘)피페라진(40.8 mg, 0.25 mmol) 및 에틸-다이아이소프로필아민(32 mg, 0.25 mmol)으로부터, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(53.2 mg, 57%).

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).

실시예 64

(4-플루오로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(4-메틸-피페라진-1-일)-메탄온의 제조



방법 H

4-플루오로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(336 mg, 1 mmol)을 다이클로로메테인(15 ml) 중에 용해시켰다. EDCI(210 mg, 1.1 mmol) 및 1-메틸-피페라진(220 mg, 2.2 mmol)을 첨가하고, 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(20 g, 다이클로로메테인 중의 5% 메탄올 용리제)에 의해 정제하여 생성물을 백색 결정으로서 수득하였다(150 mg, 37%).

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).

4-플루오로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산의 제조:

4-플루오로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔(5.8 g, 20 mmol)을 THF(40 ml) 중에 용해시켰다. 반응을 아르곤 하에서 -78°C로 냉각시켰다. TMEDA(2.9 ml, 20 mmol)를 첨가한 후, n-부틸 리튬(12.5ml, 헥세인 중 1.6 N)을 적가하였다. 반응을 -78°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이산화탄소(20 g)를 그 온도에서 첨가하였다. 반응을 0°C로 가온시키고, 물(80

ml)에 부었다. 반응을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 수성층을 1N HCl 수용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산 나트륨 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 n-헥세인 중에 현탁시키고, 10분간 교반시키고, 생성물을 여과해 내어, 산을 백색 고체로서 수득하였다(4.0 g, 60%).
m.p.:189-191°C.

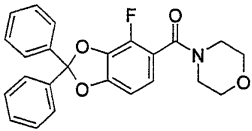
4-플루오로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔의 제조:

3-플루오로카테콜(12.81 g, 100 mmol) 및 다이클로로다이페닐메테인(23.71 g, 100 mol)을 톨루엔(250 ml) 중에 용해시키고, 환류 하에 밤새 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피(200 g, 1/1 다이클로로메테인/n-헥세인 용리제) 처리하여 케탈을 백색 결정성 고체로서 수득하였다(26.74 g, 91%). m.p.:65-67°C.

다음의 실시예들은 방법 H를 이용하여 제조되었다:

실시예 65

(4-플루오로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린-4-일-메탄온의 제조

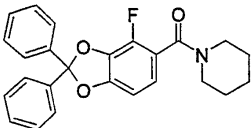


4-플루오로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(336 mg, 1 mmol), EDCI(210 mg, 1.1. mmol) 및 모폴린(190 mg, 2.2 mmol)으로부터, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(183 mg, 46%). 크로마토그래피를 실리카 겔 상에서 수행하였다(20 g, 다이클로로메테인 중의 5% 메탄올 용리제).

MS (ISP): 406.4 (M+H⁺, 100), 811.2 (2M+H⁺, 25). NMR (300 MHz, DMSO-D₆) 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).

실시예 66

(4-플루오로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피페리딘-1-일-메탄온의 제조

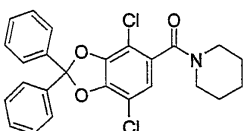


4-플루오로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(336 mg, 1 mmol), EDCI(210 mg, 1.1. mmol) 및 피페리딘(187 mg, 2.2 mmol)으로부터, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(103 mg, 26%). 크로마토그래피를 실리카 겔 상에서 수행하였다(20 g, 다이클로로메테인 중의 5% 메탄올 용리제).

MS (ISP): 404.5 (M+H⁺, 100), 807.4 (2M+H⁺, 30). NMR (300 MHz, DMSO-D₆) 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).

실시예 67

(4,7-다이클로로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피페리딘-1-일-메탄온의 제조



4,7-다이클로로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(154 mg, 0.4 mmol), EDCI(84 mg, 0.44 mmol) 및 피페리딘(75 mg, 0.88 mmol)으로부터, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(27 mg, 15%). 크로마토그래피를 실리카 겔 상에서 수행하였다(20 g, 에틸 아세테이트 용리제).

MS (ISP): 454.4 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-D₆) 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).

4,7-다이클로로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산의 제조:

2,5-다이클로로-3,4-다이하이드록시벤조산(1 g, 4.48 mmol) 및 다이클로로다이페닐메테인(2.12 g, 9.96 mmol)을 톨루엔(40ml) 중에 용해시키고, 24시간 동안 가열하여 환류시켰다.

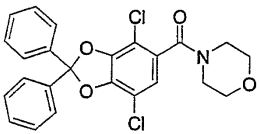
냉각 후, 용매를 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(100g, 다이클로로메테인 후 다이클로로메테인 중의 5% 메탄올 용리제)에 의해 정제하여 산을 백색 결정으로서 수득하였다(490 mg, 28%).

MS (ISN): 385.0 (M-H⁻, 100). NMR (300 MHz, DMSO-D₆) ppm: 13.47 (br s, 1H, OH), 7.59 (s, 1H), 7.54 (br m, 10 H).

2,5-다이클로로-3,4-다이하이드록시벤조산의 제조가 문헌[EP416410]에 기술되어 있다.

실시예 68

(4,7-다이클로로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린-4-일-메탄온의 제조

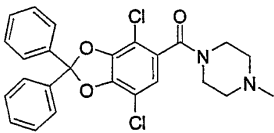


4,7-다이클로로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(154 mg, 0.4 mmol), EDCI(84 mg, 0.44 mmol) 및 모폴린(77 mg, 0.88 mmol)으로부터, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(88 mg, 49%). 크로마토그래피를 실리카 겔 상에서 수행하였다(20 g, 에틸 아세테이트 용리제).

MS (ISP): 456.4 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-D₆) ppm: 7.52 (m, 10H), 7.15 (s, 1H), 3.45-3.72 (m, 6H), 3.20 (m, 2H).

실시예 69

(4,7-다이클로로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(4-메틸-피페라진-1-일)-메탄온의 제조

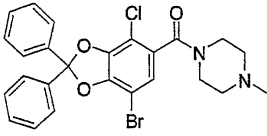


4,7-다이클로로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(115 mg, 0.3 mmol), EDCI(63 mg, 0.33 mmol) 및 N-메틸피페라진(66 mg, 0.66 mmol)으로부터, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(28 mg, 20%). 크로마토그래피를 실리카 겔 상에서 수행하였다(20 g, 다이클로로메테인 중의 5% 메탄올 용리제).

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).

실시예 70

(7-브로모-4-클로로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(4-메틸-피페라진-1-일)-메탄온의 제조



7-브로모-4-클로로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(100 mg, 0.23 mmol), EDCI(49 mg, 0.25 mmol) 및 N-메틸피페라진(50 mg, 0.50 mmol)으로부터, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(9 mg, 8%). 크로마토그래피를 실리카 겔 상에서 수행하였다(20 g, 다이클로로메테인 중의 5% 메탄올 용리제).

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).

7-브로모-4-클로로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산의 제조:

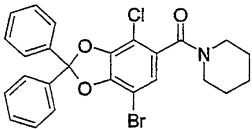
7-브로모-4-클로로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 메틸 에스터(520 mg, 1.16 mmol)를 THF(6 ml) 중에 용해시켰다. 물(6ml) 중 리튬하이드록사이드 하이드레이트(190 mg, 4.64 mmol)를 첨가하였다. 메탄올(2 ml)의 첨가 후, 반응을 5시간 동안 가열하여 환류시켰다. 냉각 후, 유기 용매를 증발시키고, 반응을 물로 희석하고, 1N HCl 수용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 황산 나트륨 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 n-헥세인과 함께 교반하였다. 생성물은 백색 고체로서(350 mg, 70%) 침전되고, 이를 여과시키고, 건조시켰다.

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).

7-브로모-4-클로로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 메틸 에스터의 제조는 문헌[EP 0544 166]에 기술되어 있다.

실시예 71

(7-브로모-4-클로로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피페리딘-1-일-메탄온의 제조

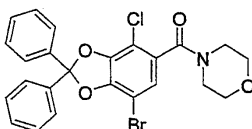


7-브로모-4-클로로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(100 mg, 0.23 mmol), EDCI(49 mg, 0.25 mmol) 및 피페리딘(50 mg, 0.50 mmol)으로부터, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(7 mg, 7%). 크로마토그래피를 실리카 겔 상에서 수행하였다(20 g, 에틸 아세테이트 용리제).

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).

실시예 72

(7-브로모-4-클로로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린-4-일-메탄온의 제조

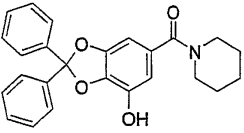


7-브로모-4-클로로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(1100mg, 0.23 mmol), EDCI(49 mg, 0.25 mmol) 및 모폴린(44 mg, 0.50 mmol)으로부터, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(47 mg, 39%). 크로마토그래피를 실리카 겔 상에서 수행하였다(20 g, 에틸 아세테이트 용리제).

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).

실시예 73

(7-하이드록시-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피페리딘-1-일-메탄온의 제조



피페리딘(0.3 ml, 2 mmol) 및 에틸 다이아이소프로필아민(0.5 ml, 3 mmol)을 메틸렌 클로라이드(10 ml) 중에 용해시켰다. 메틸렌 클로라이드(3 ml) 중에 용해된 7-하이드록시-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카보닐 클로라이드(353 mg, 1 mmol)를 실온에서 적가하였다. 반응을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물로 분배시켰다. 유기층을 1N HCl 수용액, 염수로 추출하고, 황산 나트륨 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(20 g, 다이클로로메테인 중의 5% 메탄올 용리제)에 의해 정제시켜 페놀을 백색 고체로서 수득하였다(180 mg, 45%).

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).

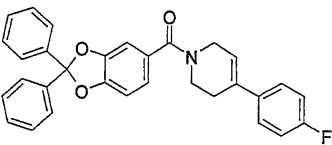
7-하이드록시-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산의 제조는 문헌[K. S. Feldman, S. M. Ensel, J. Am. Chem. Soc. 115 (3) (1993) 1162-3.]에 기술되어 있다.

7-하이드록시-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카보닐 클로라이드의 제조:

7-하이드록시-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(334 mg, 1 mmol)을 클로로폼(5 ml)에 용해시켰다. 트라이에틸 아민 한 방울을 첨가하였다. 45 내지 50°C에서 티오닐클로라이드(0.33 ml, 4.5 mmol)를 30분 내에 첨가하였다. 그 후, 용액을 6시간 동안 70°C에서 교반하였다. 과량의 티오닐 클로라이드를 증발시켜 제거하였다. 조질 7-하이드록시-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카보닐 클로라이드는 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용되었다.

실시예 74

1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-카보닐-4-(4-플루오로-페닐)-1,2,3,6-테트라하이드로-피리딘의 제조

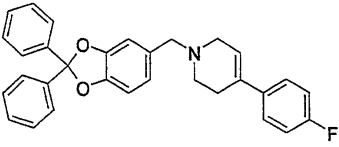


4-(4-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로피리딘 하이드로클로라이드(106 mg, 0.5 mmol)를 메틸렌 클로라이드(10 ml) 중에 현탁시켰다. 에틸다이아이소프로필 아민(150 mg, 1.2 mmol)을 첨가한 후, 2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산벤조트라이아졸-1-일 에스터(150 mg, 0.5mmol)를 첨가하였다. 반응을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(20 g, 에틸 아세테이트 용리제)에 의해 정제하였다. 아미드를 백색 결정으로서 수득하였다(177 mg, 75%).

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 DMSO 피크 하).

실시예 75

1-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일-메틸)-4-(4-플루오로-페닐)-1,2,3,6-테트라하이드로-피리딘의 제조

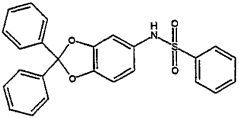


리튬알루미늄 하이드라이드(13 mg, 0.36 mmol)를 THF(10 ml) 중에서 현탁시켰다. 실온에서, THF(1.5 ml)에 용해된 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-[4-(4-플루오로-페닐)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-일]-메탄올(104 mg, 0.22 mmol)을 아르곤 하에서 적가하였다. 반응을 2시간 동안 가열하여 환류시켰다. 리튬알루미늄 하이드라이드(50 mg)를 첨가하고, 반응을 아르곤 하에 밤새 가열하여 환류시켰다. 리튬알루미늄 하이드라이드 용액(0.3 ml, THF 중의 1M 용액)을 첨가하고, 반응을 4시간 동안 가열하여 환류시켰다. 반응을 냉각시키고(빙욕), 아르곤 하에 물(0.4 ml) 및 THF(1.5 ml)의 혼합물을 천천히 첨가하였다. 반응을 10분간 교반하고, 고체 탄산 칼륨(2 g)을 첨가하였다. 반응을 여과시키고, 여과액을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 유기 용액을 황산 나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 증발시켜, 생성물을 백색의 무색 점성 오일로서 수득하였다(85 mg, 85%).

MS (ISP): 464.4 (M+H⁺, 100). NMR (300 MHz, DMSO-D₆) 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, CH₂), 3.01 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.52 (m, 2H).

실시예 78

N-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-벤젠설포나미드의 제조



2,2-다이페닐-1,3-벤조다이옥솔-5-아민을 다이클로로메테인(5 ml) 중에 용해시켰다. N-에틸다이아이소프로필 아민(0.1 ml, 0.6 mmol) 및 벤젠설포닐 클로라이드(88 mg, 0.5 mmol)를 첨가하였다. 반응을 5시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응을 냉 1N HCl 수용액, 1N NaOH 수용액 및 포화 염화 나트륨 수용액으로 세척하였다. 유기층을 황산 나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공 하에 증발시켰다. 다이클로로메테인을 용리제로서 사용하여 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 헥세인으로부터 결정화시켜, 생성물을 백색 결정으로서 수득하였다(12 mg, 6%).

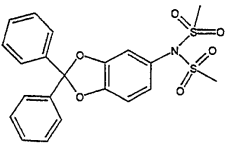
MS: 428.3 ([M-H]⁻).

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 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).

다음 실시예 79-86(실시예 82 제외)는 실시예 78의 제조에 기술된 방법을 이용하여 제조되었다:

실시예 79

N,N-비스(메틸설포닐)-2,2-다이페닐-1,3-벤조다이옥솔-5-아민의 제조



2,2-다이페닐-1,3-벤조다이옥솔-5-아민 및 메테인설포닐클로라이드로부터 표제 화합물을 실시예 78의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

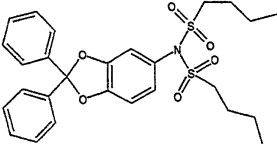
회백색 고체로서 수득하였다.

MS: $m/e = 446.4$ ($[M+H]^+$)

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).

실시예 80

N,N-비스(부틸설포닐)-2,2-다이페닐-1,3-벤조다이옥솔-5-아민의 제조



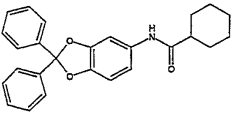
2,2-다이페닐-1,3-벤조다이옥솔-5-아민 및 부테인설포닐클로라이드로부터 표제 화합물을 실시예 78의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

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).

실시예 81

사이클로헥세인카복실산 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-아마이드의 제조



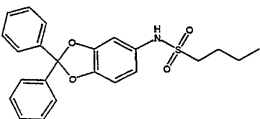
2,2-다이페닐-1,3-벤조다이옥솔-5-아민 및 사이클로헥세인카복실산 클로라이드로부터 표제 화합물을 실시예 78의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

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).

실시예 82

부테인-1-설포산 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-아마이드의 제조



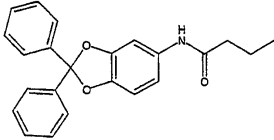
N,N-비스(부틸설포닐)-2,2-다이페닐-1,3-벤조다이옥솔-5-아민(실시예 80, 79 mg, 0.15 mmol)을 테트라하이드로퓨란(4 ml) 중에 용해시켰다. 테트라하이드로퓨란 중의 테트라부틸암모늄 플루오라이드 용액(1M, 0.16 mL, 0.16 mmol)을 실온에서 적가하고, 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 30분간 가열하여 환류시키고, 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 염화 나트륨 수용액으로 세척하고, 황산 나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 다이클로로메테인을 용리제로서 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 헥세인에서 결정화시켜 생성물을 백색 결정으로서 수득하였다(45 mg, 74%).

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).

실시예 83

N-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-부티르아미드의 제조



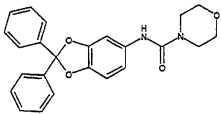
2,2-다이페닐-1,3-벤조다이옥솔-5-아민 및 부탄산 클로라이드로부터 표제 화합물을 실시예 78의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

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).

실시예 84

모폴린-4-카복실산 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-아미드의 제조



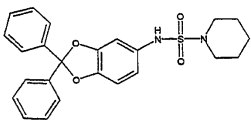
2,2-다이페닐-1,3-벤조다이옥솔-5-아민 및 4-모폴린카보닐클로라이드로부터 표제 화합물을 실시예 78의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

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

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).

실시예 85

피페리딘-1-설폰산 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-아미드의 제조



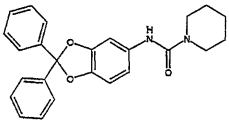
2,2-다이페닐-1,3-벤조다이옥솔-5-아민 및 피페리딘-1-설폰일 클로라이드로부터 표제 화합물을 실시예 78의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

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).

실시예 86

피페리딘-1-카복실산 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-아마이드의 제조



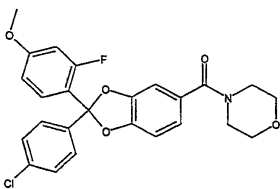
2,2-다이페닐-1,3-벤조다이옥솔-5-아민 및 피페리딘카보닐 클로라이드로부터 표제 화합물을 실시예 78의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e = 401.4 ([M+H]⁺).

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 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).

실시예 87

[2-(4-클로로-페닐)-2-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온



a) (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린-4-일-메탄온의 제조

아세트나이트릴(2.0 mL) 중의 1H-벤조트리아아졸-1-일 2,2-다이페닐-1,3-벤조다이옥솔-5-카복실레이트(300 mg, 0.689 mmol)의 혼합물에 0°C에서 모폴린(100 mg, 1.15 mmol, 1.67 당량)을 첨가하였다. 10분 후, 냉각 욕을 제거하고, 반응을 3시간 동안 20°C에서 교반하였다. 반응을 물 및 다이클로로메테인으로 분배시켰다. 수성층을 다이클로로메테인으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 및 물로 세척한 후, 진공 하에 건조시켜, 표제 화합물(267 mg, 정량)을 백색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 388. 4([M+H]⁺).

1H-벤조트리아아졸-1-일-2,2-다이페닐-1,3-벤조다이옥솔-5-카복실레이트를 문헌의 절차(EP 544166)에 따라 제조하였다.

b) (3,4-다이하이드록시-페닐)-모폴린-4-일-메탄온의 제조

트라이플루오로아세트산(4 mL) 중의 (2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린-4-일-메탄온(270 mg, 0.7 mmol)의 냉(0°C) 용액에 트라이에틸실레인(160 mg, 1.38 mmol, 1.96 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20분간 0°C에서 교반하였다. 냉각 욕을 제거하고, 반응 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켰다. 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(147 mg, 95%).

MS: m/e = 220.3([M-H]⁻).

c) (4-클로로-페닐)-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-메탄온의 제조

알루미늄 트리클로라이드(144 g, 1.08 mol)를 나이트로벤젠(450 mL)의 냉(0°C) 용액에 첨가하였다. 나이트로벤젠(200 mL) 중의 4-클로로벤조일 클로라이드(128.5 mL, 1 mol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 3-플루오로아니솔(108.5 mL, 0.95 mol)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 20°C에서 교반하고, 빙수 및 에틸 아세테이트로 분배시켰다. 수

성층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 조합된 유기 상을 물로 세척하고, 황산 나트륨 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 더운 용액을 사이클로헥세인으로 부었다. 고체를 여과하고, 사이클로헥세인으로 세척하고, 진공 하에 건조시켜, 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(104.5 g, 41%).

MS: m/e = 264([M]⁺)

d) 4-클로로-2'-플루오로-4'-메톡시-다이클로로다이페닐메테인의 제조

N,N-다이메틸폼아마이드(0.031mL, 0.4 mmol, 1 당량)를 티오닐 클로라이드(0.6 mL) 중의 (4-클로로-페닐)-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-메탄온(106 mg, 0.4 mmol, 1 당량) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 18시간 동안 교반하고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하여, 표제 화합물을 오렌지 오일로서 수득하였다(135 mg, 87%).

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).

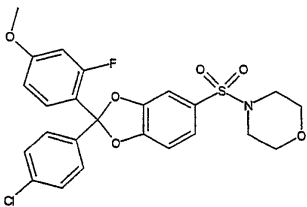
e) [2-(4-클로로-페닐)-2-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조

톨루엔(1.7 mL) 중의 (3,4-다이하이드록시-페닐)-피페리딘-1-일-메탄온(37.7 mg, 0.169 mmol) 및 2-플루오로-4-메톡시-4'-클로로다이페닐다이클로로메테인(67.5 mg, 0.175 mmol)을 42시간 동안 환류 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 실리카에서 흡착시켰다. 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 반고체로서 수득하였다(46 mg, 58%).

MS: m/e = 470.2([M+H]⁺).

실시예 88

4-[2-(4-클로로-페닐)-2-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린의 제조



a) 4-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린의 제조

테트라하이드로퓨란(2 mL) 중의 [3,4-[(다이페닐메틸렌)다이옥시]페닐]설폰일 클로라이드(202 mg, 0.54 mmol) 용액에 모폴린(52 mg, 0.596 mmol, 1.1 당량) 및 칼륨 3급-부톡사이드(73 mg, 0.65 mmol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 48시간 동안 교반하고, 염산(1N) 및 다이클로로메테인의 수용액으로 분배시켰다. 수성 상을 다이클로로메테인으로 추출하였다. 조합된 유기층을 바이카보네이트의 수용액 및 염수으로 세척하였다. 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(179 mg, 78%).

MS: m/e = 424.5([M+H]⁺).

[3,4-[(다이페닐메틸렌)다이옥시]페닐]설폰일 클로라이드를 문헌[EP 544166 및 WO 9218490]의 절차에 따라 제조하였다.

b) 4-(모폴린-4-일)-벤젠-1,2-다이올의 제조

4-(2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린(실시예 88a)로부터 실시예 87b)의 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 회백색 고체로서 수득하였다.

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

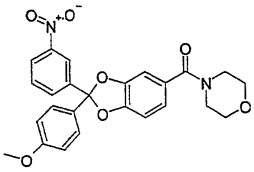
c) 4-[2-(4-클로로-페닐)-2-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-모폴린의 제조

4-(모폴린-4-설폰닐)-벤젠-1,2-다이올(실시예 88b) 및 2-플루오로-4-메톡시-4'-클로로다이페닐다이클로로메테인(실시예 87d)으로부터 표제 화합물을 실시예 87e)의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 506.9([M+H]⁺).

실시예 89

[2-(4-메톡시-페닐)-2-(3-나이트로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조



a) (4-메톡시페닐)-(3-나이트로페닐)-메탄온의 제조

1,2-다이클로로에테인(140 mL) 중의 아니솔(17.7 mL, 0.162 mol, 1.0 당량) 및 알루미늄 트리클로라이드(26.9 g, 0.202 mol, 1.25 당량)의 냉(0°C) 혼합물에 3-나이트로벤조일클로라이드(30 g, 0.162 mol)를 천천히 첨가하였다. 냉욕을 제거하고, 반응 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수에 부었다. 농축 염산(5 mL)을 첨가하였다. 수성층을 다이클로로메테인(2 회)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 휘발성물질을 진공 하에 제거하였다. 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 오렌지색 고체로서 수득하였다(35.1 g, 84%). m.p.:88-89°C

b) 4-메톡시-3'-나이트로-다이클로로다이페닐메테인의 제조

(4-메톡시페닐)-(3-나이트로페닐)-메탄온(실시예 89a)으로부터 표제 화합물을 실시예 87d)의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 황색 오일로서 수득하였다.

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).

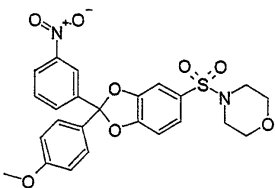
c) [2-(4-메톡시-페닐)-2-(3-나이트로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조

(3,4-다이하이드록시-페닐)-모폴린-1-일-메탄온(실시예 87b) 및 4-메톡시-3'-나이트로-다이클로로다이페닐메테인(실시예 89b)으로부터 표제 화합물을 실시예 87e)의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e = 463.3([M+H]⁺).

실시예 90

[4-[2-(4-메톡시-페닐)-2-(3-나이트로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-모폴린의 제조

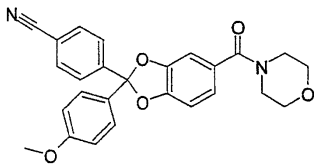


4-(모폴린-4-설폰닐)-벤젠-1,2-다이올(실시예 88b) 및 4-메톡시-3'-ไน트로-다이클로로다이페닐메테인(실시예 89b)으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 황색 오일로서 수득하였다.

MS: m/e = 499([M+H]⁺).

실시예 91

[4-[2-(4-메톡시-페닐)-5-(모폴린-4-카보닐)-벤조[1,3]다이옥솔-2-일]-벤조나이트릴의 제조



a) 4-(4-메톡시-벤조일)-벤조나이트릴의 제조

4-(4-메톡시-벤조일)-벤조나이트릴로부터 표제 화합물을 실시예 87d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 황색 오일로서 수득하였다.

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

b) 4-사이아노-4-메톡시-다이클로로다이페닐메테인의 제조

4-(4-메톡시-벤조일)-벤조나이트릴(실시예 91a)로부터 표제 화합물을 실시예 87d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 황색 오일로서 수득하였다.

MS: m/e = 443.4([M+H]⁺).

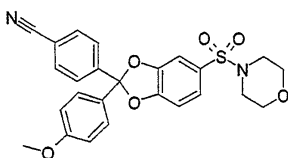
c) 4-[2-(4-메톡시-페닐)-5-(모폴린-4-카보닐)-벤조[1,3]다이옥솔-2-일]-벤조나이트릴의 제조

(3,4-다이하이드록시-페닐)-모폴린-1-일-메탄온(실시예 87b) 및 4-사이아노-4-메톡시-다이클로로다이페닐메테인(실시예 91b)으로부터 표제 화합물을 실시예 87e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 황색 오일로서 수득하였다.

MS: m/e = 443.4([M+H]⁺).

실시예 92

4-[2-(4-메톡시-페닐)-5-(모폴린-4-설폰닐)-벤조[1,3]다이옥솔-2-일]-벤조나이트릴의 제조

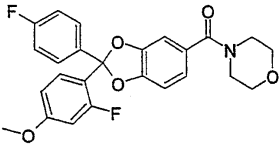


4-(모폴린-4-설폰닐)-벤젠-1,2-다이올(실시예 88b) 및 4-사이아노-4-메톡시-다이클로로다이페닐메테인(실시예 91b)으로부터 표제 화합물을 실시예 88c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 회백색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e = 479.3([M+H]⁺).

실시예 93

[2-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조



a) (2-플루오로-4-메톡시-페닐)-(4-플루오로-페닐)-메탄온의 제조

나이트로벤젠(450 mL) 중의 알루미늄 트리클로라이드(144 g, 1.08 mol, 1.13 당량)의 냉(5℃) 혼합물에 나이트로벤젠(200 mL) 중의 4-플루오로벤조일 클로라이드(120 mL, 1 mol, 1.05 당량)의 용액을 천천히 첨가하였다. 3-플루오로아니솔(108.5 mL, 0.95 mol)을 반응 혼합물에 천천히 첨가하였다. 냉을 제거하고, 반응 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하고, 빙수에 부었다. 수성층 다이클로로메테인(2 회)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 휘발성물질을 진공 하에 제거시켰다. 조질 혼합물을 사이클로헥세인에서 결정화시키고, 여과시키고, 고체를 사이클로헥세인으로 세척하였다. 고체를 진공 하에 건조시키고, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(57.78 g, 25%). m.p.: 89.7-90.1℃.

b) 2-플루오로-4-메톡시-4'-플루오로-다이클로로다이페닐메테인의 제조

(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-(4-플루오로-페닐)-메탄온(실시예 93a)으로부터 표제 화합물을 실시예 87d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 황색 반고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 304.2([M+H]⁺).

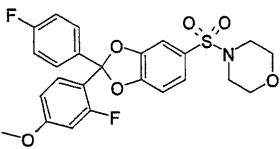
c) [2-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조

(3,4-다이하이드록시-페닐)-모폴린-1-일-메탄온(실시예 87b) 및 2-플루오로-4-메톡시-4'-플루오로-다이클로로다이페닐메테인(실시예 93b)으로부터 표제 화합물을 실시예 87e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 갈색 오일로서 수득하였다.

MS: m/e = 454.5([M+H]⁺).

실시예 94

4-[2-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-모폴린의 제조

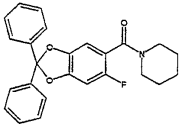


4-(모폴린-4-설포닐)-벤젠-1,2-다이올(실시예 88b) 및 2-플루오로-4-메톡시-4'-플루오로-다이클로로다이페닐메테인(실시예 93b)으로부터 표제 화합물을 실시예 88c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e = 490.3([M+H]⁺).

실시예 95

(6-플루오로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피페리딘-1-일-메탄온의 제조



a) 2-플루오로-4,5-다이하이드록시-벤즈알데히드의 제조

다이클로로메테인(40 mL) 중의 6-플루오로베라트랄데히드(2 g, 10.9 mmol)의 냉(-78℃) 용액에 다이클로로메테인 중의 붕소 트라이브로마이드의 용액(1M, 44 mL, 44 mmol, 4.0 당량)을 첨가하였다. 반응을 실온에 도달되게 하고, 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 빙수 및 다이에틸 에테르로 분배시켰다. 수성층을 다이에틸 에테르로 추출하였다. 조합된 유기층을 물로 세척하고, 황산 나트륨 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 휘발성물질을 진공 하에 제거하였다.

플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 어두운 고체로서 수득하였다(1.71 mg, 정량).

MS: $m/e = 156.0([M]^+)$.

b) 4,5-비스-벤질옥시-2-플루오로-벤즈알데히드의 제조

아세톤(1 L) 중의 2-플루오로-4,5-다이하이드록시-벤즈알데히드(44.0 g, 282 mmol)의 용액에 탄산 칼륨(39.0 g, 0.282 mmol, 1.0 당량) 및 벤질브로마이드(33.5 mL, 0.282 mmol, 1.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 다이칼라이트(dicalite) 패드 상에서 여과시켰다. 증발 후, 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(5.34 g, 6%).

MS: $m/e = 336.1([M])$.

c) 4,5-비스-벤질옥시-2-플루오로-벤조산의 제조

아세톤(86.0 mL) 중의 4,5-비스-벤질옥시-2-플루오로-벤즈알데히드(2.15 g, 6.39 mmol)의 냉(0℃) 용액에 존스 시약(4.3 mL)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 19시간 동안 교반하였다. 프로판올(0.43 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 20℃에서 40분간 교반하였다. 조질 혼합물을 여과하고, 아세톤으로 세척하고, 물(50mL)에 부었다. 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(1.82 g, 81%).

MS: $m/e = 351.1([M-H]^-)$

존스 시약(Jones'reagent): 물(1.3 mL) 중의 산화 크롬(826 mg, 8.3 mmol)의 냉(0℃) 용액에 농축 황산(0.86 mL)을 천천히 첨가하였다. 용액을 물(2.15 mL)로 희석하였다.

d) (4,5-비스-벤질옥시-2-플루오로-페닐)-피페리딘-1-일-메탄온의 제조

4,5-비스-벤질옥시-2-플루오로-벤조산(실시예 95c) 및 피페리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다.

MS: $m/e = 420.5([M+H]^+)$.

e) (2-플루오로-4,5-다이하이드록시-페닐)-피페리딘-1-일-메탄온의 제조

(4,5-비스-벤질옥시-2-플루오로-페닐)-피페리딘-1-일-메탄온(실시예 95d)으로부터 표제 화합물을 실시예 87b의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

무색 반고체로서 수득하였다.

MS: $m/e = 240.2([M+H]^+)$.

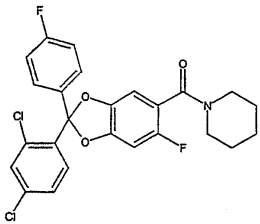
f) (6-플루오로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피페리딘-1-일-메탄온의 제조

(2-플루오로-4,5-다이하이드록시-페닐)-피페리딘-1-일-메탄온(실시예 95e) 및 다이클로로다이페닐메테인으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 무색 반고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 404.3([M+H]⁺).

실시예 96

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온의 제조

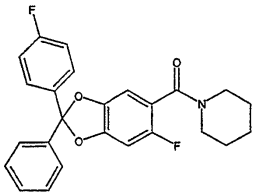


(2-플루오로-4,5-다이하이드록시-페닐)-피페리딘-1-일-메탄온(실시예 95e) 및 2,4-다이클로로-4'-플루오로-클로로다이페닐다이클로로메테인(실시예 108b)으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 404.3([M-C₅H₁₀N^{*}]⁺)

실시예 97

[6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-2-페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온의 제조



a) 4-플루오로다이페닐다이클로로메테인의 제조

벤조트라이플루오라이드 및 플루오로벤젠으로부터 표제 화합물을 실시예 108b의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 황색 오일로서 수득하였다.

NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm: 7.63-7.57 (m, 4H), 7.38-7.35 (m, 3H), 7.06-7.00 (m, 2H).

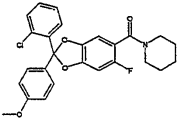
b) [6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-2-페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온의 제조

(2-플루오로-4,5-다이하이드록시-페닐)-피페리딘-1-일-메탄온(실시예 95e) 및 4-플루오로다이페닐다이클로로메테인(실시예 97a)으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 422.2([M+H]⁺).

실시예 98

[2-(2-클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온의 제조



a) 2-클로로-4'-메톡시-다이페닐다이클로로메테인의 제조

2-클로로벤조트라이플루오라이드 및 아니솔로부터 표제 화합물을 실시예 108b의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 갈색 오일로서 수득하였다.

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

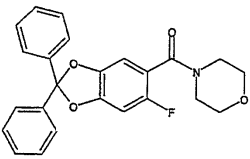
b) [2-(2-클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온의 제조

[2-(2-클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온(실시예 95e) 및 2-클로로-4'-메톡시-다이페닐다이클로로메테인(실시예 98a)으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 468.1([M+H]⁺).

실시예 99

(6-플루오로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린-4-일-메탄온의 제조



a) (4,5-비스-벤질옥시-2-플루오로-페닐)-모폴린-4-일-메탄온의 제조

4,5-비스-벤질옥시-2-플루오로-벤조산(실시예 95c) 및 모폴린으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 421.1([M+H]⁺).

b) (2-플루오로-4,5-다이하이드록시-페닐)-모폴린-4-일-메탄온의 제조

(4,5-비스-벤질옥시-2-플루오로-페닐)-모폴린-4-일-메탄온(실시예 99a)으로부터 표제 화합물을 실시예 87b의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 242.2([M+H]⁺).

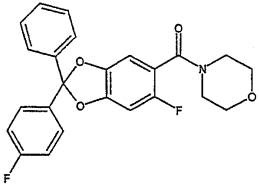
c) (6-플루오로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린-4-일-메탄온의 제조

(2-플루오로-4,5-다이하이드록시-페닐)-모폴린-4-일-메탄온(실시예 99b) 및 다이클로로다이페닐메테인으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 406.2([M+H]⁺).

실시예 100

[6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-2-페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조

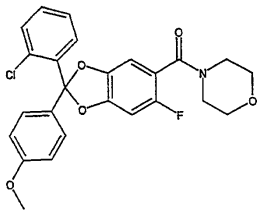


(2-플루오로-4,5-다이하이드록시-페닐)-모폴린-4-일-메탄온(실시예 99b) 및 4-플루오로다이페닐다이클로로메테인(실시예 97a)으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다.

MS: $m/e = 424.3([M+H]^+)$.

실시예 101

[2-(2-클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조

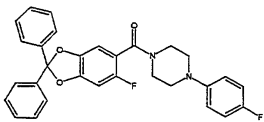


(2-플루오로-4,5-다이하이드록시-페닐)-모폴린-4-일-메탄온(실시예 99b) 및 2-클로로-4'-메톡시-다이페닐다이클로로메테인(실시예 98a)으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다.

MS: $m/e = 424.3([M+H]^+)$.

실시예 102

(6-플루오로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-[4-(4-플루오로-페닐)-피페라진-1-일]-메탄온의 제조



a) (4,5-비스-벤질옥시-2-플루오로-페닐)-[4-(4-플루오로-페닐)-피페라진-1-일]-메탄온의 제조

4,5-비스-벤질옥시-2-플루오로-벤조산(실시예 95c) 및 1-(4-플루오로페닐)피페라진으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

MS: $m/e = 514.6([M+H]^+)$.

b) (2-플루오로-4,5-다이하이드록시-페닐)-[4-(4-플루오로-페닐)-피페라진-1-일]-메탄온의 제조

(4,5-비스-벤질옥시-2-플루오로-페닐)-[4-(4-플루오로-페닐)-피페라진-1-일]-메탄온(실시예 102a)으로부터 표제 화합물을 실시예 87b의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다.

MS: $m/e = 335.2([M+H]^+)$.

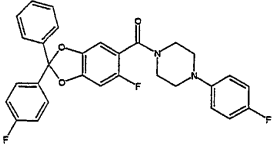
c) (6-플루오로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-[4-(4-플루오로-페닐)-피페라진-1-일]-메탄온의 제조

(2-플루오로-4,5-다이하이드록시-페닐)-[4-(4-플루오로-페닐)-피페라진-1-일]-메탄온(실시예 102b) 및 다이클로로다이페닐메테인으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 499.2([M+H]⁺).

실시예 103

[6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-2-페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-[4-(4-플루오로-페닐)-피페라진-1-일]-메탄온의 제조

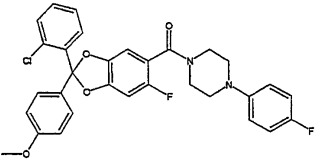


(2-플루오로-4,5-다이하이드록시-페닐)-[4-(4-플루오로-페닐)-피페라진-1-일]-메탄온(실시예 102b) 및 4-플루오로다이페닐다이클로로메테인(실시예 97a)으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 회색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 517.2([M+H]⁺).

실시예 104

[2-(2-클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-[4-(4-플루오로-페닐)-피페라진-1-일]-메탄온의 제조



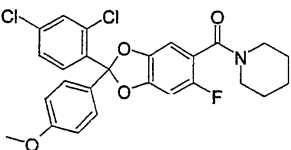
(2-플루오로-4,5-다이하이드록시-페닐)-[4-(4-플루오로-페닐)-피페라진-1-일]-메탄온(실시예 102b) 및 2-클로로-4'-메톡시-다이페닐다이클로로메테인(실시예 98a)으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

오렌지색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 563.2([M]⁺).

실시예 105

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온의 제조



a) 2,4-다이클로로-4'-메톡시-다이페닐다이클로로메테인의 제조

2,4-다이클로로벤조트라이플루오라이드 및 아니솔로부터 표제 화합물을 실시예 108b의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 적색 오일로서 수득하였다.

NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm: 8.22 (d, 1H), 7.43-7.29 (m, 4H), 6.85 (d, 2H), 3.73 (s, 3H).

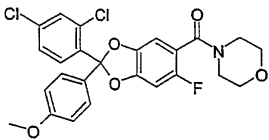
b) [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온의 제조

(2-플루오로-4,5-다이하이드록시-페닐)-피페리딘-1-일-메탄온(실시예 95e) 및 2,4-다이클로로-4'-메톡시-다이페닐다이클로로메테인(실시예 105a)으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 오렌지색 오일로서 수득하였다.

MS: m/e = 502.3([M+H]⁺).

실시예 106

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조

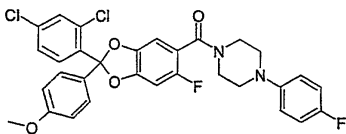


(2-플루오로-4,5-다이하이드록시-페닐)-모폴린-4-일-메탄온(실시예 99b) 및 2,4-다이클로로-4'-메톡시-다이페닐다이클로로메테인(실시예 105a)으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 황색 오일로서 수득하였다.

MS: m/e = 504.3([M+H]⁺).

실시예 107

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-[4-(4-플루오로-페닐)-피페라진-1-일]-메탄온의 제조

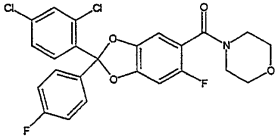


(2-플루오로-4,5-다이하이드록시-페닐)-[4-(4-플루오로-페닐)-피페라진-1-일]-메탄온(실시예 102b) 및 2,4-다이클로로-4'-메톡시-다이페닐다이클로로메테인(실시예 105a)으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 갈색 오일로서 수득하였다.

MS: m/e = 597.2([M]⁺).

실시예 108

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조



a) 4-브로모-5-플루오로-벤젠-1,2-다이올의 제조

다이클로로메테인(106 mL) 중의 4-플루오로베라트롤(5.0 g, 32 mmol)의 냉(-78℃) 용액에 다이클로로메테인 중의 트라이브로모보레인의 용액(1M, 96 mL, 96 mmol, 3.0 당량)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다(3 회). 조합된 유기층을 중탄산 나트륨의 수용액으로 세척하고, 황산 나트륨 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 휘발성물질을 진공 하에 제거시켰다. 갈색 고체를 클로로폼(50 mL) 및 다이클로로메테인(10 mL)으로 희석하였다. 사염화 탄소(5 ml) 중의 브롬 용액을 천천히 첨가하였다. 3시간 후, 휘발성물질을 진공 하에 제거시켰다. 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(6.51 g, 98%).

MS: m/e = 207.9([M+H]⁺).

b) 2,4-다이클로로-4'-플루오로-다이페닐다이클로로메테인의 제조

1,2-다이클로로에테인(7 mL) 중의 알루미늄 트리클로라이드(2.02 g, 15 mmol, 3.0 당량)의 냉(0℃) 현탁액에 2,4-다이클로로벤조트라이플루오라이드(1.1 g, 5 mmol)를 천천히 첨가한 후, 플루오로벤젠(0.483 g, 5 mmol, 1.0 당량)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 내지 5℃에서 5시간 동안 교반한 후, 얼음에 붓고, 다이클로로메테인으로 추출하였다. 조합된 유기층 염수로 세척하고, 황산 나트륨 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 휘발성물질을 진공 하에 제거하고, 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다(1.63 g, 정량.).

MS: m/e = 325.0([M+H]⁺).

c) 5-브로모-2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔의 제조

4-브로모-5-플루오로-벤젠-1,2-다이올(6.43 g, 31.1 mmol) 및 2,4-다이클로로-4'-플루오로-클로로다이페닐다이클로로메테인(10.07 g, 31.1 mmol, 1.0 당량)의 혼합물을 180℃에서 20분간 교반 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 20℃로 냉각시키고, 다이클로로메테인으로 희석시키고, 실리카에서 흡착시켰다. 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 수득하였다(9.98 g, 70%).

MS: m/e = 457.9([M+H]⁺).

d) [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산의 제조

다이에틸 에테르(250 mL) 중의 5-브로모-2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔(16.5 g, 36.0 mmol)의 냉(-78℃) 용액에 헥세인 중의 n-부틸 리튬의 용액(1.6M, 23 mL, 36.0 mmol, 1.0 당량)을 천천히 첨가하였다. -78℃에서 1시간 후, 고체 이산화탄소(약 50 g)을 용액에 첨가하고, 반응을 20℃로 가온시켰다. 20℃에서 16시간 후, 반응 혼합물을 물(150 mL), 에틸 아세테이트(1.5 L) 및 염산(1N, 150 mL)으로 분배시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 조합된 유기층을 물로 세척하였다. 휘발성물질을 진공 하에 제거시켰다. 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 수득하였다(10.73 g, 69%).

MS: m/e = 422.3([M-H]⁻).

e) [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조

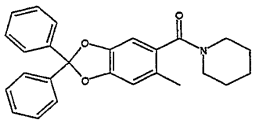
N,N-다이메틸폼아마이드(7 mL) 중의 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(380 mg, 0.898 mmol)의 용액에 카보닐다이이미다졸(189 mg, 1.17 mmol, 1.3 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다.

모폴린(196 mg, 2.24 mmol, 2.5 당량)을 첨가하고, 반응을 90℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염산(1N) 및 에틸 아세테이트로 분배시켰다. 유기층을 염수 및 물로 세척하고, 휘발성물질을 진공 하에 제거시켰다. 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(367 mg, 83%).

MS: m/e = 493.43([M+ H]⁺).

실시예 110

(6-메틸-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피페리딘-1-일-메탄온의 제조



a) 4-브로모-5-메틸피로카테콜의 제조

클로로폼(1.2 L) 및 다이클로로메테인(300 mL) 중의 호모베라트롤(136.4 g, 1.1 mol)의 용액에 사염화 탄소(250 mL) 중의 브롬 용액(66 mL, 1.28 mol, 1.2 당량)을 천천히 첨가하였다. 5시간 후, 반응 혼합물을 수산화 나트륨 수용액으로 pH7로 중성화시키고, 수성층을 클로로폼으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 휘발성물질을 진공 하에 제거시켜, 표제 화합물을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다. m.p.:92-98℃.

b) 5-브로모-6-메틸-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔의 제조

4-브로모-5-메틸피로카테콜 및 다이페닐다이클로로메테인으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 368.0([M+ H]⁺).

c) 6-메틸-2,2-다이페닐-1,3-벤조다이옥솔-5-카복실산 리튬 염의 제조

테트라하이드로퓨란(140 mL) 중의 5-브로모-6-메틸-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔(실시예 110b, 91.8 g, 250 mmol)의 냉(-70℃) 용액에 헥세인 중의 n-부틸 리튬(170 mL, 1.6 M, 1.1 당량) 및 테트라하이드로퓨란(100 mL)의 용액을 천천히 첨가하였다. 15분 후, 과량의 고체 이산화탄소를 첨가하였다. 반응을 실온으로 가온시켰다. 그 고체를 여과시키고, 진공 하에 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(79.4 g, 77%).

MS: m/e = 345.2([M+ 2Li]).

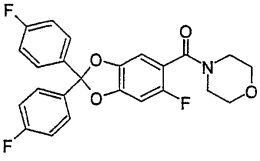
d) (6-메틸-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피페리딘-1-일-메탄온의 제조

N,N-다이메틸폼아마이드(3 mL) 중의 6-메틸-2,2-다이페닐-1,3-벤조다이옥솔-5-카복실산 리튬 염(101.5 mg, 0.3 mmol)의 용액에 N,N,N',N'-테트라메틸-O-(1H-벤조트리아졸-1-일)-우로늄-헥사플루오로포스페이트(114 mg, 0.3 mmol, 1.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 피페리딘(26 mg, 0.3 mmol, 1.0 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 20℃에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 분배시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 물, 염수로 세척한 후, 황산 나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 수득하였다(73 mg, 61%).

MS: m/e = 400.2

실시예 111

[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조



a) 4,4'-다이플루오로-다이페닐다이클로로메테인의 제조

4,4'-다이플루오로벤조페논으로부터 표제 화합물을 실시예 88d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 황색 오일로서 수득하였다.

MS: m/e = 272([M-H]⁺).

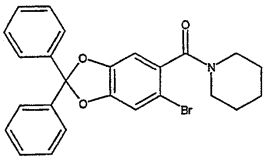
b) [6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조

(3,4-다이하이드록시-페닐)-모폴린-4-일-메탄온(실시예 87b) 및 4,4'-다이플루오로-다이페닐다이클로로메테인(실시예 111a)으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e = 442.3([M+H]⁺).

실시예 112

(6-브로모-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피페리딘-1-일-메탄온의 제조



a) 6-브로모-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산의 제조

피리딘(52 mL) 및 물(26 mL) 중의 5-브로모-6-메틸-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔(5.20 g, 14.1 mmol, 실시예 110b)의 용액에 과망간산 칼륨(6.71 g, 42.5 mmol, 3.0 당량)을 첨가하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 염산(1N)으로 분배시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 증발 후, 잔기를 실리카에 흡착시켰다. 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 희백색 고체로서 수득하였다(4.656 g, 83%).

MS: m/e = 395.0([M-H]⁻).

b) (6-브로모-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피페리딘-1-일-메탄온의 제조

6-브로모-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 112a) 및 피페리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 464.1([M+H]⁺)

실시예 113

(+)-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조

라세믹 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온(실시예 108e)으로부터 조제용 키랄 HPLC(키랄팩 AD)에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e =493.3([M+ H]⁺).

실시예 114

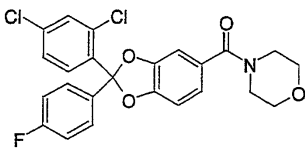
(-)-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조

라세믹 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온(실시예 108e)으로부터 조제용 키랄 HPLC(키랄팩 AD)에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e =493.3([M+ H]⁺).

실시예 115

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조

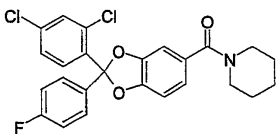


2,4-다이클로로-4'-플루오로-다이페닐다이클로로메테인(실시예 108b) 및 (3,4-다이하이드록시-페닐)-모폴린-4-일-메탄온(실시예 87b)으로 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 황색 검(gum)으로서 수득하였다.

MS: m/e= 474.1([M+ H]⁺).

실시예 116

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온의 제조

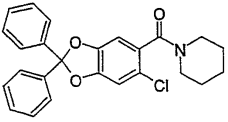


2,4-다이클로로-4'-플루오로-다이페닐다이클로로메테인(실시예 108b) 및 (3,4-다이하이드록시-페닐)-피페리딘-4-일-메탄온으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 황색 검으로서 수득하였다.

MS: m/e= 472.2([M+ H]⁺).

실시예 117

(6-클로로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피페리딘-1-일-메탄온의 제조



a) (6-클로로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피페리딘-4-일-메탄온의 제조

6-클로로-1,3-벤조다이옥솔-5-카복실산 및 피페리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 218c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 무색 고체로서 수득하였다. m.p.:138-139°C.

MS: m/e= 267.9([M+ H]⁺).

b) (2-클로로-4,5-다이하이드록시-페닐)-피페리딘-4-일-메탄온의 제조

(6-클로로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피페리딘-4-일-메탄온(실시예 117a)으로부터 표제 화합물을 실시예 218b의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 회색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e= 256.1([M+ H]⁺).

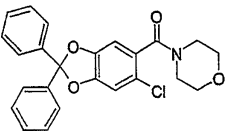
c) (6-클로로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피페리딘-1-일-메탄온의 제조

α,α-다이페닐다이클로로메테인 및 (2-클로로-4,5-다이하이드록시-페닐)-피페리딘-4-일-메탄온(실시예 117b)으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 무색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e= 418.1([M]⁺).

실시예 118

(6-클로로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린-4-일-메탄온의 제조

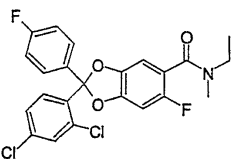


α,α-다이페닐다이클로로메테인 및 (2-클로로-4,5-다이하이드록시-페닐)-모폴린-4-일-메탄온(실시예 218b)으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e= 422.0([M+ H]⁺).

실시예 119

2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 에틸-메틸-아마이드의 제조



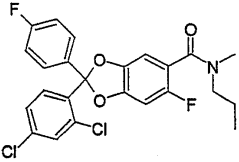
N,N-다이메틸폼아מיד(5 mL) 중의 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d, 220 mg; 0.52 mmol; 1 당량)의 용액에 카보닐 다이이미다졸(110 mg; 0.68 mmol; 1.3 당

량)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. N,N-다이메틸폼아마이드(1M, 1 mL; 1.3 mmol; 2.5 당량) 중의 에틸-메틸아민의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 20°C에서 4일간 교반하였다. 조제용 HPLC(YMC 프로 C18)에 의해 정제하여 표제 화합물을 10 mM DMSO 스톡 용액으로서 수득하였다.

MS: m/e = 464.2([M]⁺).

실시예 120

2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 메틸-프로필-아마이드의 제조

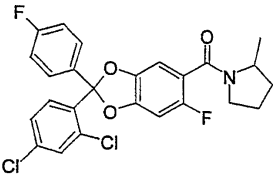


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 메틸-프로필아민으로부터 표제 화합물을 실시예 119의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e =478.2([M]⁺)

실시예 121

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(2-메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온의 제조

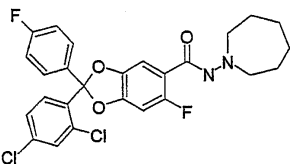


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 2-메틸-피롤리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 119의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e =490.2([M]⁺)

실시예 122

2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산아제판-1-일아마이드의 제조

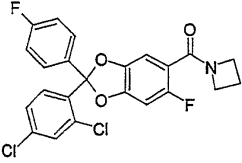


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 1-아미노호모피페리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 119의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e =519.3([M]⁺).

실시예 123

아제티딘-1-일-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-메탄온의 제조

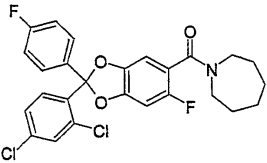


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 아제티딘으로부터 표제 화합물을 실시예 119의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e =462.2([M]⁺).

실시예 124

아제판-1-일-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-메탄온의 제조

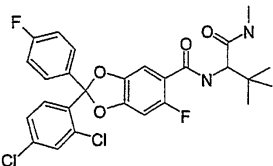


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 아자사이클로헵테인으로부터 표제 화합물을 실시예 119의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e =504.2([M]⁺).

실시예 125

2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 (2,2-다이메틸-1-메틸카바모일-프로필)-아마이드의 제조

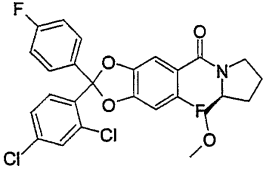


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 L-3-급-류신-N-메틸아마이드로부터 표제 화합물을 실시예 119의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e = 549.4([M]⁺).

실시예 126

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(2S-메톡시메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온의 제조

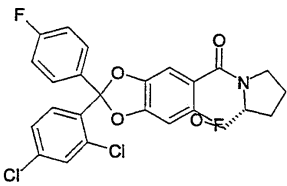


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 2S-메톡시메틸-피롤리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 119의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e =520.4([M]⁺)

실시예 127

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(2R-하이드록시메틸-피롤리딘-1-일)-메탄올의 제조

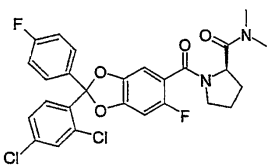


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 2R-하이드록시메틸-피롤리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 119의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e =506.2([M]⁺).

실시예 128

1-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카보닐]-피롤리딘-2R-카복실산다이메틸아마이드의 제조

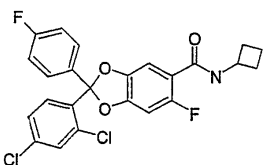


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 2R-카복실산 다이메틸아민 피롤리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 119의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e =547.3([M]⁺).

실시예 129

2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 사이클로부틸아마이드의 제조

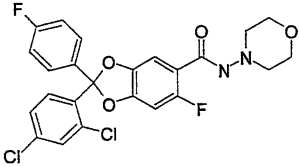


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 사이클로부틸아민으로부터 표제 화합물을 실시예 119의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e =476.3([M]⁺).

실시예 130

2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 모폴린-4-일아마이드의 제조

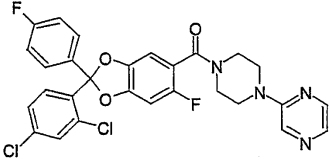


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 N-아미노모폴린으로부터 표제 화합물을 실시예 119의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e = 507.2([M]⁺).

실시예 131

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(2,3,5,6-테트라하이드로-[1,2']바이피라진일-4-일)-메탄온의 제조

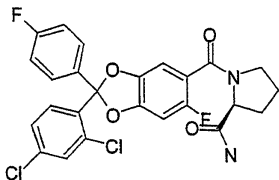


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 1-(2-피라진일)-피페라진으로부터 표제 화합물을 실시예 119의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e = 569.3([M]⁺)

실시예 132

1-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카보닐]-피롤리딘-2S-카복실산 아마이드의 제조

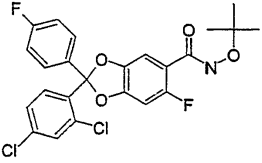


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 피롤리딘-2S-카복실산 아마이드로부터 표제 화합물을 실시예 119의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e = 519.3([M]⁺).

실시예 133

2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 3급-부톡시-아마이드의 제조

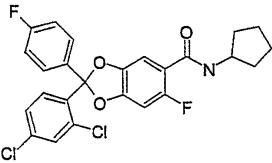


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 3급-부톡시-아민으로부터 표제 화합물을 실시예 119의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e = 494.2([M]⁺).

실시예 134

2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산사이클로펜틸아마이드의 제조

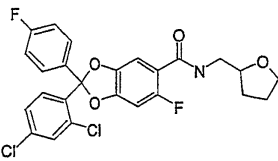


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 사이클로펜틸아민으로부터 표제 화합물을 실시예 119의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e = 490.3([M]⁺).

실시예 135

2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 (테트라하이드로-퓨란-2-일메틸)-아마이드의 제조

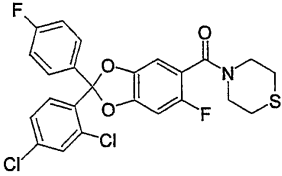


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 (테트라하이드로-퓨란-2-일메틸)-아민으로부터 표제 화합물을 실시예 119으로부터 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e = 506.2([M]⁺).

실시예 136

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-티오모폴린-4-일-메탄온의 제조

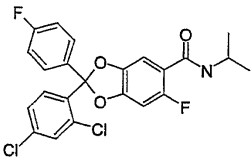


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 티오 모폴린으로부터 표제 화합물을 실시예 119의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e = 508.2([M]⁺).

실시예 137

2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 아이소프로필아미드 의 제조

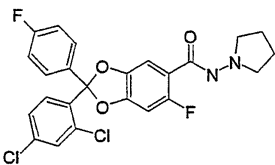


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 아이 소프로필아민으로부터 표제 화합물을 실시예 119의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e = 464.2([M]⁺).

실시예 138

2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산피롤리딘-1-일아미드 의 제조

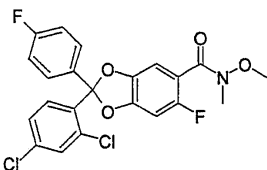


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 피롤 리딘아민으로부터 표제 화합물을 실시예 119의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e = 491.3([M]⁺).

실시예 139

2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 메톡시-메틸-아미드 의 제조

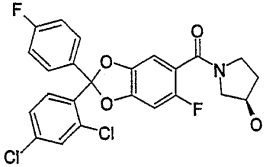


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 메톡시-메틸-아민으로부터 표제 화합물을 실시예 119의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e = 466.2([M]⁺).

실시예 140

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(3R-하이드록시-피롤리딘-1-일)-메탄온의 제조

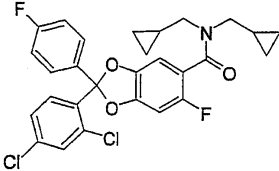


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 3R-하이드록시-피롤리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 119의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e = 492.2([M]⁺).

실시예 141

2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 비스-사이클로프로필메틸-아마이드의 제조

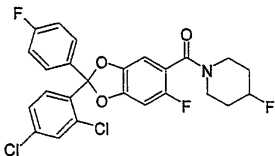


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 비스-사이클로프로필메틸-아민으로부터 표제 화합물을 실시예 119의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e = 530.2([M]⁺).

실시예 142

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-플루오로-피페리딘-1-일)-메탄온의 제조

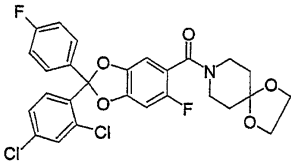


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 4-플루오로-피페리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 119의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e = 530.2([M]⁺).

실시예 143

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(1,4-다이옥사-8-아자-스피로[4.5]데크-8-일)-메탄온의 제조

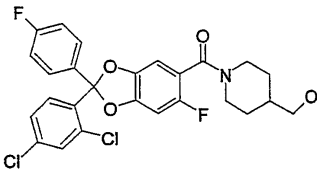


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 1,4-다이옥사-8-아자스피로(4.5)데케인으로부터 표제 화합물을 실시예 119의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e = 548.3([M]⁺).

실시예 144

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-하이드록시메틸-피페리딘-1-일)-메탄온

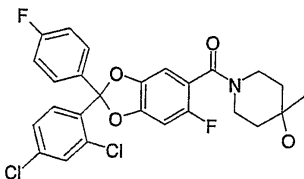


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 4-하이드록시메틸-피페리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 119의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e = 520.3([M]⁺).

실시예 145

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-하이드록시-4-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온의 제조

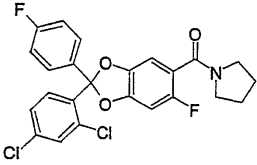


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 4-하이드록시-4-메틸-피페리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 119의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e = 520.3([M]⁺).

실시예 146

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피롤리딘-1-일-메탄온의 제조

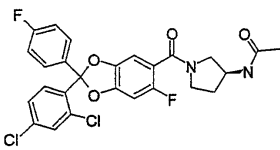


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 피롤리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 119의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e = 476.1([M]⁺).

실시예 147

N-{1-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카보닐]-피롤리딘-3S-일}-아세트아마이드의 제조

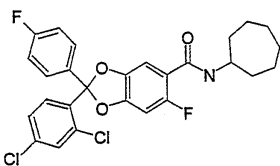


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 3S-아세트아미도피롤리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 119의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e = 533.2([M]⁺).

실시예 148

2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 사이클로헥틸아마이드의 제조

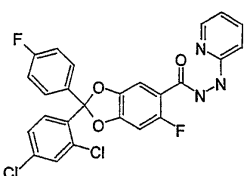


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 사이클로헥틸아민으로부터 표제 화합물을 실시예 119의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e = 518.3([M]⁺).

실시예 149

2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 N'-피리딘-2-일-하이드라자이드의 제조

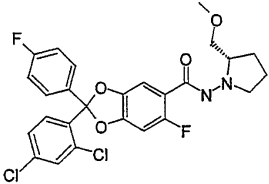


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 2-하이드라지노피리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 119의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e = 514.3([M]⁺).

실시예 150

2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(2S-메톡시메틸-피롤리딘-1-일)-아마이드의 제조

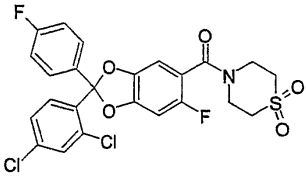


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 2S-메톡시메틸-피롤리딘-1-아민으로부터 표제 화합물을 실시예 119의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e = 534.2([M]⁺).

실시예 151

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(1,1-다이옥소-티오모폴린-4-일)-메탄온의 제조

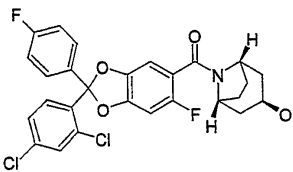


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 1,1-다이옥소-1-티오모폴린으로부터 표제 화합물을 실시예 119의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e = 540.4([M]⁺).

실시예 152

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(3-하이드록시-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-8-일)-메탄온의 제조

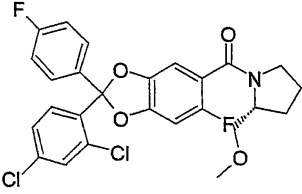


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 노르트로핀으로부터 표제 화합물을 실시예 119의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e = 532.2([M]⁺).

실시예 153

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(2R-메톡시메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온의 제조

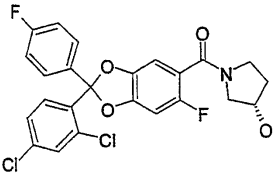


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 2R-메톡시메틸-피롤리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 119의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e = 520.2([M]⁺).

실시예 154

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(3S-하이드록시-피롤리딘-1-일)-메탄온의 제조

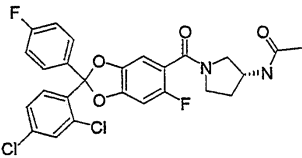


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 3S-하이드록시-피롤리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 119의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e = 492.2([M]⁺).

실시예 155

N-{1-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카보닐]-피롤리딘-3R-일}-아세트아마이드의 제조

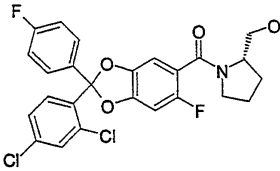


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 3R-아세트아미도-피롤리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 119의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e = 533.3([M]⁺).

실시예 156

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(2S-하이드록시메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온의 제조

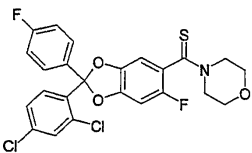


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 2S-하이드록시메틸-피롤리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 119의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e = 506.2([M]⁺).

실시예 157

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메테인티온의 제조

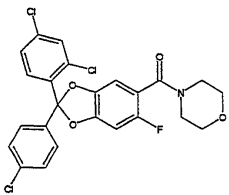


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온(실시예 108e, 79 mg, 0.16 mmol) 및 로웨슨 시약(Lawesson's reagent)(33 mg, 0.08 mmol)을 벤젠(1 mL) 중에서 4시간 동안 환류 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켰다. 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다(75 mg, 92%).

MS: m/e = 508.0([M]⁺).

실시예 158

[2-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조



a) 2,4,4'-트라이클로로다이페닐다이클로로메테인의 제조

2,4-다이클로로-벤조트라이플루오라이드 및 클로로벤젠으로부터 표제 화합물을 실시예 108b의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 갈색 오일로서 수득하였다.

MS: m/e = 339.9([M]⁺).

b) 5-브로모-2-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔의 제조

4-브로모-5-플루오로-벤젠-1,2-다이올(실시예 108a) 및 2,4,4'-트라이클로로다이페닐다이클로로메테인(실시예 158a)으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 473.9([M]⁺).

c) 2-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산의 제조

5-브로모-2-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔(실시예 158b)로부터 표제 화합물을 실시예 108d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 오렌지색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 437.0([M-H]⁻).

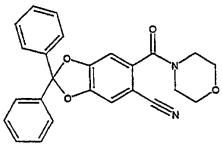
d) [2-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조

2-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 158c) 및 모폴린으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 오렌지색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 508.3([M+H]⁺).

실시예 159

6-(모폴린-4-카보닐)-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카보나이트릴의 제조



a) (6-브로모-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린-4-일-메탄온의 제조

6-브로모-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 110c) 및 모폴린으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 466.2([M+H]⁺).

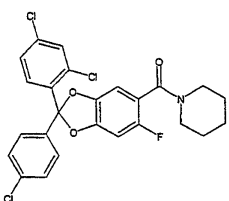
b) 6-(모폴린-4-카보닐)-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-카보나이트릴의 제조

N-메틸 피롤리디논(3 mL) 중의 (6-브로모-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린-4-일-메탄온(204 mg, 0.437 mmol) 및 사이안화 구리(102 mg, 1.139 mmol, 2.6 당량)의 혼합물을 16시간 동안 190℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트로 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 진공 하에 증발시켰다. 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(4.656 g, 83%).

MS: m/e = 413.1([M+H]⁺).

실시예 160

[2-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온의 제조

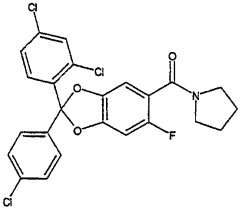


2-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 158c) 및 피페리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 506.0([M+H]⁺).

실시예 161

[2-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피롤리딘-1-일-메탄온의 제조

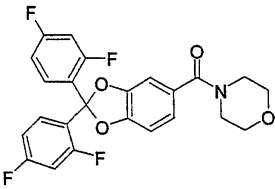


2-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 158c) 및 피롤리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 희백색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 491.9([M+H]⁺).

실시예 162

[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조



a) 2,2',4,4'-테트라플루오로다이페닐다이클로로메테인의 제조

알루미늄 트리클로라이드(5.32g, 39.9 mmol)를 교반하면서 1,3-다이플루오로벤젠(8g, 70.12 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 약 10℃로 냉각시키고, 사염화 탄소(14.5 mL)를 1시간에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 30℃에서 3.5시간 동안 교반하고, 다이클로로메테인으로 희석시키고, 얼음에 부었다. 상들을 분리하고, 유기 상을 황산 마그네슘 위에서 건조시키고, 증발시켜, 추가 정제 없이 사용되는 표제 화합물을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e 273.0([M-Cl]⁻).

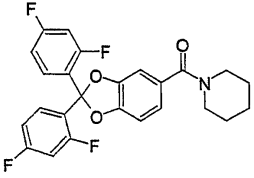
b) 2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조

2,2',4,4'-테트라플루오로다이페닐다이클로로메테인 및 (3,4-다이하이드록시-페닐)모폴린-4-일-메탄온(실시예 87b)으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 검으로서 수득하였다.

MS: m/e= 460.1([M+H]⁺).

실시예 163

[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온의 제조

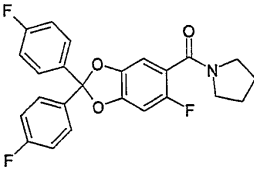


2,2',4,4'-테트라플루오로다이페닐다이클로로메테인(실시예 162a) 및 (3,4-다이하이드록시-페닐)-피페리딘-4-일-메탄온으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 황색 포움으로서 수득하였다.

MS: $m/e = 458.3([M+H]^+)$.

실시예 164

[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피롤리딘-1-일-메탄온의 제조



a) 5-브로모-6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔의 제조

4-브로모-5-플루오로-벤젠-1,2-다이올(실시예 108a) 및 4,4'-다이플루오로다이페닐다이클로로메테인(실시예 111a) 으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 무색 오일로서 수득하였다.

MS: $m/e = 407.9([M]^+)$.

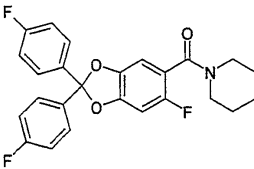
b) [6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피롤리딘-1-일-메탄온의 제조

5-브로모-6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔(실시예 164a) 및 1-피롤리딘-카보닐 클로라이드로부터 표제 화합물을 실시예 166b의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 황색 오일로서 수득하였다.

MS: $m/e = 426.3([M+H]^+)$.

실시예 165

[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온의 제조

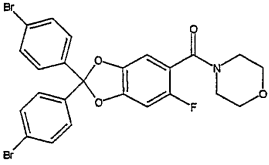


5-브로모-6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔(실시예 164a) 및 1-피페리딘-카보닐 클로라이드로부터 표제 화합물을 실시예 166b의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 황색 오일로서 수득하였다.

MS: $m/e = 440.3([M+H]^+)$.

실시예 166

[2,2-비스-(4-브로모-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온



a) 5-브로모-6-플루오로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔의 제조

4-브로모-5-플루오로-벤젠-1,2-다이올(실시예 108a) 및 다이페닐다이클로로메테인으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

회백색 고체로서 수득하였다.

MS: $m/e = 370.0([M+H]^+)$.

b) (6-플루오로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린-4-일-메탄온의 제조

다이에틸 에테르(300 mL) 중의 5-브로모-6-플루오로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔(17.59 g, 47.4 mmol)의 냉(-78°C) 용액에 헥세인 중의 n-부틸 리튬 용액(1.6M, 30 mL, 48 mmol, 1.0 당량)을 천천히 첨가하였다. 4-모폴린카보닐클로라이드(8.5 g, 56.9 mmol, 1.2 당량)의 첨가 전에 반응 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20°C로 가온시키고, 중탄산나트륨 수용액으로 부었다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하였다. 휘발성물질을 진공 하에 제거하였다. 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 수득하였다(13.0 g, 68%).

MS: $m/e = 406.2([M+H]^+)$.

c) (2-플루오로-4,5-다이하이드록시-페닐)-모폴린-4-일-메탄온의 제조

(6-플루오로-2,2-다이페닐-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린-4-일-메탄온으로부터 표제 화합물을 실시예 87b의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 고체로서 수득하였다.

MS: $m/e = 442.2([M+H]^+)$.

d) 4,4'-다이브로모다이페닐다이클로로메테인의 제조

4-브로모벤조트라이플루오라이드 및 브로모벤젠으로부터 표제 화합물을 실시예 108b의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 황색 반고체로서 수득하였다.

MS: $m/e = 392.0([M+H]^+)$.

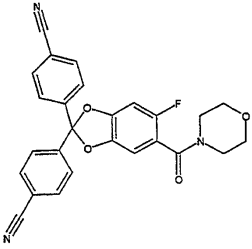
e) [2,2'-비스-(4-브로모-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조

(2-플루오로-4,5-다이하이드록시-페닐)-모폴린-4-일-메탄온(실시예 166c) 및 4,4'-다이브로모다이페닐다이클로로메테인(실시예 166d)으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

MS: $m/e = 364.1([M+H]^+)$.

실시예 167

4-[2,2'-비스-(4-사이아노-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-카보닐]-모폴린의 제조

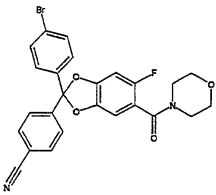


[2,2'-비스-(4-브로모-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온(실시예 166e, 400 mg, 0.71 mmol, 1.0 당량), 사이안화 구리(381 mg, 4.26 mmol, 6.0 당량), 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(32.5 mg, 0.035 mmol, 0.05 당량), 사이안화 테트라에틸암모늄(111 mg, 0.71 mmol, 1.0 당량) 및 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센(78.7 mg, 0.142 mmol, 0.2 당량)의 혼합물을 질소로 플라싱시켰다. 탈기된 다이옥세인(10 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 4시간 동안 가열하여 환류시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 여과하고, 중탄산 나트륨 수용액, 염수 및 물로 세척하였다. 휘발성물질을 진공 하에 제거하였다. 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 반고체로서 수득하였다(141 mg, 44%).

MS: m/e = 456.1([M+ H⁺]).

실시예 168

4-[2-(4-브로모-페닐)-5-플루오로-6-(모폴린-4-카보닐)-벤조[1,3]다이옥솔-2-일]-벤조나이트릴의 제조

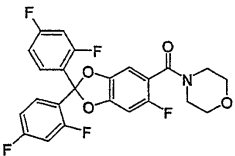


실시예 167의 일반적 방법에 따라 표제 화합물이 부산물로서 제조되었다. 밝은 황색 고체로서 수득되었다.

MS: m/e = 509.0([M+ H⁺]).

실시예 169

[2,2'-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조

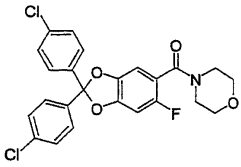


2,2',4,4'-테트라플루오로다이페닐다이클로로메테인(실시예 162a) 및 (2-플루오로-4,5-다이하이드록시-페닐)-모폴린-4-일-메탄온(실시예 99b)으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 검으로서 수득하였다.

MS: m/e = 478.1([M+ H]⁺).

실시예 170

[2,2'-비스-(4-클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조



a) 다이클로로비스(4-클로로페닐)메테인의 제조

4,4'-다이클로로벤조페논으로부터 표제 화합물을 실시예 87d의 일반적 방법에 따라 제조하고, 추가 정제 없이 사용하였다. 황색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 304.0, 306.0([M]⁺).

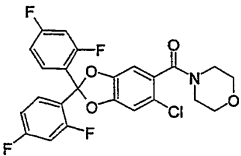
b) [2,2-비스-(4-클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조

다이클로로비스(4-클로로페닐)메테인 및 2-플루오로-4,5-다이하이드록시-페닐)-모폴린-4-일-메탄온(실시예 166c)으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 베이지색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e = 474.0, 476.0([M]⁺).

실시예 171

[6-클로로-2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조

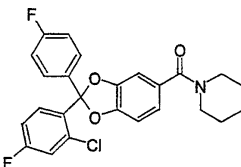


2,2',4,4'-테트라플루오로다이페닐다이클로로메테인(실시예 162a) 및 (2-클로로-4,5-다이하이드록시-페닐)-모폴린-4-일-메탄온(실시예 218b)으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 황색 검으로서 수득하였다.

MS: m/e = 494.1([M+H]⁺).

실시예 172

[2-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온의 제조



a) 2-클로로-1-[다이클로로-(4-플루오로-페닐)-메틸]-4-플루오로-벤젠(2-클로로-4-플루오로-페닐)-(4-플루오로-페닐)-메탄온(0.25g, 0.99 mmol) 및 오염화 인(0.21 g, 1.01 mmol)을 아르곤 하에서 혼합하고, 150°C에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 다이클로로메테인으로 희석시키고, 얼음에 부었다. 상들을 분리시키고, 유기 상을 황산 마그네슘 위에서 건조시키고, 증발시켜, 표제 화합물을 NMR에 의해 측정시 35%의 출발 물질 및 15%의 모노-클로로화된 화합물과 함께 약 50%의 목적 생성물을 함유하는 담황색 오일(0.2g)로서 수득하였다. 이 혼합물을 추가 정제 없이 사용하였다.

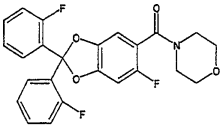
b) [2-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온의 제조

2-클로로-1-[다이클로로-(4-플루오로-페닐)-메틸]-4-플루오로-벤젠(실시예 172a) 및 (3,4-다이하이드록시-페닐)-피페리딘-4-일-메탄온으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 검으로서 수득하였다.

MS: m/e = 456.1([M+H]⁺).

실시예 173

[6-플루오로-2,2-비스-(2-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조



a) 비스-(2-플루오로-페닐)-메탄온의 제조

톨루엔(35 ml) 중에 2-플루오로벤젠붕소산(280 mg, 2mmol), Cs₂CO₃(1.63 g, 5 mmol) 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(40 mg, 0.02 mmol)을 질소 하에 교반한 현탁액에 2-플루오로벤조일 클로라이드(634 mg, 4 mmol)를 적가하였다. 현탁액을 100℃에서 16시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 및 물로 분배시켰다. 유기층을 탄산수소 칼륨 수용액, 염수로 세척하고, 황산 나트륨 위에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다(210 mg, 46%). 무색 액체로서 수득하였다.

MS: m/e = 218.1([M]⁺).

b) 비스-(2-플루오로페닐)다이클로로메테인의 제조

비스-(2-플루오로-페닐)-메탄온(실시예 173a)으로부터 표제 화합물을 실시예 182a의 일반적 방법에 따라 제조하고, 추가 정제 없이 사용하였다. 갈색 고체로서 수득하였다.

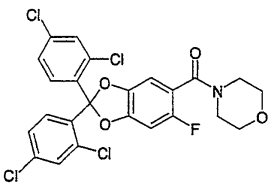
c) [6-플루오로-2,2-비스-(2-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조

(2-플루오로-4,5-다이하이드록시-페닐)-모폴린-1-일-메탄온(실시예 99b) 및 비스-(2-플루오로페닐)다이클로로메테인(실시예 173b)으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 비정질 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 442.3([M+H]⁺).

실시예 174

[2,2-비스-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조



a) 2,2',4,4'-테트라클로로-다이클로로다이페닐메테인의 제조

2,4-다이클로로벤젠으로부터 표제 화합물을 실시예 207a의 일반적 방법에 따라 제조하고, 추가 정제 없이 사용하였다. 백색 결정을 수득하였다.

m.p.:139-142°C; MS: m/e = 373.9, 375.9([M]⁺).

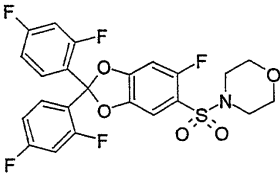
b) [2,2-비스-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조

2,2',4,4'-테트라클로로-다이클로로다이페닐메테인 및 2-플루오로-4,5-다이하이드록시-페닐)모폴린-4-일-메탄온(실시예 166c)으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e = 541.9, 543.9([M]⁺).

실시예 175

4-[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-모폴린의 제조

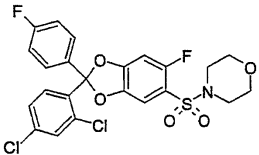


2,2',4,4'-테트라플루오로다이페닐다이클로로메테인(실시예 162a) 및 4-플루오로-5-(모폴린-1-설포닐)-벤젠-1,2-다이올(실시예 234b)로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 회백색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e= 514.2([M+ H]⁺).

실시예 176

4-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-모폴린의 제조

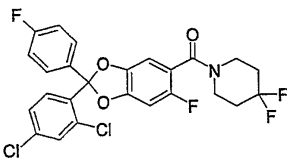


2,4-다이클로로-4'-플루오로-다이페닐다이클로로메테인 및 4-플루오로-5-(모폴린-1-설포닐)-벤젠-1,2-다이올(실시예 234b)로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 회백색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e= 528.1([M+ H]⁺).

실시예 177

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4,4'-다이플루오로-피페리딘-1-일)-메탄온의 제조

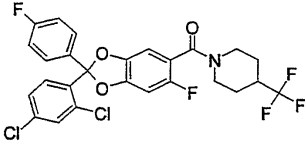


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 4,4'-다이플루오로피페리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 황색 검으로서 수득하였다.

MS: m/e = 526.1([M]⁺).

실시예 178

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-트라이플루오로메틸-피페리딘-1-일)-메탄온의 제조

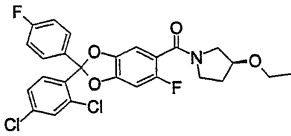


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 4-(트라이플루오로메틸)피페리딘 하이드로클로라이드로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e = 558.0([M]⁺).

실시예 179

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(3S-에톡시-피롤리딘-1-일)-메탄온의 제조

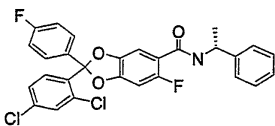


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 3S-에톡시-피롤리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 무색 오일로서 수득하였다.

MS: m/e = 520.1([M]⁺).

실시예 180

2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(1R-페닐-에틸)-아마이드의 제조

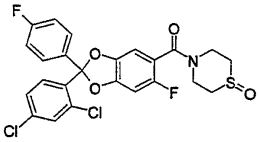


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 (1R-페닐-에틸)-아민으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 무색 오일로서 수득하였다.

MS: m/e = 526.1([M]⁺).

실시예 181

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(1-옥소-티오모폴린-4-일)-메탄온의 제조

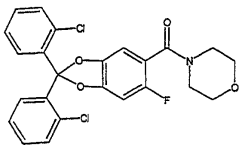


다이클로로메테인(1.2 mL) 중의 m-클로로퍼벤조산(74 mg, 0.3 mmol)의 용액을 다이클로로메테인(1.7 mL) 중의 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-티오모폴린-4-일-메탄온(실시예 136)(153 mg, 0.3 mmol)의 냉(-20°C) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 -20°C에서 3시간 동안 교반하고, 5% 나트륨 티오설페이트 수용액으로 켄칭(quenching)시켰다. 수성 상을 다이클로로메테인으로 추출하고, 조합된 유기 상을 10% 중탄산 나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산 나트륨 위에서 건조시키고, 여과하고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 포움으로서 수득하였다(141 mg, 89%).

MS: m/e = 524.1([M]⁺).

실시예 182

[2,2-비스-(2-클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조



a) 비스-(2-클로로페닐)다이클로로메테인의 제조

2,2'-다이클로로벤조페논(502 mg, 2 mmol) 및 오염화 인(833 mg, 4 mmol, 2.0 당량)의 혼합물을 170°C에서 28시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 다이클로로메테인으로 희석시키고, 냉수로 세척하였다. 유기층을 황산 나트륨 위에서 건조시키고, 여과하고, 휘발성물질을 진공 하에 제거하고, 표제 화합물을 오렌지색 오일로서 수득하였다(629 mg, 정량.).

MS: m/e = 306.0([M]⁺).

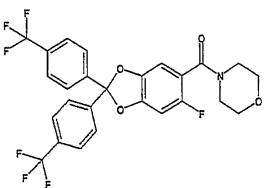
b) [2,2-비스-(2-클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조

비스-(2-클로로페닐)다이클로로메테인(실시예182, 258 mg, 0.84 mmol, 2.6 당량) 및 (2-플루오로-4,5-다이하이드록시-페닐)-모폴린-4-일-메탄온(실시예 87b, 72 mg, 0.32 mmol)의 혼합물을 밀봉된 유리관에서 150°C에서 5시간 동안 가열하였다. 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 희백색 고체로서 수득하였다(6.8 mg, 4.5%). m.p.:98°C.

MS: m/e = 474.0([M+H]⁺).

실시예 183

[6-플루오로-2,2-비스-(4-트라이플루오로메틸-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조



a) 비스-(4-트라이플루오로메틸-페닐)-메탄온의 제조

4-트라이플루오로메틸-페닐붕소산 및 4-트라이플루오로메틸-벤조일 클로라이드로부터 표제 화합물을 실시예 173a의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 결정성 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 318.1([M]⁺).

b) 비스-(4-트라이플루오로메틸-페닐)다이클로로메테인의 제조

비스-(4-트라이플루오로메틸-페닐)-메탄온(실시예 183a)으로부터 표제 화합물을 실시예 87d의 일반적 방법에 따라 제조하고, 추가 정제 없이 사용하였다. 갈색 고체로서 수득하였다.

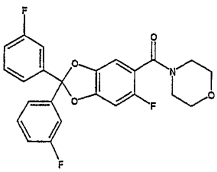
c) [6-플루오로-2,2-비스-(4-트라이플루오로메틸-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조

(2-플루오로-4,5-다이하이드록시-페닐)-모폴린-1-일-메탄온(실시예 99b) 및 비스-(4-트라이플루오로메틸-페닐)다이클로로메테인(실시예 183b)으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 비정질 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 542.1([M+H]⁺)

실시예 184

[6-플루오로-2,2-비스-(3-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조



a) 비스-(3-플루오로페닐)다이클로로메테인의 제조

비스-(3-플루오로-페닐)-메탄온으로부터 표제 화합물을 실시예 87d의 일반적 방법에 따라 제조하고, 추가 정제 없이 사용하였다. 갈색 고체로서 수득하였다.

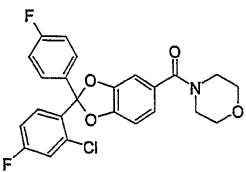
b) [[6-플루오로-2,2-비스-(3-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조

(2-플루오로-4,5-다이하이드록시-페닐)-모폴린-1-일-메탄온(실시예 99b) 및 비스-(3-플루오로페닐)다이클로로메테인(실시예 184a)으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 회백색 비정질 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 442.1([M+H]⁺).

실시예 185

[2-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조

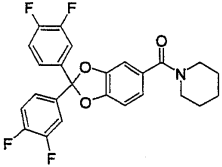


2-클로로-1-[다이클로로-(4-플루오로-페닐)-메틸]-4-플루오로-벤젠(실시예 172a) 및 (3,4-다이하이드록시-페닐)-모폴린-4-일-메탄온(실시예 87b)으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 검 으로서 수득하였다.

MS: m/e = 458.3([M+ H]⁺).

실시예 186

[2,2-비스-(3,4-다이플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온의 제조

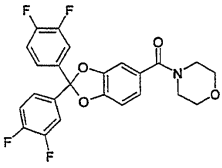


1,1'-(다이클로로메틸렌)비스[3,4-다이플루오로-벤젠] 및 (3,4-다이하이드록시-페닐)-피페리딘-4-일-메탄온으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 검 으로서 수득하였다.

MS: m/e = 458.2([M+ H]⁺).

실시예 187

[2,2-비스-(3,4-다이플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조

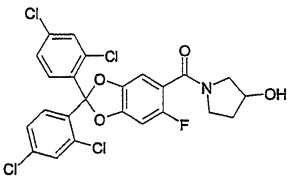


1,1'-(다이클로로메틸렌)비스[3,4-다이플루오로-벤젠] 및 (3,4-다이하이드록시-페닐)-모폴린-4-일-메탄온(실시예 87b)으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 무색 검 으로서 수득하였다.

MS: m/e = 460.2([M+ H]⁺).

실시예 188

[2,2-비스-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(3-하이드록시-피롤리딘-1-일)-메탄온의 제조



a) 5-브로모-2,2-비스-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔의 제조

2,2',4,4'-테트라클로로-다이클로로다이페닐메테인(실시예 174a) 및 4-브로모-5-플루오로-벤젠-1,2-다이올(실시예 108a)로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 무색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 507.9, 509.9([M]⁺).

b) 2,2-비스-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산의 제조

5-브로모-2,2-비스-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔로부터 표제 화합물을 실시예 108d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e = 471.0, 473.0([M-H]⁻).

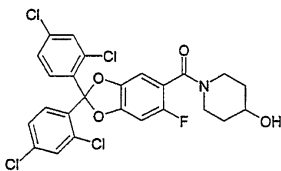
c) [2,2-비스-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(3-하이드록시-피롤리딘-1-일)-메탄온의 제조

2,2-비스-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 및 3-피롤리딘올로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 황색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e = 541.9, 543.9([M]⁺).

실시예 189

[2,2-비스-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-메탄온의 제조

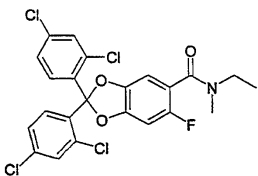


2,2-비스-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 및 4-하이드록시-피페리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 황색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e = 556.0, 558.0([M]⁺).

실시예 190

2,2-비스-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 에틸-메틸-아마이드의 제조

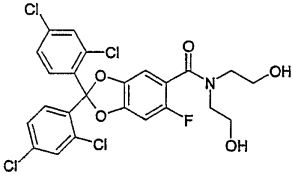


2,2-비스-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 및 N-에틸메틸아민으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e = 514.0, 516.0([M]⁺).

실시예 191

2,2-비스-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 비스-(2-하이드록시-에틸)-아마이드의 제조

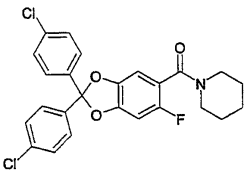


2,2-비스-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 및 디에탄올아민으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 황색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e = 560.0, 562.0([M]⁺).

실시예 192

[2,2-비스-(4-클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온의 제조



a) 5-브로모-2,2-비스-(4-클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔의 제조

다이클로로비스(4-클로로페닐)메테인(실시예 170a) 및 4-브로모-5-플루오로-벤젠-1,2-다이올(실시예 108a)로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 무색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 437.9, 439.9, 441.9([M]⁺).

b) 2,2-비스-(4-클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산의 제조

5-브로모-2,2-비스-(4-클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔로부터 표제 화합물을 실시예 108d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 403.1, 405.1([M-H]⁻).

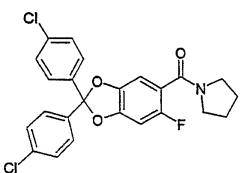
c) [2,2-비스-(4-클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온의 제조

2,2-비스-(4-클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 및 피페리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e = 472.1, 474.1([M]⁺).

실시예 193

[2,2-비스-(4-클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피롤리딘-1-일-메탄온의 제조

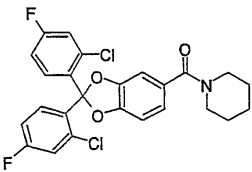


2,2-비스-(4-클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 및 피롤리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e = 458.1, 460.1([M]⁺).

실시예 194

[2,2-비스-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온의 제조



a) 2,2'-다이클로로-4,4'-다이플루오로다이페닐다이클로로메테인의 제조

비스(2-클로로-4-플루오로페닐)-메탄온(1.6g, 5.57 mmol) 및 오염화 인(1.4g, 6.72 mmol)을 밀봉된 바이알에서 165°C에서 5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 다이클로로메테인으로 희석시키고, 얼음에 부었다. 상들을 분리시키고, 유기 상을 황산 마그네슘 위에서 건조시키고, 증발시켜, 표제 화합물을, 목적 생성물 및 출발 케톤이 약 4:1 혼합물(1.46g)로 이루어지며(NMR) 추가 정제 없이 사용되는 밝은 갈색 오일로서 수득하였다.

NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm: 8.39 (dd, 2H, J= 4.5, 6.6 Hz, 생성물), 7.55 (dd, 0.5H, 벤조페논), 7.17 (dd, 0.5H, J= 4.5, 6.3 Hz, benzophenone), 7.10 (m, 4.5H, 생성물 및 벤조페논), 3.14 (m, 4H), 1.70-1.40 (m, 6H).

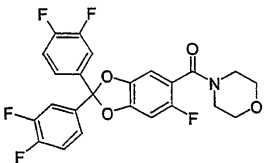
b) [2,2-비스-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온의 제조

2,2'-다이클로로-4,4'-다이플루오로다이페닐다이클로로메테인 및 (3,4-다이하이드록시-페닐)-피페리딘-4-일-메탄온으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 검으로서 수득하였다.

MS: m/e= 490.1([M+ H]⁺).

실시예 195

[2,2-비스-(3,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조

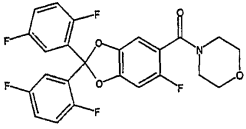


1,1'-(다이클로로메틸렌)비스[3,4-다이플루오로-벤젠] 및 (2-플루오로-4,5-다이하이드록시-페닐)-모폴린-4-일-메탄온(실시예 99b)으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 회백색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e= 478.3([M+ H]⁺).

실시예 196

[2,2-비스-(2,5-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조



a) 비스-(2,5-다이플루오로페닐) 다이클로로메테인의 제조

2,5-다이플루오로벤젠으로부터 표제 화합물을 실시예 207a의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 점성의 밝은 갈색 오일로서 수득하였다.

MS: m/e = 308.1([M]⁺).

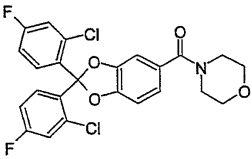
b) [2,2-비스-(2,5-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조

(2-플루오로-4,5-다이하이드록시-페닐)-모폴린-1-일-메탄온(실시예 99b) 및 비스-(2,5-다이플루오로페닐) 다이클로로메테인(실시예 196a)으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 비정질 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 477.1([M]⁺).

실시예 197

[2,2-비스-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조

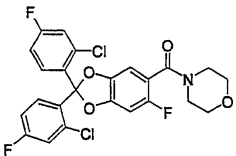


2,2'-다이클로로-4,4'-다이플루오로다이페닐다이클로로메테인(실시예 194a) 및 (3,4-다이하이드록시-페닐)-모폴린-4-일-메탄온(실시예 87b)으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 황색 검으로서 수득하였다.

MS: m/e = 492.2([M+H]⁺).

실시예 198

[2,2-비스-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조

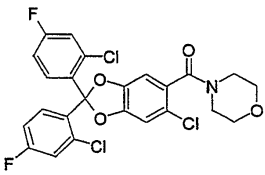


2,2'-다이클로로-4,4'-다이플루오로다이페닐다이클로로메테인(실시예 194a) 및 (2-플루오로-4,5-다이하이드록시-페닐)-모폴린-4-일-메탄온(실시예 99b)으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 회백색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e = 510.1([M+H]⁺).

실시예 199

[6-클로로-2,2-비스-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조

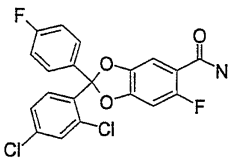


2,2'-다이클로로-4,4'-다이플루오로다이페닐다이클로로메테인(실시예 194a) 및 (2-클로로-4,5-다이하이드록시-페닐)-모폴린-4-일-메탄온(실시예 218b)으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e = 526.1([M+H]⁺).

실시예 200

2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 아마이드의 제조

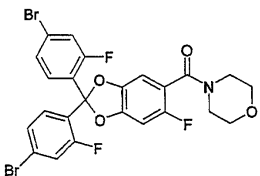


[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 108d) 및 암모늄 하이드록사이드로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e = 422([M]⁺).

실시예 201

[2,2-비스-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조



a) 4,4'-다이브로모-2,2'-다이플루오로-벤조페논의 제조

테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0.15 g, 0.13 mmol)을 아니솔(15 mL) 중에 용해시켰다. 추가의 아니솔(15 mL)과 함께 1-브로모-3-플루오로-4-요오도벤젠(2.0 g, 6.6 mmol), 4-브로모-2-플루오로벤젠붕소산(1.45 g, 6.6 mmol) 및 탄산 칼륨(2.7 g, 19.9 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 10 bar의 일산화 탄소 압력 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 톨루엔/물 혼합물(120 mL, 1:1)에 첨가시키고, 상들을 분리시키고, 수 상을 톨루엔으로 2회 추출하였다. 유기 상을 풀링시키고(pooling), 염수로 세척하고, 용매를 증발시켰다. 헥세인에서 결정화시켜 표제 화합물을 백색 결정으로서 수득하였다(1.17 g, 47%).

MS: m/e = 375.9, 377.9([M+H]⁺).

b) 4,4'-다이브로모-2,2'-다이플루오로-다이클로로다이페닐메테인의 제조

4,4'-다이브로모-2,2'-다이플루오로-벤조페논(1.3 g, 3.5 mmol), 포스포르스(phosphorus) 옥시클로라이드(26 mL) 및 오염화 인(4.4 g, 21 mmol)의 혼합물을 비등 온도에서 72시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 얼음/물(200 mL)에 부었다. 생성물을 다이클로로메테인으로 추출하였다. 유기 상을 풀링시키고, 황산 나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공 하에 제거하여, 추가 정제 없이 사용하는 생성물을 갈색 오일로서 수득하였다.

MS: m/e = 429.8, 431.8([M]⁺).

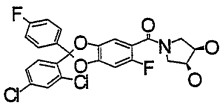
c) [2,2-비스-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조

4,4'-다이브로모-2,2'-다이플루오로-다이클로로다이페닐메테인 및 2-플루오로-4,5-다이하이드록시-페닐)-모폴린-4-일-메탄온(실시에 166c)으로부터 표제 화합물을 실시에 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 무색 오일로서 수득하였다.

MS: m/e = 598.0, 600.0, 602.0([M]⁺).

실시에 202

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(3,4-시스-다이하이드록시-피롤리딘-1-일)-메탄온의 제조



a) [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(2,5-다이하이드로-피롤-1-일)-메탄온의 제조

[2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시에 108d) 및 3-피롤린으로부터 표제 화합물을 실시에 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 황색 오일로서 수득하였다.

MS: m/e = 474([M]⁺).

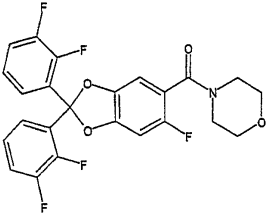
b) [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(3,4-시스-다이하이드록시-피롤리딘-1-일)-메탄온의 제조

아세톤(3.7 mL) 및 물(1.5 mL) 중의 [2-(2,4-다이클로로-페닐)-6-플루오로-2-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(2,5-다이하이드로-피롤-1-일)-메탄온(70 mg, 0.15 mmol)의 용액에 4-메틸모폴린-4-옥사이드 모노하이드레이트(23 mg, 0.16 mmol), 오스뮴 테트록사이드(0.02 mL, 0.0015 mmol) 및 칼륨 오스메이트(VI) 다이하이드레이트(2.4 mg, 0.0065 mmol)를 첨가하고, 반응을 20°C에서 24시간 동안 교반하였다. 나트륨 티오설페이트 펜타하이드레이트를 첨가하고, 반응 혼합물을 30분간 교반하고, 분쇄된 얼음으로 부었다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 조합된 유기 상을 염수로 세척하고, 황산 나트륨 위에서 건조시키고, 여과하고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거시켰다. 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 흑색 오일로서 수득하였다(56 mg, 74%).

MS: m/e = 508.1([M]⁺).

실시에 203

[2,2-비스-(2,3-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조



a) 비스-(2,3-다이플루오로-페닐)-메탄온의 제조

2,3-다이플루오로벤젠붕소산 및 2,3-다이플루오로-벤조일 클로라이드로부터 표제 화합물을 실시예 173a의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 회백색 결정성 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 254.1([M]⁺).

b) 비스-(2,3-다이플루오로페닐)다이클로로메테인의 제조

비스-(2,3-다이플루오로-페닐)-메탄온(실시예 203a)으로부터 표제 화합물을 실시예 87d의 일반적 방법에 따라 제조하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. 갈색 고체로서 수득하였다.

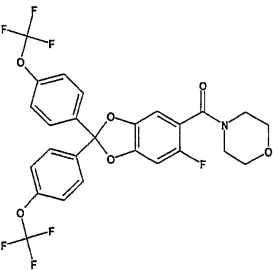
c) [2,2-비스-(2,3-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조

(2-플루오로-4,5-다이하이드록시-페닐)-모폴린-1-일-메탄온(실시예 99b) 및 비스-(2,3-다이플루오로페닐)다이클로로메테인(실시예 203b)으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 회백색 비정질 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 478.1([M+H]⁺).

실시예 204

[6-플루오로-2,2-비스-(4-트라이플루오로메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조



a) 비스-(4-트라이플루오로메톡시-페닐)-메탄온의 제조

4-트라이플루오로메톡시-벤젠붕소산 및 4-트라이플루오로메톡시-벤조일 클로라이드로부터 표제 화합물을 실시예 173a의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 350([M]⁺).

b) 비스-(4-트라이플루오로메톡시-페닐)다이클로로메테인의 제조

포스포러스 옥시클로라이드 중의 비스-(4-트라이플루오로메톡시-페닐)-메탄온(실시예 203a)으로부터 표제 화합물을 실시예 182a의 일반적 방법에 따라 제조하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. 갈색 고체로서 수득하였다.

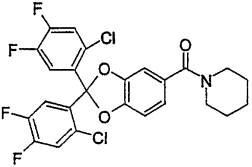
c) [6-플루오로-2,2-비스-(4-트라이플루오로메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조

(2-플루오로-4,5-다이하이드록시-페닐)-모폴린-1-일-메탄온(실시예 99b) 및 비스-(4-트라이플루오로메틸-페닐)다이클로로메테인(실시예 204b)으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 회백색 비정질 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 574.2([M+H]⁺).

실시예 205

[2,2-비스-(2-클로로-4,5-다이플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온의 제조

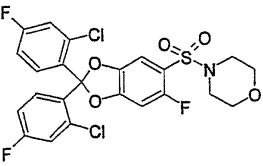


1,1'-(다이클로로메틸렌)비스[2-클로로-4,5-다이플루오로벤젠] 및 (3,4-다이하이드록시-페닐)-피페리딘-4-일-메탄온으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 회백색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e = 526.1([M+H]⁺).

실시예 206

4-[2,2-비스-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰일]-모폴린의 제조

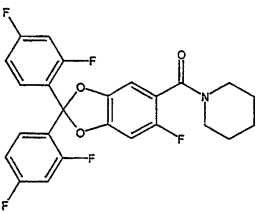


2,2'-다이클로로-4,4'-다이플루오로다이페닐다이클로로메테인(실시예 194a) 및 4-플루오로-5-(모폴린-1-설폰일)-벤젠-1,2-다이올(실시예 234b)로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 546.0([M+H]⁺).

실시예 207

[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온의 제조



a) 2,2',4,4'-테트라플루오로다이페닐다이클로로메테인의 제조

1,3-다이플루오로벤젠(50 g, 0.438 mol) 및 알루미늄 트리클로라이드(33.3 g, 250 mmol, 0.57 당량)의 냉(10℃) 혼합물에 사염화 탄소(91 mL)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 30℃로 가온시켰다. 빙수를 첨가하였다. 수성 층을 다이클로로메테인으로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산 나트륨 위에서 건조하고, 여과하고, 휘발성물질을 진공 하에 제거하여, 표제 화합물을 검은 갈색 오일로서 수득하였다(60.3 g, 89%).

MS: m/e = 273.2([M-Cl*]⁺).

b) 5-브로모-2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔의 제조

4-브로모-5-플루오로-벤젠-1,2-다이올(실시예 108a) 및 [2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온(실시예 207a)으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 444.0([M+H]⁺).

c) 2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산의 제조

5-브로모-2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔(실시예 207b)로부터 표제 화합물을 실시예 108d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 407.0([M-H]⁻).

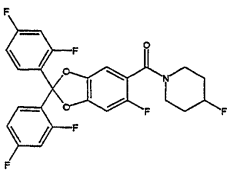
d) [2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온의 제조

2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 207c) 및 피페리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 황색 오일로서 수득하였다.

MS: m/e = 476.1([M+H]⁺).

실시예 208

[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-플루오로-피페리딘-1-일)-메탄온의 제조

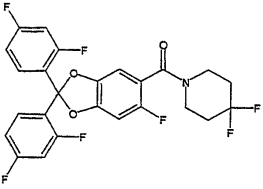


2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 207c) 및 4-플루오로피페리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 494.1([M+H]⁺).

실시예 209

[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4,4-다이플루오로-피페리딘-1-일)-메탄온의 제조

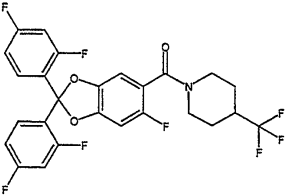


2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 207c) 및 4,4-다이플루오로 피페리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 512.2([M+H]⁺).

실시예 210

[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-트라이플루오로메틸-피페리딘-1-일)-메탄온의 제조

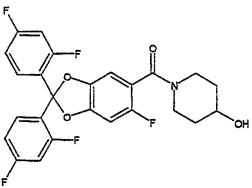


2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 207c) 및 4-(트라이플루오로 메틸)피페리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 황색 오일로서 수득하였다.

MS: m/e = 544.2([M+H]⁺).

실시예 211

[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-메탄온의 제조

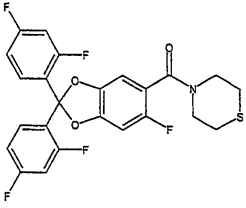


2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 207c) 및 4-하이드록시피페리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 491.1([M+H]⁺).

실시예 212

[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-티오모폴린-4-일-메탄온의 제조

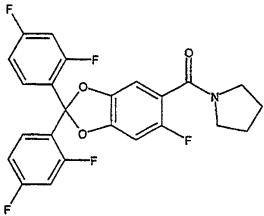


2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 207c) 및 4-하이드록시피페리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 494.1([M+H]⁺).

실시예 213

[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피롤리딘-1-일-메탄온의 제조

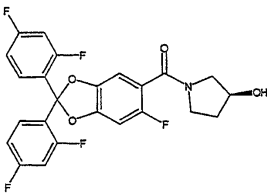


2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 207c) 및 피롤리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 462.1([M+H]⁺).

실시예 214

[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(3S-하이드록시-피롤리딘-1-일)-메탄온의 제조

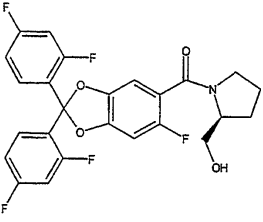


2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 207c) 및 3S-하이드록시피롤리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 478.1([M+H]⁺).

실시예 215

[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(2S-하이드록시메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온의 제조

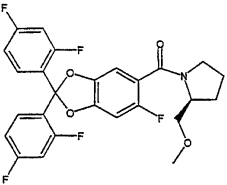


2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 207c) 및 L-프롤리놀로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 492.2([M+H]⁺).

실시예 216

[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(2S-메톡시메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온의 제조

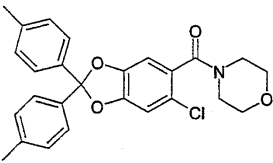


2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 207c) 및 2S-(메톡시메틸)피롤리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 황색 오일로서 수득하였다.

MS: m/e = 506.1([M+H]⁺).

실시예 217

(6-클로로-2,2-다이-p-톨릴-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린-4-일-메탄온의 제조

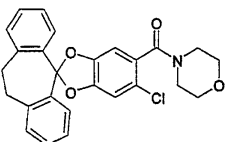


비스(4-메틸페닐)-메테인티온 및 (2-클로로-4,5-다이하이드록시-페닐)-모폴린-4-일-메탄온(실시예 218b)으로부터 표제 화합물을 실시예 233d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 검으로서 수득하였다.

MS: m/e 450.2([M+H]⁺).

실시예 218

4-[[6-클로로-10',11'-다이하이드로-스피로[1,3-벤조다이옥솔-2,5'-[5H]다이벤조[a,d]사이클로헵텐]-5-일]카보닐]-모폴린의 제조



a) (6-클로로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린-4-일-메탄온의 제조

아세트나이트릴(20 mL) 중의 6-클로로-1,3-벤조다이옥솔-5-카복실산(0.49g, 2.44 mmol) 및 하이드록시벤조트리아졸(66 mg, 0.49 mmol)의 혼합물에 모폴린(0.53 mL, 6.1 mmol) 및 N-(3-다이메틸아미노프로필)-N'-에틸카보다이이미드 하이드록로라이드(0.52g, 2.7 mmol)를 첨가하였다. 오렌지색 용액을 실온에서 72시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물에 부었다. 상들을 분리시키고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기 상을 염수로 세척하고, 황산 마그네슘 위에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.53g, 80%). m.p. 155°C.

MS: m/e 270.2([M+H]⁺).

b) (2-클로로-4,5-다이하이드록시-페닐)-모폴린-4-일-메탄온의 제조

다이클로로메테인(11 mL) 중의 삼염화 붕소의 1M 용액을 다이클로로메테인(20 mL) 중의 (6-클로로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린-4-일-메탄온(실시예 218a)(1.98 g, 7.34 mmol)의 냉(빙욕) 용액에 적가시켰다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 1M 칼륨 다이하이드로젠포스페이트 수용액(10 mL)으로 희석시켰다. 1시간 교반 후, 상들을 분리시키고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기 상을 염수로 세척하고, 황산 마그네슘 위에서 건조시키고, 증발시켜, 표제 화합물을 추가 정제 없이 사용하는 갈색 포움으로서 수득하였다(1.82g, 96%).

MS: m/e 494.1([M+H]⁺).

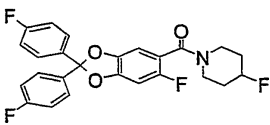
c) 4-{{6-클로로-10',11'-다이하이드로-스피로[1,3-벤조다이옥솔-2,5'-[5H]다이벤조[a,d]사이클로헵텐]-5-일}카보닐}-모폴린의 제조

2,3,6,7-다이벤조사이클로헵테인-1-티온 및 (2-클로로-4,5-다이하이드록시-페닐)-모폴린-4-일-메탄온(실시예 218b)으로부터 표제 화합물을 실시예 233d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e 448.1([M+H]⁺).

실시예 219

[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-플루오로-피페리딘-1-일)-메탄온의 제조



a) 6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산의 제조

5-브로모-6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔(실시예 164a)로부터 표제 화합물을 실시예 108d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 황색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e = 371.2([M-H]⁺).

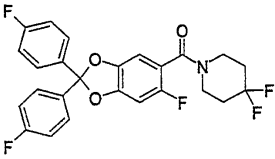
b) [6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-플루오로-피페리딘-1-일)-메탄온의 제조

6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 219a) 및 4-플루오로피페리딘 하이드록로라이드로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 황색 오일로서 수득하였다.

MS: m/e = 458.2([M+H]⁺).

실시예 220

(4,4-다이플루오로-피페리딘-1-일)-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-메탄온의 제조

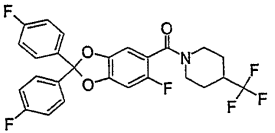


6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 219a) 및 4,4'-다이플루오로피페리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 황색 오일로서 수득하였다.

MS: m/e = 476.1([M+H]⁺).

실시예 221

[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-(4-트라이플루오로메틸-피페리딘-1-일)-메탄온의 제조

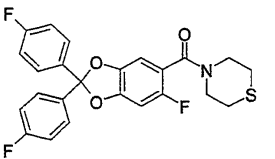


6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 219a) 및 4-(트라이플루오로메틸)피페리딘 하이드로클로라이드로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 황색 오일로서 수득하였다.

MS: m/e = 508.2([M+H]⁺).

실시예 222

[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-티오모폴린-4-일-메탄온의 제조

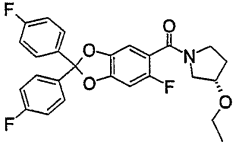


6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 219a) 및 티오모폴린으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 희백색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e = 458.2([M+H]⁺).

실시예 223

(3S-에톡시-피롤리딘-1-일)-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-메탄온의 제조

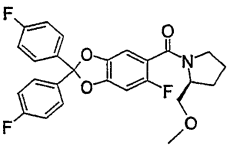


6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 219a) 및 3S-에톡시피롤리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 황색 오일로서 수득하였다.

MS: m/e = 470.2([M+H]⁺).

실시예 224

[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-[(S)-(2-메톡시메틸-피롤리딘-1-일)]-메탄온의 제조

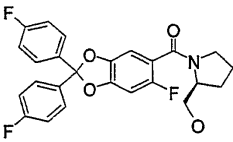


6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 219a) 및 2S-메톡시메틸피롤리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 황색 오일로서 수득하였다.

MS: m/e = 470.2([M+H]⁺).

실시예 225

[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-[(S)-2-하이드록시메틸-피롤리딘-1-일]-메탄온의 제조

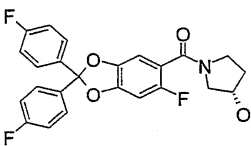


6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 219a) 및 L-프롤리놀로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 황색 오일로서 수득하였다.

MS: m/e = 456.1([M+H]⁺).

실시예 226

6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-[(S)-3-하이드록시-피롤리딘-1-일]-메탄온의 제조

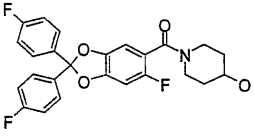


6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 219a) 및 3S-하이드록시피롤리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 황색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e = 442.1([M+ H]⁺).

실시예 227

[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-메탄온의 제조

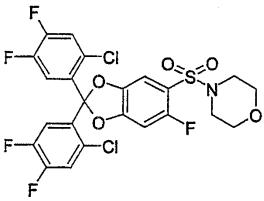


6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 219a) 및 4-하이드록시피페리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 황색 오일로서 수득하였다.

MS: m/e = 456.1([M+ H]⁺).

실시예 228

4-[2,2-비스-(2-클로로-4,5-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-모폴린의 제조

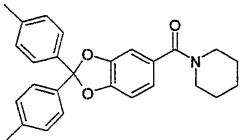


1,1'-(다이클로로메틸렌)비스[2-클로로-4,5-다이플루오로벤젠] 및 4-플루오로-5-(모폴린-1-설포닐)-벤젠-1,2-다이올(실시예 234b)로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 희백색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e = 582.0([M+ H]⁺).

실시예 229

(2,2-다이-p-톨릴-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-피페리딘-1-일-메탄온의 제조

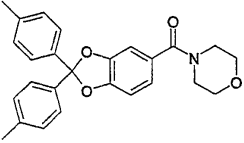


비스(4-메틸페닐)-메테인티온 및 (3,4-다이하이드록시-페닐)-피페리딘-4-일-메탄온으로부터 표제 화합물을 실시예 233d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 희백색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e 414.2([M+ H]⁺).

실시예 230

(2,2-다이-p-톨릴-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린-4-일-메탄온의 제조

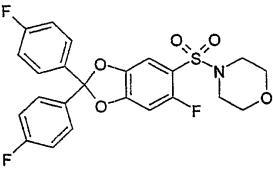


비스(4-메틸페닐)-메테인티온 및 (3,4-다이하이드록시-페닐)-모폴린-4-일-메탄온(실시예 87b)으로부터 표제 화합물을 실시예 233d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 회백색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e 416.2([M+ H]⁺).

실시예 231

4-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-모폴린의 제조

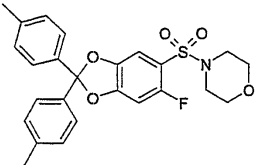


2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐 클로라이드(실시예 261b) 및 모폴린으로부터 표제 화합물을 실시예 245d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 황색 검으로서 수득하였다.

MS: m/e = 478.1([M+ H]⁺).

실시예 232

4-(6-플루오로-2,2-다이-p-톨릴-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐)-모폴린의 제조

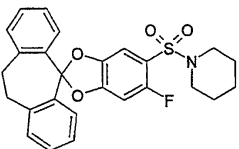


비스(4-메틸페닐)-메테인티온 및 4-플루오로-5-(모폴린-1-설포닐)-벤젠-1,2-다이올(실시예 234b)로부터 표제 화합물을 실시예 233d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 검으로서 수득하였다.

MS: m/e 470.1([M+ H]⁺).

실시예 233

1-{6-플루오로-10',11'-다이하이드로스피로[1,3-벤조다이옥솔-2,5'-[5H]다이벤조[a,d]사이클로헵텐]-5-일}설포닐]-피페리딘의 제조



a) 2-플루오로-4,5-다이메톡시-벤젠설포닐 클로라이드의 제조

1,2-다이클로로에테인 중의 삼산화 황 N,N-다이메틸폼아마이드 착체(4.108g, 27 mmol)의 현탁액에 4-플루오로베라트롤(3.49g, 22 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 오일 욕에서 85°C로 천천히 가열하였다. 2.5시간 후, 고체를 용해시켜 금황색 용액을 수득하였다. 미량의 출발 물질이 여전히 존재하였고, 4.5시간 동안 계속 가열하였다. 오일 욕을 제거하고, 티오닐 클로라이드(1.95 mL, 27 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 85°C에서 4시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 용액을 물로 붓고, 다이클로로메테인(3 x 50 mL)으로 추출하고, 조합된 유기물을 물로 세척하고, 황산 마그네슘 위에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔존하는 미량의 N,N-다이메틸폼아마이드를 톨루엔으로써 공비적으로 제거하여, 추가 정제 없이 사용하는 생성물을 회백색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e 254.0([M]⁺).

b) 1-(2-플루오로-4,5-다이메톡시-벤젠설포닐)-피페리딘의 제조

다이클로로메테인(110 mL) 중의 2-플루오로-4,5-다이메톡시-벤젠설포닐 클로라이드(5g, 19.63 mmol)의 냉(냉욕) 용액에 피페리딘(4.15ml, 42.02 mmol)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 다이클로로메테인으로 희석시키고, 물로 부었다. 수성 상을 다이클로로메테인으로 추출하고, 조합된 유기 상을 염수로 세척하고, 황산 마그네슘 위에서 건조시키고, 증발시켰다. 조질 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

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).

c) 4-플루오로-5-(피페리딘-1-설포닐)-벤젠-1,2-다이올의 제조

다이클로로메테인(58 mL) 중의 삼브롬화 붕소의 1M 용액을 다이클로로메테인(100 mL) 중의 1-(2-플루오로-4,5-다이메톡시-벤젠설포닐)-피페리딘(5.89g, 19.42 mmol)의 냉 용액에 10°C 내지 20°C의 온도를 유지시키면서 적가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 1M 수성 칼륨 다이하이드로젠포스페이트 및 얼음에 부었다. 1시간 교반 후, 상들을 분리시키고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기 상을 염수로 세척하고, 황산 마그네슘 위에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(10:1 다이클로로메테인/메탄올 용리제)에 의해 정제하여, 표제 화합물을 갈색 검으로서 수득하였다(4.17g, 78%).

MS: m/e 274.1([M-H]⁺).

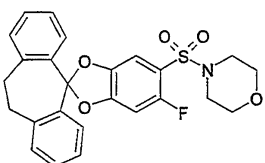
d) 1-{6-플루오로-10',11'-다이하이드로스피로[1,3-벤조다이옥솔-2,5'-[5H]다이벤조[a,d]사이클로헵텐]-5-일}설포닐}-피페리딘의 제조

2,3,6,7-다이벤조사이클로헵테인-1-티온(0.281g, 1.25 mmol), 4-플루오로-5-(피페리딘-1-설포닐)-벤젠-1,2-다이올(0.230g, 0.84 mmol), 구리(I) 클로라이드(0.207g, 2.09 mmol) 및 트라이에틸아민(0.46 mL, 3.34 mmol)의 혼합물을 아세토나이트릴(5 mL) 중에서 환류 하에 4시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1:1 에틸 아세테이트/헵테인으로 용리시키면서 작은 실리카 겔 패드를 통해 여과시켰다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 잔기를 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(15:1 헵테인/에틸 아세테이트 용리제)에 의해 정제하여 생성물을 밝은 황색 포움으로서 수득하였다(0.215g, 55%).

MS: m/e 465.2([M]⁺).

실시예 234

4-{6-플루오로-10',11'-다이하이드로스피로[1,3-벤조다이옥솔-2,5'-[5H]다이벤조[a,d]사이클로헵텐]-5-일}설포닐}-모폴린의 제조



a) 1-(2-플루오로-4,5-다이메톡시-벤젠설포닐)-피페리딘의 제조

2-플루오로-4,5-다이메톡시-벤젠설포닐 클로라이드(실시예 233a) 및 모폴린으로부터 표제 화합물을 실시예 233c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 무색 고체로서 수득하였다. m.p. 107-108°C

MS: m/e 305.1([M]⁺).

b) 4-플루오로-5-(모폴린-1-설포닐)-벤젠-1,2-다이올의 제조

1-(2-플루오로-4,5-다이메톡시-벤젠설포닐)-피페리딘(실시예 234a)으로부터 표제 화합물을 실시예 233c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e 276.0([M-H]⁺).

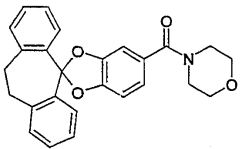
c) 4-{6-플루오로-10',11'-다이하이드로스피로[1,3-벤조다이옥솔-2,5'-[5H]다이벤조[a,d]사이클로헵텐]-5-일}설포닐}-모폴린의 제조

2,3,6,7-다이벤조사이클로헵테인-1-티온 및 4-플루오로-5-(모폴린-1-설포닐)-벤젠-1,2-다이올(실시예 234b)로부터 표제 화합물을 실시예 233d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e 467.2([M]⁺).

실시예 235

4-{{10',11'-다이하이드로-스피로[1,3-벤조다이옥솔-2,5'-[5H]다이벤조[a,d]사이클로헵텐]-5-일}카보닐}-모폴린의 제조

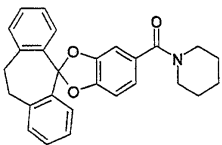


2,3,6,7-다이벤조사이클로헵테인-1-티온 및 (3,4-다이하이드록시-페닐)-모폴린-4-일-메탄온(실시예 87b)으로부터 표제 화합물을 실시예 233d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 황색 검으로서 수득하였다.

MS: m/e 414.2([M+H]⁺).

실시예 236

1-{{10',11'-다이하이드로-스피로[1,3-벤조다이옥솔-2,5'-[5H]다이벤조[a,d]사이클로헵텐]-5-일}카보닐}-피페리딘의 제조

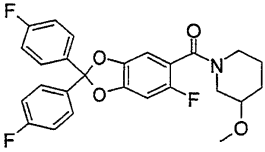


2,3,6,7-다이벤조사이클로헵테인-1-티온 및 (3,4-다이하이드록시-페닐)-피페리딘-4-일-메탄온으로부터 표제 화합물을 실시예 233d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 황색 검으로서 수득하였다.

MS: m/e 412.2([M+H]⁺).

실시예 237

[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(3-메톡시-피페리딘-1-일)-메탄온의 제조

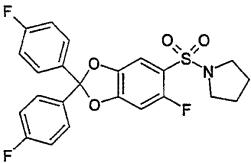


6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산(실시예 219a) 및 3-메톡시피페리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 무색 오일로서 수득하였다.

MS: m/e = 470.1([M+H]⁺).

실시예 240

1-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-피롤리딘의 제조

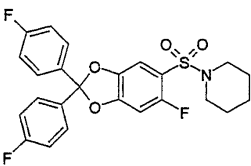


2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐 클로라이드(실시예 261b) 및 피롤리딘 으로부터 표제 화합물을 실시예 245d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 회백색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 462.1([M+H]⁺).

실시예 241

1-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-피페리딘의 제조

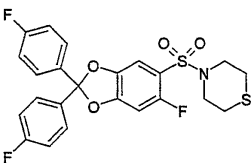


2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐 클로라이드(실시예 261b) 및 피페리딘 으로부터 표제 화합물을 실시예 245d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 476.1([M+H]⁺).

실시예 242

4-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-티오모폴린의 제조

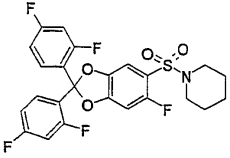


2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐 클로라이드(실시예 261b) 및 티오모폴린으로부터 표제 화합물을 실시예 245d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 희백색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 494.1([M+ H]⁺).

실시예 243

1-[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-피페리딘의 제조

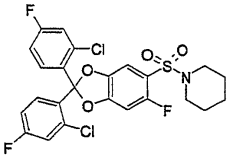


2,2',4,4'-테트라플루오로다이페닐다이클로로메테인(실시예 162a) 및 4-플루오로-5-(피페리딘-1-설포닐)-벤젠-1,2-다이올(실시예 233c)로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 황색 검으로서 수득하였다.

MS: m/e= 512.3([M+ H]⁺)

실시예 244

1-[2,2-비스-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-피페리딘의 제조

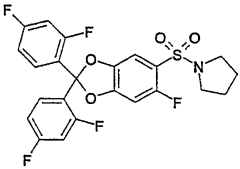


2,2'-다이클로로-4,4'-다이플루오로다이페닐다이클로로메테인(실시예 194a) 및 4-플루오로-5-(피페리딘-1-설포닐)-벤젠-1,2-다이올(실시예 233c)로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 무색 검으로서 수득하였다.

MS: m/e= 544.1([M+ H]⁺).

실시예 245

1-[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-피롤리딘의 제조



a) 5-브로모-2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔의 제조

2,2',4,4'-테트라플루오로다이페닐다이클로로메테인(실시예 207 a) 및 4-브로모-5-플루오로-벤젠-1,2-다이올(실시예 108a)로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 황색 오일로서 수득하였다.

MS: m/e = 444.0([M+ H]⁺).

b) 2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설피산의 제조

다이에틸에테르(48 mL) 중의 5-브로모-2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔(7.3 g, 16 mmol)의 냉(-78℃) 용액에 헥세인 중의 n-부틸 리튬의 용액(1.6 M, 10.3 mL, 16 mmol, 1.0 당량)을 첨가하였다. -78℃에서 1시간 후, 이산화 황을 45분간 용액으로 발포시켰다. 반응 혼합물을 질소로 플라싱시키고, 반응 혼합물을 0℃로 가온시켰다. 반응을 수성 염산(0.5N)으로 중화시키고, 다이클로로메테인으로 희석시키고, 유기층을 물로 세척하고, 황산 나트륨 위에서 건조시키고, 휘발성물질을 진공 하에 제거시켰다. 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(4.2 g, 60%).

MS: m/e = 427.0([M-H]⁻).

c) 2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐 클로라이드의 제조

20℃에서 클로로폼(25 mL) 중의 2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설피산(3.2 g, 7 mmol) 용액에 N-클로로석신이미드(1.0 g, 7 mmol, 1.0 당량)를 첨가하였다. 40분 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 증발시켰다. 잔류물을 다이클로로메테인 중에 현탁시키고, 황산 나트륨 위에서 건조시키고, 용매를 진공 하에 제거하여, 표제 생성물을 밝은 황색 검으로서 수득하였다.

MS: m/e = 462.0([M+H]⁺).

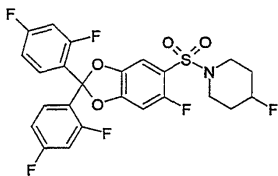
d) 1-[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-피롤리딘의 제조

다이에틸에테르(3 mL) 중의 2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐 클로라이드(250 mg, 0.54 mmol)의 용액에 피롤리딘(0.11 mL, 1.35 mmol, 2.5 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하고, 염산 수용액(1N), 염수 및 물로 세척하였다. 유기층을 황산 나트륨 위에서 건조시키고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거시켰다. 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 포움으로서 수득하였다(198 mg, 74%).

MS: m/e = 498.2([M+H]⁺).

실시예 246

1-[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-4-플루오로-피페리딘의 제조

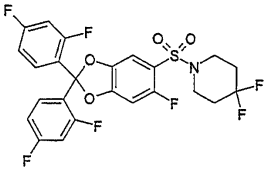


2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐 클로라이드(실시예 245c) 및 4-플루오로피페리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 245d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e = 530.1([M+H]⁺).

실시예 247

1-[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-4,4-다이플루오로-피페리딘의 제조

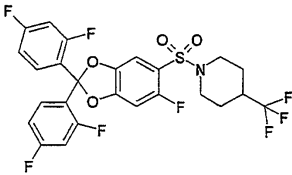


2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰일 클로라이드(실시예 245c) 및 4,4-다이플루오로피페리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 245d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e = 548.1([M+H]⁺).

실시예 248

1-[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰일]-4-트라이플루오로메틸-피페리딘의 제조

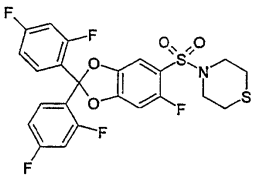


2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰일 클로라이드(실시예 245c) 및 4-트라이플루오로메틸피페리딘 하이드로클로라이드로부터 표제 화합물을 실시예 245d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e = 580.2([M+H]⁺).

실시예 249

4-[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰일]-티오모폴린의 제조

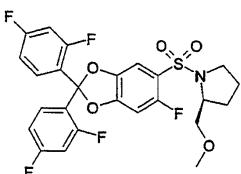


2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰일 클로라이드(실시예 245c) 및 티오모폴린으로부터 표제 화합물을 실시예 245d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e = 530.0([M+H]⁺).

실시예 250

1-[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰일]-2S-메톡시메틸-피롤리딘의 제조

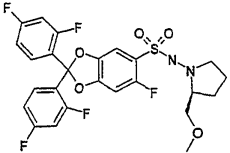


2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐 클로라이드(실시예 245c) 및 (2S)-메톡시메틸피롤리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 245d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e = 542.2([M+H]⁺).

실시예 251

2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포산 (2S)-메톡시메틸-피롤리딘-1-일)-아마이드의 제조

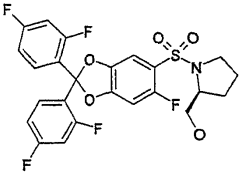


2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐 클로라이드(실시예 245c) 및 1-아미노-(2S)-메톡시메틸피롤리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 245d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 황색 점성 오일로서 수득하였다.

MS: m/e = 556.1([M-H]⁻).

실시예 252

{1-[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-피롤리딘-2S-일}-메탄올의 제조

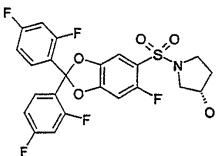


2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐 클로라이드(실시예 245c) 및 L-프롤리놀로부터 표제 화합물을 실시예 245d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e = 528.2([M-H]⁻).

실시예 253

1-[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-피롤리딘-3S-올의 제조

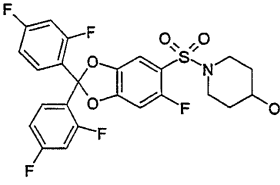


2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐 클로라이드(실시예 245c) 및 3S-하이드록시피롤리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 245d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e = 514.2([M-H]⁻).

실시예 254

1-[2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-피페리딘-4-올의 제조

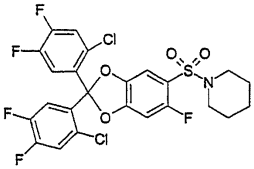


2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐 클로라이드(실시예 245c) 및 4-하이드록시피페리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 245d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e = 528.2([M-H]⁻).

실시예 255

1-[2,2-비스-(2-클로로-4,5-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐]-피페리딘의 제조

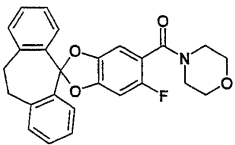


1,1'-(다이클로로메틸렌)비스[2-클로로-4,5-다이플루오로벤젠] 및 4-플루오로-5-(피페리딘-1-설폰닐)-벤젠-1,2-다이올(실시예 233c)로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 회백색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e= 580.1([M+H]⁺).

실시예 256

4-[(6-플루오로-10',11'-다이하이드로-스피로[1,3-벤조다이옥솔-2,5'-[5H]다이벤조[a,d]사이클로헵텐]-5-일)-카보닐]-모폴린의 제조

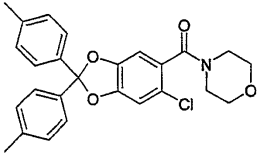


2,3,6,7-다이벤조사이클로헵테인-1-티온 및 (2-플루오로-4,5-다이하이드록시-페닐)-모폴린-4-일-메탄온(실시예 99b)로부터 표제 화합물을 실시예 233d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e 432.3([M+H]⁺).

실시예 257

(6-플루오로-2,2-다이-p-톨릴-벤조[1,3]다이옥솔-5-일)-모폴린-4-일-메탄온의 제조

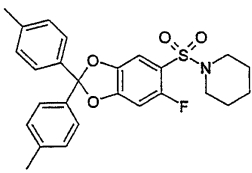


비스(4-메틸페닐)-메테인티온 및 (2-플루오로-4,5-다이하이드록시-페닐)-모폴린-4-일-메탄온(실시예 99b)으로부터 표제 화합물을 실시예 233d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 검으로서 수득하였다.

MS: m/e 434.3([M+H]⁺).

실시예 258

1-(6-플루오로-2,2-다이-p-톨릴-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰닐)-피페리딘의 제조

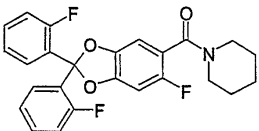


비스(4-메틸페닐)-메테인티온 및 4-플루오로-5-(피페리딘-1-설폰닐)-벤젠-1,2-다이올(실시예 233c)로부터 표제 화합물을 실시예 233d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 황색 검으로서 수득하였다.

MS: m/e 470.2([M+H]⁺).

실시예 259

[6-플루오로-2,2-비스-(2-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]피페리딘-1-일-메탄온의 제조



a) 5-브로모-6-플루오로-2,2-비스-(2-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔의 제조

4-브로모-5-플루오로-벤젠-1,2-다이올(실시예 108a) 및 비스-(2-플루오로-페닐)메탄온(실시예 173a)으로부터 표제 화합물을 실시예 108c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 무색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 407.9([M]⁺).

b) 6-플루오로-2,2-비스-(2-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산의 제조

5-브로모-6-플루오로-2,2-비스-(2-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔 및 이산화 탄소로부터 표제 화합물을 실시예 108d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 371.2([M-H]⁺).

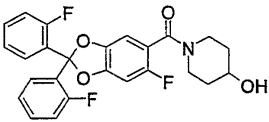
c) [6-플루오로-2,2-비스-(2-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온의 제조

(벤조트리아아졸-1-일-옥시-트리스-다이메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(BOP)를 커플링제(카보닐 다이이미다졸 대신)로서 하고, 용매로서의 아세트나이트릴 중에서 실온에서(반응 시간 20시간), 6-플루오로-2,2-비스-(2-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 및 피페리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 희백색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 440.3([M+H]⁺).

실시예 260

[6-플루오로-2,2-비스-(2-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-메탄온의 제조

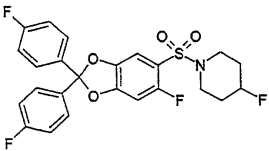


(벤조트리아아졸-1-일-옥시-트리스-다이메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(BOP)를 커플링제(카보닐 다이이미다졸 대신)로서 하고, 용매로서의 아세트나이트릴 중에서 실온에서(반응 시간 20시간), 6-플루오로-2,2-비스-(2-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 및 4-하이드록시-피페리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 희백색 고체로서 수득하였다.

MS: m/e = 456.2([M+H]⁺).

실시예 261

4-플루오로-1-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰일]-피페리딘의 제조



a) 6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설피산의 제조

5-브로모-6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔(실시예 164a)로부터 표제 화합물을 실시예 245b의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 희백색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e = 391.1([M-H]⁻).

b) 6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰일 클로라이드의 제조

6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설피산(실시예 261a)으로부터 표제 화합물을 실시예 245c의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 황색 오일로서 수득하였다.

MS: m/e = 426.0([M+H]⁺).

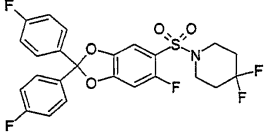
c) 4-플루오로-1-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰일]-피페리딘의 제조

2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설폰일 클로라이드(실시예 261b) 및 4-플루오로피페리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 245d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e = 494.4([M+H]⁺).

실시예 262

4,4-다이플루오로-1-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-피페리딘의 제조

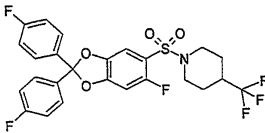


2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐 클로라이드(실시예 261b) 및 4,4-다이플루오로피페리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 245d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e = 512.4([M+H]⁺).

실시예 263

1-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-4-트라이플루오로메틸-피페리딘의 제조

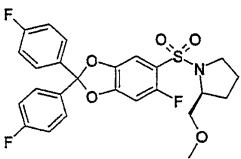


2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐 클로라이드(실시예 261b) 및 4-(트라이플루오로메틸)-피페리딘 하이드로클로라이드로부터 표제 화합물을 실시예 245d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e = 544.4([M+H]⁺).

실시예 264

1-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-2S-메톡시메틸-피롤리딘의 제조

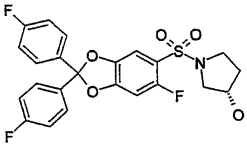


2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐 클로라이드(실시예 261b) 및 2S-메톡시메틸피롤리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 245d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 포움으로서 수득하였다.

MS: m/e = 506.3([M+H]⁺).

실시예 265

1-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-피롤리딘-3S-올의 제조

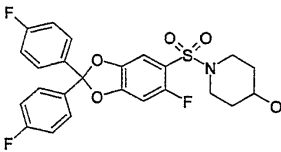


2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐 클로라이드(실시예 261b) 및 3S-하이드록시피롤리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 245d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 포움으로서 수득하였다.

MS: $m/e = 478.2([M+H]^+)$.

실시예 266

1-[6-플루오로-2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐]-피페리딘-4-올의 제조

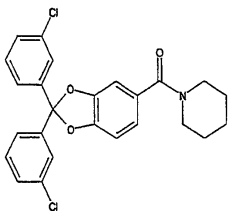


2,2-비스-(2,4-다이플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-설포닐 클로라이드(실시예 261b) 및 4-하이드록시피롤리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 245d의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다.

MS: $m/e = 491.1([M+H]^+)$.

실시예 267

[2,2-비스-(3-클로로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄올의 제조



a) 비스-(3-클로로-페닐)-메탄올의 제조

이 화합물을 실시예 269a에 따라 3-클로로-요오도벤젠으로부터 제조하였다; 밝은 황색 오일로서 수득하였다. MS: $m/e = 252([M]^+)$.

b) 비스-(3-클로로-페닐)-메탄올의 제조

이 화합물을 실시예 269b에 따라 비스-(3-클로로-페닐)-메탄올로부터 제조하였다; 백색 고체로서 수득하였다. m.p.: 117°C, MS: $m/e = 250([M]^+)$.

c) 비스-(3-클로로-페닐)-다이클로로메테인의 제조

이 화합물을 실시예 269c에 따라 비스-(3-클로로-페닐)-메탄올 및 PCl_5 로부터 제조하였다; MS: $m/e = 306([M]^+)$.

d) 2,2-비스-(3-클로로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 에틸 에스터의 제조

이 화합물을 실시예 269d에 따라 비스-(3-클로로-페닐)-다이클로로메테인 및 에틸 3,4-다이하이드록시벤조에이트로부터 제조하였다; 황색 점성 오일로서 수득하였다. MS: m/e = 415([M+ H]⁺).

e) 2,2-비스-(3-클로로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산의 제조

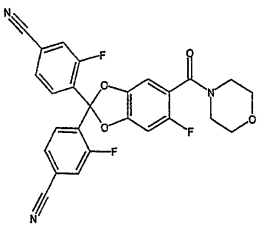
이 화합물을 실시예 269e에 따라 2,2-비스-(3-클로로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 에틸 에스터로부터 제조하였다; 백색 고체로서 수득하였다. m.p.: 166°C, MS: m/e = 386([M-H]⁻)

f) [2,2-비스-(3-클로로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온의 제조

이 화합물을 실시예 269f에 따라 2,2-비스-(3-클로로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 및 피페리딘으로부터 제조하였다; 밝은 황색 고체로서 수득하였다. m.p.: 54°C, MS: m/e = 454([M+ H]⁺).

실시예 268

[2,2-비스-(4-사이아노-2-플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조

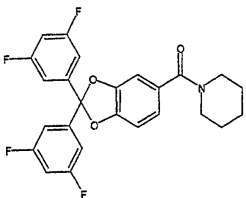


[2,2-비스-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온(0.3 g, 0.5 mmol), 사이안화 구리(I)(0.81 g), 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0) 클로로폼 착체(78 mg), 사이안화 테트라에틸암모늄(226 mg) 및 1,1'-비스-(다이페닐포스피노)-페로센(165 mg)의 혼합물을 다이옥세인(8 mL) 중에서 3일간 비등시켰다. 에틸 아세테이트(60 mL) 및 중탄산나트륨(60 mL)을 냉각된 혼합물에 첨가하고, 상들을 분리시키고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 풀링시키고, 염수로 세척하고, 황산 나트륨으로 건조시켰다. 휘발성물질을 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헵테인)에 의해 정제하여, 표제 생성물을 밝은 황색 포움으로서 수득하였다(0.17 g; 71%).

MS: m/e= 491.1([M]⁺).

실시예 269

[2,2-비스-(3,5-다이플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온의 제조



a) 비스-(3,5-다이플루오로-페닐)-메탄올의 제조

486 mg의 마그네슘, 8 mL 무수 에테르, 소량의 3,5-다이플루오로-브로모벤젠 및 약간의 요오드의 혼합물을 가열시켜 그리냐드 반응을 개시시켰다. 40 mL 무수 에테르 중에 2.38 mL 3,5-다이플루오로-브로모벤젠을 적가하고, 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 0.81 mL 에틸 포메이트를 첨가하고, 혼합물을 21시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응을 7 mL 1N 염산으로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 크로마토그래피하여 1.56 g의 밝은 황색 고체를 수득하였다. m.p.: 62°C; MS: 315([M+ AcO]⁻).

b) 비스-(3,5-다이플루오로-페닐)-메탄온의 제조

1.56 g의 비스-(3,5-다이플루오로-페닐)-메탄올, 1.06 g의 MnO_2 및 36 mL의 1,2-다이클로로에테인을 4시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여 1.47 g의 백색 고체를 수득하였다. m.p.: 79°C; MS: 254($[M]^+$).

c) 비스-(3,5-다이플루오로-페닐)-다이클로로메테인의 제조

508 mg의 비스-(3,5-다이플루오로-페닐)-메탄올 및 833 mg의 PCl_5 를 밀봉된 유리관에 넣고, 170°C로 7시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메테인으로 희석시키고, 물 및 얼음으로 2회 세척하였다. 용매를 증발시켜, 추가 정제되지 않은 333 mg의 밝은 황색 오일을 수득하였다.

d) 2,2-비스-(3,5-다이플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 에틸 에스터의 제조

239 mg의 다이클로로-비스(3,5-다이플루오로페닐) 메테인 및 141 mg의 에틸 3,4-다이하이드록시벤조에이트를 180°C로 2시간 15분간 가열하였다. 갈색 혼합물을 다이클로로메테인으로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$ 용액 및 물로 세척하였다. 건조된 용액을 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 정제시켜 284 mg의 수지성 오일을 수득하였다. MS: 419($[M+H]^+$).

e) 2,2-비스-(3,5-다이플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산의 제조

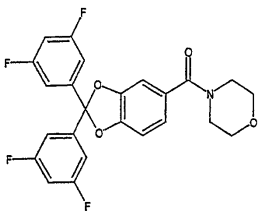
267 mg의 2,2-비스-(3,5-다이플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 에틸 에스터, 3.8 mL의 에틸 알코올 및 0.96 mL의 1N NaOH를 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 처리하고, 염산 및 물로 희석시켰다. 실리카 겔 상에서 정제시켜, 204 mg의 백색 결정을 수득하였다. m.p.: 96°C; MS: 389($[M-H]^-$).

f) [2,2-비스-(3,5-다이플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온의 제조

96 mg의 2,2-비스-(3,5-다이플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산, 93 mg의 HBTU, 1 mL의 DMF 및 50 mg의 N-메틸모폴린을 실온에서 교반하였다. 5분 후, 21 mg의 피페리딘을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 2회 세척하였다. 용매를 증발시키고, 실리카 겔 상에서 정제시켜, 111 mg의 백색 포움을 수득하였다. MS: 457($[M]^+$).

실시예 270

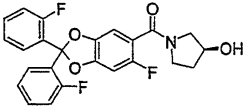
[2,2-비스-(3,5-다이플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온



이 화합물을 실시예 269f에 따라 2,2-비스-(3,5-다이플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 및 모폴린으로부터 제조하였다; 백색 포움으로서 수득하였다. MS 459($[M]^+$).

실시예 271

6-플루오로-[2,2-비스-(2-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-[(S)-3-하이드록시-피롤리딘-1-일]-메탄온의 제조

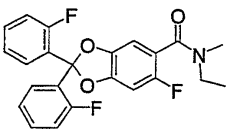


(벤조트리아아졸-1-일-옥시-트리스-다이메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(BOP)를 커플링제(카보닐 다이이미다졸 대신)로서 하고, 용매로서의 아세트나이트릴 중에서 실온에서, 6-플루오로-2,2-비스-(2-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 및 (S)-3-하이드록시-피롤리딘으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e = 442.3([M+H]⁺).

실시예 272

6-플루오로-2,2-비스-(2-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 에틸-메틸-아마이드의 제조

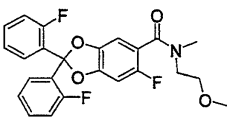


(벤조트리아아졸-1-일-옥시-트리스-다이메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(BOP)를 커플링제(카보닐 다이이미다졸 대신)로서 하고, 용매로서의 아세트나이트릴 중에서 실온에서, 6-플루오로-2,2-비스-(2-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 및 에틸-메틸-아민으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e = 414.3([M+H]⁺).

실시예 273

6-플루오로-2,2-비스-(2-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 (2-메톡시-에틸)-메틸-아마이드의 제조

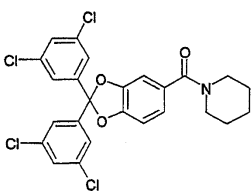


(벤조트리아아졸-1-일-옥시-트리스-다이메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(BOP)를 커플링제(카보닐 다이이미다졸 대신)로서 하고, 용매로서의 아세트나이트릴 중에서 실온에서, 6-플루오로-2,2-비스-(2-플루오로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 및 (2-메톡시-에틸)-메틸-아민으로부터 표제 화합물을 실시예 108e의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

MS: m/e = 444.3([M+H]⁺).

실시예 274

[2,2-비스-(3,5-다이클로로-페닐)-메탄올의 제조



a) 비스-(3,5-다이클로로-페닐)-메탄올의 제조

이 화합물을 실시예 269a에 따라 3,5-다이클로로-요오도벤젠으로부터 제조하였다; 회백색 고체로서 수득하였다.
m.p.: 126°C ; MS: m/e = 322([M]⁺).

b) 비스-(3,5-다이클로로-페닐)-메탄온의 제조

이 화합물을 실시예 269b에 따라 비스-(3,5-다이클로로-페닐)-메탄올로부터 제조하였다; 회백색 고체로서 수득하였다.
m.p.: 157°C ; MS: m/e = 320([M]⁺).

c) 비스-(3,5-다이클로로페닐)다이클로로메테인의 제조

이 화합물을 실시예 269c에 따라 비스-(3,5-다이클로로-페닐)-메탄올 및 PCl₅로부터 제조하였다; 밝은 적색 고체로서 수득하였다.

d) 2,2-비스-(3,5-다이클로로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 에틸 에스터의 제조

이 화합물을 실시예 269d에 따라 비스-(3,5-다이클로로페닐)다이클로로메테인 및 에틸 3,4-다이하이드록시벤조에이트로부터 제조하였다; 밝은 적색 고체로서 수득하였다. m.p.: 89°C ; MS: m/e = 484([M]⁺).

e) 2,2-비스-(3,5-다이클로로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산의 제조

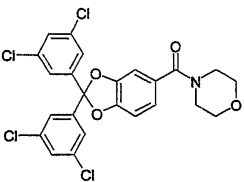
이 화합물을 실시예 269e에 따라 2,2-비스-(3,5-다이클로로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 에틸 에스터로부터 제조하였다; 백색 포움으로서 수득하였다. MS: m/e = 455([M-H]⁻).

f) [2,2-비스-(3,5-다이클로로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온의 제조

이 화합물을 실시예 269f에 따라 2,2-비스-(3,5-다이클로로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 및 피페리딘으로부터 제조하였다; 왁스성 고체로서 수득하였다. MS: m/e = ([M+H]⁺).

실시예 275

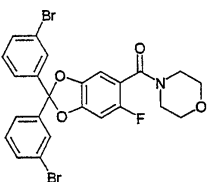
[2,2-비스-(3,5-다이클로로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조



이 화합물을 실시예 269f에 따라 2,2-비스-(3,5-다이클로로-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 및 모폴린으로부터 제조하였다; 왁스성 고체로서 수득하였다. MS: m/e = 526([M+H]⁺).

실시예 276

[2,2-비스-(3-브로모-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조



a) 비스-(3-브로모페닐)-다이클로로메테인의 제조

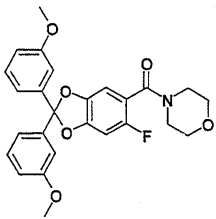
340 mg의 비스-(3-브로모-페닐)-메탄온, 0.08mL의 DMF 및 5 mL의 티오닐클로라이드를 24시간 동안 환류시켰다. 용매를 진공 하에 증발시켜, 회백색 왁스성 고체를 수득하였다. MS: m/e = 394([M]⁺).

b) [2,2-비스-(3-브로모-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조

79 mg의 비스-(3-브로모페닐)-다이클로로메테인 및 48 mg의 (2-플루오로-4,5-다이하이드록시-페닐)-모폴린-4-일-메탄온을 180℃로 1시간 동안 가열하였다. 어두운 색의 잔류물을 크로마토그래피하여 30 mg의 회백색 왁스성 고체를 수득하였다. MS: m/e = 564([M+H]⁺).

실시예 277

[6-플루오로-2,2-비스-(3-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조



a) 다이클로로-비스-(3-메톡시페닐)-메테인의 제조

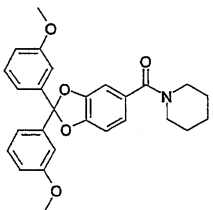
이 화합물을 실시예 276a에 따라 제조하였다; 갈색 액체로서 수득하였다.

b) [6-플루오로-2,2-비스-(3-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조

이 화합물을 실시예 276b에 따라 제조하였다; 밝은 갈색의 왁스성 고체로서 수득하였다. MS: m/e = 466([M+H]⁺).

실시예 278

[2,2-비스-(3-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온의 제조



a) 2,2-비스-(3-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 에틸 에스터의 제조

이 화합물을 실시예 269d에 따라 다이클로로-비스-(3-메톡시페닐)-메테인 및 에틸 3,4-다이하이드록시벤조에이트로부터 제조하였다; 조질 생성물을 다음 단계에서 사용하였다.

b) 2,2-비스-(3-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산의 제조

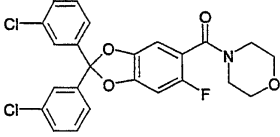
이 화합물을 실시예 269e에 따라 2,2-비스-(3-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 에틸 에스터로부터 제조하였다; 왁스성 고체로서 수득하였다. MS: m/e = 377([M-H]⁻).

c) [2,2-비스-(3-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-피페리딘-1-일-메탄온의 제조

이 화합물을 실시예 269f에 따라 2,2-비스-(3-메톡시-페닐)-벤조[1,3]다이옥솔-5-카복실산 및 피페리딘으로부터 제조하였다; 왁스성 고체로서 수득하였다. MS: m/e = 446([M+H]⁺).

실시예 279

[2,2-비스-(3-클로로-페닐)-6-플루오로-벤조[1,3]다이옥솔-5-일]-모폴린-4-일-메탄온의 제조



이 화합물을 실시예 269b에 따라 비스-(3-클로로-페닐)-다이클로로메테인 및 (2-플루오로-4,5-다이하이드록시-페닐)-모폴린-4-일-메탄온으로부터 제조하였다; 점성의 갈색 오일로서 수득하였다. MS: m/e = 474([M+H]⁺).

갈레노스 제제(Galenical) 실시예

실시예 A

다음 성분들을 함유하는 필름 코팅 정제를 통상의 방식으로 제조할 수 있다:

성분	정제 당(per tablet)	
커널(kernel)		
화학식 I의 화합물	10.0mg	200.0mg
미세결정성 셀룰로스	23.5mg	43.5mg
락토스 하이드라스	60.0mg	70.0mg
포비돈 K30	12.5mg	15.0mg
나트륨 전분 글라이콜레이트	12.5mg	17.0mg
마그네슘 스테아레이트	1.5mg	4.0mg
(내용물 중량)	120.0mg	350.0mg
필름 코팅		
하이드록시프로필 메틸 셀룰로스	3.5mg	7.0mg
폴리에틸렌 글라이콜 6000	0.8mg	1.6mg
활석	1.3mg	2.6mg
산화 철(황색)	0.8mg	1.6mg
이산화 티탄	0.8mg	1.6mg

활성 성분들을 체질(sieving)하고, 미세결정성 셀룰로스와 혼합하고, 그 혼합물을 물 중 폴리비닐피롤리돈의 용액으로 과립화시켰다. 과립을 나트륨 전분 글라이콜레이트 및 마그네슘스테아레이트와 혼합하고, 압축하여 각각 120 또는 350 mg의 커널을 수득하였다. 커널을 상기 필름 코팅의 수성 용액/현탁액으로 칠했다.

실시예 B

다음 성분들을 함유하는 캡슐을 통상의 방식으로 제조할 수 있다:

성분	캡슐 당(per capsule)
화학식 I의 화합물	25.0mg
락토스	150.0mg
옥수수 전분	20.0mg
활석	5.0mg

성분들을 체질하고, 혼합하고, 크기 2의 캡슐에 충전시켰다.

실시예 C

주사 용액은 하기 조성을 가질 수 있다:

성분	
화학식 I의 화합물	3.0mg
폴리에틸렌 글라이콜 400	150.0mg
아세트산	pH 5.0까지 적절량 첨가
주사 용액용 물	1.0ml까지 첨가

활성 성분을 폴리에틸렌 글라이콜 400 및 주사용 물(일부)의 혼합물에 용해시킨다. 아세트산으로 pH를 5.0으로 조정한다. 나머지 양의 물을 첨가하여 체적을 1.0ml가 되도록 조정한다. 용액을 여과하고, 적당한 과량을 사용하여 바이알에 채우고, 살균시킨다.