РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2 304 580** (13) **C2**

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК
C07D 317/62 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 451/06 (2006.01)
C07D 317/46 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/36 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
A61P 5/02 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2005105682/04, 18.07.2003**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
18.07.2003

(30) Конвенционный приоритет:
29.07.2002 (пп.1-19) EP 02016831.6

(43) Дата публикации заявки: **20.01.2006**

(45) Опубликовано: **20.08.2007 Бюл. № 23**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 9218490 A1, 29.10.1992. JP 2255673 A 16.10.1990. WO 0129007 A1 26.01.2001. RU 2118322 C1 27.08.1998. RU 96115466 A 10.12.1998.**

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу: **28.02.2005**

(86) Заявка PCT:
EP 03/07890 (18.07.2003)

(87) Публикация PCT:
WO 2004/013120 (12.02.2004)

Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10, кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов. И.А.Веселицкой, рег. № 11

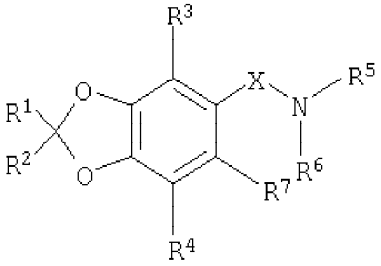
(72) Автор(ы):
АЛАНЕН Александер (FR),
БЕЛАЙХЕР Конрад (DE),
ГУБА Вольфганг (DE),
ХАП Вольфганг (DE),
КЬЮБЕР Дагмар (US),
ЛЮББЕРС Томас (DE),
ПЛАНШЕ Жан-Марк (FR),
РОЖЕР-ЭВАН Марк (CH),
ШНАЙДЕР Гисберт (DE),
ЦЮГГЕ Йохен (DE),
РОШЕ Оливье (FR)

(73) Патентообладатель(и):
Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(54) НОВЫЕ БЕНЗОДИОКСОЛЫ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к новым производным бензодиоксола формулы (I)



где R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 и X являются такими, как представлено в описании и в формуле изобретения, и их фармацевтически приемлемым солям. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям на основе соединений формулы I и их применению для получения лекарственных средств для лечения и/или профилактики заболеваний, которые связаны с модулированием CB1 рецепторов. 3 н. и 16 з.п. ф-лы.

RU 2304580 C2

RU 2304580 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** (11) **2 304 580** (13) **C2**

(51) Int. Cl.
C07D 317/62 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 451/06 (2006.01)
C07D 317/46 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/36 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
A61P 5/02 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2005105682/04, 18.07.2003**

(24) Effective date for property rights: **18.07.2003**

(30) Priority:
29.07.2002 (cl.1-19) EP 02016831.6

(43) Application published: **20.01.2006**

(45) Date of publication: **20.08.2007 Bull. 23**

(85) Commencement of national phase: **28.02.2005**

(86) PCT application:
EP 03/07890 (18.07.2003)

(87) PCT publication:
WO 2004/013120 (12.02.2004)

Mail address:
101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10, kv.15, "EVROMARKPAT", pat.pov. I.A.Veselitskoj, reg. № 11

(72) Inventor(s):
ALANEN Aleksander (FR),
BELAJKhER Konrad (DE),
GUBA Vol'fgang (DE),
KhAP Vol'fgang (DE),
K'JuBER Dagmar (US),
LJuBBERS Tomas (DE),
PLANShE Zhan-Mark (FR),
ROZhER-EhVAN Mark (CH),
ShNAJDER Gisbert (DE),
TsJuGGE Jokhen (DE),
ROShE Oliv'e (FR)

(73) Proprietor(s):
F.KhOFFMANN-LJa ROSh AG (CH)

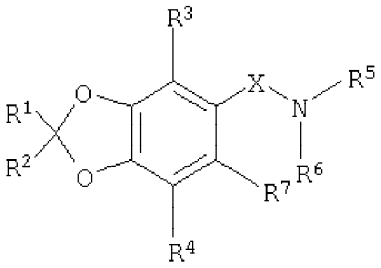
RU 2304580 C2

(54) NOVEL BENZODIOXOLS

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to novel derivatives of benzodioxol of the formula (I):



wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 and X are given in the description and the invention claim, and to their pharmaceutically acceptable salts. Also, invention relates to pharmaceutical compositions based on compounds of the formula (I) and their using for preparing medicinal agents used in treatment and/or prophylaxis of diseases associated with modulation of CB1 receptors.

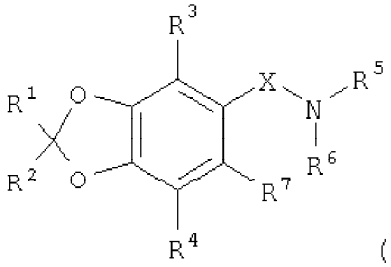
EFFECT: valuable medicinal properties of compounds and pharmaceutical compositions.

19 cl, 279 ex

RU 2304580 C2

Настоящее изобретение относится к новым производным бензодиоксола, их получению, содержащим их фармацевтическим композициям и их применению в качестве лекарственных средств. Активные соединения настоящего изобретения полезны для лечения ожирения и других заболеваний.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I):



(I)

где

R^1 и R^2 независимо представляют собой незамещенный фенил или фенил, который является моно-, ди- или тризамещенным, независимо, гидрокси, низшим алкилом, низшим алкокси, перфтор-низшим алкилом, перфтор-низшим алкокси, алканоилом, циано, нитро или галогеном; или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют остаток 10',11'-дигидро-2,5'-[5H]дибензо[a,d]циклогептена;

R^3 и R^4 независимо представляют собой водород, галоген, гидрокси, низший алкил, низший алкокси, перфтор-низший алкил, алканоил или циано;

R^5 представляет собой водород, низший алкил, низший алкилсульфонил, циклоалкил-низший алкил или гидрокси-низший алкил;

R^6 представляет собой Y-R^8, низший алкил, низший алкокси, гидрокси-низший алкил, низший алкокси-низший алкил, низший алкиламинокарбонил-низший алкил, гетероциклил, циклоалкил, фенил- или фенилнизший алкил, где фенильная группа может быть необязательно моно-, ди- или тризамещенной, независимо, низшим алкилом, низшим алкокси, галогеном, перфтор-низшим алкилом, гидрокси, алканоилом или циано; или

R^6 представляет собой водород, когда X представляет собой -C(O)- или -SO_2-;

или

R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое или 8-, 9-, 10- или 12-членное бициклическое, насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо, которое может необязательно содержать один или два других гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно является моно-, ди- или тризамещенным, независимо, низшим алкилом, низшим алкоксикарбонилом, гидрокси-низшим алкилом, низшим алкокси-низшим алкилом, ди-низшим алкилкарбамоилом, карбамоилом, низшим алкилкарбониламино, оксо, диоксо, алканоилом, амино-низшим алкилом, гидрокси, низшим алкокси, галогеном, перфтор-низшим алкилом, циано, гетероарилом или фенилом или фенил-низшим алкилом, где фенильная группа может быть необязательно моно-, ди- или тризамещенной, независимо, низшим алкилом, низшим алкокси, галогеном, перфтор-низшим алкилом, гидрокси, алканоилом или циано;

R^7 представляет собой водород, галоген, низший алкил или циано;

R^8 представляет собой фенил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил;

X представляет собой одинарную связь, -CH_2-, -C(O)-, -SO_2- или -SO_2NH-;

Y представляет собой -CH_2-, -C(O)-, -NH- или -SO_2-;

и их фармацевтически приемлемым солям.

Было выделено два различных подтипа каннабиноидных рецепторов (CB_1 и CB_2), и оба принадлежат к семейству рецептора, связываемого с G-белком. Также была описана альтернативная сплайсинговая форма CB_1, CB_{1A}, но она не проявляла других свойств в отношении связывания с лигандом и активации рецептора по сравнению с CB_1 (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). CB_1 рецептор главным образом сосредоточен в мозге, тогда как CB_2 рецептор преимущественно распространен в периферийной системе,

в первую очередь в селезенке и клетках иммунной системы (S. Munro, K.L. Thomas, M. Abu-Shaar, Nature 365 (1993) 61-61). Следовательно, для устранения побочных эффектов необходимы CB_1-селективные соединения.

Δ^9-тетрагидроканнабинол (Δ^9-THC) является основным психоактивным соединением в ряде гашиша (Y. Gaoni, R. Mechoulam, J. Am. Chem. Soc., 86 (1964) 1646), canabis savita (марихуана), который давно используется в медицине (R. Mechoulam (Ed.) "Cannabinoids as therapeutic Agents", 1986, pp.1-20, CRC Press). Δ^9-THC является неселективным агонистом $CB_1/_2$ рецептора и известен в США как дронабинол (marinol®) для лечения рвоты, вызванной химиотерапией рака (CIE), и прекращения потери веса у пациентов, больных СПИДом, путем стимулирования аппетита. В Великобритании наболинон (LY-109514, Cesamet®), синтетический аналог Δ^9-THC, используется против CIE (R.G. Pertwee, Pharmaceut. Sci. 3 (11) (1997) 539-545, E.M. Williamson, F.J. Evans, Drugs 60 (6) (2000) 1303-1314).

Анандамид (арахидонилэтаноламид) был обнаружен в качестве эндогенного лиганда (агониста) для CB_1 (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). Анандамид и 2-арахидоноилглицерин (2-AG) модулируют терминальную отрицательную аденилатциклазу пресинаптического нерва и зависимых от напряжения Ca^{2+} каналов и активируют внутреннее состояние K^+ канала (V. Di Marzo, D.Melck, T. Bisogno, L. De Petrocellis, Trends в Neuroscience 21 (12) (1998) 521-8), таким образом воздействуя на высвобождение и/или действие нейротрансмиттера, уменьшая высвобождение нейротрансмиттера (A.C. Porter, C.C. Felder, Pharmacol. Ther., 90 (1) (2001) 45-60).

Анандамид Δ^9-THC также повышает потребность в пище с помощью CB_1 рецептор-медиируемого механизма. CB_1 селективные антагонисты блокируют повышение необходимости в пище, связанной с введением анандамида (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), и вызывают подавление аппетита и снижение веса (G. Colombo, R. Agabio, G. Diaz, C.Lobina, R.Reali, G.L.Gessa, Life Sci. 63 (8) (1998) L113-PL117).

Лептин является первичным сигналом, с помощью которого гипоталамус воспринимает чувство голода и модулирует потребление пищи и баланс энергии. После временного ограничения в пище, мыши с введенным CB1 рецептором меньше потребляли пищу по сравнению с обычными особями, и CB1 антагонист SR141716A уменьшал потребление пищи у обычных мышей, но не у обработанных мышей. Кроме того, неправильная передача лептина связана с повышенными уровнями в гипоталамусе, но не в церебральной коре, эндоканнабиноидов у тучных db/db и ob/ob мышей и Zucker крыс. Лечение лептином нормальных крыс и ob/ob мышей снижает уровни анандамида и 2-арахидоноилглицерина в гипоталамусе. Это открытие показало, что эндоканнабиноиды в гипоталамусе могут тонизирующе активировать CB1 рецепторы для поддержания потребления пищи и составляют часть нервной схемы регулирования лептином (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).

SR-141716A, CB1 селективный антагонист/обратный агонист в настоящее время проходит III фазу клинических испытаний для лечения ожирения. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в дозах 5, 10 и 20 мг в день, SR 141716 значительно снижает вес тела по сравнению с плацебо (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).

Другими соединениями, которые могут быть предложены в качестве антагонистов CB1 рецептора и, соответственно, обратных агонистов, являются аминоалкилиндолы (AAI; M. Pacheco, S.R. Childers, R. Arnold, F. Casiano, S.J. Ward, J. Pharmacol. Exp. Ther.

257 (1) (1991) 170-183), такие как 6-бром-(WIN54661; F.M. Casiano, R. Arnold, D. Haycock, J. Kuster, S.J. Ward, NIDA Res. Monogr. 105 (1991) 295-6) или 6-йодправадолин (AM630, K. Hosohata, R.M. Quock, R.M. Hosohata, T.H.Burkey, A. Makriyannis, P. Consroe, W.R. Roeske, H.I.Yamamura, Life Sci. 61 (1997) 115-118; R. Pertwee, G. Griffin, S. Fernando, X. Li, A. Hill, A. Makriyannis, Life Sci. 56 (23-24) (1995) 1949-55).

Арилбензо[b]тиофен и бензо[b]фуран (LY320135, C.C. Felder, K.E. Joyce, E.M. Briley, M. Glass, K.P. Mackie, K.J. Fahey, G.J. Cullinan, D.C. Hunden, D.W. Johnson, M.O. Chaney, G.A. Koppel, M. Brownstein, J. Pharmacol. Exp. Ther. 284 (1) (1998) 291-7), описанные в WO 9602248, US 5596106, 3-алкил-(5,5-дифенил)имидазолидиндионы (M. Kanyonyo, S.J. Govaerts, E. Hermans, J.H. Poupaert, D.M. Lambert, Bioorg. Med. Chem. Lett. 9 (15) (1999) 2233-2236), а также 3-алкил-5-арилимидазолидиндионы (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), как известно, являются антагонистами CB_1 рецептора, соответственно действуя как обратный агонист на hCB_1 рецептор. WO 0015609 (FR 2783246-A1), WO 0164634 (FR 2805817-A1), WO 0228346, WO 0164632 (FR 2805818-A1), WO 0164633 (FR 2805810-A1) раскрывают замещенные производные 1-бис(арил)метил-азетидинов в качестве антагонистов CB_1. В WO 0170700 описаны производные 4,5-дигидро-1H-пиразола в качестве CB_1 антагонистов. В некоторых патентах описаны мостиковые и немостиковые 1,5-дифенил-3-пиразолкарбоксамидные производные в качестве CB_1 антагонистов/обратных агонистов (WO 0132663, WO 0046209, WO 9719063, EP 658546, EP 656354, US 5624941, EP 576357, US 3940418). Недавно были описаны другие различные структурные классы в качестве модуляторов CB рецептора (WO 0158869, WO 0224630).

Целью настоящего изобретения является обеспечение селективных, прямых антагонистов и соответственно обратных агонистов CB1 рецептора. Такие антагонисты/обратные агонисты являются полезными в медицине, особенно для лечения и/или предотвращения заболеваний, которые связаны с модулированием CB1 рецепторов.

Если не указано иное, следующие определения иллюстрируют и определяют значения и объем различных терминов, используемых для описания изобретения.

В этом описании термин "низший" обозначает группу, состоящую из от одного до шести, предпочтительно от одного до четырех атомов углерода.

Термин "галоген" обозначает фтор, хлор, бром и йод, предпочтительно хлор, фтор и бром, наиболее предпочтительно хлор и фтор.

Термин "алкил", отдельно или в комбинации с другими группами, обозначает разветвленный или линейный моновалентный насыщенный алифатический углеводородный радикал с одним-двадцатью атомами углерода, предпочтительно с одним-шестнадцатью атомами углерода, более предпочтительно с одним-шестью атомами углерода.

Термин "низший алкил", отдельно или в комбинации с другими группами, обозначает разветвленный или линейный моновалентный алкильный радикал с одним-шестью атомами углерода, предпочтительно с одним-четырьмя атомами углерода. Этот термин представлен радикалами, такими как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, 3-метилбутил, н-гексил, 2-этилбутил и им подобными.

Термин "циклоалкил" обозначает моновалентный карбоциклический радикал с тремя-шестью, предпочтительно с тремя-пятью атомами углерода. Этот термин представлен радикалами, такими как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

Термин "низший алкилсульфонил" обозначает группу $R'-SO_2-$, где R' представляет собой низший алкил.

Термин "низший алкилкарбонил" обозначает группу R'-CO-, где R' представляет собой низший алкил.

Термин "алкокси" обозначает группу R'-O-, где R' представляет собой алкил. Термин "низший алкокси" обозначает группу R'-O-, где R' представляет собой низший алкил. Примерами низших алкоксигруп являются, например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси и гексилокси, где метокси является особенно

предпочтительной.

Термин "низший алкоксикарбонил" обозначает группу R'-O-C(O)-, где R' представляет собой низший алкил.

Термин "перфтор-низший алкил" обозначает низшую алкильную группу, где все атомы водорода низшей алкильной группы замещены фтором. Предпочтительными перфтор-низшими алкильными группами являются трифторметил, пентафторэтил и гексафторпропил, где трифторметил является особенно предпочтительным.

Термин "алканоил" обозначает группу C(O)-R, где R представляет собой водород или низший алкил. Примерами алканоилгрупп являются формил, ацетил, пропионил и им подобные.

Термин "фенил-низший алкил" обозначает фенильную группу, которая присоединена к остатку молекулы через низшую алкиленовую группу, такую как метилен, этилен пропилен или бутилен, предпочтительно метилен и этилен. Предпочтительными фенил-низшими алкильными остатками являются бензил и 1-фенилэтил.

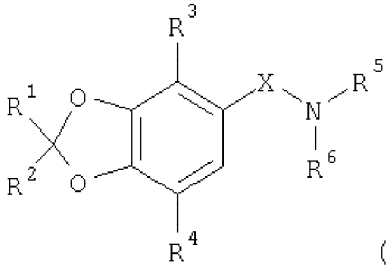
Термин "амино-низший алкил" обозначает низший алкильный радикал, замещенный аминогруппой.

Термин "гетероциклил" обозначает 5- или 6-членный насыщенный гетероциклический остаток, содержащий один или два гетероатома, выбранные из азота, кислорода и серы. Примерами гетероциклильных остатков являются морфолино, тетрагидрофуранил, пирролидинил, пиперидинил и азепанил.

Термин "гетероарил" обозначает ароматический моновалентный моно- или поликарбоциклический радикал, имеющий по крайней мере один гетероатом, выбранный из N, O и S. Примерами гетероарильных групп являются пиридинил, пиразинил и пиримидинил. Такие гетероарильные остатки могут быть необязательно моно-, ди- или тризамещенными, независимо, низшим алкокси, низшим алкилом, перфтор-низшим алкилом, циано и алканоилом, предпочтительно галогеном и перфтор-низшим алкилом.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" включает соли соединений формулы (I) с неорганическими или органическими кислотами, такими как соляная кислота, бромоводородная кислота, азотная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, лимонная кислота, муравьиная кислота, малеиновая кислота, уксусная кислота, фумаровая кислота, янтарная кислота, винная кислота, метансульфоновая кислота, салициловая кислота, п-толуолсульфоновая кислота и им подобные, которые не являются токсичными для живых организмов. Предпочтительными солями с кислотами являются форматы, малеаты, цитраты, гидрохлориды, гидробромиды и соли с метансульфоновой кислотой, где гидрохлориды являются особенно предпочтительными.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I):



(I)

где

R^1 и R^2 независимо представляют собой незамещенный фенил или фенил, который является моно-, ди- или тризамещенным, независимо, гидрокси, низшим алкилом, низшим алкокси, перфтор-низшим алкилом, алканоилом, циано или галогеном;

R^3 и R^4 независимо представляют собой водород, галоген, гидрокси, низший алкил, низший алкокси, перфтор-низший алкил, алканоил или циано;

R^5 представляет собой водород или низший алкил;

R^6 представляет собой фенил или фенил-низший алкил, где фенильная группа может быть необязательно моно-, ди- или тризамещенной, независимо, низшим алкилом, низшим

алкокси, галогеном, перфтор-низшим алкилом, гидрокси, алканоилом или циано; или

R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное моноциклическое или 9- или 10-членное бициклическое, насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо, которое может необязательно содержать один или два других гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где указанное гетероциклическое кольцо является необязательно моно-, ди- или тризамещенным, независимо, низшим алкилом, низшим алкоксикарбонилом, гидрокси-низшим алкилом, алканоилом, амино-низшим алкилом, гидрокси, низшим алкокси, галогеном, перфтор-низшим алкилом, циано, гетероарилом или фенилом или фенил-низшим алкилом, где фенильная группа может быть необязательно моно-, ди- или тризамещенной, независимо, низшим алкилом, низшим алкокси, галогеном, перфтор-низшим алкилом, гидрокси, алканоилом или циано;

X представляет собой $-CH_2-$, $-C(O)-$ или $-SO_2-$;

и их фармацевтически приемлемым солям.

В одном варианте осуществления R^1 и R^2 представляют собой незамещенный фенил. В другом варианте осуществления R^1 и R^2 независимо представляют собой фенил, который является моно-, ди- или тризамещенным, предпочтительно моно- или дизамещенным, независимо, гидрокси, низшим алкилом, таким как метил, низшим алкокси, таким как метокси, перфтор-низшим алкилом, таким как трифторметил, перфтор-низшим алкокси, таким как трифторметокси, алканоилом, циано, нитро или галогеном, таким как хлор, фтор и бром.

В другом варианте осуществления R^1 и R^2 независимо представляют собой незамещенный фенил или фенил, который является моно-, ди- или тризамещенным, предпочтительно моно- или дизамещенным, независимо, низшим алкилом, таким как метил, низшим алкокси, таким как метокси, перфтор-низшим алкилом, таким как трифторметил, перфтор-низшим алкокси, таким как трифторметокси, циано, нитро или галогеном, таким как хлор, фтор и бром.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как описано выше, где R^1 и R^2 независимо представляют собой фенил, который является моно-, ди- или тризамещенным, независимо, гидрокси, низшим алкилом, низшим алкокси, перфтор-низшим алкилом, алканоилом, циано или галогеном;

предпочтительными заместителями фенильных остатков R^1 и R^2 являются низший алкил, такой как метил, низший алкокси, такой как метокси, и галоген, такой как фтор и хлор. Предпочтительно R^1 и R^2 независимо представляют собой фенил, который является моно- или дизамещенным, независимо, галогеном, предпочтительно фтором, хлором или бромом, более предпочтительно фтором или хлором, или низшим алкокси, предпочтительно метокси.

Замещенные фенильные остатки R^1 и R^2 предпочтительно замещены, как описано выше, в орто- и/или пара-положении, более предпочтительно в пара-положении.

В другом варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют остаток 10',11'-дигидро-2,5'-[5H]дибензо[a,d]циклогептена.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как описано выше, где R^3 и R^4 независимо представляют собой водород, галоген, гидрокси, низший алкил, низший алкокси, перфтор-низший алкил, алканоил или циано. Предпочтительными остатками галогена R^3 и R^4 являются фтор, хлор и бром, где фтор является особенно предпочтительным. Предпочтительный низший алкильный остаток в R^3 и R^4 представляет собой метил. Предпочтительный низший алкоксиостаток в R^3 и R^4 представляет собой метокси. Предпочтительный перфтор-низший алкильный остаток в R^3 и R^4 представляет собой трифторметил.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как описано выше, где R^3 и R^4 независимо представляют собой водород, гидрокси или галоген, такой как фтор, хлор или бром. Предпочтительными заместителями R^3 и R^4 являются водород и фтор, где водород является особенно

предпочтительным.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), как описано выше, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое или 8-, 9-, 10- или 12-членное бициклическое, насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо, которое может необязательно содержать один или два других гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где указанное гетероциклическое кольцо является необязательно моно-, ди- или тризамещенным, предпочтительно моно- или дизамещенным, независимо, низшим алкилом, низшим алкоксикарбонилом, гидрокси-низшим алкилом, низшим алкокси-низшим алкилом, ди-низшим алкилкарбамоилом, карбамоилом, низшим алкилкарбониламино, оксо, алканоилом, амино-низшим алкилом, гидрокси, низшим алкокси, галогеном, перфтор-низшим алкилом, циано, гетероарилом или фенилом или фенил-низшим алкилом, где фенильная группа может быть необязательно моно-, ди- или тризамещенной, предпочтительно моно- или дизамещенной, независимо, низшим алкилом, низшим алкокси, галогеном, перфтор-низшим алкилом, гидрокси, алканоилом или циано.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как описано выше, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное моноциклическое или 9- или 10-членное бициклическое, насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо, которое может необязательно содержать один или два других гетероатома, независимо выбранных из O и N, где указанное гетероциклическое кольцо является необязательно моно- или дизамещенным, независимо, низшим алкилом, низшим алкоксикарбонилом, гидрокси-низшим алкилом, алканоилом, гидрокси или фенилом или фенил-низшим алкилом, где фенильная группа может быть необязательно моно- или дизамещенной, независимо, низшим алкилом, низшим алкокси, галогеном или перфтор-низшим алкилом.

В следующем предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как описано выше, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, которое может необязательно содержать один другой гетероатом, выбранный из O и S, где указанное гетероциклическое кольцо является необязательно моно- или дизамещенным, независимо, гидрокси или галогеном, таким как фтор.

В одном варианте осуществления предпочтительными гетероциклическими кольцами, полученными из R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, являются пиперазинил, морфолино, пиперидинил, пиперидин-4-он, пирролидинил, тиоморфолино, азепанил, 1,2,3,4-тетрагидро-изохинолинил, 1,2,3,6-тетрагидро-пиридинил, [1,4]-диазепанил, 1,4-диокса-8-аза-спиро[4.5]дец-8-ил, 2,3,5,6-тетрагидро-[1,2']бипиразинил-4-ил и 3-гидрокси-8-аза-бицикло[3,2,1.]окт-8-ил, необязательно замещенные, как указано выше, предпочтительно моно-, ди- или тризамещенные, предпочтительно моно- или дизамещенные, независимо, низшим алкилом, таким как метил и изопропил; низшим алкоксикарбонилом, таким как этоксикарбонил; гидрокси-низшим алкилом, таким как гидроксиметил; низшим алкокси-низшим алкилом, таким как метоксиметил; ди-низшим алкилкарбамоилом, таким как диметилкарбамоил; карбамоилом; низшим алкилкарбониламино, таким как ацетиламино; оксо; диоксо; алканоилом, таким как формил; гидрокси; низшим алкокси, таким как метокси и этокси; галогеном, таким как фтор; перфтор-низшим алкилом, таким как трифторметил; гетероарилом, таким как незамещенный пиразинил, незамещенный пиридинил, пиридинил, дизамещенный хлор и/или трифторметил; или фенилом или фенилнизшим алкилом, таким как бензил, где фенильная группа может быть необязательно моно-, ди- или тризамещенной, предпочтительно моно- или дизамещенной, независимо, низшим алкилом, таким как метил, низшим алкокси, таким как метокси, галогеном, таким как хлор и фтор, или перфтор-низшим алкилом, таким как трифторметил.

В другом варианте осуществления предпочтительными гетероциклическими кольцами, полученными из R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, являются

пиперазинил, морфолино, пиперидинил, пиперидин-4-он, пирролидинил, 1,2,3,4-тетрагидро-изохинолинил, 1,2,3,6-тетрагидро-пиридинил, [1,4]-диазепанил и 1,4-диокса-8-аза-спиро [4.5]дец-8-ил, где пиперазинил, морфолино и пиперидинил являются особенно предпочтительными. В другом предпочтительном варианте осуществления гетероциклическое кольцо, полученное из R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, является пиперидинил.

Другими предпочтительными гетероциклическими кольцами, полученными из R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, являются пиперидинил, морфолино, тиоморфолино и пирролидинил, необязательно замещенные, как указано выше, предпочтительно необязательно моно- или дизамещенные, независимо, гидрокси или галогеном, таким как фтор. Более предпочтительным гетероциклическим кольцом, полученным из R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, является морфолино.

В одном варианте осуществления гетероциклические кольца, полученные из R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, являются незамещенными.

В другом варианте осуществления гетероциклические кольца, полученные R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, являются моно-, ди- или тризамещенными, предпочтительно моно- или дизамещенными, независимо, низшим алкилом, таким как метил и изопропил; низшим алкоксикарбонилом, таким как этоксикарбонил; гидрокси-низшим алкилом, таким как гидроксиметил; низшим алкокси-низшим алкилом, таким как метоксиметил; динизшим алкилкарбамоилом, таким как диметилкарбамоил; карбамоилом; низшим алкилкарбониламино, таким как ацетиламино; оксо; диоксо; алканоилом, таким как формил; гидрокси; низшим алкокси, таким как метокси и этокси; галогеном, таким как фтор; перфтор-низшим алкилом, таким как трифторметил; гетероарилом, таким как незамещенный пиразинил, незамещенный пиридинил, пиридинил, дизамещенный хлор и/или трифторметил; или фенил или фенил-низшим алкилом, таким как бензил, где фенильная группа может быть необязательно моно-, ди- или тризамещенной, предпочтительно моно- или дизамещенной, независимо, низшим алкилом, таким как метил, низшим алкокси, таким как метокси, галогеном, таким как хлор и фтор, или перфтор-низшим алкилом, таким как трифторметил.

В другом варианте осуществления гетероциклические кольца, полученные из R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, являются предпочтительно моно- или дизамещенными, независимо, метилом, пропилом, этоксикарбонилом, гидроксиметилом, формилом, гидрокси, незамещенным пиразинилом, незамещенным пиридинилом, пиридинилом, дизамещенным хлором и/или трифторметилом; или фенилом или фенилметилом, где фенильная группа может быть необязательно моно- или дизамещенной, независимо, метилом, метокси, хлором, фтором и/или трифторметилом.

В предпочтительным варианте осуществления гетероциклические кольца, полученные из R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, являются необязательно моно- или дизамещенными, независимо, гидрокси или галогеном, таким как фтор.

Замещенные 6-членные гетероциклические кольца, полученные из R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, являются предпочтительно замещенными в положении 4 кольца; замещенные 5-членные кольца являются предпочтительно замещенными в положении 3 кольца.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), как описано выше, где R^5 представляет собой водород, низший алкил, низший алкилсульфонил, циклоалкил-низший алкил или гидрокси-низший алкил. Предпочтительными низшими алкильными остатками R^5 являются метил и этил, где метил является особенно предпочтительным. Предпочтительным низшим алкилсульфонильным остатком R^5 является н-бутилсульфонил. Предпочтительным циклоалкильным низшим алкильным остатком R^5 является циклопропилметил. Предпочтительным гидрокси-низшим алкильным остатком R^5 является 2-гидроксиэтил.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям

формулы (I), как описано выше, где R^6 представляет собой Y-R^8, низший алкил, низший алкокси, гидрокси-низший алкил, низший алкокси-низший алкил, низший алкилкарбамоил-низший алкил, гетероциклил, циклоалкил, фенил или фенил-низший алкил, где фенильная группа может быть необязательно моно-, ди- или тризамещенной, предпочтительно моно- или дизамещенной, независимо, низшим алкилом, низшим алкокси, галогеном, перфтор-низшим алкилом, гидрокси, алканоилом или циано.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), как описано выше, где R^6 представляет собой низший алкил, низший алкокси, гидрокси-низший алкил, низший алкокси-низший алкил, низший алкилкарбамоил-низший алкил, гетероциклил, циклоалкил, фенил или фенил-низший алкил, где фенильная группа может быть необязательно моно-, ди- или тризамещенной, предпочтительно моно- или дизамещенной, независимо, низшим алкилом, низшим алкокси, галогеном, перфтор-низшим алкилом, гидрокси, алканоилом или циано.

Предпочтительными низшими алкильными остатками R^6 являются этил, н-пропил и изопропил. Предпочтительными низшими алкоксиостатками R^6 являются трет-бутокси и метокси. Предпочтительным гидрокси-низшим алкильным остатком R^6 является 2-гидроксиэтил. Предпочтительным низшим алкокси-низшим алкильным остатком R^6 является метоксиэтил. Предпочтительными гетероциклильными остатками R^6 являются морфолино, тетрагидрофуранил и пирролидинил. Гетероциклильные остатки R^6, предпочтительно пирролидинильный остаток R^6, могут быть необязательно моно-замещенными низшим алкокси-низшим алкилом, таким как метоксиметил. Предпочтительными циклоалкильными остатками R^6 являются циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогептил. Предпочтительными фенильными низшими алкильными остатками R^6 являются бензил и фенилэтил. Фенильные группы остатков фенил-низшего алкила R^6, предпочтительно фенилэтильный остаток R^6, могут быть необязательно моно-замещенными низшим алкокси, таким как метокси. Предпочтительным низшим алкилкарбамоил-низшим алкильным остатком R^6 является 2,2-диметил-1-метилкарбамоилпропил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), как описано выше, где R^6 представляет собой Y-R^8.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), как описано выше, где R^6 представляет собой водород, когда X представляет собой -C(O)- или -SO_2-.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как описано выше, где R^7 представляет собой водород, циано, галоген, такой как фтор, или низший алкил, такой как метил. В другом варианте осуществления R^7 представляет собой циано, галоген, такой как фтор, или низший алкил, такой как метил. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как описано выше, где R^7 представляет собой водород. Предпочтительно, R^7 представляет собой галоген, где фтор является особенно предпочтительным.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как описано выше, где R^8 представляет собой фенил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил.

Предпочтительным циклоалкильным остатком R^8 является циклогексил. Предпочтительными низшими алкильными остатками R^8 являются н-пропил, например, когда Y представляет собой -C(O)-, метил и н-бутил (например, когда Y представляет собой -SO_2-). Предпочтительными гетероциклильными остатками R^8 являются морфолино, пиперидинил и азепанил. Предпочтительным гетероарильным остатком R^8 является пиридинил.

В предпочтительном варианте осуществления R^8 представляет собой гетероциклильный остаток, такой как морфолино, пиперидинил и азепанил, где пиперидинил является особенно предпочтительным.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), как описано выше, где X представляет собой одинарную связь, $-CH_2$, -C(O)-, $-SO_2-$ или $-SO_2NH-$.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), как описано выше, где X представляет собой одинарную связь, R^3, R^4 и R^7 представляют собой водород и R^1, R^2, R^5 и R^6 являются такими, как описано выше.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как описано выше, где X представляет собой -C(O)- или $-SO_2-$, где -C(O)- является особенно предпочтительным.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как описано выше, где Y представляет собой $-CH_2-$, -C(O)-, -NH- или $-SO_2-$. Предпочтительно, Y представляет собой $-CH_2-$ или -NH-.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), где R^1 и R^2 независимо представляют собой фенил, который является моно- или дизамещенным, независимо, низшим алкокси, таким как метокси, или предпочтительно галогеном, таким как фтор, хлор и бром; R^3 и R^4 каждый представляет собой водород; R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, которое может необязательно содержать один другой гетероатом, выбранный из O и S, такое как пиперидинил, морфолино, тиоморфолино и пирролидинил, где указанное гетероциклическое кольцо является необязательно моно- или дизамещенным, независимо, гидрокси или галогеном, таким как фтор; R^7 представляет собой галоген, такой как фтор; X представляет собой -C(O)-; и их фармацевтически приемлемым солям.

Предпочтительные соединения общей формулы (I) выбраны из группы, состоящей из:

1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-пиперидин,
1-(4-хлор-фенил)-4-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-пиперазин,
1-(2,3-диметил-фенил)-4-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-пиперазин,
1-(2,4-дихлор-фенил)-4-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-пиперазин,
1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-(4-фтор-фенил)-пиперазин,
1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-(3-хлор-фенил)-пиперазин,
4-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-морфолин,
1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-фенил-пиперазин,
1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-пирролидин,
1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-(3-метокси-фенил)-пиперазин,
1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-(4-метокси-фенил)-пиперазин,
1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-(2-метокси-фенил)-пиперазин,
1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-(2-хлор-фенил)-пиперазин,
1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-(2-фтор-фенил)-пиперазин,
фенэтил-амид 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфоновой кислоты,
1-бензо[1,3]диоксол-5-ил-4-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-пиперазин,
4-бензил-1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-пиперидин,
2-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин,
бензил-метил-амид 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфоновой кислоты,
бензиламид 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфоновой кислоты,
1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-метил-[1,4]диазепан,
1-(3-хлор-5-трифторметил-пиридин-2-ил)-4-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-[1,4]диазепан,
фениламид 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфоновой кислоты,
[2-(4-метокси-фенил)-этил]-амид2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфоновой кислоты,
1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-метил-пиперазин,
1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-(4-фтор-фенил)-1,2,3,6-тетрагидро-пиридин,
4-(4-хлор-фенил)-1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-1,2,3,6-тетрагидро-

пиридин,
1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидро-пиридин,
рацемический1-[2-(2-хлор-фенил)-2-(4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
рацемический1-[2-(2-хлор-фенил)-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
рацемический1-[2-(2-хлор-фенил)-2-п-толил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
рацемический1-[2-(4-хлор-фенил)-2-(4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
рацемический1-[2-(4-хлор-фенил)-2-п-толил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
1-[2,2-бис-(4-хлор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
рацемический1-[2-(4-фтор-фенил)-2-фенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
рацемический1-[2-(4-метокси-фенил)-2-фенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
рацемический1-[2-(4-хлор-фенил)-2-п-толил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-4-(4-фтор-фенил)-1,2,3,6-тетрагидро-пиридин,
рацемический1-[2-(4-хлор-фенил)-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
рацемический1-[2-(2,4-дихлор-фенил)-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
1-[2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
рацемический1-[2-(3-хлор-фенил)-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
рацемический1-[2-(4-хлор-фенил)-2-(2-хлор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
рацемический(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)-метанон,
4-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбонил)-пиперазин-1-карбальдегид,
(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(4-гидроксиметил-пиперидин-1-ил)-метанон,
(1,4-диокса-8-аза-спиро[4.5]дец-8-ил)-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-метанон,
(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанон,
(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(4-метил-пиперазин-1-ил)-метанон,
(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-метанон,
1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбонил)-пиперидин-4-он,
(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-метанон,
(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пирролидин-1-ил-метанон,
рацемический этиловый эфир 1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбонил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты,
[4-(5-хлор-2-метокси-фенил)-пиперазин-1-ил]-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-метанон,
(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(4-м-толил-пиперазин-1-ил)-метанон,
(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пиперидин-1-ил-метанон,
(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(4-о-толил-пиперазин-1-ил)-метанон,
рацемический этиловый эфир 1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбонил)-пиперидин-2-карбоновой кислоты,
[4-(2,3-дихлор-фенил)-пиперазин-1-ил]-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-метанон,
[4-(4-хлор-3-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-ил]-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-метанон,
рацемический(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(3-гидроксиметил-пиперидин-1-ил)-метанон,
(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(2,3,5,6-тетрагидро-[1,2']бипиразинил-4-ил)-метанон,
(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(4-пиридин-2-ил-пиперазин-1-ил)-метанон,
(4-фтор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(4-метил-пиперазин-1-ил)-метанон,

(4-фтор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанон,
(4-фтор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пиперидин-1-ил-метанон,
(4,7-дихлор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пиперидин-1-ил-метанон,
(4,7-дихлор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанон,
(4,7-дихлор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(4-метил-пиперазин-1-ил)-метанон,
(7-бром-4-хлор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(4-метил-пиперазин-1-ил)-метанон,
(7-бром-4-хлор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пиперидин-1-ил-метанон,
(7-бром-4-хлор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанон,
(7-гидрокси-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пиперидин-1-ил-метанон,
(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-[4-(4-фтор-фенил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]-метанон,
1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-илметил)-4-(4-фтор-фенил)-1,2,3,6-тетрагидро-пиридин

и их фармацевтически приемлемые соли.

Другими предпочтительными соединениями общей формулы (I) являются соединения, выбранные из следующей группы:

N-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-бензолсульфонамид,
N,N-бис(метилсульфонил)-2,2-дифенил-1,3-бензодиоксол-5-амин,
N,N-бис(бутилсульфонил)-2,2-дифенил-1,3-бензодиоксол-5-амин,
(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-амид циклогексанкарбоновой кислоты,
(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-амид бутан-1-сульфоновой кислоты,
N-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-бутирамид,
(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-амид морфолин-4-карбоновой кислоты,
(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-амид пиперидин-1-сульфоновой кислоты,
(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-амид пиперидин-1-карбоновой кислоты,
[2-(4-хлор-фенил)-2-(2-фтор-4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
4-[2-(4-хлор-фенил)-2-(2-фтор-4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-морфолин,
[2-(4-метокси-фенил)-2-(3-нитро-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
4-[2-(4-метокси-фенил)-2-(3-нитро-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-морфолин,
4-[2-(4-метокси-фенил)-5-(морфолин-4-карбонил)-бензо[1,3]диоксол-2-ил]-бензонитрил,
4-[2-(4-метокси-фенил)-5-(морфолин-4-сульфонил)-бензо[1,3]диоксол-2-ил]-бензонитрил,
[2-(2-фтор-4-метокси-фенил)-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
4-[2-(2-фтор-4-метокси-фенил)-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-морфолин,
(6-фтор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пиперидин-1-ил-метанон,
[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,
[6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-2-фенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,
[2-(2-хлор-фенил)-6-фтор-2-(4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,
(6-фтор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанон,
[6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-2-фенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
[2-(2-хлор-фенил)-6-фтор-2-(4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
(6-фтор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-[4-(4-фтор-фенил)-пиперазин-1-ил]-метанон,
[6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-2-фенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-[4-(4-фтор-фенил)-пиперазин-1-ил]-метанон,
[2-(2-хлор-фенил)-6-фтор-2-(4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-[4-(4-фтор-фенил)-пиперазин-1-ил]-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-[4-(4-фтор-фенил)-пиперазин-1-ил]-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

(6-метил-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пиперидин-1-ил-метанон,

[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

(6-бром-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пиперидин-1-ил-метанон,

(+)-[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

(-)-[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,

(6-хлор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пиперидин-1-ил-метанон,

(6-хлор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанон,

этил-метил-амид2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

метил-пропил-амид2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(2-метил-пирролидин-1-ил)-метанон,

азепан-1-иламид2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

азетидин-1-ил-[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-метанон,

азепан-1-ил-[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-метанон,

(2,2-диметил-1-метилкарбамоил-пропил)-амид2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(2S-метоксиметил-пирролидин-1-ил)-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(2R-гидроксиметил-пирролидин-1-ил)-метанон,

диметиламид1-[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбонил]-пирролидин-2R-карбоновой кислоты,

циклобутиламид2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

морфолин-4-иламид2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(2,3,5,6-тетрагидро-[1,2']бипиразинил-4-ил)-метанон,

амид1-[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбонил]-пирролидин-2S-карбоновой кислоты,

трет-бутокси-амид2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

циклопентиламид2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

(тетрагидро-фуран-2-илметил)-амид2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-

бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-тиоморфолин-4-ил-метанон,

изопропиламид2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

пирролидин-1-иламид2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

метокси-метил-амид2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(3R-гидрокси-пирролидин-1-ил)-метанон,

бис-циклопропилметил-амид2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-фтор-пиперидин-1-ил)-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(1,4-диокса-8-аза-спиро[4.5]дец-8-ил)-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-гидроксиметил-пиперидин-1-ил)-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-гидрокси-4-метил-пиперидин-1-ил)-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пирролидин-1-ил-метанон,

N-{1-[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбонил]-пирролидин-3S-ил}-ацетамид,

циклогептиламид2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

N'-пиридин-2-ил-гидразид2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

(2S-метоксиметил-пирролидин-1-ил)-амид2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(1,1-диоксо-тиоморфолин-4-ил)-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(3-гидрокси-8-аза-бицикло[3,2,1]окт-8-ил)-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(2R-метоксиметил-пирролидин-1-ил)-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(3S-гидрокси-пирролидин-1-ил)-метанон,

N-{1-[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбонил]-пирролидин-3R-ил}-ацетамид,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(2S-гидроксиметил-пирролидин-1-ил)-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метантион,

[2-(4-хлор-фенил)-2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

6-(морфолин-4-карбонил)-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбонитрил,

[2-(4-хлор-фенил)-2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,

[2-(4-хлор-фенил)-2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пирролидин-1-ил-метанон,

[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,

[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пирролидин-1-ил-метанон,
[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,
[2,2-бис-(4-бром-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
4-[2,2-бис-(4-циано-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-карбонил]-морфолин,
4-[2-(4-бром-фенил)-5-фтор-6-(морфолин-4-карбонил)-бензо[1,3]диоксол-2-ил]-бензонитрил,
[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
[2,2-бис-(4-хлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
[6-хлор-2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
[2-(2-хлор-4-фтор-фенил)-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,
[6-фтор-2,2-бис-(2-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
[2,2-бис-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
4-[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-морфолин,
4-[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-морфолин,
[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4,4-дифтор-пиперидин-1-ил)-метанон,
[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-трифторметил-пиперидин-1-ил)-метанон,
[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(3S-этокси-пирролидин-1-ил)-метанон,
(1R-фенил-этил)-амид2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,
[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(1-оксо-тиоморфолин-4-ил)-метанон,
[2,2-бис-(2-хлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
[6-фтор-2,2-бис-(4-трифторметил-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
[6-фтор-2,2-бис-(3-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
[2-(2-хлор-4-фтор-фенил)-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
[2,2-бис-(3,4-дифтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,
[2,2-бис-(3,4-дифтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
[2,2-бис-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)-метанон,
[2,2-бис-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-метанон,
этил-метил-амид2,2-бис-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,
бис-(2-гидрокси-этил)-амид2,2-бис-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,
[2,2-бис-(4-хлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,
[2,2-бис-(4-хлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пирролидин-1-ил-метанон,
[2,2-бис-(2-хлор-4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,
[2,2-бис-(3,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
[2,2-бис-(2,5-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
[2,2-бис-(2-хлор-4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
[2,2-бис-(2-хлор-4-фтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
[6-хлор-2,2-бис-(2-хлор-4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
амид2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,
[2,2-бис-(4-бром-2-фтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(3,4-цис-дигидрокси-пирролидин-1-ил)-метанон,

[2,2-бис-(2,3-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

[6-фтор-2,2-бис-(4-трифторметокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

[2,2-бис-(2-хлор-4,5-дифтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,

4-[2,2-бис-(2-хлор-4-фтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-морфолин,

[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,

[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-фтор-пиперидин-1-ил)-метанон,

[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4,4-дифтор-пиперидин-1-ил)-метанон,

[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-трифторметил-пиперидин-1-ил)-метанон,

[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-метанон,

[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-тиоморфолин-4-ил-метанон,

[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пирролидин-1-ил-метанон,

[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(3S-гидрокси-пирролидин-1-ил)-метанон,

[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(2S-гидроксиметил-пирролидин-1-ил)-метанон,

[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(2S-метоксиметил-пирролидин-1-ил)-метанон,

(6-хлор-2,2-ди-п-толил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанон,

4-[{6-хлор-10',11'-дигидро-спиро[1,3-бензодиоксол-2,5'-[5H]дибензо[a,d]циклогептен]-5-ил}карбонил]-морфолин,

[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-фтор-пиперидин-1-ил)-метанон,

(4,4-дифтор-пиперидин-1-ил)-[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-метанон,

[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-трифторметил-пиперидин-1-ил)-метанон,

[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-тиоморфолин-4-ил-метанон,

(3S-этокси-пирролидин-1-ил)-[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-метанон,

[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-[(S)-(2-метоксиметил-пирролидин-1-ил)]-метанон,

[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-[(S)-2-гидроксиметил-пирролидин-1-ил]-метанон,

[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-[(S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил]-метанон,

[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-метанон,

4-[2,2-бис-(2-хлор-4,5-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-морфолин,

(2,2-ди-п-толил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пиперидин-1-ил-метанон,

(2,2-ди-п-толил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанон,

4-[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-морфолин,

4-(6-фтор-2,2-ди-п-толил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-морфолин,

1-{6-фтор-10',11'-дигидроспиро[1,3-бензодиоксол-2,5'-[5H]дибензо[a,d]циклогептен]-5-ил}сульфонил]-пиперидин,

4-{6-фтор-10',11'-дигидроспиро[1,3-бензодиоксол-2,5'-[5H]дибензо[a,d]циклогептен]-5-

ил}сульфонил]-морфолин,
4-[{10',11'-дигидро-спиро[1,3-бензодиоксол-2,5'-[5H]дибензо[a,d]циклогептен]-5-ил}карбонил]-морфолин,
1-[{10',11'-дигидро-спиро[1,3-бензодиоксол-2,5'-[5H]дибензо[a,d]циклогептен]-5-ил}карбонил]-пиперидин,
[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(3-метокси-пиперидин-1-ил)-метанон,
1-[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пирролидин,
1-[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
4-[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-тиоморфолин,
1-[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
1-[2,2-бис-(2-хлор-4-фтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
1-[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пирролидин,
1-[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-4-фтор-пиперидин,
1-[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-4,4-дифтор-пиперидин,
1-[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-4-трифторметил-пиперидин,
4-[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-тиоморфолин,
1-[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-2S-метоксиметил-пирролидин,
(2S-метоксиметил-пирролидин-1-ил)-амид2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфоновой кислоты,
{1-[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пирролидин-2S-ил}-метанол,
1-[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пирролидин-3S-ол,
1-[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин-4-ол,
1-[2,2-бис-(2-хлор-4,5-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
4-[{6-фтор-10',11'-дигидро-спиро[1,3-бензодиоксол-2,5'-[5H]дибензо[a,d]циклогептен]-5-ил}-карбонил]-морфолин,
(6-фтор-2,2-ди-п-толил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанон,
1-(6-фтор-2,2-ди-п-толил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-пиперидин,
[6-фтор-2,2-бис-(2-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,
[6-фтор-2,2-бис-(2-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-метанон,
4-фтор-1-[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
4,4-дифтор-1-[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
1-[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-4-трифторметил-пиперидин,
1-[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-2-метоксиметил-пирролидин,
1-[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пирролидин-3S-ол,
1-[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин-4-ол,
[2,2-бис-(3-хлор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,
[2,2-бис-(4-циано-2-фтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
[2,2-бис-(3,5-дифтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,
[2,2-бис-(3,5-дифтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
6-фтор-[2,2-бис-(2-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-[(S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)]-метанон,

этил-метил-амид6-фтор-2,2-бис-(2-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

(2-метокси-этил)-метил-амид6-фтор-2,2-бис-(2-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

[2,2-бис-(3,5-дихлор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,

[2,2-бис-(3,5-дихлор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

[2,2-бис-(3-бром-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

[6-фтор-2,2-бис-(3-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

[2,2-бис-(3-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,

[2,2-бис-(3-хлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон

и их фармацевтически приемлемые соли.

Особенно предпочтительными соединениями общей формулы (I) являются соединения, выбранные из следующей группы:

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

(+)-[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

(-)-[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-тиоморфолин-4-ил-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-фтор-пиперидин-1-ил)-метанон,

[2-(4-хлор-фенил)-2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

[2-(4-хлор-фенил)-2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,

[2-(4-хлор-фенил)-2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пирролидин-1-ил-метанон,

[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4,4-дифтор-пиперидин-1-ил)-метанон,

[2,2-бис-(4-хлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,

[2,2-бис-(4-хлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пирролидин-1-ил-метанон,

[2,2-бис-(4-бром-2-фтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4,4-дифтор-пиперидин-1-ил)-метанон,

[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-метанон,

[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(3S-гидрокси-пирролидин-1-ил)-метанон,

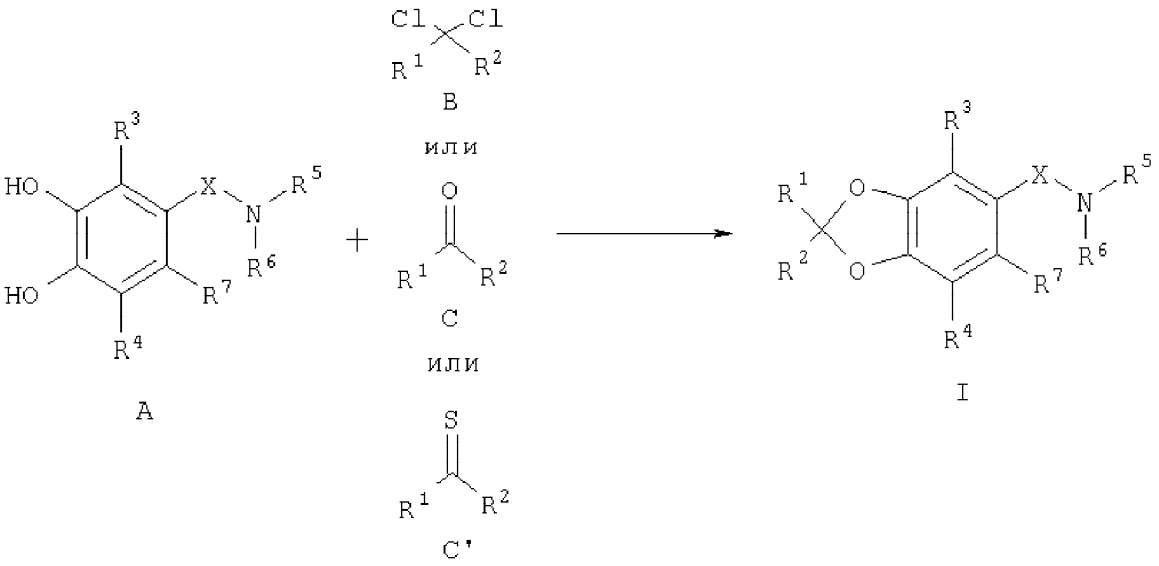
и их фармацевтически приемлемые соли.

Настоящее изобретение также относится к способу получения соединений формулы (I), описанных выше. Соединения формулы (I) могут быть получены способами, описанными ниже, способами, представленными в примерах или аналогичными способами. Подходящие условия реакции для конкретных реакционных стадий являются известными специалисту в данной области техники. Исходные материалы являются либо коммерчески доступными,

либо могут быть получены способами, аналогичными способам, описанным ниже или представленным в примерах, или способами, известными из уровня техники.

Соединение формулы (I), где R^1-R^7 и X определены выше, может быть получено с помощью общих способов, представленных на схеме 1, как описано ниже.

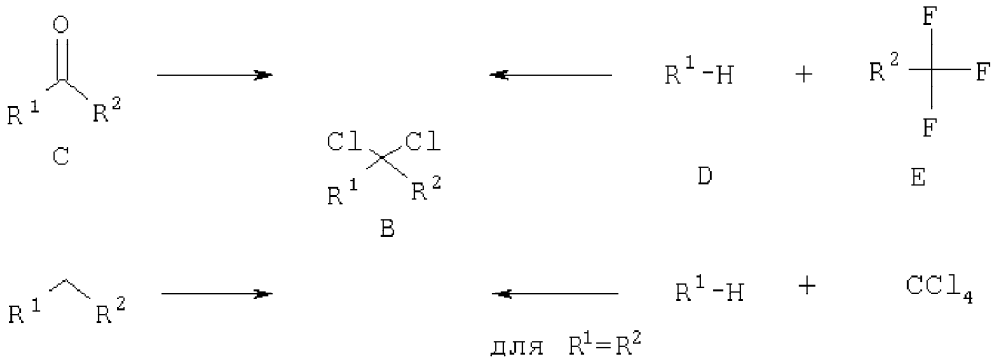
Схема 1



В соответствии со схемой 1 из промежуточного соединения катехола формулы A может быть получен кеталь с помощью бис-замещенного производного дихлорметана формулы B в инертном растворителе (например, толуоле или пиридине) или без растворителя, в присутствии основания или без него (например, пиридина) при повышенной температуре (например, >100°C) с получением продукта I. Альтернативно, соединение формулы (I) может быть получено реакцией промежуточного соединения катехола формулы A с кетоном формулы C при повышенной температуре (например, >150°C) без растворителя или в инертном растворителе (например, толуоле), с удалением воды дистилляцией или без него, азеотропной перегонкой или добавлением высушивающих агентов (например, молекулярных сит или 2,2-диметоксипропана), способами, известными из уровня техники (см., например, T.R. Kelly, A. Szabados, Y.-J. Lee, J. Org. Chem. 62 (2) (1997) 428).

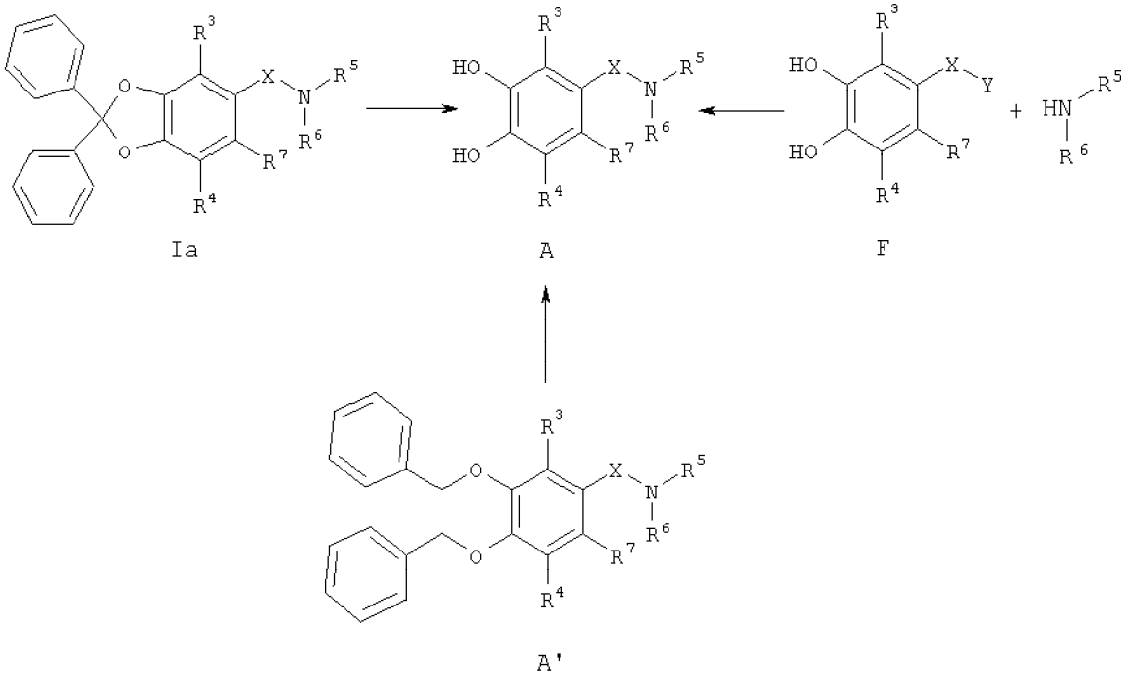
Альтернативно, соединение формулы (I) может быть получено реакцией промежуточного соединения катехола формулы A с тиокетоном формулы (C') без растворителя или в инертном растворителе (например, ацетонитриле), в присутствии основания или без него (например, триэтиламин), с солью металла (например, Cu^I), способами, известными из уровня техники (см., например, I. Shibuya, E. Katoh, Y. Gama, A. Oishi, Y. Taguchi и T. Tsuchiya, Heterocycles, 43 (1996) 851). Соединения формулы (I), где X представляет собой $-CH_2-$, могут быть также получены восстановлением соответствующего соединения формулы (I), где X представляет собой -CO-, способом, известным из уровня техники.

Схема 2



Бис-замещенные производные дихлорметана формулы B могут быть легко получены способами, известными из уровня техники, из соответствующего кетона реакцией с тионилхлоридом в присутствии ДМФА или другого N-формилирующего агента, реакцией с пентахлоридом фосфора при повышенной температуре (например, >100°C) в присутствии подходящего растворителя или без растворителя (например, хлорид оксида фосфора), электрофильным ароматическим замещением производного трифторметила E с бензольным производным формулы D в присутствии кислоты Льюиса (например, трихлорида алюминия) в инертном растворителе (например, 1,2-дихлорэтане) (например, R.K. Ramchandani, R.D. Wakharkar, A. Sudalai, Tetrahedron Lett. 37 (23) (1996) 4063), хлорированием производного бисарилметана (например, US 5578737 или W. Deuschel, Helv. Chim. Acta 34 (1951) 2403) или, в случае симметричных бис-замещенных производных дихлорметана формулы B, электрофильным ароматическим замещением бензольного производного тетрахлорметаном в присутствии кислоты Льюиса (например, $AlCl_3$) в инертном растворителе (например, 1,2-дихлорэтане) (см., например, J.P. Picard, C. Kearns, Can. J. Res. 28 (1950) 56).

Схема 3

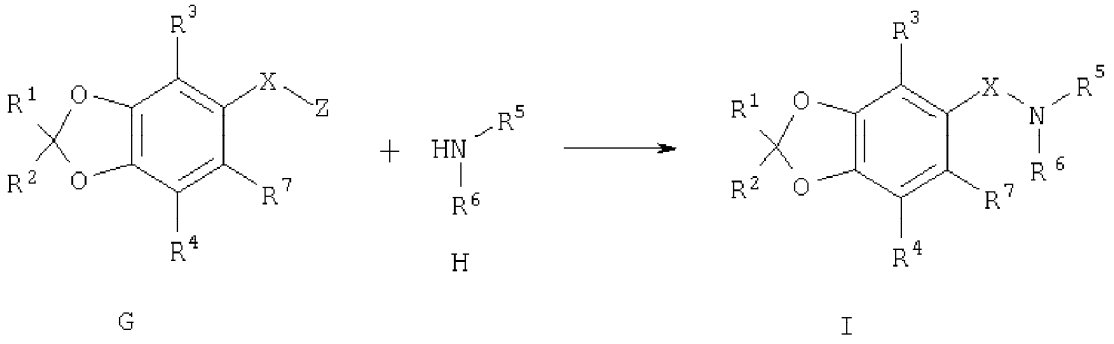


Ia A F A'

Катехолы формулы A могут быть легко получены из соответствующих дифенилметилензамещенных кеталей формулы (Ia) обработкой кислотой (например, трифторуксусной кислотой) в подходящем инертном растворителе (например, метиленхлориде) или обработкой кислотой (например, трифторуксусной кислотой) в присутствии подходящего восстанавливающего агента (например, триэтилсилана), без растворителя или в подходящем инертном растворителе (например, метиленхлориде). Альтернативно, катехол формулы A может быть легко получен из соответствующего бис-бензилзамещенного катехола формулы (A') восстановлением (например, гидрированием в присутствии подходящего катализатора (например, палладия на угле)) способом, известным из уровня техники. Альтернативно, производное катехола формулы F может быть конденсировано с подходящим амином в подходящем инертном растворителе (например, ДМФА, метиленхлориде, пиридине или ТГФ) в присутствии основания (например, триэтиламина). Либо соответствующие хлориды кислот (X=CO, Z=Cl), или соответствующие сульфонилхлориды ($X=SO_2$, Z=Cl), либо соответствующие карбоновые кислоты (X=CO, Z=OH) после активации подходящим конденсирующим агентом (например, карбонилдиимидазолом) используются для получения катехолов формулы A способами, известными из уровня техники. Соединения формулы (A), в которых X представляет

собой -CH_2-, могут быть получены восстановлением соответствующего соединения формулы (A), в котором X представляет собой -CO-, способом, известным из уровня техники.

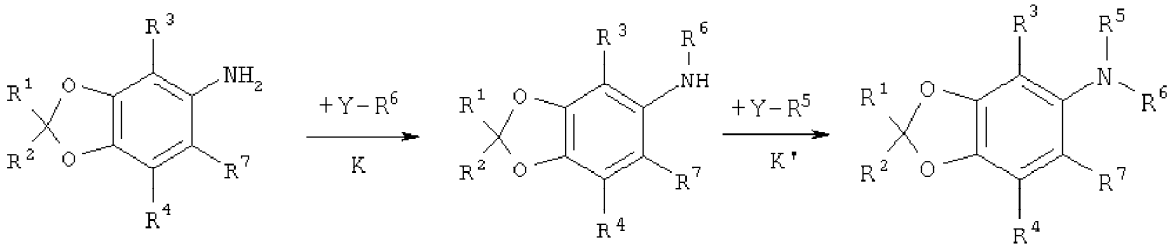
Схема 4



G H I

Соединения формулы G могут быть конденсированы с подходящим амином в подходящем инертном растворителе (например, ДМФА, метиленхлориде, пиридине или ТГФ) в присутствии основания (например, триэтиламина) с получением бензодиоксолов формулы (I). Либо соответствующие хлориды кислот (X=CO, Z=Cl), или соответствующие сульфонилхлориды (X=SO_2, Z=Cl), либо соответствующие карбоновые кислоты (X=CO, Z=OH) после активации подходящим конденсирующим агентом (например, карбонилдиимидазолом) используются для получения бензодиоксолов формулы (I) способами, известными из уровня техники.

Схема 5



J Ia Ib

Бензодиоксолы формулы (I), в которых X представляет собой одинарную связь, могут быть также получены в соответствии со схемой 5, приведенной выше, конденсацией анилина формулы J с соединением формулы K в подходящем инертном растворителе (например, ДМФА, метиленхлориде, пиридине или ТГФ) в присутствии основания (например, триэтиламина) с получением бензодиоксолов формулы (Ia). Бензодиоксолы формулы (Ia) затем могут быть конденсированы с соединением формулы K' в подходящем инертном растворителе (например, ДМФА, метиленхлориде, пиридине или ТГФ) в присутствии основания (например, триэтиламина) с получением бензодиоксолов формулы (Ib). Соединения формул K и K' могут быть либо соответствующими хлоридами кислот, или соответствующими сульфонилхлоридами, или соответствующими карбамоилхлоридами, или соответствующими сульфамоилхлоридами, либо соответствующими карбоновыми кислотами R^5 и R^6, соответственно, после активации подходящим конденсирующим агентом (например, карбонилдиимидазолом).

Изобретение также относится к соединениям формулы (I), описанным выше, полученным описанными выше способами.

Некоторые соединения формулы (I) могут иметь асимметричные центры и, следовательно, способны существовать более чем в одной стереоизомерной форме. Изобретение, таким образом, также относится к соединениям, по существу, в чистой изомерной форме относительно одного или нескольких асимметричных центров, а также к смесям, включая их рацемические смеси. Такие изомеры могут быть получены асимметричным синтезом, например, используя хиральные промежуточные соединения,

или смеси могут быть расщеплены на изомеры обычными методами, например хроматографией (хроматография с хиральным адсорбентом или элюентом), или используя расщепляющие агенты.

Ясно, что соединения общей формулы (I) в настоящем изобретении могут быть дериватизированы по функциональным группам для получения производных, которые способны превращаться обратно в исходное соединение in vivo.

Как описано выше, соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут использоваться в качестве лекарственных средств для лечения и/или профилактики заболеваний, связанных с модулированием CB1 рецепторов.

Далее, изобретение также относится к фармацевтическим композициям, включающим соединение, как определено выше, и фармацевтически приемлемый носитель и/или адъювант.

Далее, изобретение относится к соединениям, как описано выше, для применения в качестве терапевтических активных веществ, особенно в качестве терапевтических активных веществ для лечения и/или профилактики заболеваний, связанных с модулированием CB1 рецепторов.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу лечения и/или профилактики заболеваний, связанных модулированием CB1 рецепторов, который включает введение соединения, как определено выше, человеку или животному.

Изобретение также относится к применению соединений, как определено выше, для лечения и/или профилактики заболеваний, связанных с модулированием CB1 рецепторов.

Кроме того, изобретение относится к применению соединений, как определено выше, для получения лекарственных средств для лечения и/или профилактики заболеваний, связанных с модулированием CB1 рецепторов. Такие лекарственные средства включают соединение, как определено выше.

В этом смысле выражение «заболевания, связанные с модулированием CB1 рецепторов», означает заболевания, которые можно лечить и/или предотвращать модулированием CB1 рецепторов. Такие заболевания включают, но не ограничиваются ими, психические заболевания, особенно беспокойство, и заболевания, связанные с беспокойством, психоз, шизофрению, депрессию, наркомании, включая злоупотребление психотропными веществами, например злоупотребление и/или зависимость от веществ, включая алкогольную зависимость и никотиновую зависимость, нейропатии, мигрень, стресс, эпилепсию, дискинезии, болезнь Паркинсона, амнезию, нарушения памяти и внимания, старческое слабоумие, болезнь Альцгеймера, пищевые нарушения, ожирение, диабет типа II или неинсулинозависимый диабет (NIDD), желудочно-кишечные заболевания, рвоту, диарею, заболевания мочевой системы, сердечно-сосудистые заболевания, бесплодие, воспаление, инфекционные заболевания, рак, заболевания, связанные с демиелинизацией, нейровоспаления, в частности атеросклероз, или синдром Джиллиан-Барре, вирусный энцефалит, церебральные сосудистые повреждения и черепную травму.

В предпочтительном аспекте выражение «заболевания, связанные с модулированием CB1 рецепторов», относится к пищевым нарушениям, ожирению, диабету типа II или неинсулинозависимому диабету (NIDD), нейровоспалению, диарее, злоупотреблению и/или зависимости от веществ, включая алкогольную зависимость и никотиновую зависимость. В более предпочтительном аспекте упомянутый термин связан с пищевыми нарушениями, ожирением, диабетом типа II или неинсулинозависимым диабетом (NIDD), злоупотреблением и/или зависимостью от веществ, включая алкогольную зависимость и никотиновую зависимость, где ожирение является особенно предпочтительным.

Следующим предпочтительным объектом является способ лечения или предотвращения диабетов типа II (неинсулинозависимого сахарного диабета (NIDDM) у человека, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) в комбинации или смеси с терапевтически эффективным количеством ингибитора липазы, особенно, когда ингибитором липазы является орлистат. Также объектом изобретения является способ, как описано выше, для одновременного, отдельного или

последовательного введения соединения формулы (I) и ингибитора липазы, особенно тетрагидролипстатина.

Другим предпочтительным объектом является способ лечения или предотвращения ожирения и заболеваний, связанных с ожирением, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) в комбинации или смеси с терапевтически эффективным количеством других лекарственных средств для лечения ожирения или пищевых нарушений так, что вместе они проявляют эффективный профиль. Подходящие другие лекарственные средства включают, но не ограничиваются ими, аноректические агенты, ингибиторы липазы и селективные ингибиторы захвата серотонина (SSRI). Комбинации или смеси вышеупомянутых агентов могут включать отдельное, последовательное или одновременное введение.

Предпочтительным ингибитором липазы является тетрагидролипстатин.

Подходящие аноректические агенты для применения в комбинации с соединением настоящего изобретения включают, но не ограничиваются ими, аминорекс, амфехлорал, амфетамин, бензфетамин, хлорфентермин, клобензорекс, клофорекс, кломинорекс, клортермин, циклекседрин, дексфенфлурамин, декстроамфетамин, диэтилпропион, дифеметоксидин, N-этиламфетамин, фенбутразат, фенфлурамин, фенизорекс, фенпропорекс, флудорекс, флуминорекс, фурфурилметиламфетамин, левамфетамин, левофацетоперан, мазиндол, мефенорекс, метамфепрамон, метамфетамин, норпсевдоэфедрин, пенторекс, фендиметразин, фенметразин, фентермин, фенилпропаноламин, пицилорекс и сибутрамин и их фармацевтически приемлемые соли.

Наиболее предпочтительными аноректическими агентами являются сибутрамин и фентермин.

Подходящими селективными ингибиторами захвата серотонина для применения в комбинации с соединением настоящего изобретения включают: флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и сертралин и их фармацевтически приемлемые соли.

Иллюстрация дополнительных биологических активностей соединений настоящего изобретения может быть показана в испытаниях in vitro, ex vivo и in vivo, которые хорошо известны из предшествующего уровня техники. Например, для иллюстрации эффективности фармацевтического агента для лечения заболеваний, связанных с ожирением, таких как диабеты, синдром X или атеросклероз и связанные с ним заболевания, такие как гипертриглицеридемия и гиперхолестеремия, могут использоваться следующие испытания.

Способ измерения уровней глюкозы в крови

У db/db мышей (полученных от Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) отбирали кровь (через глазную или хвостовую вену) и группировали в соответствии с эквивалентными средними уровнями глюкозы в крови. Им вводили орально (введением в фармацевтически приемлемом носителе) тестируемое соединение один раз в день в течение от 7 до 14 дней. Через это время у животных опять отбирали кровь через глазную или хвостовую вену и определяли уровни глюкозы в крови.

Способ измерения уровней триглицеридов

У hApoAI мышей (полученных от Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) отбирали кровь (через глазную или хвостовую вену) и группировали в соответствии с эквивалентными средними уровнями триглицеридов в сыворотке. Им вводили орально (введением в фармацевтически приемлемом носителе) тестируемое соединение один раз в день в течение от 7 до 14 дней. Затем у животных опять отбирали кровь через глазную или хвостовую вену и определяли уровни триглицеридов в сыворотке.

Способ измерения уровней HDL-холестерина

Для определения уровней HDL-холестерина в плазме у hApoAI мышей отбирали кровь и группировали в соответствии с эквивалентными средними уровнями HDL-холестерина в плазме. Мышам орально вводили один раз в день носитель или тестируемое соединение в течение от 7 до 14 дней, и затем отбирали кровь на следующий день. Плазму анализировали на содержание HDL-холестерина.

Кроме того, для иллюстрации активностей на ЦНС соединений настоящего изобретения

могут использоваться следующие испытания in vivo.

Способ тестирования задачи узнавания и пространственной памяти

Лабиринт Morris Water обычным образом использовали для оценки задачи узнавания и пространственной памяти (Jaspers и др., Neurosci. Lett. 117: 149-153, 1990; Morris, J. Neurosci. Methods 11: 47-60, 1984). В этом испытании животных помещали в бассейн, разделенный на сектора. Одна платформа была скрыта в одном из секторов. Животное помещали в бассейн и ожидали, когда оно обнаружит скрытую платформу в пределах предопределенного времени. В течение многочисленных обучающих испытаний животное изучало местоположение платформы и выбиралось из бассейна. Животное изучали по многим показателям в этой задаче. Полное расстояние прохождения, число испытаний для обнаружения платформы, время ожидания для обнаружения платформы и плавательный путь регистрировали для каждого животного. Способность обучения животного измеряли по отрезку времени или числу испытаний, требуемых для обнаружения скрытой платформы. Недостаток памяти или улучшение определяли числом испытаний или временем ожидания для обнаружения платформы в определенное время задержки после обнаружения. Обучение и память могут быть измерены количеством раз, за которые животное пересекало сектор, где была расположена платформа, в процессе стадии обнаружения.

Способ тестирования лекарственной зависимости

Самовведение животным лекарственного средства является предсказателем потенциальной зависимости от соединений у людей. Модификации этой процедуры также могут использоваться для идентификации соединений, которые предотвращают или блокируют усиливающие свойства лекарственных веществ, от которых может возникнуть зависимость. Соединение, которое нейтрализует самовведение лекарственного средства, может предотвращать злоупотребление этого лекарственного средства или зависимость от него (Ranaldi и др., Psychopharmacol. 161: 442-448, 2002; Campbell et al., Exp. Clin. Psychopharmacol. 8: 312-25, 2000). В испытании самовведения животных помещали в операционные камеры, содержащие активный и неактивный рычаг. Каждый ответ на активный рычаг производил вливание тестируемого соединения или лекарственного средства, известного для самоведения. Нажатие на неактивный рычаг не имело никакого эффекта, но также регистрировалось. Животных затем обучали самостоятельно вводить соединение/лекарственное средство в течение времени при наличии доступа лекарственного средства в каждой ежедневной сессии. Освещение камеры сигнализирует начало сессии и готовность соединения/лекарственного средства. По окончании сессии свет камеры выключали. Первоначально вливание лекарственного средства происходит с каждым нажатием активного рычага. Как только поведение нажатия рычага установлено, число нажатий для произведения вливания лекарственного средства увеличивали. После того как обеспечено стабильное самовведение соединения/лекарственного средства, может быть оценен эффект второго соединения на поведение зависимости от лекарственного средства. Введение этого второго соединения до сессии может потенцировать, нейтрализовать или не производить никакого изменения на поведение самовведения.

Следующие испытания проводили для определения активности соединений формулы (I).

Сродство соединений изобретения с каннабиоидными CB1 рецепторами определяли с помощью мембранных составов клеток эмбрионов почек человека (HEK), в которых каннабиоидный CB1 рецептор человека быстро трансфецируется с помощью системы вируса Semliki Forest в сочетании с [3H]-CP-55,940 в качестве радиолиганда. После инкубирования свежеприготовленных составов клеточных мембран с [3H]-лигандом, с добавлением соединений по изобретению или без них, отделение связавшегося и свободного лиганда осуществляли фильтрацией через фильтры из стеклянного стекловолокна. Радиоактивность на фильтре измеряли с помощью сцинтилляционного счетчика для жидкости.

Сродство соединений изобретения с каннабиоидными CB2 рецепторами определяли с помощью мембранных составов клеток эмбрионов почек человека (HEK), в которых каннабиоидный CB2 рецептор человека быстро трансфецируется с помощью системы вируса Semliki Forest в сочетании с [3H]-CP-55,940 в качестве радиолиганда. После

инкубирования свежеприготовленных составов клеточных мембран с [3H]-лигандом, с добавлением соединений по изобретению или без них, отделение связавшегося и свободного лиганда осуществляли фильтрацией через фильтры из стеклянного стекловолокна. Радиоактивность на фильтре измеряли с помощью сцинтилляционного счетчика для жидкости.

Каннабиоидную CB1 антагонистическую активность соединений по изобретению определяли функциональными исследованиями с помощью CHO клеток, в которых каннабиоидные CB1 рецепторы человека стабильно экспрессируются (см. M. Rinaldi-Carmona и др., J. Pharmacol. Exp. Ther. 278 (1996) 871). Стабильная экспрессия каннабиоидного рецептора человека в клеточных системах была впервые описана в Nature 1990, 346, 561-564 (CB1) и Nature 1993, 365, 61-65 (CB2) соответственно. Аденилатциклазу стимулировали форсколином и измеряли количество накопленного циклического АМФ. Сопутствующая активация CB1 рецепторов агонистами CB1 рецептора (например, CP-55,940 или (R)-WIN-55212-2) может уменьшать вызванное форсколином накопление цАМФ в зависимости от концентрации. Этот ответ, медиируемый CB1 рецептором, может антагонизироваться антагонистами CB1 рецептора, такими как соединения настоящего изобретения.

Соединения формулы (I) показывают высокое сродство с CB1 рецептором, определенное экспериментальными методиками, описанными Devane и др. Mol. Pharmacol. 34 (1988) 605-613. Соединения настоящего изобретения или их фармацевтически приемлемые соли являются антагонистами и являются селективными для CB1 рецептора со сродством ниже IC_{50}=2 мкМ, предпочтительно от 1 нМ до 100 нМ. Они проявляют по меньшей мере 10-кратную селективность по отношению к CB2 рецептору.

Таблица 1

Соединение примера	IC_{50} [мкМ]
39	<2 мкМ
46	<2 мкМ
18	<2 мкМ
65	<2 мкМ
4	<2 мкМ
20	<2 мкМ
22	<2 мкМ
75	<2 мкМ
108	<2 мкМ

Соединение примера	IC_{50} [мк]
164	<2 мкМ
234	<2 мкМ
271	<2 мкМ

Действие антагониста/обратного агониста CB1 рецептора на вызванную CP 55,940 гипотермию у NMRI мышей

Животные

В этом испытании использовали самцов NMRI мышей и полученных от Research Consulting Company Ltd (RCC) Füllinsdorf (Switzerland). В этом испытании использовали мышей весом 30-31 г. Температуру окружающей среды поддерживали на уровне 20-21°C и относительную влажность 55-65%. В комнатах обеспечивали 12-часовой световой цикл во всех проводимых испытаниях во время световой фазы. Доступ к воде и пище свободный.

Способ

Все измерения проводили между 12:00 и 17:00. Мышей переносили в эту окружающую среду и приучали в течение по крайней мере двух часов перед началом эксперимента. Они всегда имели свободный доступ к пище и воде. Для каждой дозы использовали 8 мышей. Измерения ректальной температуры тела регистрировали с помощью ректальной пробы (RET2 Physitemp) и цифрового термометра (Digi-sense n°8528-20 Cole Parmer, Chicago USA). Пробу вставляли на 3,5 см в каждую мышь.

Температуру тела измеряли за 15 мин до введения носителя или антагониста/обратного

агониста CB1 рецептора. Через 30 или 90 мин внутрибрюшинного или перорального введения этого соединения, соответственно, записывали ректальную температуру тела для оценки любого воздействия самого соединения. Агонист CB рецептора CP 55,940 (0,3 мг/кг) немедленно вводили внутривенно, затем через 20 мин после внутривенного введения CP 55,940 снова измеряли температуру тела.

Активность соединений формулы (I) in vivo оценивали по их способности регулировать потребление пищи путем записи потребления пищи у лишенных пищи животных.

Крыс снабжали пищей в течение 2 ч в день и лишали пищи в течение 22 ч. Когда они привыкли к этому графику, количество принятой пищи каждый день в течение этих 2 ч потребления пищи оставалось постоянным день за днем.

Для тестирования способности соединений формулы (I) уменьшать потребление пищи использовали 8 животных в перекрестном исследовании. Крыс отдельно размещали в камерах Plexiglas с сеткой на полу и помещали бумагу ниже пола клетки для сбора всех отходов. Кормушку (becher) наполняли предварительно взвешенным количеством пищи в течение 2 ч. В конце потребления пищи крыс возвращали в их домашнюю клетку. Каждую крысу взвешивали перед началом эксперимента и регистрировали количество пищи, использованное в течение этих 2 ч потребления пищи. Различные дозы тестируемого соединения или носителя вводили орально за 60 минут перед 2-часовым потреблением пищи. В эксперимент включали положительный контроль Rimonabant (SR141716). Анализ Anova с повторными измерениями использовали с последующим тестом Student Neumann-Keuls. $^{*}P<0,05$ по сравнению с крысами, обработанными Saline.

Кроме того, пригодность соединений формулы (I) для заболеваний или нарушений может быть показана на моделях болезней у животных, которые были описаны в уровне техники. Далее приведены примеры таких моделей болезней у животных: а) снижение потребления сладкого у мартышек (Behavioural Pharm, 1998, 9,179-181); б) снижение потребления сахарозы и этанола у мышей (Psychopharm. 1997, 132, 104-106); в) повышение моторной активности и условий помещения у крыс (Psychopharm. 1998, 135, 324-332; Psychopharmacol 2000, 151: 25-30); г) непосредственная локомоторная активность у мышей (J. Pharm. Exp. Ther. 1996, 277, 586-594); д) снижение опиатного самовведения у мышей (Sci. 1999, 283, 401-404).

Соединения формулы (I) и/или их фармацевтически приемлемые соли могут использоваться в качестве лекарственных средств, например, в форме фармацевтических составов для энтерального, парентерального или местного введения. Они могут вводиться, например, перорально, например, в форме таблеток, покрытых таблеток, драже, твердых и мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий или суспензий, ректально, например, в форме свечей, парентерально, например, в форме инъекционных растворов или растворов для вливания, или местно, например, в форме мазей, кремов или масел. Оральное введение является предпочтительным.

Получение фармацевтических составов может осуществляться способом, известным любому специалисту в данной области техники, вводя описанные соединения формулы (I) и/или их фармацевтически приемлемые соли, необязательно в комбинации с другими терапевтически ценными веществами, в галеновые формы введения вместе с подходящими нетоксичными, инертными, терапевтически совместимыми твердыми или жидкими носителями и, при необходимости, обычными фармацевтическими адъювантами.

Подходящими материалами для носителя являются не только неорганические материалы носителя, а также и органические материалы носителя. Таким образом, например, в качестве материалов носителя для таблеток, покрытых таблеток, драже и твердых желатиновых капсул может использоваться лактоза, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновая кислота или ее соли. Подходящими материалами носителя для мягких желатиновых капсул являются, например, растительные масла, воски, жиры и полутвердые и жидкие полиолы (в зависимости от природы активного ингредиента, однако, носители могут не применяться в случае мягких желатиновых капсул). Подходящими материалами носителя для производства растворов и сиропов являются, например, вода, полиолы, сахароза, инвертированный сахар и им подобные. Подходящими

материалами носителя для инъекционных растворов являются, например, вода, спирты, полиолы, глицерин и растительные масла. Подходящими материалами носителя для свечей являются, например, природные или отвержденные масла, воски, жиры и полужидкие или жидкие полиолы. Подходящими материалами носителя для местных составов являются глицериды, полусинтетические и синтетические глицериды, гидрированные масла, жидкие воски, жидкие парафины, жидкие жирные спирты, стиролы, полиэтиленгликоли и производные целлюлозы.

В качестве фармацевтических адъювантов входят обычные стабилизаторы, консерванты, увлажняющие и эмульсифицирующие агенты, агенты улучшения структуры, агенты улучшения аромата, соли для изменения осмотического давления, буферные вещества, солюбилизаторы, красители и маскирующие агенты и антиоксиданты.

Доза соединений формулы (I) может меняться в широких пределах в зависимости от излечиваемого заболевания, возраста и индивидуального состояния пациента и способа введения, и будет, конечно, зависеть от индивидуальных требований в каждом конкретном случае. Для взрослых пациентов применяется ежедневная доза приблизительно от 1 до 1000 мг, особенно приблизительно от 1 до 100 мг. В зависимости от серьезности заболевания и точного фармакокинетического профиля соединение может вводиться в одной или нескольких ежедневных дозированных единицах, например в 1-3 дозированных единицах.

Фармацевтические составы обычно содержат приблизительно 1-500 мг, предпочтительно 1-100 мг соединения формулы (I).

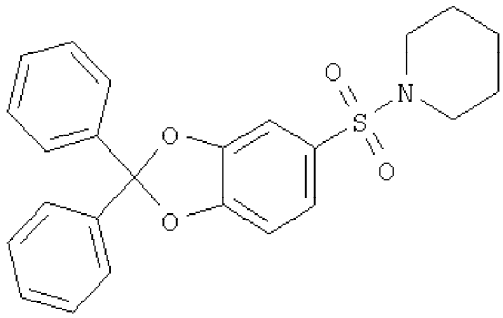
Следующие примеры служат для более подробной иллюстрации настоящего изобретения. Однако они не предназначены для ограничения объема изобретения.

Примеры

MC = масс спектроскопия, ISP = ион-спрей (положительный ион), $t_{пл}$ = температура плавления, aq. = водный, ДМСО = диметилсульфоксид, ЯМР = спектроскопия ядерно-магнитного резонанса, EDCI = гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида, ВЭЖХ = высокоэффективная жидкостная хроматография.

Пример 1

Получение1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-пиперидина



2,2-Дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонилхлорид (3,36 г, 9 ммоль) растворяли в дихлорметане (135 мл). При комнатной температуре добавляли пиперидин (1,33 мл, 13,5 ммоль) и этилдиизопропиламин (2,3 мл, 13,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, промывали 1 N водным раствором HCl (два раза), 1 N водным раствором NaOH (два раза) и насыщенным раствором хлорида натрия (один раз). Органическую фракцию высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали. Растворитель упаривали, и остаток очищали колоночной хроматографией, используя в качестве элюента смесь (4/1 гексан/этилацетат). Выделенный продукт суспендировали в диэтиловом эфире и осадок отфильтровывали, получая белый кристаллический порошок (1,98 г, 52%). $t_{пл}$: 163-164°C.

Получение2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонилхлорида:

Производное сульфонилхлорида было получено по методикам, описанным в уровне техники (WO 9218490, EP 544166).

Метод A

Метод A является общим методом получения 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-

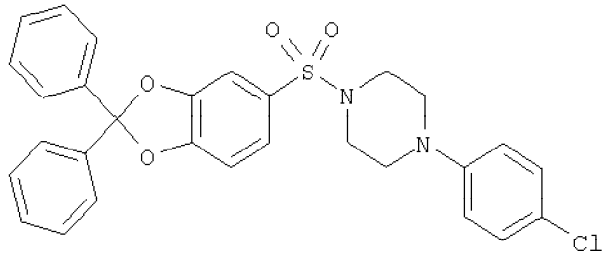
сульфонамидов исходя из коммерчески доступных аминов:

2,2-Дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонилхлорид (93 мг, 0,25 ммоль) растворяли в пиридине (1 мл). Добавляли соответствующий амин (0,25 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 60°С в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду, твердые соединения и масла отделялись. Водную фракцию декантировали, остаток перемешивали в ацетонитриле. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали небольшим количеством ацетонитрила и высушивали на высоком вакууме.

Следующие примеры проводили с использованием общего метода А:

Пример 2

Получение1-(4-хлор-фенил)-4-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-пиперазина

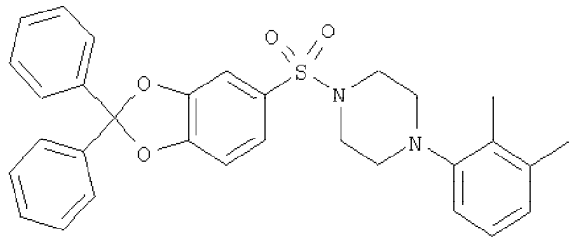


Используя в качестве амина 4-(4-хлор-фенил)пиперазин (49,2 мг, 0,25 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено в виде белого порошка (27 мг, 20%).

МС (ISP): 533,2 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 3

Получение1-(2,3-диметил-фенил)-4-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-пиперазина

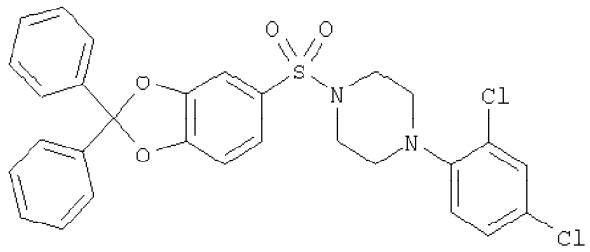


Используя в качестве амина гидрохлорид 4-(2,3-диметилфенил)пиперазина (56,7 мг, 0,25 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено в виде белого порошка (8 мг, 6%).

МС (ISP): 527,2 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 4

Получение1-(2,4-дихлор-фенил)-4-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-пиперазина

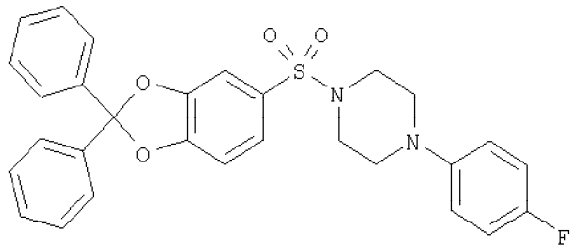


Используя в качестве амина гидрохлорид 4-(2,4-дихлорфенил)пиперазина (66,9 мг, 0,25 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено в виде желтого порошка (32 мг, 23%).

МС (ISP): 567,1 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 5

Получение1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-(4-фтор-фенил)-пиперазина

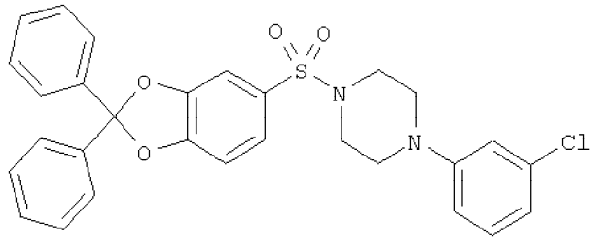


Используя в качестве амина 4-(4-фторофенил)пиперазин (45,1 мг, 0,25 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено в виде светло-желтого порошка (66,4 мг, 51%).

МС (ISP): 517,2 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 6

Получение1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-(3-хлор-фенил)-пиперазина

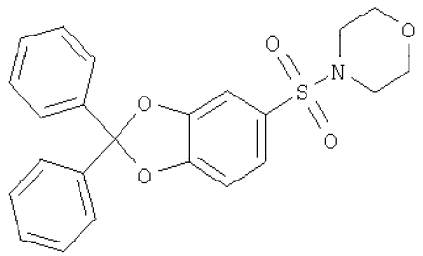


Используя в качестве амина 4-(3-хлорфенил)пиперазин (49,2 мг, 0,25 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено в виде светло-желтого порошка (91,4 мг, 68%).

МС (ISP): 533,2 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 7

Получение4-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-морфолина

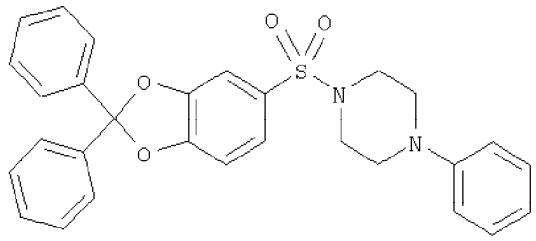


Используя в качестве амина морфолин (21,8 мг, 0,25 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено в виде белого порошка (51,1 мг 48%).

МС (ISP): 424,4 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 8

Получение1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-фенил-пиперазина

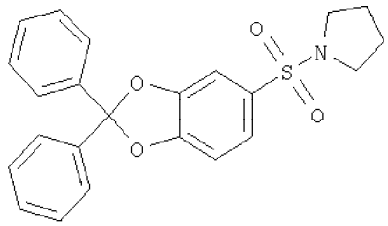


Используя в качестве амина 4-фенилпиперазин (40,6 мг, 0,25 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено в виде светло-желтого порошка (78,7 мг, 63%).

МС (ISP): 499,3 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 9

Получение1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-пирролидина

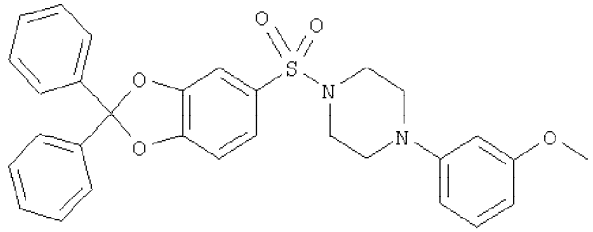


Используя в качестве амина пирролидин (17,8 мг, 0,25 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено в виде белого порошка (67,8 мг, 67%).

МС (ISP): 408,3 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 10

Получение1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-(3-метокси-фенил)-пиперазина

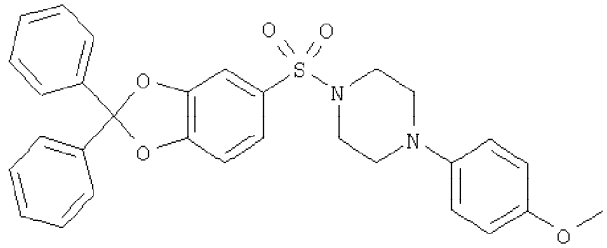


Используя в качестве амина дигидрохлорид 4-(3-метоксифенил)пиперазина (66,3 мг, 0,25 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено в виде белого порошка (75,9 мг, 58%).

МС (ISP): 529,3 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 11

Получение1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-(4-метокси-фенил)-пиперазина

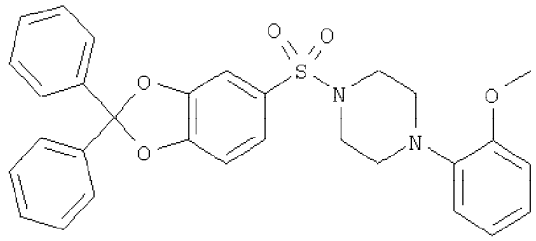


Используя в качестве амина дигидрохлорид 4-(4-метоксифенил)пиперазина (66,3 мг, 0,25 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено в виде светло-коричневого порошка (78,9 мг, 60%).

МС (ISP): 529,2 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 12

Получение1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-(2-метокси-фенил)-пиперазина

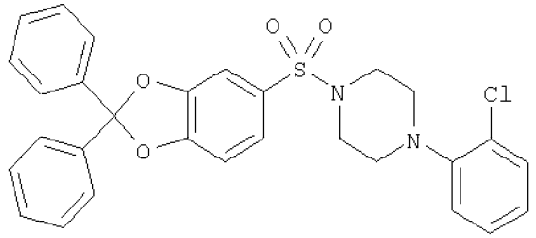


Используя в качестве амина 4-(2-метоксифенил)пиперазин (48,1 мг, 0,25 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено в виде светло-желтого порошка (66,3 мг, 50%).

МС (ISP): 529,2 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 13

Получение1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-(2-хлор-фенил)-пиперазина

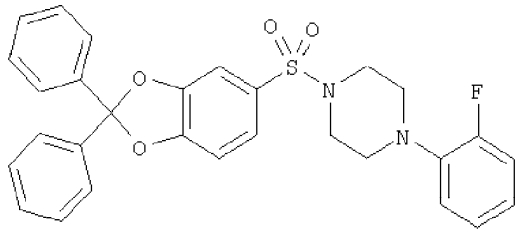


Используя в качестве амина гидрохлорида 4-(2-хлорфенил)пиперазин (58,3 мг, 0,25 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено в виде светло-желтого порошка (80,4 мг, 60%).

МС (ISP): 533,2 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 14

Получение1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-(2-фтор-фенил)-пиперазина

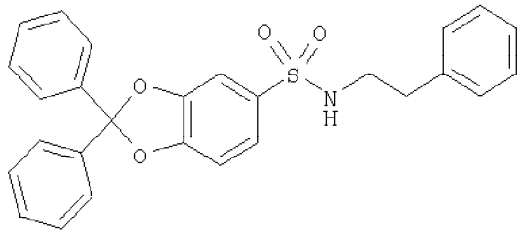


Используя в качестве амина 4-(2-фтор-фенил)пиперазин (45,1 мг, 0,25 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено в виде светло-желтого порошка (92,8 мг, 72%).

МС (ISP): 517,2 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 15

Получение фенэтиламида 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфоновой кислоты

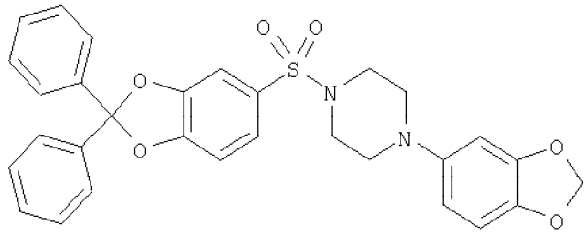


Используя в качестве амина фенилэтиламин (30,3 мг, 0,25 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено в виде белого порошка (46,0 мг, 40%).

МС (ISP): 458,4 ($M+H^+$, 100), 475,3 ($M+NH_4^+$, 45). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 7,44-7,56 (m, 11H), 7,33-7,21 (m, 2H), 7,10-7,21 (m, 6H), 2,95 (кв, 2H), 2,64 (t, 2H).

Пример 16

Получение1-бензо[1,3]диоксол-5-ил-4-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-пиперазина

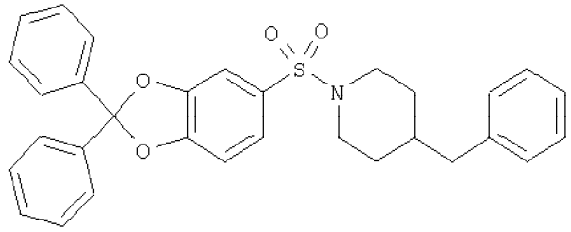


Используя в качестве амина гидрохлорид 4-(3,4-диоксиметиленфенил)пиперазина (64,7 мг, 0,25 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено в виде коричневого порошка (46,6 мг, 42%).

МС (ISP): 543,2 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 17

Получение4-бензил-1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-пиперидина



Используя в качестве амина 4-бензилпиперидин (43,8 мг, 0,25 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено в виде белого порошка (37,6 мг, 29%).

МС (ISP): 512,3 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Метод Б

Метод Б является общим методом получения 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонамидов исходя из коммерчески доступных аминов:

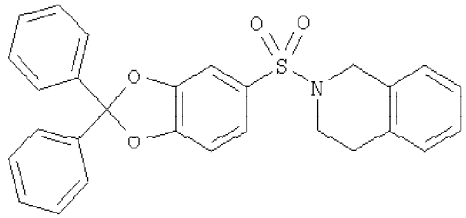
2,2-Дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонилхлорид (93 мг, 0,25 ммоль) растворяли в пиридине (1 мл). Добавляли соответствующий амин (0,25 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 60°С в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и твердые соединения, и масла отделялись. Водную фракцию декантировали, остаток перемешивали в ацетонитриле. Полученный раствор подвергали препаративной обращенно-фазовой хроматографии (в качестве элюента использовали смесь ацетонитрил/вода, содержащую 0,1% муравьиной кислоты), продукт выделяли упариванием элюента и высушиванием.

Следующие примеры проводили с использованием общего метода Б.

Пример 18

Получение2-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-

изохинолина

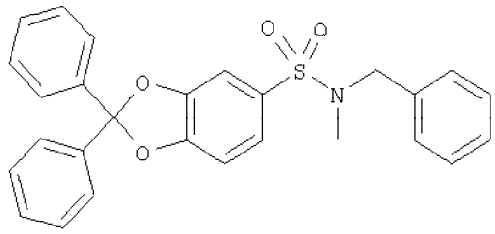


Используя в качестве амина 1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин (33,3 мг, 0,25 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено в виде желтого порошка (35 мг, 30%).

МС (ISP): 470,3 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 19

Получение бензил-метиламида 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфоновой кислоты

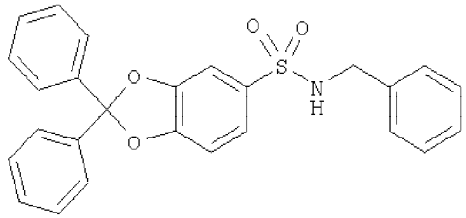


Используя в качестве амина N-метилбензиламин (30,3 мг, 0,25 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено в виде желтого порошка (48,3 мг, 42%).

МС (ISP): 458,4 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 7,43-7,58 (m, 12H), 7,27-7,33 (m, 6H), 4,13 (s, 2H), 2,53 (s, 3H).

Пример 20

Получение бензиламида 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфоновой кислоты

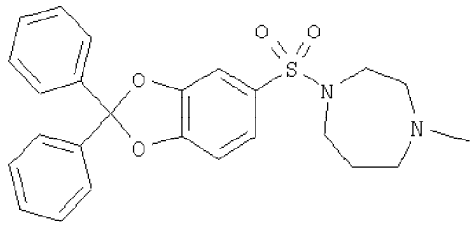


Используя в качестве амина бензиламин (26,8 мг, 0,25 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено в виде светло-желтого порошка (25,1 мг, 22%).

МС (ISN): 442,2 ($M-H^+$, 100), 502,1 ($M+OAc^-$, 20). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 8,06 (тр, 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).

Пример 21

Получение1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-метил-[1,4]диазепана

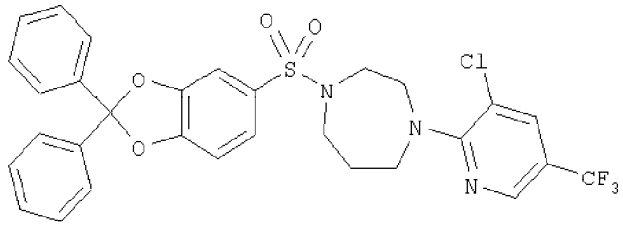


Используя в качестве амина N-метилгомопиперазин (28,5 мг, 0,25 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено в виде светло-коричневого порошка (23,6 мг, 21%).

МС (ISP): 451,4 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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, под пиком ДМСО), 2,20 (s, 3H), 1,68-1,74 (m, 2H).

Пример 22

Получение1-(3-хлор-5-трифторометил-пиридин-2-ил)-4-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-[1,4]диазепана

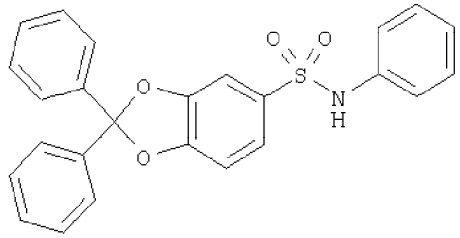


Используя в качестве амина 1-(3-хлор-5-трифторометил-пиридин-2-ил)-гомопиперазин (69,8 мг, 0,25 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено в виде желтого порошка (76,9 мг, 52%).

МС (ISP): 616,1 (M+H^+, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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 (тр, 2H), 3,76 (тр, 2H), 3,44 (тр, 2H), 3,28 (тр, 2H), 1,89 (m, 2H).

Пример 23

Получение фениламида 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфоновой кислоты

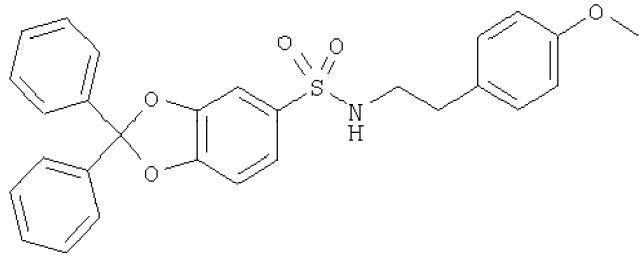


Используя в качестве амина анилин (23,3 мг, 0,25 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено в виде светло-желтого порошка (18,2 мг, 17%).

МС (ISN): 428,3 (M-H^+, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 24

Получение [2-(4-метокси-фенил)-этил]-амида 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонофой кислоты

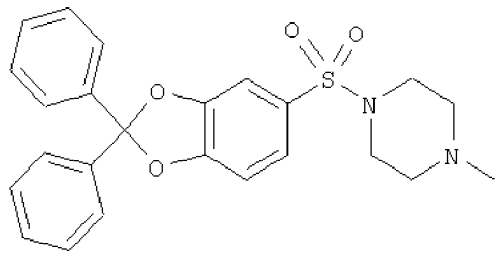


Используя в качестве амина 2-(4-метоксифенил)этиламин (37,8 мг, 0,25 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено в виде светло-желтого порошка (67,1 мг, 55%).

МС (ISN): 486,2 (M-H^+, 100), 546,1 (M+OAc^-, 35). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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 (кв, 2H), 2,58 (t, 2H).

Пример 25

Получение 1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-метил-пиперазина

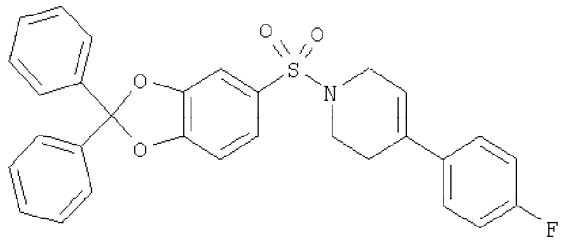


Используя в качестве амина N-метилпиперазин (25,0 мг, 0,25 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено в виде белого порошка (11 мг, 10%).

МС (ISP): 437,4 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 26

Получение1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-(4-фтор-фенил)-1,2,3,6-тетрагидро-пиридина

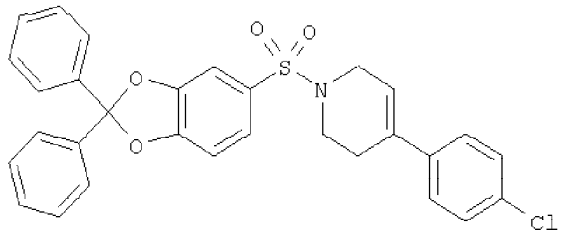


Гидрохлорид 4-(4-фторофенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридина (2,56 г, 12 ммоль) суспендировали в дихлорметане (150 мл). Добавляли этилдиизопропиламин (4,2 мл, 25 ммоль), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонилхлорид (3,72 г, 10 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель упаривали, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100 г, элюент-дихлорметан). Полученный продукт перемешивали в н-гексане, отфильтровывали и высушивали, получая сульфонамид в виде белых кристаллов (3,86 г, 75%).

МС (ISP): 514,3 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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, под пиком ДМСО).

Пример 27

Получение4-(4-хлор-фенил)-1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина

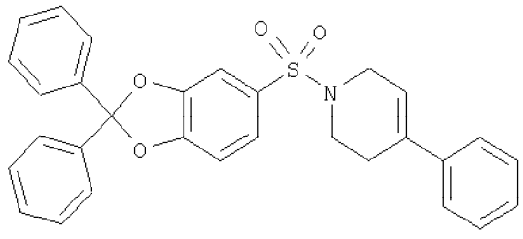


Гидрохлорид 4-(4-хлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридина (19,37 мг, 0,10 ммоль) суспендировали в дихлорметане (2 мл). Добавляли этилдиизопропиламин (0,035 мл, 0,20 ммоль), и раствор встряхивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Добавляли 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонилхлорид (37,28 мг, 0,10 ммоль), и реакционную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Добавляли водный раствор HCl (0,1 н., 1,0 мл), и смесь встряхивали в течение 30 мин, удаляли водную фракцию и органическую фракцию концентрировали и очищали методом препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (YMC, ODS-AQ заполнение; 20%→95% CH_3CN/H_2O), получая целевой сульфонамид (2,6 мг, 5%).

МС (ISP): 530,2 ($M+H^+$, 100). ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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, под пиком ДМСО).

Пример 28

Получение1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидро-пиридина

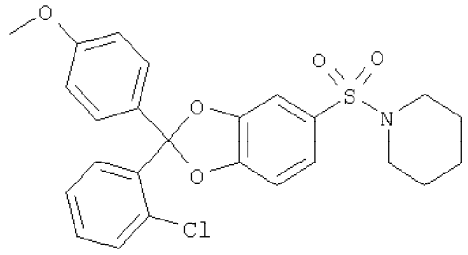


Гидрохлорид 4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридина (15,92 мг, 0,10 ммоль) суспендировали в дихлорметане (2 мл). Добавляли этилдиизопропиламин (0,035 мл, 0,20 ммоль), и раствор встряхивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Добавляли 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонилхлорид (37,28 мг, 0,10 ммоль), и реакционную смесь встряхивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Добавляли водный раствор HCl (0,1 н., 1,0 мл). и смесь встряхивали в течение 30 мин, водную фракцию удаляли, и органическую фракцию концентрировали и очищали методом препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (YMC, ODS-AQ заполнение; 20%→95% CH_3CN/H_2O), получая целевой сульфонамид (23,6 мг, 48%).

МС (ISP): 596,2 ($M+H^+$, 100). ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 7,22-7,55 (m, 17H), 6,06 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,50 (m, 2H, под пиком ДМСО).

Пример 29

Получение рацемического 1-[2-(2-хлор-фенил)-2-(4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидина



Метод B

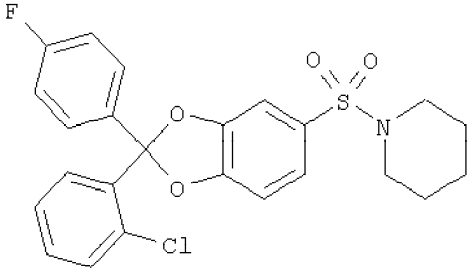
Раствор 4-(пиперидин-1-сульфонил)-бензол-1,2-диола (60 мг, 0,2 ммоль) и (4-метоксифенил)-(2-хлорфенил)-дихлорметана (51 мг, 0,2 ммоль) в толуоле (2 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры растворитель упаривали. Остаток растворяли в дихлорметане и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан в качестве элюента). Продукт был получен в виде бесцветного порошка (42 мг, 39%).

МС (ISP): 486,3 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) м.д.: 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).

Следующие примеры проводили по общему методу B:

Пример 30

Получение рацемического 1-[2-(2-хлор-фенил)-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидина

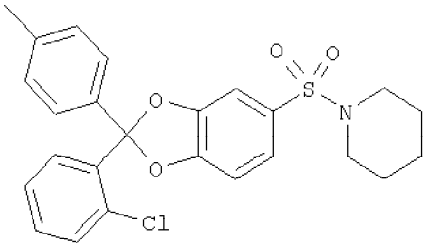


Используя в качестве исходного соединения 4-фторофенил-2-хлорфенил-дихлорметан (57 мг, 0,2 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено в виде бесцветной пены (68 мг, 71%). Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле (25 г, в качестве элюента использовали дихлорметан).

МС (ISP): 474,2 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) м.д.: 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).

Пример 31

Получение рацемического 1-[2-(2-хлор-фенил)-2-п-толил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидина

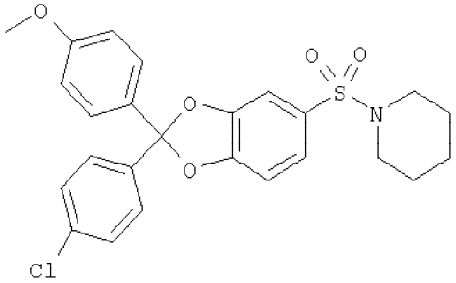


Используя в качестве исходного соединения 4-метилфенил-2-хлорфенил-дихлорметан (57 мг, 0,2 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено в виде светло-желтой пены (46 мг, 44%). Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле (25 г, в качестве элюента использовали дихлорметан).

МС (ISP): 470,2 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) м.д.: 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).

Пример 32

Получение рацемического 1-[2-(4-хлор-фенил)-2-(4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидина

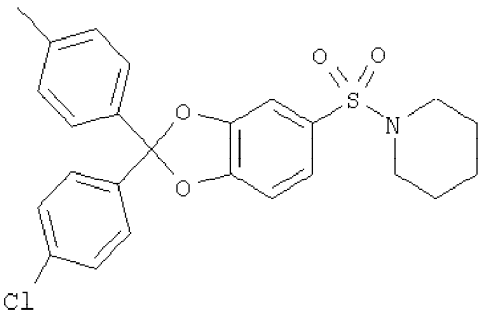


Используя в качестве исходного соединения 4-метоксифенил-4-хлорфенил-дихлорметан (60 мг, 0,2 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено в виде светло-красного порошка (35 мг, 36%). Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле (25 г, в качестве элюента использовали дихлорметан).

МС (EI): 485,2 (M^+, 65), 374,2 ($[M\text{-}PhCl]^+$, 100). ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) м.д. 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).

Пример 33

Получение рацемического 1-[2-(4-хлор-фенил)-2-п-толил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидина

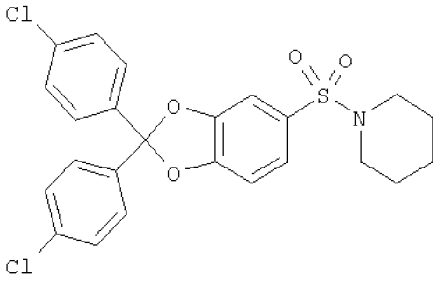


Используя в качестве исходного соединения 4-метилфенил-4-хлорфенил-дихлорметан (85 мг, 0,3 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено в виде бесцветной пены (138 мг, 97%). Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле (25 г, в качестве элюента использовали смесь 4/1 гексан/этилацетат).

МС (ISP): 470,2 (M^+, 100). ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) м.д.: 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).

Пример 34

Получение 1-[2,2-бис-(4-хлор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидина

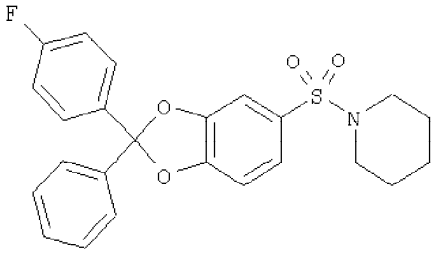


Используя в качестве исходного соединения бис-(4-хлорфенил)-дихлорметан (61 мг, 0,2 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено в виде бесцветного порошка (77 мг, 78%). Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле (25 г, в качестве элюента использовали дихлорметан).

МС (EI): 489,1 (M^+, 30), 378,1 ([M-PhCl]$^+$, 30), 231,1 (70), 84,3 (100). ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) м.д.: 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).

Пример 35

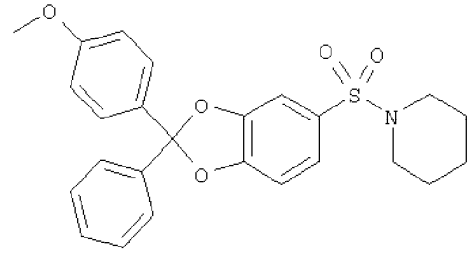
Получение рацемического 1-[2-(4-фтор-фенил)-2-фенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидина



Используя в качестве исходного соединения 4-фторофенил-фенил-дихлорметан (51 мг, 0,2 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено после перемешивания сырого продукта в диэтиловом эфире, фильтрации и высушивания в виде белого кристаллического порошка (66 мг, 75%). $t_{пл}$: 125-126°C.

Пример 36

Получение рацемического 1-[2-(4-метокси-фенил)-2-фенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидина

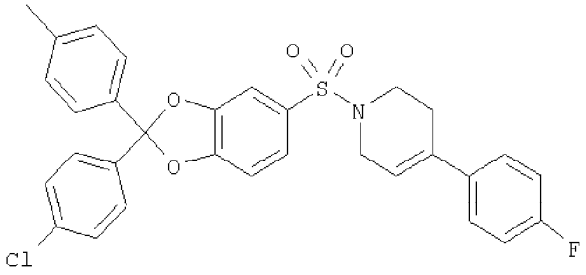


Используя в качестве исходного соединения 4-метоксифенил-фенил-дихлорметан (53 мг, 0,2 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено в виде белого порошка (56 мг, 62%). Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле (25 г, в качестве элюента использовали смесь 4/1 гексан/этилацетат).

МС (ISP): 452,4 (M^+, 100). ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) м.д.: 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).

Пример 37

Получение рацемического 1-[2-(4-хлор-фенил)-2-п-толил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-4-(4-фтор-фенил)-1,2,3,6-тетрагидро-пиридина



Используя в качестве исходных соединений 4-хлорфенил-4-метилфенил-дихлорметан (57 мг, 0,2 ммоль) и 4-[4-(4-фтор-фенил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-сульфонил]-бензол-1,2-диол (69 мг, 0,2 ммоль), после помещения остатка в смесь гексан/этилацетат (4/1), перемешивания в течение 10 мин, фильтрования осадка и высушивания указанное в заголовке соединение было получено в виде бесцветного кристаллического порошка (90 мг, 80%).

МС (EI): 561,2 (M^+, 10), 176,2 (100), 149,2 (50). ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) м.д.: 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).

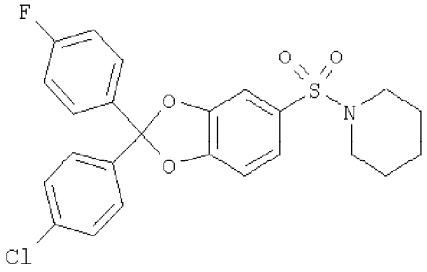
Получение4-[4-(4-фтор-фенил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-сульфонил]-бензол-1,2-диола.

1-(2,2-Дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-(4-фтор-фенил)-1,2,3,6-тетрагидро-пиридин (3,2 г, 6,2 ммоль) растворяли в дихлорметане (100 мл). Прибавляли по каплям трифторуксусную кислоту (50 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Упаривали растворитель, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100 г, в качестве элюента использовали сначала дихлорметан, затем этилацетат). После кристаллизации из смеси диэтиловый эфир/гексан продукт был получен в виде белого порошка (2,1 г, 96%).

МС (ISN): 348,2 ($M-H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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 (br s, 1H), 3,59 (br s, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,51 (m, 2H, под пиком ДМСО).

Пример 38

Получение рацемического 1-[2-(4-хлор-фенил)-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидина

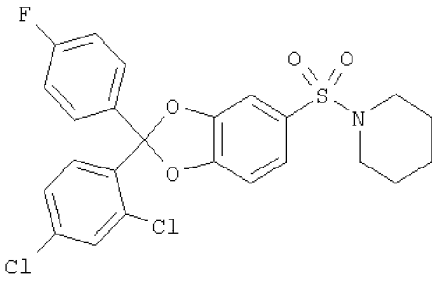


Используя в качестве исходного соединения 4-хлорфенил-4-фторофенил-дихлорметан (57 мг, 0,2 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено в виде бесцветной пены (77 мг, 81%). Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле (25 г, элюент 4/1 гексан/этилацетат).

МС (EI): 473,2 (M^+, 30), 215,2 (40), 84,3 (100). ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) м.д.: 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).

Пример 39

Получение рацемического 1-[2-(2,4-дихлор-фенил)-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидина

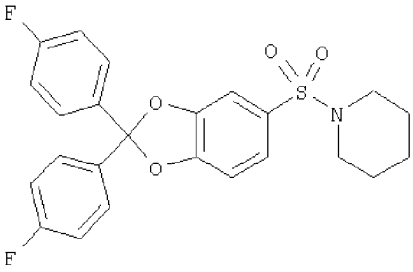


Используя в качестве исходного соединения 2,4-дихлорфенил-4-фторофенил-дихлорметан (65 мг, 0,2 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено в виде бесцветной пены (81 мг, 80%). Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле (25 г, элюент 4/1 гексан/этилацетат).

МС (ISP): 508,2 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) м.д.: 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).

Пример 40

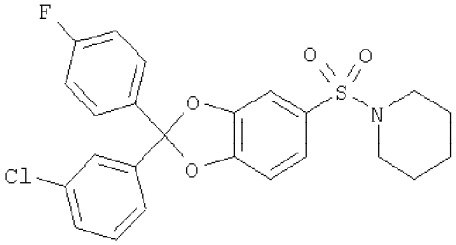
Получение1-[2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидина



Используя в качестве исходного соединения бис-(4-фторофенил)-дихлорметан (55 мг, 0,2 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено в виде бесцветной пены (75 мг, 82%). Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле (25 г, элюент 4/1 гексан/этилацетат). $t_{пл}$: 148-149°C.

Пример 41

Получение рацемического 1-[2-(3-хлор-фенил)-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидина

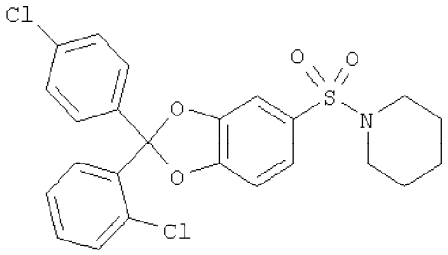


Используя в качестве исходного соединения 3-хлорфенил-4-фторофенил-дихлорметан (58 мг, 0,2 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено в виде бесцветного вязкого масла (82 мг, 86%). Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле (25 г, элюент 4/1 гексан/этилацетат).

МС (ISP): 474,2 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) м.д.: 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).

Пример 42

Получение рацемического 1-[2-(4-хлор-фенил)-2-(2-хлор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидина



Используя в качестве исходного соединения 2-хлорфенил-4-хлорфенил-дихлорметан (61 мг, 0,2 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено в виде бесцветного порошка (40 мг, 41%). Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле (25 г, элюент дихлорметан).

МС (EI): 489,1 (M^+, 30), 378,1 (35), 231,1 (60), 84,2 (100). ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) м.д.: 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).

Метод Г

Производные бис-арил-дихлорметана, необходимые для получения описанных выше соединений, были получены по методу Г, согласно методике, описанной в уровне техники (R.K. Ramchandani, R.D. Wakharkar, A. Sudalai, Tetrahedron Lett. 37 (23) (1996) 4063-4064).

Получение(4-метоксифенил)(2-хлорфенил)-дихлорметана:

Трихлорид алюминия (400 мг, 3 ммоль) суспендировали в 1,2-дихлорэтане (1,4 мл). При температуре 0°С в атмосфере аргона добавляли 2-хлорбензотрифторид (180 мг, 1 ммоль). К образовавшемуся насыщенно-красному раствору добавляли анизол (108 мг, 1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°С в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали на лед, перемешивали в течение 5 мин и дважды экстрагировали дихлорметаном. Органические фракции объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над сульфатом натрия и отфильтровывали. Растворитель упаривали, получая продукт в виде темно-красного вязкого масла (416 мг 138%), которое без дополнительной очистки использовали на следующих стадиях синтеза.

Известные бис-арил-дихлорметаны, полученные этим методом:

4-Метилфенил-4-хлорфенил-дихлорметан

Бис-(4-хлорфенил)-дихлорметан

2-Хлорфенил-4-хлорфенил-дихлорметан

(4-Метоксифенил)(2-хлорфенил)-дихлорметан

Следующие производные бис-арил-дихлорметана, ранее не описанные в уровне техники, получали по методу Г, исходя из коммерчески доступных исходных соединений. Соединения не очищали, поскольку некоторые из них нестабильны при колоночной хроматографии, а использовали в виде сырых продуктов без очистки на последующих стадиях синтеза.

Получение4-фторофенил-2-хлорфенил-дихлорметана:

Из 2-хлорбензотрифторида (180 мг, 1 ммоль), $AlCl_3$ (400 мг, 3 ммоль) и фторобензола (96 мг, 1 ммоль), светло-желтое масло (380 мг, 131% сырого).

Получение4-метилфенил-2-хлорфенил-дихлорметана:

Из 2-хлорбензотрифторида (180 мг, 1 ммоль), $AlCl_3$ (400 мг, 3 ммоль) и толуола (92 мг, 1 ммоль), светло-желтое масло (345 мг, 120% сырого).

Получение4-метоксифенил-4-хлорфенил-дихлорметана:

Из 4-хлорбензотрифторида (180 мг, 1 ммоль), $AlCl_3$ (400 мг, 3 ммоль) и анизола (108 мг, 1 ммоль), красный порошок (345 мг, 120% сырого), содержит бензофенон (прибл. 30%).

Получение4-хлорфенил-4-фторофенил-дихлорметана:

Из 4-хлорбензотрифторида (180 мг, 1 ммоль), $AlCl_3$ (400 мг, 3 ммоль) и фторобензола (96 мг, 1 ммоль), светло-желтое масло (382 мг, 131% сырого).

Получение2,4-дихлорфенил-4-фторофенил-дихлорметана:

Из 2,4-дихлорбензотрифторида (215 мг, 1 ммоль), $AlCl_3$ (400 мг, 3 ммоль) и фторобензола (96 мг, 1 ммоль), светло-желтое масло (382 мг, 118% сырого).

Получение3-хлорфенил-4-фторофенил-дихлорметана:

Из 3-хлорбензотрифторида (180 мг, 1 ммоль), $AlCl_3$ (400 мг, 3 ммоль) и фторобензола (96 мг, 1 ммоль), светло-желтое масло (384 мг, 132% сырого).

Получение4-фторофенил-фенил-дихлорметана:

Из бензотрифторида (146 мг, 1 ммоль), $AlCl_3$ (400 мг, 3 ммоль) и фторобензола (96 мг, 1 ммоль), светло-желтое масло (335 мг, 131% сырого).

Следующие бис-арил-дихлорметаны известны из уровня техники, но их синтез не описан. Эти соединения были получены по методу Г:

Получение бис-(4-фторофенил)-дихлорметана (EP 96008).

Из 4-фторобензотрифторида (164 мг, 1 ммоль), $AlCl_3$ (400 мг, 3 ммоль) и фторобензола (96 мг, 1 ммоль), светло-желтое масло (377 мг, 138% сырого).

Получение 4-метоксифенил-фенил-дихлорметана (R. Laatikainen, V. Kral, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 (8) (1985) 1091-1100; US 3824310):

Из бензотрифторида (146 мг, 1 ммоль), $AlCl_3$ (400 мг, 3 ммоль) и анизола (108 мг, 1 ммоль), темно-красное вязкое масло (352 мг, 132% сырого).

Получение4-(пиперидин-1-сульфонил)-бензол-1,2-диола:

1-(2,2-Дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-пиперидин (1,92 г, 4,5 ммоль) растворяли в дихлорметане (69 мл). При комнатной температуре добавляли трифторуксусную кислоту (20,7 мл) и воду (8 капель). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Упаривали растворитель, остаток переносили в н-пентан и упаривали для удаления трифторуксусной кислоты (процедуру повторяли трижды). Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100 г, элюировали дихлорметаном, затем смесью 1/19 метанол/дихлорметан). Продукт осаждали из смеси диэтиловый эфир/н-пентан. Растворитель упаривали, и остаток перемешивали с н-пентаном. Осадок отфильтровывали и высушивали, получая продукт в виде белого кристаллического порошка (1,13 г, 97%).

МС (ISN): 256,0 ($M-H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 9,98(s, 1H, OH), 9,69 (s, 1H, OH), 7,05 (дд, 1H), 7,01 (дд, 1H), 6,90 (d, 1H), 2,78-2,83 (m, 4H), 1,50-1,68 (m, 4H), 1,30-1,40 (m, 2H).

Метод Д

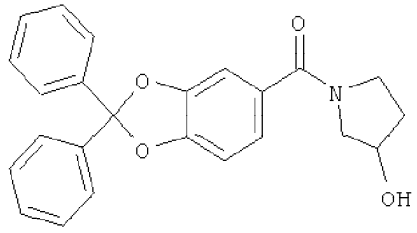
Бензотриазол-1-иловый эфир 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (87 мг, 0,2 ммоль), соответствующий амин (22 мг, 0,25 ммоль) и этилдиизопропиламин (32 мг, 0,25 ммоль) растворяли в ацетонитриле (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли воду (20 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали на высоком вакууме, получая продукт в виде белого кристаллического порошка.

Получение активированного эфира, бензотриазол-1-илового эфира 2,2-дифенил-бензо [1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты, описано в уровне техники (EP 544166).

Следующие примеры проводили по методу Д:

Пример 43

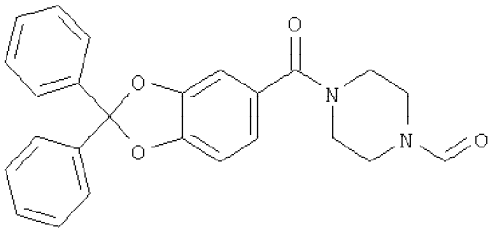
Получение рацемического (2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)-метанона



Из бензотриазол-1-илового эфира 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (87 мг, 0,2 ммоль) и 3-пирролидинола (22 мг, 0,25 ммоль), указанное в заголовке соединение было получено в виде белого кристаллического порошка (73 мг, 94%). $t_{пл}$: 106-107°C.

Пример 44

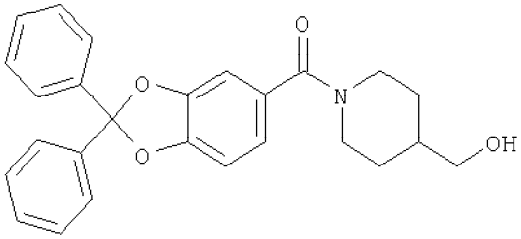
Получение4-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбонил)-пиперазин-1-карбальдегида



Из бензотриазол-1-илового эфира 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (87 мг, 0,2 ммоль) и формил-пиперазина (32 мг, 90% чистоты, 0,25 ммоль) указанное в заголовке соединение было получено в виде белого кристаллического порошка (73 мг, 88%). $t_{пл}$ 176-177°C.

Пример 45

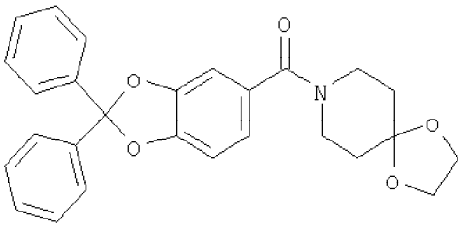
Получение(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(4-гидроксиметил-пиперидин-1-ил)-метанона



Из бензотриазол-1-илового эфира 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (87 мг, 0,2 ммоль) и 4-(гидроксиметил)-пиперидина (29 мг, 0,25 ммоль) указанное в заголовке соединение было получено в виде белого кристаллического порошка (76 мг, 91%). $t_{пл}$ 197-198°C.

Пример 46

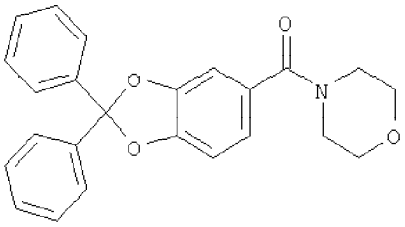
Получение(1,4-диокса-8-аза-спиро[4.5]дец-8-ил)-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-метанона



Из бензотриазол-1-илового эфира 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (87 мг, 0,2 ммоль) и 1,4-диокса-8-азаспиро(4,5)декана (36 мг, 0,25 ммоль) указанное в заголовке соединение было получено в виде белого кристаллического порошка (74 мг, 83%). $t_{пл}$ 150-151°C.

Пример 47

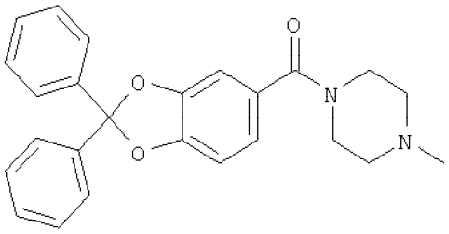
Получение(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанона



Из бензотриазол-1-илового эфира 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (87 мг, 0,2 ммоль) и морфолина (22 мг, 0,25 ммоль) указанное в заголовке соединение было получено в виде белого кристаллического порошка (64 мг, 82%). $t_{пл}$ 149-150°C.

Пример 48

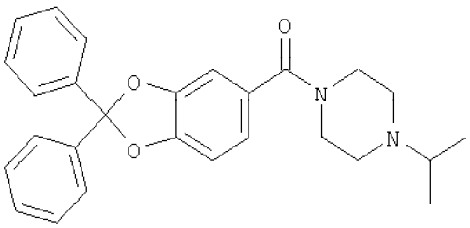
Получение(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(4-метил-пиперазин-1-ил)-метанона



Из бензотриазол-1-илового эфира 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (87 мг, 0,2 ммоль) и 1-метилпиперазина (25 мг, 0,25 ммоль) указанное в заголовке соединение было получено в виде белого кристаллического порошка (72 мг, 90%). $t_{пл}$ 115-116°C.

Пример 49

Получение(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-метанона

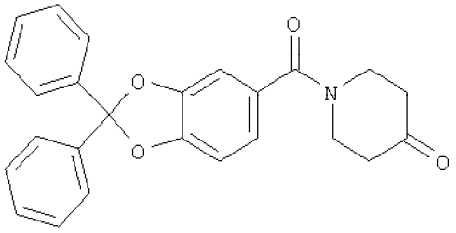


Из бензотриазол-1-илового эфира 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (87 мг, 0,2 ммоль) и 1-(2-пропил)-пиперазина (32 мг, 0,25 ммоль) указанное в заголовке соединение было получено в виде бесцветной пены (84 мг, 98%). Обработка реакции: после добавления воды (20 мл) реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли дихлорметан, и смесь перемешивали в течение 10 мин. Органическую фракцию отделяли, промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия и высушивали над сульфатом натрия. После упаривания растворителя продукт высушивали на высоком вакууме.

МС (ISP): 429,6 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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 (септ, 1H), 2,38-2,42 (br m, 4H), 0,95 (d, 6H).

Пример 50

Получение1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбонил)-пиперидин-4-она

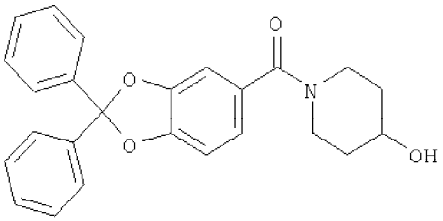


Из бензотриазол-1-илового эфира 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (87 мг, 0,2 ммоль), моногидрата гидрохлорида 4-пиперидона (39 мг, 0,25 ммоль) и этилдиизопропиламина (58 мг, 0,45 ммоль) указанное в заголовке соединение было получено в виде светло-желтой пены (75 мг, 94%). Обработка реакции: после добавления воды (20 мл) реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли дихлорметан, и смесь перемешивали в течение 10 мин. Органическую фракцию отделяли, промывали водой и высушивали над сульфатом натрия. После упаривания растворителя продукт высушивали на высоком вакууме.

МС (ISP): 400,5 ($M+H^+$, 100), 417,3 ($M+NH_4^+$, 40), 799,3 ($2M+H^+$, 20). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 51

Получение(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-метанона

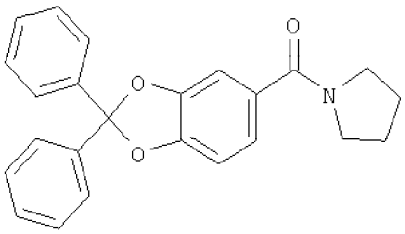


Из бензотриазол-1-илового эфира 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (87 мг, 0,2 ммоль), гидрохлорида 4-гидроксипиперидина (34 мг, 0,25 ммоль) и этилдиизопропиламина (58 мг, 0,45 ммоль) указанное в заголовке соединение было получено в виде бесцветной пены (73 мг, 91%). Обработка реакции: после добавления воды (20 мл) реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли дихлорметан, и смесь перемешивали в течение 10 мин. Органическую фракцию отделяли, промывали водой и высушивали над сульфатом натрия. После упаривания растворителя продукт высушивали на высоком вакууме.

МС (ISP): 402,5 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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, под пиком ДМСО), 1,63-1,79 (m, 2H), 1,25-1,39 (m, 2H).

Пример 52

Получение(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пирролидин-1-ил-метанона

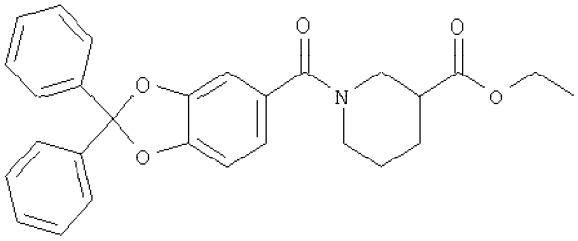


Из бензотриазол-1-илового эфира 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (87 мг, 0,2 ммоль), пирролидина (18 мг, 0,25 ммоль) и этилдиизопропиламина (32 мг, 0,25 ммоль) указанное в заголовке соединение было получено в виде светло-желтой пены (75 мг, 91%). Обработка реакции: после добавления воды (20 мл) реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли дихлорметан, и смесь перемешивали в течение 10 мин. Органическую фракцию отделяли, промывали водой и высушивали над сульфатом натрия. После упаривания растворителя продукт высушивали на высоком вакууме.

МС (ISP): 372,3 ($M+H^+$, 100), 743,3 ($2M+H^+$, 80). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 53

Получение рацемического этилового эфира 1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбонил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты



Метод Е

Бензотриазол-1-илового эфир 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (87 мг, 0,2 ммоль), рацемический этилнипекотат (36 мг, 0,25 ммоль) и этилдиизопропиламин (32 мг, 0,25 ммоль) растворяли в ацетонитриле (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь очищали методом препаративной ВЭЖХ (элюент ацетонитрил/водная 0,1% муравьиная кислота в качестве градиента), получая

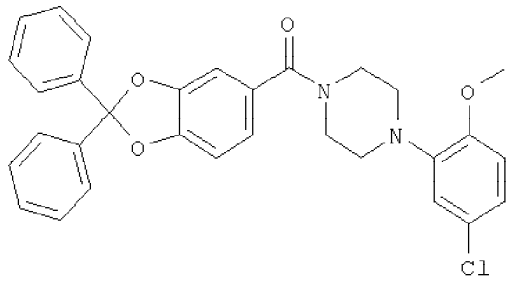
продукт в виде белого порошка (24,8 мг, 27%).

МС (ISP): 458,4 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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, под пиком ДМСО), 1,92 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,12 (m, 3H).

Следующие примеры проводили по описанному выше методу Е:

Пример 54

Получение[4-(5-хлор-2-метокси-фенил)-пиперазин-1-ил]-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-метанона

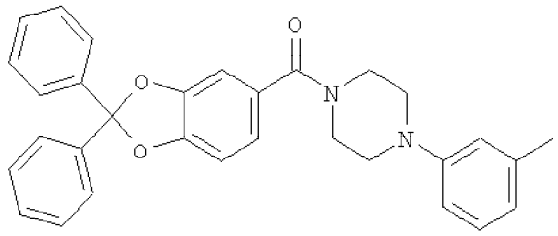


Из бензотриазол-1-илового эфира 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (87 мг, 0,2 ммоль), гидрохлорида 1-(5-хлор-2-метокси-фенил)пиперазина (66 мг, 0,25 ммоль) и этилдиизопропиламина (64 мг, 0,50 ммоль) указанное в заголовке соединение было получено в виде белого порошка (42,7 мг, 41%).

МС (ISP): 527,1 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 55

Получение(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(4-м-толил-пиперазин-1-ил)-метанона

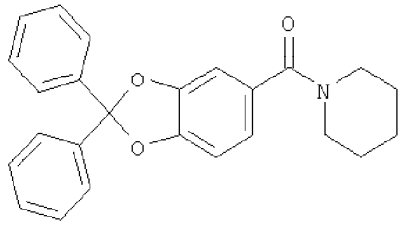


Из бензотриазол-1-илового эфира 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (87 мг, 0,2 ммоль), дигидрохлорида 1-(3-толил)пиперазина (62 мг, 0,25 ммоль) и этилдиизопропиламина (96 мг, 0,75 ммоль) указанное в заголовке соединение было получено в виде светло-желтого порошка (14,0 мг, 15%).

МС (ISP): 477,3 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 56

Получение(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пиперидин-1-метанона



Метод Ж

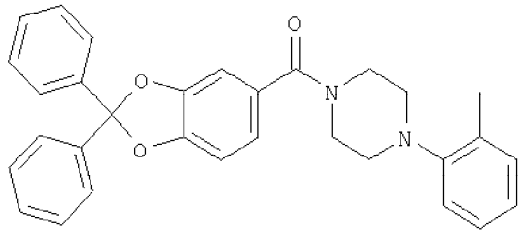
Бензотриазол-1-иловый эфир 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (217 мг, 0,5 ммоль), пиперидин (46 мг, 0,55 ммоль) и этилдиизопропиламин (0,1 мл, 0,6 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, и растворитель упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (20 г, элюент этилацетат), получая продукт в виде белого порошка (135 мг, 70%).

МС (ISP): 386,4 ($M+H^+$, 100), 771,3 ($2M+H^+$, 25). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Следующие примеры проводили по методу Ж:

Пример 57

Получение(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(4-о-толил-пиперазин-1-ил)-метанона

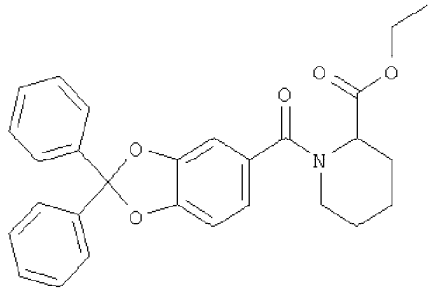


Из бензотриазол-1-илового эфира 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (87 мг, 0,2 ммоль), дигидрохлорида 1-(2-толил)пиперазина (62 мг, 0,25 ммоль) и этилдиизопропиламина (96 мг, 0,75 ммоль) указанное в заголовке соединение было получено в виде светло-желтого порошка (1,1 мг, 1%).

МС (ISP): 477,3 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 58

Получение рацемического этилового эфира 1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбонил)-пиперидин-2-карбоновой кислоты

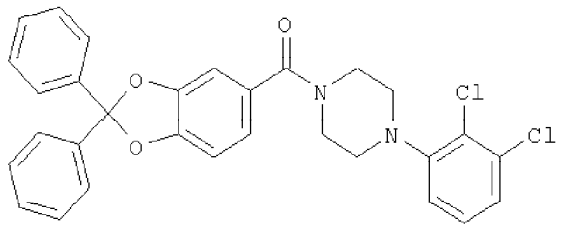


Из бензотриазол-1-илового эфира 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (87 мг, 0,2 ммоль), рацемического этилпипеколината (39 мг, 0,25 ммоль) и этилдиизопропиламина (32 мг, 0,25 ммоль) указанное в заголовке соединение было получено в виде белого порошка (22,6 мг, 24%).

МС (ISP): 458,4 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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 кв, 2H), 3,58 (br m, 1H), 3,12 (br m, 1H), 2,11 (br m, 1N), 1,18-1,63 (m, 9 H).

Пример 59

Получение[4-(2,3-дихлор-фенил)-пиперазин-1-ил]-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-метанона



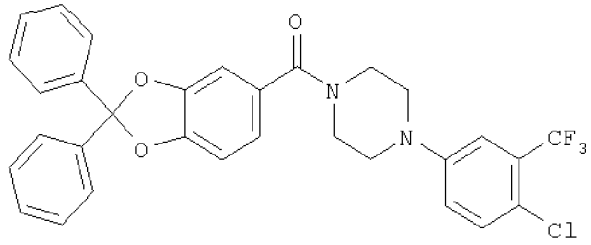
Из бензотриазол-1-илового эфира 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (87 мг, 0,2 ммоль), гидрохлорида 1-(2,3-дихлорфенил)пиперазина (66,9 мг, 0,25 ммоль) и этилдиизопропиламина (64 мг, 0,50 ммоль) указанное в заголовке соединение было получено в виде светло-желтого порошка (58,3 мг, 55%).

МС (ISP): 531,1 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 60

Получение[4-(4-хлор-3-трифторометил-фенил)-пиперазин-1-ил]-(2,2-дифенил-бензо[1,3] диоксол-5-ил)-метанона

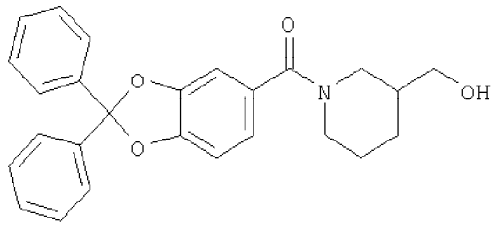


Из бензотриазол-1-илового эфира 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (87 мг, 0,2 ммоль), 1-(4-хлор-3-трифторометил-фенил)пиперазина (66,2 мг, 0,25 ммоль) и этилдиизопропиламина (32 мг, 0,25 ммоль) указанное в заголовке соединение было получено в виде белого порошка (35,8 мг, 30%).

МС (ISP): 565,2 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 61

Получение рацемического (2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(3-гидроксиметил-пиперидин-1-ил)-метанона

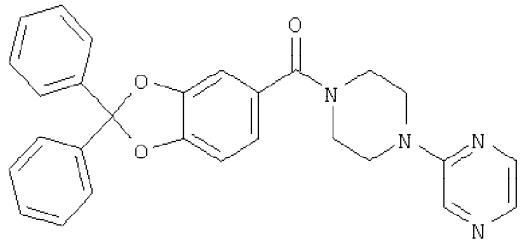


Из бензотриазол-1-илового эфира 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (87 мг, 0,2 ммоль), рацемического 3-гидроксиметилпиперидина (28,8 мг, 0,25 ммоль) и этилдиизопропиламина (32 мг, 0,25 ммоль) указанное в заголовке соединение было получено в виде белого порошка (6,0 мг, 7%).

МС (ISP): 416,4 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 62

Получение(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(2,3,5,6-тетрагидро-[1,2'] бипиразинил-4-ил)-метанона



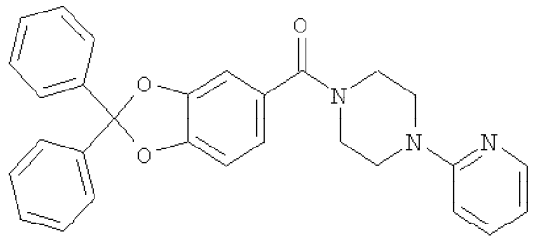
Из бензотриазол-1-илового эфира 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (87 мг, 0,2 ммоль), 1-(2-пиразинил)пиперазина (41,1 мг, 0,25 ммоль) и этилдиизопропиламина (32 мг, 0,25 ммоль) указанное в заголовке соединение было получено в виде белого порошка (19,0 мг, 20%).

МС (ISP): 465,3 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 63

Получение(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(4-пиридин-2-ил-пиперазин-1-ил)-

метанона

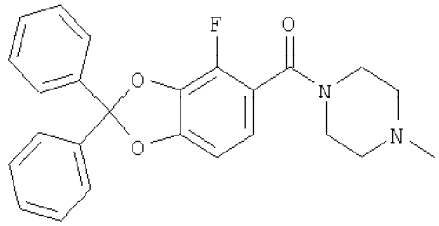


Из бензотриазол-1-илового эфира 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (87 мг, 0,2 ммоль), 1-(2-пиридил)пиперазина (40,8 мг, 0,25 ммоль) и этилдиизопропиламина (32 мг, 0,25 ммоль) указанное в заголовке соединение было получено в виде белого порошка (53,2 мг, 57%).

МС (ISP): 464,3 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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 (дд, 1H), 3,53 (br m, 8H).

Пример 64

Получение(4-фтор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(4-метил-пиперазин-1-ил)-метанона



Метод 3.

4-Фтор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновую кислоту (336 мг, 1 ммоль) растворяли в дихлорметане (15 мл). Добавляли EDCI (210 мг, 1,1 ммоль) и 1-метил-пиперазин (220 мг, 2,2 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (20 г, элюент 5% метанол в дихлорметане), получая продукт в виде белых кристаллов (150 мг, 37%).

МС (ISP): 419,4 ($M+H^+$, 100), 460,5 ($M+MeCN+H^+$, 70), 837,4 ($2M+H^+$, 50). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Получение 4-фтор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты:

4-Фтор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол (5,8 г, 20 ммоль) растворяли в ТГФ (40 мл). Реакционную смесь охлаждали до -78°С в атмосфере аргона. Добавляли TMEDA (2,9 мл, 20 ммоль), затем добавляли по каплям н-бутил литий (12,5 мл, 1,6 н. раствор в гексане). Реакционную смесь перемешивали при температуре -78°С в течение 2 ч. Затем при той же температуре добавляли диоксид углерода (20 г). Реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры 0°С и выливали в воду (80 мл). Реакционную смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Водную фракцию нейтрализовали добавлением 1 н. водного раствора HCl, дважды экстрагировали этилацетатом. Органическую фракцию промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над сульфатом натрия и отфильтровывали. Упаривали растворитель, и остаток суспендировали в н-гексане, перемешивали в течение 10 мин, и отфильтровывали продукт, получая кислоту в виде белого порошка (4,0 г, 60%). $t_{пл}$: 189-191°С.

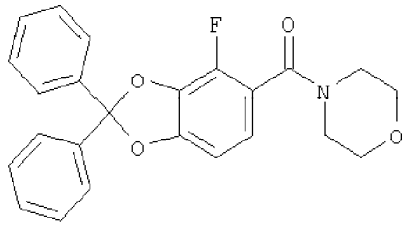
Получение 4-фтор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксола:

3-Фторкатехол (12,81 г, 100 ммоль) и дихлордифенилметан (23,71 г, 100 моль) растворяли в толуоле (250 мл), реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Упаривали растворитель и остаток очищали хроматографией на силикагеле (200 г, элюент 1/1 дихлорметан/н-гексан), получая кеталь в виде белого кристаллического порошка (26,74 г, 91%). $t_{пл}$: 65-67°С.

Следующие примеры проводили с использованием метода 3:

Пример 65

Получение(4-фтор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанона

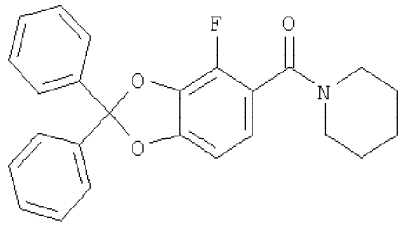


Из 4-фтор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (336 мг, 1 ммоль), EDCI (210 мг, 1,1 ммоль) и морфолина (190 мг, 2,2 ммоль) указанное в заголовке соединение было получено в виде белого порошка (183 мг, 46%). Хроматографическую очистку осуществляли на силикагеле (20 г, элюент 5% метанол в дихлорметане).

МС (ISP): 406,4 ($M+H^+$, 100), 811,2 ($2M+H^+$, 25). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 66

Получение(4-фтор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пиперидин-1-ил-метанона

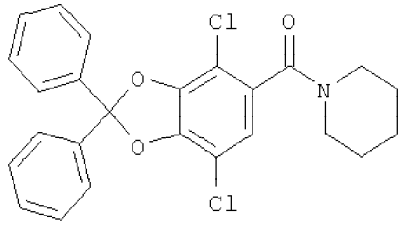


Из 4-фтор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (336 мг, 1 ммоль), EDCI (210 мг, 1,1 ммоль) и пиперидина (187 мг, 2,2 ммоль) указанное в заголовке соединение было получено в виде белого порошка (103 мг, 26%). Хроматографическую очистку осуществляли на силикагеле (20 г, элюент 5% метанол в дихлорметане).

МС (ISP): 404,5 ($M+H^+$, 100), 807,4 ($2M+H^+$, 30). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 67

Получение(4,7-дихлор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пиперидин-1-ил-метанона



Из 4,7-дихлор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (154 мг, 0,4 ммоль), EDCI (84 мг, 0,44 ммоль) и пиперидина (75 мг, 0,88 ммоль) указанное в заголовке соединение было получено в виде белого порошка (27 мг, 15%). Хроматографическую очистку осуществляли на силикагеле (20 г, элюент этилацетат).

МС (ISP): 454,4 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Получение 4,7-дихлор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты:

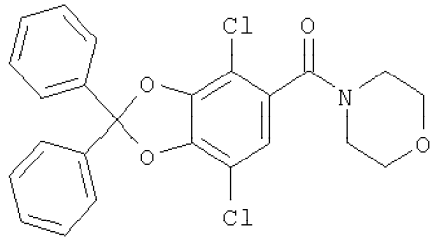
2,5-Дихлор-3,4-дигидроксибензойную кислоту (1 г, 4,48 ммоль) и дихлордифенилметан (2,12 г, 9,96 ммоль) растворяли в толуоле (40 мл), реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24 ч. После охлаждения реакционной смеси упаривали растворитель, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100 г, элюент дихлорметан, затем 5% метанол в дихлорметане), получая кислоту в виде белых кристаллов (490 мг, 28%).

МС (ISN): 385,0 (M-H^+, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 13,47 (br s, 1H, OH), 7,59 (s, 1H), 7,54 (br m, 10 H).

Получение 2,5-дихлор-3,4-дигидроксибензойной кислоты описано в уровне техники (EP 416410).

Пример 68

Получение(4,7-дихлор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанона

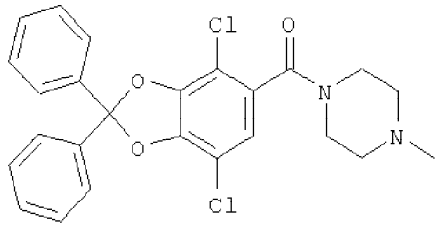


Из 4,7-дихлор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (154 мг, 0,4 ммоль), EDCI (84 мг, 0,44 ммоль) и морфолина (77 мг, 0,88 ммоль) указанное в заголовке соединение было получено в виде белого порошка (88 мг, 49%). Хроматографическую очистку осуществляли на силикагеле (20 г, элюент этилацетат).

МС (ISP): 456,4 (M+H^+, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 7,52 (m, 10H), 7,15 (s, 1H), 3,45-3,72 (m, 6H), 3,20 (m, 2H).

Пример 69

Получение(4,7-дихлор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(4-метил-пиперазин-1-ил)-метанона

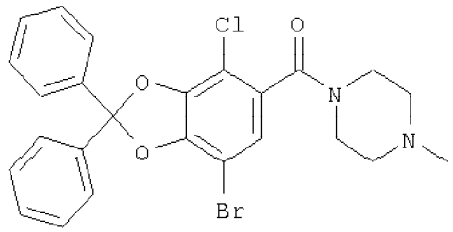


Из 4,7-дихлор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (115 мг, 0,3 ммоль), EDCI (63 мг, 0,33 ммоль) и N-метилпиперазина (66 мг, 0,66 ммоль) указанное в заголовке соединение было получено в виде белого порошка (28 мг, 20%). Хроматографическую очистку осуществляли на силикагеле (20 г, элюент 5% метанол в дихлорметане).

МС (ISP): 469,1 (M+H^+, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 70

Получение(7-бромо-4-хлор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(4-метил-пиперазин-1-ил)-метанона



Из 7-бромо-4-хлор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (100 мг, 0,23 ммоль), EDCI (49 мг, 0,25 ммоль) и N-метилпиперазина (50 мг, 0,50 ммоль) был получен (7-бромо-4-хлор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(4-метил-пиперазин-1-ил)-метанон в виде белого порошка (9 мг, 8%). Хроматографическую очистку осуществляли на силикагеле (20 г, элюент 5% метанол в дихлорметане).

МС (ISP): 513,1 (M+H^+, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Получение 7-бромо-4-хлор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты:

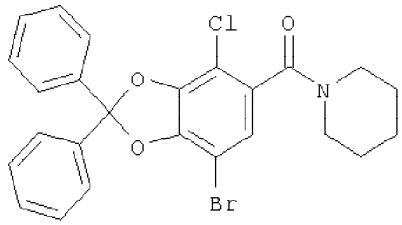
Метиловый эфир 7-бромо-4-хлор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоной кислоты (520 мг, 1,16 ммоль) растворяли в ТГФ (6 мл). Добавляли раствор гидрата гидроксида лития (190 мг, 4,64 ммоль) в воде (6 мл). После добавления метанола (2 мл) реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. После охлаждения органические растворители упаривали и реакционную смесь разбавляли водой, подкисляли 1 н. водным раствором HCl и экстрагировали этилацетатом. Объединяли органические фракции, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над сульфатом натрия и отфильтровывали. Растворитель упаривали в вакууме. Остаток перемешивали с н-гексаном. Продукт осаждался в виде белого порошка (350 мг, 70%), который отфильтровывали и высушивали.

МС (ISP): 429,1 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 13,45 (br s, 1H, OH), 7,68 (s, 1H), 7,52 (m, 10H).

Получение метилового эфира 7-бромо-4-хлор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты описано в уровне техники (EP 0544166).

Пример 71

Получение(7-бромо-4-хлор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пиперидин-1-ил-метанона

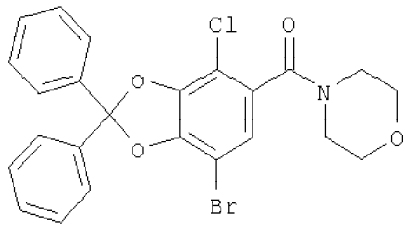


Из 7-бромо-4-хлор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (100 мг, 0,23 ммоль), EDCI (49 мг, 0,25 ммоль) и пиперидина (50 мг, 0,50 ммоль) указанное в заголовке соединение было получено в виде белого порошка (7 мг, 7%). Хроматографическую очистку осуществляли на силикагеле (20 г, элюент этилацетат).

МС (ISP): 498,1 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 72

Получение(7-бромо-4-хлор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанона

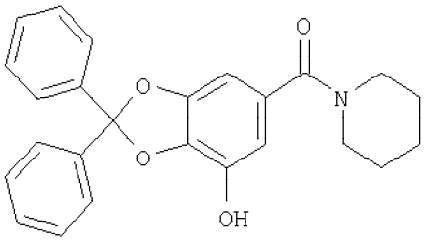


Из 7-бромо-4-хлор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (100 мг, 0,23 ммоль), EDCI (49 мг, 0,25 ммоль) и морфолина (44 мг, 0,50 ммоль) указанное в заголовке соединение было получено в виде белого порошка (47 мг, 39%). Хроматографическую очистку осуществляли на силикагеле (20 г, элюент этилацетат).

МС (ISP): 500,1 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 7,52 (m, 10H), 7,23 (s, 1H), 3,42-3,70 (m, 6H), 3,19 (m, 2H).

Пример 73

Получение(7-гидрокси-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пиперидин-1-ил-метанона



Пиперидин (0,3 мл, 2 ммоль) и этилдиизопропиламин (0,5 мл, 3 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). При комнатной температуре добавляли по каплям раствор 7-гидрокси-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбонилхлорида (353 мг, 1 ммоль) в дихлорметане (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Упаривали растворитель, и остаток переносили в смесь этилацетат-вода. Органическую фракцию экстрагировали 1 н. водным раствором HCl, насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над сульфатом натрия и отфильтровывали. Упаривали растворитель, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (20 г, элюент 5% метанол в дихлорметане), получая фенол в виде белого порошка (180 мг, 45%).

МС (ISP): 400,3 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

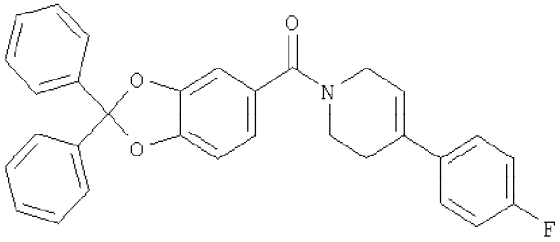
Получение 7-гидрокси-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты описано в уровне техники (K.S. Feldman, S.M. Ensel, J. Am. Chem. Soc. 115 (3) (1993) 1162-3).

Получение7-гидрокси-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбонилхлорида:

7-Гидрокси-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновую кислоту (334 мг, 1 ммоль) растворяли в хлороформе (5 мл). Добавляли 1 каплю триэтиламина. При температуре 45-50°C в течение 30 минут добавляли тионилхлорид (0,33 мл, 4,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при температуре 70°C. Избыток тионилхлорида удаляли упариванием. Полученный сырой 7-гидрокси-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбонилхлорид без дополнительной очистки использовали на следующей стадии синтеза.

Пример 74

Получение1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-карбонил-4-(4-фтор-фенил)-1,2,3,6-тетрагидро-пиридина

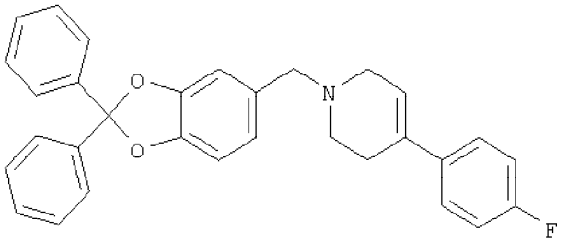


Гидрохлорид 4-(4-фторофенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридина (106 мг, 0,5 ммоль) суспендировали в дихлорметане (10 мл). Добавляли этилдиизопропиламин (150 мг, 1,2 ммоль) и затем бензотриазол-1-иловый эфир 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (150 мг, 0,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Упаривали растворитель, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (20 г, элюент этилацетат). Амид был получен в виде белых кристаллов (177 мг, 75%).

МС (ISP): 478,4 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 7,53-7,57 (m, 4H), 7,44-7,50 (m, 8H), 7,17 (тр, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,15 (br s, 1H), 4,15 (br s, CH_2), 3,62 (m, 2H), 2,52 (m, 2H под пиком ДМСО).

Пример 75

Получение1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил-метил)-4-(4-фтор-фенил)-1,2,3,6-тетрагидро-пиридина

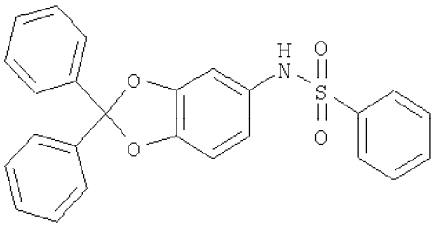


Литийалюмогидрид (13 мг, 0,36 ммоль) суспендировали в ТГФ (10 мл). В атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли по каплям раствор (2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-[4-(4-фтор-фенил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]-метанона (104 мг, 0,22 ммоль) в ТГФ (1,5 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Добавляли литийалюмогидрид (50 мг), и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение ночи. Добавляли раствор литийалюмогидрида (0,3 мл, 1 М раствор в ТГФ), и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали (на ледяной бане) и в атмосфере аргона медленно добавляли смесь воды (0,4 мл) и ТГФ (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, и добавляли твердый карбонат калия (2 г). Реакционную смесь отфильтровывали, и маточный раствор концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате. Органический раствор высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали растворитель, получая продукт в виде бесцветного вязкого масла (85 мг, 85%).

МС (ISP): 464,4 ($M+H^+$, 100). ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 7,52-7,56 (m, 4H), 7,42-7,53 (m, 7H), 7,14 (тр, 2H), 6,98 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,09 (br s, 1H), 3,48 (s, CH_2), 3,01 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,52 (m, 2H).

Пример 78

ПолучениеN-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-бензолсульфонамида



2,2-Дифенил-1,3-бензодиоксол-5-амин растворяли в дихлорметане (5 мл). Добавляли N-этилдиизопропиламин (0,1 мл, 0,6 ммоль) и бензолсульфонилхлорид (88 мг, 0,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали холодным 1 н. водным раствором HCl, 1 н. водным раствором NaOH и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фракцию высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали, и растворитель упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией, в качестве элюента использовали дихлорметан. Продукт кристаллизовали из гексана, получая N-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-бензолсульфонамид в виде белых кристаллов (12 мг, 6%).

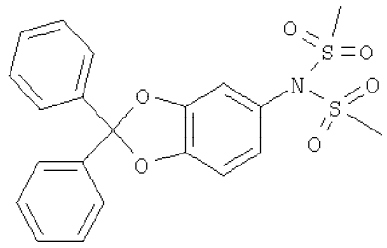
MS: 428,3 ($[M-H]^-$).

ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Следующие примеры 79-86 (за исключением Примера 82) проводили по методике, описанной в примере 78:

Пример 79

ПолучениеN,N-бис(метилсульфонил)-2,2-дифенил-1,3-бензодиоксол-5-амина



Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 78, исходя из 2,2-дифенил-1,3-бензодиоксол-5-амина и метансульфонилхлорида.

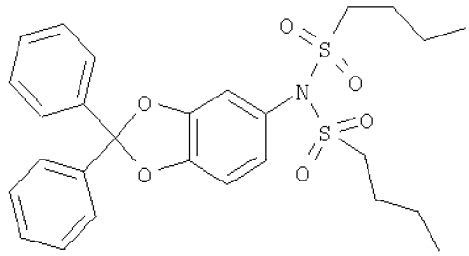
Бесцветный порошок.

MS: м/е=446,4 ([M+H]$^+$).

ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 7,44-7,58 (m, 10H), 7,28 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,49 (s, 6H).

Пример 80

ПолучениеN,N-бис(бутилсульфонил)-2,2-дифенил-1,3-бензодиоксол-5-амина



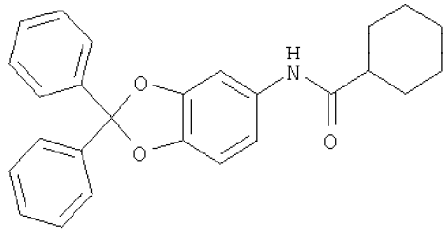
Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 78, исходя из 2,2-дифенил-1,3-бензодиоксол-5-амина и бутансульфонилхлорида.

MS: м/е=530,4 ([M+H]$^+$).

ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 81

Получение (2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-амида циклогексанкарбоновой кислоты



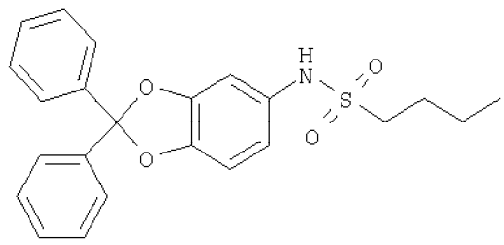
Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 78, исходя из 2,2-дифенил-1,3-бензодиоксол-5-амина и хлорангидрида циклогексанкарбоновой кислоты.

MS: м/е=400,5 ([M+H]$^+$).

ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 82

Получение (2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-амида бутан-1-сульфоновой кислоты



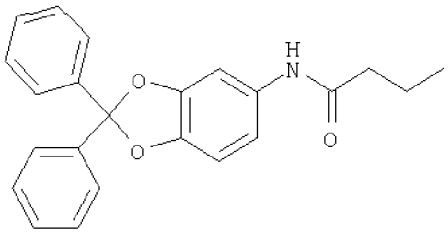
N,N-Бис(бутилсульфонил)-2,2-дифенил-1,3-бензодиоксол-5-амин (пример 80, 79 мг, 0,15 ммоль) растворяли в ТГФ (4 мл). При комнатной температуре добавляли по каплям раствор фторида тетрабутиламмония в ТГФ (1 М, 0,16 мл, 0,16 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 30 мин, выливали в воду и дважды экстрагировали этилацетатом. Органические фракции объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и растворитель упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией, используя в качестве элюента дихлорметан. После кристаллизации из гексана продукт был получен в виде белых кристаллов (45 мг, 74%).

ISN-MS: м/е=408,2 ($[M+H]^-$, 100).

ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 83

ПолучениеN-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-бутирамида



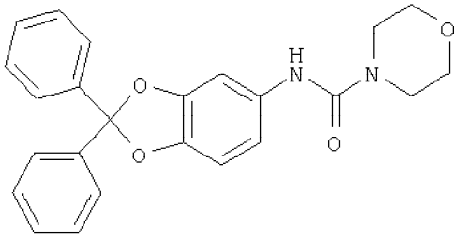
Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 78, исходя из 2,2-дифенил-1,3-бензодиоксол-5-амина и хлорангидрида бутановой кислоты.

MS: м/е=360,3 ($[M+H]^+$).

ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 84

Получение (2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-амида морфолин-4-карбоновой кислоты



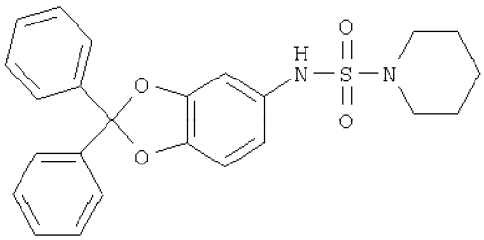
Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 78, исходя из 2,2-дифенил-1,3-бензодиоксол-5-амина и 4-морфолинкарбонилхлорида.

MS: м/е=403,4 ($[M+H]^+$).

ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 85

Получение (2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-амида пиперидин-1-сульфоновой кислоты



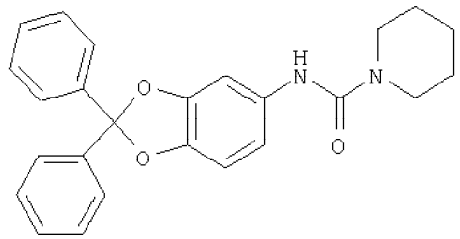
Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 78, исходя из 2,2-дифенил-1,3-бензодиоксол-5-амина и пиперидин-1-сульфонилхлорида.

MS: м/е=435,3 ($[M+H]^+$).

ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 86

Получение (2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-амида пиперидин-1-карбоновой кислоты



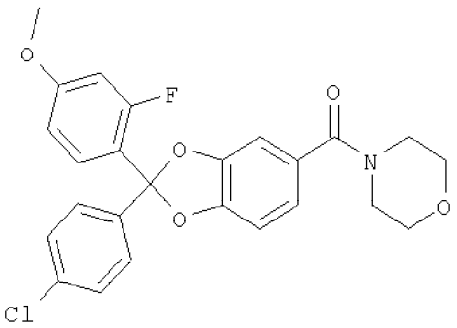
Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 78, исходя из 2,2-дифенил-1,3-бензодиоксол-5-амина и пиперидинкарбонилхлорида.

MS: м/е=401,4 ($[M+H]^+$).

ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) м.д.: 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).

Пример 87

Получение [2-(4-хлор-фенил)-2-(2-фтор-4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона



а) Получение (2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанона

К смеси 1H-бензотриазол-1-ил-2,2-дифенил-1,3-бензодиоксол-5-карбоксилата (300 мг, 0,689 ммоль) в ацетонитриле (2,0 мл) при температуре 0°C добавляли морфолин (100 мг, 1,15 ммоль, 1,67 экв.). Через 10 мин убирали охлаждающую баню, и реакционную смесь перемешивали при температуре 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь переносили в смесь вода-дихлорметан. Водную фракцию экстрагировали дихлорметаном. Органические фракции объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, водой и затем упаривали в вакууме, получая продукт в виде белого порошка (267 мг, количественный выход).

MS: м/е=388,4 ($[M+H]^+$).

1H-Бензотриазол-1-ил-2,2-дифенил-1,3-бензодиоксол-5-карбоксилат был получен по описанным в уровне техники методикам (EP 544166).

б) Получение (3,4-дигидрокси-фенил)-морфолин-4-ил-метанона

К охлажденному до температуры 0°C раствору (2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанона (270 мг, 0,7 ммоль) в трифторуксусной кислоте (4 мл) добавляли триэтилсилан (160 мг, 1,38 ммоль, 1,96 экв.). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 20 мин. Охлаждающую баню убирали, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель упаривали. Остаток очищали методом ускоренной хроматографии, получая указанное в заголовке

соединение в виде белого порошка (147 мг, 95%).

MS: м/е=220,3 ($[M-H]^-$).

в) Получение (4-хлор-фенил)-(2-фтор-4-метокси-фенил)-метанона

К охлажденному до температуры 0°С нитробензолу (450 мл) добавляли трихлорид алюминия (144 г, 1,08 моль). Медленно добавляли раствор 4-хлорбензоилхлорида (128,5 мл, 1 моль) в нитробензоле (200 мл), затем медленно добавляли 3-фтороанизол (108,5 мл, 0,95 моль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 20°С в течение ночи, затем переносили в смесь вода со льдом - этилацетат. Водную фракцию экстрагировали этилацетатом, и органические фракции объединяли, промывали водой, высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Теплый раствор выливали в циклогексан. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали циклогексаном и высушивали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде бесцветного порошка (104,5 г, 41%).

MS: м/е=264 ($[M]^+$).

г) Получение 4-хлор-2'-фтор-4'-метокси-дихлордифенилметана

К раствору (4-хлор-фенил)-(2-фтор-4-метокси-фенил)-метанона (106 мг, 0,4 ммоль, 1 экв.) в тионилхлориде (0,6 мл) добавляли N,N-диметилформамид (0,031 мл, 0,4 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь при перемешивании кипятили с обратным холодильником в течение 18 ч, и летучие компоненты удаляли в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде оранжевого масла (135 мг, 87%).

ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) м.д.: 7,82 (дд, 1Н), 7,56 (d, 2Н), 7,32 (дд, 2Н), 6,73 (дд, 1Н), 6,63 (дд, 1Н), 3,83 (s, 3Н).

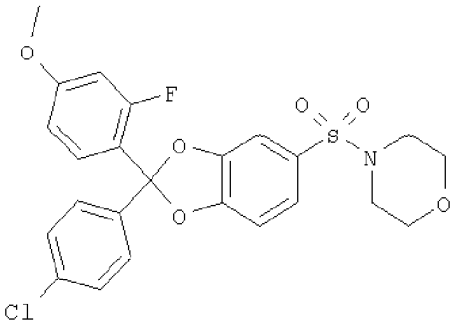
д) Получение [2-(4-хлор-фенил)-2-(2-фтор-4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона

Раствор (3,4-дигидрокси-фенил)-пиперидин-1-ил-метанона (37,7 мг, 0,169 ммоль) и 2-фтор-4-метокси-4'-хлордифенилдихлорметана (67,5 мг, 0,175 ммоль) в толуоле (1,7 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 42 ч. Реакционную смесь охлаждали и адсорбировали на силикагеле. После очистки методом ускоренной хроматографии указанное в заголовке соединение было получено в виде желтого полутвердого порошка (46 мг, 58%).

MS: м/е=470,2 ($[M+H]^+$).

Пример 88

Получение4-[2-(4-хлор-фенил)-2-(2-фтор-4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-морфолина



а) Получение 4-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-морфолина

К раствору [3,4-[(дифенилметилен)диокси]фенил]сульфонилхлорида (202 мг, 0,54 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли морфолин (52 мг, 0,596 ммоль, 1,1 экв.) и трет-бутоксид калия (73 мг, 0,65 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°С в течение 48 ч, переносили в смесь дихлорметан - 1 н. водный раствор HCl. Водную фракцию экстрагировали дихлорметаном. Органические фракции объединяли, промывали водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия. После очистки методом ускоренной хроматографии указанное в заголовке соединение было получено в виде бесцветного порошка (179 мг, 78%).

MS: м/е=424,5 ($[M+H]^+$).

[3,4-[(Дифенилметилен)диокси]фенил]сульфонилхлорид был получен по описанным в уровне техники методикам (EP 544166 и WO 9218490).

б) Получение 4-(морфолин-4-сульфонил)-бензол-1,2-диола

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 87б, исходя из 4-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-морфолина (пример 88а). Бесцветный порошок.

MS: м/е=257,9 ([M-H]).

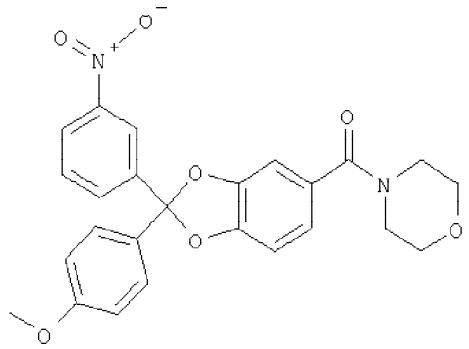
в) Получение 4-[2-(4-хлор-фенил)-2-(2-фтор-4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-морфолина

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 87д, исходя из 4-(морфолин-4-сульфонил)-бензол-1,2-диола (пример 88б) и 2-фтор-4-метокси-4'-хлордифенилдихлорметана (пример 87 г). Белый порошок.

MS: м/е=506,9 ($[M+H]^+$).

Пример 89

Получение[2-(4-метокси-фенил)-2-(3-нитро-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона



а) Получение (4-метоксифенил)-(3-нитрофенил)-метанона

К охлажденной до температуры 0°С смеси анизола (17,7 мл, 0,162 моль, 1,0 экв.) и трихлорида алюминия (26,9 г, 0,202 моль, 1,25 экв.) в 1,2-дихлорэтане (140 мл) медленно добавляли 3-нитробензоилхлорид (30 г, 0,162 моль). Убирали охлаждающую баню, и реакционную смесь перемешивали при 20°С в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду. Добавляли концентрированную соляную кислоту (5 мл). Водную фракцию экстрагировали дихлорметаном (2 раза). Органические фракции объединяли, высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и удаляли летучие компоненты в вакууме. После очистки методом ускоренной хроматографии указанное в заголовке соединение было получено в виде оранжевого порошка (35,1 г, 84%), $t_{пл}$: 88-89°С.

б) Получение 4-метокси-3'-нитро-дихлордифенилметана

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 87г, исходя из (4-метоксифенил)-(3-нитрофенил)-метанона (пример 89а). Желтое масло.

ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) м.д.: 8,53-8,52 (m, 1H), 8,23 (дд, 1H), 7,95 (дд, 1H), 7,59-7,50 (m, 3H), 6,89 (d, 2H), 3,85 (s, 3H).

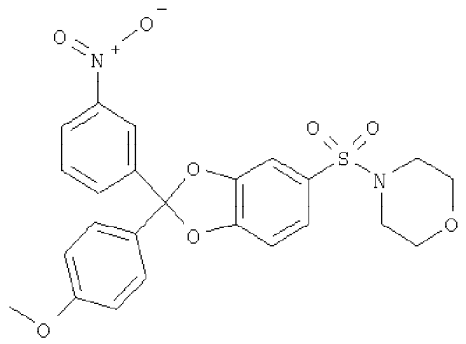
в) Получение [2-(4-метокси-фенил)-2-(3-нитро-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 87д, исходя из (3,4-дигидрокси-фенил)-морфолин-1-ил-метанона (пример 87б) и 4-метокси-3'-нитро-дихлордифенилметана (пример 89б). Белая пена.

MS: м/е=463,3 ($[M+H]^+$).

Пример 90

Получение[4-[2-(4-метокси-фенил)-2-(3-нитро-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-морфолина

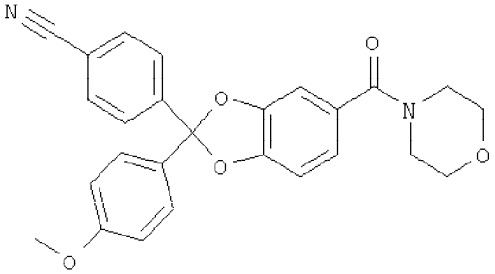


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 108в, исходя из 4-(морфолин-4-сульфонил)-бензол-1,2-диола (пример 88б) и 4-метокси-3'-нитро-дихлордифенилметана (пример 89б). Светло-желтое масло.

MS: м/е=499 ($[M+H]^+$).

Пример 91

Получение[4-[2-(4-метокси-фенил)-5-(морфолин-4-карбонил)-бензо[1,3]диоксол-2-ил]-бензонитрила



а) Получение 4-(4-метокси-бензоил)-бензонитрила

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 87 г, исходя из 4-(4-метокси-бензоил)-бензонитрила. Желтое масло.

ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) м.д.: 7,70-7,60 (m, 4H), 7,43 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 3,77 (s, 3H).

б) Получение 4-циано-4-метокси-дихлордифенилметана

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 87г, исходя из 4-(4-метокси-бензоил)-бензонитрила (пример 91а). Желтое масло.

MS: м/е=443,4 ($[M+H^+]$).

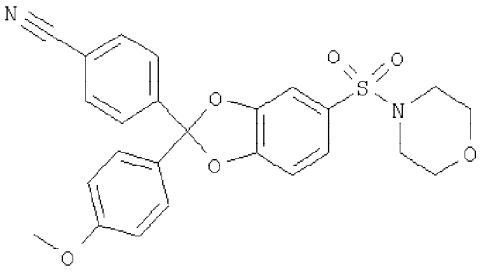
в) Получение 4-[2-(4-метокси-фенил)-5-(морфолин-4-карбонил)-бензо[1,3]диоксол-2-ил]-бензонитрила

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 87д, исходя из (3,4-дигидрокси-фенил)-морфолин-1-ил-метанона (пример 87б) и 4-циано-4-метокси-дихлордифенилметана (пример 91б). Желтое масло.

MS: м/е=443,4 ($[M+H]^+$).

Пример 92

Получение4-[2-(4-метокси-фенил)-5-(морфолин-4-сульфонил)-бензо[1,3]диоксол-2-ил]-бензонитрила

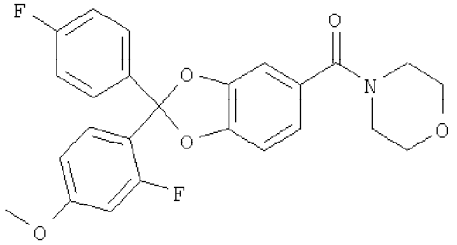


Соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 88в, исходя из 4-(морфолин-4-сульфонил)-бензол-1,2-диола (пример 88б) и 4-циано-4-метокси-дихлордифенилметана (пример 91б). Бесцветная пена.

MS: м/е=479,3 ([M+H]$^+$).

Пример 93

Получение[2-(2-фтор-4-метокси-фенил)-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона



а) Получение (2-фтор-4-метокси-фенил)-(4-фтор-фенил)-метанона

К охлажденной до температуры 5°С смеси трихлорида алюминия (144 г, 1,08 моль, 1,13 экв.) в нитробензоле (450 мл) медленно добавляли раствор 4-фторобензоилхлорида (120 мл, 1 моль, 1,05 экв.) в нитробензоле (200 мл). К реакционной смеси медленно добавляли 3-фтороанизол (108,5 мл, 0,95 моль). Убирали охлаждающую баню и реакционную смесь перемешивали при температуре 20°С в течение 3 ч, и выливали в воду со льдом. Водную фракцию экстрагировали дихлорметаном (два раза). Органические фракции объединяли, высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и удаляли летучие компоненты в вакууме. Сырую смесь кристаллизовали из циклогексана, выпавший осадок отфильтровывали и промывали циклогексаном. Осадок высушивали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде белого порошка (57,78 г, 25%).

$t_{пл}$: 89,7-90,1°С.

б) Получение 2-фтор-4-метокси-4'-фтор-дихлордифенилметана

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 87г, исходя из (2-фтор-4-метокси-фенил)-(4-фтор-фенил)-метанона (пример 93а). Желтый полутвердый порошок.

MS: м/е=304,2 ([M+H]$^+$).

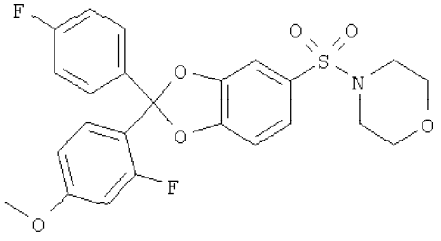
в) Получение [2-(2-фтор-4-метокси-фенил)-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 87д, исходя из (3,4-дигидрокси-фенил)-морфолин-1-ил-метанона (пример 87б) и 2-фтор-4-метокси-4'-фтор-дихлордифенилметана (пример 93б). Коричневое масло.

MS: м/е=454,5 ([M+H]$^+$).

Пример 94

Получение4-[2-(2-фтор-4-метокси-фенил)-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-морфолина

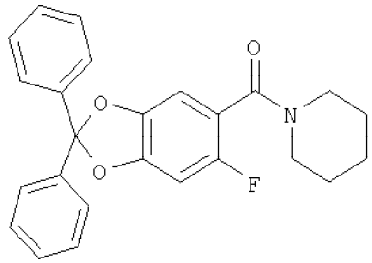


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 88в, исходя из 4-(морфолин-4-сульфонил)-бензол-1,2-диола (пример 88б) и 2-фтор-4-метокси-4'-фтор-дихлордифенилметана (пример 93б). Белая пена.

MS: м/е=490,3 ([M+H]$^+$).

Пример 95

Получение(6-фтор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пиперидин-1-ил-метанона



а) Получение 2-фтор-4,5-дигидрокси-бензальдегида

К охлажденному до температуры -78°С раствору 6-фтороveратрового альдегида (2 г, 10,9 ммоль) в дихлорметане (40 мл) добавляли раствор трибромида бора в дихлорметане (1 М, 44 мл, 44 ммоль, 4,0 экв.). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь переносили в смесь диэтиловый эфир - вода со льдом. Водную фракцию экстрагировали диэтиловым эфиром. Органические фракции объединяли, промывали водой, высушивали над сульфатом натрия и отфильтровывали. Летучие компоненты удаляли в вакууме. После очистки методом ускоренной хроматографии указанное в заголовке соединение было получено в виде темного порошка (1,71 мг, количественный выход).

MS: м/е=156,0 ($[M]^+$).

б) Получение 4,5-бис-бензилокси-2-фтор-бензальдегида

К раствору 2-фтор-4,5-дигидрокси-бензальдегида (44,0 г, 282 ммоль) в ацетоне (1 л) добавляли карбонат калия (39,0 г, 0,282 ммоль, 1,0 экв.) и бензилбромид (33,5 мл, 0,282 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°С в течение ночи. Реакционную смесь отфильтровывали через слой дикалита. После упаривания и очистки методом ускоренной хроматографии указанное в заголовке соединение было получено в виде белого порошка (5,34 г, 6%).

MS: м/е=336,1 ([M]).

в) Получение 4,5-бис-бензилокси-2-фтор-бензойной кислоты

К охлажденному до 0°С раствору 4,5-бис-бензилокси-2-фтор-бензальдегида (2,15 г, 6,39 ммоль) в ацетоне (86,0 мл) медленно добавляли реагент Джонса (4,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°С в течение 19 ч. К реакционной смеси добавляли пропанол (0,43 мл) и перемешивали при 20°С в течение 40 мин. Полученную сырую смесь отфильтровывали, промывали ацетоном и выливали в воду (50 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде белого порошка (1,82 г, 81%).

MS: м/е=351,1 ($[M-H]^+$),

Реагент Джонса: к охлажденному до 0°С раствору оксида хрома (826 мг, 8,3 ммоль) в воде (1,3 мл) медленно добавляли концентрированную серную кислоту (0,86 мл). Полученный раствор разбавляли водой (2,15 мл).

г) Получение (4,5-бис-бензилокси-2-фтор-фенил)-пиперидин-1-ил-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 108д, исходя из 4,5-бис-бензилокси-2-фтор-бензойной кислоты (пример 95в) и пиперидина. Белый порошок.

MS: м/е=420,5 ($[M+H]^+$).

д) Получение (2-фтор-4,5-дигидрокси-фенил)-пиперидин-1-ил-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 87б, исходя из (4,5-бис-бензилокси-2-фтор-фенил)-пиперидин-1-ил-метанона (пример 95г). Бесцветный полутвердый порошок.

MS: м/е=240,2 ($[M+H]^+$).

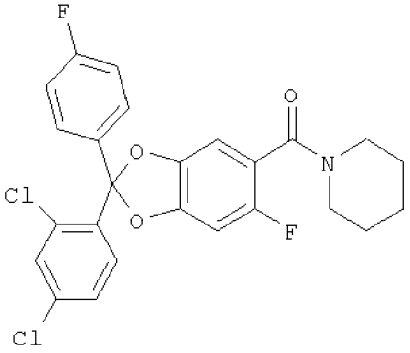
е) Получение (6-фтор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пиперидин-1-ил-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 108в, исходя из (2-фтор-4,5-дигидрокси-фенил)-пиперидин-1-ил-метанона (пример 95д) и дихлордифенилметана. Бесцветный полутвердый порошок.

MS: м/е=404,3 ([M+H]$^+$).

Пример 96

Получение[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанона

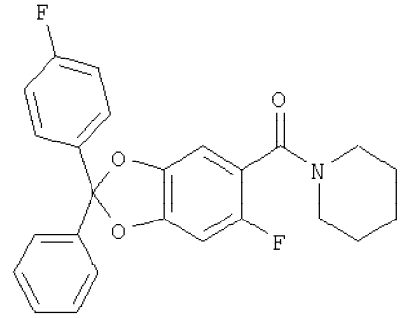


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 108в, исходя из (2-фтор-4,5-дигидрокси-фенил)-пиперидин-1-ил-метанона (пример 95д) и 2,4-дихлор-4'-фтор-хлордифенилдихлорметана (пример 108б). Белый порошок.

MS: м/е=404,3 ([M-$C_5H_{10}N^*$]$^+$).

Пример 97

Получение[6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-2-фенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанона



а) Получение 4-фтородифенилдихлорметана

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 108б, исходя из бензотрифторида и фторобензола. Желтое масло.

ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) м.д.: 7,63-7,57 (m, 4H), 7,38-7,35 (m, 3H), 7,06-7,00 (m, 2H).

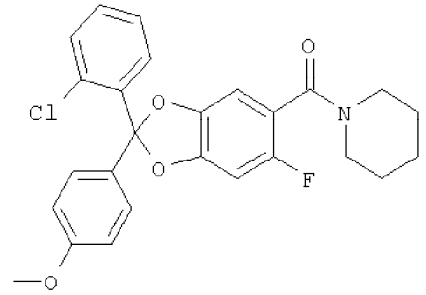
б) Получение[6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-2-фенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 108в, исходя из (2-фтор-4,5-дигидрокси-фенил)-пиперидин-1-ил-метанона (пример 95д) и 4-фтородифенилдихлорметана (пример 97а). Белый порошок.

MS: м/е=422,2 ([M+H]$^+$).

Пример 98

Получение[2-(2-хлор-фенил)-6-фтор-2-(4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанона



а) Получение 2-хлор-4'-метокси-дифенилдихлорметана

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 108б, исходя из 2-хлорбензотрифторида и анизола. Коричневое масло.

ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) м.д.: 7,46-7,35 (m, 6H), 6,85 (d, 2H), 3,83 (s, 3H).

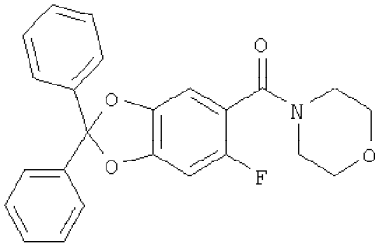
б) Получение [2-(2-хлор-фенил)-6-фтор-2-(4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 108в, исходя из [2-(2-хлор-фенил)-6-фтор-2-(4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанона (пример 95д) и 2-хлор-4'-метокси-дифенилдихлорметана (пример 98а). Белый порошок.

MS: м/е=468,1 ($[M+H]^+$).

Пример 99

Получение(6-фтор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанона



а) Получение (4,5-бис-бензилокси-2-фтор-фенил)-морфолин-4-ил-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 108д, исходя из 4,5-бис-бензилокси-2-фтор-бензойной кислоты (пример 95в) и морфолина. Белый порошок.

MS: м/е=421,1 ($[M+H]^+$).

б) Получение (2-фтор-4,5-дигидрокси-фенил)-морфолин-4-ил-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 87б, исходя из (4,5-бис-бензилокси-2-фтор-фенил)-морфолин-4-ил-метанона (пример 99а). Белый порошок.

MS: м/е=242,2 ($[M+H]^+$).

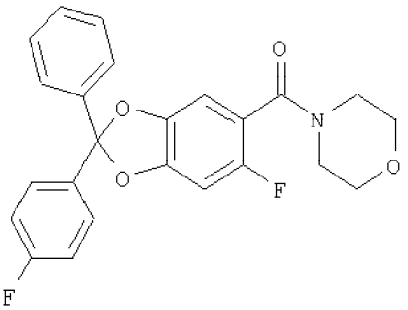
в) Получение (6-фтор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 108в, исходя из (2-фтор-4,5-гидрокси-фенил)-морфолин-4-ил-метанона (пример 99б) и дихлордифенилметана. Белый порошок.

MS: м/е=406,2 ($[M+H]^+$).

Пример 100

Получение[6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-2-фенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона



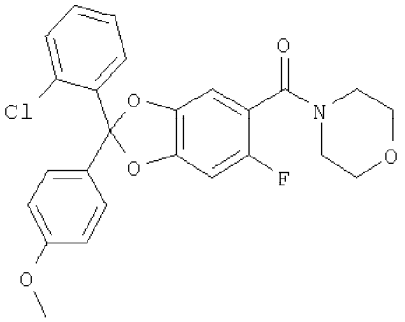
Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 108в, исходя из (2-фтор-4,5-дигидрокси-фенил)-морфолин-4-ил-метанона (пример 99б) и 4-фтородифенилдихлорметана (пример 97а). Белый порошок.

MS: м/е=424,3 ($[M+H]^+$).

Пример 101

Получение[2-(2-хлор-фенил)-6-фтор-2-(4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-

морфолин-4-ил-метанона

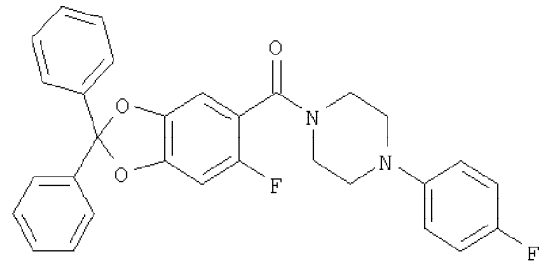


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 108в, исходя из (2-фтор-4,5-дигидрокси-фенил)-морфолин-4-ил-метанона (пример 99б) и 2-хлор-4'-метокси-дифенилдихлорметана (пример 98а). Белый порошок.

MS: м/е=424,3 ($[M+H]^+$).

Пример 102

Получение(6-фтор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-[4-(4-фтор-фенил)-пиперазин-1-ил]-метанона



а) Получение(4,5-бис-бензилокси-2-фтор-фенил)-[4-(4-фтор-фенил)-пиперазин-1-ил]-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 108д, исходя из 4,5-бис-бензилокси-2-фтор-бензойной кислоты (пример 95в) и 1-(4-фторофенил)пиперазина. Светло-желтый порошок.

MS: м/е=514,6 ($[M+H]^+$).

б) Получение(2-фтор-4,5-дигидрокси-фенил)-[4-(4-фтор-фенил)-пиперазин-1-ил]-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 87б, исходя из (4,5-бис-бензилокси-2-фтор-фенил)-[4-(4-фтор-фенил)-пиперазин-1-ил]-метанона (пример 102а). Белый порошок.

MS: м/е=335,2 ($[M+H]^+$).

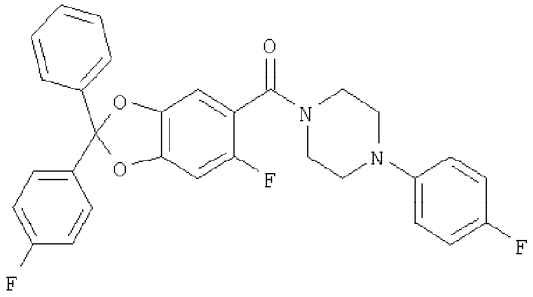
в) Получение(6-фтор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-[4-(4-фтор-фенил)-пиперазин-1-ил]-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 108в, исходя из (2-фтор-4,5-дигидрокси-фенил)-[4-(4-фтор-фенил)-пиперазин-1-ил]-метанона (пример 102б) и дихлордифенилметана. Светло-коричневый порошок.

MS: м/е=499,2 ($[M+H]^+$).

Пример 103

Получение[6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-2-фенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-[4-(4-фтор-фенил)-пиперазин-1-ил]-метанона

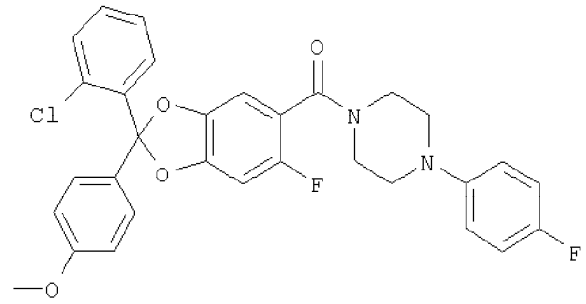


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 108в, исходя из (2-фтор-4,5-дигидрокси-фенил)-[4-(4-фтор-фенил)-пиперазин-1-ил]-метанона (пример 102б) и 4-фтородифенилдихлорметана (пример 97а). Серый порошок.

MS: м/е=517,2 ($[M+H]^+$).

Пример 104

Получение[2-(2-хлор-фенил)-6-фтор-2-(4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-[4-(4-фтор-фенил)-пиперазин-1-ил]-метанона

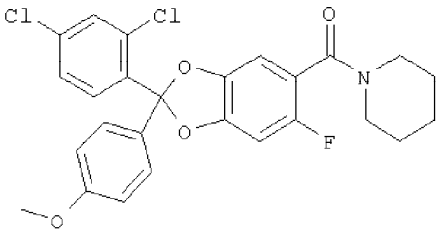


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 108в, исходя из (2-фтор-4,5-дигидрокси-фенил)-[4-(4-фтор-фенил)-пиперазин-1-ил]-метанона (пример 102б) и 2-хлор-4'-метокси-дифенилдихлорметана (пример 98а). Оранжевый порошок.

MS: м/е=563,2 ($[M]^+$).

Пример 105

Получение[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанона



а) Получение 2,4-дихлор-4'-метокси-дифенилдихлорметана

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 108б, исходя из 2,4-дихлорбензотрифторида и анизола. Красное масло.

ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) м.д.: 8,22 (d, 1H), 7,43-7,29 (m, 4H), 6,85 (d, 2H), 3,73 (s, 3H).

б) Получение[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанона

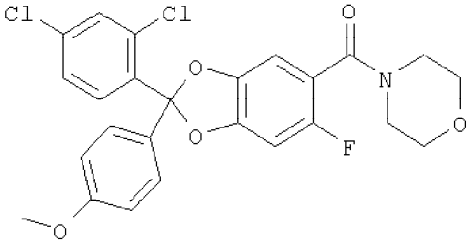
Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 108в, исходя из (2-фтор-4,5-дигидрокси-фенил)-пиперидин-1-ил-метанона (пример 95д) и 2,4-дихлор-4'-метокси-дифенилдихлорметана (пример 105а). Оранжевое масло.

MS: м/е=502,3 ($[M+H]^+$).

Пример 106

Получение[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-

морфолин-4-ил-метанона

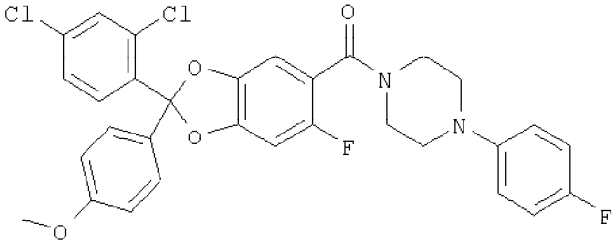


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 108в, исходя из (2-фтор-4,5-дигидрокси-фенил)-морфолин-4-ил-метанона (пример 99б) и 2,4-дихлор-4'-метокси-дифенилдихлорметана (пример 105а). Желтое масло.

MS: м/е=504,3 ($[M+H]^+$).

Пример 107

Получение[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-[4-(4-фтор-фенил)-пиперазин-1-ил]-метанона

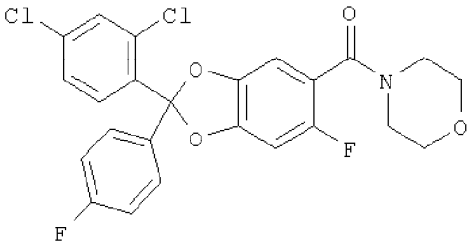


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 108в, исходя из (2-фтор-4,5-дигидрокси-фенил)-[4-(4-фтор-фенил)-пиперазин-1-ил]-метанона (пример 102б) и 2,4-дихлор-4'-метокси-дифенилдихлорметана (пример 105а). Коричневое масло.

MS: м/е=597,2 ($[M]^+$).

Пример 108

Получение[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона



а) Получение 4-бромо-5-фтор-бензол-1,2-диола

К охлажденному до -78°С раствору 4-фторовератрола (5,0 г, 32 ммоль) в дихлорметане (106 мл) медленно добавляли раствор трибромида бора в дихлорметане (1 М, 96 мл, 96 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 20°С и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, экстрагировали этилацетатом (три раза). Органические фракции объединяли, промывали водным раствором бикарбоната натрия, высушивали над сульфатом натрия и отфильтровывали. Летучие компоненты удаляли в вакууме. Полученный коричневый твердый остаток растворяли в хлороформе (50 мл) и дихлорметане (10 мл). К полученному раствору медленно добавляли раствор брома в четыреххлористом углероде (5 мл). Через три часа удаляли летучие компоненты в вакууме. После очистки методом ускоренной хроматографии указанное в заголовке соединение было получено в виде коричневого порошка (6,51 г, 98%).

MS: м/е=207,9 ($[M+H]^+$).

б) Получение 2,4-дихлор-4'-фтор-дифенилдихлорметана

К охлажденной до 0°С суспензии трихлорида алюминия (2,02 г, 15 ммоль, 3,0 экв.) в

1,2-дихлорэтане (7 мл) медленно добавляли 2,4-дихлорбензотрифторид (1,1 г, 5 ммоль), а затем фторобензол (0,483 г, 5 ммоль, 1,0 экв). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при температуре 0-5°С, затем выливали на лед, экстрагировали дихлорметаном. Органические фракции объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над сульфатом натрия и отфильтровывали. Летучие компоненты удаляли в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (1,63 г, количественный выход).

MS: м/е=325,0 ($[M+H]^+$.

в) Получение 5-бромо-2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3] диоксола

Смесь 4-бромо-5-фтор-бензол-1,2-диола (6,43 г, 31,1 ммоль) и 2,4-дихлор-4'-фтор-хлордифенилдихлорметана (10,07 г, 31,1 ммоль, 1,0 экв.) нагревали при перемешивании при температуре 180°С в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждали до 20°С, разбавляли дихлорметаном и адсорбировали на силикагеле. После очистки методом ускоренной хроматографии продукт был получен в виде светло-желтого порошка (9,98 г, 70%).

MS: м/е=457,9 ($[M+H]^+$).

г) Получение [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты

К охлажденному до -78°С раствору 5-бромо-2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксола (16,5 г, 36,0 ммоль) в диэтиловом эфире (250 мл) медленно добавляли раствор н-бутиллития в гексане (1,6 М, 23 мл, 36,0 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь выдерживали при температуре -78°С в течение 1 ч, затем добавляли твердый диоксид углерода (приблизительно 50 г). Реакционную смесь оставляли нагреваться до 20°С. Через 16 ч при 20°С реакционную смесь переносили в смесь воды (150 мл), этилацетата (1,5 л) и соляной кислоты (1 н., 150 мл). Водную фракцию экстрагировали этилацетатом и объединенные органические фракции промывали водой. Летучие компоненты удаляли в вакууме. Остаток очищали методом ускоренной хроматографии, получая указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого порошка (10,73 г, 69%).

MS: м/е=422,3 ($[M-H]^-$).

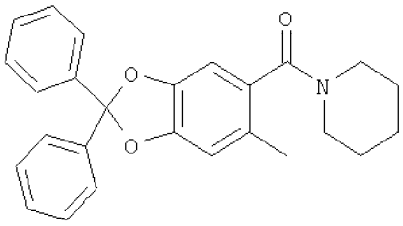
д) Получение [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона

К раствору [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (380 мг, 0,898 ммоль) в N,N-диметилформамиде (7 мл) добавляли карбонилдиимидазол (189 мг, 1,17 ммоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 20°С. Добавляли морфолин (196 мг, 2,24 ммоль, 2,5 экв.), реакционную смесь перемешивали при 90°С в течение 8 ч. Реакционную смесь переносили в смесь 1 н. соляной кислоты и этилацетата. Органическую фракцию промывали насыщенным раствором хлорида натрия, водой, удаляли летучие компоненты в вакууме. После очистки методом ускоренной хроматографии продукт был получен в виде белого порошка (367 мг, 83%).

MS: м/е=493,43 ($[M+H]^+$).

Пример 110

Получение(6-метил-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пиперидин-1-ил-метанона



а) Получение 4-бромо-5-метилпирокатехина

К раствору гомовератрола (136,4 г, 1,1 моль) в хлороформе (1,2 л) и дихлорметане (300 мл) медленно добавляли раствор брома (66 мл, 1,28 моль, 1,2 экв.) в четыреххлористом углероде (250 мл). Через 5 ч реакционную смесь нейтрализовали до pH 7 добавлением водного раствора гидроксида натрия и водную фракцию экстрагировали хлороформом. Органические фракции объединяли, высушивали над сульфатом натрия и летучие компоненты удаляли в вакууме, получая продукт в виде светло-коричневого порошка, $t_{пл}$: 92-98°C.

б) Получение 5-бромо-6-метил-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксола

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 108в, исходя из 4-бромо-5-метилпирокатехина и дифенилдихлорметана. Белый порошок.

MS: м/е=368,0 ([M+H$^+$]).

в) Получение литиевой соли 6-метил-2,2-дифенил-1,3-бензодиоксол-5-карбоновой кислоты

К охлажденному до -70°C раствору 5-бромо-6-метил-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксола (пример 110б, 91,8 г, 250 ммоль) в тетрагидрофуране (140 мл) медленно добавляли раствор н-бутиллития в гексане (170 мл, 1,6 М, 1,1 экв.) и тетрагидрофуране (100 мл). Через 15 минут добавляли избыток твердого диоксида углерода. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывали и высушивали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде белого порошка (79,4 г, 77%).

MS: м/е=345,2 ([M+2Li]).

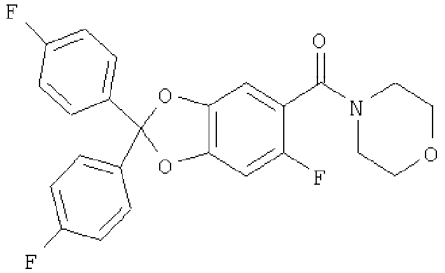
г) Получение (6-метил-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пиперидин-1-ил-метанона

К раствору литиевой соли 6-метил-2,2-дифенил-1,3-бензодиоксол-5-карбоновой кислоты (101,5 мг, 0,3 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли гексафторофосфат N,N,N',N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)-урония (114 мг, 0,3 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Добавляли пиперидин (26 мг, 0,3 ммоль, 1,0 экв.), и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 20 ч. Реакционную смесь переносили в смесь этилацетат - вода. Водную фракцию экстрагировали этилацетатом. Органические фракции объединяли, промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия и высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. После очистки методом ускоренной хроматографии указанное в заголовке соединение было получено в виде светло-желтого порошка (73 мг, 61%).

MS: м/е=400,2.

Пример 111

Получение [6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона



а) Получение 4,4'-дифтор-дифенилдихлорметана

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 88 г, исходя из 4,4'-дифторобензофенона. Желтое масло.

MS: м/е=272 ([M-H]$^+$).

б) Получение [6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона

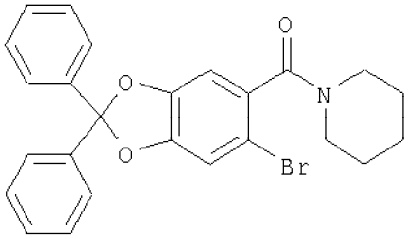
Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 108в, исходя из (3,4-дигидрокси-фенил)-морфолин-4-ил-метанона

(пример 87б) и 4,4'-дифтор-дифенилдихлорметана (пример 111а). Белая пена.

MS: м/е=442,3 ([M+H]$^+$).

Пример 112

Получение(6-бромо-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пиперидин-1-ил-метанона



а) Получение 6-бромо-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты

К раствору 5-бромо-6-метил-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксола (5,20 г, 14,1 ммоль, пример 110б) в пиридине (52 мл) и воде (26 мл) при комнатной температуре добавляли перманганат калия (6,71 г, 42,5 ммоль, 3,0 экв.). Через три часа реакционную смесь переносили в смесь вода - соляная кислота (1 н.). Водную фракцию экстрагировали этилацетатом. После упаривания остаток адсорбировали на силикагеле. После очистки методом ускоренной хроматографии указанное в заголовке соединение было получено в виде бесцветного порошка (4,656 г, 83%).

MS: м/е=395,0 ([M-H]$^-$).

б) Получение (6-бромо-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пиперидин-1-ил-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 108д, исходя из 6-бромо-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 112а) и пиперидина. Белый порошок.

MS: м/е=464,1 ([M+H]$^+$).

Пример 113

Получение(+)-[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено методом препаративной хиральной ВЭЖХ (ChiralPak AD) из рацемического [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона (пример 108д). Белый порошок.

MS: м/е=493,3 ([M+H]$^+$).

Пример 114

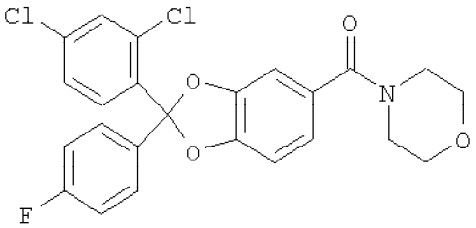
Получение(-)-[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено методом препаративной хиральной ВЭЖХ (ChiralPak AD) из рацемического [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона (пример 108д). Белый порошок.

MS: м/е=493,3 ([M+H]$^+$).

Пример 115

Получение[2-(2,4-дихлор-фенил)-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона

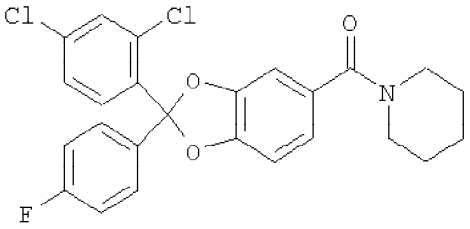


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 108в, исходя из 2,4-дихлор-4'-фтор-дифенилдихлорметана (пример 108б) и (3,4-дигидрокси-фенил)-морфолин-4-ил-метанона (пример 87б). Светло-желтая смола.

MS: м/е=474,1 ([M+H]$^+$).

Пример 116

Получение[2-(2,4-дихлор-фенил)-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанона

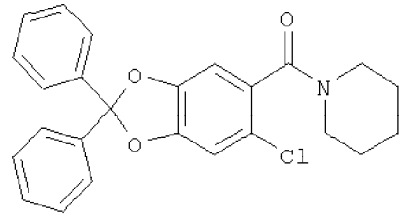


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 108в, исходя из 2,4-дихлор-4'-фтор-дифенилдихлорметана (пример 108б) и (3,4-дигидрокси-фенил)-пиперидин-4-ил-метанона. Светло-желтая смола.

MS: м/е=472,2 ($[M+H]^+$).

Пример 117

Получение(6-хлор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пиперидин-1-ил-метанона



а) Получение (6-хлор-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пиперидин-4-ил-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 218в, исходя из 6-хлор-1,3-бензодиоксол-5-карбоновой кислоты и пиперидина. Бесцветный порошок, $t_{пл}$: 138-139°С.

MS: м/е=267,9 ($[M+H]^+$).

б) Получение (2-хлор-4,5-дигидрокси-фенил)-пиперидин-4-ил-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 218б, исходя из (6-хлор-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пиперидин-4-ил-метанона (пример 117а). Светло-серый порошок.

MS: м/е=256,1 ($[M+H]^+$).

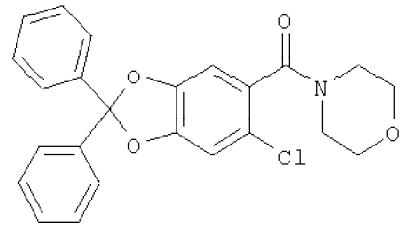
в) Получение (6-хлор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пиперидин-1-ил-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 108в, исходя из α,α-дифенилдихлорметана и (2-хлор-4,5-дигидрокси-фенил)-пиперидин-4-ил-метанона (пример 117б). Бесцветный порошок.

MS: м/е=418,1 ($[M]^+$).

Пример 118

Получение(6-хлор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанона

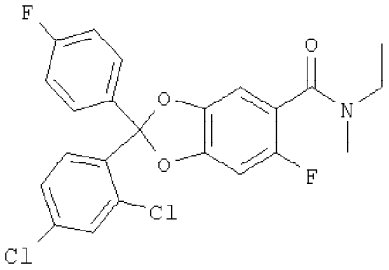


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 108в, исходя из α,α-дифенилдихлорметана и (2-хлор-4,5-дигидрокси-фенил)-морфолин-4-ил-метанона (пример 218б). Белый порошок.

MS: м/е=422,0 ($[M+H]^+$).

Пример 119

Получение этил-метил-амида 2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты

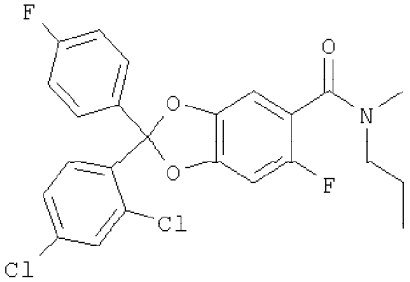


К раствору [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г, 220 мг; 0,52 ммоль; 1 экв.) в N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли карбонилдиимидазол (110 мг; 0,68 ммоль; 1,3 экв.), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 20°С. Добавляли раствор этил-метиламина в N,N-диметилфрмамиде (1 М, 1 мл; 1,3 ммоль; 2,5 экв.), и реакционную смесь перемешивали при 20°С в течение 4 дней. После очистки методом препаративной ВЭЖХ (YMC pro C18) указанное в заголовке соединение было получено в виде 10 мМ раствора в ДМСО.

MS: м/е=464,2 ($[M]^+$).

Пример 120

Получение метил-пропил-амида 2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты

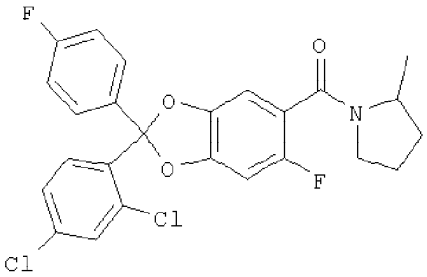


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и метилпропиламина.

MS: м/е=478,2 ($[M]^+$).

Пример 121

Получение [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(2-метил-пирролидин-1-ил)-метанона

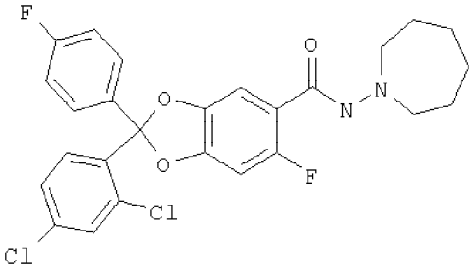


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и 2-метил-пирролидина.

MS: м/е=490,2 ($[M]^+$).

Пример 122

Получение азепан-1-иламида 2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты

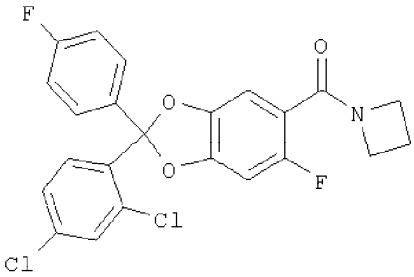


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и 1-аминогомопиперидина.

MS: м/е=519,3 ($[M]^+$).

Пример 123

Получениеазетидин-1-ил-[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-метанона

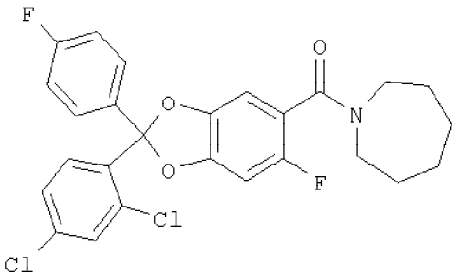


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и азетидина.

MS: м/е=462,2 ($[M]^+$).

Пример 124

Получениеазепан-1-ил-[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-метанона

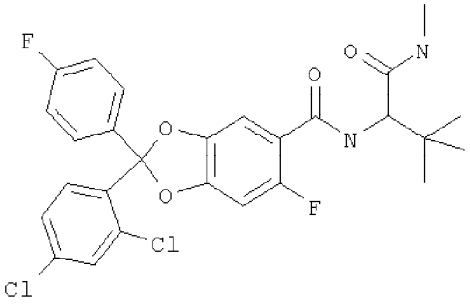


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и азациклогептана.

MS: м/е=504,2 ($[M]^+$).

Пример 125

Получение(2,2-диметил-1-метилкарбамоил-пропил)-амида2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновойкислоты

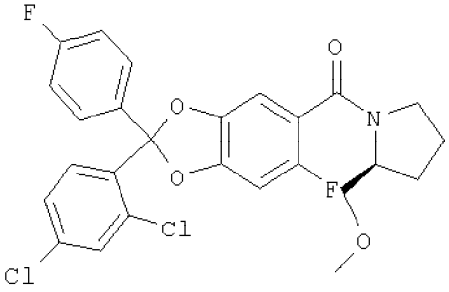


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и L-трет-лейцин-N-метиламида.

MS: м/е=549,4 ([M]$^+$).

Пример 126

Получение[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(2-8-метоксиметил-пирролидин-1-ил)-метанона

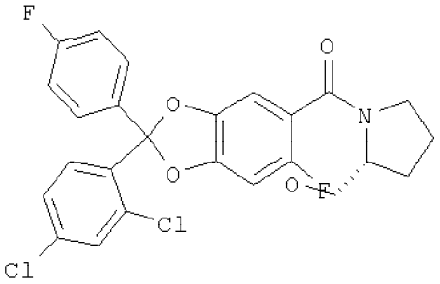


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и 2-S-метоксиметил-пирролидина.

MS: м/е=520,4 ([M]$^+$).

Пример 127

Получение[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(2-R-гидроксиметил-пирролидин-1-ил)-метанона

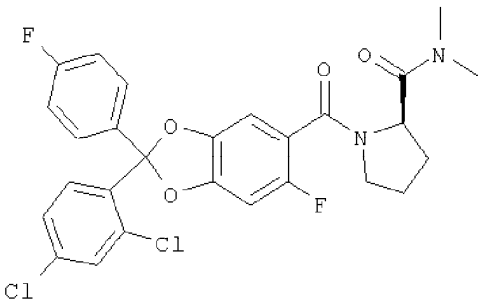


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и 2-R-гидроксиметил-пирролидина.

MS: м/е=506,2 ([M]$^+$).

Пример 128

Получение диметиламида 1-[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбонил]-пирролидин-2-R-карбоновой кислоты



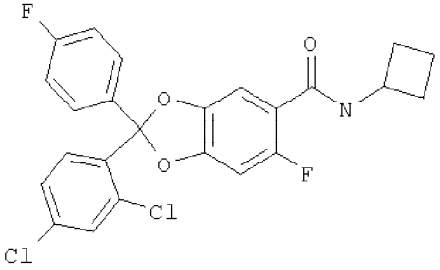
Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и 2-R-карбоновой кислоты диметиламинпирролидина.

MS: м/е=547,3 ([M]$^+$).

Пример 129

Получение циклобутиламида 2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]

диоксол-5-карбоновой кислоты

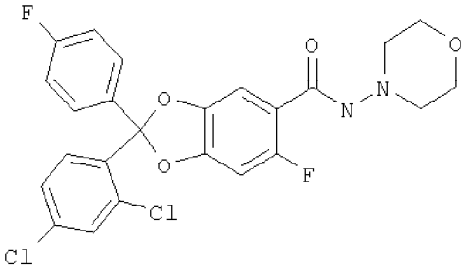


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и циклобутиламина.

MS: м/е=476,3 ($[M]^+$).

Пример 130

Получение морфолин-4-иламида 2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты

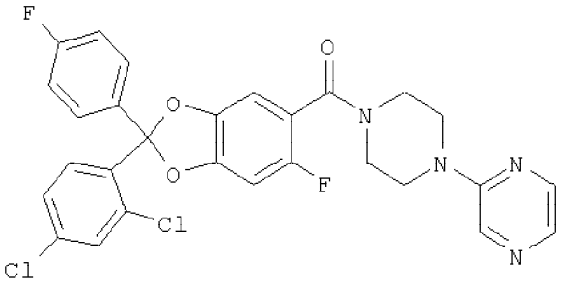


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и N-аминоморфолина.

MS: м/е=507,2 ($[M]^+$).

Пример 131

Получение[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(2,3,5,6-тетрагидро-[1,2']бипиразинил-4-ил)-метанона

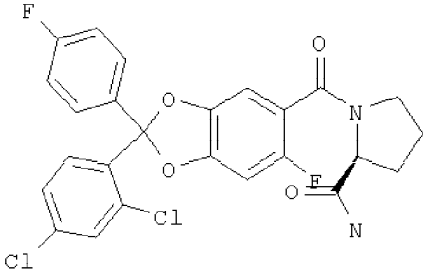


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и 1-(2-пиразинил)-пиперазина.

MS: м/е=569,3 ($[M]^+$).

Пример 132

Получение амида 1-[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбонил]-пирролидин-2-S-карбоновой кислоты

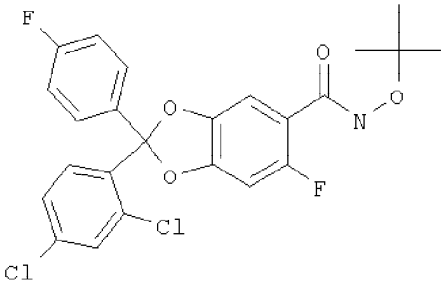


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и амида пирролидин-2-S-карбоновой кислоты.

MS: м/е=519,3 ([M]$^+$).

Пример 133

Получение трет-бутокси-амида 2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты

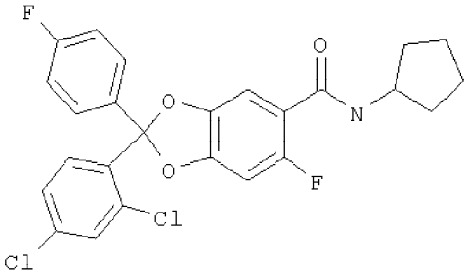


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и трет-бутокси-амина.

MS: м/е=494,2 ([M]$^+$).

Пример 134

Получение циклопентиламида 2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты

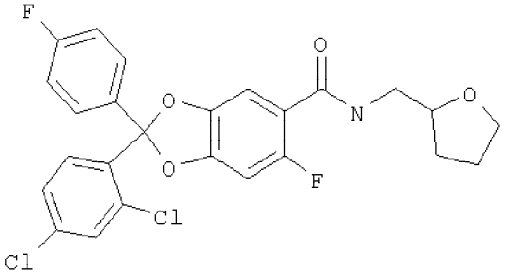


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и циклопентиламина.

MS: м/е=490,3 ([M]$^+$).

Пример 135

Получение(тетрагидро-фуран-2-илметил)-амида2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты



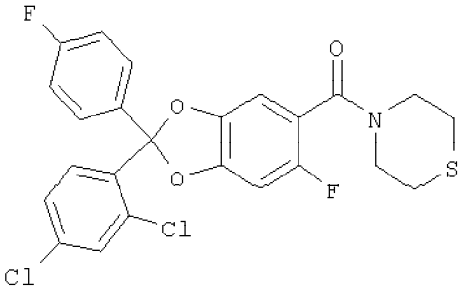
Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и (тетрагидро-фуран-2-илметил)-амина.

MS: м/е=506,2 ([M]$^+$).

Пример 136

Получение[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-

тиоморфолин-4-ил-метанона

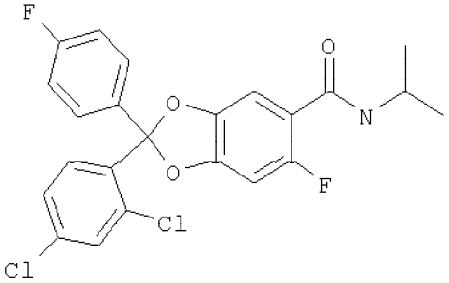


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и тиоморфолина.

MS: м/е=508,2 ([M]$^+$).

Пример 137

Получение изопропиламида 2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3] диоксол-5-карбоновой кислоты

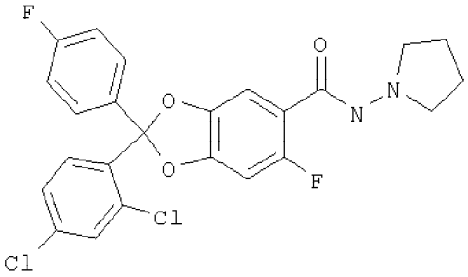


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и изопропиламина.

MS: м/е=464,2 ([M]$^+$).

Пример 138

Получение пирролидин-1-иламида 2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо [1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты

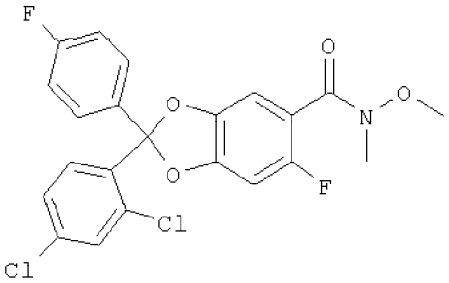


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и пирролидинамина.

MS:M/e=491,3 ([M]$^+$).

Пример 139

Получение метокси-метил-амида 2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо [1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты

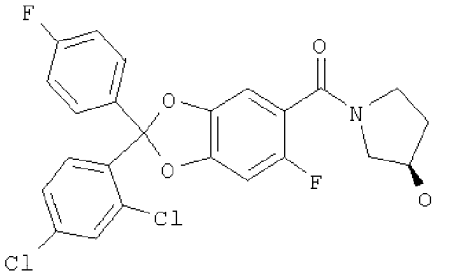


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и метокси-метил-амина.

MS: м/е=466,2 ($[M]^+$).

Пример 140

Получение[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(3-R-гидрокси-пирролидин-1-ил)-метанона

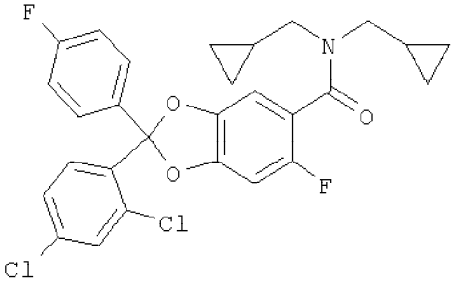


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и 3-R-гидрокси-пирролидина.

MS: м/е=492,2 ($[M]^+$).

Пример 141

Получение бис-циклопропилметил-амида 2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты

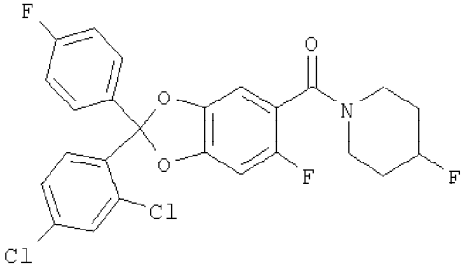


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и бис-циклопропилметил-амина.

MS: м/е=530,2 ($[M]^+$).

Пример 142

Получение[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-фтор-пиперидин-1-ил)-метанона



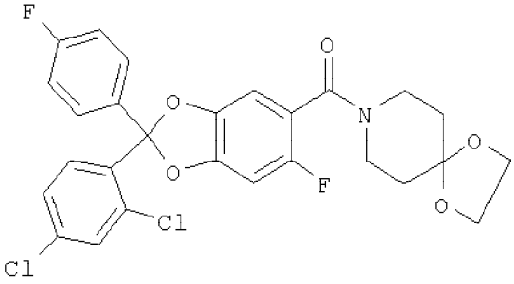
Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой,

описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и 4-фтор-пиперидина.

MS: м/е=530,2 ([M]$^+$).

Пример 143

Получение[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(1,4-диокса-8-аза-спиро[4.5]дец-8-ил)-метанона

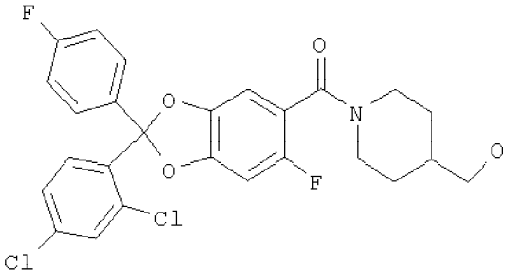


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и 1,4-диокса-8-азаспиро(4,5)декана.

MS: м/е=548,3 ([M]$^+$).

Пример 144

Получение[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-гидроксиметил-пиперидин-1-ил)-метанона

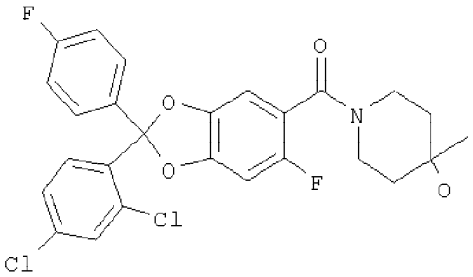


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и 4-гидроксиметил-пиперидина.

MS: м/е=520,3 ([M]$^+$).

Пример 145

Получение[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-гидрокси-4-метил-пиперидин-1-ил)-метанона

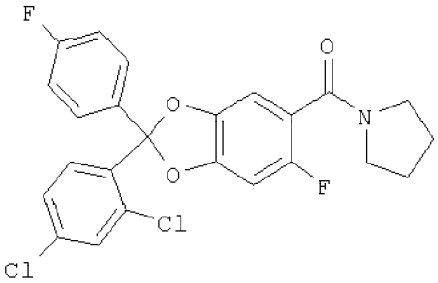


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и 4-гидрокси-4-метил-пиперидина.

MS: м/е=520,3 ([M]$^+$).

Пример 146

Получение[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пирролидин-1-ил-метанона

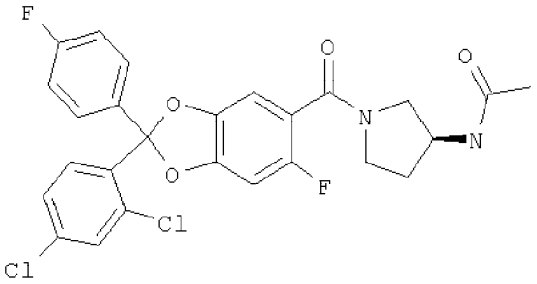


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и пирролидина.

MS: м/е=476,1 ($[M]^+$).

Пример 147

ПолучениеN-{1-[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбонил]-пирролидин-3-8-ил}-ацетамида

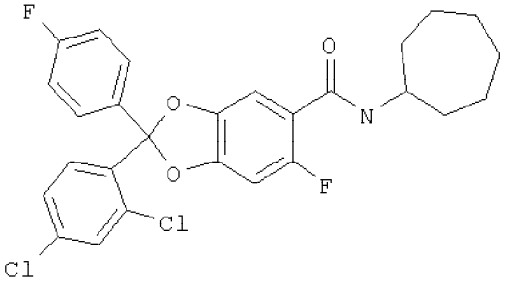


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и 3-S-ацетамидопирролидина.

MS: м/е=533,2 ($[M]^+$).

Пример 148

Получение циклогептиламида 2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты

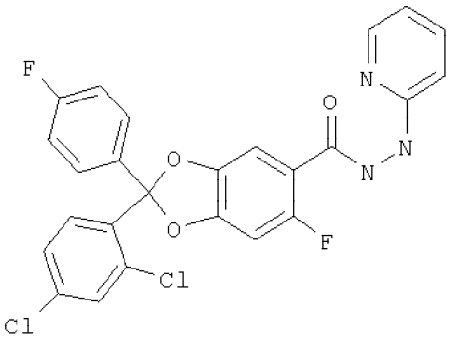


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и циклогептиламина.

MS: м/е=518,3 ($[M]^+$).

Пример 149

Получение N'-пиридин-2-ил-гидразида 2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты

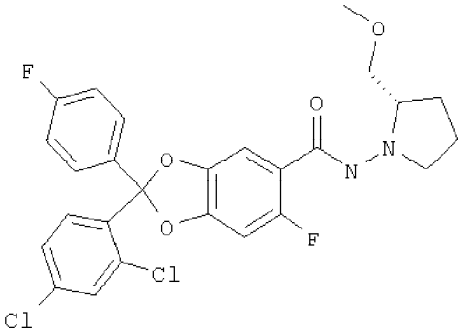


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и 2-гидразинопиридина.

MS: м/е=514,3 ($[M]^+$).

Пример 150

Получение (2-5-метоксиметил-пирролидин-1-ил)-амида 2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты

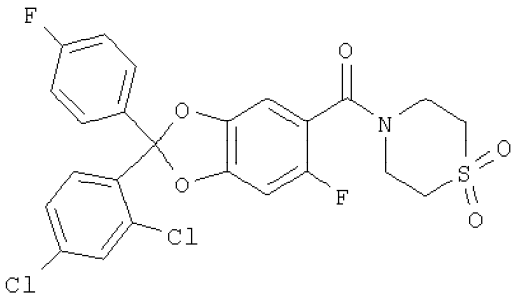


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и 2-S-метоксиметил-пирролидин-1-амина.

MS: м/е=534,2 ($[M]^+$).

Пример 151

Получение [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(1,1-диоксо-тиоморфолин-4-ил)-метанона

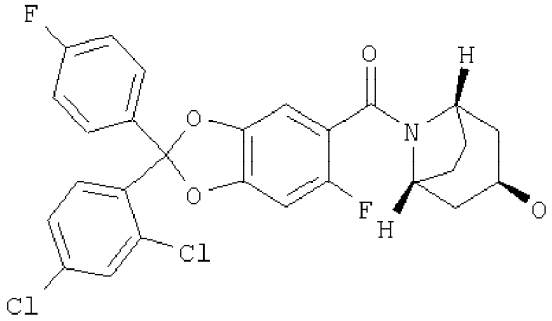


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и 1,1-диоксо-1-тиоморфолина.

MS: м/е=540,4 ($[M]^+$).

Пример 152

Получение [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(3-гидрокси-8-аза-бицикло[3,2,1]окт-8-ил)-метанона

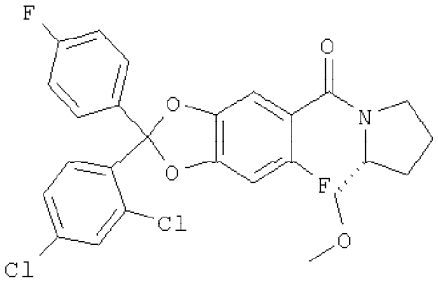


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и нортропина.

MS: м/е=532,2 ($[M]^+$).

Пример 153

Получение [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(2-R-метоксиметил-пирролидин-1-ил)-метанона

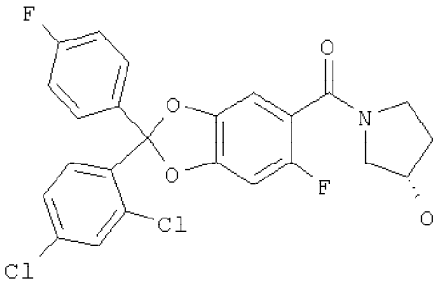


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и 2-R-метоксиметил-пирролидина.

MS: м/е=520,2 ($[M]^+$).

Пример 154

Получение[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(3-5-гидрокси-пирролидин-1-ил)-метанона

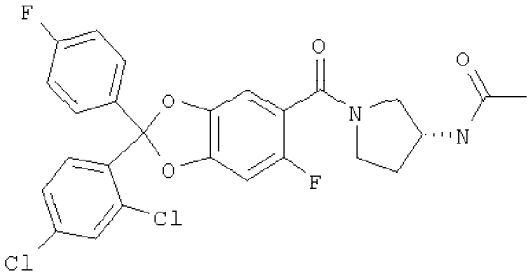


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и 3-S-гидрокси-пирролидин.

MS: м/е=492,2 ($[M]^+$).

Пример 155

ПолучениеN-{1-[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбонил]-пирролидин-3R-ил}-ацетамида

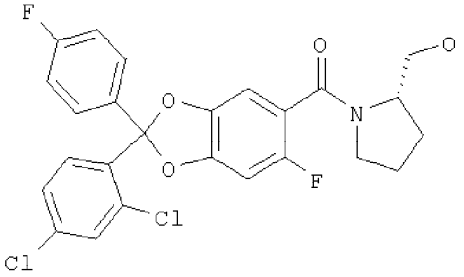


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и 3-R-ацетамидо-пирролидина.

MS: м/е=533,3 ([M]$^+$).

Пример 156

Получение[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(2-8-гидроксиметил-пирролидин-1-ил)-метанона

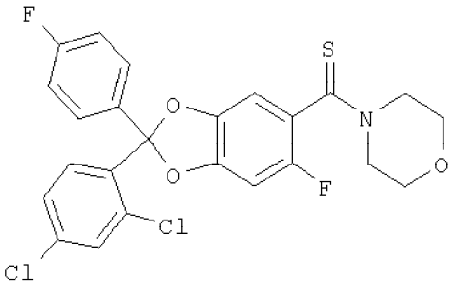


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 119, исходя из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и 2-S-гидроксиметил-пирролидина.

MS: м/е=506,2 ([M]$^+$).

Пример 157

Получение[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метантиона

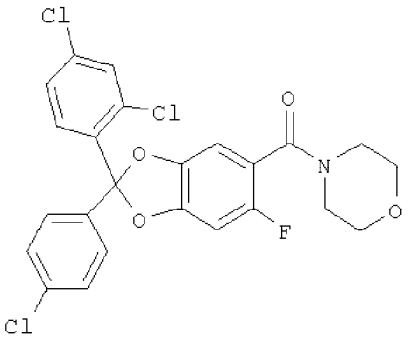


Смесь[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона (пример 108д, 79 мг, 0,16 ммоль) и реагента Лавессона (Lawesson) (33 мг, 0,08 ммоль) в бензоле (1 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме. После очистки методом ускоренной хроматографии продукт был получен в виде желтого масла (75 мг, 92%).

MS: м/е=508,0 ([M]$^+$).

Пример 158

Получение[2-(4-хлор-фенил)-2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона



а) Получение 2,4,4'-трихлордифенилдихлорметана

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 108б, исходя из 2,4-дихлор-бензотрифторида и хлорбензола. Коричневое масло.

MS: м/е=339,9 ($[M]^+$).

б) Получение 5-бромо-2-(4-хлор-фенил)-2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксола

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 108в, исходя из 4-бромо-5-фтор-бензол-1,2-диола (пример 108а) и 2,4,4'-трихлордифенилдихлорметана (пример 158а). Белый порошок.

MS: м/е=473,9 ($[M]^+$).

в) Получение 2-(4-хлор-фенил)-2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 108г, исходя из 5-бромо-2-(4-хлор-фенил)-2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксола (пример 158б). Оранжевый порошок.

MS: м/е=437,0 ($[M-H]^-$).

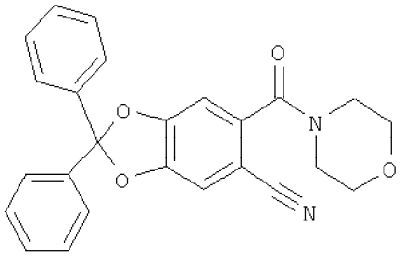
г) Получение [2-(4-хлор-фенил)-2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 108д, исходя из 2-(4-хлор-фенил)-2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 158в) и морфолина. Оранжевый порошок.

MS: м/е=508,3 ($[M+H]^+$).

Пример 159

Получение 6-(морфолин-4-карбонил)-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбонитрила



а) Получение (6-бромо-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 108д, исходя из 6-бромо-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 110в) и морфолина. Белый порошок.

MS: м/е=466,2 ($[M+H]^+$).

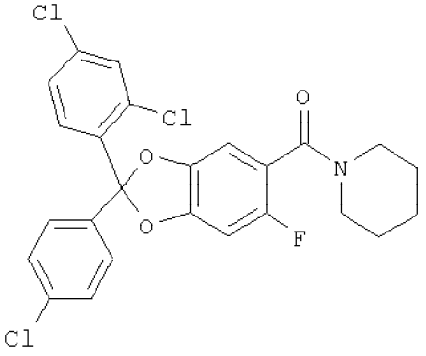
б) Получение 6-(морфолин-4-карбонил)-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбонитрила

Смесь (6-бромо-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанона, (204 мг, 0,437 ммоль) и цианида меди (102 мг, 1,139 ммоль, 2,6 экв.) в N-метил пирролидиноне (3 мл) нагревали до температуры 190°С в течение 16 ч. Реакционную смесь переносили в смесь вода - этилацетат. Органическую фракцию промывали насыщенным раствором хлорида натрия и упаривали в вакууме. После очистки методом ускоренной хроматографии продукт был получен в виде бесцветного порошка (4,656 г, 83%).

MS: м/е=413,1 ([M+H]$^+$).

Пример 160

Получение[2-(4-хлор-фенил)-2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанона

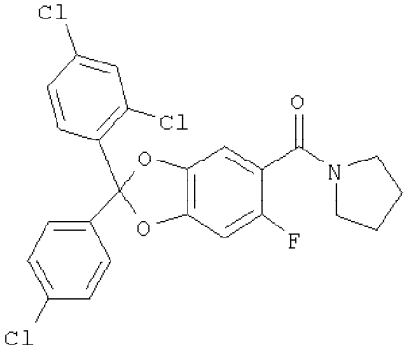


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой, описанной в примере 108д, исходя из 2-(4-хлор-фенил)-2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 158в) и пиперидина. Белый порошок.

MS: м/е=506,0 ([M+H]$^+$).

Пример 161

Получение[2-(4-хлор-фенил)-2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пирролидин-1-ил-метанона

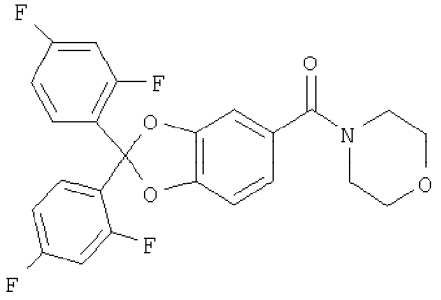


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из 2-(4-хлор-фенил)-2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 158в) и пирролидина. Бесцветный порошок.

MS: m/e=491,9 ([M+H]$^+$).

Пример 162

Получение[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона



а) Получение 2,2',4,4'-тетрафтордифенилдихлорметана

К 1,3-дифторбензолу (8 г, 70,12 ммоль) при перемешивании добавляли трихлорид алюминия (5,32 г, 39,9 ммоль). Смесь охлаждали приблизительно до 10°С и по каплям добавляли тетрахлористый углерод (14,5 мл) в течение 1 ч. Смесь перемешивали 3,5 ч при 30°С, разбавляли дихлорметаном и выливали в лед. Фракции разделяли, органическую фракцию высушивали над сульфатом магния и упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого порошка, который использовали на

следующей стадии без дополнительной очистки.

MS: m/e 273,0 ($[M-Cl]^-$).

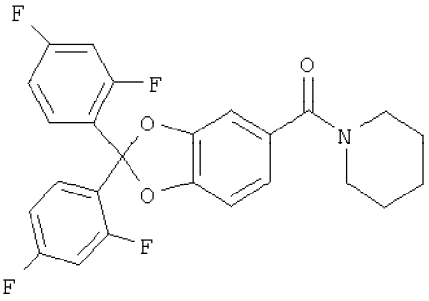
б) Получение [2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108в из 2,2',4,4'-тетрафтордифенилдихлорметана и (3,4-дигидрокси-фенил)-морфолин-4-ил-метанона (пример 87б). Светло-коричневая смола.

MS: m/e=460,1 ($[M+H]^+$).

Пример 163

Получение[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанона

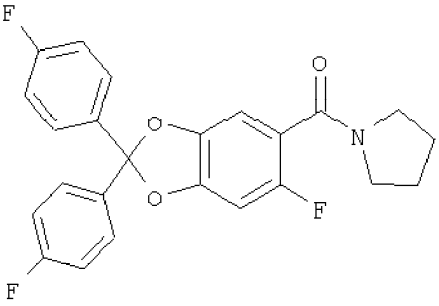


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108в из 2,2',4,4'-тетрафтордифенилдихлорметана (пример 162а) и (3,4-дигидрокси-фенил)-пиперидин-4-ил-метанона. Желтая пена.

MS: m/e=458,3 ($[M+H]^+$).

Пример 164

Получение[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пирролидин-1-ил-метанона



а) Получение 5-бром-6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксола

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108в из 4-бром-5-фтор-бензол-1,2-диола (пример 108а) и 4,4'-дифтордифенилдихлорметана (пример 111а). Бесцветное масло.

MS: m/e=407,9 ($[M]^+$).

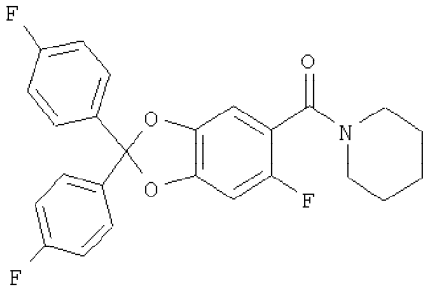
б) Получение [6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пирролидин-1-ил-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 166б из 5-бром-6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксола (пример 164а) и 1-пирролидин-карбонилхлорида. Светло-желтое масло.

MS: m/e=426,3 ($[M+H]^+$).

Пример 165

Получение[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанона

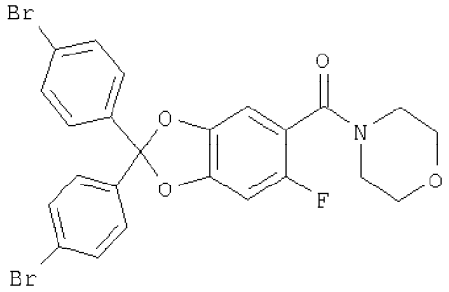


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 166б из 5-бром-6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксола (пример 164а) и 1-пиперидин-карбонилхлорида. Желтое масло.

MS: m/e=440,3 ($[M+H]^+$).

Пример 166

Получение[2,2-бис-(4-бром-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона



а) Получение 5-бром-6-фтор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксола

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108в из 4-бром-5-фтор-бензол-1,2-диола (пример 108а) и дифенилдихлорметана. Бесцветный порошок.

MS: m/e=370,0 ($[M+H^+]$).

б) Получение (6-фтор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанона

К охлажденному (-78°С) раствору 5-бром-6-фтор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксола (17,59 г, 47,4 ммоль) в диэтиловом эфире (300 мл) медленно добавляли раствор н-бутиллития в гексане (1,6 М, 30 мл, 48 ммоль, 1,0 эквив.). Реакционную смесь перемешивали 1 ч при -78°С и добавляли 4-морфолинкарбонилхлорид (8,5 г, 56,9 ммоль, 1,2 эквив.). Реакционную смесь нагревали до 20°С и выливали в водный раствор бикарбоната натрия. Водную фракцию экстрагировали этилацетатом. Органические фракции объединяли и промывали насыщенным раствором хлорида натрия. Летучие примеси удаляли в вакууме. Очистка ускоренной хроматографией приводила к получению указанного в заголовке соединения (13,0 г, 68%) в виде светло-желтого порошка.

MS: m/e=406,2 ($[M+H]^+$).

в) Получение (2-фтор-4,5-дигидрокси-фенил)-морфолин-4-ил-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 87б из (6-фтор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанона. Светло-коричневый порошок.

MS: m/e=442,2 ($[M+H]^+$).

г) Получение 4,4'-дибромдифенилдихлорметана

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108б из 4-бромбензотрифторида и бромбензола. Светло-желтый полутвердый порошок.

MS: m/e=392,0 ($[M+H]^+$).

д) Получение [2,2'-бис-(4-бром-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона

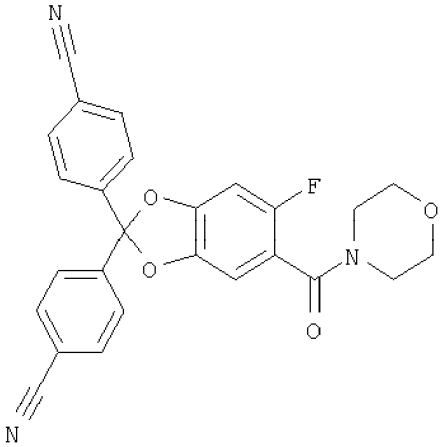
Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108в из (2-фтор-4,5-дигидрокси-фенил)-морфолин-4-ил-метанона (пример 166в) и

4,4'-дибромдифенилдихлорметана (пример 166г). Светло-желтый порошок.

MS: m/e=364,1 ([M+H]$^+$).

Пример 167

Получение4-[2,2-бис-(4-циано-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-карбонил]-морфолина

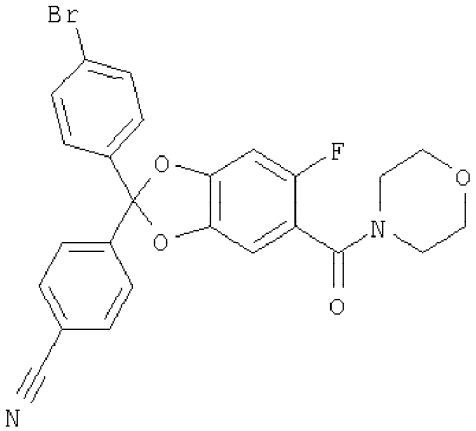


Смесь[2,2'-бис-(4-бром-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона (пример 166д, 400 мг, 0,71 ммоль, 1,0 эквив.), цианида меди (381 мг, 4,26 ммоль, 6,0 эквив.), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (32,5 мг, 0,035 ммоль, 0,05 эквив.), цианида тетраэтиламмония (111 мг, 0,71 ммоль, 1,0 эквив.) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (78,7 мг, 0,142 ммоль, 0,2 эквив.) насыщали азотом. Добавляли дегазированный диоксан (10 мл), и реакционную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, отфильтровывали и промывали водным раствором бикарбоната натрия, насыщенным раствором хлорида натрия и водой. Летучие примеси удаляли в вакууме. Очистка ускоренной хроматографией приводила к получению указанного в заголовке соединения (141 мг, 44%) в виде светло-желтого полутвердого порошка.

MS: m/e=456,1 ([M+H$^+$]).

Пример 168

Получение4-[2-(4-бром-фенил)-5-фтор-6-(морфолин-4-карбонил)-бензо[1,3]диоксол-2-ил]-бензонитрила

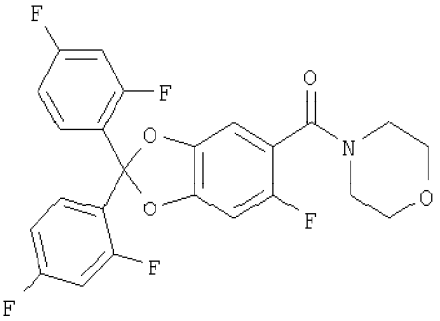


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 167, в виде побочного продукта. Светло-желтый порошок.

MS: m/e=509,0 ([M+H$^+$]).

Пример 169

Получение[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона

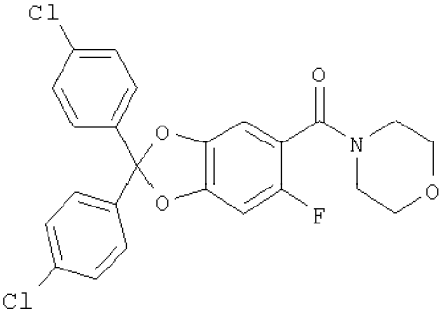


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108в из 2,2',4,4'-тетрафтордифенилдихлорметана (пример 162а) и (2-фтор-4,5-дигидрокси-фенил)-морфолин-4-ил-метанона (пример 99б). Светло-коричневая смола.

MS: m/e=478,1 ($[M+H]^+$).

Пример 170

Получение[2,2-бис-(4-хлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона



а) Получение дихлорбис(4-хлорфенил)метана

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 87г из 4,4'-дихлорбензофенона и использовали без дополнительной очистки. Желтый порошок.

MS: m/e=304,0, 306,0 ($[M]^+$).

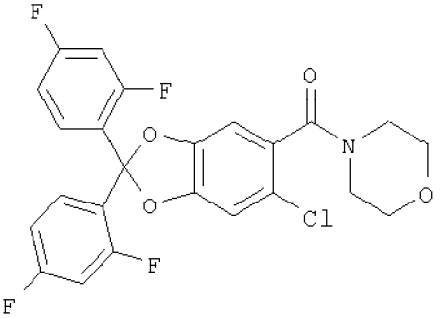
б) Получение[2,2-бис-(4-хлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108в из дихлорбис(4-хлорфенил)метана и 2-фтор-4,5-дигидрокси-фенил)-морфолин-4-ил-метанона (пример 166в). Бежевая пена.

MS: m/e=474,0, 476,0 ($[M]^+$).

Пример 171

Получение[6-хлор-2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона

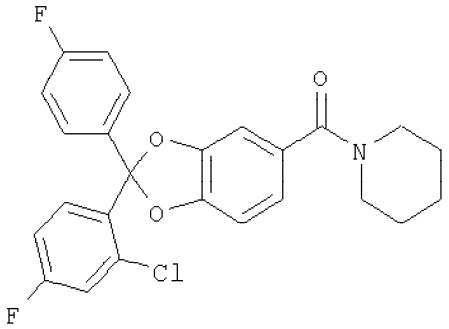


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108в из 2,2',4,4'-тетрафтордифенилдихлорметана (пример 162а) и (2-хлор-4,5-дигидрокси-фенил)-морфолин-4-ил-метанона (пример 218б). Светло-желтая смола.

MS: m/e=494,1 ($[M+H]^+$).

Пример 172

Получение[2-(2-хлор-4-фтор-фенил)-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанона



а)2-хлор-1-[дихлор-(4-фтор-фенил)-метил]-4-фтор-бензол

(2-Хлор-4-фтор-фенил)-(4-фтор-фенил)-метанон (0,25 г, 0,99 ммоль) и пентахлорид фосфора (0,21 г, 1,01 ммоль) смешивали в атмосфере аргона и нагревали 2 ч при 150°С. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном и выливали в лед. Фракции разделяли, органическую фракцию высушивали над сульфатом магния и упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла (0,2 г), содержащего приблизительно 50% желаемого продукта по данным ЯМР, вместе в исходным соединением (35%) и монохлорированным соединением (15%). Смесь использовали без дополнительной очистки.

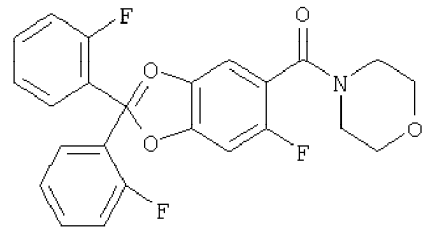
б) Получение [2-(2-хлор-4-фтор-фенил)-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108в из 2-хлор-1-[дихлор-(4-фтор-фенил)-метил]-4-фтор-бензола (пример 172а) и (3,4-дигидрокси-фенил)-пиперидин-4-ил-метанона. Светло-коричневая смола.

MS: m/e=456,1 ($[M+H]^+$).

Пример 173

Получение[6-фтор-2,2-бис-(2-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона



а) Получение бис-(2-фтор-фенил)-метанона

К перемешиваемой суспензии 2-фторбензолборной кислоты (280 мг, 2 ммоль), Cs_2CO_3 (1,63 г, 5 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (40 мг, 0,02 ммоль) в толуоле (35 мл) по каплям добавляли в атмосфере азота 2-фторбензоилхлорид (634 мг, 4 ммоль). Суспензию нагревали при 100°С в течение 16 ч, охлаждали до комнатной температуры и разделяли между этилацетатом и водой. Органическую фракцию промывали водным раствором гидрокарбоната калия, насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Очистка ускоренной хроматографией приводила к получению указанного в заголовке соединения (210 мг, 46%). Бесцветная жидкость.

MS: m/e=218,1 ($[M^+]$).

б) Получение бис-(2-фторфенил)дихлорметана

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 182а из бис-(2-фтор-фенил)-метанона (пример 173а) и использовалось без дополнительной очистки. Коричневый порошок.

в) Получение [6-фтор-2,2-бис-(2-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона

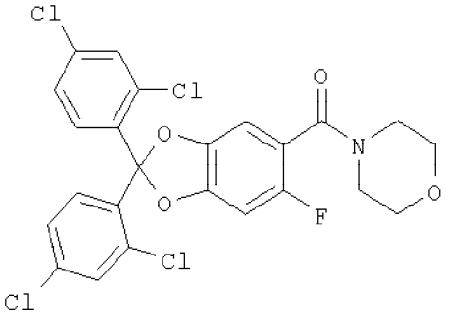
Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой

примера 108в из (2-фтор-4,5-дигидрокси-фенил)-морфолин-1-ил-метанона (пример 99б) и бис-(2-фторфенил)дихлорметана (пример 173б). Светло-коричневого аморфный порошок.

MS: m/e=442,3 ([M+H]$^+$).

Пример 174

Получение[2,2-бис-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона



а) Получение 2,2',4,4'-тетрахлор-дихлордифенилметана

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 207а из 2,4-дихлорбензола и использовалось без дополнительной очистки. Белые кристаллы.

$t_{пл}$: 139-142°C; MS: m/e=373,9, 375,9 ([M]$^+$).

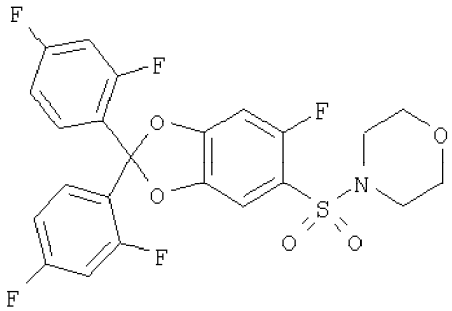
б) Получение[2,2-бис-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108в из 2,2',4,4'-тетрахлор-дихлордифенилметана и 2-фтор-4,5-дигидрокси-фенил)-морфолин-4-ил-метанона (пример 166в). Белая пена.

MS: m/e=541,9, 543,9 ([M]$^+$).

Пример 175

Получение4-[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-морфолина

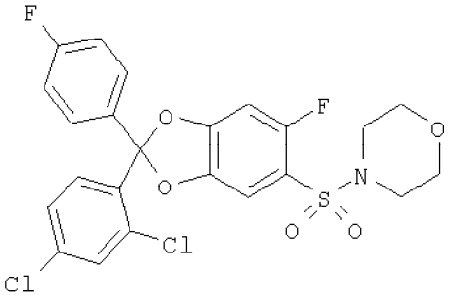


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108в из 2,2',4,4'-тетрафтордифенилдихлорметана (пример 162а) и 4-фтор-5-(морфолин-1-сульфонил)-бензол-1,2-диола (пример 234б). Бесцветная пена.

MS: m/e=514,2 ([M+H]$^+$).

Пример 176

Получение4-[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-морфолина

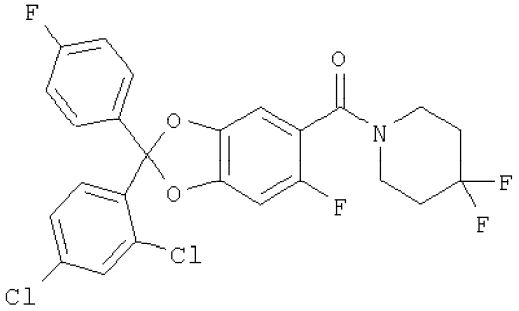


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108в из 2,4-дихлор-4'-фтор-дифенилдихлорметана и 4-фтор-5-(морфолин-1-сульфонил)-бензол-1,2-диола (пример 234б). Бесцветная пена.

MS: m/e=528,1 ($[M+H]^+$).

Пример 177

Получение[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4,4-дифтор-пиперидин-1-ил)-метанона

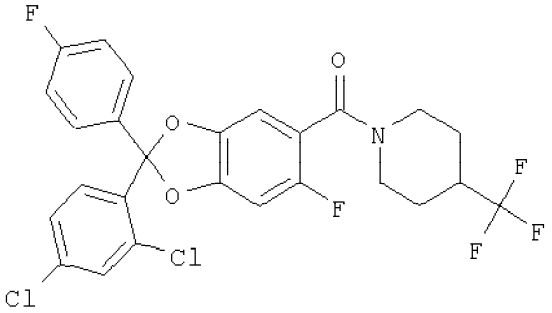


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и 4,4'-дифторпиперидина. Желтая смола.

MS: m/e=526,1 ($[M]^+$).

Пример 178

Получение[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-трифторметил-пиперидин-1-ил)-метанона

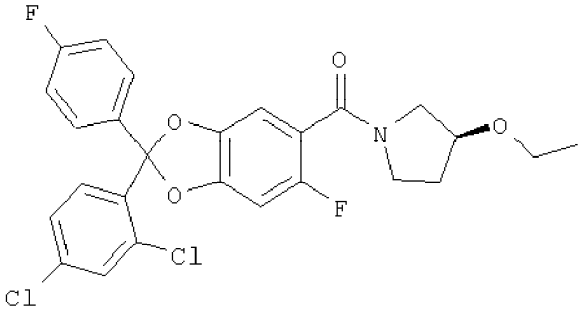


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и гидрохлорида 4-(трифторметил)пиперидина. Белая пена.

MS: m/e=558,0 ($[M]^+$).

Пример 179

Получение[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(3S-этокси-пирролидин-1-ил)-метанона

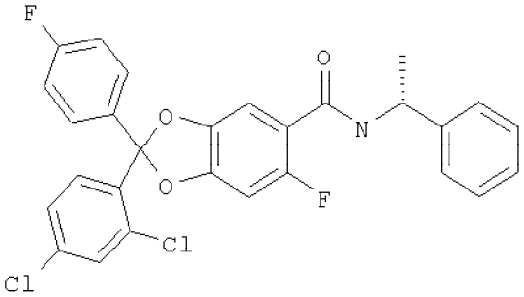


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и 3S-этокси-пирролидина. Бесцветное масло.

MS: m/e=520,1 ($[M]^+$).

Пример 180

Получение (1R-фенил-этил)-амида 2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо [1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты

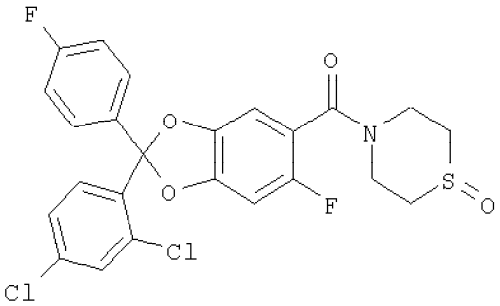


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и (1R-фенил-этил)-амина. Бесцветное масло.

MS: m/e=526,1 ($[M]^+$).

Пример 181

Получение [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(1-оксо-тиоморфолин-4-ил)-метанона

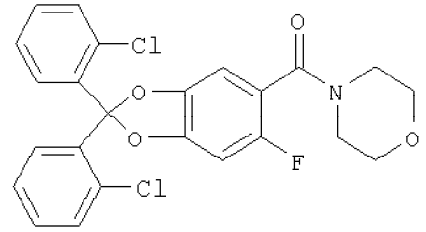


Раствор м-хлорпербензойной кислоты (74 мг, 0,3 ммоль) в дихлорметане (1,2 мл) добавляли к охлажденному (-20°C) раствору [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-тиоморфолин-4-ил-метанона (пример 136) (153 мг, 0,3 ммоль) в дихлорметане (1,7 мл). Реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 3 ч, гасили 5% водным раствором тиосульфата натрия. Водную фракцию экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические фракции промывали 10% раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и летучие примеси удаляли в вакууме. Очистка ускоренной хроматографией приводила к получению указанного в заголовке продукта в виде белой пены (141 мг, 89%).

MS: m/e=524,1 ($[M]^+$).

Пример 182

Получение [2,2-бис-(2-хлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона



а) Получение бис-(2-хлорфенил)дихлорметана

Смесь 2,2'-дихлорбензофенона (502 мг, 2 ммоль) и пентахлорида фосфора (833 мг, 4 ммоль, 2,0 эквив.) перемешивали 28 ч при 170°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органическую фракцию высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и летучие примеси удаляли в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (629 мг,

количественный выход) в виде оранжевого масла.

MS: m/e=306,0 ($[M]^+$).

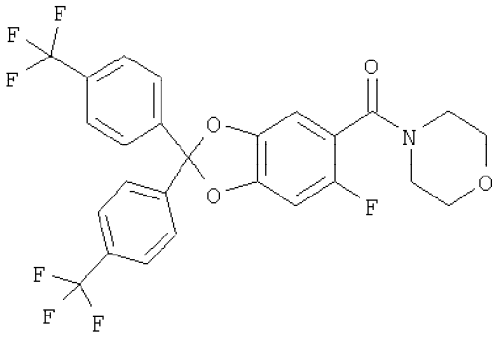
б) Получение [2,2-бис-(2-хлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона

Смесь бис-(2-хлорфенил)дихлорметана (пример 182, 258 мг, 0,84 ммоль, 2,6 эквив.) и (2-фтор-4,5-дигидрокси-фенил)-морфолин-4-ил-метанона (пример 87б, 72 мг, 0,32 ммоль) нагревали 5 ч при 150°С в запаянной стеклянной пробирке. Очистка ускоренной хроматографией приводила к получению указанного в заголовке соединения (6,8 мг, 4,5%) в виде бесцветного порошка, $t_{пл}$: 98°С.

MS: m/e=474,0 ($[M+H]^+$).

Пример 183

Получение[6-фтор-2,2-бис-(4-трифторметил-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона



а) Получение бис-(4-трифторметил-фенил)-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 173а из 4-трифторметил-фенилборной кислоты и 4-трифторметил-бензоилхлорида. Белый кристаллический порошок.

MS: m/e=318,1 ($[M]^+$).

б) Получение бис-(4-трифторметил-фенил)дихлорметана

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 87 г из бис-(4-трифторметил-фенил)-метанона (пример 183а) и использовалось без дополнительной очистки. Коричневый порошок.

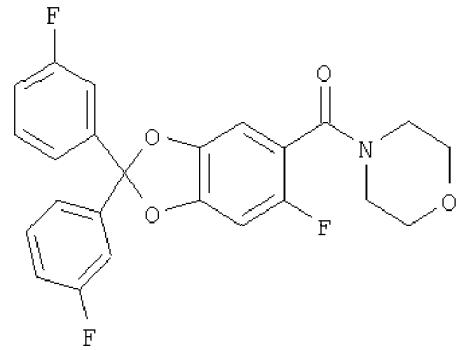
в) Получение [6-фтор-2,2-бис-(4-трифторметил-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108в из (2-фтор-4,5-дигидрокси-фенил)-морфолин-1-ил-метанона (пример 99б) и бис-(4-трифторметил-фенил)дихлорметана (пример 183б). Светло-коричневый аморфный порошок.

MS: m/e=542,1 ($[M+H]^+$).

Пример 184

Получение[6-фтор-2,2-бис-(3-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона



а) Получение бис-(3-фторфенил)дихлорметана

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой

примера 87г из бис-(3-фтор-фенил)-метанона и использовалось без дополнительной очистки. Коричневый порошок.

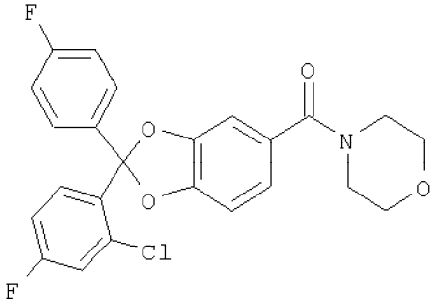
б) Получение[[6-фтор-2,2-бис-(3-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108в из (2-фтор-4,5-дигидрокси-фенил)-морфолин-1-ил-метанона (пример 99б) и бис-(3-фторфенил)дихлорметана (пример 184а). Бесцветный аморфный порошок.

MS: m/e=442,1 ($[M+H]^+$).

Пример 185

Получение[2-(2-хлор-4-фтор-фенил)-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона

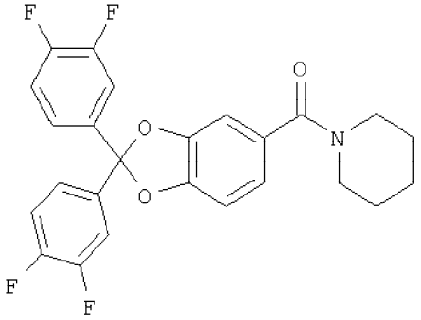


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108в из 2-хлор-1-[дихлор-(4-фтор-фенил)-метил]-4-фтор-бензола (пример 172а) и (3,4-дигидрокси-фенил)-морфолин-4-ил-метанона (пример 87б). Светло-коричневая смола.

MS: m/e=458,3 ($[M+H]^+$).

Пример 186

Получение[2,2-бис-(3,4-дифтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанона

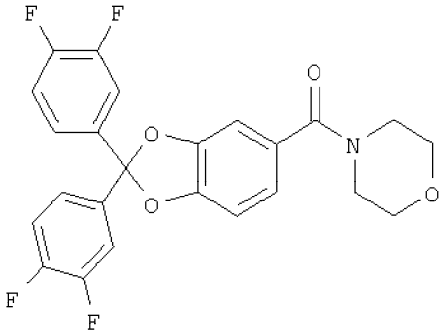


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108в из 1,1'-(дихлорметилен)бис[3,4-дифтор-бензола и (3,4-дигидрокси-фенил)-пиперидин-4-ил-метанона. Светло-коричневая смола.

MS: m/e=458,2 ($[M+H]^+$).

Пример 187

Получение[2,2-бис-(3,4-дифтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона



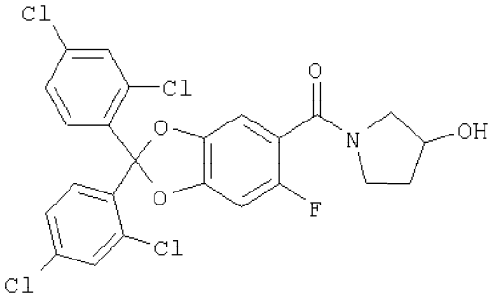
Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой

примера 108в из 1,1'-(дихлорметилен)бис[3,4-дифтор-бензола и (3,4-дигидрокси-фенил)-морфолин-4-ил-метанона (пример 87б). Бесцветная смола.

MS: m/e=460,2 ([M+H]$^+$).

Пример 188

Получение[2,2-бис-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)-метанона



а) Получение 5-бром-2,2-бис-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксола

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108в из 2,2',4,4'-тетрахлор-дихлордифенилметана (пример 174а) и 4-бром-5-фтор-бензол-1,2-диола (пример 108а). Бесцветный порошок.

MS: m/e=507,9, 509,9 ([M]$^+$).

б) Получение 2,2-бис-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108г из 5-бром-2,2-бис-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксола. Белая пена.

MS: m/e=471,0, 473,0 ([M-H]$^-$).

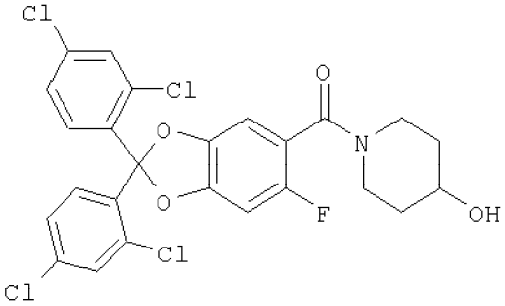
в) Получение [2,2-бис-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из 2,2-бис-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты и 3-пирролидинола. Светло-желтая пена.

MS: m/e=541,9, 543,9 ([M]$^+$).

Пример 189

Получение[2,2-бис-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-метанона

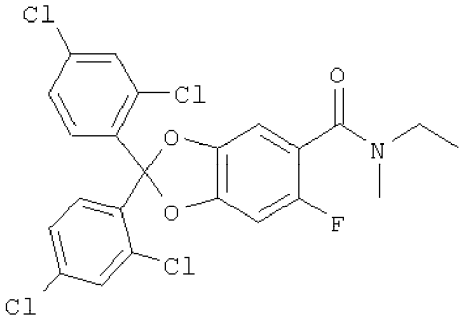


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из 2,2-бис-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты и 4-гидрокси-пиперидина. Светло-желтая пена.

MS: m/e=556,0, 558,0 ([M]$^+$).

Пример 190

Получение этил-метил-амида 2,2-бис-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты

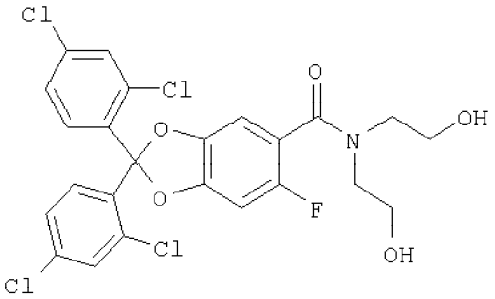


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из 2,2-бис-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты и N-этилметиламина. Белая пена.

MS: m/e=514,0, 516,0 ([M]$^+$).

Пример 191

Получение бис-(2-гидрокси-этил)-амида 2,2-бис-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты

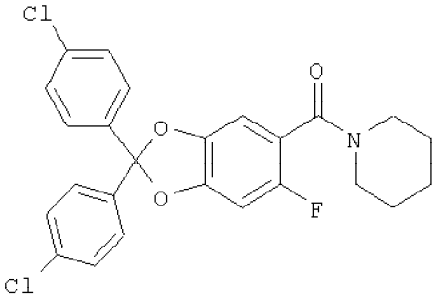


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из 2,2-бис-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты и диэтаноламина. Светло-желтая пена.

MS: m/e=560,0, 562,0 ([M]$^+$).

Пример 192

Получение [2,2-бис-(4-хлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанона



а) Получение 5-бром-2,2-бис-(4-хлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксола

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108в из дихлорбис(4-хлорфенил)метана (пример 170а) и 4-бром-5-фтор-бензол-1,2-диола (пример 108а). Бесцветный порошок.

MS: m/e=437,9, 439,9, 441,9 ([M]$^+$).

б) Получение 2,2-бис-(4-хлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108г из 5-бром-2,2-бис-(4-хлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксола. Желтый порошок.

MS: m/e=403,1, 405,1 ([M-H]$^-$).

в) Получение [2,2-бис-(4-хлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанона

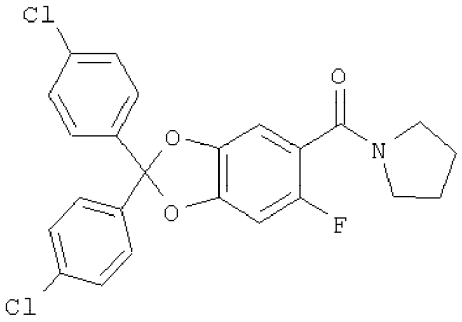
Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой

примера 108д из 2,2-бис-(4-хлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты и пиперидина. Белая пена.

MS: m/e=472,1, 474,1 ([M]$^+$).

Пример 193

Получение[2,2-бис-(4-хлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пирролидин-1-ил-метанона

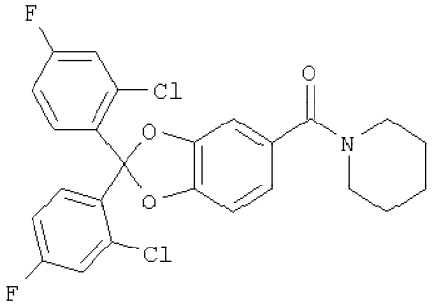


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из 2,2-бис-(4-хлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты и пирролидина. Белая пена.

MS: m/e=458,1, 460,1 ([M]$^+$).

Пример 194

Получение[2,2-бис-(2-хлор-4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанона



а) Получение 2,2'-дихлор-4,4'дифтордифенилдихлорметана

Бис(2-хлор-4-фторфенил)-метанон (1,6 г, 5,57 ммоль) и пентахлорид фосфора (1,4 г, 6,72 ммоль) нагревали 5 ч при 165°С в запаянной пробирке. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном и выливали в лед. Фракции разделяли, органическую фракцию высушивали над сульфатом магния и упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого масла (1,46 г), содержащего приблизительно смесь 4:1 желаемого продукта к исходному кетону (ЯМР), который использовали без дополнительной очистки.

ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) ч.м.: 8,39 (dd, 2H, J=4,5, 6,6 Hz, product), 7,55 (dd, 0,5H, бензофенон), 7,17 (dd, 0,5H, J=4,5, 6,3 Hz, бензофенон), 7,10 (m, 4,5H, продукт и бензофенон), 3,14 (m, 4H), 1,70-1,40 (m, 6H).

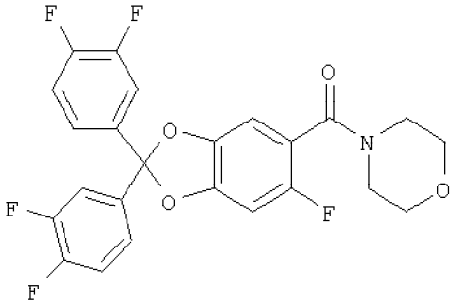
б) Получение[2,2-бис-(2-хлор-4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108в из 2,2'-дихлор-4,4'дифтордифенилдихлорметана и (3,4-дигидрокси-фенил)-пиперидин-4-ил-метанона. Светло-коричневая смола.

MS: m/e=490,1 ([M+H]$^+$).

Пример 195

Получение[2,2-бис-(3,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона

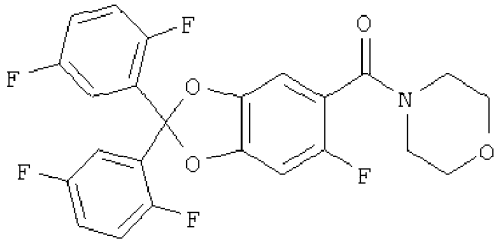


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108в из 1,1'-(дихлорметилен)бис[3,4-дифтор-бензола] и (2-фтор-4,5-дигидрокси-фенил)-морфолин-4-ил-метанона (пример 99б). Бесцветная пена.

MS: m/e=478,3 ($[M+H]^+$).

Пример 196

Получение[2,2-бис-(2,5-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона



а) Получение бис-(2,5-дифторфенил)дихлорметана

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 207а из 2,5-дифторбензола. Вязкое светло-коричневое масло.

MS: m/e=308,1 ($[M]^+$).

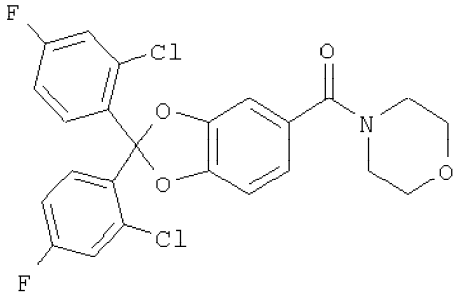
б) Получение[2,2-бис-(2,5-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108в из (2-фтор-4,5-дигидрокси-фенил)-морфолин-1-ил-метанона (пример 99б) и бис-(2,5-дифторфенил)дихлорметана (пример 196а). Светло-коричневый аморфный порошок.

MS: m/e=477,1 ($[M]^+$).

Пример 197

Получение[2,2-бис-(2-хлор-4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона

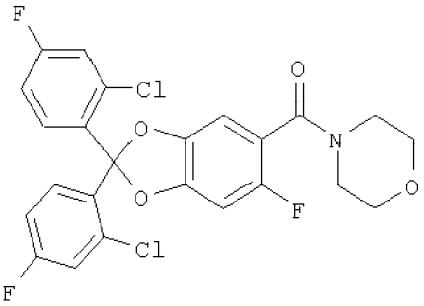


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108в из 2,2'-дихлор-4,4'-дифтордифенилдихлорметана (пример 194а) и (3,4-дигидрокси-фенил)-морфолин-4-ил-метанона (пример 87б). Светло-желтая смола.

MS: m/e=492,2 ($[M+H]^+$).

Пример 198

Получение[2,2-бис-(2-хлор-4-фтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона

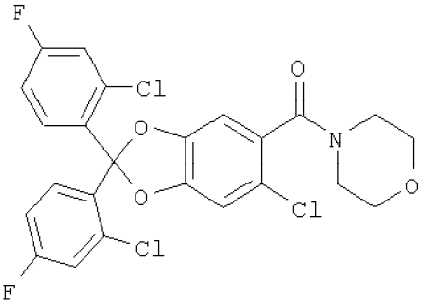


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108в из 2,2'-дихлор-4,4'дифтордифенилдихлорметана (пример 194а) и (2-фтор-4,5-дигидрокси-фенил)-морфолин-4-ил-метанона (пример 99б). Бесцветная пена.

MS: m/e=510,1 ($[M+H]^+$).

Пример 199

Получение[6-хлор-2,2-бис-(2-хлор-4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона

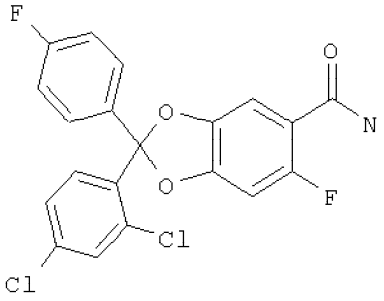


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108в из 2,2'-дихлор-4,4'дифтордифенилдихлорметана (пример 194а) и (2-хлор-4,5-дигидрокси-фенил)-морфолин-4-ил-метанона (пример 218б). Светло-коричневая пена.

MS: m/e=526,1 ($[M+H]^+$).

Пример 200

Получение амида 2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты

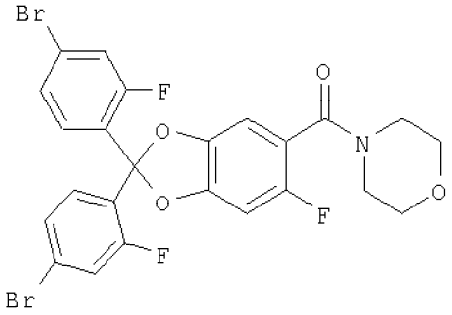


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и гидроксида аммония. Белая пена.

MS: m/e=422 ($[M]^+$).

Пример 201

Получение[2,2-бис-(4-бром-2-фтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона



а) Получение 4,4'-дибром-2,2'-дифтор-бензофенона

Тетракис(трифенилфосфин)палладий (0,15 г, 0,13 ммоль) растворяли в анизоле (15 мл). Добавляли 1-бром-3-фтор-4-йодбензол (2,0 г, 6,6 ммоль), 4-бром-2-фторбензолборную кислоту (1,45 г, 6,6 ммоль) и карбонат калия (2,7 г, 19,9 ммоль) вместе с 15 мл анизола. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 80°С под давлением монооксида углерода 10 бар. Реакционную смесь охлаждали, добавляли смесь толуол/вода (120 мл, 1:1), слои разделяли и водную фракцию экстрагировали дважды толуолом. Органические фракции сливали, промывали насыщенным раствором хлорида натрия и растворитель упаривали. Кристаллизация из гексана приводила к получению указанного в заголовке соединения в виде белых кристаллов (1,17 г, 47%).

MS: m/e=375,9, 377,9 ($[M+H]^+$).

б) Получение 4,4'-дибром-2,2'-дифтор-дихлордифенилметана

Смесь 4,4'-дибром-2,2'-дифтор-бензофенона (1,3 г, 3,5 ммоль), оксихлорида фосфора (26 мл) и пентахлорида фосфора (4,4 г, 21 ммоль) перемешивали при температуре кипения в течение 72 ч. Смесь охлаждали и выливали в смесь лед/вода (200 мл). Продукт экстрагировали дихлорметаном. Органические фракции сливали, высушивали над сульфатом натрия и растворитель удаляли в вакууме с получением продукта, который использовали без дополнительной очистки. Коричневое масло.

MS: m/e=429,8, 431,8 ($[M]^+$).

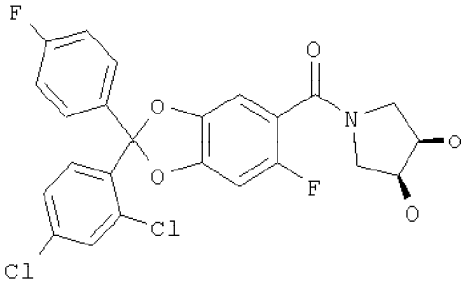
в) Получение [2,2-бис-(4-бром-2-фтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108в из 4,4'-дибром-2,2'-дифтор-дихлордифенилметана и 2-фтор-4,5-дигидрокси-фенил)-морфолин-4-ил-метанона (пример 166в). Бесцветное масло.

MS: m/e=598,0, 600,0,602,0 ($[M]^+$).

Пример 202

Получение [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(3,4-cis-дигидрокси-пирролидин-1-ил)-метанона



а) Получение [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(2,5-дигидро-пиррол-1-ил)-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 108г) и 3-пирролина. Желтое масло.

MS: m/e=474($[M]^+$).

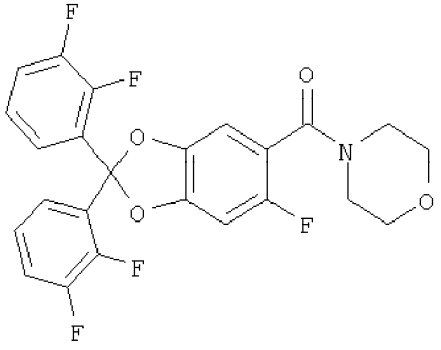
б) Получение [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(3,4-цис-дигидрокси-пирролидин-1-ил)-метанон

К раствору [2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(2,5-дигидро-пиррол-1-ил)-метанона (70 мг, 0,15 ммоль) в ацетоне (3,7 мл) и воде (1,5 мл), добавляли моногидрат 4-метилморфолин-4-оксида (23 мг, 0,16 ммоль), тетроксид осмия (0,02 мл, 0,0015 ммоль) и дигидрат осмата калия (VI) (2,4 мг, 0,0065 ммоль) и реакцию перемешивали 24 ч при 20°С. Добавляли пентагидрат тиосульфата натрия, реакционную смесь перемешивали 30 мин и выливали в измельченный лед. Водную фракцию экстрагировали дважды этилацетатом и органические фракции объединяли и промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и летучие примеси удаляли в вакууме. Очистка ускоренной хроматографией приводила к получению указанного в заголовке продукта в виде черного масла (56 мг, 74%).

MS: m/e=508,1 ($[M]^+$).

Пример 203

Получение [2,2-бис-(2,3-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона



а) Получение бис-(2,3-дифтор-фенил)-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 173а из 2,3-дифторбензолборной кислоты и 2,3-дифтор-бензоилхлорида. Бесцветный кристаллический порошок.

MS: m/e=254,1 ($[M]^+$).

б) Получение бис-(2,3-дифторфенил)дихлорметана

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 87г из бис-(2,3-дифтор-фенил)-метанона (пример 203а) и использовалось без дополнительной очистки. Коричневый порошок.

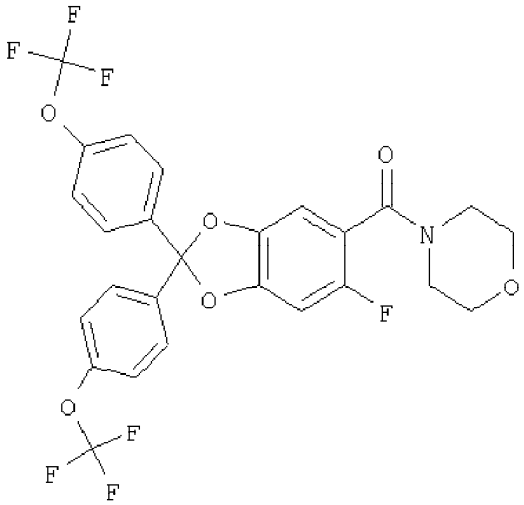
в) Получение [2,2-бис-(2,3-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108в из (2-фтор-4,5-дигидрокси-фенил)-морфолин-1-ил-метанона (пример 99б) и бис-(2,3-дифторфенил)дихлорметана (пример 203б). Бесцветный аморфный порошок.

MS: m/e=478,1 ($[M+H]^+$).

Пример 204

Получение [6-фтор-2,2-бис-(4-трифторметокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона



а) Получение бис-(4-трифторметокси-фенил)-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 173а из 4-трифторметокси-бензолборной кислоты и 4-трифторметокси-бензоилхлорида. Светло-коричневый порошок.

MS: m/e=350 ($[M]^+$).

б) Получение бис-(4-трифторметокси-фенил)дихлорметана

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 182а из бис-(4-трифторметокси-фенил)-метанона (пример 203а) в оксихлориде фосфора и использовалось без дополнительной очистки. Коричневый порошок.

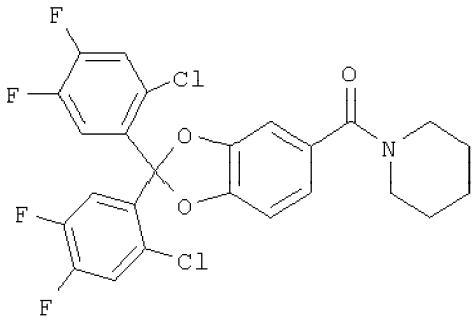
в) Получение [6-фтор-2,2-бис-(4-трифторметокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108в из (2-фтор-4,5-дигидрокси-фенил)-морфолин-1-ил-метанона (пример 99б) и бис-(4-трифторметил-фенил)дихлорметана (пример 204б). Бесцветный аморфный порошок.

MS: m/e=574,2 ($[M+H]^+$).

Пример 205

Получение[2,2-бис-(2-хлор-4,5-дифтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанона

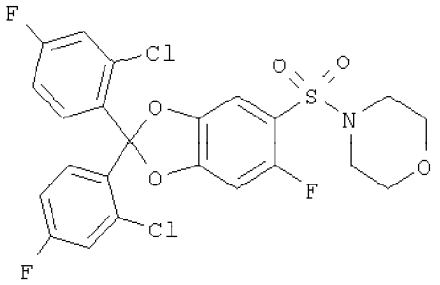


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108в из 1,1'-(дихлорметилен)бис[2-хлор-4,5-дифторбензола и (3,4-дигидрокси-фенил)-пиперидин-4-ил-метанона. Бесцветная пена.

MS: m/e=526,1 ($[M+H]^+$).

Пример 206

Получение4-[2,2-бис-(2-хлор-4-фтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-морфолина

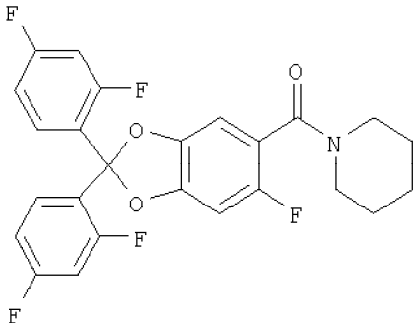


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108в из 2,2'-дихлор-4,4'-дифтордифенилдихлорметана (пример 194а) и 4-фтор-5-(морфолин-1-сульфонил)-бензол-1,2-диола (пример 234б). Светло-коричневый порошок.

MS: m/e=546,0 ($[M+H]^+$).

Пример 207

Получение[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанона



а) Получение 2,2',4,4'-тетрафтордифенилдихлорметана

К охлажденной (10°С) смеси 1,3-дифторбензола (50 г, 0,438 моль) и трихлорида алюминия (33,3 г, 250 ммоль, 0,57 эквив.) медленно добавляли тетрахлорид углерода (91 мл). Реакционную смесь нагревали при 30°С в течение 4 ч. Добавляли ледяную воду. Водную фракцию экстрагировали дихлорметаном. Органические фракции объединяли и высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали, и летучие примеси удаляли в вакууме, получая указанное в заголовке соединение 60,3 г (89%) в виде темно-коричневого масла.

MS: m/e=273,2 ($[M-Cl^*]^+$).

б) Получение 5-бром-2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксола

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108в из 4-бром-5-фтор-бензол-1,2-диола (пример 108а) и [2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанона (пример 207а). Светло-желтый порошок.

MS: m/e=444,0 ($[M+H]^+$).

в) Получение 2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108г из 5-бром-2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксола (пример 207б). Желтый порошок.

MS: m/e=407,0 ($[M-H]^-$).

г) Получение [2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанона

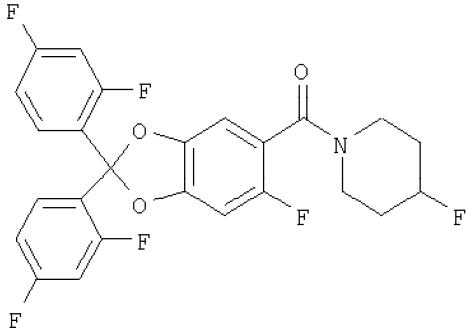
Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из 2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 207в) и пиперидина. Желтое масло.

MS: m/e=476,1 ($[M+H]^+$).

Пример 208

Получение[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-фтор-

пиперидин-1-ил)-метанона

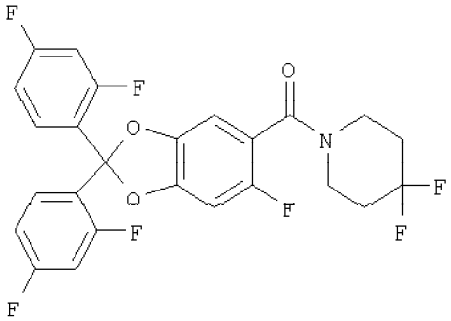


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из 2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 207в) и 4-фторпиперидина. Белый порошок.

MS: m/e=494,1 ($[M+H]^+$).

Пример 209

Получение[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4,4-дифтор-пиперидин-1-ил)-метанона

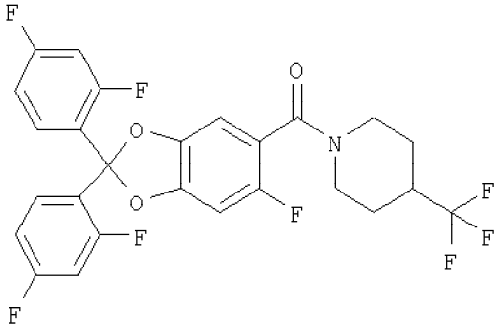


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из 2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 207в) и 4,4-дифторпиперидина. Белый порошок.

MS: m/e=512,2 ($[M+H]^+$).

Пример 210

Получение[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-трифторметил-пиперидин-1-ил)-метанона

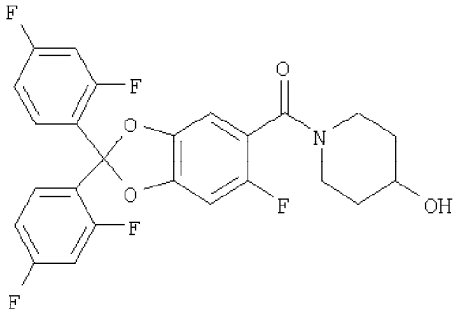


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из 2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 207в) и 4-(трифторметил)пиперидина. Желтое масло.

MS: m/e=544,2 ($[M+H]^+$).

Пример 211

Получение[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-метанона

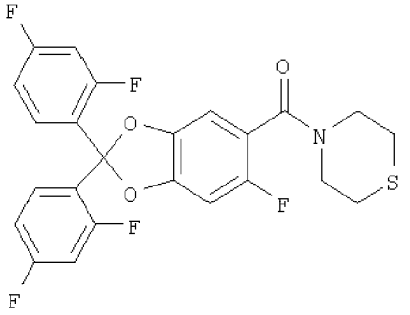


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из 2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 207в) и 4-гидроксипиперидина. Белый порошок.

MS: m/e=491,1 ($[M+H]^+$).

Пример 212

Получение[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-тиоморфолин-4-ил-метанона

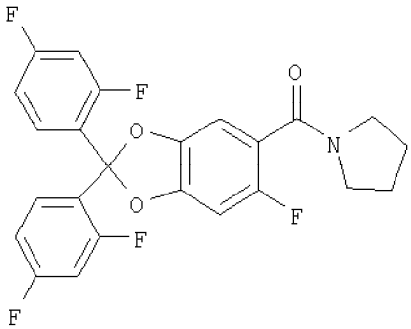


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из 2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 207в) и 4-гидроксипиперидина. Белый порошок.

MS: m/e=494,1 ($[M+H]^+$).

Пример 213

Получение[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пирролидин-1-ил-метанона

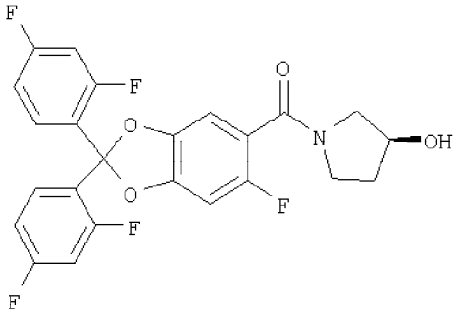


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из 2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 207в) и пирролидина. Белый порошок.

MS: m/e=462,1 ($[M+H]^+$).

Пример 214

Получение[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(3S-гидрокси-пирролидин-1-ил)-метанона

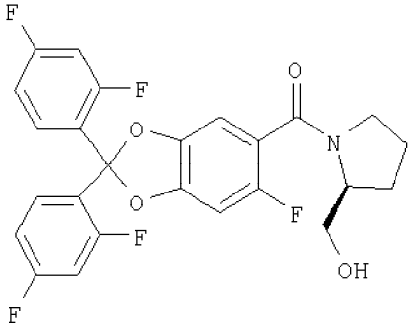


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из 2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 207в) и 3S-гидроксипирролидина. Белый порошок.

MS: m/e=478,1 ($[M+H]^+$).

Пример 215

Получение[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(2S-гидроксиметил-пирролидин-1-ил)-метанона

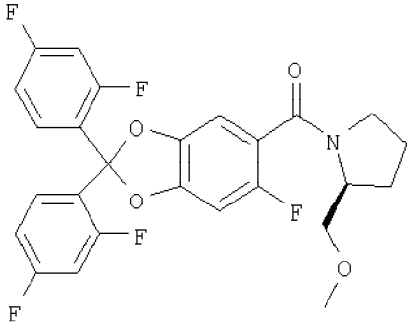


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из 2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 207в) и L-пролинола. Белый порошок.

MS: m/e=492,2 ($[M+H]^+$).

Пример 216

Получение[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(2S-метоксиметил-пирролидин-1-ил)-метанона

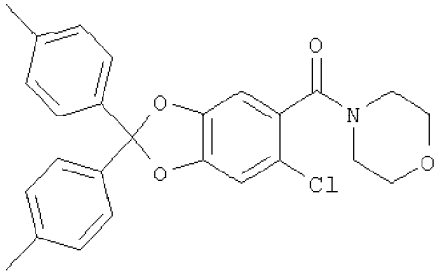


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из 2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 207в) и 2S-(метоксиметил)пирролидина. Светло-желтое масло.

MS: m/e=506,1 ($[M+H]^+$).

Пример 217

Получение(6-хлор-2,2-ди-п-толил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанон

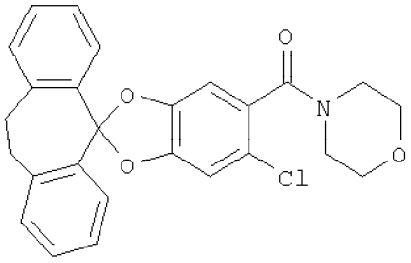


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 233 г из бис(4-метилфенил)-метантиона и (2-хлор-4,5-дигидрокси-фенил)-морфолин-4-ил-метанона (пример 218б). Светло-коричневая смола.

MS: m/e=450,2 ($[M+H]^+$).

Пример 218

Получение4-[{6-хлор-10',11'-дигидро-спиро[1,3-бензодиоксол-2,5'-[5H]дибензо[a,d]циклогептен]-5-ил}карбонил]-морфолина



а) Получение (6-хлор-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанона

К смеси 6-хлор-1,3-бензодиоксол-5-карбоновой кислоты (0,49 г, 2,44 ммоль) и гидроксибензотриазола (66 мг, 0,49 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли морфолин (0,53 мл, 6,1 ммоль) и гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (0,52 г, 2,7 ммоль). Оранжевый раствор перемешивали 72 ч при комнатной температуре, разбавляли этилацетатом и выливали в воду. Фракции разделяли, и водную фракцию экстрагировали этилацетатом. Органические фракции объединяли и промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (0,53 г, 80%), $t_{пл}$ 155°C.

MS: m/e=270,2 ($[M+H]^+$).

б) Получение 2-хлор-4,5-дигидрокси-фенил)-морфолин-4-ил-метанона

1 М раствор трихлорид бора в дихлорметане (11 мл) добавляли по каплям к охлажденному (ледяная баня) раствору (6-хлор-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанона (пример 218а) (1,98 г, 7,34 ммоль) в дихлорметане (20 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и разбавляли 1 М водным раствором дигидрофосфата калия (10 мл). После перемешивания в течение 1 ч слои разделяли, и водную фракцию экстрагировали этилацетатом. Органические фракции объединяли и промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над сульфатом магния и упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневой пены (1,82 г, 96%), которую использовали без дополнительной очистки.

MS: m/e=494,1 ($[M+H]^+$).

в) Получение4-[{6-хлор-10',11'-дигидро-спиро[1,3-бензодиоксол-2,5'-[5H]дибензо[a,d]циклогептен]-5-ил}карбонил]-морфолина

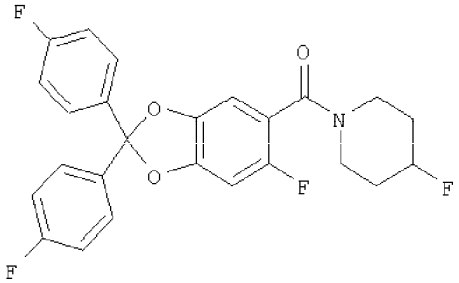
Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 233 г из 2,3,6,7-дибензоциклогептан-1-тиона и (2-хлор-4,5-дигидрокси-фенил)-морфолин-4-ил-метанона (пример 218б). Светло-коричневый порошок.

MS: m/e=448,1 ($[M+H]^+$).

Пример 219

Получение[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-фтор-пиперидин-

1-ил)-метанона



а) Получение 6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108г из 5-бром-6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксола (пример 164а). Светло-желтая пена.

MS: m/e=371,2 ($[M-H]^+$).

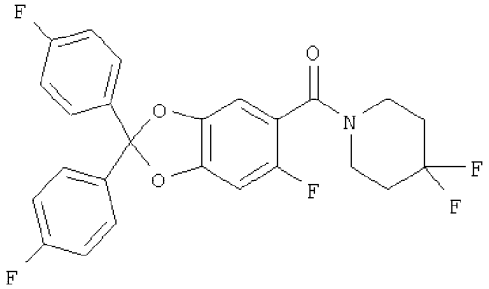
б) Получение [6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-фтор-пиперидин-1-ил)-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из 6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 219а) и гидрохлорида 4-фторпиперидина. Желтое масло.

MS: m/e=458,2 ($[M+H]^+$).

Пример 220

Получение(4,4-дифтор-пиперидин-1-ил)-[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3] диоксол-5-ил]-метанона

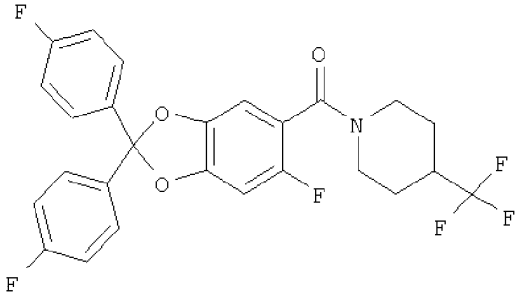


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из 6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 219а) и 4,4'-дифторпиперидина. Желтое масло.

MS: m/e=476,1 ($[M+H]^+$).

Пример 221

Получение[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-трифторметил-пиперидин-1-ил)-метанона



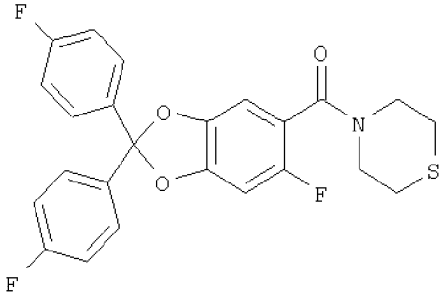
Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из 6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 219а) и гидрохлорида 4-(трифторметил)пиперидина. Желтое масло.

MS: m/e=508,2 ($[M+H]^+$).

Пример 222

Получение[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-тиоморфолин-4-ил-

метанона

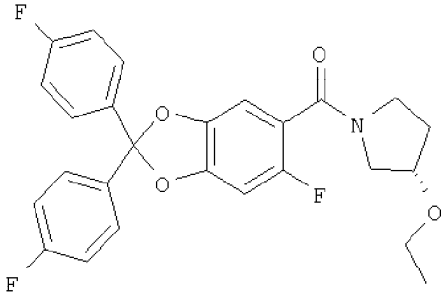


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из 6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 219а) и тиоморфолина. Бесцветная пена.

MS: m/e=458,2 ($[M+H]^+$).

Пример 223

Получение(3S-этокси-пирролидин-1-ил)-[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3] диоксол-5-ил]-метанона

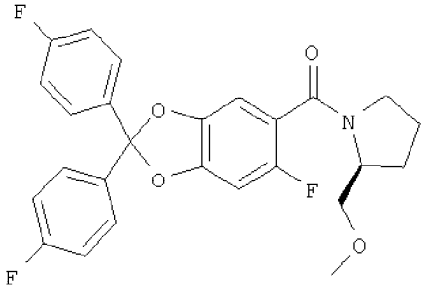


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из 6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 219а) и 3S-этоксипирролидина. Желтое масло.

MS: m/e=470,2 ($[M+H]^+$).

Пример 224

Получение[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-[(S)-(2-метоксиметил-пирролидин-1-ил)]-метанона

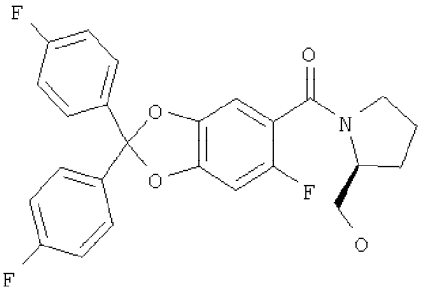


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из 6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 219а) и 2S-метоксиметилпирролидина. Желтое масло.

MS: m/e=470,2 ($[M+H]^+$).

Пример 225

Получение[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-[(S)-2-гидроксиметил-пирролидин-1-ил]-метанона

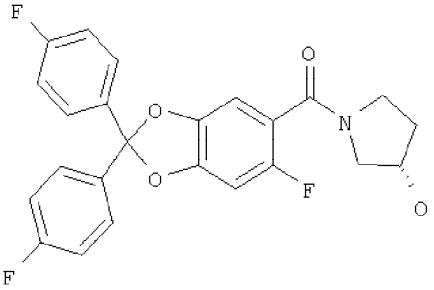


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из 6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 219а) и L-пролинола. Желтое масло.

MS: m/e=456,1 ($[M+H]^+$).

Пример 226

Получение[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-[(S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил]-метанона

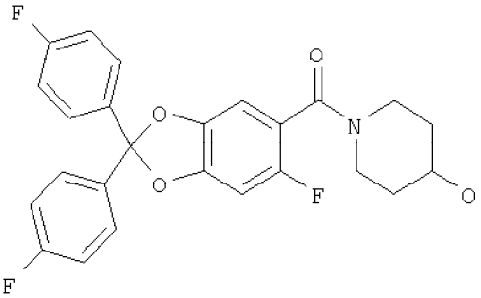


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из 6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 219а) и 3S-гидроксипирролидина. Желтая пена.

MS: m/e=442,1 ($[M+H]^+$).

Пример 227

Получение[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-метанона

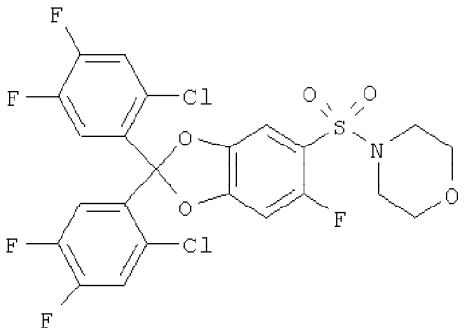


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из 6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 219а) 4-гидроксипиперидина. Желтое масло.

MS: m/e=456,1 ($[M+H]^+$).

Пример 228

Получение4-[2,2-бис-(2-хлор-4,5-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-морфолина

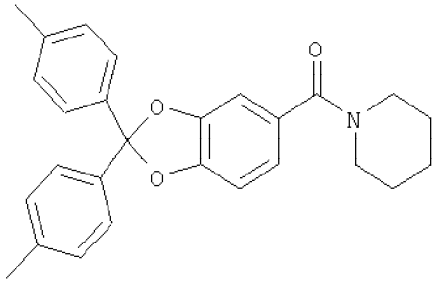


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108в из 1,1'-(дихлорметилен)бис[2-хлор-4,5-дифторбензола и 4-фтор-5-(морфолин-1-сульфонил)-бензол-1,2-диола (пример 234б). Бесцветная пена.

MS: m/e=582,0 ($[M+H]^+$).

Пример 229

Получение (2,2-ди-п-толил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пиперидин-1-ил-метанона

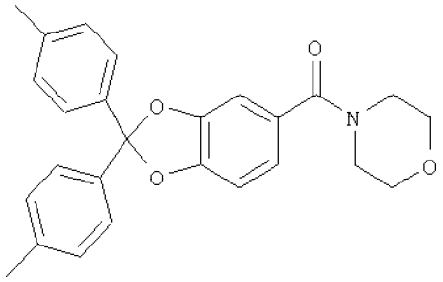


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 233г из бис(4-метилфенил)-метантиона и (3,4-дигидрокси-фенил)-пиперидин-4-ил-метанона. Бесцветная пена.

MS: m/e=414,2 ($[M+H]^+$).

Пример 230

Получение(2,2-ди-п-толил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанона

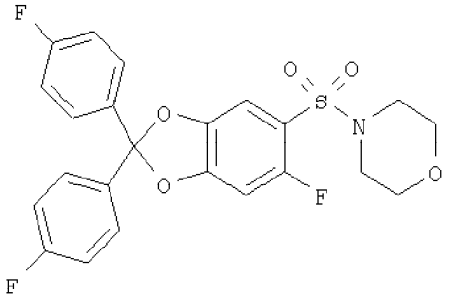


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 233 г из бис(4-метилфенил)-метантиона и (3,4-дигидрокси-фенил)-морфолин-4-ил-метанона (пример 87б). Бесцветная пена.

MS: m/e=416,2 ($[M+H]^+$).

Пример 231

Получение4-[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-морфолина

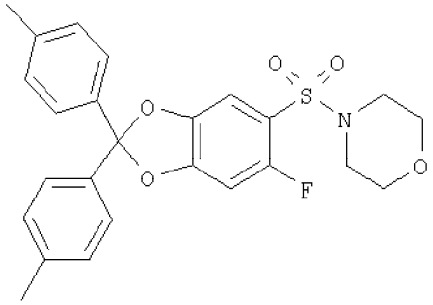


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 245 г из 2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонилхлорида (пример 261б) и морфолина. Желтая смола.

MS: m/e=478,1 ($[M+H]^+$).

Пример 232

Получение4-(6-фтор-2,2-ди-п-толил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-морфолина

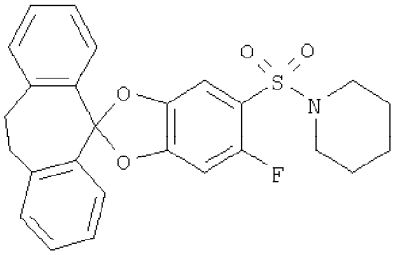


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 233г из бис(4-метилфенил)-метантиона и 4-фтор-5-(морфолин-1-сульфонил)-бензол-1,2-диола (пример 234б). Светло-коричневая смола.

MS: m/e 470,1 ($[M+H]^+$).

Пример 233

Получение1-{6-фтор-10',11'-дигидроспиро[1,3-бензодиоксол-2,5'-[5H]дибензо[a,d]циклогептен]-5-ил}сульфонил]-пиперидина



а) Получение 2-фтор-4,5-диметокси-бензолсульфонилхлорида

К суспензии комплекса триоксида серы с N,N-диметилформамидом (4,108 г, 27 ммоль) в 1,2-дихлорэтане по каплям добавляли 4-фторвератрол (3,49 г, 22 ммоль). Смесь медленно нагревали при 85°C в масляной бане. Через 2,5 ч твердые вещества растворялись с получением золотисто-желтого раствора. Следовое количество исходного соединения все еще сохранялось, и нагревание продолжали в течение 4,5 ч. Масляную баню удаляли, и по каплям добавляли тионилхлорид (1,95 мл, 27 ммоль). Смесь нагревали 4 ч при 85°C и охлаждали до комнатной температуры. Раствор выливали в воду и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл), объединяли органические фракции и промывали водой, высушивали над сульфатом магния и упаривали. Оставшиеся следовые количества N,N-диметилформамида удаляли азеотропно с толуолом с получением продукта в виде бесцветного порошка, который использовали без дополнительной очистки.

MS: m/e=254,0 ($[M]^+$).

б) Получение 1-(2-фтор-4,5-диметокси-бензолсульфонил)-пиперидина

Пиперидин (4,15 мл, 42,02 ммоль) медленно добавляли к охлажденному (ледяная баня) раствору 2-фтор-4,5-диметокси-бензолсульфонилхлорида (5 г, 19,63 ммоль) в дихлорметане (110 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, разбавляли дихлорметаном и выливали в воду. Водную фракцию экстрагировали дихлорметаном, органические фракции объединяли и промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над сульфатом магния и упаривали. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) ч.м.: 7,23 (d, 1H, J=6 Гц), 6,71 (d, 1H, J=11 Гц), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,14 (m, 4H), 1,70-1,40 (m, 6H).

в) Получение 4-фтор-5-(пиперидин-1-сульфонил)-бензол-1,2-диола

1 М раствор трибромида бора в дихлорметане (58 мл) по каплям добавляли к охлажденному раствору 1-(2-фтор-4,5-диметокси-бензолсульфонил)-пиперидина (5,89 г, 19,42 ммоль) в дихлорметане (100 мл), поддерживая температуру между 10 и 20°С. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и выливали в 1 М водный дигидрофосфат калия и лед. После перемешивания в течение 1 ч слои разделяли и водную фракцию экстрагировали этилацетатом. Органические фракции объединяли и промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над сульфатом магния и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент 10:1 дихлорметан/метанол) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневой смолы (4,17 г, 78%).

MS: m/e=274,1 ($[M-H]^+$).

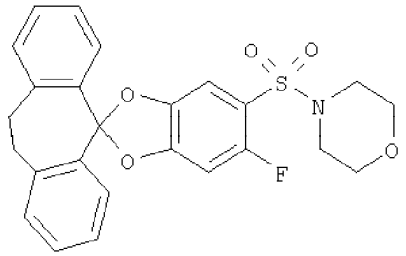
г) Получение 1-{6-фтор-10',11'-дигидроспиро[1,3-бензодиоксол-2,5'-[5H]дибензо[a,d] циклогептен]-5-ил}сульфонил]-пиперидина

Смесь 2,3,6,7-дибензоциклогептан-1-тиона (0,281 г, 1,25 ммоль), 4-фтор-5-(пиперидин-1-сульфонил)-бензол-1,2-диола (0,230 г, 0,84 ммоль), хлорида меди(I) (0,207 г, 2,09 ммоль) и триэтиламина (0,46 мл, 3,34 ммоль) нагревали в ацетонитриле (5 мл) 4 ч при кипячении с обратным холодильником. Смесь охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали через тонкий слой силикагеля, промывая смесью 1:1 этилацетат/гептан. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент 15:1 гептан/этилацетат) с получением продукта в виде светло-желтой пены (0,215 г, 55%).

MS: m/e=465,2 ($[M]^+$).

Пример 234

Получение4-{6-фтор-10',11'-дигидроспиро[1,3-бензодиоксол-2,5'-[5H]дибензо[a,d] циклогептен]-5-ил}сульфонил]-морфолина



а) Получение 1-(2-фтор-4,5-диметокси-бензолсульфонил)-пиперидина

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 233в из 2-фтор-4,5-диметокси-бензолсульфонилхлорида (пример 233а) и морфолина. Бесцветный порошок, $t_{пл}$ 107-108°С.

MS: m/e=305,1 ($[M]^+$).

б) Получение 4-фтор-5-(морфолин-1-сульфонил)-бензол-1,2-диола

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 233в из 1-(2-фтор-4,5-диметокси-бензолсульфонил)-пиперидина (пример 234а). Светло-коричневый порошок.

MS: m/e=276,0 ($[M-H]^+$).

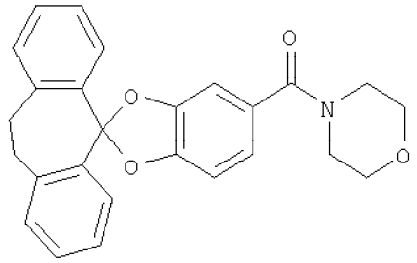
в) Получение 4-{6-фтор-10',11'-дигидроспиро[1,3-бензодиоксол-2,5'-[5H]дибензо[a,d] циклогептен-5-ил}сульфонил]-морфолина

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 233 г из 2,3,6,7-дибензоциклогептан-1-тиона и 4-фтор-5-(морфолин-1-сульфонил)-бензол-1,2-диола (пример 234б). Светло-желтый порошок.

MS: m/e=467,2 ($[M]^+$).

Пример 235

Получение4-[{10',11'-дигидро-спиро[1,3-бензодиоксол-2,5'-[5H]дибензо[a,d] циклогептен]-5-ил}карбонил]-морфолина

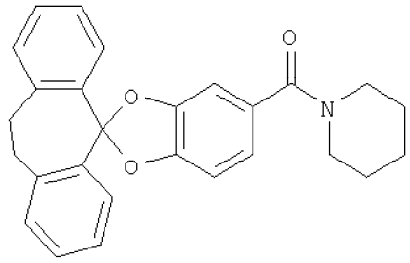


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 233 г из 2,3,6,7-дибензоциклогептан-1-тиона и (3,4-дигидрокси-фенил)-морфолин-4-ил-метанона (пример 87б). Светло-желтая смола.

MS: m/e=414,2 ([M+H]$^+$).

Пример 236

Получение1-[{10',11'-дигидро-спиро[1,3-бензодиоксол-2,5'-[5H]дибензо[a,d] циклогептен]-5-ил}карбонил]-пиперидина

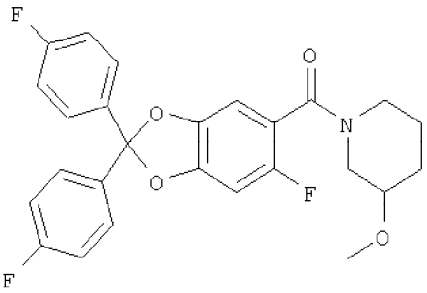


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 233г из 2,3,6,7-дибензоциклогептан-1-тиона и (3,4-дигидрокси-фенил)-пиперидин-4-ил-метанона. Светло-желтая смола.

MS: m/e=412,2 ([M+H]$^+$).

Пример 237

Получение[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(3-метокси-пиперидин-1-ил)-метанона

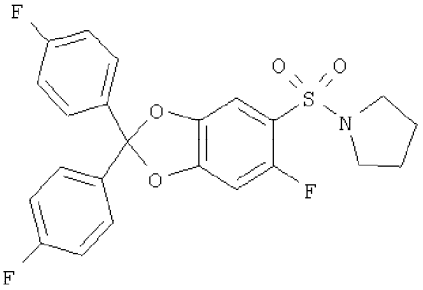


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из 6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (пример 219а) и 3-метоксипиперидина. Бесцветное масло.

MS: m/e=470,1 ([M+H]$^+$).

Пример 240

Получение1-[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пирролидина

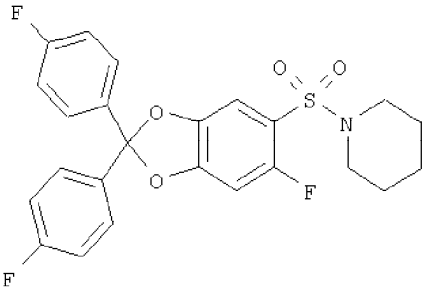


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 245 г из 2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонилхлорида (пример 261б) и пирролидина. Бесцветный порошок.

MS: m/e=462,1 ([M+H$^+$)].

Пример 241

Получение1-[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидина

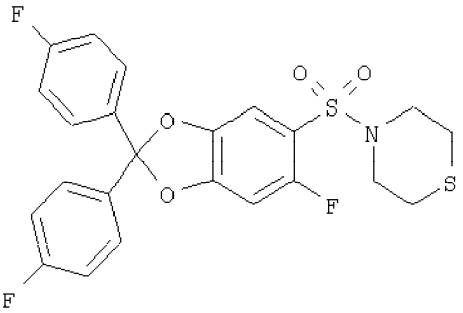


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 245г из 2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонилхлорида (пример 261б) и пиперидина. Желтый порошок.

MS: m/e=476,1 ([M+H$^+$)].

Пример 242

Получение4-[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-тиоморфолина

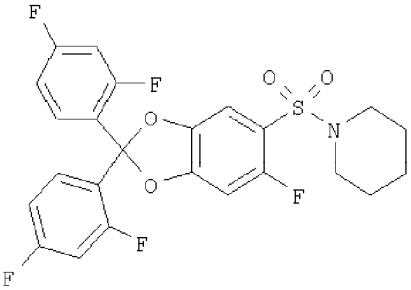


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 245г из 2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонилхлорида (пример 261б) и тиоморфолина. Бесцветный порошок.

MS: m/e=494,1 ([M+H$^+$]).

Пример 243

Получение1-[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидина

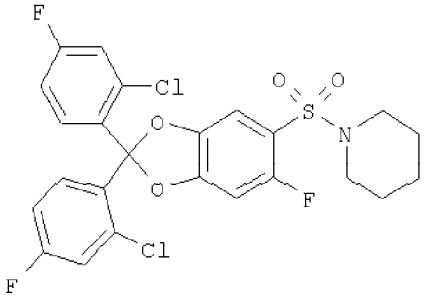


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108в из 2,2',4,4'-тетрафтордифенилдихлорметана (пример 162а) и 4-фтор-5-(пиперидин-1-сульфонил)-бензол-1,2-диола (пример 233в). Светло-желтая смола.

MS: m/e=512,3 ([M+H]$^+$).

Пример 244

Получение1-[2,2-бис-(2-хлор-4-фтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидина

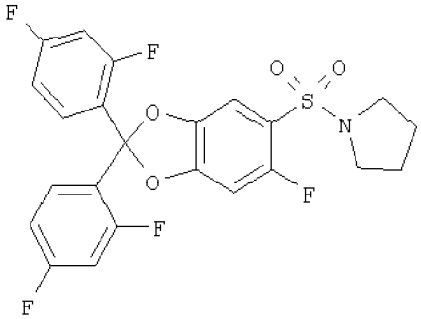


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108в из 2,2'-дихлор-4,4'дифтордифенилдихлорметана (пример 194а) и 4-фтор-5-(пиперидин-1-сульфонил)-бензол-1,2-диола (пример 233в). Бесцветная смола.

MS: m/e=544,1 ([M+H]$^+$).

Пример 245

Получение 1-[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пирролидина



а) Получение 5-бром-2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксола

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108в из 2,2',4,4'-тетрафтордифенилдихлорметана (пример 207а) и 4-бром-5-фтор-бензол-1,2-диола (пример 108а). Светло-желтое масло.

MS: m/e=444,0 ([M+H]$^+$).

б) Получение 2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфиновой кислоты

К охлажденному (-78°С) раствору 5-бром-2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3] диоксола (7,3 г, 16 ммоль) в диэтиловом эфире (48 мл) добавляли раствор н-бутиллития в гексане (1,6 М, 10,3 мл, 16 ммоль, 1,0 эквив.). Через 1 ч при -78°С через раствор пропускали диоксид серы в течение 45 мин. Реакционную смесь насыщали азотом, и реакционную смесь нагревали до 0°С. Реакцию нейтрализовали соляной кислотой (0,5 н.), разбавляли дихлорметаном, и органическую фракцию промывали водой, высушивали над сульфатом натрия, и летучие примеси удаляли в вакууме. Очистка ускоренной хроматографией приводила к получению указанного в заголовке соединения (4,2 г, 60%) в виде белого порошка.

MS: m/e=427,0 ([M-H]$^-$).

в) Получение 2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонилхлорида

К раствору 2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфиновой кислоты (3,2 г, 7 ммоль) в хлороформе (25 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (1,0 г, 7 ммоль, 1,0 эквив.) при 20°С. Через 40 мин реакционную смесь отфильтровывали, и фильтрат упаривали. Остаток суспендировали в дихлорметане, высушивали над сульфатом натрия, и растворитель удаляли в вакууме, получая указанный в заголовке продукт в виде светло-желтой смолы.

MS: m/e=462,0 ([M+H]$^+$).

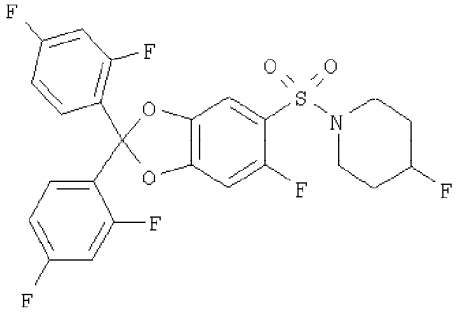
г) Получение 1-[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пирролидина

К раствору 2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонилхлорида (250 мг, 0,54 ммоль) в диэтиловом эфире (3 мл) добавляли пирролидин (0,11 мл, 1,35 ммоль, 2,5 эквив.). Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали водным раствором соляной кислоты (1 н.), насыщенным раствором хлорида натрия и водой. Органическую фракцию высушивали над сульфатом натрия и летучие примеси удаляли в вакууме. Очистка ускоренной хроматографией приводила к получению указанного в заголовке соединения (198 мг, 74%) в виде белой пены.

MS: m/e=498,2 ($[M+H]^+$).

Пример 246

Получение 1-[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-4-фтор-пиперидина

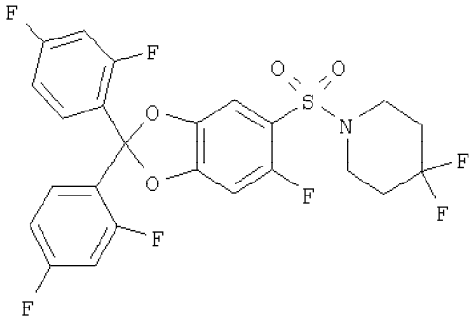


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 245г из 2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонилхлорида (пример 245в) и 4-фторпиперидина. Белая пена.

MS: m/e=530,1 ($[M+H]^+$).

Пример 247

Получение 1-[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-4,4-дифтор-пиперидина

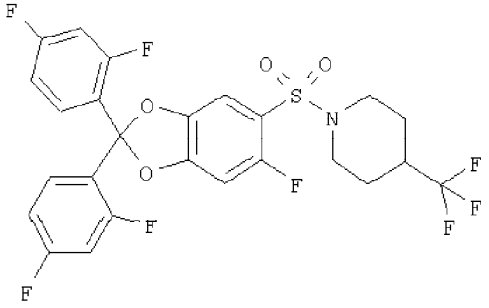


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 245г из 2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонилхлорида (пример 245в) и 4,4-дифторпиперидина. Белая пена.

MS: m/e=548,1 ($[M+H]^+$).

Пример 248

Получение 1-[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-4-трифторметил-пиперидина



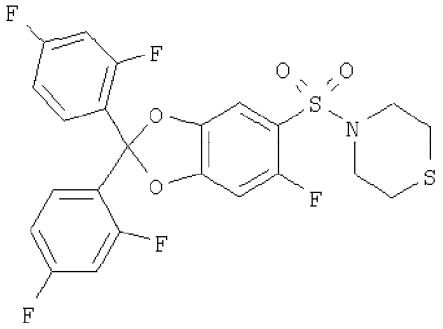
Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 245г из 2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-

сульфонилхлорида (пример 245в) и гидрохлорида 4-трифторметилпиперидина. Белая пена.

MS: m/e=580,2 ([M+H]$^+$).

Пример 249

Получение4-[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-тиоморфолина

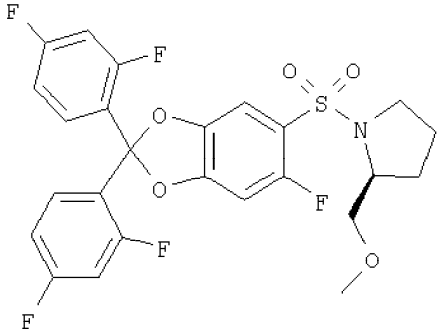


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 245г из 2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонилхлорида (пример 245в) и тиоморфолина. Белая пена.

MS: m/e=530,0 ([M+H]$^+$).

Пример 250

Получение1-[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-2S-метоксиметил-пирролидина

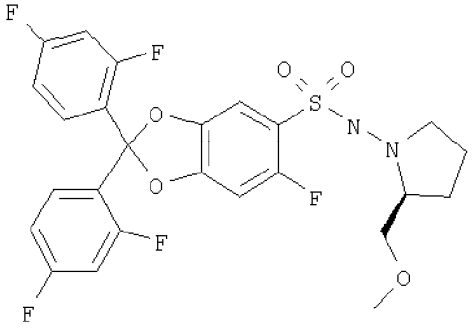


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 245г из 2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонилхлорида (пример 245в) и (2S)-метоксиметилпирролидина. Белая пена.

MS: m/e=542,2 ([M+H]$^+$).

Пример 251

Получение (2S-метоксиметил-пирролидин-1-ил)-амида 2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфоновой кислоты

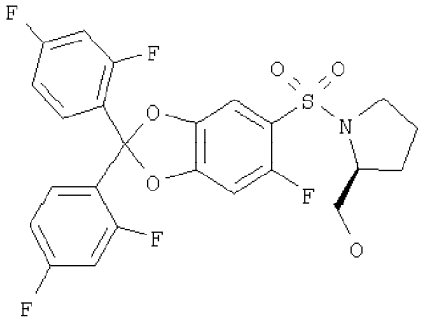


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 245г из 2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонилхлорида (пример 245в) и 1-амино-(2S)-метоксиметилпирролидина. Желтое вязкое масло.

MS: m/e=556,1 ([M-H]$^-$).

Пример 252

Получение{1-[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пирролидин-2S-ил}-метанола

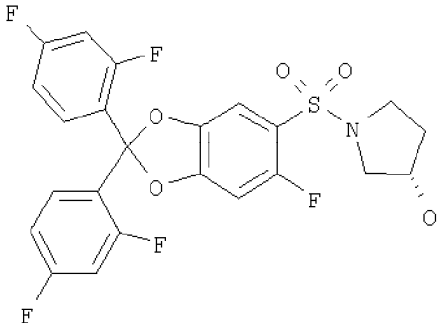


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 245г из 2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонилхлорида (пример 245в) и L-пролинола. Белая пена.

MS: m/e=528,2 ([M-H]$^-$).

Пример 253

Получение1-[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пирролидин-3S-ола

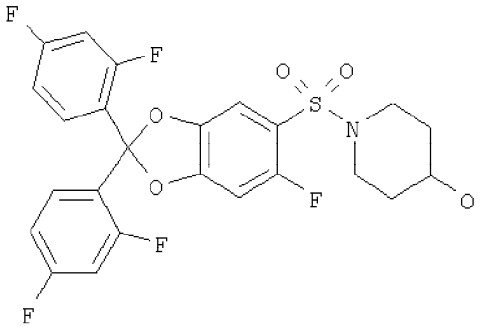


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 245г из 2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонилхлорида (пример 245в) и 3S-гидроксипирролидина. Белая пена.

MS: m/e=514,2 ([M-H]$^-$).

Пример 254

Получение1-[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин-4-ола

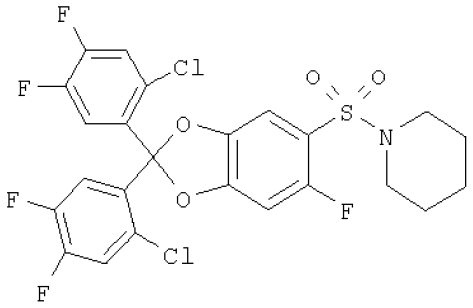


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 245г из 2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонилхлорида (пример 245в) и 4-гидроксипиперидина. Белая пена.

MS: m/e=528,2 ([M-H)$^-$].

Пример 255

Получение1-[2,2-бис-(2-хлор-4,5-дифтор-фенил)6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидина

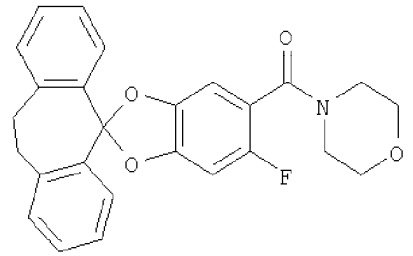


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108в из 1,1'-(дихлорметилен)бис[2-хлор-4,5-дифторбензола и 4-фтор-5-(пиперидин-1-сульфонил)-бензол-1,2-диола (пример 233в). Бесцветная пена.

MS: m/e=580,1 ($[M+H]^+$).

Пример 256

Получение4-[{6-фтор-10',11'-дигидро-спиро[1,3-бензодиоксол-2,5'-[5H]дибензо[a,d]циклогептен]-5-ил}-карбонил]-морфолина

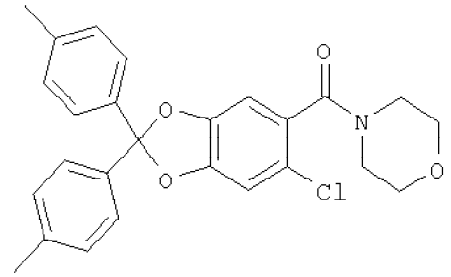


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 233г из 2,3,6,7-дибензоциклогептан-1-тиона и (2-фтор-4,5-дигидрокси-фенил)-морфолин-4-ил-метанона (пример 99б). Светло-коричневый порошок.

MS: m/e=432,3 ($[M+H]^+$).

Пример 257

Получение(6-фтор-2,2-ди-п-толил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанона

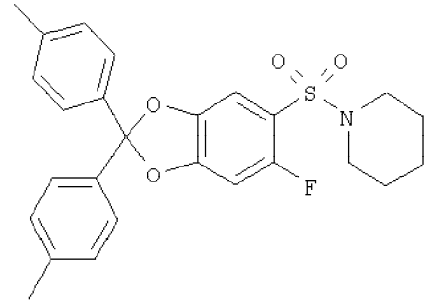


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 233д из бис(4-метилфенил)-метантиона и (2-фтор-4,5-дигидрокси-фенил)-морфолин-4-ил-метанона (пример 99б). Светло-коричневая смола.

MS: m/e=434,3 ($[M+H]^+$).

Пример 258

Получение1-(6-фтор-2,2-ди-п-толил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-пиперидина



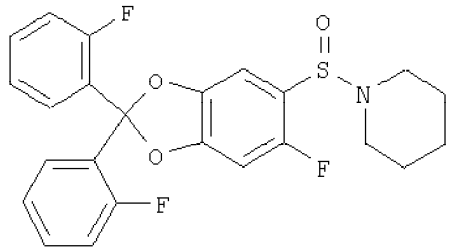
Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой

примера 233г из бис(4-метилфенил)-метантиона и 4-фтор-5-(пиперидин-1-сульфонил)-бензол-1,2-диола (пример 233в). Светло-желтая смола.

MS: m/e=470,2 ([M+H]$^+$).

Пример 259

Получение[6-фтор-2,2-бис-(2-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанона



а) Получение 5-бром-6-фтор-2,2-бис-(2-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксола

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108в из 4-бром-5-фтор-бензол-1,2-диола (пример 108а) и бис-(2-фтор-фенил)метанона (пример 173а). Бесцветный порошок.

MS: m/e=407,9 ([M]$^+$).

б) Получение 6-фтор-2,2-бис-(2-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108г из 5-бром-6-фтор-2,2-бис-(2-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксола и диоксида углерода. Светло-коричневый порошок.

MS: m/e=371,2 ([M-H]$^+$).

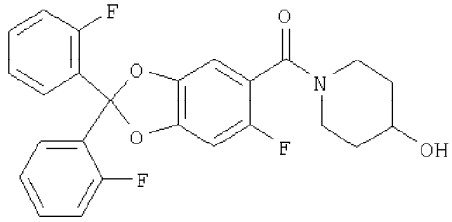
в) Получение [6-фтор-2,2-бис-(2-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанона

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из 6-фтор-2,2-бис-(2-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты и пиперидина, с гексафторфосфатом (бензотриазол-1-ил-окси-трис-диметиламино)-фосфония (BOP) в качестве конденсирующего реагента (вместо карбонилдиимидазола) в ацетонитриле в качестве растворителя при комнатной температуре (время реакции 20 ч). Бесцветный порошок.

MS: m/e=440,3 ([M+H]$^+$).

Пример 260

Получение[6-фтор-2,2-бис-(2-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-метанона

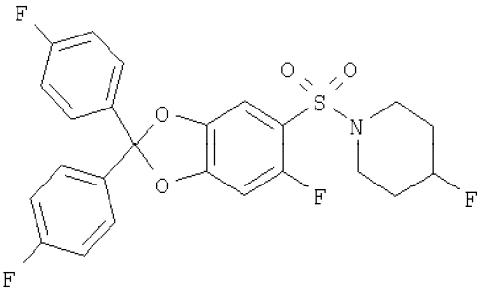


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из 6-фтор-2,2-бис-(2-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты и 4-гидрокси-пиперидина, с гексафторфосфатом (бензотриазол-1-ил-окси-трис-диметиламино)-фосфония (BOP) в качестве конденсирующего реагента (вместо карбонилдиимидазола) в ацетонитриле в качестве растворителя при комнатной температуре (время реакции 20 ч). Бесцветный порошок.

MS: m/e=456,2 ([M+H]$^+$).

Пример 261

Получение4-фтор-1-[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидина



а) Получение 6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфиновой кислоты

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 245б из 5-бром-6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксола (пример 164а). Бесцветная пена.

MS: m/e=391,1 ($[M-H]^-$).

б) Получение 6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонилхлорида

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 245в из 6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфиновой кислоты (пример 261а). Желтое масло.

MS: m/e=426,0 ($[M+H]^+$).

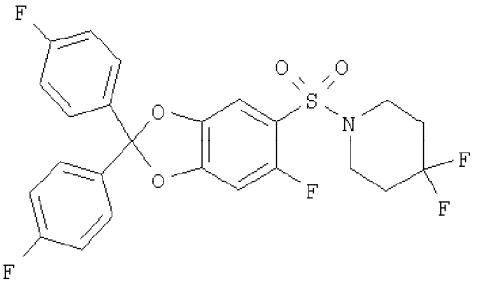
в) Получение 4-фтор-1-[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидина

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 245г из 2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонилхлорида (пример 261б) и 4-фторпиперидина. Белая пена.

MS: m/e=494,4 ($[M+H]^+$).

Пример 262

Получение 4,4-дифтор-1-[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидина

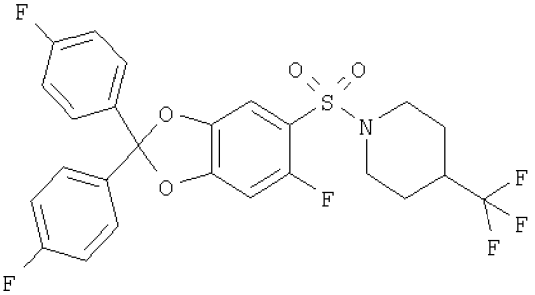


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 245г из 2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонилхлорида (пример 261б) и 4,4-дифторпиперидина. Белая пена.

MS: m/e=512,4 ($[M+H]^+$).

Пример 263

Получение 1-[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-4-трифторметил-пиперидина



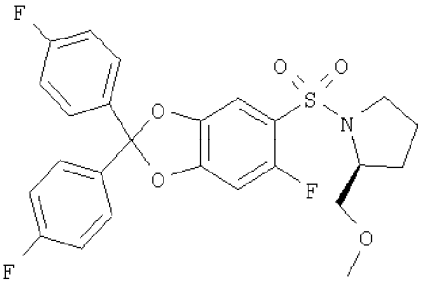
Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 245г из 2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-

сульфонилхлорида (пример 261б) и 4-(трифторметил)-пиперидингидрохлорида. Белая пена.

MS: m/e=544,4 ([M+H]$^+$).

Пример 264

Получение1-[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-2S-метоксиметил-пирролидина

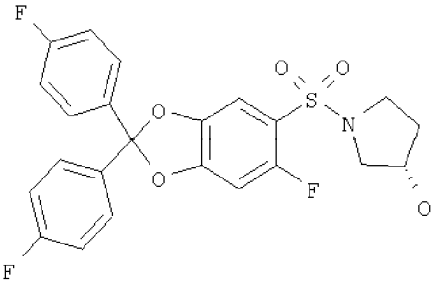


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 245г из 2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонилхлорида (пример 261б) и 2S-метоксиметилпирролидина. Белая пена.

MS: m/e=506,3 ([M+H]$^+$).

Пример 265

Получение1-[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пирролидин-3S-ола

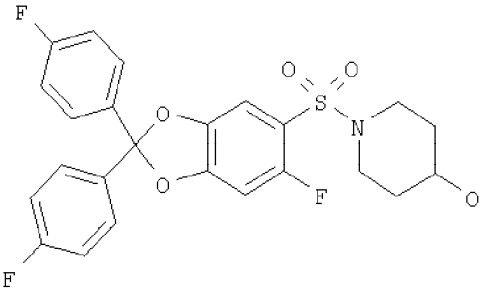


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 245г из 2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонилхлорида (пример 261б) и 3S-гидроксипирролидина. Белая пена.

MS: m/e=478,2 ([M+H]$^+$).

Пример 266

Получение1-[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин-4-ола

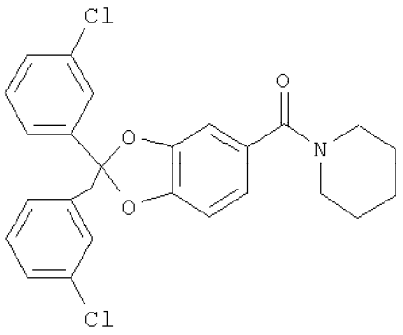


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 245г из 2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонилхлорида (пример 261б) и 4-гидроксипирролидина. Белый порошок.

MS: m/e=491,1 ([M+H]$^+$).

Пример 267

Получение[2,2-бис-(3-хлор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанона



а) Получение бис-(3-хлор-фенил)-метанола

Это соединение получали из 3-хлор-йодбензола в соответствии с примером 269а; светло-желтое масло, MS: m/e=252 ($[M]^+$).

б) Получение бис-(3-хлор-фенил)-метанона

Это соединение получали из бис-(3-хлор-фенил)-метанола в соответствии с примером 269б; белый порошок, $t_{пл}$: 117°C, MS: m/e=250 ($[M]^+$).

в) Получение бис-(3-хлор-фенил)-дихлорметана

Это соединение получали из бис-(3-хлор-фенил)-метанона и PCl_5 в соответствии с примером 269в; MS: m/e=306 ($[M]^+$).

г) Получение этилового эфира 2,2-бис-(3-хлор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты

Это соединение получали из бис-(3-хлор-фенил)-дихлорметана и этил 3,4-дигидроксибензоата в соответствии с примером 269г; желтое вязкое масло, MS: m/e=415 ($[M+H]^+$).

д) Получение 2,2-бис-(3-хлор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты

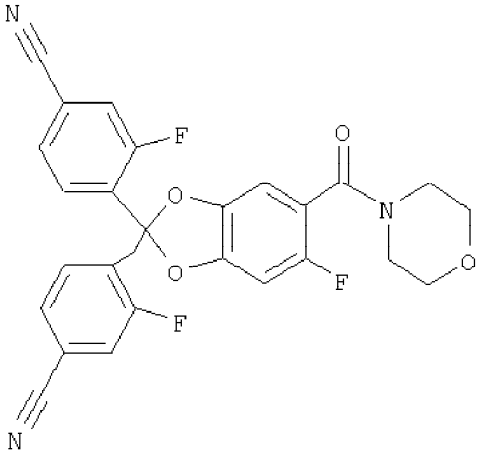
Это соединение получали из этилового эфира 2,2-бис-(3-хлор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты в соответствии с примером 269д; белый порошок, $t_{пл}$: 166°C, MS: m/e=386 ($[M-H]^-$).

е) Получение[2,2-бис-(3-хлор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанона

Это соединение получали из 2,2-бис-(3-хлор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты и пиперидина в соответствии с примером 269е; светло-желтый порошок, $t_{пл}$.: 54°C, MS: m/e=454 ($[M+H]^+$).

Пример 268

Получение[2,2-бис-(4-циано-2-фтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона



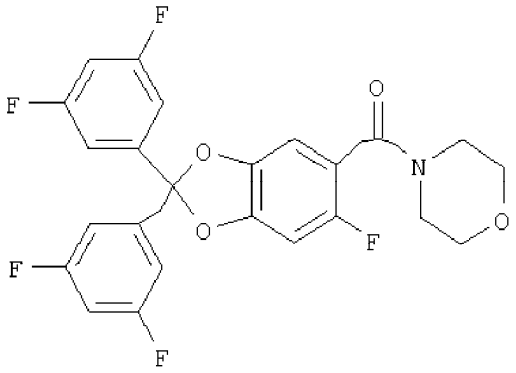
Смесь[2,2-бис-(4-бром-2-фтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона (0,3 г, 0,5 ммоль), цианида меди(I) (0,81 г), комплекса трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) с хлороформом (78 мг), цианида тетраэтиламмония (226 мг) и 1,1'-бис-(дифенилфосфино)-ферроцена (165 мг) кипятили в течение 3 дней в диоксане (8 мл). К охлажденной смеси добавляли этилацетат (60 мл) и бикарбонат натрия (60 мл), слои разделяли, и водную фракцию экстрагировали

этилацетатом. Органические фракции сливали, промывали насыщенным раствором хлорида натрия и высушивали сульфатом натрия. Летучие примеси удаляли, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат/гептан) с получением указанного в заголовке продукта в виде светло-желтой пены (0,17 г; 71%).

MS: m/e=491,1 ($[M]^+$).

Пример 269

Получение[2,2-бис-(3,5-дифтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанона



а) Получение бис-(3,5-дифтор-фенил)-метанола

Смесь 486 мг магния, 8 мл сухого эфира, небольшого количества 3,5-дифтор-бромбензола и йода нагревали для инициирования реакции Гриньяра. По каплям добавляли 2,38 мл 3,5-дифтор-бромбензол в 40 мл сухого эфира, и смесь кипятили с обратным холодильником в течение одного часа. Добавляли 0,81 мл этилформата, и смесь перемешивали в течение 21 часа при комнатной температуре. Реакцию гасили 7 мл 1 н. соляной кислоты, разбавляли этилацетатом и промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Упаривание растворителей и хроматография остатка приводила к получению 1,56 г светло-желтого порошка, $t_{пл}$: 62°C; MS: 315 ($[M+AcO]^-$).

б) Получение бис-(3,5-дифтор-фенил)-метанона

1,56 г бис-(3,5-дифтор-фенил)-метанола, 1,06 г MnO_2 и 36 мл 1,2-дихлорэтана кипятили с обратным холодильником в течение 4 часов. Смесь охлаждали, отфильтровывали и упаривали. Хроматография остатка приводила к получению 1,47 г белого порошка, $t_{пл}$: 79°C; MS: 254 ($[M]^+$).

в) Получение бис-(3,5-дифтор-фенил)-дихлорметана

508 мг бис-(3,5-дифтор-фенил)-метанона и 833 мг PCl_5 помещали в запаянную стеклянную пробирку и нагревали при 170°C в течение 7 часов. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали дважды водой и льдом. Упаривание растворителя приводило к получению 333 мг светло-желтого масла, которое не очищали дополнительно.

г) Получение этилового эфира 2,2-бис-(3,5-дифтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты

239 мг дихлор-бис(3,5-дифторфенил)метана и 141 мг этил-3,4-дигидроксибензоата нагревали при 180°C в течение 2 ч 15 мин. Коричневую смесь разбавляли дихлорметаном, промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$ и водой. Высушенный раствор упаривали, и остаток очищали на силикагеле с получением 284 мг смолоподобного масла. MS: 419 ($[M+H]^+$).

д) Получение 2,2-бис-(3,5-дифтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты

267 мг этилового эфира 2,2-бис-(3,5-дифтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты, 3,8 мл этилового спирта и 0,96 мл 1 н. NaOH перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Растворитель упаривали и остаток обрабатывали этилацетатом, разбавляли соляной кислотой и водой. Очистка на силикагеле приводила к получению 204 мг белых кристаллов, $t_{пл}$: 96°C; MS: 389 ($[M-H]^-$).

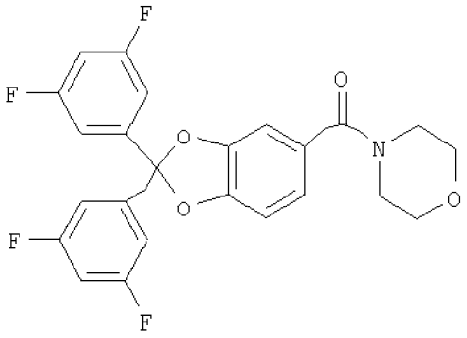
е) Получение[2,2-бис-(3,5-дифтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанона

96 мг 2,2-бис-(3,5-дифтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты, 93 мг HBTU, 1 мл ДМФА и 50 мг N-метилморфолина перемешивали при комнатной температуре.

Через 5 мин добавляли 21 мг пиперидина, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали дважды водой. Упаривание растворителей и очистка на силикагеле приводила к получению 111 мг белой пены, MS: 457 ($[M]^+$).

Пример 270

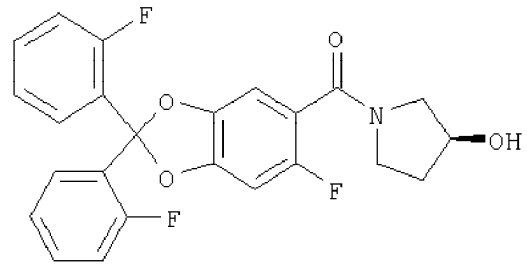
Получение[2,2-бис-(3,5-дифтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона



Это соединение получали из 2,2-бис-(3,5-дифтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты и морфолина в соответствии с примером 269е; белая пена, MS 459 ($[M]^+$).

Пример 271

Получение6-фтор-[2,2-бис-(2-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-[(S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)]-метанона

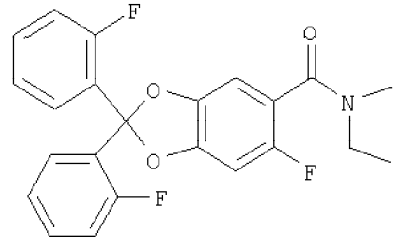


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из 6-фтор-2,2-бис-(2-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты и (S)-3-гидрокси-пирролидина, с гексафторфосфатом (бензотриазол-1-ил-окси-трис-диметиламино)-фосфония (BOP) в качестве конденсирующего реагента (вместо карбонилдиимидазола) в ацетонитриле в качестве растворителя при комнатной температуре).

MS: m/e=442,3 ($[M+H]^+$).

Пример 272

Получение этил-метил-амида 6-фтор-2,2-бис-(2-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты

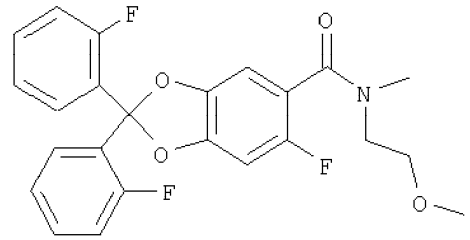


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из 6-фтор-2,2-бис-(2-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты и этил-метил-амина, с гексафторфосфатом (бензотриазол-1-ил-окси-трис-диметиламино)-фосфония (BOP) в качестве конденсирующего реагента (вместо карбонилдиимидазола) в ацетонитриле в качестве растворителя при комнатной температуре.

MS: m/e=414,3 ($[M+H]^+$).

Пример 273

Получение (2-метокси-этил)-метил-амида 6-фтор-2,2-бис-(2-фтор-фенил)-бензо[1,3] диоксол-5-карбоновой кислоты

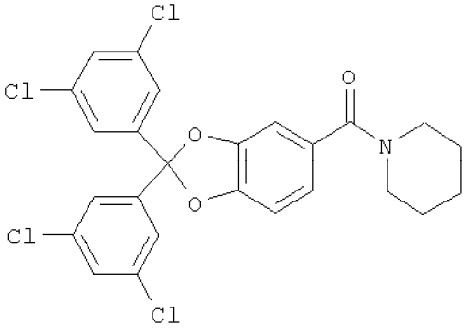


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с общей методикой примера 108д из 6-фтор-2,2-бис-(2-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты и (2-метокси-этил)-метил-амина с гексафторфосфатом (бензотриазол-1-ил-окси-трис-диметиламино)-фосфония (BOP) в качестве конденсирующего реагента (вместо карбонилдиимидазола) в ацетонитриле в качестве растворителя при комнатной температуре.

MS: m/e=444,3 ($[M+H]^+$).

Пример 274

Получение[2,2-бис-(3,5-дихлор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанона



а) Получение бис-(3,5-дихлор-фенил)-метанола

Это соединение получали из 3,5-дихлор-йодбензола в соответствии с примером 269а; бесцветный порошок, $t_{пл}$: 126°C; MS: m/e=322 ($[M]^+$).

б) Получение бис-(3,5-дихлор-фенил)-метанона

Это соединение получали из бис-(3,5-дихлор-фенил)-метанола в соответствии с примером 269б; бесцветный порошок, $t_{пл}$: 157°C; MS: m/e=320 ($[M]^+$).

в) Получение бис-(3,5-дихлорфенил)дихлорметана

Это соединение получали из бис-(3,5-дихлор-фенил)-метанона и PCl_5 в соответствии с примером 269в; светло-красный порошок.

г) Получение этилового эфира 2,2-бис-(3,5-дихлор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты

Это соединение получали из бис-(3,5-дихлорфенил)дихлорметана и этил-3,4-дигидроксибензоата в соответствии с примером 269г; светло-красный порошок, $t_{пл}$: 89°C; MS: m/e=484 ($[M]^+$).

д) Получение 2,2-бис-(3,5-дихлор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты

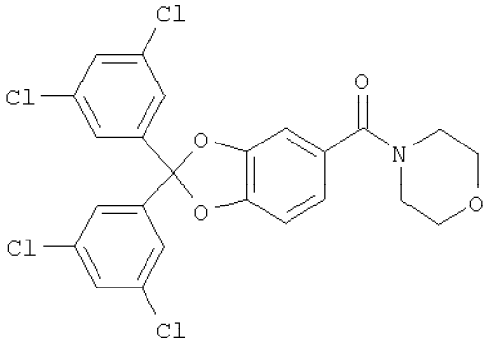
Это соединение получали из этилового эфира 2,2-бис-(3,5-дихлор-фенил)-бензо[1,3] диоксол-5-карбоновой кислоты в соответствии с примером 269д; белая пена, MS: m/e=455 ($[M-H]^-$).

е) Получение [2,2-бис-(3,5-дихлор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанона

Это соединение получали из 2,2-бис-(3,5-дихлор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты и пиперидина в соответствии с примером 269е; воскоподобный порошок, MS: m/e=($[M+H]^+$).

Пример 275

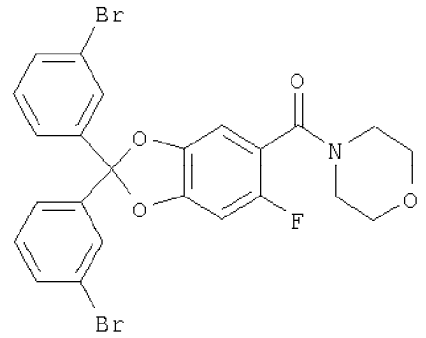
Получение[2,2-бис-(3,5-дихлор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона



Это соединение получали из 2,2-бис-(3,5-дихлор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты и морфолина в соответствии с примером 269e; воскоподобный порошок, MS: m/e=526 ([M+H]$^+$).

Пример 276

Получение[2,2-бис-(3-бром-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона



а) Получение бис-(3-бромфенил)-дихлорметана

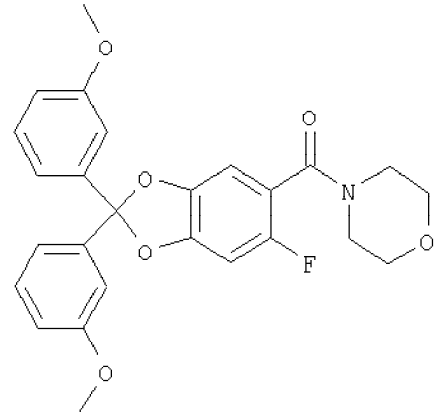
340 мг бис-(3-бром-фенил)-метанона, 0,08 мл ДМФА и 5 мл тионилхлорида кипятили с обратным холодильником в течение 24 часов. Растворители упаривали в вакууме с получением бесцветного воскоподобного порошка, MS: m/e=394 ([M]$^+$).

б) Получение[2,2-бис-(3-бром-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона

79 мг бис-(3-бромфенил)-дихлорметана и 48 мг (2-фтор-4,5-дигидрокси-фенил)-морфолин-4-ил-метанона нагревали при 180°C в течение одного часа. Хроматография темного остатка приводила к получению 30 мг бесцветного воскоподобного порошка, MS: m/e=564 ([M+H]$^+$).

Пример 277

Получение[6-фтор-2,2-бис-(3-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона



а) Получение дихлор-бис-(3-метоксифенил)-метана

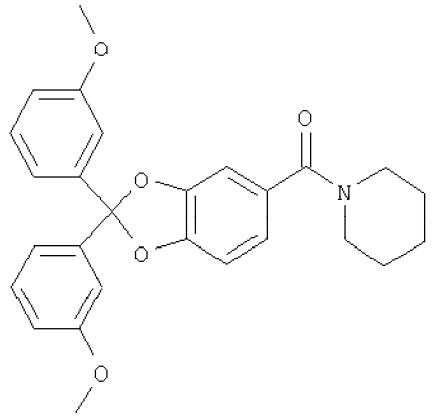
Это соединение получали в соответствии с примером 276а; коричневая жидкость.

б) Получение [6-фтор-2,2-бис-(3-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона

Это соединение получали в соответствии с примером 276б; светло-коричневый воскоподобный порошок, MS: m/e=466 ($[M+H]^+$).

Пример 278

Получение[2,2-бис-(3-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанона



а) Получение этилового эфира 2,2-бис-(3-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты

Это соединение получали из дихлор-бис-(3-метоксифенил)-метана и этил-3,4-дигидроксибензоата в соответствии с примером 269г; сырой продукт использовали на следующей стадии.

б) Получение 2,2-бис-(3-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты

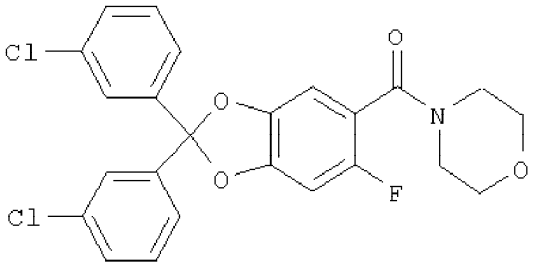
Это соединение получали из этилового эфира 2,2-бис-(3-метокси-фенил)-бензо[1,3] диоксол-5-карбоновой кислоты в соответствии с примером 269д; воскоподобный порошок, MS: m/e=377 ($[M-H]^-$).

в) Получение [2,2-бис-(3-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанона

Это соединение получали из 2,2-бис-(3-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты и пиперидина в соответствии с примером 269е; воскоподобный порошок, MS: m/e= 446 ($[M+H]^+$].

Пример 279

Получение[2,2-бис-(3-хлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанона



Это соединение получали из бис-(3-хлор-фенил)-дихлорметана и (2-фтор-4,5-дигидрокси-фенил)-морфолин-4-ил-метанона в соответствии с примером 276б; вязкое коричневое масло, MS: m/e=474 ($[M+H]^+$).

Примеры галеновых композиций

Пример А

Таблетки, покрытые пленкой, содержащие следующие ингредиенты, могут быть получены обычным способом:

Ингредиенты	На таблетку
Ядро:	

Соединение формулы (I)	10,0 мг	200,0 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	23,5 мг	43,5 мг
Безводная лактоза	60,0 мг	70,0 мг
Повидон К30	12,5 мг	15,0 мг
Натрийгликолированный крахмал	12,5 мг	17,0 мг
Стеарат магния	1,5 мг	4,5 мг
(Вес ядра)	120,0 мг	350,0 мг
Пленочное покрытие:		
Гидроксипропилметилцеллюлоза	3,5 мг	7,0 мг
Полиэтиленгликоль 6000	0,8 мг	1,6 мг
Тальк	1,3 мг	2,6 мг
Оксид железа (желтый)	0,8 мг	1,6 мг
Диоксид титана	0,8 мг	1,6 мг

Активный ингредиент просеивали и смешивали с микрокристаллической целлюлозой, и смесь гранулировали с раствором поливинилпирролидона в воде. Гранулят смешивали с натрийгликолированным крахмалом и стеаратом магния и спрессовывали с получением ядер 120 или 350 мг соответственно. Ядра покрывали водным раствором/суспензией указанного выше пленочного покрытия.

Пример Б

Капсулы, содержащие следующие ингредиенты, могут быть получены обычным способом:

Ингредиенты	На капсулу
Соединение формулы (I)	25,0 мг
Лактоза	150,0 мг
Кукурузный крахмал	20,0 мг
Тальк	5,0 мг

Компоненты просеивали и смешивали, и смесью наполняли капсулы размера 2.

Пример В

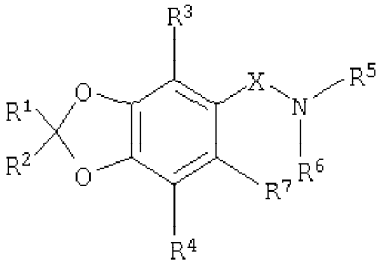
Инъекционные растворы могут иметь следующий состав:

Соединение формулы (I)	3,0 мг
Полиэтиленгликоль 400	150,0 мг
Уксусная кислота	до pH 5,0
Вода для инъекционных растворов	до 1,0 мл

Активный ингредиент растворяли в смеси полиэтиленгликоля 400 и воды для инъекций (частью). pH доводили до 5,0 с помощью уксусной кислоты. Объем доводили до 1,0 мл добавлением оставшегося количества воды. Раствор отфильтровывали, заливали в ампулы подходящего размера и стерилизовали.

Формула изобретения

1. Бензодиоксолы формулы (I)



(I)

где R^1 и R^2 независимо представляют собой незамещенный фенил или фенил, который является моно-, ди- или тризамещенным, независимо, гидрокси, низшим алкилом, низшим алкокси, перфтор-низшим алкилом, перфтор-низшим алкокси, циано, нитро или галогеном; или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют остаток 10',11'-дигидро-2,5'-[5H]дибензо[a,d]циклогептена;

R^3 и R^4 независимо представляют собой водород, галоген или гидрокси;

R^5 представляет собой водород, низший алкил, низший алкилсульфонил, циклоалкил

низший алкил или гидрокси-низший алкил;

R^6 представляет собой Y-R^8, низший алкил, низший алкокси, гидрокси-низший алкил, низший алкокси-низший алкил, низший алкиламинокарбонил-низший алкил, гетероциклил, выбранный из морфолино, тетрагидрофуранила, пирролидинила, пиперидинила и азепанила, циклоалкил, фенил или фенилнизший алкил, где фенильная группа может быть необязательно замещена низшим алкокси, или

R^6 представляет собой водород, когда X представляет собой -C(O)- или -SO_2-;

или

R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперазинил, морфолино, пиперидинил, пиперидин-4-он, пирролидинил, тиоморфолино, азепанил, 1,2,3,4-тетрагидро-изохинолинил, 1,2,3,6-тетрагидро-пиридинил, [1,4]-диазепанил, 1,4-диокса-8-аза-спиро[4.5]дец-8-ил, 2,3,5,6-тетрагидро-[1,2']бипиразинил-4-ил и 3-гидрокси-8-аза-бицикло[3,2,1.]окт-8-ил, необязательно моно-, ди- или тризамещенные, независимо, низшим алкилом, низшим алкоксикарбонилом, гидроксинизшим алкилом, низшим алкокси-низшим алкилом, динизшим алкилкарбамоилом, карбамоилом, низшим алкилкарбониламино, оксо, диоксо, алканоилом, гидрокси, низшим алкокси, галогеном, перфтор-низшим алкилом, гетероарилом, выбранным из группы, включающей пиридинил, пиразинил и пиримидинил, или фенилом или фенилнизшим алкилом, где фенильная группа может быть необязательно моно-, ди- или тризамещенной, независимо, низшим алкилом, низшим алкокси, галогеном или перфтор-низшим алкилом.

R^7 представляет собой водород, галоген, низший алкил или циано;

R^8 представляет собой фенил, циклоалкил, выбранный из морфолино, тетрагидрофуранила, пирролидинила, пиперидинила и азепанила; или гетероарил, выбранный из группы, включающей пиридинил, пиразинил и пиримидинил;

X представляет собой одинарную связь, -CH_2-, -C(O)- или -SO_2-;

Y представляет собой -CH_2-, -C(O)-, -NH- или -SO_2-;

и их фармацевтически приемлемые соли, за исключением

метиламида 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

метиламида 4-метил-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

этиламида 7-гидрокси-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты и

н-пропиламида 7-гидрокси-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты.

2. Бензодиоксолы по п.1, где R^1 и R^2 независимо представляют собой фенил, необязательно моно-, ди- или тризамещенный, независимо, гидрокси, низшим алкилом, низшим алкокси, перфтор-низшим алкилом, алканоилом, циано или галогеном;

R^3 и R^4 независимо представляют собой водород, галоген или гидрокси,

R^5 представляет собой водород или низший алкил;

R^6 представляет собой фенил или фенилнизший алкил, где фенильная группа может быть необязательно моно-, ди- или тризамещенной, независимо, низшим алкилом, низшим алкокси, галогеном, перфтор-низшим алкилом, гидрокси, алканоилом или циано;

R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперазинил, морфолино, пиперидинил, пиперидин-4-он, пирролидинил, тиоморфолино, азепанил, 1,2,3,4-тетрагидро-изохинолинил, 1,2,3,6-тетрагидро-пиридинил, [1,4]-диазепанил, 1,4-диокса-8-аза-спиро[4.5]дец-8-ил, 2,3,5,6-тетрагидро-[1,2']бипиразинил-4-ил и 3-гидрокси-8-аза-бицикло[3,2,1.]окт-8-ил, необязательно моно-, ди- или тризамещенные, независимо, низшим алкилом, низшим алкоксикарбонилом, гидроксинизшим алкилом, низшим алкокси-низшим алкилом, динизшим алкилкарбамоилом, карбамоилом, низшим алкилкарбониламино, оксо, диоксо, алканоилом, гидрокси, низшим алкокси, галогеном, перфтор-низшим алкилом, гетероарилом, выбранным из группы, включающей пиридинил, пиразинил и пиримидинил, или фенилом или фенилнизшим алкилом, где фенильная группа может быть необязательно моно-, ди- или тризамещенной, независимо, низшим алкилом, низшим алкокси, галогеном или перфтор-низшим алкилом;

R^7 представляет собой водород;

X представляет собой -CH_2-, -C(O)- или -SO_2-;

и их фармацевтически приемлемые соли.

3. Бензодиоксолы по п.1 или 2, где R^1 и R^2 независимо представляют собой незамещенный фенил или фенил, который является моно-, ди- или тризамещенным, независимо, низшим алкилом, низшим алкокси, перфтор-низшим алкилом, перфтор-низшим алкокси, циано, нитро или галогеном.

4. Бензодиоксолы по п.1, где R^1 и R^2 независимо представляют собой фенил, который является моно- или дизамещенным, независимо, галогеном или низшим алкокси.

5. Бензодиоксолы по п.1, где R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют остаток 10',11'-дигидро-2,5'-[5H]дибензо[a,d]циклогептена.

6. Бензодиоксолы по п.1, где R^3 и R^4 независимо представляют собой водород.

7. Бензодиоксолы по п.1, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, морфолино, тиоморфолино или пирролидинил, необязательно моно- или дизамещенные, независимо, гидрокси или галогеном.

8. Бензодиоксолы по п.1, где R^5 представляет собой водород, низший алкил, низший алкилсульфонил, циклоалкилнизший алкил или гидрокси-низший алкил.

9. Бензодиоксолы по п.1, где R^6 представляет собой Y-R^8, низший алкил, низший алкокси, гидрокси-низший алкил, низший алкокси-низший алкил, низший алкилкарбамоил-низший алкил, гетероциклил, циклоалкил, фенил или фенил низший алкил, где фенильная группа может быть необязательно моно-, ди- или тризамещенной, независимо, низшим алкилом, низшим алкокси, галогеном, перфтор-низшим алкилом, гидрокси, алканоилом или пиано.

10. Бензодиоксолы по п.1, где R^7 представляет собой водород.

11. Бензодиоксолы по п.1, где R^7 представляет собой циано, галоген или низший алкил.

12. Бензодиоксолы по п.1, где R^8 представляет собой морфолино, пиперидинил или азепанил.

13. Бензодиоксолы по п.1, где X представляет собой -C(O)- или -SO_2-.

14. Бензодиоксолы по п.1, где Y представляет собой -CH_2- или -NH-.

15. Бензодиоксолы по п.1, выбранные из следующей группы:

1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-пиперидин,

1-(4-хлор-фенил)-4-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-пиперазин,

1-(2,3-диметил-фенил)-4-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-пиперазин,

1-(2,4-дихлор-фенил)-4-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-пиперазин,

1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-(4-фтор-фенил)-пиперазин,

1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-(3-хлор-фенил)-пиперазин,

4-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-морфолин,

1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-фенил-пиперазин,

1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-пирролидин,

1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-(3-метокси-фенил)-пиперазин,

1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-(4-метокси-фенил)-пиперазин,

1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-(2-метокси-фенил)-пиперазин,

1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-(2-хлор-фенил)-пиперазин,

1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-(2-фтор-фенил)-пиперазин,

фенэтил-амид 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфоновой кислоты,

1-бензо[1,3]диоксол-5-ил-4-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-пиперазин,

4-бензил-1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-пиперидин,

2-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин,

бензил-метил-амид 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфоновой кислоты,

бензиламид 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфоновой кислоты,

1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-метил-[1,4]диазепан,

1-(3-хлор-5-трифторметил-пиридин-2-ил)-4-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-[1,4]диазепан,

фениламид 2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфоновой кислоты,

[2-(4-метокси-фенил)-этил]-амид2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфоновой

кислоты,
1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-метил-пиперазин,
1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-(4-фтор-фенил)-1,2,3,6-тетрагидро-пиридин,
4-(4-хлор-фенил)-1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-1,2,3,6-тетрагидро-пиридин,
1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидро-пиридин,
рацемический1-[2-(2-хлор-фенил)-2-(4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
рацемический1-[2-(2-хлор-фенил)-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
рацемический1-[2-(2-хлор-фенил)-2-п-толил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
рацемический1-[2-(4-хлор-фенил)-2-(4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
рацемический1-[2-(4-хлор-фенил)-2-п-толил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
1-[2,2-бис-(4-хлор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
рацемический1-[2-(4-фтор-фенил)-2-фенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
рацемический1-[2-(4-метокси-фенил)-2-фенил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
рацемический1-[2-(4-хлор-фенил)-2-п-толил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-4-(4-фтор-фенил)-1,2,3,6-тетрагидро-пиридин,
рацемический1-[2-(4-хлор-фенил)-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
рацемический1-[2-(2,4-дихлор-фенил)-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
1-[2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
рацемический1-[2-(3-хлор-фенил)-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
рацемический1-[2-(4-хлор-фенил)-2-(2-хлор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
рацемический(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)-метанон,
4-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбонил)-пиперазин-1-карбальдегид,
(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(4-гидроксиметил-пиперидин-1-ил)-метанон,
(1,4-диокса-8-аза-спиро[4.5]дец-8-ил)-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-метанон,
(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанон,
(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(4-метил-пиперазин-1-ил)-метанон,
(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-метанон,
1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбонил)-пиперидин-4-он,
(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-метанон,
(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пирролидин-1-ил-метанон,
рацемический этиловый эфир 1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбонил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты,
[4-(5-хлор-2-метокси-фенил)-пиперазин-1-ил]-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-метанон,
(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(4-м-толил-пиперазин-1-ил)-метанон,
(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пиперидин-1-ил-метанон,
(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(4-о-толил-пиперазин-1-ил)-метанон,
рацемический этиловый эфир 1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбонил)-пиперидин-2-карбоновой кислоты,
[4-(2,3-дихлор-фенил)-пиперазин-1-ил]-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-метанон,
[4-(4-хлор-3-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-ил]-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-метанон,
рацемический(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(3-гидроксиметил-пиперидин-1-ил)-

метанон,
(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(2,3,5,6-тетрагидро-[1,2']бипиразинил-4-ил)-метанон,
(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(4-пиридин-2-ил-пиперазин-1-ил)-метанон,
(4-фтор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(4-метил-пиперазин-1-ил)-метанон,
(4-фтор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанон,
(4-фтор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пиперидин-1-ил-метанон,
(4,7-дихлор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пиперидин-1-ил-метанон,
(4,7-дихлор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанон,
(4,7-дихлор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(4-метил-пиперазин-1-ил)-метанон,
(7-бром-4-хлор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-(4-метил-пиперазин-1-ил)-метанон,
(7-бром-4-хлор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пиперидин-1-ил-метанон,
(7-бром-4-хлор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанон,
(7-гидрокси-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пиперидин-1-ил-метанон,
(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-[4-(4-фтор-фенил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]-метанон,
1-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-илметил)-4-(4-фтор-фенил)-1,2,3,6-тетрагидро-пиридин,
и их фармацевтически приемлемые соли.

16. Бензодиоксолы по п.1, выбранные из следующей группы:
N-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-бензолсульфонамид,
N,N-бис(метилсульфонил)-2,2-дифенил-1,3-бензодиоксол-5-амин,
N,N-бис(бутилсульфонил)-2,2-дифенил-1,3-бензодиоксол-5-амин,
(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-амид циклогексанкарбоновой кислоты,
(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-амид бутан-1-сульфоновой кислоты,
N-(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-бутирамид,
(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-амид морфолин-4-карбоновой кислоты,
(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-амид пиперидин-1-сульфоновой кислоты,
(2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-амид пиперидин-1-карбоновой кислоты,
[2-(4-хлор-фенил)-2-(2-фтор-4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
4-[2-(4-хлор-фенил)-2-(2-фтор-4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-морфолин,
[2-(4-метокси-фенил)-2-(3-нитро-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
4-[2-(4-метокси-фенил)-2-(3-нитро-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-морфолин,
4-[2-(4-метокси-фенил)-5-(морфолин-4-карбонил)-бензо[1,3]диоксол-2-ил]-бензонитрил,
4-[2-(4-метокси-фенил)-5-(морфолин-4-сульфонил)-бензо[1,3]диоксол-2-ил]-бензонитрил,
[2-(2-фтор-4-метокси-фенил)-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
4-[2-(2-фтор-4-метокси-фенил)-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-морфолин,
(6-фтор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пиперидин-1-ил-метанон,
[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,
[6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-2-фенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,
[2-(2-хлор-фенил)-6-фтор-2-(4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,
(6-фтор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанон,
[6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-2-фенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
[2-(2-хлор-фенил)-6-фтор-2-(4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
(6-фтор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-[4-(4-фтор-фенил)-пиперазин-1-ил]-метанон,

[6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-2-фенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-[4-(4-фтор-фенил)-пиперазин-1-ил]-метанон,

[2-(2-хлор-фенил)-6-фтор-2-(4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-[4-(4-фтор-фенил)-пиперазин-1-ил]-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-[4-(4-фтор-фенил)-пиперазин-1-ил]-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

(6-метил-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пиперидин-1-ил-метанон,

[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

(6-бром-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пиперидин-1-ил-метанон,

(+)-[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

(-)-[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,

(6-хлор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пиперидин-1-ил-метанон,

(6-хлор-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанон,

этил-метил-амид2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

метил-пропил-амид2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(2-метил-пирролидин-1-ил)-метанон,

азепан-1-иламид2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

азетидин-1-ил-[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-метанон,

азепан-1-ил-[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-метанон,

(2,2-диметил-1-метилкарбамоил-пропил)-амид2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(2S-метоксиметил-пирролидин-1-ил)-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(2R-гидроксиметил-пирролидин-1-ил)-метанон,

диметиламид1-[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбонил]-пирролидин-2R-карбоновой кислоты,

циклобутиламид2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

морфолин-4-иламид2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(2,3,5,6-тетрагидро-[1,2']бипиразинил-4-ил)-метанон,

амид1-[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбонил]-пирролидин-2S-карбоновой кислоты,

трет-бутокси-амид2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-

карбоновой кислоты,

циклопентиламид2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

(тетрагидро-фуран-2-илметил)-амид2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-тиоморфолин-4-ил-метанон,

изопропиламид2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

пирролидин-1-иламид2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

метокси-метил-амид2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(3R-гидрокси-пирролидин-1-ил)-метанон,

бис-циклопропилметиламид2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-фтор-пиперидин-1-ил)-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(1,4-диокса-8-аза-спиро[4.5]дец-8-ил)-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-гидроксиметил-пиперидин-1-ил)-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-гидрокси-4-метил-пиперидин-1-ил)-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пирролидин-1-ил-метанон,

N-{1-[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбонил]-пирролидин-3S-ил}-ацетамид,

циклогептиламид2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

N'-пиридин-2-ил-гидразид2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

(2S-метоксиметил-пирролидин-1-ил)-амид2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(1,1-диоксо-тиоморфолин-4-ил)-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(3-гидрокси-8-аза-бицикло[3,2,1]окт-8-ил)-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(2R-метоксиметил-пирролидин-1-ил)-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(3S-гидрокси-пирролидин-1-ил)-метанон,

N-{1-[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбонил]-пирролидин-3R-ил}-ацетамид,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(2S-гидроксиметил-пирролидин-1-ил)-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метантион,

[2-(4-хлор-фенил)-2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

6-(морфолин-4-карбонил)-2,2-дифенил-бензо[1,3]диоксол-5-карбонитрил,

[2-(4-хлор-фенил)-2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,

[2-(4-хлор-фенил)-2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пирролидин-1-ил-метанон,

[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,

[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пирролидин-1-ил-метанон,

[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,

[2,2-бис-(4-бром-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

4-[2,2-бис-(4-циано-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-карбонил]-морфолин,

4-[2-(4-бром-фенил)-5-фтор-6-(морфолин-4-карбонил)-бензо[1,3]диоксол-2-ил]-бензонитрил,

[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

[2,2-бис-(4-хлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

[6-хлор-2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

[2-(2-хлор-4-фтор-фенил)-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,

[6-фтор-2,2-бис-(2-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

[2,2-бис-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

4-[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-морфолин,

4-[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-морфолин,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4,4-дифтор-пиперидин-1-ил)-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-трифторметил-пиперидин-1-ил)-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(3S-этокси-пирролидин-1-ил)-метанон,

(1R-фенил-этил)-амид2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(1оксо-тиоморфолин-4-ил)-метанон,

[2,2-бис-(2-хлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

[6-фтор-2,2-бис-(4-трифторметил-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

[6-фтор-2,2-бис-(3-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

[2-(2-хлор-4-фтор-фенил)-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

[2,2-бис-(3,4-дифтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,

[2,2-бис-(3,4-дифтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

[2,2-бис-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)-метанон,

[2,2-бис-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-метанон,

этил-метил-амид2,2-бис-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

бис-(2-гидрокси-этил)-амид2,2-бис-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

[2,2-бис-(4-хлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,

[2,2-бис-(4-хлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пирролидин-1-ил-метанон,

[2,2-бис-(2-хлор-4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,

[2,2-бис-(3,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

[2,2-бис-(2,5-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

[2,2-бис-(2-хлор-4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

[2,2-бис-(2-хлор-4-фтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

[6-хлор-2,2-бис-(2-хлор-4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

амид2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,

[2,2-бис-(4-бром-2-фтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(3,4-cis-дигидрокси-пирролидин-1-ил)-метанон,

[2,2-бис-(2,3-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

[6-фтор-2,2-бис-(4-трифторметокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

[2,2-бис-(2-хлор-4,5-дифтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,

4-[2,2-бис-(2-хлор-4-фтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-морфолин,

[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,

[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-фтор-пиперидин-1-ил)-метанон,

[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4,4-дифтор-пиперидин-1-ил)-метанон,

[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-трифторметил-пиперидин-1-ил)-метанон,

[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-метанон,

[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-тиоморфолин-4-ил-метанон,

[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пирролидин-1-ил-метанон,

[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(3S-гидрокси-пирролидин-1-ил)-метанон,

[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(2S-гидроксиметил-пирролидин-1-ил)-метанон,

[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(2S-метоксиметил-пирролидин-1-ил)-метанон,

(6-хлор-2,2-ди-п-толил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанон,

4-[{6-хлор-10',11'-дигидро-спиро[1,3-бензодиоксол-2,5'-[5H]дибензо[a,d]циклогептен]-5-ил}карбонил]-морфолин,

[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-фтор-пиперидин-1-ил)-метанон,

(4,4-дифтор-пиперидин-1-ил)-[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-метанон,

[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-трифторметил-пиперидин-1 -ил)-метанон,

[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-тиоморфолин-4-ил-метанон,

(3S-этокси-пирролидин-1-ил)-[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-метанон,

[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-[(S)-(2-метоксиметил-пирролидин-1-ил)]-метанон,

[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-[(S)-2-гидроксиметил-пирролидин-1-ил]-метанон,

[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-[(S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил]-метанон,

[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-метанон,

4-[2,2-бис-(2-хлор-4,5-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-морфолин,

(2,2-ди-п-толил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-пиперидин-1-ил-метанон,

(2,2-ди-п-толил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанон,

4-[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-морфолин,

4-(6-фтор-2,2-ди-п-толил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-морфолин,
1-{6-фтор-10',11'-дигидроспиро[1,3-бензодиоксол-2,5'-[5H]дибензо[a,d]циклогептен]-5-ил}сульфонил]-пиперидин,
4-{6-фтор-10',11'-дигидроспиро[1,3-бензодиоксол-2,5'-[5H]дибензо[a,d]циклогептен]-5-ил}сульфонил]-морфолин,
4-[{10',11'-дигидро-спиро[1,3-бензодиоксол-2,5'-[5H]дибензо[a,d]циклогептен]-5-ил}карбонил]-морфолин,
1-[{10',11'-дигидро-спиро[1,3-бензодиоксол-2,5'-[5H]дибензо[a,d]циклогептен]-5-ил}карбонил]-пиперидин,
[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(3-метокси-пиперидин-1-ил)-метанон,
1-[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пирролидин,
1-[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
4-[6-фтор-2,2-бис-(4фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-тиоморфолин,
1-[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
1-[2,2-бис-(2-хлор-4-фтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
1-[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пирролидин,
1-[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-4-фтор-пиперидин,
1-[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-4,4-дифтор-пиперидин,
1-[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-4-трифторметил-пиперидин,
4-[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-тиоморфолин,
1-[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-2S-метоксиметил-пирролидин,
(2S-метоксиметил-пирролидин-1-ил)-амид2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфоновой кислоты,
{1-[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пирролидин-2S-ил}-метанол,
1-[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пирролидин-3S-ол,
1-[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин-4-ол,
1-[2,2-бис-(2-хлор-4,5-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
4-[{6-фтор-10',11'-дигидро-спиро[1,3-бензодиоксол-2,5'-[5H]дибензо[a,d]циклогептен]-5-ил}-карбонил]-морфолин,
(6-фтор-2,2-ди-п-толил-бензо[1,3]диоксол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанон,
1-(6-фтор-2,2-ди-п-толил-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил)-пиперидин,
[6-фтор-2,2-бис-(2-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,
[6-фтор-2,2-бис-(2-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-метанон,
4-фтор-1-[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
4,4-дифтор-1-[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин,
1-[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-4-трифторметил-пиперидин,
1-[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-2-метоксиметил-пирролидин,
1-[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пирролидин-3S-ол,
1-[6-фтор-2,2-бис-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-сульфонил]-пиперидин-4-ол,
[2,2-бис-(3-хлор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,
[2,2-бис-(4-циано-2-фтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,

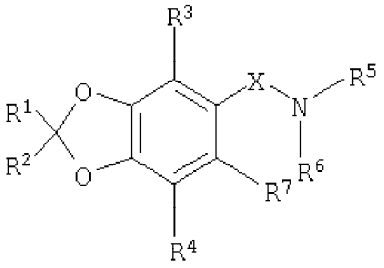
[2,2-бис-(3,5-дифтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,
[2,2-бис-(3,5-дифтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
6-фтор-[2,2-бис-(2-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-[(S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)]-метанон,
этил-метил-амид6-фтор-2,2-бис-(2-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,
(2-метокси-этил)-метил-амид6-фтор-2,2-бис-(2-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты,
[2,2-бис-(3,5-дихлор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,
[2,2-бис-(3,5-дихлор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
[2,2-бис-(3-бром-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
[6-фтор-2,2-бис-(3-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
[2,2-бис-(3-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,
[2,2-бис-(3-хлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон
и их фармацевтически приемлемые соли.

17. Бензодиоксолы по п.1, выбранные из следующей группы:
[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,
[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,
[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-метокси-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
(+)-[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
(-)-[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-тиоморфолин-4-ил-метанон,
[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-фтор-пиперидин-1-ил)-метанон,
[2-(4-хлор-фенил)-2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
[2-(4-хлор-фенил)-2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,
[2-(4-хлор-фенил)-2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пирролидин-1-ил-метанон,
[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
[2-(2,4-дихлор-фенил)-6-фтор-2-(4-фтор-фенил)-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4,4-дифтор-пиперидин-1-ил)-метанон,
[2,2-бис-(4-хлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон,
[2,2-бис-(4-хлор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-пирролидин-1-ил-метанон,
[2,2-бис-(4-бром-2-фтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-морфолин-4-ил-метанон,
[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4,4-дифтор-пиперидин-1-ил)-метанон,
[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-метанон,
[2,2-бис-(2,4-дифтор-фенил)-6-фтор-бензо[1,3]диоксол-5-ил]-(3S-гидрокси-пирролидин-1-ил)-метанон
и их фармацевтически приемлемые соли.

18. Фармацевтические композиции, обладающие каннабиоидной CB1 антагонистической активностью, включающие соединение по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель

и/или адъювант.

19. Применение бензодиоксолов формулы (I)



(I)

где R^1 и R^2 независимо представляют собой незамещенный фенил или фенил, который является моно-, ди- или тризамещенным, независимо, гидрокси, низшим алкилом, низшим алкокси, перфтор-низшим алкилом, перфтор-низшим алкокси, циано, нитро или галогеном; или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют остаток 10',11'-дигидро-2,5'-[5H]дибензо[a,d]циклогептена;

R^3 и R^4 независимо представляют собой водород, галоген или гидрокси;

R^5 представляет собой водород, низший алкил, низший алкилсульфонил, циклоалкил низший алкил или гидрокси-низший алкил;

R^6 представляет собой Y-R^8, низший алкил, низший алкокси, гидрокси-низший алкил, низший алкокси-низший алкил, низший алкиламинокарбонил-низший алкил, гетероциклил, выбранный из морфолино,

тетрагидрофуранила, пирролидинила, пиперидинила и азепанила, циклоалкил, фенил или фенилнизший алкил, где фенильная группа может быть необязательно замещена низшим алкокси, или

R^6 представляет собой водород, когда X представляет собой -C(O)- или -SO_2-;

или

R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперазинил, морфолино, пиперидинил, пиперидин-4-он, пирролидинил, тиоморфолино, азепанил, 1,2,3,4-тетрагидро-изохинолинил, 1,2,3,6-тетрагидро-пиридинил, [1,4]-диазепанил, 1,4-диокса-8-аза-спиро[4.5]дец-8-ил, 2,3,5,6-тетрагидро-[1,2']бипиразинил-4-ил и 3-гидрокси-8-аза-бицикло[3,2,1.]окт-8-ил, необязательно моно-, ди- или тризамещенные, независимо, низшим алкилом, низшим алкоксикарбонилом, гидроксинизшим алкилом, низшим алкокси-низшим алкилом, динизшим алкилкарбамоилом, карбамоилом, низшим алкилкарбониламино, оксо, диоксо, алканоилом, гидрокси, низшим алкокси, галогеном, перфтор-низшим алкилом, гетероарилом, выбранным из группы, включающей пиридинил, пиразинил или пиримидинил, или фенилом или фенилнизшим алкилом, где фенильная группа может быть необязательно моно-, ди- или тризамещенной, независимо, низшим алкилом, низшим алкокси, галогеном или перфтор-низшим алкилом.

R^7 представляет собой водород, галоген, низший алкил или циано;

R^8 представляет собой фенил, циклоалкил, выбранный из морфолино, тетрагидрофуранила, пирролидинила или пиперидинила и азепанила; или гетероарил, выбранный из группы, включающей пиридинил, пиразинил и пиримидинил;

X представляет собой одинарную связь, -CH_2-, -C(O)- или -SO_2-;

Y представляет собой -CH_2-, -C(O)-, -NH- или -SO_2-;

и их фармацевтически приемлемых солей для получения лекарственных средств для лечения и/или профилактики заболеваний, которые связаны с модулированием CB1 рецепторов.