

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5592278号
(P5592278)

(45) 発行日 平成26年9月17日 (2014. 9. 17)

(24) 登録日 平成26年8月8日 (2014. 8. 8)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 403/10	(2006. 01)	C O 7 D 403/10	C S P
A 6 1 K 31/55	(2006. 01)	A 6 1 K 31/55	
C O 7 D 413/10	(2006. 01)	C O 7 D 413/10	
A 6 1 P 43/00	(2006. 01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/04	(2006. 01)	A 6 1 P 25/04	

請求項の数 15 (全 28 頁)

(21) 出願番号 特願2010-550574 (P2010-550574)
 (86) (22) 出願日 平成22年2月15日 (2010. 2. 15)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2010/052571
 (87) 国際公開番号 W02010/093061
 (87) 国際公開日 平成22年8月19日 (2010. 8. 19)
 審査請求日 平成25年1月29日 (2013. 1. 29)
 (31) 優先権主張番号 特願2009-32705 (P2009-32705)
 (32) 優先日 平成21年2月16日 (2009. 2. 16)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000228590
 日本ケミファ株式会社
 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号
 (74) 代理人 100124822
 弁理士 千草 新一
 (72) 発明者 佐久間 詔悟
 埼玉県三郷市彦川戸1-2-2 日本ケミ
 ファ株式会社創薬研究所内
 (72) 発明者 高橋 俊弘
 埼玉県三郷市彦川戸1-2-2 日本ケミ
 ファ株式会社創薬研究所内
 (72) 発明者 潮田 勝俊
 埼玉県三郷市彦川戸1-2-2 日本ケミ
 ファ株式会社創薬研究所内

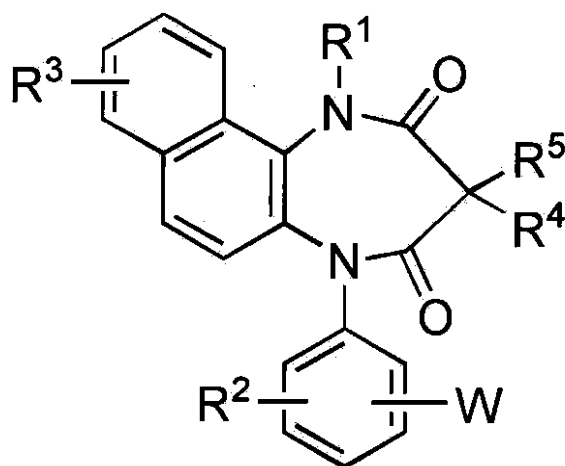
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ジアゼピンジオン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

次の一般式 (I)、



(I)

(式中、R¹ は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、1 20

～ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ～ 8 のアルキル基又はフェニル基で置換された炭素数 1 ～ 3 のアルキル基を表し、

R² 及び R³ は同一又は異なっているもよく水素原子、炭素数 1 ～ 8 のアルキル基、炭素数 1 ～ 8 のアルコキシ基、1 ～ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ～ 8 のアルキル基、1 ～ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ～ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数 1 ～ 8 のアルキルアミノ基、炭素数 2 ～ 8 のジアルキルアミノ基、炭素数 2 ～ 8 のアシルアミノ基、1 ～ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 2 ～ 8 のアシルアミノ基、炭素数 1 ～ 8 のアルキルスルホニルアミノ基、カルボキシ基、炭素数 2 ～ 8 のアシル基、アルコキシカルボニル基（アルコキシ部分の炭素数は 1 ～ 8。）、カルバモイル基、炭素数 1 ～ 8 のアルキルチオ基、炭素数 1 ～ 8 のアルキルスルフィニル基、炭素数 1 ～ 8 のアルキルスルホニル基、又はスルファモイル基を表し、

R⁴ 及び R⁵ は同一又は異なっているもよく水素原子、炭素数 1 ～ 8 のアルキル基、1 ～ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ～ 8 のアルキル基又はフェニル基で置換された炭素数 1 ～ 3 のアルキル基を表し、

そして、W は置換基を有しているも良い環構成元素として窒素原子を 1 ～ 4 個含む 5 又は 6 員環の複素環を表す。）

で表されるジアゼピンジオン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 2】

W が置換基として炭素数 1 ～ 8 のアルキル基、1 ～ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ～ 8 のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、オキソ基、チオキソ基から選ばれるものを有しているも良いテトラゾール、1, 2, 4 - トリアゾール、1, 2, 3 - トリアゾール、1, 2, 4 - オキサジアゾール、ピラゾール又はイミダゾールである請求項 1 記載のジアゼピンジオン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 3】

W が置換基として炭素数 1 ～ 8 のアルキル基、1 ～ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ～ 8 のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ基から選ばれるものを有しているも良いテトラゾール、1, 2, 4 - トリアゾール又は 1, 2, 3 - トリアゾールである請求項 1 記載のジアゼピンジオン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 4】

W が 5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール又は 5 - チオキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾールである請求項 1 記載のジアゼピンジオン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 5】

W がテトラゾールである請求項 1 記載のジアゼピンジオン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 6】

R¹ が水素原子又は炭素数 1 ～ 8 のアルキル基である請求項 1 ～ 5 の何れかの項に記載のジアゼピンジオン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 7】

R¹ が水素原子である請求項 1 ～ 5 の何れかの項に記載のジアゼピンジオン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 8】

R⁴ が水素原子で、R⁵ が水素原子又は炭素数 1 ～ 8 のアルキル基である請求項 1 ～ 7 の何れかの項に記載のジアゼピンジオン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 9】

R⁴ 及び R⁵ が共に水素原子である請求項 1 ～ 7 の何れかの項に記載のジアゼピンジオン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 10】

R² が水素原子、炭素数 1 ～ 8 のアルキル基、炭素数 1 ～ 8 のアルコキシ基、1 ～ 3 の

10

20

30

40

50

ハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 8 のアシル基、アルコキシカルボニル基（アルコキシ部分の炭素数は 1 ~ 8。）である請求項 1 ~ 9 の何れかの項に記載のジアゼピンジオン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 1 1】

R^2 が水素原子である請求項 1 ~ 9 の何れかの項に記載のジアゼピンジオン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 1 2】

R^3 が水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 8 のアシル基、アルコキシカルボニル基（アルコキシ部分の炭素数は 1 ~ 8。）である請求項 1 ~ 11 の何れかの項に記載のジアゼピンジオン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

10

【請求項 1 3】

R^3 が水素原子である請求項 1 ~ 11 の何れかの項に記載のジアゼピンジオン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 13 の何れかの項に記載のジアゼピンジオン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する $P2X_4$ 受容体拮抗剤。

20

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 13 の何れかの項に記載のジアゼピンジオン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する神経因性疼痛の予防又は治療剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は $P2X_4$ 受容体拮抗作用を有するジアゼピンジオン誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

30

ATP 受容体はイオンチャネル型受容体の $P2X$ ファミリーと G 蛋白質共役型受容体の $P2Y$ ファミリーに大別され、現在までそれぞれ 7 種類 ($P2X_{1-7}$)、8 種類 ($P2Y_{1,2,4,6,11-14}$) のサブタイプが報告されている。

$P2X$ ファミリーのサブタイプである $P2X_4$ 受容体 (Gene bank No. X87763) は、中枢神経系などで広く発現していることが報告されている。(非特許文献 1: Buehl et al. (1996) EMBO J. 15: 55-62、非特許文献 2: Seguela et al. (1996) J. Neurosci. 16: 448-455、非特許文献 3: Bo et al. (1995) FEBS Lett. 375: 129-133、非特許文献 4: Soto et al. (1996) Proc Natl. Acad. Sci. USA 93: 3684-3788、非特許文献 5: Wang et al. (1996) Biochem. Res. Commun. 220: 196-202)

40

さて、神経因性疼痛をはじめとする難治性疼痛は発症の仕組みが正確には解かっておらず、非ステロイド系抗炎症剤 (NSAIDs) やモルヒネが効かない場合は治療法がない。よって、患者や周囲の人たちの心身への負担は非常に重い。神経因性疼痛は末梢神経あるいは中枢神経の損傷によるものが多く、例えば、手術の後遺症、がん、脊髄損傷、帯状疱疹、糖尿病性神経炎、三叉神経痛などによって引き起こされる。

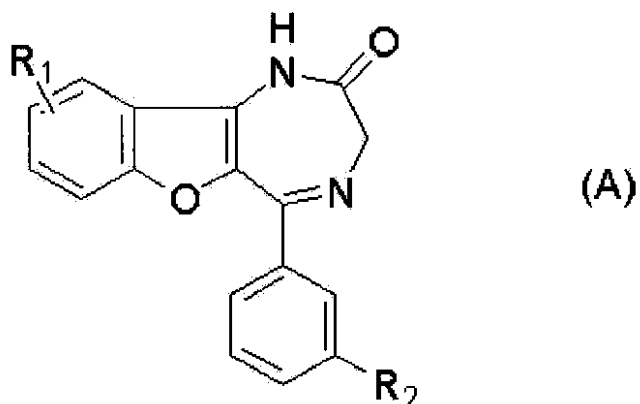
最近、井上らは異痛症 (アロディニア) を検出できる、脊髄神経を損傷した動物モデルを使い神経因性疼痛における $P2X$ 受容体の関与を検証した。そして、脊髄のミクログリア細胞において発現する $P2X_4$ 受容体を介して神経傷害性の異常疼痛 (特にアロディニア

50

ア) が誘発されることを発表している。(非特許文献6: M. Tsuda et al. (2003) Nature, 424, 778-783、非特許文献7: Jeffrey A. M. Coull et al. (2005) Nature, 438, 1017-1021、特許文献1: 米国特許公開 20050074819)

従って、P2X₄ 受容体の働きを阻害する物質は、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛及び神経因性疼痛における痛みの予防剤あるいは治療剤として期待される。

一方、特許文献2 (WO 2004/085440) には、次の一般式 (A)、



10

(式中、R₁ がハロゲンで、かつ R₂ が水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、C(O)-OR₃, C(O)-NR₄R₅, SO₂-OR₃, SO₂-NR₄R₅ であるか又は R₁ が水素で、かつ R₂ がハロゲン、ニトロ、シアノ、C(O)-OR₃, C(O)-NR₄R₅, SO₂-OR₃, SO₂-NR₄R₅ である。)

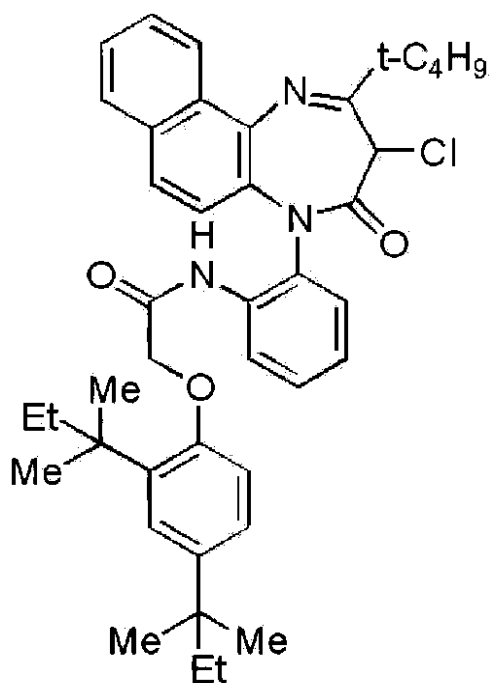
20

で表されるベンゾフロ-1,4-ジアゼピン-2-オン誘導体が、P2X₄ 受容体拮抗作用を有する旨の報告がなされている。

また本発明者等も1,4-ジアゼピン-2-オン誘導体が、P2X₄ 受容体拮抗作用を有する旨を見出し特許出願している。(特許文献3: WO 2007/072974、特許文献4: WO 2007/074940 及び特許文献5: WO 2008/023847)

30

一方、1,5-ジアゼピン誘導体に関し、特許文献6 (特開平2-304437) には、次の式 (C)、



(C)

で表される化合物が記載されている。

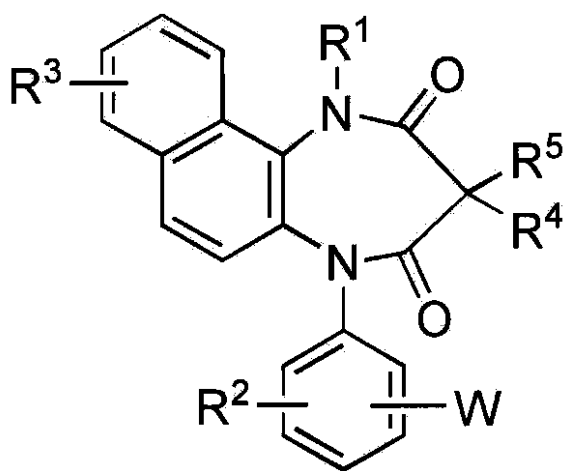
しかしながら特許文献6には、上記式(C)で表される化合物が写真用カプラーとして用いられる旨の記載はあるが、これらの薬物とP2X₄受容体拮抗作用との関係を示唆する記載はない。

【発明の開示】

【0003】

本発明の目的はP2X₄受容体拮抗作用を有する下記一般式(I)で表されるジアゼピンジオン誘導体を提供することにある。

即ち、本発明は、次の一般式(I)、



(I)

(式中、R¹は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基又はフェニル基で置換された

炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表し、

R^2 及び R^3 は同一又は異なっているもよく水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のジアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のアシルアミノ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 2 ~ 8 のアシルアミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルスルホニルアミノ基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 8 のアシル基、アルコキシカルボニル基（アルコキシ部分の炭素数は 1 ~ 8。）、カルバモイル基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルチオ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルスルフィニル基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルスルホニル基、又はスルファモイル基を表し、

10

R^4 及び R^5 は同一又は異なっているもよく水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基又はフェニル基で置換された炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表し、

そして、W は置換基を有しているも良い環構成元素として窒素原子を 1 ~ 4 個含む 5 又は 6 員環の複素環を表す。）

で表されるジアゼピンジオン誘導体又はその薬理学的に許容される塩に関する。

また、本発明は上記一般式 (I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する $P2X_4$ 受容体拮抗剤に関する。

さらにまた、本発明は上記一般式 (I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する神経因性疼痛の予防又は治療剤に関する。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0004】

次に本発明を詳細に説明する。

上記一般式 (I) で表される本発明化合物において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 の炭素数 1 ~ 8 のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、i - ブチル基、t - ブチル基、ペンチル基又はヘキシル基等が挙げられる。

R^1 の炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基としては、アリル基等が挙げられる。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 の 1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基としては、1 ~ 3 個のフッ素原子、塩素原子若しくは臭素原子等のハロゲン原子により置換されたメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基又は t - ブチル基等が挙げられ、好ましくはトリフルオロメチル基、クロロメチル基、2 - クロロエチル基、2 - ブロモエチル基又は 2 - フルオロエチル基等が挙げられる。

30

R^1 、 R^4 及び R^5 のフェニル基で置換された炭素数 1 ~ 3 のアルキル基としては、ベンジル基等が挙げられる。

R^2 及び R^3 の炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、i - ブトキシ基、t - ブトキシ基、ペンチルオキシ基又はヘキシルオキシ基等が挙げられる。

R^2 及び R^3 の 1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基としては、1 ~ 3 個のフッ素原子、塩素原子若しくは臭素原子等のハロゲン原子により置換されたメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基又は t - ブチル基等が挙げられ、好ましくはトリフルオロメトキシ基、2 - クロロエトキシ基、2 - ブロモエトキシ基又は 2 - フルオロエトキシ基等が挙げられる。

40

R^2 及び R^3 のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、又は臭素原子等が挙げられる。

R^2 及び R^3 の炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミノ基としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基等が挙げられる。

また、 R^2 及び R^3 の炭素数 1 ~ 8 のジアルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が挙げられる。

50

R^2 及び R^3 の炭素数 2 ~ 8 のアシルアミノ基としては、アセチルアミノ基が挙げられる。

R^2 及び R^3 の 1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 2 ~ 8 のアシルアミノ基としては、トリフルオロメチルカルボニルアミノ基が挙げられる。

R^2 及び R^3 の炭素数 1 ~ 8 のアルキルスルホニルアミノ基としては、メチルスルホニルアミノ基が挙げられる。

R^2 及び R^3 の炭素数 2 ~ 8 のアシル基としては、アセチル基が挙げられる。

R^2 及び R^3 のアルコキシカルボニル基（アルコキシ部分の炭素数 1 ~ 8）としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が挙げられる。

R^2 及び R^3 の炭素数 1 ~ 8 のアルキルチオ基としては、メチルチオ基が挙げられる。

R^2 及び R^3 の炭素数 1 ~ 8 のアルキルスルフィニル基としては、メチルスルフィニル基が挙げられる。

R^2 及び R^3 の炭素数 1 ~ 8 のアルキルスルホニル基としては、メチルスルホニル基が挙げられる。

Wの置換基を有していても良い環構成元素として窒素原子を 1 ~ 4 個含む 5 又は 6 員環の複素環としては、テトラゾール、1, 2, 4 - トリアゾール、1, 2, 3 - トリアゾール、1, 2, 4 - オキサジアゾール、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソキサゾール、ピロール、チアゾール、ピリジン、ピロリジンが挙げられる。

Wの置換基を有していても良い環構成元素として窒素原子を 1 ~ 4 個含む 5 又は 6 員環の複素環が有していても良い置換基としては、メチル基、エチル基等の炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、トリフルオロメチル基等の 1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、フッ素原子等のハロゲン原子、シアノ基、オキソ基、チオキソ基等が挙げられる。

また上記一般式 (I) 中の R^2 及び R^3 は、 R^2 、 R^3 が置換しているベンゼン環に、同一又は異なったものが 1 ~ 3 個存在していても良い。

上記一般式 (I) の本発明化合物としては、次に示す化合物が好ましい。

(1)

Wが置換基として炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、オキソ基、チオキソ基から選ばれるものを有していても良いテトラゾール、1, 2, 4 - トリアゾール、1, 2, 3 - トリアゾール、1, 2, 4 - オキサジアゾール、ピラゾール又はイミダゾールである上記一般式 (I) 記載のジアゼピンジオン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

(2)

Wが置換基として炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ基から選ばれるものを有していても良いテトラゾール、1, 2, 4 - トリアゾール又は 1, 2, 3 - トリアゾールである上記一般式 (I) 記載のジアゼピンジオン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

(3)

Wが 5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール又は 5 - チオキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾールである上記一般式 (I) 記載のジアゼピンジオン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

(4)

Wがテトラゾールである上記一般式 (I) 記載のジアゼピンジオン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

(5)

R^1 が水素原子又は炭素数 1 ~ 8 のアルキル基である上記一般式 (I) 又は上記 (1) ~ (4) の何れかに記載のジアゼピンジオン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

(6)

R^1 が水素原子である上記一般式 (I) 又は上記 (1) ~ (3) の何れかに記載のジアゼピンジオン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

(7)

R^4 が水素原子で、 R^5 が水素原子又は炭素数 1 ~ 8 のアルキル基である上記一般式 (I) 又は上記 (1) ~ (6) の何れかに記載のジアゼピンジオン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

(8)

R^4 及び R^5 が共に水素原子である上記一般式 (I) 又は上記 (1) ~ (6) の何れかに記載のジアゼピンジオン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

(9)

R^2 が水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、炭素数 2 ~ 8 のアシル基、アルコキシカルボニル基 (アルコキシ部分の炭素数は 1 ~ 8 。) である上記一般式 (I) 又は上記 (1) ~ (8) の何れかに記載のジアゼピンジオン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

10

(10)

R^2 が水素原子である上記一般式 (I) 又は上記 (1) ~ (8) の何れかに記載のジアゼピンジオン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

(11)

R^3 が水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、炭素数 2 ~ 8 のアシル基、アルコキシカルボニル基 (アルコキシ部分の炭素数は 1 ~ 8 。) である上記一般式 (I) 又は上記 (1) ~ (10) の何れかに記載のジアゼピンジオン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

20

(12)

R^3 が水素原子である上記一般式 (I) 又は上記 (1) ~ (10) の何れかに記載のジアゼピンジオン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

上記一般式 (I) で表される化合物の薬理学的に許容される塩としては、例えば一般式 (I) の R^2 、 R^3 がアミノ基等の場合は塩酸塩等が挙げられる。更に一般式 (I) の R^2 、 R^3 がカルボキシ基の場合はナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属塩が挙げられる。

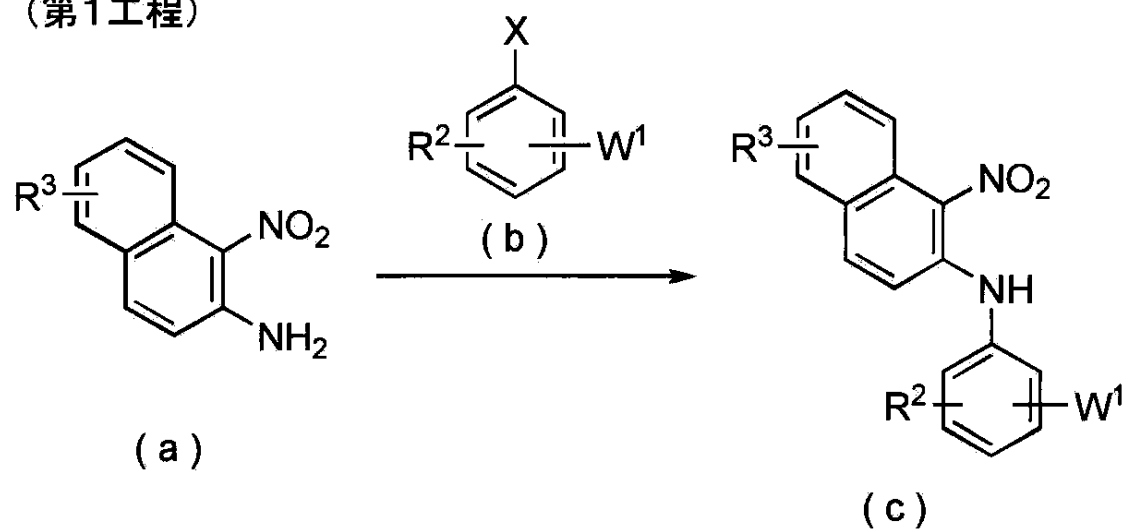
30

また本発明化合物には、シス・トランス異性体や光学活性体、ラセミ体等の光学異性体が存在する場合もあるが、何れも本発明に含まれる。

次に上記一般式 (I) で表される本発明化合物の合成スキームを以下に示す。

(方法 1) $R^1 = H$ の場合

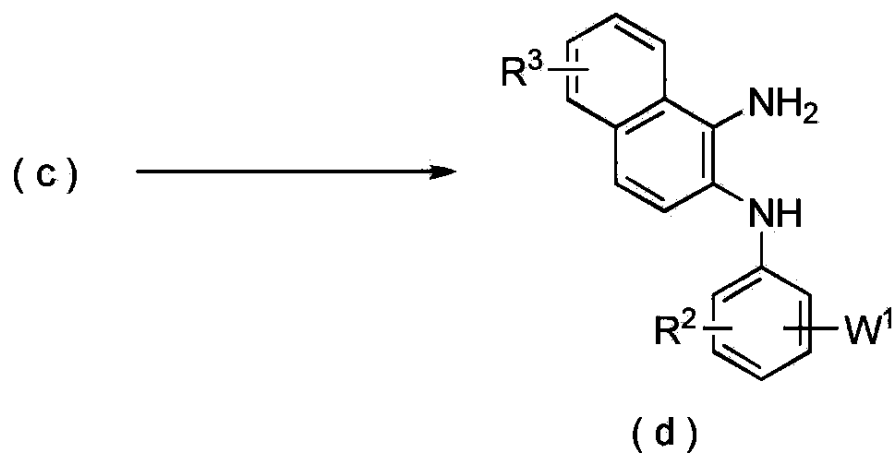
(第1工程)



10

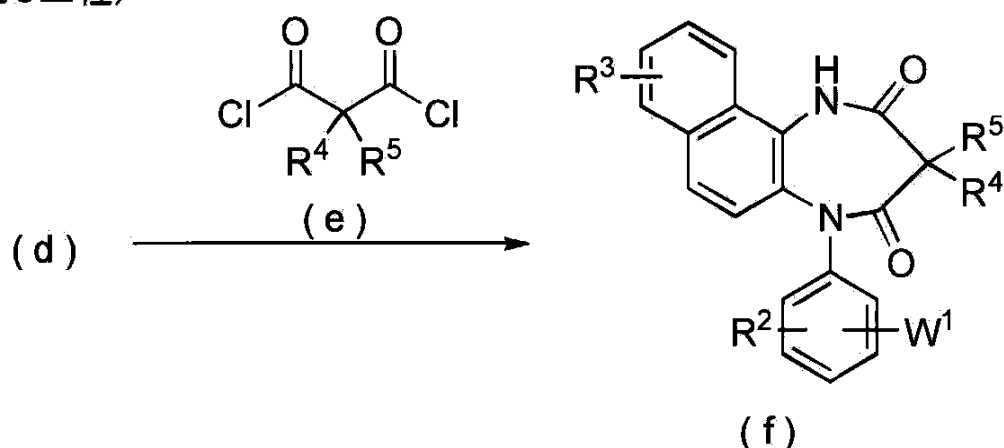
20

(第2工程)



30

(第3工程)



10

(式中、Xは臭素原子等のハロゲン原子を表し、 W^1 はWと同じものを表し、そして R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は前記と同じ。)

(第1工程)

一般式(c)で表される化合物は、炭酸セシウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下、トルエン、tert-ブタノール等の反応に関与しない溶媒中、パラジウム触媒等を用いた一般式(a)で表される化合物と一般式(b)で表される化合物のクロスカップリング反応によって得ることができる。

20

(第2工程)

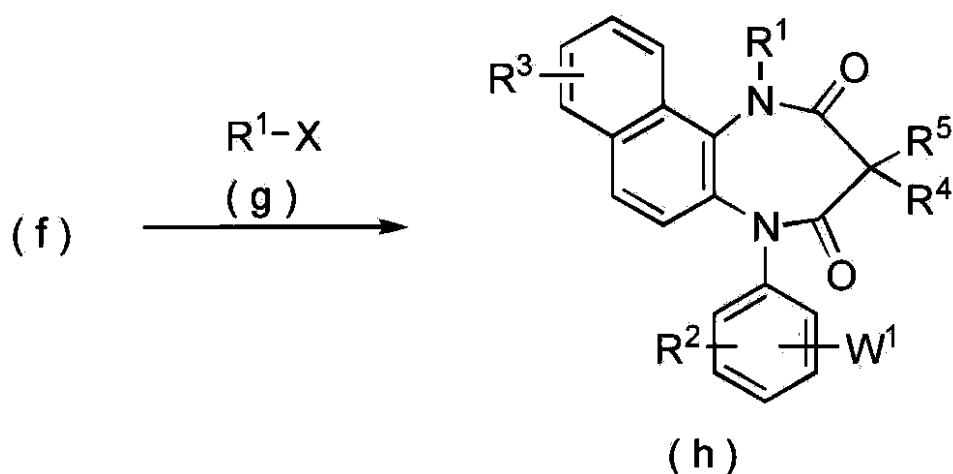
一般式(d)で表される化合物は、THF、メタノール、クロロホルム、酢酸等の反応に関与しない溶媒中、一般式(c)で表される化合物を鉄、塩化第一スズ、亜鉛、又はパラジウム-炭素等を触媒とする接触添加により還元することで得ることができる。

(第3工程)

一般式(f)で表される本発明化合物は、塩基の存在下または非存在下に、トルエン、THF等の反応に関与しない溶媒中、一般式(d)で表される化合物と一般式(e)で表される化合物を反応させることで得ることができる。なお、Wが保護基を有するテトラゾール場合には、化合物(f)の脱保護を行うことにより、前記一般式(I)で表わされる発明化合物($R^1 = H$)へと導くことができる。

30

(方法2) $R^1 \neq H$ の場合

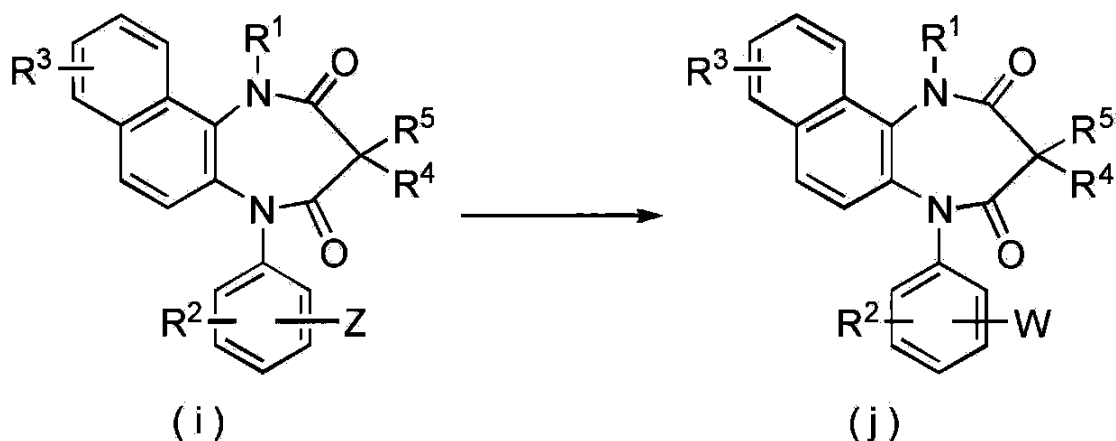


40

(式中Xは臭素原子、塩素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、トシル基又はメシル基を表し、 W^1 はWと同じものを表し、そして R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は前記と同じ。)

50

一般式 (h) で表される本発明化合物は、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、ジメチルスルホキシド等の反応に関与しない溶媒中で、一般式 (f) で表される化合物と一般式 (g) で表される化合物を反応させることで得ることができる。
(方法 3)



10

(式中、Z はホルミル基、シアノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、アミノ基を表し、 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , W は前記と同じ。)

20

化合物 (i) に対し、Z で表わされる部分を W に変換することができる試薬を作用させることにより、化合物 (j) を得ることができる。例示すれば以下のとおりである。

(1) W がテトラゾール - 5 - イル基の場合

Z 基がシアノ基である化合物 (i) にトリ - n - ブチルスズアジドを反応させ、次いで酸で処理することにより化合物 (j) を製造することができる。

(2) W がテトラゾール - 1 - イル基の場合

Z 基がアミノ基である化合物 (i) にオルトギ酸エチル及びアジ化ナトリウムを反応させることにより化合物 (j) を製造することができる。

(3) W が (1, 2, 4 - トリアゾール) - 1 - イル基の場合

Z 基が臭素原子である化合物 (i) に 1, 2, 4 - トリアゾールを反応させることにより化合物 (j) を製造することができる。

30

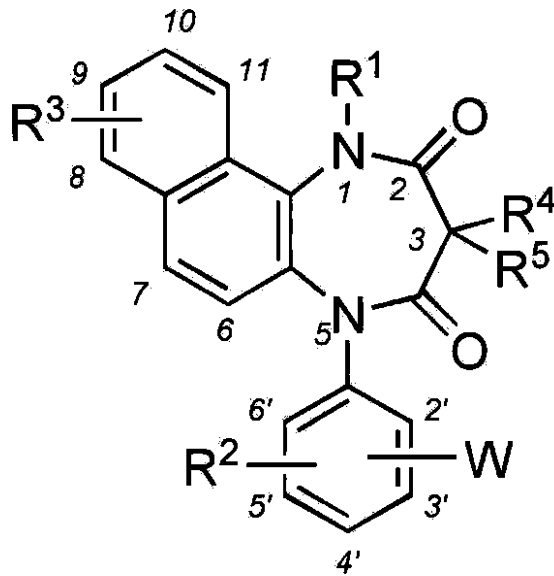
(4) W が (1, 2, 3 - トリアゾール) - 4 - イル基の場合

Z 基がホルミル基である化合物 (i) に塩基性条件下メチルフェニルスルホン誘導体を縮合させ、それによって得られる生成物 (ビニルスルホン誘導体) にアジ化ナトリウムを反応させることにより化合物 (j) を製造することができる。

また上記一般式 (I) で表される本発明化合物も上記の合成方法、後記の実施例の他、前記の特許文献及び公知文献等を参考にして製造することもできる。

斯くして得られた本発明化合物例を表 1 ~ 8 に示す。

(代表化合物 I)



10

(式中、 R^2 、 R^3 は水素原子であり、 R^1 、 R^4 、 R^5 及びW並びにWの置換位置は表1～3に記載のとおり)

【表1】

20

R^1	Wの置換位置	W	R^4/R^5
H	2-	1H-テトラゾール-5-イル	H/H
H	3-	1H-テトラゾール-5-イル	H/H
H	3-	(1-メチル-1H-テトラゾール)-5-イル	H/H
H	4-	1H-テトラゾール-5-イル	H/H
Me	3-	1H-テトラゾール-5-イル	H/H
Me	3-	1H-テトラゾール-5-イル	Me/H
Bn	3-	1H-テトラゾール-5-イル	H/H
H	3-	1H-テトラゾール-1-イル	H/H
H	3-	1H-テトラゾール-1-イル	Me/Me
H	3-	(1, 2, 3-トリアゾール)-5-イル	H/H
H	3-	(1, 2, 4-トリアゾール)-3-イル	H/H
H	4-	(1, 2, 4-トリアゾール)-3-イル	H/H

30

40

【表 2】

R ¹	W の置換位置	W	R ⁴ /R ⁵
H	2-	(1, 2, 4-トリアゾール) -1-イル	H/H
H	3-	(1, 2, 4-トリアゾール) -1-イル	H/H
H	3-	[5- (トリフルオロメチル) -1, 2, 4-トリアゾール] -3-イル	H/H
H	3-	[5- (トリフルオロメチル) -1, 2, 4-トリアゾール] -3-イル	Et/H
H	3-	[5-フルオロ-1, 2, 3-トリアゾール] -4-イル	H/H
H	3-	[5-フルオロ-1, 2, 3-トリアゾール] -4-イル	Me/Me
H	3-	[5-シアノ-1, 2, 3-トリアゾール] -4-イル	H/H
H	4-	1H-イミダゾール-1-イル	H/H
H	4-	1H-イミダゾール-1-イル	Pr/H
H	3-	1H-イミダゾール-2-イル	H/H
H	3-	1H-イミダゾール-4-イル	H/H
H	3-	イミダゾリン-2-イル	H/H

10

20

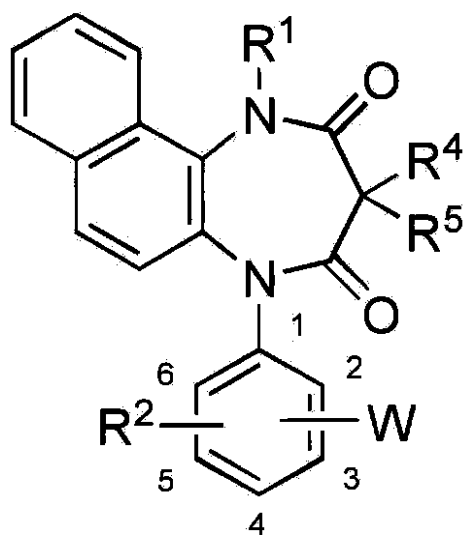
【表 3】

R ¹	W の置換位置	W	R ⁴ /R ⁵
H	2-	ピラゾール-3-イル	H/H
H	3-	ピラゾール-4-イル	H/H
H	3-	ピラゾール-5-イル	Me/H
H	3-	(1, 2, 4-オキサジアゾール) - 3-イル	H/H
H	3-	(1, 3, 4-オキサジアゾール) - 2-イル	H/H
H	3-	(5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール) - 3-イル	H/H
H	3-	ピロール-1-イル	H/H
H	4-	ピリジン-2-イル	H/H
Me	4-	ピリジン-2-イル	Me/H
H	4-	(1, 3-オキサゾール) - 5-イル	H/H
H	3-	(1, 3-オキサゾール) - 5-イル	H/H
H	2-	(1, 3-チアゾール) - 5-イル	H/H

10

20

(代表化合物 I I)



30

40

(式中、R¹、R²、R⁴、R⁵及びW並びにWの置換位置は表 4 及び 5 に記載のとおり)

【表 4】

R ¹	R ²	W の置換位置	W	R ⁴ /R ⁵
H	4-OH	3-	1H-テトラゾール-5-イル	H/H
H	4-OMe	3-	1H-テトラゾール-5-イル	H/H
Me	2-Cl	3-	1H-テトラゾール-5-イル	H/H
H	2, 6-Cl	3-	1H-テトラゾール-5-イル	H/H
H	4-F	3-	1H-テトラゾール-5-イル	H/H
H	4-Br	3-	1H-テトラゾール-5-イル	Et/H
H	3-OMe	4-	(1-メチル-1H-テトラゾール)-5-イル	H/H
H	4-Me	3-	1H-テトラゾール-5-イル	H/H

10

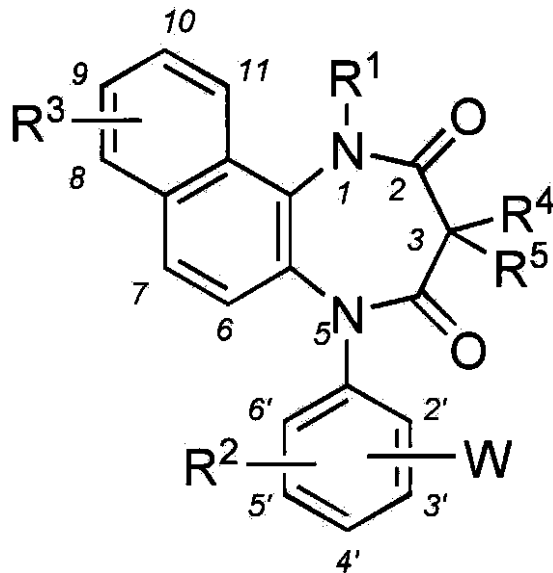
【表 5】

R ¹	R ²	W の置換位置	W	R ⁴ /R ⁵
H	4-Cl	3-	(1, 2, 3-トリアゾール) - 5-イル	Me/H
H	4-CF ₃	3-	(1, 2, 3-トリアゾール) - 5-イル	H/H
H	3-SMe	4-	(1, 2, 4-トリアゾール) - 1-イル	H/H
H	3-SO ₂ Me	4-	1H-イミダゾール-1-イル	H/H
H	3-NHSO ₂ Me	4-	1H-イミダゾール-1-イル	H/H
H	4-OMe	3-	1H-イミダゾール-4-イル	H/H
H	4-F	2-	ヒドラゾール-3-イル	H/H

20

30

(代表化合物 I I I)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び W 並びに W の置換位置は表 6 及び 7 に記載のとおり)

【表 6】

R^1	R^2	W の置換位置	W	R^3	R^4/R^5
H	H	3-	1H-テトラゾール-5-イル	9-Br	H/H
H	4-OMe	3-	1H-テトラゾール-5-イル	9-Cl	H/H
H	4-OH	3-	1H-テトラゾール-5-イル	10-OMe	H/H
H	2-Cl	3-	1H-テトラゾール-5-イル	9-Br	H/H
H	2, 6-Cl	3-	1H-テトラゾール-5-イル	9-Me	H/H
H	H	3-	1H-テトラゾール-5-イル	10-Cl	Me/H
H	3-OMe	4-	(1-メチル-1H-テトラゾール)-5-イル	9-CF ₃	H/H

【表 7】

R^1	R^2	W の置換位置	W	R^3	R^4/R^5
H	4-Me	3-	1H-テトラゾール-1-イル	9-CN	Pr/H
Me	H	3-	(1, 2, 3-トリアゾール)-5-イル	9-OH	H/H
Et	H	3-	(1, 2, 3-トリアゾール)-5-イル	10-F	H/H
H	3-Br	4-	(1, 2, 4-トリアゾール)-1-イル	9-SMe	H/H
Allyl	H	4-	1H-イミダゾール-1-イル	8-OMe	H/H
H	H	3-	1H-イミダゾール-1-イル	10-OMe	Me/Me

次に本発明の薬理効果について述べる。

本発明化合物の $P2X_4$ 受容体拮抗作用を、以下のように測定した。

ATP受容体(ヒト $P2X_4$)を1321N1細胞に導入し、安定ATP受容体発現系として使用した。 $P2X_4$ 発現1321N1細胞を96ウェルプレートに播種し、37℃, 5% CO_2 条件下で24時間培養してカルシウム測定に使用した。カルシウム蛍光指示薬であるFura-2 AMをカルシウムイメージング用細胞外液に溶解させ、播種した細胞に処置し、室温で45分間静置することで細胞内にfura-2 AMを取り込ませた。測定にはマイクロプレートリーダーであるFluostar optima (BMG Labtech) を使用した。キセノンランプから照射される光を340nmおよび380nmのフィルターにそれぞれ透過させ、細胞に照射した際に発する510nmの蛍光 F_{340} および F_{380} を観測し、レシオ値 F_{340} / F_{380} の変化を細胞内カルシウム変化の指標とした。測定は、ATP最終濃度 $1 \mu M$ になるように各ウェルに添加し、ATP誘発 Ca^{2+} 応答を経時的に観察することで行った。被験物質の阻害活性は被験物質をATP添加15分間前処置することにより測定し、被験物質非存在下の場合との比較により算出した。

10

実施例17から明らかなように本発明化合物は優れた $P2X_4$ 受容体拮抗作用を示した。

従って、上記一般式(I)で表されるジアゼピンジオン誘導体又はその薬理学的に許容される塩は、 $P2X_4$ 受容体拮抗作用を有することから侵害受容性疼痛、炎症性疼痛及び神経因性疼痛における痛みの予防又は治療剤として有用であると考えられる。即ち各種癌による痛み、糖尿病の神経障害に伴う痛み、ヘルペスなどのウイルス性疾患に伴う痛み、変形性関節症等の予防又は治療剤として有用である。また、本発明の予防又は治療剤は必要に応じて他の薬剤と併用されても良く、例えばオピオイド鎮痛薬(モルヒネ、フェンタニル)、ナトリウムチャンネル遮断剤(ノボカイン、リドカイン)、NSAIDs(アスピリン、イブプロフェン)等との併用が挙げられる。また、癌性疼痛に使用するときは、化学療法剤等の抗ガン剤との併用が挙げられる。

20

本発明化合物は、ヒトに対して経口投与又は非経口投与のような適当な投与方法により投与することができる。

製剤化するためには、製剤の技術分野における通常の方法で錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、懸濁剤、注射剤、坐薬等の剤型に製造することができる。

30

これらの調製には、例えば錠剤の場合、通常の賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、色素などが用いられる。ここで、賦形剤としては、乳糖、D-マンニトール、結晶セルロース、ブドウ糖などが、崩壊剤としては、デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム(CMC-Ca)などが、滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどが、結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ゼラチン、ポリビニルピロリドン(PVP)などが挙げられる。注射剤の調整には溶剤、安定化剤、溶解補助剤、懸濁剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤などが用いられる。

投与量は通常成人においては、注射剤で有効成分である本発明化合物を1日約0.01mg~100mg、経口投与で1日1mg~2000mgであるが、年齢、症状等により増減することができる。

40

次に、実施例を挙げ、本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【実施例1】

【0005】

5 - [3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

(1) 3 - (1 - ニトロ - 2 - ナフチルアミノ) ベンゾニトリル

1 - ニトロ - 2 - ナフチルアミン (875mg , 4.65mmol)、3 - プロモベンゾニトリル (846mg , 4.65mmol)、炭酸セシウム (3.03g , 9.30mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (213mg , 0.23mmol)

50

o 1) および (±) - 2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル (217 mg, 0.35 mmol) の無水トルエン (10 mL) 溶液を 110 で 16 時間撹拌した。放冷後、反応混合物を飽和重層水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) により精製し、表題化合物を得た (503 mg、収率 37%)。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.37 (1H, d, J = 9 Hz), 7.4 - 7.6 (5H, m), 7.66 (1H, t, J = 8 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8 Hz), 7.86 (1H, d, J = 9 Hz), 8.38 (1H, d, J = 9 Hz), 8.98 (1H, s)

10

(2) 3 - (1 - アミノ - 2 - ナフチルアミノ) ベンゾニトリル

3 - (1 - ニトロ - 2 - ナフチルアミノ) ベンゾニトリル (1.16 g, 3.99 mmol) のメタノール (20 mL) および無水テトラヒドロフラン (40 mL) 溶液に 10% パラジウム - 炭素 (220 mg) を加え、室温常圧下で 4 時間接触水素添加した。触媒をろ別後、減圧下に溶媒留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 99/1) により精製し、黄色固体として表題化合物を得た (968 mg、収率 93%)。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 4.38 (2H, br s), 5.45 (1H, br s), 6.87 (2H, s), 7.06 (1H, d, J = 7 Hz), 7.2 - 7.4 (3H, m), 7.4 - 7.5 (2H, m), 7.8 - 7.9 (2H, m)

20

(3) 5 - (3 - シアノフェニル) - 1H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2, 4 (3H, 5H) - ジオン

3 - (1 - アミノ - 2 - ナフチルアミノ) ベンゾニトリル (968 mg, 3.73 mmol) の無水トルエン (10 mL) 溶液に、マロニルクロリド (436 μL , 4.48 mmol) を氷冷下に加え、80 で 20 分間、110 で 10 分間撹拌した。放冷後、溶液部は飽和重層水に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。反応系に析出した固体はクロロホルムに溶解後、飽和重層水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。前記の酢酸エチル溶液及びクロロホルム溶液から減圧下に溶媒を留去し、得られた粗体を合わせ、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/4) により精製した。さらに酢酸エチルから再結晶し、微黄色結晶として表題化合物を得た (335 mg、収率 27%)。

30

mp: 220 - 222

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.63 (2H, s), 6.93 (1H, d, J = 9 Hz), 7.5 - 7.7 (6H, m), 7.73 (1H, t, J = 7 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8 Hz), 8.10 (1H, d, J = 9 Hz), 8.61 (1H, s)

IR (cm⁻¹, KBr): 3238, 2931, 2229, 1693, 1628, 1601, 1583, 1512, 1483, 1460, 1423, 1362, 1309, 1263, 1122, 993, 958, 899, 866, 816, 795, 769, 708, 679, 604, 565, 523, 492, 476, 432.

40

(4) 5 - [3 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル] - 1H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2, 4 (3H, 5H) - ジオン

5 - (3 - シアノフェニル) - 1H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2, 4 (3H, 5H) - ジオン (150 mg, 0.458 mmol) の無水トルエン (2 mL) - 無水 DMF (0.5 mL) 溶液に、トリ - n - ブチルスズアジド (252 μL , 0.916 mmol) を加え、110 で 16 時間撹拌した。放冷後、1N 塩酸に注ぎ、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去したのちクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 90/10) により精製し、さらに酢酸エチル - n - ヘキサンから再結晶した。減圧下 50 で 1 時間乾燥し、微黄色粉体として表題化合物を得た (137 mg、収率 78%)。

50

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.6 - 3.7 (2H, m), 6.68 (1H, s), 6.80 (1H, d, $J = 9\text{ Hz}$), 7.16 (1H, t, $J = 8\text{ Hz}$), 7.5 - 7.6 (2H, m), 7.67 (1H, t, $J = 8\text{ Hz}$), 7.8 - 7.9 (3H, m), 8.34 (1H, d, $J = 9\text{ Hz}$), 10.70 (1H, br s), 14.58 (1H, br s)

【実施例 2】

【0006】

5 - [3 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル] - 1H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン カリウム塩

5 - [3 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル] - 1H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (100 mg , 0.270 mmol) のエタノール (2 mL) 溶液に重炭酸カリウム (27 mg , 0.270 mmol) の水溶液 (0.5 mL) を加えた。減圧下に濃縮後、残留物を水 (10 mL) に溶解し、クロロホルムで 2 回洗浄した。水層を減圧下に濃縮乾固し、黄色アモルファスとして表題化合物を得た (86 mg)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.15 (1H, d, $J = 12\text{ Hz}$), 3.70 (1H, d, $J = 12\text{ Hz}$), 7.03 (1H, d, $J = 9\text{ Hz}$), 7.18 (1H, d, $J = 9\text{ Hz}$), 7.45 (1H, t, $J = 8\text{ Hz}$), 7.5 - 7.7 (4H, m), 7.88 (1H, d, $J = 8\text{ Hz}$), 7.93 (1H, d, $J = 8\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J = 8\text{ Hz}$), 10.87 (1H, br s)

IR (cm⁻¹, KBr): 3803, 3676, 3651, 3568, 2372, 1697, 1655, 1577, 1541, 1508, 1466, 1419, 1375, 1317, 1257, 1190, 1084, 1041, 984, 953, 879, 806, 756, 696, 669, 567, 525, 503, 480, 430.

【実施例 3】

【0007】

5 - [4 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル] - 1H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

(1) 4 - (1 - ニトロ - 2 - ナフチルアミノ) ベンゾニトリル

実施例 1 (1) と同様の手法で表題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.25 (2H, d, $J = 7\text{ Hz}$), 7.46 - 7.53 (2H, m), 7.62 - 7.70 (3H, m), 7.80 (1H, d, $J = 8\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J = 9\text{ Hz}$), 8.28 (1H, d, $J = 9\text{ Hz}$), 8.72 (1H, br s)

(2) 4 - (1 - アミノ - 2 - ナフチルアミノ) ベンゾニトリル

実施例 1 (2) と同様の手法で表題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 4.37 (2H, br s), 5.71 (1H, br s), 6.65 - 6.70 (2H, m), 7.20 - 7.30 (1H, m), 7.30 - 7.40 (1H, m), 7.45 - 7.55 (4H, m), 7.80 - 7.90 (2H, m)

(3) 5 - (4 - シアノフェニル) - 1H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

実施例 1 (3) と同様の手法で表題化合物を得た。

mp: 241 - 243

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.18 (1H, d, $J = 12\text{ Hz}$), 3.76 (1H, d, $J = 12\text{ Hz}$), 6.93 (1H, d, $J = 9\text{ Hz}$), 7.45 (2H, d, $J = 8\text{ Hz}$), 7.60 - 7.73 (3H, m), 7.90 - 7.95 (3H, m), 8.28 (1H, d, $J = 8\text{ Hz}$), 10.96 (1H, br s)

IR (cm⁻¹, KBr): 3236, 3153, 2929, 2231, 1684, 1664, 1599, 1500, 1471, 1423, 1369, 1313, 1255, 1

2 2 5 , 1 2 0 1 , 1 1 7 6 , 1 1 1 1 , 1 0 1 8 , 9 8 2 , 9 2 0 , 8 4 9 , 8 2 3 ,
7 8 3 , 7 4 8 , 7 0 8 , 6 7 7 , 5 5 5 , 4 9 8 , 4 5 5 , 4 2 8 .

(4) 5 - [4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

実施例 1 (4) と同様の手法で表題化合物を得た。

¹ H NMR (C D ₃ O D , 4 0 0 M H z) δ : 3 . 3 8 (1 H , d , J = 1 2 H z) , 3 . 7 6 (1 H , d , J = 1 2 H z) , 7 . 0 7 (1 H , d , J = 9 H z) , 7 . 4 8 (2 H , d , J = 8 H z) , 7 . 6 1 (1 H , t , J = 7 H z) , 7 . 6 5 - 7 . 7 7 (2 H , m) , 7 . 9 0 (1 H , d , J = 8 H z) , 8 . 1 1 (2 H , d , J = 8 H z) , 8 . 2 4 (1 H , d , J = 8 H z)

10

【実施例 4】

【 0 0 0 8 】

5 - [4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン ナトリウム塩

重炭酸ナトリウムを用い、実施例 2 と同様の手法で表題化合物を得た。

mp : 2 6 5 - 2 6 8

¹ H NMR (D M S O - d ₆ , 4 0 0 M H z) δ : 3 . 1 6 (1 H , d , J = 1 2 H z) , 3 . 7 1 (1 H , d , J = 1 2 H z) , 7 . 0 3 (1 H , d , J = 9 H z) , 7 . 2 1 (2 H , d , J = 8 H z) , 7 . 5 8 (1 H , t , J = 7 H z) , 7 . 6 3 - 7 . 7 0 (2 H , m) , 7 . 9 1 (1 H , d , J = 8 H z) , 8 . 0 1 (2 H , d , J = 9 H z) , 8 . 2 6 (1 H , d , J = 9 H z) , 1 0 . 8 9 (1 H , b r s)

20

I R (c m ⁻¹ , K B r) : 3 4 9 6 , 3 0 6 0 , 1 6 8 9 , 1 6 6 2 , 1 6 0 1 , 1 5 2 9 , 1 4 7 3 , 1 4 4 2 , 1 4 2 7 , 1 3 8 7 , 1 3 2 1 , 1 2 8 6 , 1 2 5 9 , 1 2 0 5 , 1 1 4 0 , 1 1 1 1 , 1 0 4 1 , 1 0 1 4 , 9 8 5 , 8 7 9 , 8 5 4 , 8 1 6 , 7 4 8 , 7 2 1 , 6 7 9 , 5 4 0 , 5 0 3 , 4 4 4 .

【実施例 5】

【 0 0 0 9 】

1 - メチル - 5 - [3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン及び1 , 3 - ジメチル - 5 - [3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

30

(1) 5 - (3 - シアノフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン及び5 - (3 - シアノフェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

5 - (3 - シアノフェニル) - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (9 8 m g , 3 m m o l) を乾燥ジメチルスルホキシド (1 m L) に溶解し、水冷攪拌下 5 0 - 7 2 % 水素化ナトリウム (1 2 m g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。これにヨウ化メチル (0 . 0 6 m L , 1 m m o l) を加え、室温で 4 時間攪拌後、5 0 - 7 2 % 水素化ナトリウム (6 m g)、及びヨウ化メチル (0 . 0 3 m L , 0 . 5 m m o l) を加え、室温で 1 8 時間攪拌した。この反応混合物に冷水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後、残留物を酢酸エチル及びヘキサンで順次洗浄して 5 - (3 - シアノフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (2 8 m g、収率 2 7 %) を淡黄色結晶として得た。また、洗液を減圧下濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 1) により精製し、5 - (3 - シアノフェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (9 m g、収率 8 %) を淡黄色油状物として得た。

40

5 - (3 - シアノフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジ

50

アゼピン - 2, 4 (3 H, 5 H) - ジオン

F A B - M S (m / z) : 3 4 2 (M + 1)

¹ H NMR (C D C l ₃ , 4 0 0 M H z) δ : 3 . 5 5 (1 H , d , J = 1 2 H z) , 3 . 5 9 (3 H , s) , 3 . 6 5 (1 H , d , J = 1 2 H z) , 6 . 9 2 (1 H , d , J = 9 H z) , 7 . 5 - 7 . 7 (7 H , m) , 7 . 8 9 (1 H , d , J = 8 H z) , 7 . 9 5 (1 H , d , J = 9 H z) .

5 - (3 - シアノフェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2, 4 (3 H, 5 H) - ジオン

¹ H NMR (C D C l ₃ , 4 0 0 M H z) δ : 0 . 8 4 (3 H , d , J = 8 H z) , 3 . 5 9 (3 H , s) , 4 . 1 0 (1 H , q , J = 8 H z) , 6 . 8 7 (1 H , d , J = 9 H z) , 7 . 5 - 7 . 7 (7 H , m) , 7 . 8 8 (1 H , d , J = 8 H z) , 7 . 9 4 (1 H , d , J = 8 H z) .

(2) 1 - メチル - 5 - [3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2, 4 (3 H, 5 H) - ジオン

5 - (3 - シアノフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2, 4 (3 H, 5 H) - ジオンを用い、実施例 1 (4) と同様にして表題化合物を得た。

¹ H NMR (C D C l ₃ , 4 0 0 M H z) δ : 3 . 5 5 (1 H , d , J = 1 2 H z) , 3 . 6 0 (3 H , s) , 3 . 7 0 (1 H , d , J = 1 2 H z) , 7 . 0 2 (1 H , d , J = 9 H z) , 7 . 3 2 (1 H , d , J = 8 H z) , 7 . 4 5 (1 H , t , J = 8 H z) , 7 . 5 7 (1 H , t , J = 7 H z) , 7 . 6 - 7 . 7 (2 H , m) , 7 . 8 4 (1 H , d , J = 8 H z) , 7 . 9 1 (1 H , d , J = 9 H z) 7 . 9 6 (1 H , d , J = 8 H z) , 8 . 0 1 (1 H , s) .

(3) 1, 3 - ジメチル - 5 - [3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2, 4 (3 H, 5 H) - ジオン

5 - (3 - シアノフェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2, 4 (3 H, 5 H) - ジオンを用い、実施例 1 (4) と同様にして表題化合物を得た。

¹ H NMR (C D C l ₃ , 4 0 0 M H z) δ : 1 . 5 1 (3 H , d , J = 7 H z) , 3 . 5 5 (3 H , s) , 3 . 7 1 (1 H , q , J = 7 H z) , 7 . 0 3 (1 H , d , J = 8 H z) , 7 . 4 1 (1 H , d , J = 8 H z) , 7 . 5 1 (1 H , t , J = 7 H z) , 7 . 6 0 (1 H , t , J = 7 H z) , 7 . 6 6 (1 H , d , J = 8 H z) , 7 . 7 0 (1 H , d , J = 8 H z) , 7 . 8 8 (1 H , d , J = 8 H z) , 7 . 9 - 8 . 0 (3 H , m) .

【実施例 6】**【0010】**

5 - [2 - クロロ - 5 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2, 4 (3 H, 5 H) - ジオン

(1) 4 - クロロ - 3 - (1 - ニトロ - 2 - ナフチルアミノ) ベンゾニトリル

1 - ニトロ - 2 - ナフチルトリフラート (1 . 5 0 g , 4 . 6 7 m m o l) 、 3 - アミノ - 4 - クロロベンゾニトリル (1 . 0 5 g , 6 . 8 7 m m o l) 、 炭酸カリウム (6 4 5 m g , 4 . 6 7 m m o l) 、 テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (1 6 2 m g , 0 . 1 4 m m o l) およびトリフェニルホスフィン (6 5 m g , 0 . 4 7 m m o l) の無水トルエン (4 5 m L) 懸濁液を 1 1 0 で 1 6 時間攪拌した。放冷後、反応混合物を濾過し、濾液をクロロホルムで希釈した。得られた有機溶液を 0 . 2 N 塩酸、飽和重層水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1) により精製し、表題化合物を得た (9 0 0 m g 、 収率 6 0 %) 。

¹ H NMR (C D C l ₃ , 4 0 0 M H z) δ : 7 . 3 1 (1 H , d d , J = 2 , 8 H z) , 7 . 4 4 (1 H , d , J = 9 H z) , 7 . 5 2 (1 H , t , J = 8 H z) , 7 . 5

10

20

30

40

50

8 (1 H, d, J = 8 Hz), 7.62 (1 H, d, J = 1 Hz), 7.68 (1 H, m), 7.84 (1 H, d, J = 8 Hz), 7.96 (1 H, d, J = 9 Hz), 8.25 (1 H, d, J = 9 Hz), 8.67 (1 H, br s)

(2) 4 - クロロ - 3 - (1 - アミノ - 2 - ナフチルアミノ) ベンゾニトリル

実施例 1 (2) と同様の手法で表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 4.40 (2 H, br s), 6.01 (1 H, br s), 6.68 (1 H, d, J = 2 Hz), 6.99 (1 H, dd, J = 2, 8 Hz), 7.18 (1 H, d, J = 8 Hz), 7.35 (1 H, d, J = 9 Hz), 7.43 (1 H, d, J = 8 Hz), 7.5 - 7.6 (2 H, m), 7.8 - 7.9 (2 H, m)

10

(3) 5 - (2 - クロロ - 5 - シアノフェニル) - 1 H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2, 4 (3 H, 5 H) - ジオン

実施例 1 (3) と同様の手法で表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.6 - 3.7 (2 H, m), 6.8 - 7.0 (1 H, m), 7.2 - 8.2 (8 H, m), 8.2 - 8.6 (1 H, m)

(4) 5 - [2 - クロロ - 5 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2, 4 (3 H, 5 H) - ジオン

実施例 1 (4) と同様の手法で表題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) δ: 3.1 - 3.4 (1 H, m), 3.82, 3.86 (1 H, d each, J = 12 Hz), 6.96, 7.10 (1 H, d each, J = 9 Hz), 7.5 - 8.6 (7 H, m), 8.24, 8.30 (1 H, d each, J = 8 Hz), 10.9 - 11.1 (1 H, m)

20

【実施例 7】

【0011】

5 - [2 - クロロ - 5 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2, 4 (3 H, 5 H) - ジオン ナトリウム塩

重炭酸ナトリウムを用い、実施例 2 と同様の手法で表題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) δ: 3.18, 3.21 (1 H, d each, J = 12 Hz), 3.78, 3.80 (1 H, d each, J = 12 Hz), 6.98, 7.08 (1 H, d each, J = 9 Hz), 7.4 - 8.4 (5 H, m), 7.90 (1 H, d, J = 8 Hz), 8.0 - 8.1 (1 H, m), 8.23, 8.26 (1 H, d each, J = 9 Hz), 10.96 (1 H, br s)

30

【実施例 8】

【0012】

5 - [2 - メチル - 5 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2, 4 (3 H, 5 H) - ジオン

実施例 6 (1) ~ (4) に記載された方法と同様にして表題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) δ: 1.77 (1.5 H, s), 2.47 (1.5 H, s), 3.1 - 3.3 (1 H, m), 3.81 (0.5 H, d, J = 12 Hz), 3.86 (0.5 H, d, J = 12 Hz), 6.88 (0.5 H, d, J = 9 Hz), 7.11 (0.5 H, d, J = 9 Hz), 7.40 (0.5 H, s), 7.51 (0.5 H, d, 8 Hz), 7.5 - 7.8 (3 H, m), 7.92 (1 H, d, J = 8 Hz), 7.9 - 8.1 (1 H, m), 8.2 - 8.3 (2 H, m), 10.96 (0.5 H, br s), 11.03 (0.5 H, br s)

40

【実施例 9】

【0013】

5 - [2 - メチル - 5 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2, 4 (3 H, 5 H) - ジオン ナトリウム塩

重炭酸ナトリウムを用い、実施例 2 と同様の手法で表題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) δ: 1.70 (1.5 H, s), 2.

50

3.2 (1.5 H, s), 3.19 (1 H, d, J = 12 Hz), 3.78 (0.5 H, d, J = 12 Hz), 3.80 (0.5 H, d, J = 12 Hz), 6.91 (0.5 H, d, J = 9 Hz), 7.11 (0.5 H, d, J = 9 Hz), 7.2 - 7.3 (1 H, m), 7.44 (0.5 H, d, J = 8 Hz), 7.5 - 7.7 (3 H, m), 7.8 - 8.0 (2 H, m), 8.18 (0.5 H, s), 8.25 (1 H, t, J = 8 Hz), 10.96 (1 H, br s)

【実施例 10】

【0014】

5 - [2 - ブロモ - 5 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2, 4 (3 H, 5 H) - ジオン

10

実施例 6 (1) ~ (4) に記載された方法と同様にして表題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.20 (1 H, d, J = 12 Hz), 3.76 (1 H, d, J = 12 Hz), 7.07 (1 H, d, J = 9 Hz), 7.5 - 7.9 (5 H, m), 7.94 (1 H, d, J = 8 Hz), 8.20 (1 H, s), 8.30 (1 H, d, J = 8 Hz), 10.94 (1 H, s)

【実施例 11】

【0015】

5 - [3 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2, 4 (3 H, 5 H) - ジオン 及び 5 - [3 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2, 4 (3 H, 5 H) - ジオン

20

5 - [3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2, 4 (3 H, 5 H) - ジオン カリウム塩 (123 mg, 0.30 mmol) のジメチルスルホキシド (3 mL) 溶液にヨウ化メチル (0.09 mL, 1.5 mmol) を加え、室温で 64 時間攪拌した。反応混合物に 1 M 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 2 及び 1 / 3) により精製した。

このカラムクロマトグラフィーにおいて、ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 2 で溶出された分画から、微黄色結晶の粗体の 5 - [3 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2, 4 (3 H, 5 H) - ジオンを得、このものは酢酸エチル - ヘキサンからの再結晶によってさらに精製した (57 mg、収率 50%)。

30

mp: 252 - 254

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.64 (2 H, s), 4.36 (3 H, s), 7.06 (1 H, d, J = 9 Hz), 7.46 (1 H, d, J = 8 Hz), 7.5 - 7.7 (3 H, m), 7.71 (1 H, t, J = 8 Hz), 7.85 (1 H, d, J = 8 Hz), 7.97 (1 H, s), 8.08 (1 H, d, J = 8 Hz), 8.13 (1 H, d, J = 8 Hz), 8.34 (1 H, s)

IR (cm⁻¹, KBr): 3188, 3070, 3022, 2933, 1697, 1662, 1579, 1522, 1462, 1421, 1383, 1306, 1259, 1207, 1113, 1053, 1014, 985, 949, 870, 820, 748, 723, 692, 640, 565, 521, 488, 436.

40

また、ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 3 で溶出された分画から、5 - [3 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2, 4 (3 H, 5 H) - ジオンを白色結晶として得た (18 mg、収率 16%)。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.62 (1 H, d, J = 12 Hz), 3.66 (1 H, d, J = 12 Hz), 4.19 (3 H, s), 7.03 (1 H, d, J = 9 Hz), 7.41 (1 H, d, J = 8 Hz), 7.6 - 7.8 (6 H, m), 7.

50

8.8 (1H, d, J = 8 Hz), 8.08 (1H, d, J = 9 Hz), 8.30 (1H, s)

【実施例 12】

【0016】

5 - [3 - (5 - オキソ - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン
(1) 5 - [3 - (N - ヒドロキシアミジノ) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

5 - (3 - シアノフェニル) - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (37 mg , 0.11 mmol)、塩酸ヒドロキシルアミン (76 mg , 1.1 mmol) 及びトリエチルアミン (0.16 mL , 1.1 mmol) のテトラヒドロフラン (0.65 mL) / メタノール (1.3 mL) 溶液を 2 時間加熱還流した。減圧下に溶媒留去後、残留物に水 (4 mL) を加えた。析出した結晶を濾取し、水 (2 mL) で 4 回洗浄、50 で減圧乾燥し、淡灰色結晶として表題化合物を得た (36 mg、収率 91%)。

¹H NMR (DMSO - d₆ , 400 MHz) δ : 3.16 (1H , d , J = 12 Hz) , 3.73 (1H , d , J = 12 Hz) , 5.83 (2H , br s) , 7.00 (1H , d , J = 9 Hz) , 7.34 (1H , d , J = 8 Hz) , 7.4 - 7.5 (2H , m) , 7.6 - 7.7 (4H , m) , 7.92 (1H , d , J = 8 Hz) , 8.26 (1H , d , J = 8 Hz) , 9.64 (1H , s) , 10.92 (1H , s) .

(2) 5 - [3 - (5 - オキソ - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

5 - [3 - (N - ヒドロキシアミジノ) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (36 mg , 0.1 mmol) の無水ジクロロメタン (18 mL) 懸濁液にピリジン (0.012 mL , 0.15 mmol) 続いてクロロ炭酸フェニル (0.016 mL , 0.13 mmol) を加え、室温で 1 時間半攪拌した。反応混合物に冷水を加え、20 分間攪拌し、ジクロロメタン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた微黄色結晶をアセトニトリル (10 mL) に懸濁し、1,8 - ジアザビシクロ [5 , 4 , 0] - 7 - ウンデセン (0.03 mL , 0.2 mmol) を加え、室温で 15 分間攪拌した。減圧下に溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 10 / 1) により精製して微黄色結晶を得た。これをクロロホルムで洗浄して白色結晶として表題化合物を得た (20 mg、収率 52%)。

¹H NMR (DMSO - d₆ , 400 MHz) δ : 3.19 (1H , d , J = 12 Hz) , 3.77 (1H , d , J = 12 Hz) , 6.99 (1H , d , J = 9 Hz) , 7.5 - 7.8 (6H , m) , 7.81 (1H , d , J = 8 Hz) , 7.94 (1H , d , J = 8 Hz) , 8.29 (1H , d , J = 9 Hz) , 10.96 (1H , s) , 12.98 (1H , br s)

【実施例 13】

【0017】

5 - [3 - (5 - チオキソ - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

5 - [3 - (N - ヒドロキシアミジノ) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (310 mg , 0.94 mmol) 及び 1,8 - ジアザビシクロ [5 , 4 , 0] - 7 - ウンデセン (561 μL , 3.75 mmol) のアセトニトリル (5.7 mL) 溶液を氷冷し、チオカルボニルジイミダゾール (251 mg , 1.41 mmol) のアセトニトリル (6 mL) 溶液を加え、その後室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を 1 N 塩酸に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和

食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝１／１～０／１）により精製し、表題化合物を得た（１６１ｍｇ、収率４１％）。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.18 (1H, d, J = 12 Hz), 3.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.00 (1H, d, J = 9 Hz), 7.5 - 7.8 (6H, m), 7.87 (1H, d, J = 8 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8 Hz), 8.27 (1H, d, J = 9 Hz), 10.94 (1H, br s)

【実施例１４】

【００１８】

5 - [3 - (5 - チオキソ - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾル - 3 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン
ナトリウム塩

5 - [3 - (5 - チオキソ - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (83 mg , 0.20 mmol) のエタノール (8.7 mL) 溶液に、0.01 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液 (19.5 mL) を加え、室温で 10 分間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、表題化合物を得た (89 mg 、定量的) 。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.17 (1H, d, J = 12 Hz), 3.73 (1H, d, J = 12 Hz), 7.02 (1H, d, J = 9 Hz), 7.37 (1H, d, J = 7 Hz), 7.5 - 7.8 (5H, m), 7.83 (1H, d, J = 8 Hz), 7.92 (1H, d, J = 8 Hz), 8.25 (1H, d, J = 9 Hz), 10.88 (1H, br s)

【実施例１５】

【００１９】

5 - [3 - (オキサゾール - 2 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

(1) 1 - ニトロ - N - [3 - (オキサゾール - 2 - イル) フェニル] - 2 - ナフチルアミン

1 - ニトロ - 2 - ナフチルトリフラート及び 3 - (オキサゾール - 2 - イル) アニリンを用いて、実施例 6 (1) と同様の手法で表題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.26 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 8 Hz), 7.3 - 7.5 (2H, m), 7.52 (1H, t, J = 8 Hz), 7.64 (1H, t, J = 8 Hz), 7.7 - 7.8 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 9 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8 Hz), 7.97 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 9 Hz), 9.40 (1H, s)

(2) N² - [3 - (オキサゾール - 2 - イル) フェニル] ナフタレン - 1 , 2 - ジアミン

実施例 1 (2) と同様の手法で表題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 5.38 (2H, s), 6.7 - 6.9 (1H, m), 7.1 - 7.3 (5H, m), 7.3 - 7.5 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.7 - 7.8 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.1 - 8.2 (1H, m)

(3) 5 - [3 - (オキサゾール - 2 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

実施例 1 (3) と同様の手法で表題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.19 (1H, d, J = 12 Hz), 3.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.03 (1H, d, J = 9 Hz), 7.3 - 7.5 (2H, m), 7.5 - 7.8 (4H, m), 7.82 (1H, s), 7.9 - 8.0 (2H, m), 8.21 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 8 Hz), 10.93 (1H, s)

IR (cm⁻¹, KBr): 3282, 1701, 1655, 1599, 1558, 1512, 1473, 1425, 1362, 1311, 1248, 1140, 1107, 1041, 985, 953, 912, 876, 818, 768, 735, 694, 677, 633, 602, 557, 494, 442

【実施例16】

【0020】

5 - [3 - (1H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル] - 1H - ナフト[1, 2 - b][1, 4]ジアゼピン - 2, 4(3H, 5H) - ジオン

(1) 5 - (3 - ブロモフェニル) - 1H - ナフト[1, 2 - b][1, 4]ジアゼピン - 2, 4(3H, 5H) - ジオン

1 - ニトロ - 2 - ナフチルトリフラート及び3 - ブロモアニリンを出発原料として用いて、実施例6(1)、実施例1(2)及び同(3)に記載された方法と同様にして表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.61 (2H, s), 7.01 (1H, d, J = 9 Hz), 7.2 - 7.3 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8 Hz), 7.6 - 7.7 (2H, m), 7.71 (1H, t, J = 8 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8 Hz), 8.08 (1H, d, J = 9 Hz), 8.45 (1H, br s)

(2) 5 - [3 - (1H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル] - 1H - ナフト[1, 2 - b][1, 4]ジアゼピン - 2, 4(3H, 5H) - ジオン

5 - (3 - ブロモフェニル) - 1H - ナフト[1, 2 - b][1, 4]ジアゼピン - 2, 4(3H, 5H) - ジオン (96 mg, 0.25 mmol)、1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 1H - ピラゾール - 4 - ボロン酸ピナコールエステル (88 mg, 0.30 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (15 mg, 0.013 mmol)、2 M 炭酸カリウム水溶液 (0.38 mL)、トルエン (7 mL) およびエタノール (3 mL) 混合物を窒素雰囲気下4時間加熱還流した。不溶物を濾別し、濾液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して、褐色結晶125 mgを得た。これを酢酸エチル、ヘキサン続いてクロロホルムで洗浄して、灰色結晶として表題化合物を得た (65 mg、収率72%)

mp: > 280

¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) δ: 3.18 (1H, d, J = 12 Hz), 3.72 (1H, d, J = 12 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8 Hz), 7.05 (1H, d, J = 9 Hz), 7.43 (1H, t, J = 8 Hz), 7.53 (1H, s), 7.5 - 7.7 (4H, m), 7.91 (1H, d, J = 7 Hz), 8.21 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 8 Hz), 10.89 (1H, s), 12.96 (1H, s)

IR (cm⁻¹, KBr): 3236, 2931, 1693, 1666, 1608, 1583, 1514, 1475, 1415, 1381, 1309, 1263, 1200, 1151, 1038, 995, 968, 937, 856, 816, 789, 758, 696, 675, 625, 567, 480, 461, 430, 407.

【実施例17】

【0021】

(試験方法)

本発明化合物のP2X₄受容体拮抗作用を、以下のように測定した。

ATP受容体(ヒトP2X₄)を1321N1細胞に導入し、安定ATP受容体発現系として使用した。P2X₄発現1321N1細胞を96ウェルプレートに播種し、37, 5% CO₂条件下で24時間培養してカルシウム測定に使用した。カルシウム蛍光指示薬であるFura - 2 AMをカルシウムイメージング用細胞外液に溶解させ、播種した細胞に処置し、室温で45分間静置することで細胞内にfura - 2 AMを取り込ませた

。測定にはマイクロプレートリーダーであるFluostar optima (BMG Labtech) を使用した。キセノンランプから照射される光を340 nmおよび380 nmのフィルターにそれぞれ透過させ、細胞に照射した際に発する510 nmの蛍光 F_{340} および F_{380} を観測し、レシオ値 F_{340} / F_{380} の変化を細胞内カルシウム変化の指標とした。測定は、ATP最終濃度1 μ Mになるように各ウェルに添加し、ATP誘発 Ca^{2+} 応答を経時的に観察することで行った。被験物質の阻害活性は被験物質をATP添加15分間前処置することにより測定し、被験物質非存在下の場合との比較により算出した。

(試験結果)

【表 8】

10

被験物質	IC ₅₀ (μ M)
実施例 2	0.38
実施例 4	0.75
実施例 15	4.2
実施例 16	3.6

20

従って、表 8 記載のとおり本発明化合物は、優れた P2X₄ 受容体拮抗作用を有することが判明した。

フロントページの続き

(72)発明者 今井 利安

埼玉県三郷市彦川戸 1 - 2 2 日本ケミファ株式会社創薬研究所内

(72)発明者 井上 和秀

福岡県福岡市東区箱崎六丁目 1 0 番 1 号 国立大学法人九州大学内

審査官 馬場 亮人

(56)参考文献 特開 2 0 0 6 - 5 2 1 3 0 8 (J P , A)

国際公開第 2 0 0 7 / 0 7 4 9 4 0 (W O , A 1)

Journal of Organic Chemistry , 1 9 7 2 年 , vol.37, no.22 , p.3566-3567

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D 4 0 3 / 1 0

A 6 1 K 3 1 / 5 5

A 6 1 P 2 5 / 0 4

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C 0 7 D 4 1 3 / 1 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)