

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6238970号
(P6238970)

(45) 発行日 平成29年11月29日 (2017.11.29)

(24) 登録日 平成29年11月10日 (2017.11.10)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 319/08 (2006.01)
 C O 7 D 405/04 (2006.01)
 C O 7 D 405/12 (2006.01)
 C O 7 D 413/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/357 (2006.01)

C O 7 D 319/08 C S P
 C O 7 D 405/04
 C O 7 D 405/12
 C O 7 D 413/04
 A 6 1 K 31/357

請求項の数 11 (全 64 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-512073 (P2015-512073)
 (86) (22) 出願日 平成25年5月16日 (2013.5.16)
 (65) 公表番号 特表2015-517515 (P2015-517515A)
 (43) 公表日 平成27年6月22日 (2015.6.22)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2013/060172
 (87) 国際公開番号 W02013/171318
 (87) 国際公開日 平成25年11月21日 (2013.11.21)
 審査請求日 平成28年4月28日 (2016.4.28)
 (31) 優先権主張番号 12305553.5
 (32) 優先日 平成24年5月18日 (2012.5.18)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 504456798
 サノファイ
 フランス国、エフ - 7 5 0 0 8 ・ パリ、リ
 ュ・ラ・ボエティ・5 4
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100140132
 弁理士 竹林 則幸
 (72) 発明者 マルク・ナツアレ
 ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフル
 ト・アム・マイン、サノフィー・アベンティ
 ス・ドイチュラント・ゲー・エム・ペー・
 ハー

最終頁に続く

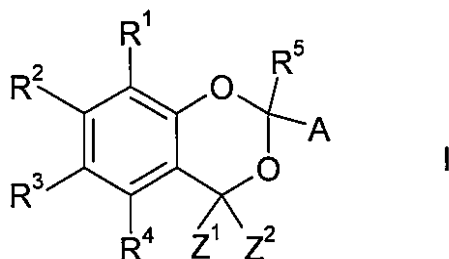
(54) 【発明の名称】 ベンゾ [1, 3] ジオキシン誘導体および L P A R 5 アンタゴニストとしてのその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

任意の立体異性体形態の式 I の化合物

【化 1】



10

【式中、

A は、 $R^{11} - O - C(O) -$ 、 $R^{12} - N(R^{13}) - C(O) -$ および Het^1 からなる
 系列から選択され；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、水素、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $Ar - (C_1 \sim C_4)$ - アルキル -、 Ar 、 Het^2 、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - $C(O) -$ 、 $Ar - C(O) -$ 、シアノ、 $R^{14} - N(R^{15}) - C(O) -$ 、 $Het^3 - C(O) -$ 、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - $O -$ 、 $Ar - O -$ 、 $Ar - (C_1 \sim C_4)$ - アルキル - $O -$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - $S(O)_n -$ 、 $Ar - S(O)_n -$ 、 $R^{11} - N(R^{12}) - S(O)$

20

)₂ -、Het³ - S(O)₂ -、(C₁~C₄) - アルキル - NH -、ジ((C₁~C₄) - アルキル)N -、Ar - NH - および Ar - N((C₁~C₄) - アルキル) - からなる系列から互いに独立に選択され、

ならびに、R¹およびR²、またはR²およびR³、またはR³およびR⁴のいずれかは、これらを保持する炭素原子と一緒にあって、ベンゼンおよび5員から7員のシクロアルカンからなる系列から選択される炭素環を形成することができ、ここで、ベンゼン環は、非置換であるか、またはハロゲン、(C₁~C₄) - アルキル、シアノ、(C₁~C₄) - アルキル - O - および(C₁~C₄) - アルキル - S(O)_n - からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており、シクロアルカン環は、非置換であるか、またはフッ素および(C₁~C₄) - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

R⁵は、水素および(C₁~C₄) - アルキルからなる系列から選択され；

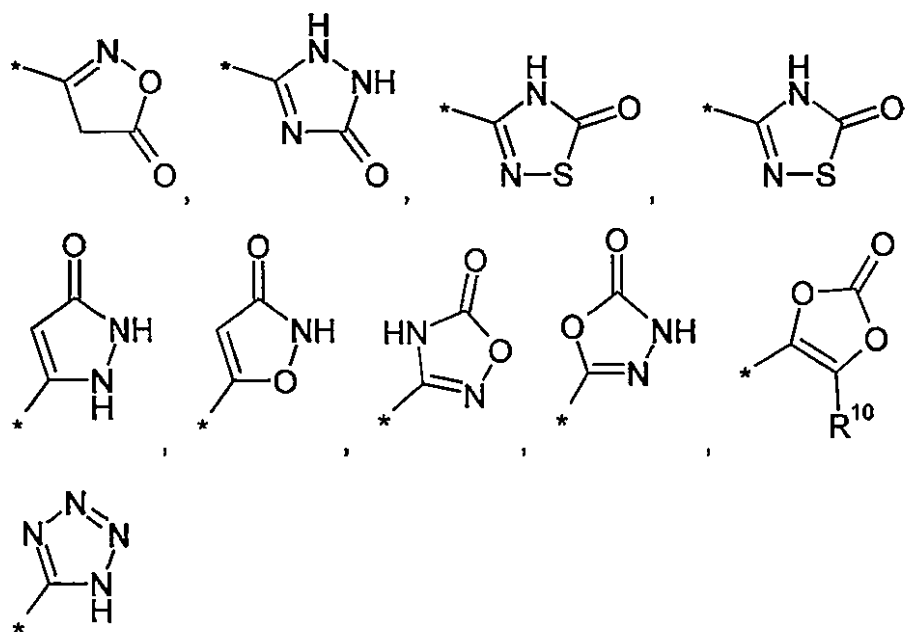
R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴およびR¹⁵は、水素および(C₁~C₄) - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され；

Z¹およびZ²基の一方は、(C₃~C₈) - シクロアルキルであり、他方は、(C₃~C₈) - シクロアルキルから選択され、ここで、すべてのシクロアルキル基は、互いに独立に、非置換であるか、またはフッ素、(C₁~C₄) - アルキルおよび(C₁~C₄) - アルキル - O - からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており、

Arは、フェニル、またはN、OおよびSからなる系列から選択される1個もしくは2個の同じもしくは異なる環ヘテロ原子を含む、芳香族で5員もしくは6員の単環式複素環であり、これらはすべて、非置換であるか、またはハロゲン、(C₁~C₄) - アルキル、シアノ、(C₁~C₄) - アルキル - O - および(C₁~C₄) - アルキル - S(O)_n - からなる系列から選択される1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

Het¹は、

【化2】



からなる系列から選択され、ここで、R¹⁰は、水素および(C₁~C₄) - アルキルからなる系列から選択され；

Het²は、N、OおよびSからなる系列から選択される、1個または2個の同じまたは異なる環ヘテロ原子を含む、飽和で4員から7員の単環式複素環であり、これは環炭素

原子または環窒素原子を介して結合されており、ならびにこれは、非置換であるか、またはフッ素および $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

Het^3 は、 Het^3 がそれを介して結合されている環窒素原子を含み、およびN、OおよびSからなる系列から選択される、0個または1個のさらなる環ヘテロ原子を含む、飽和で4員から7員の単環式複素環であり、これは、非置換であるか、またはフッ素および $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

n は、数、0、1および2から選択され；

ここで、すべてのアルキル基は、非置換であるか、または1個もしくはそれ以上のフッ素置換基によって置換されている]であって、

ただし、該式Iの化合物は、6-クロロ-4,4-ジシクロヘキシル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-2-カルボン酸ではない、前記任意の立体異性体形態の式Iの化合物もしくは立体異性体形態の任意の比率の混合物、または薬学的に許容されるこれらの塩。

【請求項2】

Aは、 $R^{11}-O-C(O)-$ 、 $R^{12}-N(R^{13})-C(O)-$ および Het^1 からなる系列から選択され；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、水素、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、 $Ar-(C_1 \sim C_4)$ -アルキル-、 Ar 、 Het^2 、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル- $C(O)-$ 、 $Ar-C(O)-$ 、 $R^{14}-N(R^{15})-C(O)-$ 、 $Het^3-C(O)-$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル- $O-$ 、 $Ar-O-$ 、 $Ar-(C_1 \sim C_4)$ -アルキル- $O-$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル- $S(O)_n-$ 、 $Ar-S(O)_n-$ 、 $R^{11}-N(R^{12})-S(O)_2-$ 、 $Het^3-S(O)_2-$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル- $NH-$ およびジ $((C_1 \sim C_4)$ -アルキル) $N-$ からなる系列から互いに独立に選択され、

ならびに、 R^1 および R^2 、または R^2 および R^3 、または R^3 および R^4 のいずれかは、これらを保持する炭素原子と一緒にあって、ベンゼンおよび5員または6員のシクロアルカンからなる系列から選択される炭素環を形成することができ、ここで、ベンゼン環は、非置換であるか、またはハロゲンおよび $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており、シクロアルカン環は、非置換であるか、またはフッ素および $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

R^5 は、水素および $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルからなる系列から選択され；

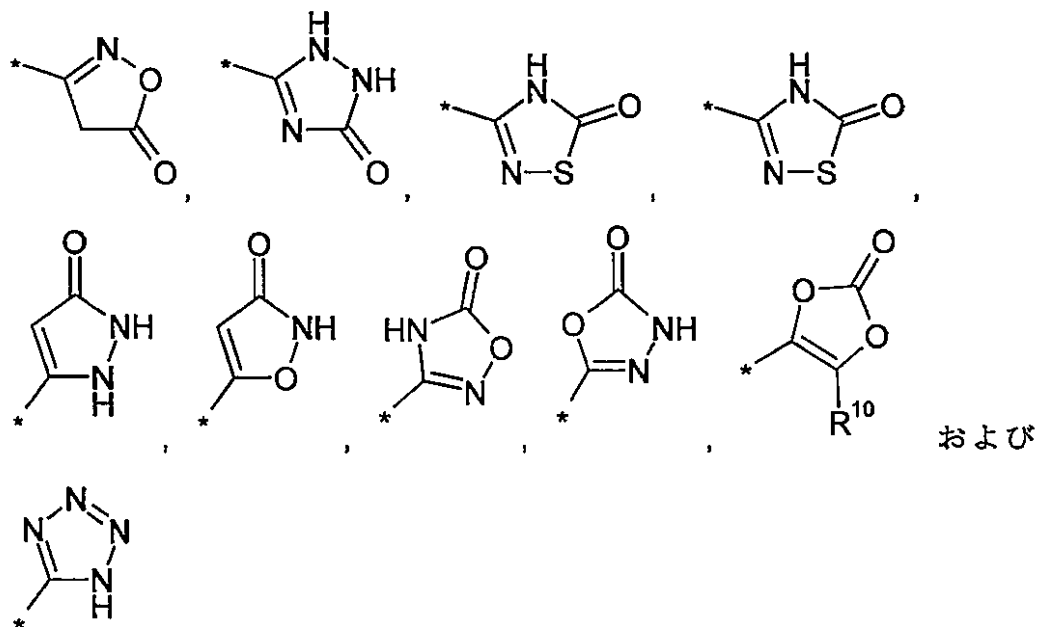
R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は、水素および $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルからなる系列から互いに独立に選択され；

Z^1 および Z^2 基の一方は、 $(C_3 \sim C_8)$ -シクロアルキルであり、他方は、 $(C_3 \sim C_8)$ -シクロアルキルから選択され、ここで、すべてのシクロアルキル基は、互いに独立に、非置換であるか、またはフッ素、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルおよび $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル- $O-$ からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており、

Ar は、フェニル、またはN、OおよびSからなる系列から選択される1個もしくは2個の同じもしくは異なる環ヘテロ原子を含む、芳香族で5員もしくは6員の単環式複素環であり、これらはすべて、非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、シアノ、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル- $O-$ および $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル- $S(O)_n-$ からなる系列から選択される1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

Het^1 は、

【化 3】



10

からなる系列から選択され、ここで、 R^{10} は、水素および $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルからなる系列から選択され；

20

Het^2 は、N、OおよびSからなる系列から選択される、1個または2個の同じまたは異なる環ヘテロ原子を含む、飽和で4員から7員の単環式複素環であり、これは環炭素原子または環窒素原子を介して結合されており、ならびにこれは、非置換であるか、またはフッ素および $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

Het^3 は、 Het^2 がそれを介して結合されている環窒素原子を含み、およびN、OおよびSからなる系列から選択される、0個または1個のさらなる環ヘテロ原子を含む、飽和で4員から7員の単環式複素環であり、これは、非置換であるか、またはフッ素および $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

30

n は、数、0、1および2から選択され；

ここで、すべてのアルキル基は、非置換であるか、または1個もしくはそれ以上のフッ素置換基によって置換されている、

請求項1に記載の、任意の立体異性体形態の式Iの化合物もしくは立体異性体形態の任意の比率の混合物、または薬学的に許容されるこれらの塩。

【請求項3】

Aは、 $R^{11} - O - C(O) -$ または Het^1 から選択され；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、水素、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、 $Ar - (C_1 \sim C_4)$ -アルキル -、 Ar 、 Het^2 、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル - $C(O) -$ 、 $Ar - C(O) -$ 、 $R^{14} - N(R^{15}) - C(O) -$ 、 $Het^3 - C(O) -$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル - $O -$ 、 $Ar - O -$ 、 $Ar - (C_1 \sim C_4)$ -アルキル - $O -$ 、 $(R^{11} - N(R^{12}) - S(O)_2 -$ 、 $Het^3 - S(O)_2 -$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル - $NH -$ およびジ $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル)N - からなる系列から互いに独立に選択され、

40

ならびに、 R^1 および R^2 、または R^2 および R^3 、または R^3 および R^4 のいずれかは、これらを保持する炭素原子と一緒にあって、ベンゼンおよび5員または6員のシクロアルカンからなる系列から選択される炭素環を形成することができ、ここで、ベンゼン環は、非置換であるか、またはハロゲンおよび $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており、シクロアルカン環は、非置換であるか、またはフッ素および $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルからなる系

50

列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

R^5 は、水素および($C_1 \sim C_4$) - アルキルからなる系列から選択され；

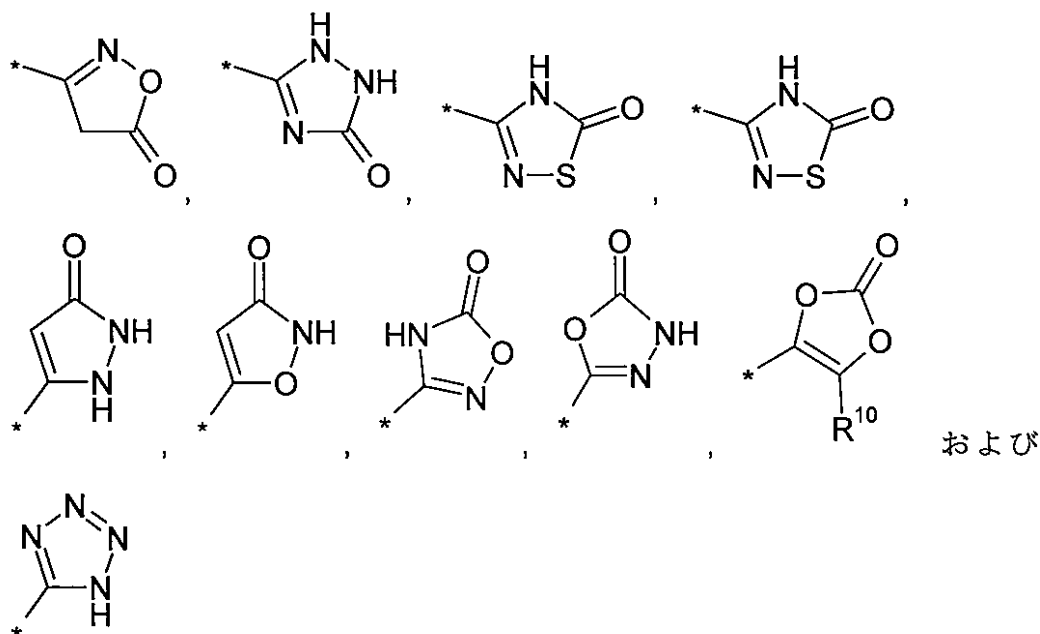
R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{15} は、水素および($C_1 \sim C_4$) - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され；

Z^1 および Z^2 基の一方は、($C_3 \sim C_8$) - シクロアルキルであり、他方は、($C_3 \sim C_8$) - シクロアルキルから選択され、ここで、すべてのシクロアルキル基は、互いに独立に、非置換であるか、またはフッ素および($C_1 \sim C_4$) - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており、

Ar は、フェニル、またはN、OおよびSからなる系列から選択される1個もしくは2個の同じもしくは異なる環ヘテロ原子を含む、芳香族で5員もしくは6員の単環式複素環であり、これらはすべて、非置換であるか、またはハロゲン、($C_1 \sim C_4$) - アルキルおよび($C_1 \sim C_4$) - アルキル - O - からなる系列から選択される1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

Het^1 は、

【化4】



からなる系列から選択され、ここで、 R^{10} は、水素および($C_1 \sim C_4$) - アルキルからなる系列から選択され；

Het^2 は、N、OおよびSからなる系列から選択される、1個または2個の同じまたは異なる環ヘテロ原子を含む、飽和で5員または6員の単環式複素環であり、これは環炭素原子または環窒素原子を介して結合されており、ならびにこれは、非置換であるか、またはフッ素および($C_1 \sim C_4$) - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

Het^3 は、 Het^2 がそれを介して結合されている環窒素原子を含み、およびN、OおよびSからなる系列から選択される、0個または1個のさらなる環ヘテロ原子を含む、飽和で5員または6員の単環式複素環であり、これは、非置換であるか、またはフッ素および($C_1 \sim C_4$) - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

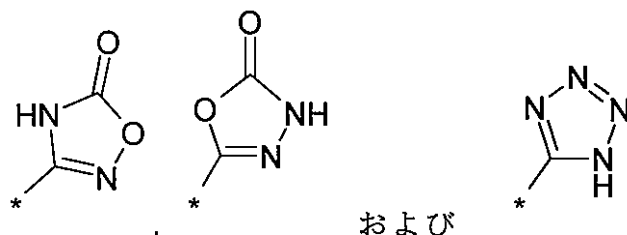
ここで、すべてのアルキル基は、非置換であるか、または1個もしくはそれ以上のフッ素置換基によって置換されている、

請求項1または2に記載の、任意の立体異性体形態の式Iの化合物、もしくは立体異性体形態の任意の比率の混合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 4】

A は、 $R^{11} - O - C(O) -$ 、

【化 5】



10

からなる系列から選択され；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、水素、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ -ペルフルオロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル-O-、 $(C_1 \sim C_4)$ -ペルフルオロアルキル-O-、フェニル、ピロリル、ピリジニル、ピリジニル-O-、ピロリジニル-S(O)₂-、モルホリニル、Ar-C(O)-、Ar-O-、ジ $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル)N-、Ar- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル-およびAr- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル-O-からなる系列から互いに独立に選択され、

ならびに、 R^1 および R^2 基、または R^2 および R^3 基、または R^3 および R^4 基のいずれかは、これらを保持する炭素原子と一緒に、ベンゼン環またはシクロヘキサン環を形成することができ、ここで、ベンゼン環は、非置換であるか、またはハロゲンおよび $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており、シクロヘキサン環は、非置換であるか、またはフッ素および $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

20

R^5 は、水素またはメチルであり；

Z^1 および Z^2 は、同じであって $(C_3 \sim C_8)$ -シクロアルキルであり；

Arは、非置換であるか、またはハロゲンおよび $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル-O-からなる系列から選択される、1個もしくは2個の同じもしくは異なる置換基によって置換されているフェニルである、

30

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の、任意の立体異性体形態の式 I の化合物もしくは立体異性体形態の任意の比率の混合物、または薬学的に許容されるこれらの塩。

【請求項 5】

4, 4 - ジシクロヘキシル - 7 - ピロール - 1 - イル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシン - 2 - カルボン酸、

4, 4 - ジシクロヘキシル - 6 - メチル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシン - 2 - カルボン酸、

4, 4 - ジシクロヘキシル - 7 - メトキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシン - 2 - カルボン酸、

4, 4 - ジシクロヘキシル - 6 - フルオロ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシン - 2 - カルボン酸、

40

4, 4 - ジシクロヘキシル - 7 - ジメチルアミノ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシン - 2 - カルボン酸、

4, 4 - ジシクロヘキシル - 5 , 7 - ジメトキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシン - 2 - カルボン酸、

4, 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ナフト [2 , 3 - d] [1 , 3] ジオキシシン - 2 - カルボン酸、

4, 4 - ジシクロヘキシル - 7 - メチル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシン - 2 - カルボン酸、

4, 4 - ジシクロヘキシル - 5 - メチル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシン - 2 -

50

カルボン酸、

7 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 -
カルボン酸、

4 , 4 - ジシクロヘキシル - 8 - メチル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 -
カルボン酸、

4 , 4 - ジシクロヘキシル - 8 - フルオロ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 -
カルボン酸、

6 - t e r t - ブチル - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキ
シン - 2 - カルボン酸、

4 , 4 - ジシクロヘキシル - 6 - ヨード - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - 10
カルボン酸、

4 , 4 - ジシクロヘキシル - 6 - トリフルオロメチル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオ
キシシ - 2 - カルボン酸、

6 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 2 - メチル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオ
キシシ - 2 - カルボン酸、

4 , 4 - ジシクロヘキシル - 6 - トリフルオロメトキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジ
オキシシ - 2 - カルボン酸、

6 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 7 - フルオロ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジ
オキシシ - 2 - カルボン酸、

6 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 8 - フルオロ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジ 20
オキシシ - 2 - カルボン酸、

6 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 5 - フルオロ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジ
オキシシ - 2 - カルボン酸、

6 - (4 - クロロ - フェノキシ) - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 ,
3] ジオキシシ - 2 - カルボン酸、

4 , 4 - ジシクロヘキシル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオ
キシシ - 2 - カルボン酸、

4 , 4 - ジシクロヘキシル - 6 - (3 - メトキシ - フェノキシ) - 4 H - ベンゾ [1
, 3] ジオキシシ - 2 - カルボン酸、

6 - (3 - クロロ - フェノキシ) - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 30
3] ジオキシシ - 2 - カルボン酸、

6 - (4 - クロロ - ベンゾイル) - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 ,
3] ジオキシシ - 2 - カルボン酸、

4 , 4 - ジシクロヘキシル - 6 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - 4 H - ベンゾ [1
, 3] ジオキシシ - 2 - カルボン酸、

4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - カルボン酸、

4 , 4 - ジシクロヘキシル - 8 - メトキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2
- カルボン酸、

4 , 4 - ジシクロヘキシル - 5 - エトキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2
- カルボン酸、 40

7 - ブトキシ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2
- カルボン酸、

6 , 8 - ジクロロ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ
- 2 - カルボン酸、

1 , 1 - ジシクロヘキシル - 1 H - ナフト [2 , 1 - d] [1 , 3] ジオキシシ - 3
- カルボン酸、

4 , 4 - ジシクロヘキシル - 6 - メトキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2
- カルボン酸、

4 , 4 - ジシクロヘキシル - 6 - フェニル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2
- カルボン酸、 50

4, 4 - ジシクロヘキシル - 7 - メトキシ - 5 - メチル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシ - 2 - カルボン酸、

7 - ベンジルオキシ - 4, 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシ - 2 - カルボン酸、

6 - クロロ - 4, 4 - ジシクロヘキシル - 7 - メトキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシ - 2 - カルボン酸、

4, 4 - ジシクロヘキシル - 6 - (ピロリジン - 1 - スルホニル) - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシ - 2 - カルボン酸、

4, 4 - ジシクロヘキシル - 7 - モルホリン - 4 - イル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシ - 2 - カルボン酸、

4, 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ナフト [1 , 2 - d] [1 , 3] ジオキシ - 2 - カルボン酸、

6 - クロロ - 4, 4 - ジシクロヘキシル - 8 - メチル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシ - 2 - カルボン酸、

6 - クロロ - 4, 4 - ジシクロヘキシル - 7 - メチル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシ - 2 - カルボン酸、

4, 4 - ジシクロヘキシル - 5, 7 - ジフルオロ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシ - 2 - カルボン酸、

1, 1 - ジシクロヘキシル - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 1 H - ナフト [2, 1 - d] [1, 3] ジオキシ - 3 - カルボン酸、

4, 4 - ジシクロヘキシル - 8 - トリフルオロメトキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシ - 2 - カルボン酸、

8 - tert - ブチル - 4, 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシ - 2 - カルボン酸、

10 - ベンジル - 4, 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ナフト [2, 3 - d] [1, 3] ジオキシ - 2 - カルボン酸、

4, 4 - ジシクロヘキシル - 7 - ジエチルアミノ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシ - 2 - カルボン酸、

6 - ブロモ - 4, 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシ - 2 - カルボン酸、

6 - クロロ - 4, 4 - ジシクロペンチル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシ - 2 - カルボン酸、

6 - クロロ - 4, 4 - ジシクロヘプチル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシ - 2 - カルボン酸、

6 - クロロ - 4, 4 - ジシクロオクチル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシ - 2 - カルボン酸、

6 - クロロ - 4, 4 - ジシクロヘプチル - 7 - メチル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシ - 2 - カルボン酸、

4, 4 - ジシクロヘプチル - 6 - トリフルオロメトキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシ - 2 - カルボン酸、

6 - ブロモ - 4, 4 - ジシクロヘプチル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシ - 2 - カルボン酸、

5 - (6 - クロロ - 4, 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシ - 2 - イル) - 1 H - テトラゾール、

3 - (6 - クロロ - 4, 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシ - 2 - イル) - 4 H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オン、

6 - クロロ - 4, 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシ - 2 - カルボン酸メチルエステル、および

5 - (6 - クロロ - 4, 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシ - 2 - イル) - 3 H - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - オン

10

20

30

40

50

からなる系列から選択される、

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の、任意の立体異性体形態の式 I の化合物もしくは立体異性体形態の任意の比率の混合物、または薬学的に許容されるこれらの塩。

【請求項 6】

医薬品として使用するための、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物または薬学的に許容されるこれらの塩。

【請求項 7】

LPA 受容体 LPAR5 の阻害、または血小板凝集もしくは血栓形成の低減もしくは阻害、またはマスト細胞の活性化の低減もしくは阻害、またはミクログリア細胞の活性化の低減もしくは阻害に应答する疾患の治療に使用するための、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物または薬学的に許容されるこれらの塩を含む医薬組成物。

10

【請求項 8】

血栓塞栓性疾患、深部静脈血栓症、静脈もしくは動脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎、冠動脈もしくは大脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症、播種性血管内凝固、心血管障害、一過性脳虚血発作、脳卒中、急性心筋梗塞、末梢血管疾患、妊娠高血圧腎症 / 子癇、血栓性血小板減少性紫斑症、炎症性障害、痛覚過敏、喘息、多発性硬化症、炎症性疼痛、血管新生、アレルギー応答、または再狭窄の治療に使用するための、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物または薬学的に許容されるこれらの塩を含む医薬組成物。

【請求項 9】

20

異常血栓形成、急性心筋梗塞、血栓塞栓症、血栓溶解療法もしくは経皮経管冠動脈形成術 (PTCA) に関連する急性血管閉鎖、一過性脳虚血発作、脳卒中、間欠的跛行、冠動脈もしくは末梢動脈のバイパス移植、血管狭窄、冠動脈もしくは静脈血管形成術後の再狭窄、長期の血液透析患者のバスキュラーアクセス開通性のメンテナンス、腹部、膝もしくは股関節手術に続いて下肢の静脈に出現する病理的血栓形成、肺血栓塞栓症のリスク、または敗血症性ショック、ウイルス感染症もしくは癌の間に血管系に出現する播種性全身性血管内凝固障害の治療に使用するための、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物または薬学的に許容されるこれらの塩を含む医薬組成物。

【請求項 10】

炎症性疼痛、喘息、血管新生、中枢神経系もしくは末梢神経系の脱髄性疾患、多発性硬化症、横断性脊髄炎、視神経炎、デビック病、ギラン・バレー症候群または慢性炎症性脱髄性多発性神経障害の治療に使用するための、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物または薬学的に許容されるこれらの塩を含む医薬組成物。

30

【請求項 11】

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物または薬学的に許容されるこれらの塩、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

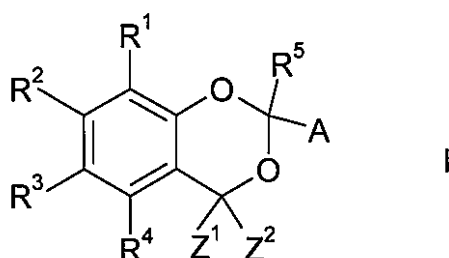
【技術分野】

【0001】

本発明は、式 I の化合物

40

【化 1】



50

[式中、残基 A、R¹ から R⁵、Z¹ および Z² は、以下に示された意味を有する] に関する。式 I の化合物は、多様な障害の治療への使用のための有益な薬理学的に活性な化合物である。式 I の化合物は、血小板について強い抗凝集作用、およびその結果、抗血栓性効果を示し、例えば、血栓塞栓性疾患または再狭窄のような心血管障害の治療および予防に適している。さらに、式 I の化合物は、マスト細胞およびミクログリア細胞の LPA 媒介性の活性化を阻害する。本発明の化合物は、血小板 LPA 受容体 LPAR5 (GPR92) のアンタゴニストであり、一般に、血小板 LPA 受容体 LPAR5、マスト細胞 LPA 受容体 LPAR5 もしくはミクログリア細胞 LPA 受容体 LPAR5 の望ましくない活性化が存在する状態に、または血小板、マスト細胞もしくはミクログリア細胞 LPA 受容体 LPAR5 の阻害が意図される治療もしくは予防に適用することができる。本発明はさら

10

【背景技術】

【0002】

先進国において、血栓性合併症は、死亡の主な原因の 1 つである。病理学的血栓形成に関連する状態の例には、深部静脈血栓症、静脈および動脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎、冠動脈および大脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症、播種性血管内凝固、一過性脳虚血発作、脳卒中、急性心筋梗塞、末梢血管疾患、妊娠高血圧腎症 / 子癇、ならびに血栓性血小板減少性紫斑症が含まれる。また、血管内のデバイスおよび補綴物の挿入、頸動脈内膜切除術、血管形成術、CABG (冠動脈バイパス移植) 手術、血管移植手術、なら

20

【0003】

これらの血管内の血栓性事象には、血小板凝集が重要な役割を果たす。血小板は、循環細胞および血管の内側を覆う損傷された内皮細胞から放出されるメディエーターによって、またはコラーゲン、リゾホスファチジン酸のような露出された内皮下マトリックス分子によって、もしくは凝固カスケード中で形成されるトロンピンによって活性化され得る。活性化に続いて、脈管構造中を自由に正常に循環する血小板、および他の細胞は、血管損傷の部位で蓄積して、血栓を形成し、より多くの血小板を発生中の血栓に集める。このプロセスの間、血栓は、動脈血管を部分的にまたは完全にブロックするのに十分なサイズまで成長し得る。静脈においても、血栓は、うっ血または緩徐な血流の領域を形成し得る。これらの静脈血栓は、それ自体の部分容易に脱離するので、循環系中を移動する塞栓を生じさせ得る。これらの移動する塞栓は、肺動脈または冠動脈のような他の血管をブロックすることがあり、これは、肺動脈または冠動脈塞栓症のような上記の病理学的結果をもたらす。要約すると、静脈血栓に対しては、病的状態および死亡は、主として、塞栓形成または血管の遠隔閉塞後に起こり、一方、動脈血栓は、局所的閉塞によって重篤な病理学的状態を引き起こす。

30

【0004】

リゾホスファチジン酸 (LPA) は、広範な細胞の機能を有する重要な生理活性リン脂質である。LPA の濃度は、2 つの異なる経路によって制御されるその合成を介して厳密に調節される。ホスホリパーゼ D (PLD) およびホスホリパーゼ A₂ (PLA₂) 活性からなる第 1 のもの、PLA₂ およびリゾホスホリパーゼ D (リゾ PLD) 活性からなる第 2 のもの。研究室の実践で最も一般的に使用される LPA は、18 : 1 LPA (1 - アシル - 2 - ヒドロキシ - sn - グリセロ - 3 - ホスファート) である。しかし、生物体中には LPA の多くの他の形態が、脂肪酸鎖の長さ、異なる飽和度および脂肪酸鎖のグリセリン骨格への連結、即ち、エステル結合またはエーテル結合を介した連結を変化させて存在する (非特許文献 1)。LPA 合成のための重要な酵素は、オートタキシン (ATX)、マウスの Enpp2 である。ATX はリゾ PLD 活性を有すること、および Enpp2^{-/-} マウスは、子宮内において 9.5 日で死亡することが示されている。Enpp2^{+/+} マウスは、LPA 血漿濃度の低下を示す (非特許文献 2)。LPA は、G タンパク質

40

50

共役受容体への結合を介して、その細胞外の生物学的作用を及ぼす。これまでに、5種の異なるLPA受容体、LPAR1(EDG2)、LPAR2(EDG4)、LPAR3(EDG7)、LPAR4(GPR23およびLPAR5(GPR92))が同定されている。すべての記載されたLPA受容体は、Gタンパク質共役受容体(GPCR)のクラスA(ロドプシン様クラス)に属する。

【0005】

LPAR5は、マウスおよびヒト後根神経節で同定されており、LPAR5-/-マウスにおいて疼痛の知覚低下が見られた(非特許文献3;非特許文献4)。異なる細胞タイプ中での、LPARと異なるGタンパク質サブユニットとの連結は、同じ細胞上の様々なLPA受容体の異なる発現と合わせて、LPAの非常に多様な生物学的作用に対する主たる理由である。ヒト血小板の活性化に関するLPAの作用は、1980年代初期に記載されている。1-O-アルキル-sn-グリセロ-3-ホスファート(アルキル-LPA)は、オレオイル-LPAに比較して、血小板中のより強力な活性化因子であることが同定されている(非特許文献5)。他の研究は、いわゆるアルキル-LPA受容体は、EDG-タイプLPA受容体でも、GPR23でもないことを指摘した(非特許文献6;非特許文献7;非特許文献8)。LPAR5は、ラット肝がん細胞系RH7777中で一時的に発現された場合、アルキル-LPAによりアシル-LPAより強く活性化され得る(非特許文献9)。これらのデータは、ヒト血小板に対して観察されるLPA媒介活性化と一致しており、この場合、アルキル-LPAの機能的作用は、血小板凝集を誘発するという点においてアシル-LPAの作用より明白である。さらに、LPA-受容体のLPAR4およびLPAR5は、ヒト血小板によって高度に発現される(非特許文献10)。G_qに連結するLPAR5とは対照的に、LPAR4はG_sと連結し、したがってヒト血小板のLPA媒介性活性化に関与することが除外される。この結果、LPAR5は、ヒト血小板におけるLPA媒介性活性化の原因である中心的なLPA-受容体であると考察された(非特許文献11)。ヒトマスト細胞系におけるLPAR5の高度な発現が例えば、Lundquist(非特許文献12)および他の分析によって実証されている。

【0006】

マスト細胞は、免疫系の一部であり、骨髄中で前駆体細胞として産生され、分化してホーミング組織中でマスト細胞を成熟する。マスト細胞は、抗菌性防御からアナフィラキシーまでに及ぶ多様な病態生理学的プロセスおよび炎症性関節炎に関与し、その結果、アレルギー応答に関連されるものと考察されている。活性化された場合、マスト細胞は、脱顆粒し、多量のメディエーター(TNF α 、MCP-1、Rantesのようなサイトカイン)を間質中に放出する。これは、マスト細胞の、脱顆粒後、発痛メディエーターを放出することによる神経因性疼痛への直接的な寄与を示す。

【0007】

上記で考察したマスト細胞の役割は別として、マスト細胞の機能の広範なスペクトルは、マスト細胞が、炎症性成分による病態に関連するアレルギー応答の他に多様な病態に関与する理由を説明している。これらの疾患は、ほんの数例を挙げれば、痛覚過敏、喘息、多発性硬化症および血管新生を含む(非特許文献13;非特許文献14;非特許文献15)。LPAR5を標的にする、低分子ヘアピン型RNAによるヒトマスト細胞系LAD2の治療は、LPAR5発現を下方制御し、LPA活性化に続いてMIP-1を減弱させる(非特許文献12)。

【0008】

マウスのミクログリア細胞系BV-2のLPA受容体プロファイルの分析から、ミクログリア細胞中にLPAR5の大量の発現が確認され、これは、炎症系のマスト細胞の細胞個体数と類似している。LPAR5が、マスト細胞中だけでなくミクログリア細胞中でも大量に発現されるという知見は、痛覚過敏、喘息、多発性硬化症、血管新生およびその他のもののような炎症性障害発生および進行におけるLPAR5の中心的役割を明示する。

【0009】

他の実験は、ヒト血小板およびヒトマスト細胞およびミクログリア細胞中のLPAR5

が、L P A 媒介性活性化の原因である重要な L P A - 受容体であることを確認した。様々な疾病状態に対する L P A R 5 の関連性を考慮すると、L P A R 5 を有効に阻害する、例えば、その結果、マスト細胞活性化、または病理学的環境における血小板活性化を阻害し、障害を治療するための新規の療法の選択肢を可能にする化合物が必要である。したがって、その L P A R 5 受容体上の内在性 L P A の作用に拮抗し、他の有利な特性、例えば、血漿および肝臓中での安定性、ならびにそのアゴニズムまたはアンタゴニズムが意図されていない他の受容体に対する選択性を有する、L P A R 5 アンタゴニストを提供することが本発明の目的である。この目的は、式 I のベンゾ [1 , 3] ジオキシン誘導体を提供することによって本発明により達成され、ピラゾール誘導体は、良好な L P A R 5 アンタゴニスト活性を示し、高度なバイオアベイラビリティを有する有利な薬品であり、例えば、血小板凝集を阻害し、血栓塞栓性疾患を治療するために使用することができる。

10

【 0 0 1 0 】

特許文献 1 および非特許文献 1 6 に、特定の 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシン - 2 - カルボン酸およびこれらのアルキルエステルが記載されており、その中で、式 I の化合物の Z ¹ および Z ² 基に対応する基の一方は、とりわけ、水素、最大 6 個の炭素原子を含むアルキルまたはシクロヘキシルであり得、前記基の他方は、とりわけ、水素、最大 6 個炭素原子を含むアルキル、シクロヘキシルまたはフェニルであり得、ここで、フェニル基およびベンゾ [1 , 3] ジオキシン環系のベンゼン部分は、互いに独立に、非置換であるか、またはハロゲン、トリフロオロメチル、シクロヘキシル、(C ₁ ~ C ₃) - アルキル - O - 、(C ₁ ~ C ₃) - アルキルおよびパラ - クロロフェノキシからなる系列から選択される 1 個の置換基によって置換されている。Z ¹ および Z ² に対応する基の 1 つがシクロヘキシルである具体的に関示された化合物は、6 - クロロ - 4 - シクロヘキシル - 4 - フェニル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシン - 2 - カルボン酸およびそのメチルエステルならびに 6 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシン - 2 - カルボン酸である。Z ¹ および Z ² に対応する基がシクロヘキシルでない、GB 2 0 2 2 5 7 9 および D . H u m b e r t らに記載されている化合物のいくつかに対して、これらの低トリグリセリド血症活性および低コレステロール血症活性を示すデータが得られており、この点を考慮して、該化合物は高脂血症の治療に有用であると見なされる。該化合物の血小板凝集についての活性は、特許文献 1 および D . H u m b e r t らにおいて開示されておらず、示唆もされていない。他の 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシン - 2 - カルボン酸およびこれらの誘導体は、例えば、除草性アセチル補酵素 A カルボキシラーゼ阻害剤に関する、非特許文献 1 7 に、または抗痙攣活性および抗不整脈活性を有する化合物に関する、特許文献 2 に記載されている。

20

30

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 1 1 】

【 特許文献 1 】 G B 2 0 2 2 5 7 9

【 特許文献 2 】 U S 4 0 5 6 5 4 0

【 非特許文献 】

【 0 0 1 2 】

40

【 非特許文献 1 】 C h o i ら、A n n R e v P h a r m a c o l T o x i c o l (2 0 1 0 年) 、 5 0 巻、 1 5 7 ~ 1 8 6 頁

【 非特許文献 2 】 v a n M e e t e r e n ら、M o l C e l l B i o l (2 0 0 6 年) 、 2 6 巻、 5 0 1 5 ~ 5 0 2 2 頁

【 非特許文献 3 】 O h ら、J B i o l C h e m (2 0 0 8 年) 、 2 8 3 巻、 2 1 0 5 4 ~ 2 1 0 6 4 頁

【 非特許文献 4 】 K i n l o c h ら、E x p e r t O p i n T h e r T a r g e t s (2 0 0 5 年) 、 9 巻、 6 8 5 ~ 6 9 8 頁

【 非特許文献 5 】 S i m o n ら、B i o c h e m B i o p h y s R e s C o m m u n (1 9 8 2 年) 、 1 0 8 巻、 1 7 4 3 ~ 1 7 5 0 頁

50

【非特許文献6】Tokumuraら、Biochem J (2002年)、365巻、617～628頁

【非特許文献7】Noguchiら、J Biol Chem (2003年)、278巻、25600～25606頁

【非特許文献8】Khandogaら、J Thromb Haemost (2007年)、5 Supplement 2: P-M-246 (ISTH 2007年)

【非特許文献9】Williamsら、J Biol Chem (2009年)、284巻、14558～14571頁

【非特許文献10】Amistenら、Thromb Res (2008年)、122巻、47～57頁

10

【非特許文献11】Khandogaら、Platelets (2008年)、19巻、415～427頁

【非特許文献12】Lundequist、J Allergy Clin Immunol (2008年、121巻、Suppl 1、要約518頁

【非特許文献13】Zuoら、Pain (2003年)、105巻、467～479頁

【非特許文献14】Toewsら、Biochim Biophys Acta (2002年)、1582巻、240～250頁

【非特許文献15】Norby、APMIS (2002年、110巻、355～371頁

【非特許文献16】D. Humbertら、Eur. J. Med. Chem. (1983年)、18巻、67～78頁

20

【非特許文献17】J. A. Turnerら、J. Agric. Food Chem. (2002年)、50巻、4554～4566頁

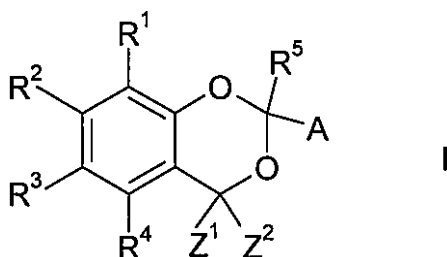
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明の主題は、任意の立体異性体形態の式Iの化合物

【化2】



30

[式中、

Aは、 $R^{11}-O-C(O)-$ 、 $R^{12}-N(R^{13})-C(O)-$ および Het^1 からなる系列から選択され；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、水素、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、 $Ar-(C_1 \sim C_4)$ -アルキル-、 Ar 、 Het^2 、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル- $C(O)-$ 、 $Ar-C(O)-$ 、シアノ、 $R^{14}-N(R^{15})-C(O)-$ 、 $Het^3-C(O)-$ 、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル-O-、 $Ar-O-$ 、 $Ar-(C_1 \sim C_4)$ -アルキル-O-、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル- $S(O)_n-$ 、 $Ar-S(O)_n-$ 、 $R^{11}-N(R^{12})-S(O)_2-$ 、 $Het^3-S(O)_2-$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル-NH-、ジ $((C_1 \sim C_4)$ -アルキル)N-、 $Ar-NH-$ および $Ar-N((C_1 \sim C_4)$ -アルキル)-からなる系列から互いに独立に選択され、

40

ならびに、 R^1 および R^2 基、または R^2 および R^3 基、または R^3 および R^4 基のいずれかは、これらを保持する炭素原子と一緒に、ベンゼンおよび5員から7員のシクロアルカンからなる系列から選択される炭素環を形成することができ、ここで、ベンゼ

50

ン環は、非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、シアノ、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - S(O)_n - からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており、シクロアルカン環は、非置換であるか、またはフッ素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

【0014】

R⁵ は、水素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択され；

R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴ および R¹⁵ は、水素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され；

10

Z¹ および Z² 基の一方は、 $(C_3 \sim C_8)$ - シクロアルキルであり、他方は、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ - シクロアルキルおよびフェニルからなる系列から選択され、ここで、すべてのシクロアルキル基は、互いに独立に、非置換であるか、またはフッ素、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルおよび $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており、フェニル基は、非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、シアノ、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - S(O)_n - からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており、

Ar は、フェニル、または N、O および S からなる系列から選択される1個もしくは2個の同じもしくは異なる環ヘテロ原子を含む、芳香族で5員もしくは6員の単環式複素環であり、これらはすべて、非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、シアノ、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - S(O)_n - からなる系列から選択される1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

20

Het¹ は、N、O および S からなる系列から選択される、1から4個の同じまたは異なる環ヘテロ原子を含む、部分的に不飽和または芳香族で5員または6員の単環式複素環であり、これは、環炭素原子を介して結合されており、ならびにこれは、非置換であるか、または $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、ヒドロキシおよびオキソからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

30

Het² は、N、O および S からなる系列から選択される、1個または2個の同じまたは異なる環ヘテロ原子を含む、飽和で4員から7員の単環式複素環であり、これは環炭素原子または環窒素原子を介して結合されており、ならびにこれは、非置換であるか、またはフッ素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

Het³ は、Het³ がそれを介して結合されている環窒素原子、および N、O および S からなる系列から選択される、0個または1個のさらなる環ヘテロ原子を含む、飽和で4員から7員の単環式複素環であり、これは、非置換であるか、またはフッ素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

40

n は、数、0、1 および 2 から選択され；

ここで、すべてのアルキル基は、非置換であるか、または1個もしくはそれ以上のフッ素置換基によって置換されている]であって、

ただし、該式 I の化合物は、6 - クロロ - 4 - シクロヘキシル - 4 - フェニル - 4 H - ベンゾ[1,3]ジオキシン - 2 - カルボン酸、6 - クロロ - 4 - シクロヘキシル - 4 - フェニル - 4 H - ベンゾ[1,3]ジオキシン - 2 - カルボン酸メチルエステルまたは 6 - クロロ - 4,4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ[1,3]ジオキシン - 2 - カルボン酸ではない

【発明を実施するための形態】

【0015】

50

－実施形態において、本発明は、式 I の化合物

[式中、

A は、 $R^{11} - O - C(O) -$ 、 $R^{12} - N(R^{13}) - C(O) -$ および Het^1 からなる系列から選択され；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、水素、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $Ar - (C_1 \sim C_4)$ - アルキル -、 Ar 、 Het^2 、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - $C(O) -$ 、 $Ar - C(O) -$ 、 $R^{14} - N(R^{15}) - C(O) -$ 、 $Het^3 - C(O) -$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - $O -$ 、 $Ar - O -$ 、 $Ar - (C_1 \sim C_4)$ - アルキル - $O -$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - $S(O)_n -$ 、 $Ar - S(O)_n -$ 、 $R^{11} - N(R^{12}) - S(O)_2 -$ 、 $Het^3 - S(O)_2 -$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - $NH -$ およびジ $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル) $N -$ からなる系列から互いに独立に選択され、

ならびに、 R^1 および R^2 、または R^2 および R^3 、または R^3 および R^4 のいずれかは、これらを保持する炭素原子と一緒に、ベンゼンおよび 5 員または 6 員のシクロアルカンからなる系列から選択される炭素環を形成することができ、ここで、ベンゼン環は、非置換であるか、またはハロゲン、および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択される、1 個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており、シクロアルカン環は、非置換であるか、またはフッ素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択される、1 個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

R^5 は、水素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択され；

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は、水素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され；

Z^1 および Z^2 基の一方は、 $(C_3 \sim C_8)$ - シクロアルキルであり、他方は、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ - シクロアルキルおよびフェニルからなる系列から選択され、ここで、すべてのシクロアルキル基は、互いに独立に、非置換であるか、またはフッ素、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルおよび $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - $O -$ からなる系列から選択される、1 個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており、フェニル基は、非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、シアノ、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - $O -$ および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - $S(O)_n -$ からなる系列から選択される、1 個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており、

Ar は、フェニル、または N 、 O および S からなる系列から選択される 1 個もしくは 2 個の同じもしくは異なる環ヘテロ原子を含む、芳香族で 5 員もしくは 6 員の単環式複素環であり、これらはすべて、非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、シアノ、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - $O -$ および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - $S(O)_n -$ からなる系列から選択される 1 個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

Het^1 は、 N 、 O および S からなる系列から選択される、1 から 4 個の同じまたは異なる環ヘテロ原子を含む、部分的に不飽和または芳香族で 5 員の単環式複素環であり、これは、環炭素原子を介して結合されており、ならびにこれは、非置換であるか、または $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、ヒドロキシおよびオキソからなる系列から選択される、1 個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

Het^2 は、 N 、 O および S からなる系列から選択される、1 個または 2 個の同じまたは異なる環ヘテロ原子を含む、飽和で 4 員から 7 員の単環式複素環であり、これは環炭素原子または環窒素原子を介して結合されており、ならびにこれは、非置換であるか、またはフッ素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択される、1 個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

Het^3 は、 Het^3 がそれを介して結合されている環窒素原子を含み、および N 、 O および S からなる系列から選択される、0 個または 1 個のさらなる環ヘテロ原子を含む、飽和で 4 員から 7 員の単環式複素環であり、これは、非置換であるか、またはフッ素およ

び ($C_1 \sim C_4$) - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

n は、数、0、1および2から選択され；

ここで、すべてのアルキル基は、非置換であるか、または1個もしくはそれ以上のフッ素置換基によって置換されている」ならびにすべてのこれらの立体異性体形態および立体異性体形態の任意の比率の混合物、ならびに薬学的に許容されるこれらの塩に関する。

【0016】

別の実施形態において、本発明は、式 I の化合物

[式中、

A は、 $R^{11} - O - C(O) -$ または Het^1 から選択され；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、水素、ハロゲン、($C_1 \sim C_4$) - アルキル、 $Ar - (C_1 \sim C_4) -$ アルキル -、 Ar 、 Het^2 、($C_1 \sim C_4$) - アルキル - $C(O) -$ 、 $Ar - C(O) -$ 、 $R^{14} - N(R^{15}) - C(O) -$ 、 $Het^3 - C(O) -$ 、($C_1 \sim C_4$) - アルキル - $O -$ 、 $Ar - O -$ 、 $Ar - (C_1 \sim C_4) -$ アルキル - $O -$ 、 $R^{11} - N(R^{12}) - S(O)_2 -$ 、 $Het^3 - S(O)_2 -$ 、($C_1 \sim C_4$) - アルキル - $NH -$ およびジ($(C_1 \sim C_4) -$ アルキル) $N -$ からなる系列から互いに独立に選択され、

ならびに、 R^1 および R^2 基、または R^2 および R^3 基、または R^3 および R^4 基のいずれかは、これらを保持する炭素原子と一緒に、ベンゼンおよび5員または6員のシクロアルカンからなる系列から選択される炭素環を形成することができ、ここで、ベンゼン環は、非置換であるか、またはハロゲン、および($C_1 \sim C_4$) - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており、シクロアルカン環は、非置換であるか、またはフッ素および($C_1 \sim C_4$) - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

R^5 は、水素および($C_1 \sim C_4$) - アルキルからなる系列から選択され；

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{15} は、水素および($C_1 \sim C_4$) - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され；

Z^1 および Z^2 基の一方は、($C_3 \sim C_8$) - シクロアルキルであり、他方は、水素、($C_1 \sim C_4$) - アルキル、($C_3 \sim C_8$) - シクロアルキルおよびフェニルからなる系列から選択され、ここで、すべてのシクロアルキル基は、互いに独立に、非置換であるか、またはフッ素および($C_1 \sim C_4$) - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており、フェニル基は、非置換であるか、またはハロゲンおよび($C_1 \sim C_4$) - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており、

Ar は、フェニル、またはN、OおよびSからなる系列から選択される1個もしくは2個の同じもしくは異なる環ヘテロ原子を含む、芳香族で5員もしくは6員の単環式複素環であり、これらはすべて、非置換であるか、またはハロゲン、($C_1 \sim C_4$) - アルキルおよび($C_1 \sim C_4$) - アルキル - $O -$ からなる系列から選択される1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

【0017】

Het^1 は、

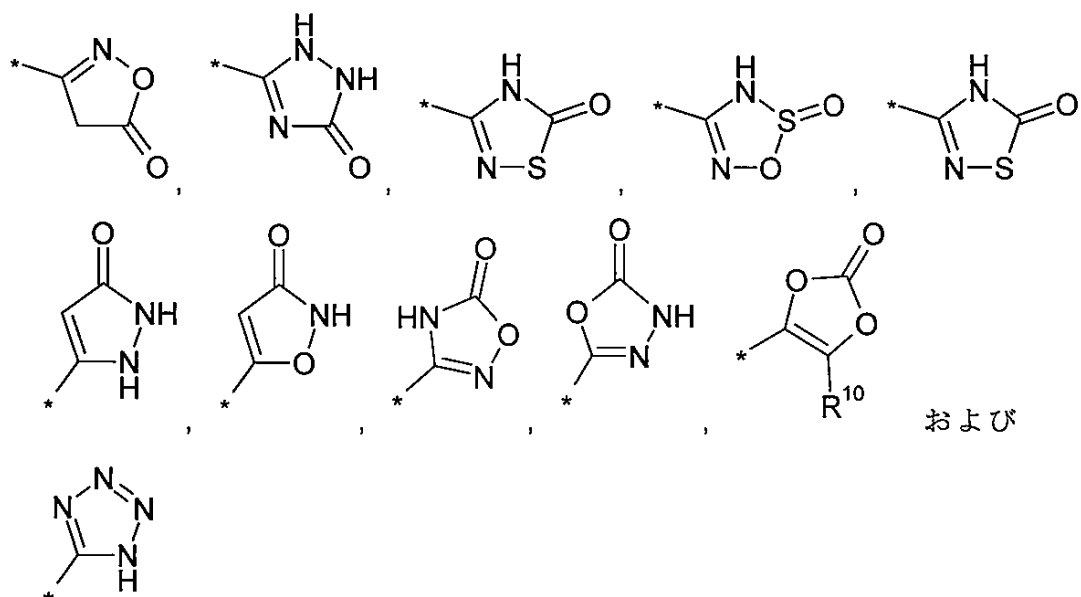
10

20

30

40

【化3】



10

からなる系列から選択され、ここで、 R^{10} は、水素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択され；

20

Het^2 は、N、OおよびSからなる系列から選択される、1個または2個の同じまたは異なる環ヘテロ原子を含む、飽和で5員または6員の単環式複素環であり、これは環炭素原子または環窒素原子を介して結合されており、ならびにこれは、非置換であるか、またはフッ素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

Het^3 は、 Het^3 がそれを介して結合されている環窒素原子を含み、およびN、OおよびSからなる系列から選択される、0個または1個のさらなる環ヘテロ原子を含む、飽和で5員または6員の単環式複素環であり、これは、非置換であるか、またはフッ素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

30

ここで、すべてのアルキル基は、非置換であるか、または1個もしくはそれ以上のフッ置換基によって置換されている]ならびにすべてのこれらの立体異性体形態および立体異性体形態の任意の比率の混合物、ならびに薬学的に許容されるこれらの塩に関する。

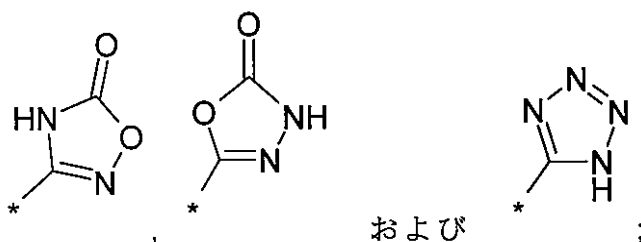
【0018】

別の実施形態において、本発明は式Iの化合物

[式中、

Aは、 $R^{11} - O - C(O) -$

【化4】



および；

40

からなる系列から選択され；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、水素、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ - ペルフルオロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O -、 $(C_1 \sim C_4)$ -

50

ペルフルオロアルキル - O - 、フェニル、ピロリル、ピリジニル、ピリジニル - O - 、ピロリジニル - S (O)₂ - 、モルホリニル、Ar - C (O) - 、Ar - O - 、ジ ((C₁ ~ C₄) - アルキル) N - 、Ar - (C₁ ~ C₄) - アルキル - および Ar - (C₁ ~ C₄) - アルキル - O - からなる系列から互いに独立に選択され、

ならびに、R¹ および R² 基、または R² および R³ 基、または R³ および R⁴ 基のいずれかは、これらを保持する炭素原子と一緒に、ベンゼン環またはシクロヘキサン環を形成することができ、ここで、ベンゼン環は、非置換であるか、またはハロゲンおよび (C₁ ~ C₄) - アルキルからなる系列から選択される、1 個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており、シクロヘキサン環は、非置換であるか、またはフッ素および (C₁ ~ C₄) - アルキルからなる系列から選択される、1 個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

R⁵ は、水素またはメチルであり；

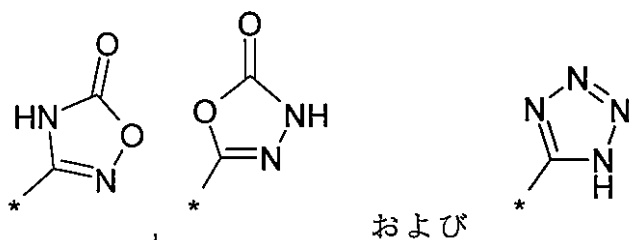
Z¹ および Z² は、同じであり、(C₃ ~ C₈) - シクロアルキルであり、または Z¹ および Z² 残基の一方は、(C₃ ~ C₈) - シクロアルキルであり、他方は、水素またはフェニルであり；

Ar は、非置換であるか、またはハロゲンおよび (C₁ ~ C₄) - アルキル - O - からなる系列から選択される、1 個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されているフェニルである] ならびに、すべてのこれらの立体異性体形態および立体異性体形態の任意の比率の混合物、ならびに薬学的に許容されるこれらの塩に関する。

【 0 0 1 9 】

一実施形態において、式 I の化合物は、上記のように定義され、A は、R^{1 1} - O - C (O) - および H e t¹ からなる系列から選択される残基であり、別の実施形態において、A は R^{1 1} - O - C (O) - であり、別の実施形態において、A は H O - C (O) - である。一実施形態において、A を表している H e t¹ 基は、任意の 1 個またはそれ以上の基

【 化 5 】



であり、

ここで、これらの基の式において、および A を表している他の特定の H e t¹ 基の式において、アスタリスクの付けられた線は、該基が、A 基を保持する環炭素原子にそれを介して結合されている遊離原子価 (f r e e b o n d) を表す。

【 0 0 2 0 】

一実施形態において、式 I の化合物は上記のように定義され、R¹、R²、R³ および R⁴ は、同じかまたは異なり、任意の 1 個またはそれ以上の基、

水素；

ハロゲン；

(C₁ ~ C₄) - アルキル、ここで、一実施形態において、(C₁ ~ C₄) - アルキルは、任意の 1 個またはそれ以上の、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、s e c - ブチルおよび t - ブチル基から選択される；

(C₁ ~ C₄) - アルキル - O - 、ここで、一実施形態において、(C₁ ~ C₄) - アルキル - O - は、任意の 1 個もしくはそれ以上の、メチル - O - 、エチル - O - 、プロピル - O - およびブチル - O - 基から選択される；

Ar、ここで、一実施形態において、Ar は、任意の 1 個もしくはそれ以上の、フェニ

ル、ピロリルおよびピリジニル基から選択される；

$Ar-C(O)-$ 、ここで、一実施形態において、 $Ar-C(O)-$ はフェニル- $C(O)-$ であり、一実施形態において、非置換であるか、または置換されており、別の実施形態において、例えば、1個もしくは2個のハロゲン置換基、例えば塩素置換基によって置換されており、別の実施形態において、 $Ar-C(O)-$ は、クロロで置換されているベンゾイル基、例えば Cl -フェニル- $C(O)-$ である；

$Ar-O-$ 、ここで、一実施形態において、 $Ar-O-$ は、任意の1個もしくはそれ以上のピリジニル- $O-$ およびフェニル- $O-$ 基から選択され、一実施形態において、非置換であるか、または置換されており、別の実施形態において、例えば、1個もしくは2個のハロゲン置換基、例えば塩素置換基によって置換されており、別の実施形態において、 $Ar-O-$ は、任意の1個またはそれ以上のピリジニル- $O-$ および Cl -フェニル- $O-$ 基から選択される；

$ジ((C_1 \sim C_4)-アルキル)N-$ 、ここで、一実施形態において、 $ジ((C_1 \sim C_4)-アルキル)N-$ は、任意の1個またはそれ以上の(メチル) $_2N-$ および(エチル) $_2N-$ 基から選択される；

$Ar-(C_1 \sim C_4)-アルキル-$ 、ここで、一実施形態において、 $Ar-(C_1 \sim C_4)-アルキル-$ 中の Ar 基は、フェニルであり、別の実施形態において、 $Ar-(C_1 \sim C_4)-アルキル-$ はベンジルであり、一実施形態において、 Ar は、非置換であるか、または置換されており、別の実施形態では、例えば、1個もしくは2個のハロゲン置換基、例えば塩素置換基によって置換されている、

$Het^3-S(O)_2-$ 、ここで、一実施形態において、 $Het^3-S(O)_2-$ は、ピロリジニル- SO_2- である；

Het^2 、ここで、一実施形態において、 Het^2 は、モルホリニルである；

1個またはそれ以上のフッ素置換基によって置換されている $(C_1 \sim C_4)-アルキル$ 、ここで、一実施形態において、そのフッ素で置換されている $(C_1 \sim C_4)-アルキル$ は、 $(C_1 \sim C_4)-$ ペルフルオロアルキルであり、別の実施形態においてトリフルオロメチル、即ち F_3C- である；

1個またはそれ以上のフッ素置換基によって置換されている $(C_1 \sim C_4)-アルキル-O-$ 、ここで、一実施形態において、そのフッ素で置換されている $(C_1 \sim C_4)-アルキル-O-$ は、 $(C_1 \sim C_4)-$ ペルフルオロアルキル- $O-$ であり、別の実施形態において、トリフルオロメトキシ、即ち F_3C-O- であるからなる系列から互いに独立に選択され；

ならびに、 R^1 および R^2 基、または R^2 および R^3 基、または R^3 および R^4 基のいずれかは、これらを保持する炭素原子と一緒にあって、ベンゼン環または5員から7員のシクロアルカン環を形成することができ、ここで、一実施形態において、その環は、ベンゼン環またはシクロペンタンまたはシクロヘキサン環、別の実施形態において、ベンゼン環またはシクロヘキサン環であり、ここで、一実施形態において、2個の R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 基によって形成されたベンゼン環は、非置換であるか、または1個もしくはそれ以上の、例えば、ハロゲンおよび $(C_1 \sim C_4)-アルキル$ からなる系列から選択される、1個もしくは2個の、同じもしくは異なる置換基によって置換されており、2個の R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 基によって形成されたシクロアルカン環は、非置換であるか、または1個もしくはそれ以上の、例えば、フッ素および $(C_1 \sim C_4)-アルキル$ からなる系列から選択される、1個もしくは2個の、同じもしくは異なる置換基によって置換されており、別の実施形態において、2個の R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 基によって形成された環は、非置換である。

【0021】

一般に、 R^1 および R^2 基、または R^2 および R^3 基、または R^3 または R^4 基のいずれかによって、これらを保持する炭素原子と一緒にあって形成され得る炭素環は、一実施形態において、ベンゼン、シクロペンタンおよびシクロヘキサンからなる系列から、別の実施形態において、ベンゼンおよびシクロヘキサンからなる系列から選択される。2個の

10

20

30

40

50

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 基によって形成されたシクロアルカン環の場合、両方の縮合環に共通の2個の炭素原子の間の二重結合は、両方の環に含有されるものとみなされ得るので、そのシクロアルカン環は、シクロアルケン環ともみなされ得る。一実施形態において、2個の R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 基によって形成された炭素環は、非置換であるか、または1個もしくは2個の同じもしくは異なる置換基によって置換されており、別の実施形態において、該炭素環は非置換である。一実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、それらのいずれかの意味を有し、ただし、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の2つの基が、これらを保持する炭素原子と一緒になって炭素環を形成しない場合を除く。

【0022】

一実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 基の1つは、水素であり、他のものは、任意のこれらの特定の意味を有し、別の実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 基の2つは、水素であり、他のものは、任意のこれらの特定の意味を有する。

【0023】

一実施形態において、式Iの化合物は、上記のように定義され、 R^5 は、水素およびメチルからなる系列から選択され、別の実施形態において、 R^5 は水素である。

【0024】

一実施形態において、式Iの化合物は、上記のように定義され、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は、水素、メチルおよびエチルからなる系列から、別の実施形態において、水素およびメチルからなる系列から互いに独立に選択され、別の実施形態において、これらは水素である。

【0025】

一実施形態において、 Z^1 または Z^2 を表している($C_3 \sim C_8$)-シクロアルキル基は、($C_4 \sim C_8$)-シクロアルキル基、別の実施形態において、($C_5 \sim C_8$)-シクロアルキル基、別の実施形態において、($C_5 \sim C_7$)-シクロアルキル基、別の実施形態において、($C_6 \sim C_7$)-シクロアルキル基であり、別の実施形態において、すべてが非置換であるか、または規定されたように置換されているシクロヘキシル基である。一実施形態において、 Z^1 または Z^2 を表している置換シクロヘキシル基中の、および置換フェニル基中の置換基の数は、互いに独立に1、2、3または4個であり、別の実施形態は、1個、2個または3個であり、別の実施形態において、1個または2個であり、別の実施形態において、1個であり、別の実施形態において、0個である。一実施形態において、 Z^1 または Z^2 を表しているシクロアルキル基は、非置換である。一実施形態において、 Z^1 または Z^2 を表している置換シクロアルキル基中の置換基は、フッ素および($C_1 \sim C_4$)-アルキルからなる系列から、別の実施形態において、($C_1 \sim C_4$)-アルキルおよび($C_1 \sim C_4$)-アルキル-O-からなる系列から選択され、別の実施形態において、これらは($C_1 \sim C_4$)-アルキル置換基である。一実施形態において、 Z^1 または Z^2 を表している置換フェニル基中の置換基は、ハロゲン、($C_1 \sim C_4$)-アルキルおよび($C_1 \sim C_4$)-アルキル-O-からなる系列から、別の実施形態において、ハロゲンおよび($C_1 \sim C_4$)-アルキルからなる系列から選択される。

【0026】

一実施形態において、式Iの化合物は、上記のように定義され、 Z^1 および Z^2 基の一方は、($C_3 \sim C_8$)-シクロアルキルであり、他方は、水素、($C_1 \sim C_8$)-アルキルおよび($C_3 \sim C_8$)-シクロアルキルからなる系列から選択され、別の実施形態において、 Z^1 および Z^2 基の一方は、($C_3 \sim C_8$)-シクロアルキルであり、他方は、水素、($C_3 \sim C_8$)-シクロアルキルおよびフェニルからなる系列から選択され、別の実施形態において、 Z^1 および Z^2 基の一方は、($C_3 \sim C_8$)-シクロアルキルであり、他方は、水素および($C_3 \sim C_8$)-シクロアルキルからなる系列から選択され、別の実施形態において、 Z^1 および Z^2 基の一方は、($C_3 \sim C_8$)-シクロアルキルであり、他方は、($C_3 \sim C_8$)-シクロアルキルおよびフェニルからなる系列から選択され、別の実施形態において、 Z^1 および Z^2 基は、同じかまたは異なる($C_3 \sim C_8$)-シクロアルキル基であり、別の実施形態において、 Z^1 および Z^2 基は、同じ($C_3 \sim C_8$)-

シクロアルキル基であり、ここで、すべての基は、非置換であるか、または規定されたように置換されている。

【 0 0 2 7 】

一実施形態において、置換 $A r$ 基中、または置換 $H e t^1$ 基もしくは置換 $H e t^2$ 基もしくは置換 $H e t^3$ 基中の置換基の数は、互いに独立に、1 個、2 個または 3 個であり、別の実施形態において、1 個または 2 個であり、別の実施形態において、1 個であり、別の実施形態において 0 個である。一実施形態において、 $A r$ は、フェニル、または N、O および S からなる系列から選択される 1 個の環ヘテロ原子を含む芳香族で 5 員もしくは 6 員の単環式複素環であり、別の実施形態において、 $A r$ は、フェニル、ピリジニルおよびチエニルからなる系列から、別の実施形態において、フェニルおよびピリジニルからなる系列から選択され、別の実施形態において、 $A r$ はフェニルであり、ここですべての基は、非置換であるか、または規定されたように置換されている。一実施形態において、置換 $A r$ 基中の置換基は、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルおよび $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から、別の実施形態において、ハロゲンおよび $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択される。

10

【 0 0 2 8 】

一実施形態において、 $H e t^2$ は、N、O および S からなる系列から、別の実施形態において N および O からなる系列から選択される 1 個または 2 個の同じまたは異なる環ヘテロ原子を含む、飽和で 5 員または 6 員の単環式複素環であり、別の実施形態において、 $H e t^2$ は、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニルおよびモルホリニルからなる系列から選択され、別の実施形態において、 $H e t^2$ はモルホリニルである。一実施形態において、 $H e t^2$ は、環炭素原子を介して、別の実施形態において、環窒素原子を介して結合されている。

20

【 0 0 2 9 】

一実施形態において、 $H e t^3$ は、 $H e t^3$ がそれを介して結合されている環窒素原子に加えて、N、O および S からなる系列から、別の実施形態において、N および O からなる系列から選択される、0 個または 1 個の、別の実施形態において 0 個のさらなる環ヘテロ原子を含む、飽和で 5 員または 6 員の単環式複素環であり、別の実施形態において、 $H e t^3$ は、ピロリジニル、ピペリジニルおよびモルホリニルからなる系列から選択され、別の実施形態において、 $H e t^3$ は、ピロリジニルである。

30

【 0 0 3 0 】

一実施形態において、 n は、数 0 および 2 から選択され、別の実施形態において、 n は 2 である。

【 0 0 3 1 】

本発明の一実施形態において、式 I の化合物は、

4, 4 - ジシクロヘキシル - 7 - ピロール - 1 - イル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシン - 2 - カルボン酸、

4, 4 - ジシクロヘキシル - 6 - メチル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシン - 2 - カルボン酸、

4, 4 - ジシクロヘキシル - 7 - メトキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシン - 2 - カルボン酸、

40

4, 4 - ジシクロヘキシル - 6 - フルオロ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシン - 2 - カルボン酸、

4, 4 - ジシクロヘキシル - 7 - ジメチルアミノ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシン - 2 - カルボン酸、

4, 4 - ジシクロヘキシル - 5, 7 - ジメトキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシン - 2 - カルボン酸、

4, 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ナフト [2 , 3 - d] [1 , 3] ジオキシシン - 2 - カルボン酸、

4, 4 - ジシクロヘキシル - 7 - メチル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシン - 2 - カ

50

ルボン酸、

4, 4 - ジシクロヘキシル - 5 - メチル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - カ
ルボン酸、

7 - クロロ - 4, 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - カ
ルボン酸、

4, 4 - ジシクロヘキシル - 8 - メチル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - カ
ルボン酸、

4, 4 - ジシクロヘキシル - 8 - フルオロ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 -
カルボン酸、

6 - t e r t - ブチル - 4, 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - カ
ルボン酸、 10

4, 4 - ジシクロヘキシル - 6 - ヨード - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - カ
ルボン酸、

4, 4 - ジシクロヘキシル - 6 - トリフルオロメチル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキ
シシ - 2 - カルボン酸、

6 - クロロ - 4, 4 - ジシクロヘキシル - 2 - メチル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキ
シシ - 2 - カルボン酸、

4, 4 - ジシクロヘキシル - 6 - トリフルオロメトキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオ
キシシ - 2 - カルボン酸、

6 - クロロ - 4, 4 - ジシクロヘキシル - 7 - フルオロ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオ
キシシ - 2 - カルボン酸、 20

6 - クロロ - 4, 4 - ジシクロヘキシル - 8 - フルオロ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオ
キシシ - 2 - カルボン酸、

6 - クロロ - 4, 4 - ジシクロヘキシル - 5 - フルオロ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオ
キシシ - 2 - カルボン酸、

6 - (4 - クロロ - フェノキシ) - 4, 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3
] ジオキシシ - 2 - カルボン酸、

【 0 0 3 2 】

4, 4 - ジシクロヘキシル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキ
シシ - 2 - カルボン酸、 30

4, 4 - ジシクロヘキシル - 6 - (3 - メトキシ - フェノキシ) - 4 H - ベンゾ [1 ,
3] ジオキシシ - 2 - カルボン酸、

6 - (3 - クロロ - フェノキシ) - 4, 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3
] ジオキシシ - 2 - カルボン酸、

6 - (4 - クロロ - ベンゾイル) - 4, 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3
] ジオキシシ - 2 - カルボン酸、

4, 4 - ジシクロヘキシル - 6 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - 4 H - ベンゾ [1 ,
3] ジオキシシ - 2 - カルボン酸、

4, 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - カルボン酸、

4, 4 - ジシクロヘキシル - 8 - メトキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 -
カルボン酸、 40

4, 4 - ジシクロヘキシル - 5 - エトキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 -
カルボン酸、

7 - ブトキシ - 4, 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 -
カルボン酸、

6, 8 - ジクロロ - 4, 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ -
2 - カルボン酸、

1, 1 - ジシクロヘキシル - 1 H - ナフト [2 , 1 - d] [1 , 3] ジオキシシ - 3 -
カルボン酸、

4, 4 - ジシクロヘキシル - 6 - メトキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - 50

カルボン酸、

4, 4 - ジシクロヘキシル - 6 - フェニル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 -
カルボン酸、

4, 4 - ジシクロヘキシル - 7 - メトキシ - 5 - メチル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオ
キシシ - 2 - カルボン酸、

7 - ベンジルオキシ - 4, 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ
- 2 - カルボン酸、

6 - クロロ - 4, 4 - ジシクロヘキシル - 7 - メトキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオ
キシシ - 2 - カルボン酸、

4, 4 - ジシクロヘキシル - 6 - (ピロリジン - 1 - スルホニル) - 4 H - ベンゾ [1
, 3] ジオキシシ - 2 - カルボン酸、 10

4, 4 - ジシクロヘキシル - 7 - モルホリン - 4 - イル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオ
キシシ - 2 - カルボン酸、

4, 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ナフト [1 , 2 - d] [1 , 3] ジオキシシ - 2 -
カルボン酸、

6 - クロロ - 4, 4 - ジシクロヘキシル - 8 - メチル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキ
シシ - 2 - カルボン酸、

6 - クロロ - 4, 4 - ジシクロヘキシル - 7 - メチル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキ
シシ - 2 - カルボン酸、

【 0 0 3 3 】

4, 4 - ジシクロヘキシル - 5, 7 - ジフルオロ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ
- 2 - カルボン酸、 20

1, 1 - ジシクロヘキシル - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 1 H - ナフト [2, 1
- d] [1, 3] ジオキシシ - 3 - カルボン酸、

4, 4 - ジシクロヘキシル - 8 - トリフルオロメトキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオ
キシシ - 2 - カルボン酸、

8 - t e r t - ブチル - 4, 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシ
シ - 2 - カルボン酸、

10 - ベンジル - 4, 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ナフト [2, 3 - d] [1, 3]
ジオキシシ - 2 - カルボン酸、 30

4, 4 - ジシクロヘキシル - 7 - ジエチルアミノ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ
- 2 - カルボン酸、

6 - プロモ - 4, 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - カ
ルボン酸、

6 - クロロ - 4, 4 - ジシクロペンチル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - カ
ルボン酸、

6 - クロロ - 4 - シクロヘプチル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - カルボン
酸、

6 - プロモ - 4, 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - カ
ルボン酸、 40

6 - クロロ - 4, 4 - ジシクロヘプチル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - カ
ルボン酸、

6 - クロロ - 4, 4 - ジシクロオクチル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - カ
ルボン酸、

6 - クロロ - 4, 4 - ジシクロヘプチル - 7 - メチル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキ
シシ - 2 - カルボン酸、

4, 4 - ジシクロヘプチル - 6 - トリフルオロメトキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオ
キシシ - 2 - カルボン酸、

6 - プロモ - 4, 4 - ジシクロヘプチル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - カ
ルボン酸、 50

5 - (6 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - イル) - 1 H - テトラゾール、

3 - (6 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - イル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン、

6 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - カルボン酸メチルエステル、および

5 - (6 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - イル) - 3 H - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - オン

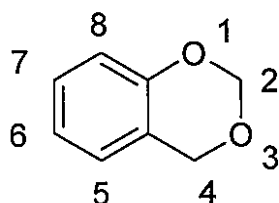
からなる系列ならびにすべてのこれらの立体異性体形態および立体異性体形態の任意の比率の混合物、ならびに薬学的に許容されるこれらの塩から選択される。

10

【 0 0 3 4 】

式 I の化合物 (これは、例えば、4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシまたはベンゾ [1 , 3] ジオキサシと命名され得、本明細書ではベンゾジオキサシとも呼ばれる) の置換様式は、IUPAC 規則に従って番号が付けられ、以下の式で示される。

【 化 6 】



20

【 0 0 3 5 】

基または置換基または数のような構成要素、例えば、アルキル、シクロアルキル、Ar 基または数 n が、式 I の化合物中に数回出現し得る場合、これらは、すべて互いに独立であり、それぞれの場合任意の示された意味を有し得て、これらは、それぞれの場合、任意のその他のこうした要素と同じであるかまたは異なる。

【 0 0 3 6 】

アルキルという用語は、直鎖状 (linear) であり得る、即ち直鎖 (straight - chain)、または分枝鎖の、飽和非環式炭化水素の残基を意味するものと理解すべきである。別に定義されない場合、アルキルは、1 から 4 個の炭素原子を有する。 (C₁ ~ C₄) - アルキルの例は、1、2、3 もしくは 4 個の炭素原子を含有するアルキル残基であり、メチル、エチル、プロピル、ブチル、これらの残基の n - 異性体、イソプロピル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチルが含まれる。すべてのこれらの記述は、アルキル基が置換されている、または別の残基上の置換基、例えば、アルキル - O - 残基 (アルキルオキシ残基、アルコキシ残基)、アルキル - O - C (O) - 残基 (アルキルオキシカルボニル残基) またはアリール - アルキル - 残基として出現する場合にも当てはまる。

30

【 0 0 3 7 】

(C₃ ~ C₈) - シクロアルキルという用語は、単環中に 3 から 8 個の環炭素原子を含有する、飽和環状炭化水素環の残基を意味するものと理解すべきである。 (C₃ ~ C₈) - シクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはシクロオクチルのような、3、4、5、6、7 または 8 個の環炭素原子を含有するシクロアルキル残基である。

40

【 0 0 3 8 】

5 員から 7 員のシクロアルカンという用語は、シクロペンタン、シクロヘキサンまたはシクロヘプタンを意味するものと理解される。

【 0 0 3 9 】

Ar という用語は、フェニルまたはフラニル、ピリジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリ

50

ミジニル、ピロリル、ピラゾリルおよびチエニル残基のような、芳香族で5員または6員の単環式炭化水素環の残基であって、前記炭化水素環において、1個または2個の環炭素原子が、N、OおよびSからなる系列から選択される同じまたは異なる環ヘテロ原子によって置換されており、これらはすべて非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、シアノ、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル-O-および $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル-S(O)_n-からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の、例えば、1個、2個もしくは3個の、または1個もしくは2個の、または1個の、同じもしくは異なる置換基によって置換されている残基を意味するものと理解すべきである。

【0040】

Het¹という用語は、フラニル、ピリジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリルおよびチエニル、1,2,4,5-テトラジニル、1,2,3,4-テトラジニル、1,2,3-トリアジニル、1,2,4-トリアジニル、1,3,5-トリアジニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリルおよび1,2,4-トリアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、ピラニル、1,2-オキサジニル、1,3-オキサジニル、1,4-オキサジニル、1,2-チアジン、1,3-チアジン、1,4-チアジン、ピロリニル、チアジアジニルおよびチアゾリニルのような部分的に不飽和または芳香族で5員または6員の単環式炭化水素環の残基であって、1個から4個の環炭素原子は、N、OおよびSからなる系列から選択される、同じまたは異なる環ヘテロ原子によって置換されており、これらは、非置換であるか、または $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、ヒドロキシおよびオキソからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の、例えば、1個、2個もしくは3個の、もしくは1個もしくは2個の、もしくは1個の同じもしくは異なる置換基によって置換され得、環炭素原子を介して結合されている残基を意味するものと理解される。

【0041】

Het²という用語は、オキセタニル、アゼチジニル、チエタニル、ジオキセタニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、1,2-オキサチオラニル、1,3-オキサチオラニル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルのような飽和で4員、5員、6員または7員の単環式炭化水素環の残基であって、1個または2個の環炭素原子は、N、OおよびSからなる系列から選択される、同じまたは異なる環ヘテロ原子によって置換されており、これらは、環炭素原子または環窒素原子を介して結合され得、これらは非置換であるか、またはフッ素および $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の、例えば、1個、2個もしくは3個の、もしくは1個もしくは2個の、もしくは1個の同じもしくは異なる置換基によって置換されている残基を意味するものと理解される。

【0042】

Het³という用語は、アゼチジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、チアゾリジニルおよびオキサゾリジニルのような飽和で4員、5員、6員または7員の単環式炭化水素環の残基であって、Het³がそれを介して結合されている環窒素原子を含み、ここで、0個または1個のさらなる環炭素原子が、N、OおよびSからなる系列から選択されるヘテロ原子によって置換されており、非置換であるか、またはフッ素および $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の、例えば、1個、2個もしくは3個、もしくは1個もしくは2個、もしくは1個の同じもしくは異なる置換基によって置換されている残基を意味するものと理解される。

【0043】

アルキル基は、一般に、アルキル基が保持する任意の他の置換基とは独立に、非置換であるか、または1個もしくはそれ以上のフッ素置換基、例えば、1個、2個、3個、4個もしくは5個のフッ素置換基によって、もしくは1個、2個もしくは3個のフッ素置換基

10

20

30

40

50

によって置換され得る。このようなフッ素置換アルキル基は、ペルフルオロアルキル基、即ち、すべての水素原子がフッ素原子によって置換されているアルキル基でもあり得る。フッ素置換アルキル基の例は、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ および $-CF_2-CF_3$ であり、 $-CF_3$ および $-CF_2-CF_3$ は、ペルフルオロアルキル基の例である。一実施形態において、任意に出現するアルキル基は、他の出現とは独立に、およびアルキル基が保持する任意の他の置換基とは独立に、フッ素によって置換されていない。

【0044】

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素である。一実施形態において、ハロゲンは、任意のその出現において、他の出現とは独立に、フッ素、塩素および臭素からなる系列から、別の実施形態において、フッ素および塩素からなる系列から選択される。

10

【0045】

式Iの化合物中に存在する光学的活性炭素原子は、互いに独立にR立体配置またはS立体配置を有する。式Iの化合物は、純粋なエナンチオマーもしくは純粋なジアステレオマーの形態で、またはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの任意の比率の混合物の形態で、例えば、ラセミ体の形態で存在し得る。したがって、本発明は、純粋なエナンチオマーおよびエナンチオマーの混合物、ならびに純粋なジアステレオマーおよびジアステレオマーの混合物に関する。本発明は、2種または2種以上の式Iの立体異性体の混合物を含み、混合物におけるすべての比率の立体異性体を含む。式Iの化合物が、E異性体またはZ異性体（または、cis異性体もしくはtrans異性体）として存在し得る場合、本発明は、純粋なE異性体および純粋なZ異性体の両方ならびにすべての比率のE/Z（または、cis/trans）混合物に関する。本発明は、式Iの化合物のすべての互変異性体形態を含む。

20

【0046】

E/Z異性体を含めた、ジアステレオマーは、例えばクロマトグラフィーによって、個々の異性体に分離され得る。ラセミ体は、通例の方法、例えば、キラル相に基づくクロマトグラフィーによってまたは分割、例えば、光学的に活性な酸もしくは塩基で得られたジアステレオマー塩の結晶化によって2種のエナンチオマーに分離され得る。立体化学的に均一な式Iの化合物は、立体化学的に均一な出発物質を使用することによって、または立体選択的反応を用いることによって得ることができる。

【0047】

式Iの化合物の薬学的に許容される塩は、生理学的に許容され、特に薬学的に利用可能な塩である非毒性塩と理解される。酸性基、例えばカルボン酸基COOHを含有する式Iの化合物のこのような塩は、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩およびカルシウム塩のようなアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、ならびにテトラメチルアンモニウムまたはテトラエチルアンモニウムのような薬学的に許容される第四級アンモニウムイオンを有する塩、ならびにメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、エタノールアミンまたはトリス-（2-ヒドロキシエチル）アミンのような、アンモニアおよび薬学的に許容される有機アミンとの酸付加塩である。式Iの化合物中に含有される塩基性基、例えばアミノ基は、例えば、塩酸、臭素酸、硫酸、硝酸もしくはリン酸のような無機酸との、またはギ酸、酢酸、シュウ酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、マロン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、メタンスルホン酸もしくはp-トルエンスルホン酸のような有機カルボン酸およびスルホン酸との酸付加塩を形成する。塩基性基および酸性基を同時に含有する式Iの化合物、例えばアミノ基およびカルボキシル基は、双生イオン（ベタイン）としても存在し得、同様に本発明に含まれる。

30

40

【0048】

式Iの化合物の塩は、当業者には知られている通例の方法、例えば、式Iの化合物を溶媒または分散剤中で、無機酸もしくは有機酸または塩基と組み合わせることによって、またはカチオン交換もしくはアニオン交換による他の塩から得ることができる。本発明には、生理学的に許容性が低いために、直接医薬に使用するのには適していないが、例えば、式

50

I の化合物のさらなる化学修飾を実行するための中間体として、または薬学的に許容される塩の製造のための出発材料として適している、式 I の化合物のすべての塩も含まれる。

【 0 0 4 9 】

本発明には、式 I の化合物の溶媒和物、誘導体および修飾物、例えば、プロドラッグ、保護された形態およびその他の薬学的に許容される誘導体も含まれる。特に本発明は、式 I の化合物のプロドラッグおよび保護された形態に関し、生理学的な条件下で式 I の化合物に変換することができる。式 I の化合物のための適したプロドラッグ、即ち、例えば、溶解度、バイオアベイラビリティまたは作用の期間に関して、所望の形に改良された特性を有する式 I の化合物の化学的に修飾された誘導体は、当業者には知られている。プロドラッグに関するより詳細な情報は、例えば、Design of Prodrugs、H 10
. Bundgaard (編集)、Elsevier、1985 年; Fleisher、Advanced Drug Delivery Reviews 19 巻 (1996 年) 115 ~ 130 頁; H. Bundgaard、Drug of the Future 16 巻 (1991 年) 443 頁; Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism、B. Testa、J. M. Mayer、Wiley-VCH、2003 年のような標準的な文献に見いだされる。

【 0 0 5 0 】

式 I の化合物の適したプロドラッグは、特に、アミノ基のようなアシル化可能な窒素含有基のアシルプロドラッグおよびカルバマートプロドラッグ、ならびに式 I の化合物中に存在し得るカルボン酸基のエステルプロドラッグおよびアミドプロドラッグである。アシル 20
プロドラッグおよびカルバマートプロドラッグにおいて、このような基中の窒素原子上の水素原子は、アシル基またはエステル基、例えば $(C_1 \sim C_6) - \text{アルキル} - O - C(O) -$ 基で置換されている。アシルプロドラッグおよびカルバマートプロドラッグのための適したアシル基およびエステル基は、例えば、 $R^{P1} - CO -$ および $R^{P2} O - CO -$ 基であり、ここで、 R^{P1} は、例えば、水素、 $(C_1 \sim C_4) - \text{アルキル}$ 、 $(C_3 \sim C_8) - \text{シクロアルキル}$ 、 $(C_3 \sim C_8) - \text{シクロアルキル} - (C_1 \sim C_4) - \text{アルキル} -$ 、Ar、 $(C_6 \sim C_{14}) - \text{アリール}$ 、Het¹、Het²、 $(C_6 \sim C_{14}) - \text{アリール} - (C_1 \sim C_4) - \text{アルキル} -$ 、Ar - $(C_1 \sim C_4) - \text{アルキル} -$ 、Het¹ - $(C_1 \sim C_4) - \text{アルキル} -$ 、Het² - $(C_1 \sim C_4) - \text{アルキル} -$ または Het³ - $(C_1 \sim C_4) - \text{アルキル} -$ であり得、 R^{P2} は、水素を例外として、 R^{P1} に対して示された 30
意味を有する。 $(C_6 \sim C_{14}) - \text{アリール}$ という用語は、6 から 14 個の環炭素原子、例えば 6、7、8、9、10、11、12、13 または 14 個の環炭素原子を含有する、単環式、二環式または三環式芳香族炭化水素の残基を意味するものと理解される。例は、フェニル、ナフチル、例えば 1 - ナフチルおよび 2 - ナフチル、またはビフェニリルである。

【 0 0 5 1 】

また、本明細書に明示された本発明のすべての実施形態に関して、すべての立体異性体形態および立体異性体形態の任意の比率の混合物、ならびに薬学的に許容される塩の形態、ならびにそのプロドラッグの形態で含まれる式 I の化合物は、本発明の主題であることが当てはまる。 40

【 0 0 5 2 】

本発明は、式 I の化合物の製造方法にも関し、これにより化合物は入手可能であり、これは、本発明の別の主題である。

【 0 0 5 3 】

式 I の化合物は、それ自体よく知られており、当業者によって理解されている手順および技術を使用することによって製造することができる。式 I の化合物の製造に適用することができる、一般的な合成手順に使用するための出発材料または構成単位は、当業者に容易に利用可能である。多くの場合、これらは市販されているかまたは文献に記載されている。さもなければ、文献に記載された手順と同じように、容易に入手可能な前駆体化合物から、または本明細書記載された手順によって、もしくは手順と同じように製造すること 50

ができる。

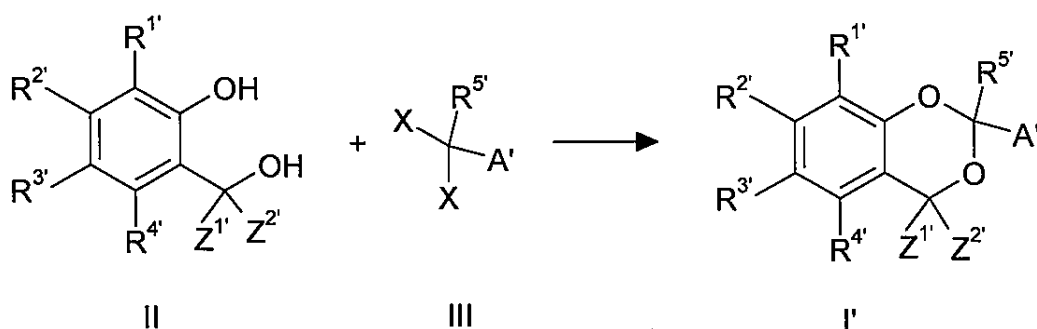
【 0 0 5 4 】

一般に、式 I の化合物は、例えば、収束的合成の過程で、式 I からレトロ合成的に誘導され得る 2 個以上の部分を結合することによって製造することができる。より具体的には、適切に置換されている出発 2 - ヒドロキシメチル - フェノール誘導体が、式 I のベンゾジオキサン化合物の製造における前駆体構成単位として使用され、適切に置換されているアルカン酸またはアルカン酸誘導体と反応される。例えば、式 I I の 2 - ヒドロキシメチル - フェノール誘導体が、式 I I I のアルカン酸またはアルカン酸誘導体（これは、2 位に 2 個の一価の脱離基または二価のオキシ基を保持する、例えば、A' 基が水素の場合は 2, 2 - ジクロロ - 酢酸のような、2, 2 - ジクロロ - アルカン酸またはその誘導体）と反応されて、式 I' の化合物を得ることができ、これは、すでに式 I の最終化合物であり得、またはさらなる修飾により、式 I の最終化合物を得ることができる。

10

【 0 0 5 5 】

【 化 7 】



20

【 0 0 5 6 】

式 I I、I I I および I' の化合物の A'、R^{1'} から R^{5'}、Z^{1'} および Z^{2'} 基は、式 I の化合物の通りに定義され、後に式 I の化合物に存在する最終の基に変換される官能基が、保護の形態または前駆体基の形態でさらに存在することがある。式 I I I の化合物中の X 基は、適した一価の脱離基、例えば、塩素のようなハロゲンであり、または一緒になって酸素原子、即ち、例えば二価のオキシ基を形成する。

30

【 0 0 5 7 】

市販で入手が不可能な場合、式 I の化合物の合成に使用されるこのような 2 - ヒドロキシメチル - フェノール誘導体は、2 - ヒドロキシメチル - フェノール系の形成のための既知の標準的な手順に従って製造することができる。適切な前駆体分子を選択することによって、これらの 2 - ヒドロキシメチル - フェノールの合成は、2 - ヒドロキシメチル - フェノール系の様々な位置に多様な置換基の導入を可能にし、これは、所望の置換様式を有する式 I の化合物に最終的に到達するために化学的に修飾され得る。

【 0 0 5 8 】

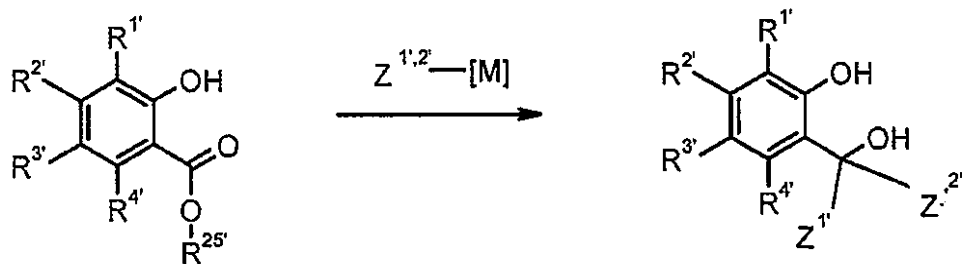
出発 2 - ヒドロキシメチル - フェノール誘導体が、市販で入手が不可能であり、合成する必要がある場合、多様な既知の方法を介して実行することができる。以下に、本発明の化合物の合成のための注目されるいくつかの手順を手短に列挙し、例示的に参照事項を付ける。これらは、適した 2 - ヒドロキシメチル - フェノール誘導体入手するためのいくつかの可能な方法を例示する。

40

【 0 0 5 9 】

1. H u m b e r t ら、E u r . J . M e d . C h e m . 1 9 8 3 年、1 8 巻、6 7 ~ 7 8 頁。

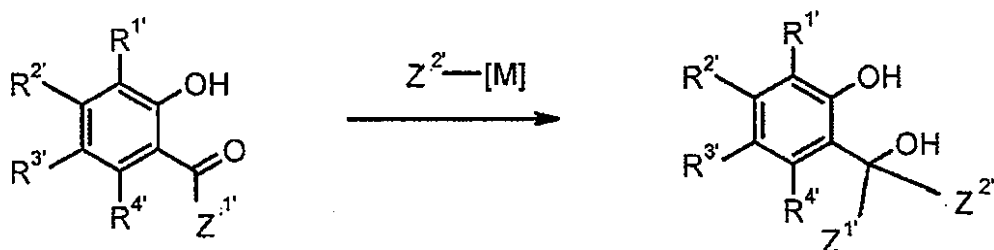
【化 8】



【0060】

2. Bleichert ら、Tetrahedron 1995 年、51 巻、1167 ~ 1176 頁。

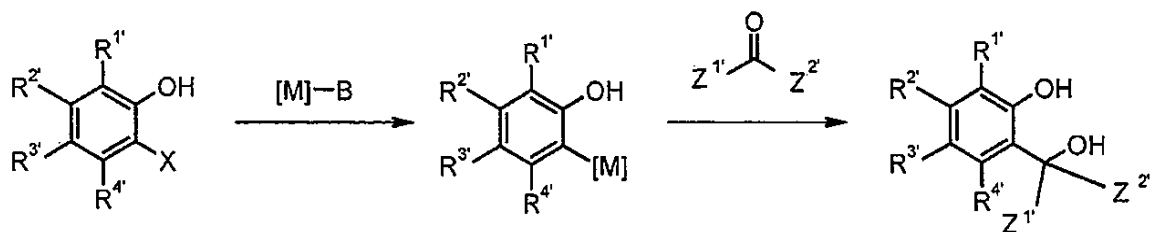
【化 9】



【0061】

3. J. Talley ら、J. Org. Chem. 1984 年、49 巻、5267 ~ 5269 頁。

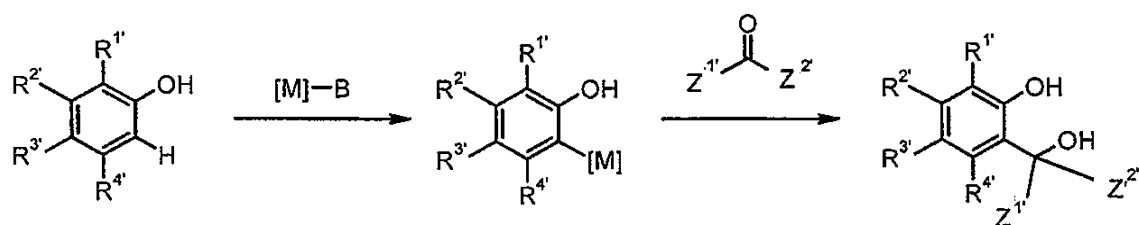
【化 10】



【0062】

4. Hoppe ら、Synthesis 2006 年、1578 ~ 1589 頁。

【化 11】



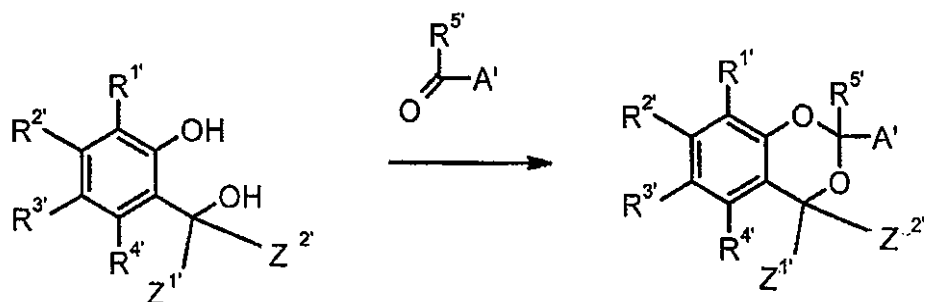
【0063】

以下に、適した 2 - ヒドロキシメチル - フェノール誘導体から、ベンゾジオキサン誘導体への次の閉環工程によって、式 I のベンゾジオキサン誘導体入手するためのいくつかの手順（これは、本発明の化合物の製造のために注目される）を手短に列挙し、例示的に参照事項を付ける。

【0064】

5. Wang ら、Org. Lett. 2007 年、9 巻、1533 ~ 1535 頁。

【化12】

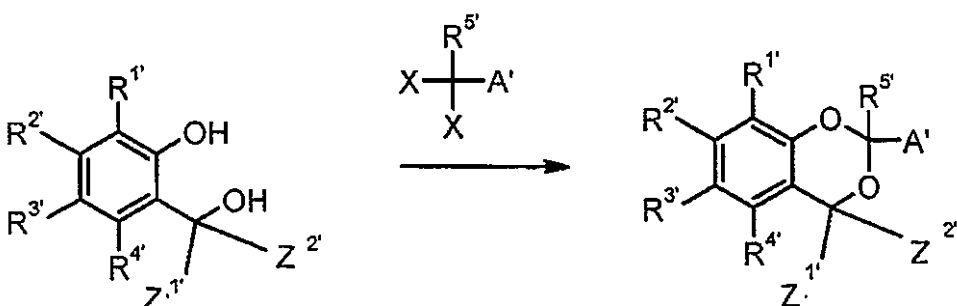


10

【0065】

6. Humbert B、Eur. J. Med. Chem. 1983年、18巻、67～78頁。

【化13】

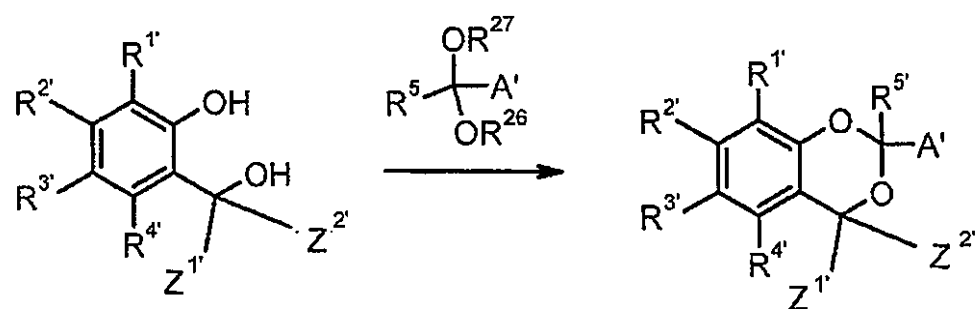


20

【0066】

7. Yus B、Tetrahedron 1997年、53巻、17373～17382頁。

【化14】

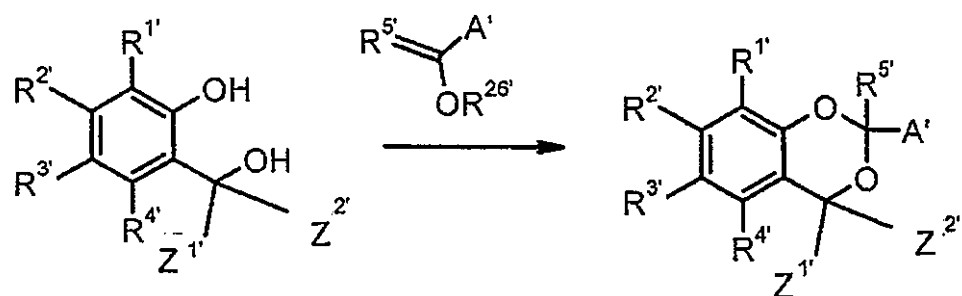


30

【0067】

8. Njarddason B、Synlett 2009年、23～27頁。

【化15】



40

50

【 0 0 6 8 】

これらの方法は、文献に包括的に論じられており、当業者には既知の標準的な手順である。スキーム中に示された例示的な化合物および試薬を適切な代替の化合物もしくは試薬によって置換すること、または必要に応じて合成工程を省略するもしくは追加することは当業者の能力の範囲に入る。必ずしも明確に示されているとは限らないが、ある場合には、言及された反応によって合成の間に位置異性体が生じる。このような位置異性体の混合物は、例えば分取 H P L C のような最新の分離技術によって分離することができる。上記に示した式中の残基は、すでに所望の最終の基を含有している可能性があり、即ち、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Z^1 、 Z^2 および A 基は、式 I で定義された通りの基であり得、または場合により、これらの残基は、最終基に変換されて、式 I の所望の化合物をもたらす得る。上記に示した式の残基はまた、後で最終基に変換され得る基の形態で存在し得、例えば、官能基は、前駆体基もしくは誘導体の形態で、または保護形態で存在してもよい。

10

【 0 0 6 9 】

さらに、式 I のベンゾジオキサン環系における所望の置換基を得るために、ベンゾジオキサンの合成の間に環系に導入された官能基は、化学的に修飾され得る。特に、ベンゾジオキサン環系上に存在する置換基は、多様な反応によって修飾され得て、その結果所望の残基を得ることができる。例えば、水素原子を、ある位置に有するベンゾジオキサンは、その位置にエステル基を有するベンゾジオキサンのケン化およびそれに続く脱炭酸によって得ることができる。ハロゲン原子は、例えば、文献に記載されたよく知られた手順に従って導入され得る。式 I の化合物の芳香族部分構造のフッ素化は、例えば、N - フルオロ - 2, 4, 6 - トリメチルピリジニウムトリフラートを含めた多様な試薬を用いて実行することができる。塩素化、臭素化、またはヨウ素化は、ハロゲン元素との反応によって、または N C S, N B S もしくは N I S のような N - ハロ - スクシンイミドおよび当業者には既知の多くの他の試薬の使用によって達成される。反応条件、試薬、化学量論および置換パターンに応じて、ハロゲンは、特定の位置に導入される。得られた化合物における、選択的水素 / 金属交換によるメタル化のような、選択的ハロゲン / 金属交換、およびそれに続く広範な求電子剤との反応によって、当業者には既知の手順を用いて、様々な置換基を環式核に導入することができる。

20

【 0 0 7 0 】

ベンゾジオキサン構造中に存在するハロゲン、ヒドロキシ基 (トリフラートもしくはノナフラートを介して) または第一級アミン (ジアゾニウム塩を介して) は、または対応するスタンナンおよびボロン酸に相互変換後、パラジウムもしくはニッケル触媒または銅塩のような遷移金属、および例えば以下に示す試薬の使用によってもたらされる、例えば、C N、 $-C F_3$ 、 $-C_2 F_5$ 、エーテル、酸、アミド、アミン、アルキルまたはアリール基のような多様な他の官能基に変換され得る (F. Diederich, P. Stang, Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, Wiley-VCH, 1998 年; M. Beller, C. Bolm, Transition Metals for Organic Synthesis, Wiley-VCH, 1998 年; J. Tsuji, Palladium Reagents and Catalysts, Wiley, 1996 年; J. Hartwig, Angew. Chem. 1998 年, 110 巻, 2154 頁; B. Yang, S. Buchwald, J. Organomet. Chem. 1999 年, 576 巻, 125 頁; T. Sakamoto, K. Ohsawa, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1999 年, 2323 頁; D. Nichols, S. Frescas, D. Marona-Lewicka, X. Huang, B. Roth, G. Gudelsky, J. Nash, J. Med. Chem. 1994 年, 37 巻, 4347 頁; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, Tetrahedron Lett., 1998 年, 39 巻, 2941 頁; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, Tetrahedr

30

40

50

on Lett. 1998年、39巻、2933頁; V. Farina、V. Krishnamurthy、W. Scott、The Stille Reaction、Wiley、1994年; F. Qingら、J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1997年、3053頁; S. Buchwaldら、J. Am. Chem. Soc. 2001年、123巻、7727頁; S. Kangら、Synlett 2002年、3巻、427頁; S. Buchwaldら、Organic Lett. 2002年、4巻、581頁; T. Fuchikamiら、Tetrahedron Lett. 1991年、32巻、91頁; Q. Chenら、Tetrahedron Lett. 1991年、32巻、7689頁; M. R. Netherton、G. C. Fu、Topics in Organometallic Chemistry 2005年、14巻、85~108頁; A. F. Littke、G. F. Fu、Angew. Chem. Int. 編集2002年、41巻、4176~4211頁; A. R. Muci、S. L. Buchwald、Topics in Current Chemistry 2002年、219巻、131~209頁)。

【0071】

例えば、ニトロ基は、スルフィド、亜ニチオン酸塩、複合水素化物のような様々な還元剤で、または接触水素化によってアミノ基に還元され得る。ニトロ基の還元は、式Iの化合物の合成の様々な段階で実行してもよく、アミノ基へのニトロ基の還元はまた、別の官能基に関して実行される反応、例えば、シアノ基のような基を硫化水素と反応させる場合、または基を水素化する場合と同時に進行してもよい。これらの残基を導入するために、アミノ基は、次いで、アルキル化のための標準的な手順に従って、例えば、(置換)アルキルハロゲン化物との反応によって、もしくはカルボニル化合物の還元的アミノ化によって、アシル化のための標準的な手順に従って、例えば、酸クロリド、無水物、活性化エステルもしくはその他のもののような活性化カルボン酸誘導体との反応によって、もしくは活性化剤の存在下、カルボン酸との反応によって、またはスルホニル化のための標準的な手順に従って、例えば、スルホニルクロリドとの反応によって修飾することができる。

【0072】

ベンゾジオキサン核中に存在するエステル基は、対応するカルボン酸に加水分解され得て、これは、活性化後、次いで標準的な条件下でアミンまたはアルコールと反応され得る。さらに、これらのエステルまたは酸基は、多くの標準的な手順によって対応するアルコールまで還元され得る。エーテル基、例えば、ベンジルオキシ基または他の容易に切断され得るエーテル基は、切断されて、ヒドロキシ基を得ることができ、これは次いで多様な薬品、例えば、エーテル化剤または活性化剤と反応されて、他の基によってヒドロキシ基の置換を可能にすることができる。硫黄含有基は、同じように反応され得る。

【0073】

先行する工程の間に、例えば、ベンゾジオキサン核の合成の間にすでに導入されていない、式Iのベンゾジオキサン中の基は、これはまた保護形態または前駆体基の形態で存在してもよく、例えばベンゾジオキサン系の7位に、例えば、当業者には既知の標準的なアルキル化手順によって導入することができる。このような反応に使用される出発ベンゾジオキサン誘導体は、例えば、酸素または窒素または硫黄原子を7位に保持する。前述の原子のアルキル化は、例えば、標準的な条件下で、好ましくは K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 NaH または $KOtBu$ のような塩基の存在下、脱離基、例えば、塩素、臭素もしくはヨウ素のようなハロゲン、またはトシルオキシ、メシルオキシもしくはトリフルオロメチルスルホニルオキシのようなスルホニルオキシ基を含有するアルキル化試薬を用いて実行することができる。これらの標準的な手順は、例えば、M. Smith、J. March、March's Advanced Organic Chemistry、Wiley-VCH、2001年; Houben-Weyl、Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry、Georg Thieme Verlag、Stuttgart、Germany; Organic Reactions、John Wiley & Sons、Ne

w York; R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, Wiley - VCH, 第2版編集1999年; B. Trost, I. Fleming (編集), Comprehensive Organic Synthesis, Pergamon, 1991年のような覚書に記載されている。脱離基は、例えば、ヒドロキシ基であってもよく、アルキル化反応を達成するために、Mitsunobu手順の既知の条件下 (O. Mitsunobu, Synthesis 1981年、1巻)、またはさらに改良された手順 (A. Tunoori, D. Dutta, G. Gunda, Tetrahedron Lett. 39巻 (1998年) 8751頁; J. Pelletier, S. Kincaid, Tetrahedron Lett. 41巻 (2000年) 797頁; D. L. Hughes, R. A. Reamer, J. J. Bergan, E. J. J. Grabowski, J. Am. Chem. Soc. 110巻 (1998年) 6487頁; D. J. Camp, I. D. Jenkins, J. Org. Chem. 54巻 (1989年) 3045頁; D. Crich, H. Dyker, R. J. Harris, J. Org. Chem. 54巻 (1989年) 257頁) によって活性化される。

10

【0074】

官能基の変換のための前述の反応は、さらに、M. Smith, J. March, March's Advanced Organic Chemistry, Wiley - VCH, 2001年のような有機化学の教科書およびHouben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany; またはOrganic Reaction, John Wiley & Sons, New York; R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, Wiley - VCH 第2版、1999年; B. Trost, I. Fleming (編集), Comprehensive Organic Synthesis, Pergamon, 1991年; A. Katritzky, C. Rees, E. Scriven, Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Elsevier Science, 1996年のような専門書に、一般に広範に記載されており、反応の詳細および主要な出典文献を見いだすことができる。この場合、官能基がベンゾジオキサン環に結合されているという事実のために、特定の場合では、特異的に反応条件を適合させること、または変換反応に原理的には使用することが可能な多様な試薬から、特定の試薬を選択すること、またはさもなければ、所望の変換を達成するための特定の処置、例えば保護基技術を使用することが必要になり得る。しかし、このような場合、適した反応変数および反応条件を見いだすことは、当業者にとってなにも問題は生じない。

20

30

【0075】

式Iの化合物中のベンゾジオキサン環の4位、5位、6位、7位および8位における残基中に存在する構成要素はまた、それ自体当業者には既知の手順を用いて、パラレル合成の方法論を用いた連続的反応工程によって、本明細書に概説された方法を用いて、例えば、2-ヒドロキシメチル-フェノール前駆体またはベンゾジオキサン中に導入することもできる。

40

【0076】

式Iの化合物の製造の過程において、それぞれの合成工程での望ましくない反応または副反応を減少させるかまたは防止する官能基を、後で所望の官能基に変換される前駆体基の形態で導入すること、または合成の問題に適している保護基方策によって官能基を一時的にブロックすることが、一般に、有利でありまたは必要であり得る。このような方策は、当業者にはよく知られている (例えば、GreeneおよびWuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1991年; またはP. Kocienski, Protecting Groups, Thieme, 1994年を参照されたい)。前駆体基の例は、シアノ基およびニトロ基である

50

。シアノ基は、後の工程で、カルボン酸誘導体に、または還元によってアミノメチル基に変換され得る。ニトロ基は、接触水素化のような還元によってアミノ基に変換されてもよい。保護基はまた、固体相の意味を有し得て、固体相からの切断は、保護基の除去を表す。このような技術の使用は、当業者には知られている (Burgess K (編集) Solid Phase Organic Synthesis, New York, Wiley, 2000年)。例えば、フェノール性ヒドロキシ基は、トリチル-ポリスチレン樹脂に結合され得て、保護基としての機能を果たし、該分子は、合成の後期でトリフルオロ酢酸 (TFA) または他の酸による処理によって、この樹脂から切断される。

【0077】

式 I の化合物は、内在性 LPA のその LPAR5 受容体への作用に拮抗する、有効な LPAR5 アンタゴニストである。特に、式 I の化合物は、有効な血小板、マスト細胞およびミクログリア細胞 LPA 受容体 LPAR5 アンタゴニストである。本発明の化合物は、血小板 LPA 受容体 LPAR5 の活性化の血小板凝集作用、ヒトマスト細胞の LPA 媒介性活性化およびミクログリア細胞の LPA 媒介性活性化に拮抗する。さらに、本発明の式 I の化合物は他の有利な特性、例えば、血漿および肝臓中の安定性、ならびにそのアゴニズムまたはアンタゴニズムが意図されていない他の受容体に対する選択性も有する。この優れた選択性は、例えば、不十分な選択性を有する分子について存在する潜在的な副作用を減少することを可能にする。

【0078】

本発明の主題はまた、医薬品または医薬として使用するための、式 I の化合物および / または薬学的に許容されるこれらの塩および / またはこれらのプロドラッグ、ならびに有効量の少なくとも 1 種の式 I の化合物および / または薬学的に許容されるこれらの塩および / またはこれらのプロドラッグ、ならびに薬学的に許容される担体、即ち、1 種またはそれ以上の薬学的に許容される担体物質または添加剤および / または補助物質または添加物を含み、ヒト、畜または植物保護用途に使用し得る医薬組成物である。

【0079】

式 I の化合物の活性は、例えば、以下に記載されたアッセイ、または当業者には知られている他の *in vitro* もしくは *ex vivo* アッセイで決定され得る。LPA 誘発性の血小板の凝集を阻害する化合物の能力は、文献に記載されたものと類似の方法によって (例えば、Holub および Waston の Platelets: A Practical Approach, 236 ~ 239 頁, Oxford University Press 1996 年)、ならびに以下に記載された方法によって測定され得る。これらのアッセイの結果は、本発明の化合物が、血小板 LPA 受容体 LPAR5 の機能的アンタゴニストであり、したがって、血小板凝集および血栓形成を阻害するために有用であることを明らかに実証している。マスト細胞またはミクログリア細胞の LPA 誘発性活性化を阻害する該化合物の能力はまた、FLIPR システムを用いることによって測定され得る。

【0080】

LPA 受容体 LPAR5 アンタゴニストとして、式 I の化合物および / または薬学的に許容されるその塩および / またはそのプロドラッグは、一般に、LPAR5 受容体の活性が役割を果たし、もしくは望ましくない限度を有するか、または LPAR5 受容体を阻害するもしくは活性を低下させることによって有利に影響を受ける状態の、療法および予防を含めた治療のために、または LPA 受容体 LPAR5 の阻害もしくは活性の低下が医師によって望まれている予防、軽減もしくは治療のために適している。

【0081】

したがって、本発明の主題はまた、LPA 受容体 LPAR5 の阻害、および / または血小板凝集もしくは血栓形成の低減もしくは阻害、および / またはマスト細胞の活性化の低減もしくは阻害、および / またはミクログリア細胞の活性化の低減もしくは阻害にตอบสนองする疾患もしくは疾病状態の、療法および予防を含めた治療に使用するための、式 I の化合物および / または薬学的に許容されるこれらの塩および / またはこれらのプロドラッグで

10

20

30

40

50

ある。

【0082】

本発明の主題はまた、LPA受容体LPA R5の阻害、および/または血小板凝集もしくは血栓形成の低減もしくは阻害、および/またはマスト細胞の活性化の低減もしくは阻害、および/またはミクログリア細胞の活性化の低減もしくは阻害にตอบสนองする疾患もしくは疾病状態の、療法および予防を含めた治療に使用する医薬品の製造のための、式Iの化合物および/または薬学的に許容されるこれらの塩および/またはこれらのプロドラッグの使用である。

【0083】

本発明の主題はまた、LPA受容体LPA R5の阻害、および/または血小板凝集もしくは血栓形成の低減もしくは阻害、および/またはマスト細胞の活性化の低減もしくは阻害、および/またはミクログリア細胞の活性化の低減もしくは阻害、および本明細書の上記もしくは以下のすべての他の疾患にตอบสนองする疾患もしくは疾患状態の、療法および予防を含めた治療に使用するための、それ自体化合物として本発明の主題である化合物、即ち、6-クロロ-4-シクロヘキシル-4-フェニル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-2-カルボン酸、6-クロロ-4-シクロヘキシル-4-フェニル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-2-カルボン酸メチルエステルおよび6-クロロ-4,4-ジシクロヘキシル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-2-カルボン酸、ならびに薬学的に許容されるこれらの塩およびこれらのプロドラッグから除外される特定の式Iの化合物である。本発明の主題はまた、LPA受容体LPA R5の阻害、および/または血小板凝集もしくは血栓形成の低減もしくは阻害、および/またはマスト細胞の活性化の低減もしくは阻害、および/またはミクログリア細胞の活性化の低減もしくは阻害、および本明細書の上記もしくは以下のすべての他の疾患にตอบสนองする疾患もしくは疾患状態の、療法および予防を含めた治療用の薬物の製造のための、それ自体化合物として本発明の主題である化合物、即ち、6-クロロ-4-シクロヘキシル-4-フェニル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-2-カルボン酸、6-クロロ-4-シクロヘキシル-4-フェニル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-2-カルボン酸メチルエステルおよび6-クロロ-4,4-ジシクロヘキシル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-2-カルボン酸、ならびに薬学的に許容されるこれらの塩およびこれらのプロドラッグから除外される式Iの化合物の使用である。

【0084】

LPA受容体LPA R5の阻害は、血小板活性化および血小板凝集に影響を及ぼすので、式Iの化合物および/または薬学的に許容されるその塩および/またはそのプロドラッグは、一般に、血栓形成を低減するために、または血小板凝集の活性が、役割を果たし、もしくは望ましくない限度を有するか、もしくは血栓形成を低減することによって有利に影響を受け得る、状態および疾患の療法および予防を含めた治療のために、または血小板凝集系の活性の低下が医師によって望まれている予防、軽減もしくは治療のために適している。したがって、本発明の特定の主題は、特に、各人において、有効量の式Iの化合物および/または薬学的に許容される塩および/またはこれらのプロドラッグならびにそれらの医薬組成物を投与することによる望ましくない血栓形成の低減または阻害である。

【0085】

LPA受容体LPA R5の阻害は、マスト細胞活性化に影響を及ぼすので、式Iの化合物および/または薬学的に許容されるその塩および/またはそのプロドラッグは、一般に、マスト細胞活性化を低減するために、またはマスト細胞の活性が、役割を果たし、もしくは望ましくない限度を有するか、もしくはマスト細胞活性化を低減することによって有利に影響を受ける、状態の療法および予防を含めた治療のために、またはマスト細胞系の活性の低下が医師によって望まれている予防、軽減もしくは治療のために適している。したがって、本発明の特定の主題は、特に各人において、有効量の式Iの化合物および/または薬学的に許容される塩および/またはこれらのプロドラッグ、ならびにそのための医薬組成物を投与することによる、マスト細胞の望ましくない活性化の低減または阻害である

。

【 0 0 8 6 】

L P A 受容体 L P A R 5 の阻害は、ミクログリア細胞活性化に影響を及ぼすので、式 I の化合物および / または薬学的に許容されるその塩および / またはそのプロドラッグは、一般に、ミクログリア細胞活性化を低減させるために、またはミクログリア細胞の活性が役割を果たし、もしくは望ましくない限度を有するか、もしくはミクログリア細胞活性化を低減させることによって有利に影響を受け得る状態の、療法および予防を含めた治療のために、またはミクログリア細胞系の活性の低下が医師によって望まれている予防、軽減もしくは治癒のために適している。したがって、本発明の特定の主題は、特に各人において、有効量の式 I の化合物および / または薬学的に許容される塩および / またはこれらのプロドラッグ、ならびにそのための医薬組成物を投与することによる、ミクログリア細胞の望ましくない活性化の低減または阻害である。

10

【 0 0 8 7 】

本発明はまた、深部静脈血栓症、静脈および動脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎、冠動脈および大脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症、播種性血管内凝固のような血栓塞栓性疾患、一過性脳虚血発作、脳卒中、急性心筋梗塞、のような心血管障害、末梢血管疾患、妊娠高血圧腎症 / 子癇、および血栓性血小板減少性紫斑症、ならびに痛覚過敏、喘息、多発性硬化症、炎症性疼痛のような炎症性障害の発生および進行、血管新生、またはアレルギー応答、または再狭窄の療法および予防を含めた治療への使用のための式 I の化合物および / または薬学的に許容されるその塩および / またはそのプロドラッグに関する。

20

【 0 0 8 8 】

本発明はまた、L P A 受容体 L P A R 5 の阻害のための、または血小板活性化、血小板凝集および血小板脱顆粒に影響を及ぼし、血小板脱凝集、炎症反応を促進するための、および / または上述のもしくは以下の疾患の療法および予防のための、例えば、心血管障害、血栓塞栓性疾患もしくは再狭窄の療法および予防を含めた医薬品の製造のための、深部静脈血栓症、静脈および動脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎、冠動脈および大脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症、播種性血管内凝固、一過性脳虚血発作、脳卒中、急性心筋梗塞、末梢血管疾患、妊娠高血圧腎症 / 子癇、および血栓性血小板減少性紫斑症、ならびに痛覚過敏、喘息、多発性硬化症、血管新生、アレルギー応答およびその他のもののような炎症性障害の発生および進行の治療のための、医薬組成物もしくは医薬品の製造のための式 I の化合物および / または薬学的に許容されるその塩および / またはそのプロドラッグの使用に関する。

30

【 0 0 8 9 】

本発明はまた、上述のもしくは以下の疾患の療法および予防を含めた治療に使用するための、例えば、心血管障害、血栓塞栓性疾患、または再狭窄の治療および予防に使用するための、式 I の化合物および / または薬学的に許容されるその塩および / またはそのプロドラッグ、ならびに前記療法および予防のための方法を含めた、このような目的を目指す治療の方法に関する。

【 0 0 9 0 】

血小板の L P A 媒介性活性化における、血小板 L P A 受容体 L P A R 5 の中心的役割のために、本発明はまた、異常血栓形成、急性心筋梗塞、血栓塞栓症、血栓溶解療法もしくは経皮経管冠動脈形成術 (P T C A) に関連する急性血管閉鎖、一過性脳虚血発作、脳卒中、間欠的跛行もしくは冠動脈もしくは末梢動脈のバイパス移植、血管狭窄、冠動脈もしくは静脈血管形成術後の再狭窄、長期の血液透析患者のバスキュラーアクセス開通性のメンテナンス、腹部、膝もしくは股関節手術に続いて下肢の静脈に出現する病理的血栓形成、肺血栓塞栓症のリスク、または敗血症性ショック、ある種のウイルス感染症もしくは癌の間に血管系に出現する播種性全身性血管内凝固障害のような疾病状態の、療法および予防を含めた治療において使用するための式 I の化合物および / または薬学的に許容されるこれらの塩に関する。本発明はまた、前記疾病状態の、療法および予防を含めた治療用の医薬品の製造のための、式 I の化合物および / または薬学的に許容されるこれらの塩の使

40

50

用に関する。

【0091】

マスト細胞および/またはミクログリア細胞のLPA媒介性活性化における、LPA受容体LPAR5の中心的役割のために、本発明はまた、炎症性疼痛、喘息、血管新生、(a)多発性硬化症、横断性脊髄炎、視神経炎、デビック病のような中枢神経系、および(b)ギラン・バレー症候群のような末梢神経系の脱髄性疾患または慢性炎症性脱髄性多発性神経障害のような疾病状態の、療法および予防を含めた治療に使用するための、式Iの化合物および/または薬学的に許容されるこれらの塩、ならびに前記疾病状態の療法および予防を含めた治療用の医薬品の製造のための、式Iの化合物および/または薬学的に許容されるこれらの塩の使用に関する。

10

【0092】

式Iの化合物および薬学的に許容されるその塩ならびにそのプロドラッグは、療法もしくは予防のための医薬として、動物に、好ましくは哺乳類に、および特にヒトに投与され得る。これらは、単独で、または1種の別のものとの混合物で、または医薬組成物の形態で投与され得て、これらは、経腸的または非経口的な投与を可能にする。

【0093】

本発明による医薬組成物は、経口的に、例えば、丸剤、錠剤、ラッカー被覆した錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、硬質および軟質ゼラチンカプセル、液剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤またはエアロゾル混合物の形態で投与され得る。投与はまた、例えば、坐薬の形態で直腸内に、または注射液もしくは輸注液、マイクロカプセル、インプラントもしくはロッドの形態で非経口的に、例えば、静脈内に、筋肉内にもしくは皮下に、または例えば、軟膏剤、液剤もしくはチンキ剤の形態で経皮的にもしくは局所的に、または、例えば、エアロゾルもしくは点鼻薬の形態で他の方法で実行され得る。

20

【0094】

本発明医による薬組成物は、1種またはそれ以上の、式Iの化合物および/または薬学的に許容されるその塩および/またはそのプロドラッグに加えて、薬学的に許容される不活性な無機および/または有機担体物質および/または補助物質を使用して、当業者にはそれ自体知られており、精通されている方法で製造される。丸剤、錠剤、被覆錠剤および硬質ゼラチンカプセルの製造のために、例えば、ラクトース、トウモロコシデンプンまたはその誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩等を使用することが可能である。軟質ゼラチンカプセルおよび坐薬のための担体物質は、例えば、脂肪、ワックス、半固体および液体のポリオール、天然油または硬化油等である。液剤の製造に適した担体物質、例えば、注射液、または乳剤もしくはシロップ剤は、例えば、水、生理食塩水、アルコール、グリセリン、ポリオール、スクロース、転化糖、グルコース、植物油等である。マイクロカプセル、インプラントまたはロッドのための適した担体物質は、例えば、グリコール酸と乳酸のコポリマーである。医薬組成物は、通常、約0.5重量%から約90重量%の式Iの化合物および/または薬学的に許容されるその塩および/またはそのプロドラッグを含有する。医薬組成物中の式Iおよび/または薬学的に許容されるその塩および/またはそのプロドラッグの活性成分の量は、通常約0.5mgから約1000mg、好ましくは約1mgから約500mgである。

30

40

【0095】

式Iおよび/または薬学的に許容されるその塩および/またはプロドラッグの活性成分ならびに担体物質または添加剤に加えて、医薬組成物は、例えば、充填剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、湿潤剤、安定剤、乳化剤、保存剤、甘味料、着色剤、香味料、芳香剤、増粘剤、希釈剤、緩衝剤物質、溶媒、可溶化剤、デボ作用を達成する薬品、浸透圧を変化させる塩、被覆剤または抗酸化剤のような補助物質または添加物を含有することができる。医薬組成物はまた、2種またはそれ以上の式Iの化合物、および/または薬学的に許容されるその塩および/またはそのプロドラッグを含有することができる。医薬組成物が2種またはそれ以上の式Iの化合物を含有する場合、個々の化合物の選択は、医薬組成物の特定の全体的な薬理学的プロファイルを目的とすることができる。例えば、より短い作用期間

50

を有する極めて強力な化合物は、長期間作用するより低い効力の化合物と組み合わせてもよい。式 I の化合物における置換基の選択に関して容認される柔軟性は、化合物の生物学的および物理化学的特性に関してかなりの制御を可能にし、その結果、このような所望の化合物の選択を可能にする。さらに、少なくとも 1 種の式 I の化合物および / または薬学的に許容される塩および / またはそのプロドラッグに加えて、医薬組成物はまた、1 個またはそれ以上の他の薬学的に、治療的および / または予防的に活性な成分を含有することができる。

【0096】

式 I の化合物を用いる場合、用量は、広い範囲内で変化することができ、通例であり、医師には知られている通りであり、それぞれ個々の病状における個々の状態に適しているものである。容量は、例えば、使用される特定の化合物に、治療予定の疾患の性質および重症度に、投与の方法およびスケジュールに、または急性か、もしくは慢性の状態が治療されるかどうか、または予防が実行されるかどうかにより決まる。適切な用量は、医学の技術分野では既知の臨床的アプローチを用いて確立される。一般に、約 75 kg の体重の成人において所望の結果を達成するための 1 日量は、0.01 mg / kg から 100 mg / kg、好ましくは 0.1 mg / kg から 50 mg / kg、特に 0.1 mg / kg から 10 mg / kg (それぞれの場合、単位は体重 1 kg 当たりの mg) である。1 日量は、特に、比較的多量の投与の場合、数回に、例えば、2、3 または 4 つの部分の投与に分割することができる。通常通り、個体の挙動に応じて、1 日量は、示されたものから上方または下方に逸脱する必要があってもよい。

【0097】

本発明の化合物はまた、標準または基準化合物として、例えば、LPA 受容体 LPAR5 の阻害が関与する試験またはアッセイにおける特性標準または対照として有用である。このような化合物は、商業的なキット中で、例えば、LPA 受容体 LPAR5 が関与する医薬の研究に使用するために提供され得る。例えば、本発明の化合物は、その既知の活性を未知の活性を有する化合物と比較するアッセイにおける基準として使用することができる。これは、アッセイが、適切に実行されたことを実験者に保証し、特に試験化合物が基準化合物の誘導体である場合、比較の根拠を提供することになる。新規のアッセイまたはプロトコルを開発する場合、本発明による化合物は、その有効性を試験するために使用し得る。

【0098】

式 I の化合物はまた、有利には、個体の範囲を超える凝集の抑制剤として使用することができる。例えば、有効量の本発明の化合物は、血液サンプルの凝集を防止するために、新たに採血されたサンプルと接触され得る。さらに、式 I の化合物またはその塩は、診断の目的のために、例えば、*in vitro* 診断、および生化学研究の補助的なものとして使用され得る。例えば、式 I の化合物は、LPA 受容体 LPAR5 の存在を同定するアッセイに、または組織を含有する LPA 受容体 LPAR5 を実質的に純粋な形態に単離するために使用され得る。本発明の化合物は、例えば、ラジオアイソトープで標識され、次いで、LPA 受容体 LPAR5 に結合された標識化合物は、特定の標識を検出するのに有用な通例の方法を用いて検出され得る。したがって、式 I の化合物またはこれらの塩は、LPA R5 活性の位置または量を *in vivo*、*in vitro* または *ex vivo* で検出するためのプローブとして使用され得る。

【0099】

さらに、式 I の化合物は、他の化合物、特に他の医薬活性成分の製造のための合成中間体として使用され得て、これらは、式 I の化合物から、例えば、置換基の導入または官能基の修飾によって入手可能である。

【0100】

本発明において有用な化合物を製造する一般的な合成シーケンスを、以下に示した実施例で詳細に概説されるが、これらは、単に本発明を例示するものであり、範囲または精神のいずれも限定するものではない。当業者であれば、実施例に記載された条件および方法

の既知の変形が、本発明の化合物を合成するのに使用され得ることが容易に理解されよう。

【 0 1 0 1 】

実施例

化合物の合成の最終の工程において、トリフルオロ酢酸または酢酸のような酸が使用される場合、例えば、トリフルオロ酢酸が酸不安定性保護基（例えば、*t* B u 基）に使用される場合、または化合物が、後処理手順、例えば、冷凍乾燥法の詳細に応じて、場合によりこのような酸を含有する溶離液を用いたクロマトグラフィーによって精製された場合、化合物は、部分的にまたは完全に使用された酸の塩の形態、例えば、酢酸塩、ギ酸塩またはトリフルオロ酢酸塩または塩酸塩の形態で得られた。同様に、例えば、塩基性窒素のよ

10

【 0 1 0 2 】

略語

アセトニトリル M e C N

t e r t - ブチル *t* B u

酢酸エチル E t O A c

テトラヒドロフラン T H F

トリフルオロ酢酸 T F A

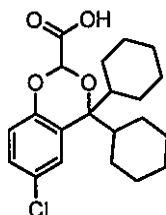
20

【 0 1 0 3 】

〔実施例 1〕

6 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシン - 2 - カルボン酸（例示的实施例）

【 化 1 6 】



30

【 0 1 0 4 】

(i) 4 - クロロ - 2 - (ジシクロヘキシル - ヒドロキシ - メチル) - フェノール

5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸メチルエステル 7 . 0 g の T H F (3 8 m l) 溶液に、シクロヘキシルマグネシウムクロリドの T H F (2 M) 溶液 1 1 5 . 5 m l を室温で徐々に添加した。次いで、反応混合物を 5 時間還流加熱した。室温まで冷却後、これを氷で加水分解した。白色沈澱が溶解するまで飽和 N H ₄ C l 水溶液を添加した。水性相をエーテルで抽出した。合わせた有機層を M g S O ₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を *n* - ヘプタンから再結晶化させて、明るい黄色生成物を得た。収量： 5 . 2 g 。

40

【 0 1 0 5 】

(i i) 6 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシン - 2 - カルボン酸

N a H (6 0 % 鉱油中の分散液) 1 . 6 g および 1 8 - クラウン - 6 エーテル 1 3 1 m g の無水ジオキサン (6 0 m l) 懸濁液に、ジクロロ酢酸 (1 M) の無水ジオキサン溶液 1 6 . 4 m l を室温で徐々に添加した。反応混合物を 6 0 °C まで加熱し、4 - クロロ - 2 - (ジシクロヘキシル - ヒドロキシ - メチル) - フェノール 3 . 2 g の無水ジオキサン (4 2 m l) 溶液を添加し、9 0 °C で 6 時間撹拌した。0 °C まで冷却した後、反応混合物をイソプロパノール 8 m l でクエンチし、氷上に注いだ。水性相をエーテルで抽出し、次い

50

で、HClで(2M、pH1まで)酸性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をn-ヘプタンから再結晶化させて、明るい黄色生成物を得た。収量：2.5g。

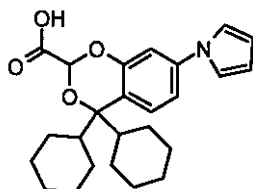
MS(ES-) : m/e = 377。

【0106】

〔実施例2〕

4,4-ジシクロヘキシル-7-ピロール-1-イル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-2-カルボン酸

【化17】



10

【0107】

(i) 2-(ジシクロヘキシル-ヒドロキシ-メチル)-5-ピロール-1-イル-フェノール

2-ヒドロキシ-4-ピロール-1-イル-安息香酸メチルエステル217mgのTHF(4ml)溶液に、シクロヘキシルマグネシウムクロリドのTHF(2M)溶液2mlを室温で徐々に添加した。次いで、反応混合物を4時間還流加熱した。室温まで冷却後、これを氷で加水分解した。白色沈澱が溶解するまで飽和NH₄Cl水溶液を添加した。水相をエーテルで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を次の反応工程に使用した。収量：504mg。

20

【0108】

(ii) 4,4-ジシクロヘキシル-7-ピロール-1-イル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-2-カルボン酸

NaH(鉱油中の60%分散液)228mgおよび18-クラウン-6エーテル18mgの無水ジオキサン(8ml)懸濁液に、ジシクロヘキシル酢酸(1M)の無水ジオキサン溶液2.3mlを室温で徐々に添加した。反応混合物を60℃まで加熱し、2-(ジシクロヘキシル-ヒドロキシ-メチル)-5-ピロール-1-イル-フェノール504mgの無水ジオキサン(6ml)溶液を添加し、95℃で6時間撹拌した。0℃まで冷却した後、反応混合物をイソプロパノール2mlでクエンチし、氷上に注いだ。水相をエーテルで抽出し、次いで、HClで(2M、pH1まで)酸性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLC(C18逆相カラム、0.1%TFAを含む水/MeCN勾配で溶離)によって精製した。生成物を含む画分を蒸発させ、凍結乾燥して、白色固体を得た。収量：118mg。

30

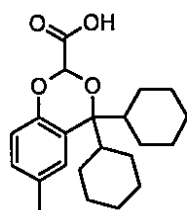
MS(ES-) : m/e = 408。

【0109】

〔実施例3〕

4,4-ジシクロヘキシル-6-メチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-2-カルボン酸

【化18】



50

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

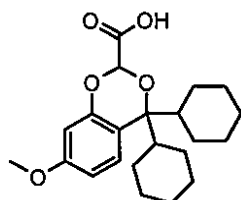
MS (ES-) : $m/e = 357$ 。

【0110】

〔実施例 4〕

4, 4 - ジシクロヘキシル - 7 - メトキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - カ
ルボン酸

【化 19】



10

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

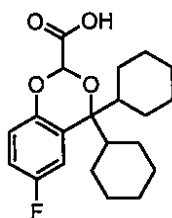
MS (ES-) : $m/e = 373$ 。

【0111】

〔実施例 5〕

4, 4 - ジシクロヘキシル - 6 - フルオロ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - カ
ルボン酸

【化 20】



20

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

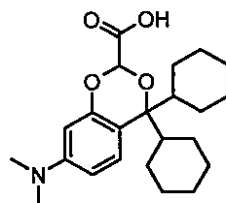
MS (ES-) : $m/e = 362$ 。

【0112】

〔実施例 6〕

4, 4 - ジシクロヘキシル - 7 - ジメチルアミノ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ -
2 - カルボン酸

【化 21】



30

40

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

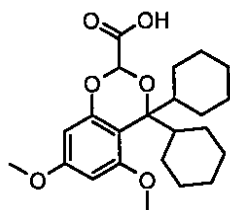
MS (ES+) : $m/e = 388$ 。

【0113】

〔実施例 7〕

4, 4 - ジシクロヘキシル - 5, 7 - ジメトキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ -
2 - カルボン酸

【化 2 2】



表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

MS (ES-) : $m/e = 403$ 。

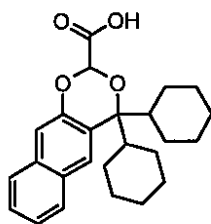
10

【0114】

〔実施例 8〕

4,4-ジシクロヘキシル-4H-ナフト[2,3-d][1,3]ジオキシン-2-カルボン酸

【化 2 3】



20

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

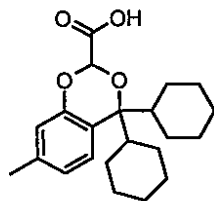
MS (ES-) : $m/e = 393$ 。

【0115】

〔実施例 9〕

4,4-ジシクロヘキシル-7-メチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-2-カルボン酸

【化 2 4】



30

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

MS (ES-) : $m/e = 357$ 。

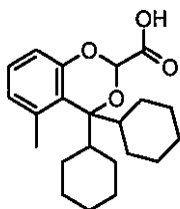
【0116】

40

〔実施例 10〕

4,4-ジシクロヘキシル-5-メチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-2-カルボン酸

【化 2 5】



表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

MS (ES-) : $m/e = 357$ 。

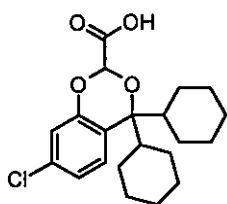
10

【0117】

〔実施例 1 1〕

7 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - カルボン酸

【化 2 6】



20

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

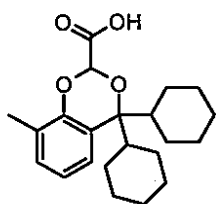
MS (ES-) : $m/e = 377$ 。

【0118】

〔実施例 1 2〕

4 , 4 - ジシクロヘキシル - 8 - メチル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - カルボン酸

【化 2 7】



30

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

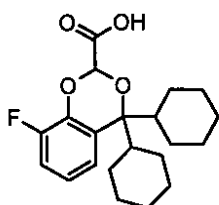
MS (ES-) : $m/e = 357$ 。

【0119】

〔実施例 1 3〕

4 , 4 - ジシクロヘキシル - 8 - フルオロ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - カルボン酸

【化 2 8】



50

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

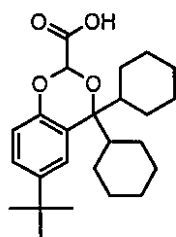
MS (ES-) : $m/e = 361$ 。

【0120】

〔実施例 14〕

6-tert-ブチル-4,4-ジシクロヘキシル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン
-2-カルボン酸

【化29】



10

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

MS (ES-) : $m/e = 399$ 。

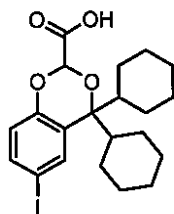
【0121】

〔実施例 15〕

4,4-ジシクロヘキシル-6-ヨード-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-2-カル
ボン酸

20

【化30】



表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

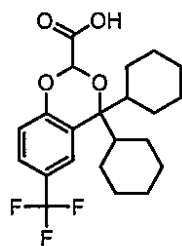
MS (ES-) : $m/e = 469$ 。

【0122】

〔実施例 16〕

4,4-ジシクロヘキシル-6-トリフルオロメチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシ
ン-2-カルボン酸

【化31】



40

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

MS (ES-) : $m/e = 411$ 。

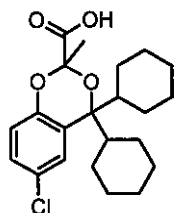
【0123】

〔実施例 17〕

6-クロロ-4,4-ジシクロヘキシル-2-メチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシ
ン-2-カルボン酸

50

【化 3 2】



表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

MS (ES-) : $m/e = 391$ 。

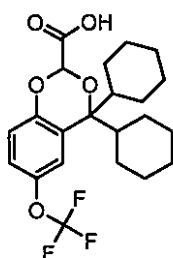
10

【0124】

〔実施例 18〕

4,4-ジシクロヘキシル-6-トリフルオロメトキシ-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-2-カルボン酸

【化 3 3】



20

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

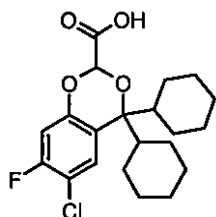
MS (ES-) : $m/e = 427$ 。

【0125】

〔実施例 19〕

6-クロロ-4,4-ジシクロヘキシル-7-フルオロ-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-2-カルボン酸

【化 3 4】



30

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

MS (ES-) : $m/e = 395$ 。

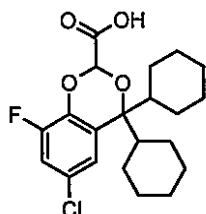
【0126】

40

〔実施例 20〕

6-クロロ-4,4-ジシクロヘキシル-8-フルオロ-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-2-カルボン酸

【化 3 5】



表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

MS (ES-) : $m/e = 395$ 。

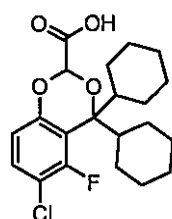
10

【0127】

〔実施例 2 1〕

6 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 5 - フルオロ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシ
シン - 2 - カルボン酸

【化 3 6】



20

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

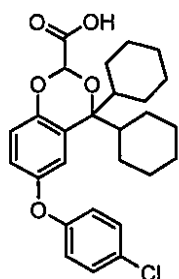
MS (ES-) : $m/e = 395$ 。

【0128】

〔実施例 2 2〕

6 - (4 - クロロ - フェノキシ) - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3]
ジオキシシン - 2 - カルボン酸

【化 3 7】



30

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

MS (ES-) : $m/e = 469$ 。

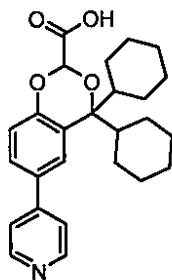
40

【0129】

〔実施例 2 3〕

4 , 4 - ジシクロヘキシル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシ
シン - 2 - カルボン酸

【化 3 8】



10

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

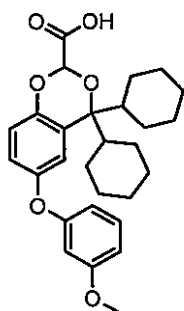
MS (ES+) : $m/e = 422$ 。

【 0 1 3 0】

〔実施例 2 4〕

4, 4 - ジシクロヘキシル - 6 - (3 - メトキシ - フェノキシ) - 4 H - ベンゾ [1 , 3]
ジオキシシ - 2 - カルボン酸

【化 3 9】



20

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

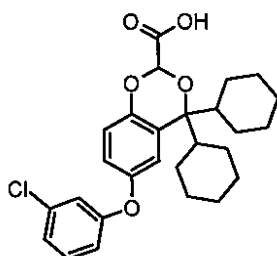
MS (ES-) : $m/e = 465$ 。

【 0 1 3 1】

〔実施例 2 5〕

6 - (3 - クロロ - フェノキシ) - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3]
ジオキシシ - 2 - カルボン酸

【化 4 0】



40

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

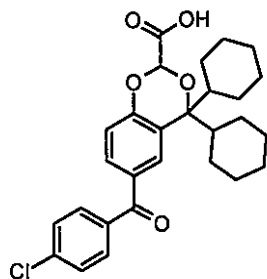
MS (ES-) : $m/e = 469$ 。

【 0 1 3 2】

〔実施例 2 6〕

6 - (4 - クロロ - ベンゾイル) - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3]
ジオキシシ - 2 - カルボン酸

【化 4 1】



10

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

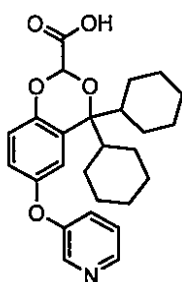
MS (ES-) : $m/e = 483$ 。

【 0 1 3 3 】

〔実施例 2 7〕

4, 4 - ジシクロヘキシル - 6 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシン - 2 - カルボン酸

【化 4 2】



20

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

MS (ES+) : $m/e = 438$ 。

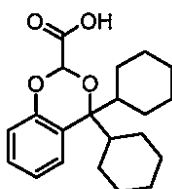
【 0 1 3 4 】

〔実施例 2 8〕

4, 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシン - 2 - カルボン酸

30

【化 4 3】



表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

MS (ES-) : $m/e = 348$ 。

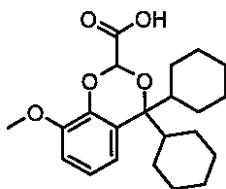
40

【 0 1 3 5 】

〔実施例 2 9〕

4, 4 - ジシクロヘキシル - 8 - メトキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシン - 2 - カルボン酸

【化 4 4】



表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

MS (ES-) : $m/e = 373$ 。

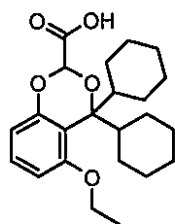
10

【 0 1 3 6】

〔実施例 3 0〕

4, 4 - ジシクロヘキシル - 5 - エトキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシン - 2 - カルボン酸

【化 4 5】



20

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

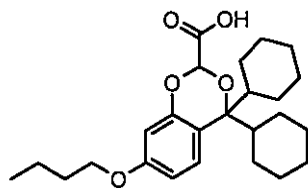
MS (ES-) : $m/e = 387$ 。

【 0 1 3 7】

〔実施例 3 1〕

7 - ブトキシ - 4, 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシン - 2 - カルボン酸

【化 4 6】



30

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

MS (ES-) : $m/e = 415$ 。

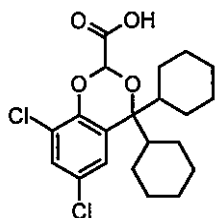
【 0 1 3 8】

40

〔実施例 3 2〕

6, 8 - ジシクロロ - 4, 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシン - 2 - カルボン酸

【化 4 7】



表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

MS (ES-) : $m/e = 411$ 。

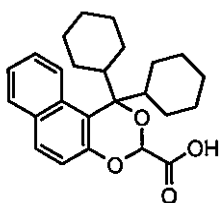
10

【0139】

〔実施例 33〕

1,1-ジシクロヘキシル-1H-ナフト[2,1-d][1,3]ジオキシン-3-カルボン酸

【化 4 8】



20

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

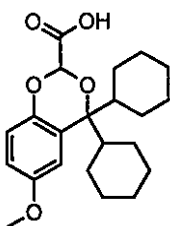
MS (ES-) : $m/e = 393$ 。

【0140】

〔実施例 34〕

4,4-ジシクロヘキシル-6-メトキシ-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-2-カルボン酸

【化 4 9】



30

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

MS (ES-) : $m/e = 373$ 。

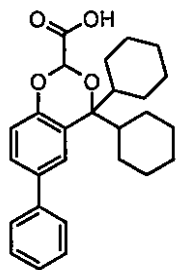
【0141】

〔実施例 35〕

4,4-ジシクロヘキシル-6-フェニル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-2-カルボン酸

40

【化 5 0】



表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

10

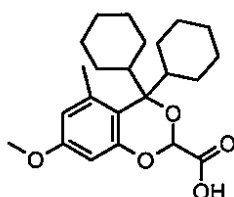
MS (ES-) : $m/e = 419$ 。

【 0 1 4 2】

〔実施例 3 6〕

4, 4 - ジシクロヘキシル - 7 - メトキシ - 5 - メチル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシン - 2 - カルボン酸

【化 5 1】



20

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

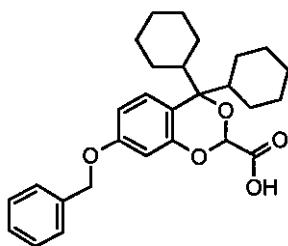
MS (ES-) : $m/e = 387$ 。

【 0 1 4 3】

〔実施例 3 7〕

7 - ベンジルオキシ - 4, 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシン - 2 - カルボン酸

【化 5 2】



30

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

MS (ES-) : $m/e = 449$ 。

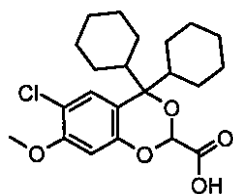
40

【 0 1 4 4】

〔実施例 3 8〕

6 - クロロ - 4, 4 - ジシクロヘキシル - 7 - メトキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシン - 2 - カルボン酸

【化 5 3】



表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

MS (ES-) : m / e = 407。

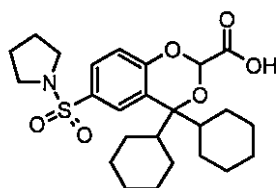
【 0 1 4 5 】

10

〔実施例 3 9〕

4, 4 - ジシクロヘキシル - 6 - (ピロリジン - 1 - スルホニル) - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシン - 2 - カルボン酸

【化 5 4】



20

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

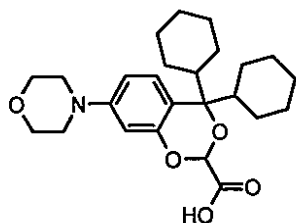
MS (ES+) : m / e = 478。

【 0 1 4 6 】

〔実施例 4 0〕

4, 4 - ジシクロヘキシル - 7 - モルホリン - 4 - イル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシン - 2 - カルボン酸

【化 5 5】



30

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

MS (ES+) : m / e = 430。

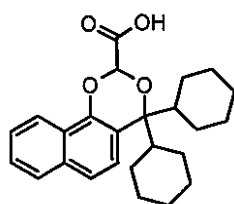
【 0 1 4 7 】

〔実施例 4 1〕

4, 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ナフト [1 , 2 - d] [1 , 3] ジオキシン - 2 - カルボン酸

40

【化 5 6】



表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

MS (ES-) : m / e = 393。

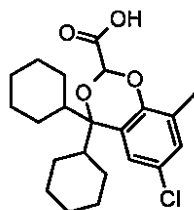
50

【 0 1 4 8 】

〔 実施例 4 2 〕

6 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 8 - メチル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシ
ン - 2 - カルボン酸

【 化 5 7 】



10

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

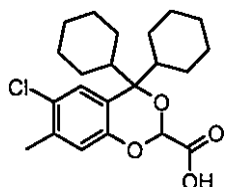
MS (ES -) : m / e = 3 9 1 。

【 0 1 4 9 】

〔 実施例 4 3 〕

6 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 7 - メチル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシ
ン - 2 - カルボン酸

【 化 5 8 】



20

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

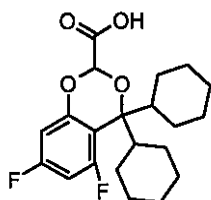
MS (ES -) : m / e = 3 9 1 。

【 0 1 5 0 】

〔 実施例 4 4 〕

4 , 4 - ジシクロヘキシル - 5 , 7 - ジフルオロ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシ
ン - 2 - カルボン酸

【 化 5 9 】



30

40

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

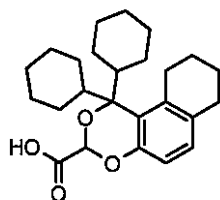
MS (ES -) : m / e = 3 7 9 。

【 0 1 5 1 】

〔 実施例 4 5 〕

1 , 1 - ジシクロヘキシル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 1 H - ナフト [2 , 1 -
d] [1 , 3] ジオキシ - 3 - カルボン酸

【化 6 0】



表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

MS (ES-) : $m/e = 397$ 。

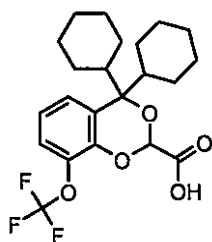
10

【 0 1 5 2】

〔実施例 4 6〕

4, 4 - ジシクロヘキシル - 8 - トリフルオロメトキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシン - 2 - カルボン酸

【化 6 1】



20

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

MS (ES-) : $m/e = 427$ 。

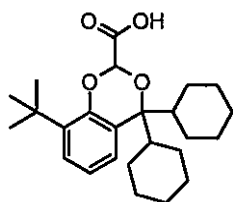
【 0 1 5 3】

〔実施例 4 7〕

8 - tert - ブチル - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシン - 2 - カルボン酸

【化 6 2】

30



表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

MS (ES-) : $m/e = 399$ 。

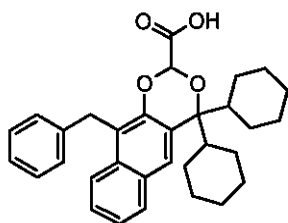
【 0 1 5 4】

40

〔実施例 4 8〕

10 - ベンジル - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ナフト [2 , 3 - d] [1 , 3] ジオキシン - 2 - カルボン酸

【化 6 3】



表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

MS (ES-) : $m/e = 483$ 。

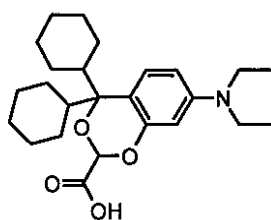
10

【0155】

〔実施例 49〕

4,4-ジシクロヘキシル-7-ジエチルアミノ-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-2-カルボン酸

【化 6 4】



20

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

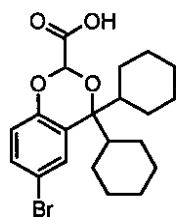
MS (ES+) : $m/e = 416$ 。

【0156】

〔実施例 50〕

6-ブロモ-4,4-ジシクロヘキシル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-2-カルボン酸

【化 6 5】



30

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

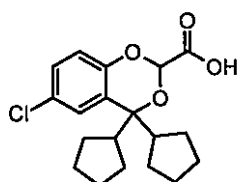
MS (ES-) : $m/e = 421$ 。

【0157】

〔実施例 51〕

6-クロロ-4,4-ジシクロペンチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-2-カルボン酸

【化 6 6】



表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

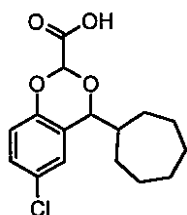
50

MS (ES-) : m/e = 349。

【0158】

〔実施例52〕

6-クロロ-4-シクロヘプチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-2-カルボン酸
【化67】



10

表題化合物は、工程(i)において、5-クロロ-2-ヒドロキシ-安息香酸メチルエステルおよびシクロヘキシルマグネシウムクロリドの代わりに、5-クロロ-2-ヒドロキシ-ベンズアルデヒドおよびシクロヘプチルマグネシウムクロリドを用いることによって、実施例1に記載されているのと同様に製造された。

MS (ES-) : m/e = 309。

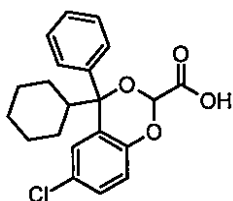
【0159】

〔実施例53〕

6-クロロ-4-シクロヘキシル-4-フェニル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-2-カルボン酸 (例示の実施例)

20

【化68】



表題化合物は、実施例1に記載されているのと同様に製造された。

30

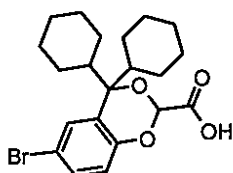
MS (ES-) : m/e = 371。

【0160】

〔実施例54〕

6-ブromo-4,4-ジシクロヘキシル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-2-カルボン酸

【化69】



40

表題化合物は、実施例1に記載されているのと同様に製造された。

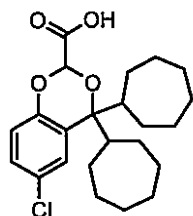
MS (ES-) : m/e = 421。

【0161】

〔実施例55〕

6-クロロ-4,4-ジシクロヘプチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-2-カルボン酸

【化 7 0】



表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

MS (ES-) : $m/e = 405$ 。

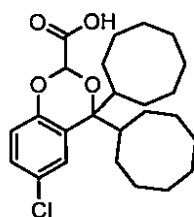
10

【 0 1 6 2】

〔実施例 5 6〕

6 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロオクチル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - カルボン酸

【化 7 1】



20

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

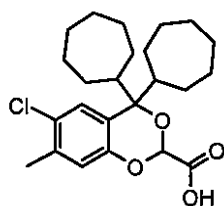
MS (ES-) : $m/e = 433$ 。

【 0 1 6 3】

〔実施例 5 7〕

6 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロヘプチル - 7 - メチル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - カルボン酸

【化 7 2】



30

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

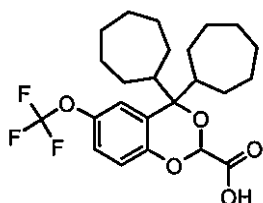
MS (ES-) : $m/e = 419$ 。

【 0 1 6 4】

〔実施例 5 8〕

4 , 4 - ジシクロヘプチル - 6 - トリフルオロメトキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - カルボン酸

【化 7 3】



50

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

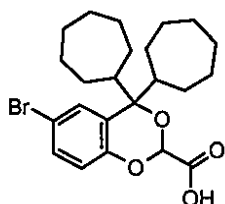
MS (ES-) : m/e = 455。

【0165】

〔実施例 59〕

6 - ブロモ - 4 , 4 - ジシクロヘプチル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシン - 2 - カルボン酸

【化 7 4】



10

表題化合物は、実施例 1 に記載されているのと同様に製造された。

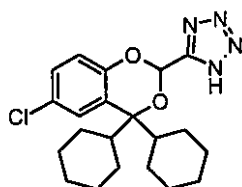
MS (ES-) : m/e = 449。

【0166】

〔実施例 60〕

5 - (6 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシン - 2 - イル) - 1 H - テトラゾール

【化 7 5】



20

【0167】

(i) 6 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシン - 2 - カルボン酸アミド

6 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシン - 2 - カルボン酸 4 . 8 g および 1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール 2 . 4 4 g の THF (1 2 2 m l) 溶液を室温で 2 時間撹拌した。次いで、25% NH₄OH 水溶液 1 2 2 m l を添加し、反応混合物を室温で 1 6 時間撹拌した。沈澱をろ過し、冷水で洗浄し、P₂O₅で乾燥した。EtOAc からの再結晶化により、所望の生成物を得た。収量：3 . 5 5 g。

【0168】

(i i) 6 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシン - 2 - カルボニトリル

6 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシン - 2 - カルボン酸アミド 3 . 2 5 g およびピリジン 1 . 7 m l のジオキサン (2 9 m l) 溶液に、トリフルオロ酢酸無水物 4 . 1 9 m l を 0 において滴下で添加した。反応を 0 で 3 0 分間、および室温で 4 時間撹拌した。次いで、反応混合物を氷水上に注ぎ、3 0 分間撹拌した。沈澱をろ過し、水で洗浄し、真空下 P₂O₅で乾燥した。収量：2 . 9 5 g。

【0169】

(i i i) 5 - (6 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシン - 2 - イル) - 1 H - テトラゾール

6 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシン - 2 - カルボニトリル 5 0 0 m g およびトリメチルスズアジド 5 7 2 m g をキシレン 2 3 m l に溶解した。反応混合物を 4 時間還流した。次いで、溶媒を真空中で除去し、粗生成物を分取 HPLC (C 1 8 逆相カラム、0 . 1 % TFA を含む水 / MeCN 勾配による溶離) によ

30

40

50

って精製した。生成物を含む画分を蒸発させ、凍結乾燥して、固体を得て、微量のスズ副生成物を除去するためにヘプタンで3回洗浄した。収量：238mg。

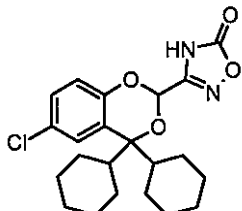
MS (ESI⁺) : m/e = 444 (M + H⁺ + MeCN)。

【0170】

〔実施例61〕

3 - (6 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - イル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン

【化76】



10

【0171】

(i) N - ヒドロキシ - 6 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - カルボキサミジン

6 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - カルボニトリル 500mg、ヒドロキシルアミン塩酸塩 204mg およびトリエチルアミン 0.41ml のメタノール (7ml) 溶液を8時間還流した。溶媒を真空中で除去し、残留物を EtOAc に溶解し、水で洗浄した。水相を EtOAc で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥した。溶媒を除去後、粗生成物を直接次の工程に使用した。収量：540mg。

20

【0172】

(ii) 3 - (6 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - イル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン

N - ヒドロキシ - 6 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - カルボキサミジン 500mg のエタノール (3.7ml) 溶液に、ナトリウムメトキシド溶液 (メタノール中 30%) 0.7ml、次いで、ジエチルカルボナート 0.617ml を添加した。混合物を2時間還流した。室温まで冷却後、溶媒を真空中で除去した。残留物を水 3.4ml に溶解し、pH 7 に達するまで 1M HCl 水溶液を添加した。得られた沈澱をろ過し、水で洗浄し、EtOAc に溶解し、MgSO₄ で乾燥した。次いで、溶媒を真空中で除去し、粗生成物を分取 HPLC (C18 逆相カラム、0.1% TFA を含む水 / MeCN 勾配による溶離) によって精製した。生成物を含む画分を蒸発させ、凍結乾燥して、固体を得た。収量：257mg。

30

MS (ESI⁻) : m/e = 417。

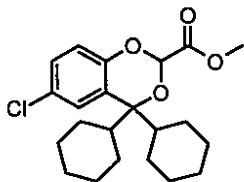
【0173】

〔実施例62〕

6 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - カルボン酸メチルエステル

40

【化77】



6 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - カルボン酸 2g およびパラ - トルエンスルホン酸 73mg のメタノール (4ml) 溶液を 4

50

時間還流した。室温まで冷却後、重炭酸ナトリウム 50 mg を添加し、溶媒を真空中で除去した。残留物を 10 ml EtOAc に溶解し、水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を真空中で除去した。収量 1.3 g。

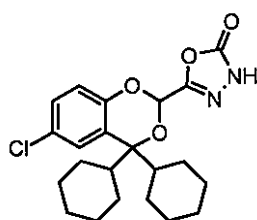
^1H -NMR (500 MHz, D_6 -ジメチルスルホキシド): (ppm) = 7.30 (1H, dx d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2.5 Hz), 7.25 (1H, d, $J = 2.5 \text{ Hz}$), 7.04 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 5.26 (1H, s), 3.80 (3H, s), 2.22 ~ 2.14 (1H, m), 1.87 ~ 1.61 (8H, m), 1.58 ~ 1.48 (2H, m), 1.45 ~ 1.39 (1H, m), 1.37 ~ 1.04 (7H, m), 0.87 ~ 0.71 (2H, m), 0.03 ~ 0.07 ppm (1H, m)。

【0174】

〔実施例 63〕

5 - (6 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - イル) - 3 H - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - オン

【化 78】



【0175】

(i) 6 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - カルボン酸ヒドラジド

6 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - カルボン酸メチルエステル 2.47 g のエタノール (9 ml) 溶液を、ヒドラジン - 水和物 0.61 ml のエタノール (9 ml) 溶液に添加した。反応混合物を 1 時間還流した。室温まで冷却後、溶媒を真空中で除去した。粗生成物を分取 HPLC (C18 逆相カラム、0.1% TFA を含む水 / TFA 勾配による溶離) によって精製した。生成物を含む画分を蒸発させ、凍結乾燥して、固体を得た。収量: 1.1 g。

【0176】

(ii) 5 - (6 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - イル) - 3 H - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - オン

6 - クロロ - 4 , 4 - ジシクロヘキシル - 4 H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシシ - 2 - カルボン酸ヒドラジド 300 mg のトルエン (4.3 ml) 溶液に、ホスゲンのトルエン中の 1.9 M 溶液 4 ml を添加した。反応混合物を 4 時間還流加熱した。室温まで冷却後、反応混合物を EtOAc で希釈し、水およびブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。次いで、溶媒を真空中で除去し、粗生成物を分取 HPLC (C18 逆相カラム、0.1% TFA を含む水 / MeCN 勾配による溶離) によって精製した。生成物を含む画分を蒸発させ、凍結乾燥して、固体を得た。収量: 180 mg。

MS (ES+): $m/e = 419$ 。

【0177】

薬理学的試験

式 I の化合物の LPA 受容体 LPAR5 を阻害するまたはそれに結合する能力は、細胞の機能への影響を決定することによって評価することができる。このような化合物のこの能力は、シングルキュベットを用いる Born 法のような血小板凝集アッセイ、ならびにマスト細胞およびミクログリア細胞のためには、Molecular Devices Inc. による Fluorometric Imaging Plate Reader (FLIPR) アッセイで評価される。

【0178】

A) 洗浄ヒト血小板(血小板)に対する凝集アッセイ

それぞれが1/10の体積の緩衝クエン酸塩を含有する3×20mlの注射器を用いて、健康なボランティアから全血を収集した。抗凝固剤処置された全血を50mlポリプロピレンコニカルチューブ(チューブ当たり30ml)に移した。チューブを遠心ブレーキを用いずに、150×gにおいて室温で10分間遠心分離した。この手順により、細胞成分の下相および血小板に富む血漿(PRP)の上清(上相)が生じた。PRP相を各チューブから回収し、各提供者に対してプールした。第1の遠心分離の後に細胞成分の持越しを回避するために、約5mlのPRPをチューブ中に残した。血小板濃度をABX Micros 60カウンターを用いて決定した。PRP相を50mlチューブに移した。室温に10分放置させた後、PRP 1ml当たり、1μl PGI₂(トリス-HCl中1mM/pH8.8)および180μl ACD/Aを添加した。次いで、PRPを新規の10mlチューブに移し、500×gで10分間遠心分離した。遠心分離後、細胞の沈渣がチューブの底に見える。上清を注意深く廃棄し、次いでヒト血小板からなる細胞の沈渣を10ml緩衝液T(緩衝液T組成:145mM NaCl、5mM KCl、0.1mM MgCl₂×6H₂O、15mM HEPES、5.5mMグルコース、pH7.4)に溶解した。この溶液中の血小板濃度を決定し、緩衝液Tを添加して、1ml当たり3.5×10⁵個の血小板の最終濃度を得た。

【0179】

室温で10分後、血小板溶液1ml当たりPGI₂ 1μlを添加し、新規の10mlチューブ中に移した。遠心分離工程、500×gで10分の後、上清を廃棄し、血小板を緩衝液T 1ml当たり3.5×10⁵個の血小板の最終濃度まで緩衝液Tに再懸濁させた。使用の前に、血小板を含有する緩衝液を室温で30分間平衡にさせた。ヒト血小板凝集アッセイをPlatelet Aggregation Profiler(登録商標)(PAP-4または-8E、BIO/Data Corporation)を用いて、シングルユースキュベット中で実行した。単回の実験に対して、320μlの血小板溶液をアッセイキュベット中に移し、20μlのクエン酸カルシウム溶液(H₂O中10mM)および20μlのフィブリノーゲン溶液(20mg/ml H₂O)を添加した。凝集アッセイを37℃のアッセイキュベット中で、1,200rpmの撹拌をしながら実行した。EC₅₀を決定するために、8個のアッセイキュベットに上記のように、異なる濃度のLPAを加えた。凝集を6分にわたり37℃において1200rpm(1分当たりの回転数)の撹拌で測定した。アッセイの結果を活性化%として表し、6分にわたる吸収の最大凝集(Tmax)または曲線下面積(AUC)を用いて計算した。試験化合物の阻害作用(IC₅₀)を最大凝集の低下として決定した。1200rpmの撹拌で37℃において5分の試験化合物のインキュベーション時間による実験を開始する前に、試験化合物を添加した。本発明の例示的な化合物に対する、ヒト洗浄血小板を用いた上記の血小板凝集アッセイのIC₅₀データを表1に示す。

【0180】

【表1】

表1

実施例	IC ₅₀ (μM)	実施例	IC ₅₀ (μM)
1	1.1	37	11.3
30	5.9	46	5.4
36	2.4	49	2.7

【0181】

B) ヒトマスト細胞系HMC-1およびマウスのミクログリア細胞系BV-2における、細胞内Ca²⁺放出の決定のためのFluorometric Imaging Pla

t e R e a d e r (F L I P R) アッセイの使用

L P A 受容体 L P A R 5 を阻害するまたはそれに結合する式 I の化合物の能力を、ヒトまたは動物の細胞における、細胞内 $C a^{2+}$ 放出を決定することによって評価することができる。式 I の化合物の L P A の活性化ポテンシャルおよび抑制性作用の解析のために、高い L P A R 5 発現を有する 2 種の細胞系、ヒトマスト細胞系 H M C - 1 およびマウスのミクログリア細胞系 B V - 2 (図 1 および 2) を使用した。96 ウェルフォーマットにおいて、ヒトマスト細胞を用いる F L I P R アッセイのために、フラスコ培養からの H M C - 1 懸濁細胞を回収し、再懸濁させ、カウントした。 1.4×10^6 個の H M C - 1 細胞を新規の 50 m l チューブに移し、 $540 \times g$ で 3 分間遠心分離した。チューブの底で得られた細胞沈渣を 15 m l の添加液 (添加液は、H B S S 緩衝液 (p H 7 . 4) 、 0 . 1 % B S A (ウシ血清アルブミン) 、 2 μ M F L U O - 4 d y e を含有していた ; H B S S 緩衝液 (p H 7 . 4) は、1 x H B S S 、 20 m M H E P E S 、 0 . 01 % P l u r o n i c F - 127 、 2 . 5 m M プロベニシドを含有していた) で再懸濁させた。

【 0182 】

添加液中の細胞を 37 ° で 45 ~ 60 分間インキュベートした。インキュベーション後、細胞を $540 \times g$ で 3 分間遠心分離し、21 m l の H B S S 緩衝液 (p H 7 . 4) で再懸濁させた。ポリ - D - リシン被覆 96 ウェルプレートの各ウェルを 150 μ l の細胞溶液で充填し、10000 細胞 / ウェルに相当する。96 ウェルプレートを $100 \times g$ (ブレーキなしで) 2 分間遠心分離し、その後 37 ° で 30 分の回収時間がくる。この手順の後、細胞を L P A (H B S S p H 7 . 4 および 0 . 1 % B S A 中) で刺激して、H M C - 1 細胞中の L P A の $E C_{50}$ を決定した。式 I の化合物の抑制作用を決定するために、L P A の添加の 10 分前に、試験化合物を 96 ウェルプレート中の細胞に添加した。アッセイの結果を活性化 % として表し、活性化の最大ピーク (A_{max}) を用いて計算した。本発明の例示的な化合物に対する、ヒトマスト細胞系 H M C - 1 を用いた上記の F L I P R アッセイの $I C_{50}$ データを表 2 に示す。接着 B V - 2 細胞をポリ - D - リシン被覆 96 ウェルプレート (10000 細胞 / ウェル) 上に、F L I P R アッセイを実行する前日に播種した。96 ウェルプレート中の細胞の密度は、F L I P R アッセイ当日では 90 % であるべきである。培養液の吸引後、B V - 2 細胞を添加液と共に 37 ° で 30 分間インキュベートし、150 μ l の H B S S 緩衝液中に 37 ° で 30 分間回収した。この手順の後、細胞を L P A (H B S S p H 7 . 4 および 0 . 1 % B S A 中) で刺激して、B V - 2 細胞における L P A の $E C_{50}$ を決定した。式 I の化合物の抑制作用の決定のために、L P A の添加の 10 分前に、試験化合物を 96 ウェルプレート中の細胞に添加した。本発明の例示的な化合物に対する、マウスのミクログリア細胞系 B V - 2 を用いた上記の F L I P R アッセイの $I C_{50}$ データを表 3 に示す。

【 0183 】

【表 2】

表 2

実施例	IC ₅₀ (μ M)	実施例	IC ₅₀ (μ M)
1	3.2	37	3.6
2	3.4	43	3.3
7	4.4	45	3.1
18	1.5	46	3.2
22	2.6	49	3.6
26	3.4	50	2.5
31	5.2	55	2.4
32	3.5	60	3.6
33	3.3	61	3.2
35	3.8	63	7.7

10

【 0 1 8 4 】

20

【表 3】

表 3

実施例	IC ₅₀ (μ M)
1	4.1
12	8.0
18	1.5

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/4025 (2006.01)	A 6 1 K	31/4025
A 6 1 K	31/4433 (2006.01)	A 6 1 K	31/4433
A 6 1 K	31/41 (2006.01)	A 6 1 K	31/41
A 6 1 P	7/02 (2006.01)	A 6 1 P	7/02
A 6 1 P	37/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/00
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/00
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 K	31/4245 (2006.01)	A 6 1 K	31/4245
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/10 1 0 3
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	25/04
		A 6 1 P	37/08

- (72)発明者 デトレフ・コツィアン
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
- (72)発明者 マルティン・ボッサルト
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
- (72)発明者 ヴェルンガルト・チェヒティズキー
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
- (72)発明者 アンドレアス・エパース
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー

審査官 土橋 敬介

- (56)参考文献 特開昭 5 4 - 1 4 4 3 8 2 (J P , A)
特表 2 0 0 6 - 5 2 8 9 8 6 (J P , A)
Humbert, Daniel et al., Synthesis of [4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylic acids and ester
s and study of their hypolipemic activity, European Journal of Medicinal Chemistry, 1
9 8 3 年, 18(1), 67-78

- (58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)
C 0 7 D
A 6 1 K
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)