

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7089649号
(P7089649)

(45)発行日 令和4年6月23日(2022.6.23)

(24)登録日 令和4年6月15日(2022.6.15)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 1 5 4

A 6 1 K 31/5517(2006.01)

C 0 7 D 487/04 C S P

A 6 1 P 25/20 (2006.01)

A 6 1 K 31/5517

A 6 1 P 25/30 (2006.01)

A 6 1 P 25/20

A 6 1 P 25/22 (2006.01)

A 6 1 P 25/30

請求項の数 19 (全90頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-531447(P2019-531447)

(86)(22)出願日 平成29年12月12日(2017.12.12)

(65)公表番号 特表2020-500924(P2020-500924
A)

(43)公表日 令和2年1月16日(2020.1.16)

(86)国際出願番号 PCT/AU2017/051371

(87)国際公開番号 WO2018/107216

(87)国際公開日 平成30年6月21日(2018.6.21)

審査請求日 令和2年10月14日(2020.10.14)

(31)優先権主張番号 2016905126

(32)優先日 平成28年12月12日(2016.12.12)

(33)優先権主張国・地域又は機関
オーストラリア(AU)

(73)特許権者 522089516

キノシス・セラピューティクス・ピーテ
ィーワイ・リミテッドオーストラリア・ヴィクトリア・キャン
バーウエル・3 1 2 4・パーク・ロード
・6 9 7・スイート・2 0 1

(74)代理人 100108453

弁理士 村山 靖彦

(74)代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(74)代理人 100133400

弁理士 阿部 達彦

(72)発明者 マイケル・カッショウ

オーストラリア・ニュー・サウス・ウェ
ールズ・2 0 0 6・パラマッタ・ロード
最終頁に続く

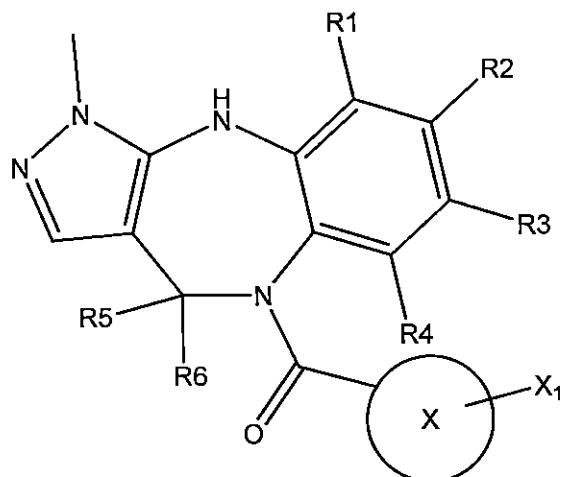
(54)【発明の名称】 非ペプチドオキシトシン受容体アゴニスト

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I:

【化1】



式 I

の薬学的に許容される化合物及び薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤を含む、本質的にそれらからなる、又はそれらのみからなる医薬組成物

[式中、R1、R3、R4、R5、及びR6はそれぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、NH₂、NO₂、OH、ON=O、置換若しくは非置換のC₁～C₄アルキル、置換若しくは非置換のC₂～C₄アルケニル、置換若しくは非置換のC₂～C₄アルキニル、置換若しくは非置換の-OC₁～C₄アルキル、置換若しくは非置換の-OC₂～C₄アルケニル、置換若しくは非置換の-OC₂～C₄アルキニル、置換若しくは非置換の-NHC₁～C₄アルキル、置換若しくは非置換の-NHC₂～C₄アルケニル、置換若しくは非置換の-NHC₂～C₄アルキニル、置換若しくは非置換のアリール、又は置換若しくは非置換のヘテロシクリルからなる群から選択され；

R2は、H、F、Br、I、NH₂、NO₂、OH、ON=O、置換メチル、置換若しくは非置換のC₂～C₄アルキル、置換若しくは非置換のC₂～C₄アルケニル、置換若しくは非置換のC₂～C₄アルキニル、置換若しくは非置換の-OC₁～C₄アルキル、置換若しくは非置換の-OC₂～C₄アルケニル、置換若しくは非置換の-OC₂～C₄アルキニル、置換若しくは非置換の-NHC₁～C₄アルキル、置換若しくは非置換の-NHC₂～C₄アルケニル、置換若しくは非置換の-NHC₂～C₄アルキニル、置換若しくは非置換のアリール、又は置換若しくは非置換のヘテロシクリルからなる群から独立して選択され；

置換アリール又は置換ヘテロシクリルである各R1、R2、R3、R4、R5又はR6は、F、Cl、Br、I、NH₂、N=O、NO₂、NHCH₃、OH、OCH₃、OC≡N、ON=O、SH、SCH₃、S(=O)_nOH、S(=O)_nCH₃、SC≡N、COOH、CH₃、CH_mF(3-m)、CH_mCl(3-m)、CH_mBr(3-m)、OCH₃、OCH_mF(3-m)、OCH_mCl(3-m)又はOCH_mBr(3-m)からなる群から選択される1個又は複数の置換基を含み；

Xは、縮合若しくは非縮合のアリール；縮合若しくは非縮合の複素環；及び、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15若しくは16員のモノシクロアルキル、架橋ビシクロアルキル、若しくは架橋トリシクロアルキルからなる群から選択される環構造であり；

X1は、H、F、Cl、Br、I、NH₂、NO₂、OH、ON=O、置換若しくは非置換のC₁～C₄アルキル、置換若しくは非置換のC₂～C₄アルケニル、置換若しくは非置換のC₂～C₄アルキニル、置換若しくは非置換の-OC₁～C₄アルキル、置換若しくは非置換の-OC₂～C₄アルケニル、置換若しくは非置換の-OC₂～C₄アルキニル、置換若しくは非置換の-NHC₁～C₄アルキル、置換若しくは非置換の-NHC₂～C₄アルケニル、置換若しくは非置換の-NHC₂～C₄アルキニル、COOH、-C₁アルキルCOOH、-COOC₁～C₂アルキル、-COOC₁～C₂アルキルアリール、-C₁アルキルCOOC₁～C₂アルキル、-C₁～C₂アルキルアリール、-OC₁～C₂アルキルアリール、-NHC₁～C₂アルキルアリール、-C₁～C₂アルキルヘテロシクリル、-OC₁～C₂アルキルヘテロシクリル、-NHC₁～C₂アルキルヘテロシクリルからなる群から独立して選択される1個若しくは複数の原子又は部分を表し；

上において、置換された各アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、又はアルキルヘテロシクリルは、独立に、F、Cl、Br、I、-C≡N、=NH、NH₂、N=O、NO₂、NHCH₃、-N=C=O、-N=C=S、=O、OH、OCH₃、OC≡N、-ON=O、=S、SH、SCH₃、S(=O)_nOH、S(=O)_nCH₃及び-SC≡Nからなる群から選択される1個又は複数の置換基で置換されており；

各mは0、1又は2から選択される整数であり；

各nは0、1又は2から選択される整数である。]

【請求項2】

Xが表す環構造が、縮合若しくは非縮合のアリール；N、O若しくはSから選択される1個若しくは複数のヘテロ環原子を有する、縮合若しくは非縮合の5、6、7員の複素環；又は5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15若しくは16員のモノシクロアルキル、架橋ビシクロアルキル、若しくは架橋トリシクロアルキルからなる群から選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

Xが表すアリールが非縮合アリールであり、Xが表す複素環が、単一ヘテロ環原子のみを有する非縮合複素環であり、Xが表すシクロアルキルが架橋二環系アルキル又は架橋三環系

10

20

30

40

50

アルキルである、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

Xが表す環構造が、フェニル、ピリジル及びアダマンチルからなる群から選択される、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

R1、R3、R4、R5及びR6がそれぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、OH、CH₃、CH_mF(3-m)、CH_mCl(3-m)、CH_mBr(3-m)、OCH₃、OCH_mF(3-m)、OCH_mCl(3-m)又はOCH_mBr(3-m)からなる群から選択される、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

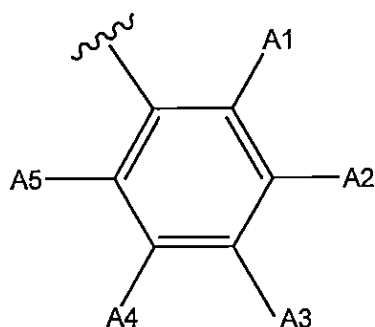
【請求項 6】

R2が、H、F、Br、I、OH、CH_mF(3-m)、CH_mCl(3-m)、CH_mBr(3-m)、OCH₃、OCH_mF(3-m)、OCH_mCl(3-m)又はOCH_mBr(3-m)からなる群から独立して選択される、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

Xが表す縮合若しくは非縮合のアリールが、形態：

【化 2】



の置換又は非置換のフェニルである、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物

〔式中、各A1、A2、A3、A4、及びA5はそれぞれ、H、F、Cl、Br、I、NH₂、NO₂、OH、ON=O、置換又は非置換のC₁～C₄アルキル、置換又は非置換のC₂～C₄アルケニル、置換又は非置換のC₂～C₄アルキニル、置換又は非置換の-OC₁～C₄アルキル、置換又は非置換の-OC₂～C₄アルケニル、置換又は非置換の-OC₂～C₄アルキニル、置換又は非置換の-NHC₁～C₄アルキル、置換又は非置換の-NHC₂～C₄アルケニル、置換又は非置換の-NHC₂～C₄アルキニルからなる群から独立して選択され；

任意選択により場合によっては、A1及びA2、並びに/又はA2及びA3、並びに/又はA3及びA4、並びに/又はA4及びA5の1つ又は複数と一緒に縮合環構造を形成してもよい。〕。

【請求項 8】

A1、A2、A3、A4、及びA5はそれぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、NH₂、NO₂、OH、ON=O、置換又は非置換のC₁～C₂アルキル、置換又は非置換のC₂アルケニル、置換又は非置換のC₂アルキニル、置換又は非置換の-OC₁～C₂アルキル、置換又は非置換の-OC₂アルケニル、置換又は非置換の-OC₂アルキニル、置換又は非置換の-NHC₁～C₂アルキル、置換又は非置換の-NHC₂アルケニル、置換又は非置換の-NHC₂アルキニルからなる群から選択される、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

A1、A2、A3、A4、及びA5はそれぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、OH、CH₃、CH_mF(3-m)、CH_mCl(3-m)、CH_mBr(3-m)、OCH₃、OCH_mF(3-m)、OCH_mCl(3-m)又はOCH_mBr(3-m)からなる群から選択される、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

Xが表す縮合若しくは非縮合の複素環が、

10

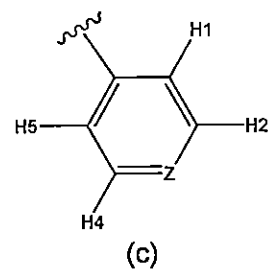
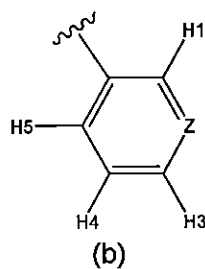
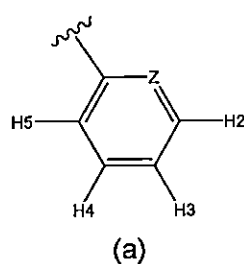
20

30

40

50

【化 3】



10

からなる群から選択される、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物

〔式中、Z はヘテロ環原子であり、かつ N であり；

存在しうる各 H1、H2、H3、H4、及び H5 はそれぞれ、H、F、Cl、Br、I、NH₂、NO₂、OH、ON=O、置換又は非置換の C₁～C₄ アルキル、置換又は非置換の C₂～C₄ アルケニル、置換又は非置換の C₂～C₄ アルキニル、置換又は非置換の -OC₁～C₄ アルキル、置換又は非置換の -OC₂～C₄ アルケニル、置換又は非置換の -OC₂～C₄ アルキニル、置換又は非置換の -NHC₁～C₄ アルキル、置換又は非置換の -NHC₂～C₄ アルケニル、置換又は非置換の -NHC₂～C₄ アルキニルからなる群から独立して選択され；

任意選択により場合によっては、H1 及び H2、並びに / 又は H2 及び H3、並びに / 又は H3 及び H4、並びに / 又は H4 及び H5 の 1 つ又は複数と一緒に縮合環構造を形成してもよい。〕。

20

【請求項 1 1】

存在しうる各 H1、H2、H3、H4、及び H5 が、H、F、Cl、Br、I、NH₂、NO₂、OH、ON=O、置換又は非置換の C₁～C₂ アルキル、置換又は非置換の C₂ アルケニル、置換又は非置換の C₂ アルキニル、置換又は非置換の -OC₁～C₂ アルキル、置換又は非置換の -OC₂ アルケニル、置換又は非置換の -OC₂ アルキニル、置換又は非置換の -NHC₁～C₂ アルキル、置換又は非置換の -NHC₂ アルケニル、置換又は非置換の -NHC₂ アルキニルからなる群からそれぞれ独立して選択される、請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

存在しうる各 H1、H2、H3、H4、及び H5 が、H、F、Cl、Br、I、OH、CH₃、CH_mF(3-m)、CH_mCl(3-m)、CH_mBr(3-m)、OCH₃、OCH_mF(3-m)、OCH_mCl(3-m) 又は OCH_mBr(3-m) からなる群からそれぞれ独立して選択される、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

30

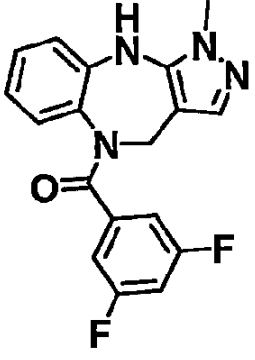
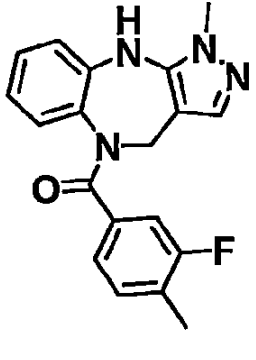
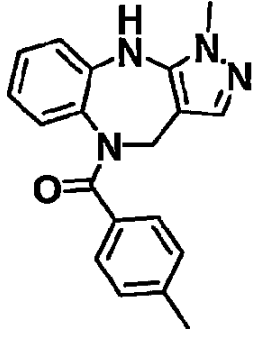
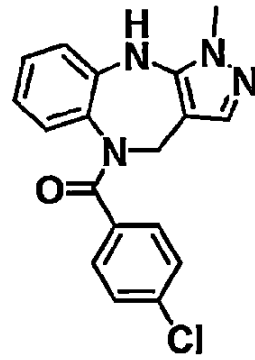
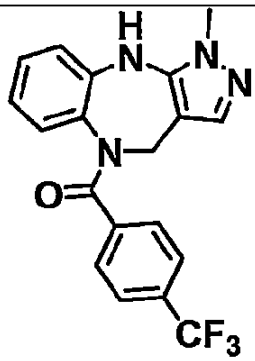
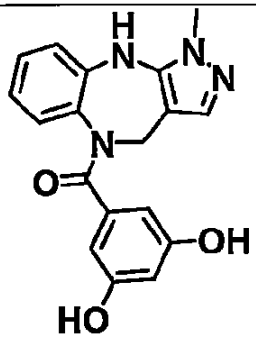
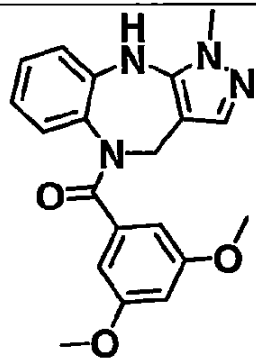
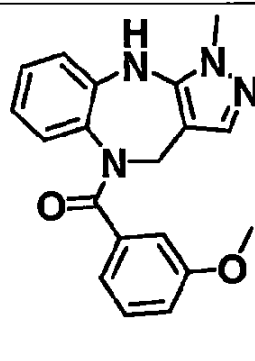
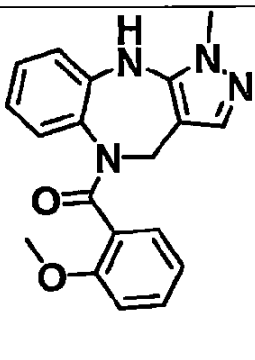
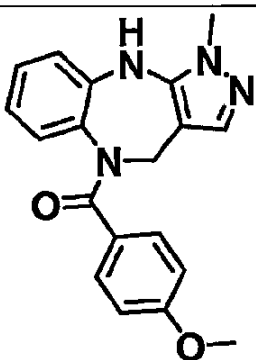
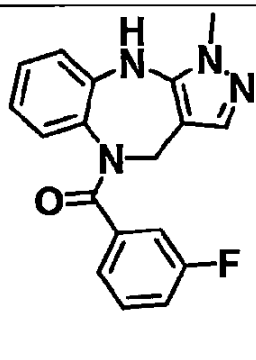
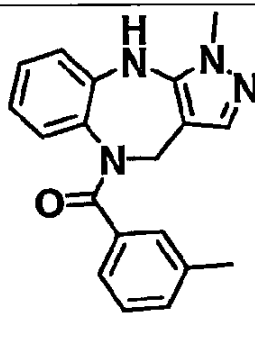
【請求項 1 3】

以下に示す化学式で表される薬学的に許容される化合物、及び薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤を含む、本質的にそれらからなる、又はそれらのみからなる医薬組成物：

40

50

【表 1 A】

			
(i)	(ii)	(iii)	(iv)
			
(v)	(vi)	(vii)	(viii)
			
(ix)	(x)	(xi)	(xii)

10

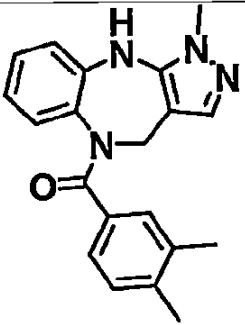
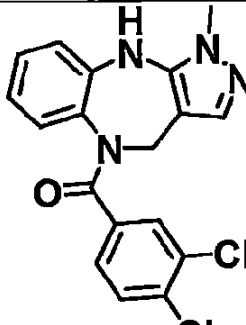
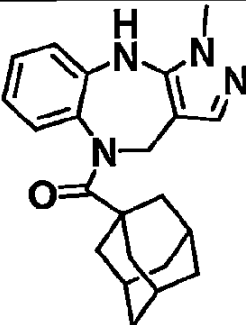
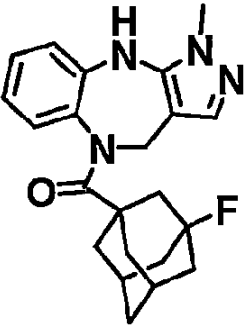
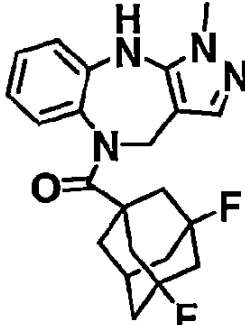
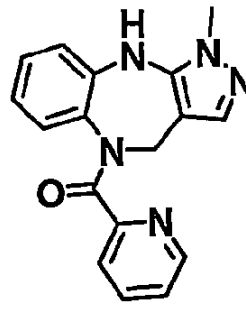
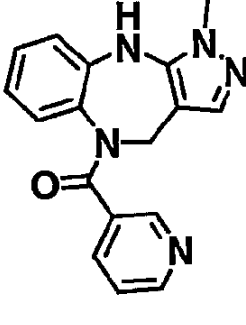
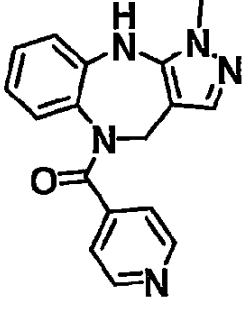
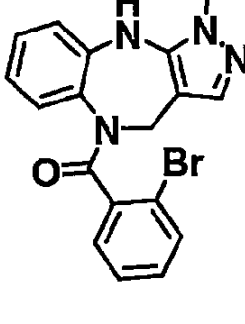
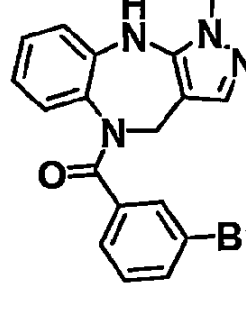
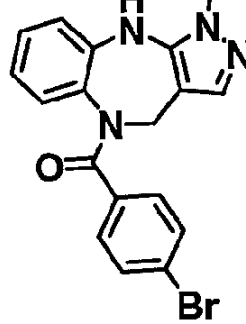
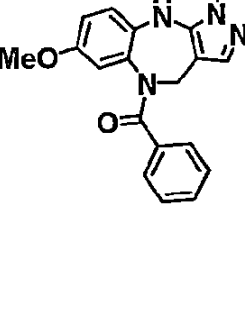
20

30

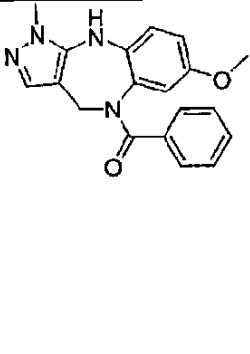
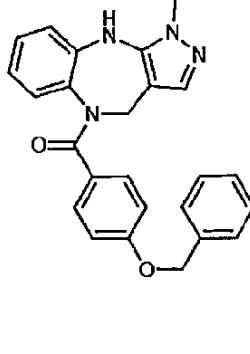
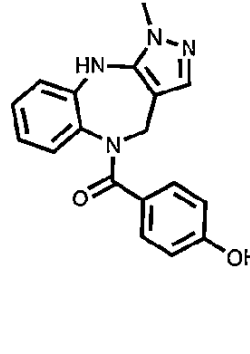
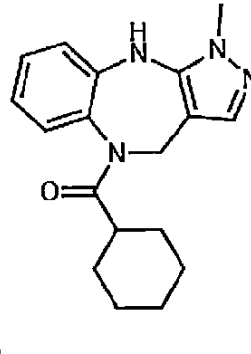
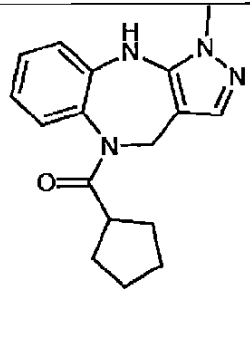
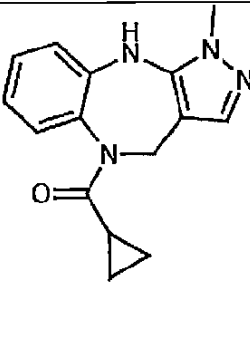
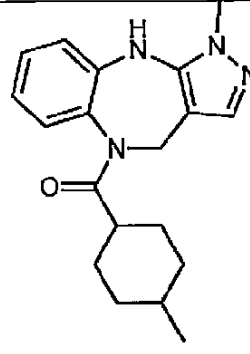
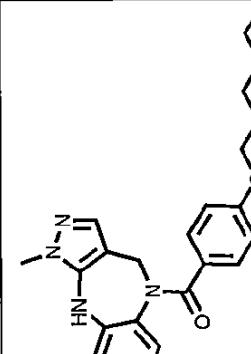
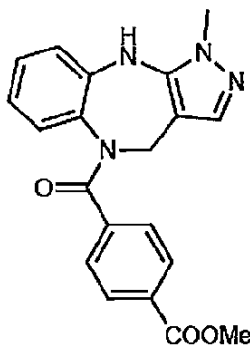
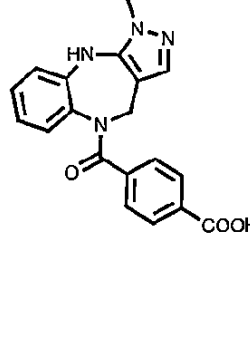
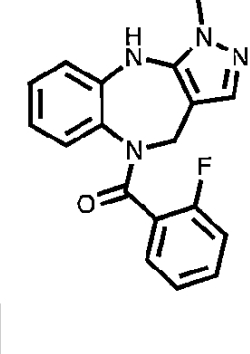
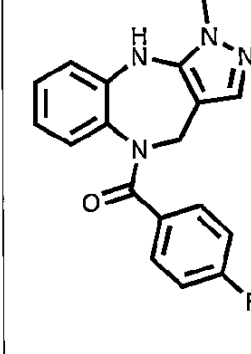
40

50

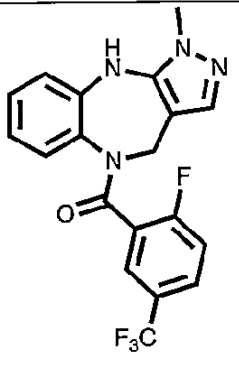
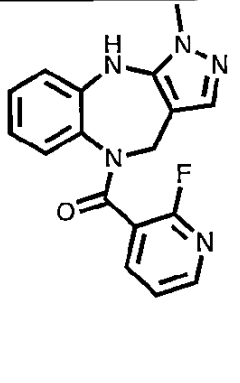
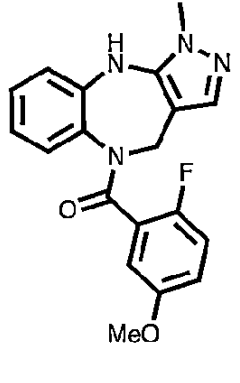
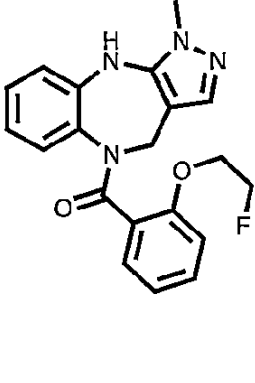
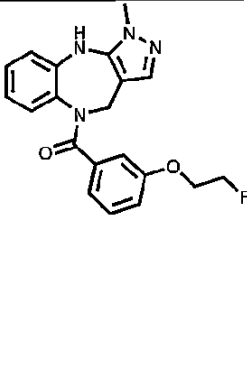
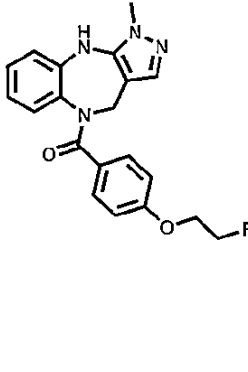
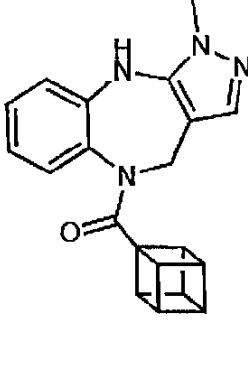
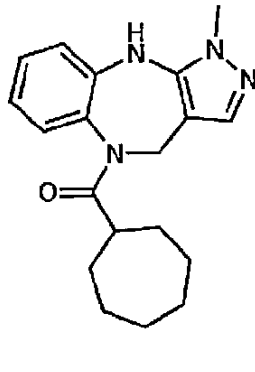
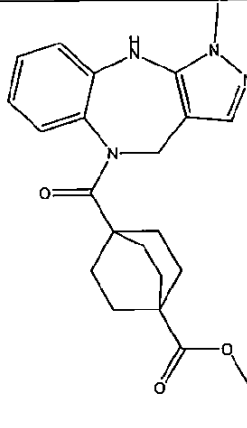
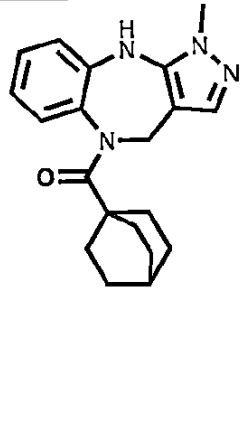
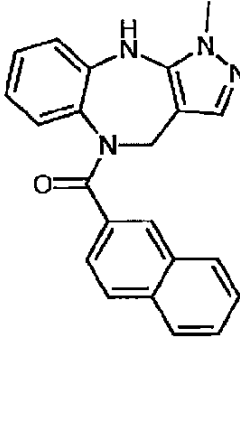
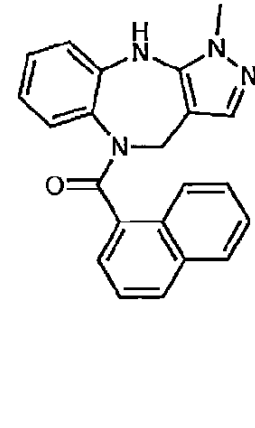
【表 1 B】

			
(xiii)	(xiv)	(xv)	(xvi)
			
(xvii)	(xviii)	(xix)	(xx)
			
(xxi)	(xxii)	(xxiii)	(xxiv)

【表 1 C】

			
(xxv)	(xxvi)	(xxvii)	(xxviii)
			
(xxix)	(xxx)	(xxxi)	(xxxii)
			
(xxxiii)	(xxxiv)	(xxxv)	(xxxvi)

【表 1 D】

			
(xxxvii)	(xxxviii)	(xxxix)	(xl)
			
(xli)	(xlii)	(xliii)	(xliv)
			
(xlv)	(xlv)	(xlvii)	(xlviii)

10

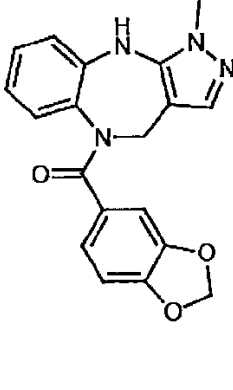
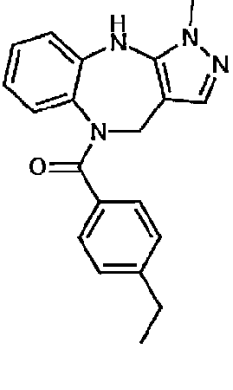
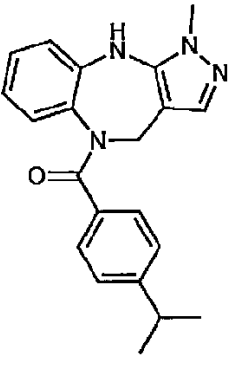
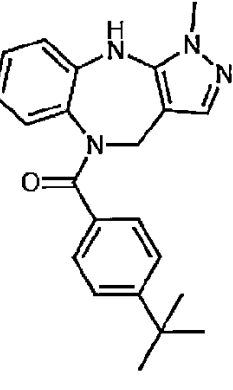
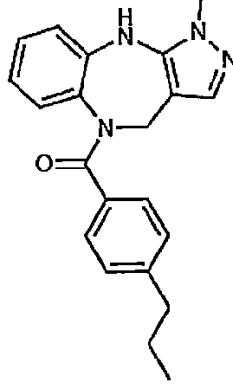
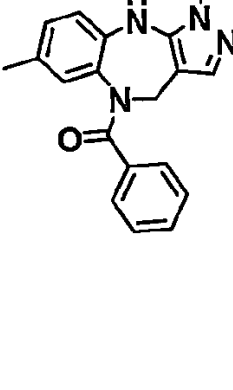
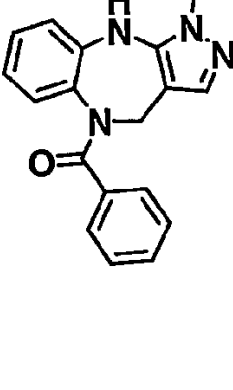
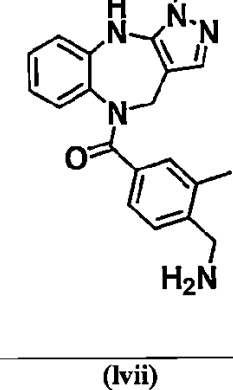
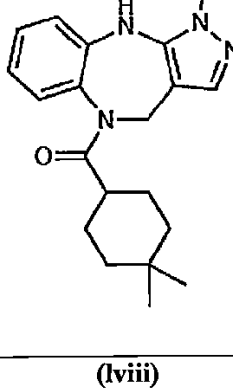
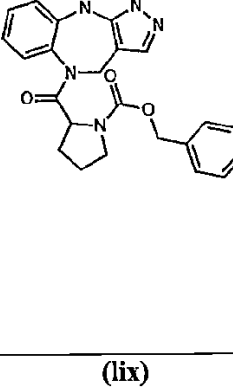
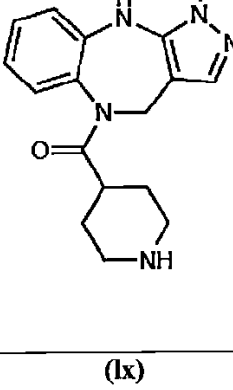
20

30

40

50

【表 1 E】

			
(xlix)	(l)	(li)	(lii)
			
	(liv)	(lv)	(lvi)
			
(lvii)	(lviii)	(lix)	(lx)

10

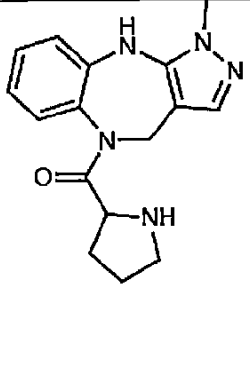
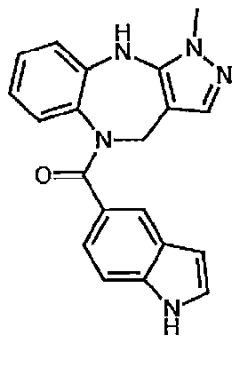
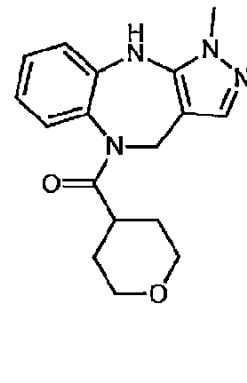
20

30

40

50

【表 1 F】

			
(Ixi)	(Ixi)	(Ixi)	

10

。

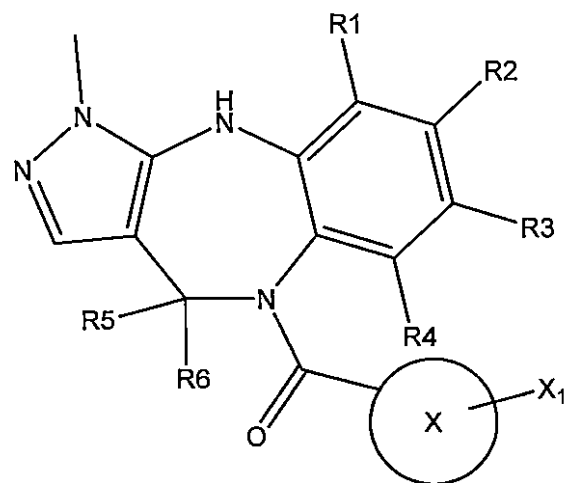
【請求項 1 4】

引きこもり、攻撃性、反社会性障害、又は物質への依存を含む社会機能障害；及び
 自閉症スペクトラム障害、社会不安障害、大うつ病性障害を含むうつ病性障害、又は統合
 失調症を含む精神障害、

20

からなる群から選択される、対象の症状を処置又は防止するための、下記式Iの化合物：
 式I：

【化 4】



式 I

30

の薬学的に許容される化合物及び薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤を含む、本
 質的にそれらからなる、又はそれらのみからなる医薬組成物

40

〔式中、R1、R3、R4、R5、及びR6はそれぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、NH₂、NO₂、OH、ON=O、置換若しくは非置換のC₁～C₄アルキル、置換若しくは非置換のC₂～C₄アルケニル、置換若しくは非置換のC₂～C₄アルキニル、置換若しくは非置換の-OC₁～C₄アルキル、置換若しくは非置換の-OC₂～C₄アルケニル、置換若しくは非置換の-OC₂～C₄アルキニル、置換若しくは非置換の-NHC₁～C₄アルキル、置換若しくは非置換の-NHC₂～C₄アルケニル、置換若しくは非置換の-NHC₂～C₄アルキニル、置換若しくは非置換のアリール、又は置換若しくは非置換のヘテロシクリルからなる群から選択され；

R2は、H、F、Br、I、NH₂、NO₂、OH、ON=O、置換メチル、置換若しくは非置換のC₂～C₄アルキル、置換若しくは非置換のC₂～C₄アルケニル、置換若しくは非置換のC₂～C₄

50

アルキニル、置換若しくは非置換の-OC₁~C₄アルキル、置換若しくは非置換の-OC₂~C₄アルケニル、置換若しくは非置換の-OC₂~C₄アルキニル、置換若しくは非置換の-NHC₁~C₄アルキル、置換若しくは非置換の-NHC₂~C₄アルケニル、置換若しくは非置換の-NHC₂~C₄アルキニル、置換若しくは非置換のアリール、又は置換若しくは非置換のヘテロシクリルからなる群から独立して選択され；

置換アリール又は置換ヘテロシクリルである各R₁、R₂、R₃、R₄、R₅又はR₆は、F、Cl、Br、I、NH₂、N=O、NO₂、NHCH₃、OH、OCH₃、OC≡N、ON=O、SH、SCH₃、S(=O)_nOH、S(=O)_nCH₃、SC≡N、COOH、CH₃、CH_mF(3-m)、CH_mCl(3-m)、CH_mBr(3-m)、OCH₃、OCH_mF(3-m)、OCH_mCl(3-m)又はOCH_mBr(3-m)からなる群から選択される1個又は複数の置換基を含み；

Xは、縮合若しくは非縮合のアリール；縮合若しくは非縮合の複素環；及び、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15若しくは16員のモノシクロアルキル、架橋ビシクロアルキル、若しくは架橋トリシクロアルキルからなる群から選択される環構造であり；

X₁は、H、F、Cl、Br、I、NH₂、NO₂、OH、ON=O、置換若しくは非置換のC₁~C₄アルキル、置換若しくは非置換のC₂~C₄アルケニル、置換若しくは非置換のC₂~C₄アルキニル、置換若しくは非置換の-OC₁~C₄アルキル、置換若しくは非置換の-OC₂~C₄アルケニル、置換若しくは非置換の-OC₂~C₄アルキニル、置換若しくは非置換の-NHC₁~C₄アルキル、置換若しくは非置換の-NHC₂~C₄アルケニル、置換若しくは非置換の-NHC₂~C₄アルキニル、COOH、-C₁アルキルCOOH、-COOC₁~C₂アルキル、-COOC₁~C₂アルキルアリール、-C₁アルキルCOOC₁~C₂アルキル、-C₁~C₂アルキルアリール、-OC₁~C₂アルキルアリール、-NHC₁~C₂アルキルアリール、-C₁~C₂アルキルヘテロシクリル、-OC₁~C₂アルキルヘテロシクリル、-NHC₁~C₂アルキルヘテロシクリルからなる群から独立して選択される1個若しくは複数の原子又は部分を表し；

上において、置換された各アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、又はアルキルヘテロシクリルは、独立に、F、Cl、Br、I、-C≡N、=NH、NH₂、N=O、NO₂、NHCH₃、N=C=O、N=C=S、=O、OH、OCH₃、OC≡N、ON=O、=S、SH、SCH₃、S(=O)_nOH、S(=O)_nCH₃及びSC≡Nからなる群から選択される1個又は複数の置換基で置換されており；

各mは0、1又は2から選択される整数であり；

各nは0、1又は2から選択される整数である。】。

【請求項15】

引きこもり、攻撃性、反社会性障害又は物質への依存を含む社会機能障害；及び自閉症スペクトラム障害、社会不安障害、大うつ病性障害を含むうつ病性障害、又は統合失調症を含む精神障害、からなる群から選択される、対象の症状を処置又は防止するための、請求項1~13のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記物質が、アルコール、コカイン、アヘン製剤、アンフェタミン、ヘロイン及びニコチンからなる群から選択される、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記の対象が、物質乱用障害にかかっているか、障害から回復しつつある対象；又は物質乱用障害から回復しつつあり、継続している物質からの離脱を維持しようと努力する対象、である、請求項14又は15に記載の医薬組成物。

【請求項18】

下記式Iで表される化合物：

10

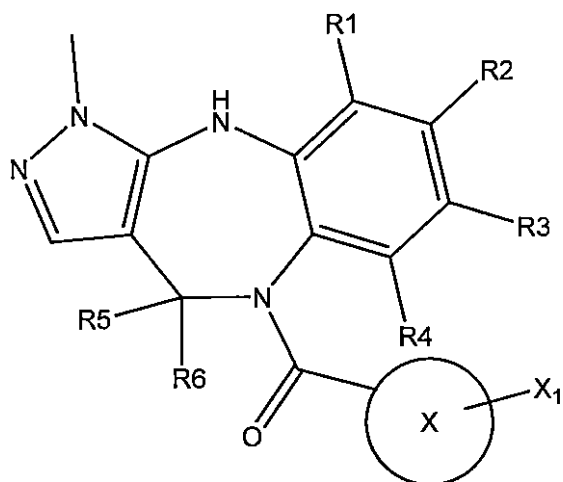
20

30

40

50

【化 5】



式I

[式中、R1、R3、R4、R5、及びR6はそれぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、NH₂、NO₂、OH、ON=O、置換若しくは非置換のC₁～C₄アルキル、置換若しくは非置換のC₂～C₄アルケニル、置換若しくは非置換のC₂～C₄アルキニル、置換若しくは非置換の-OC₁～C₄アルキル、置換若しくは非置換の-OC₂～C₄アルケニル、置換若しくは非置換の-OC₂～C₄アルキニル、置換若しくは非置換の-NHC₁～C₄アルキル、置換若しくは非置換の-NHC₂～C₄アルケニル、置換若しくは非置換の-NHC₂～C₄アルキニル、置換若しくは非置換のアリール、又は置換若しくは非置換のヘテロシクリルからなる群から選択され；

R2は、H、F、Br、I、NH₂、NO₂、OH、ON=O、置換メチル、置換若しくは非置換のC₂～C₄アルキル、置換若しくは非置換のC₂～C₄アルケニル、置換若しくは非置換のC₂～C₄アルキニル、置換若しくは非置換の-OC₁～C₄アルキル、置換若しくは非置換の-OC₂～C₄アルケニル、置換若しくは非置換の-OC₂～C₄アルキニル、置換若しくは非置換のNHC₁～C₄アルキル、置換若しくは非置換のNHC₂～C₄アルケニル、置換若しくは非置換のNHC₂～C₄アルキニル、置換若しくは非置換のアリール、又は置換若しくは非置換のヘテロシクリルからなる群から独立して選択され；

置換アリール又は置換ヘテロシクリルである各R1、R2、R3、R4、R5又はR6は、F、Cl、Br、I、NH₂、N=O、NO₂、NHCH₃、OH、OCH₃、OC≡N、ON=O、SH、SCH₃、S(=O)_nOH、S(=O)_nCH₃、SC≡N、COOH、CH₃、CH_mF(3-m)、CH_mCl(3-m)、CH_mBr(3-m)、OCH₃、OCH_mF(3-m)、OCH_mCl(3-m)又はOCH_mBr(3-m)からなる群から選択される1個又は複数の置換基を含み；

Xは、置換若しくは非置換、縮合若しくは非縮合のアリール；置換若しくは非置換、縮合若しくは非縮合の複素環；又は置換若しくは非置換、縮合若しくは非縮合の、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15若しくは16員のモノシクロアルキル、架橋ビシクロアルキル、若しくは架橋トリシクロアルキルからなる群から選択される環構造であり；

各X1は、F、Cl、Br、I、OH、ON=O、置換若しくは非置換のC₁～C₄アルキル、置換若しくは非置換のC₂～C₄アルケニル、置換若しくは非置換のC₂～C₄アルキニル、置換若しくは非置換の-OC₁～C₄アルキル、置換若しくは非置換の-OC₂～C₄アルケニル、置換若しくは非置換の-OC₂～C₄アルキニル、置換若しくは非置換の-NHC₁～C₄アルキル、置換若しくは非置換の-NHC₂～C₄アルケニル、置換若しくは非置換の-NHC₂～C₄アルキニル、COOH、-C₁アルキルCOOH、-COOC₁～C₂アルキル、-COOC₁～C₂アルキルアリール、-C₁アルキルCOOC₁～C₂アルキル、-C₁～C₂アルキルアリール、-OC₁～C₂アルキルアリール、-NHC₁～C₂アルキルアリール、-C₁～C₂アルキルヘテロシクリル、-OC₁～C₂アルキルヘテロシクリル、-NHC₁～C₂アルキルヘテロシクリルからなる群から独立して選択される1個若しくは複数の原子又は部分を表し；

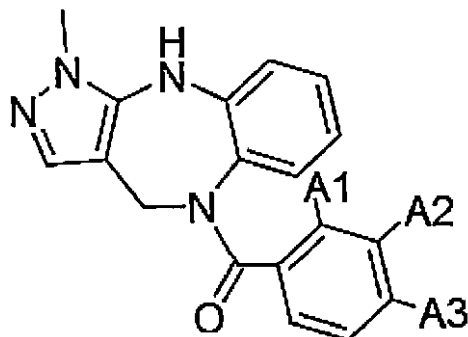
上において、置換された各アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカリール、又はアルキルヘテロシクリルは、独立に、F、Cl、Br、I、 =NH 、 N=O 、 NO_2 、 NHCH_3 、 N=C=O 、 N=C=S 、 =O 、 OH 、 OCH_3 、 $\text{OC}\equiv\text{N}$ 、 ON=O 、 =S 、 SH 、 SCH_3 、 $\text{S(=O)}_n\text{OH}$ 、 $\text{S(=O)}_n\text{CH}_3$ 、及び $\text{SC}\equiv\text{N}$ からなる群から選択される1個又は複数の置換基で置換されており；

各mは0、1又は2から選択される整数であり；

各nは0、1又は2から選択される整数であり；

但し、化合物は

【化6】



10

{式中、A1がHである場合；A2は CH_3 であり；A3は、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 -CH=CHCOOH 、 $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{C(=O)NHCH}_3$ 、 -NH_2 、若しくは -NO_2 のいずれか1つであり；又は、A1がHである場合；A2はHであり；A3はOHである。}；及び式IのXで表される置換又は非置換のシクロアルキルが置換シクロヘキサン環である化合物からなる群からは選択されないことを条件とする。]

20

【請求項19】

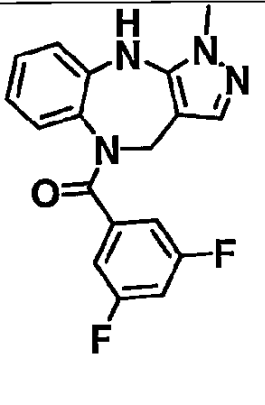
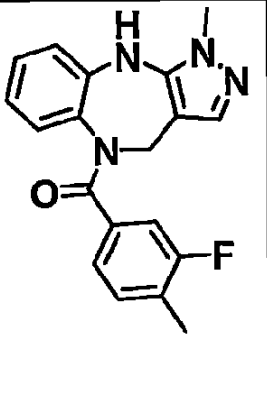
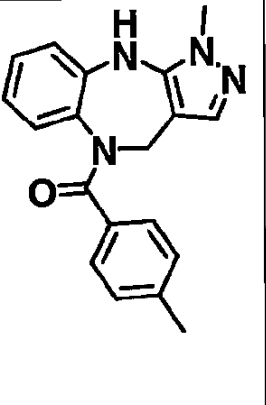
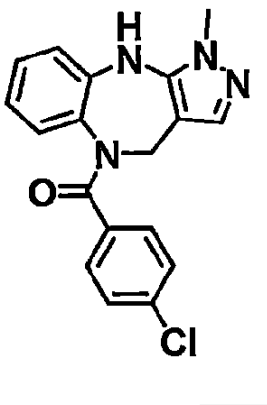
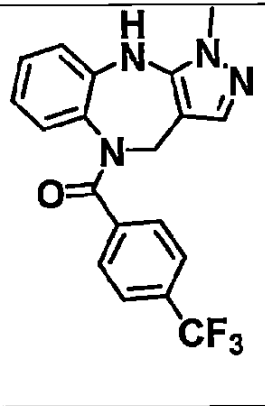
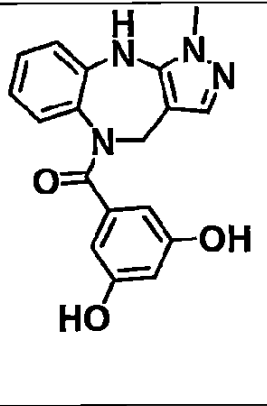
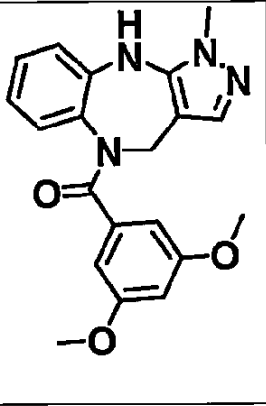
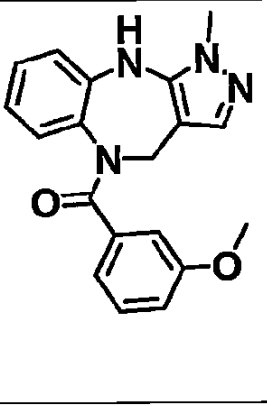
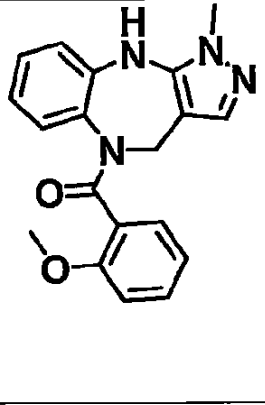
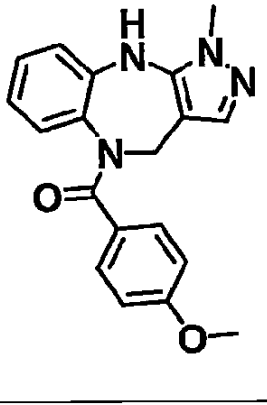
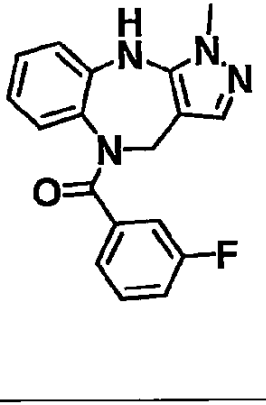
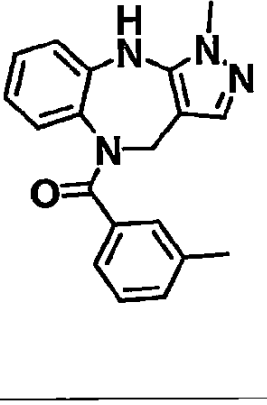
以下からなる群から選択される化合物：

30

40

50

【表 2 A】

			
(i)	(ii)	(iii)	(iv)
			
(v)	(vi)	(vii)	(viii)
			
(ix)	(x)	(xi)	(xii)

10

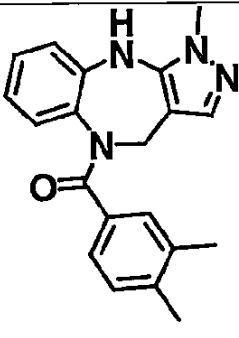
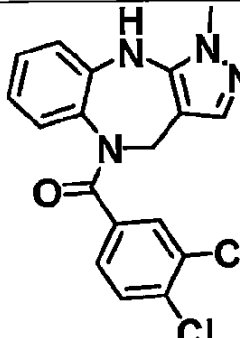
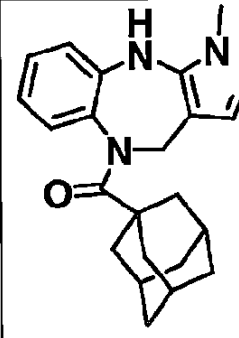
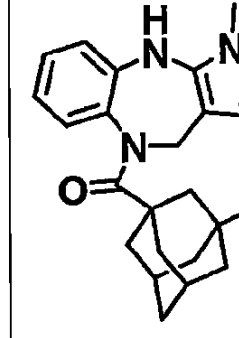
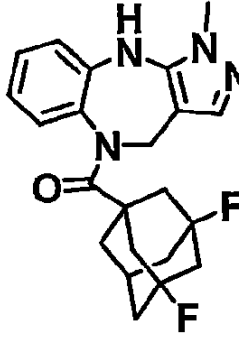
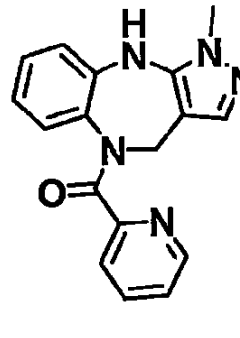
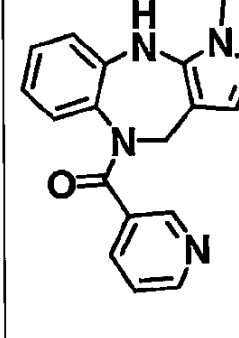
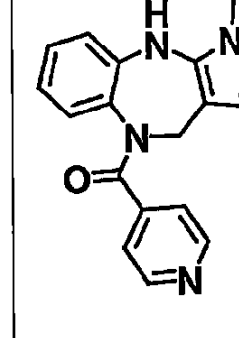
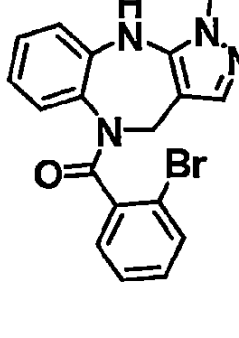
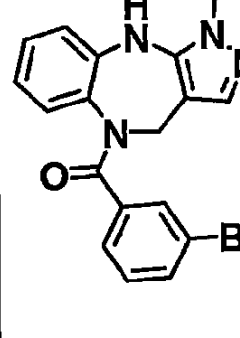
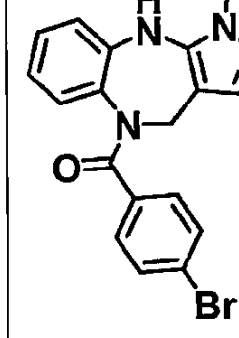
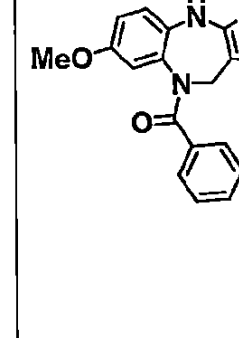
20

30

40

50

【表 2 B】

			
(xiii)	(xiv)	(xv)	(xvi)
			
(xvii)	(xviii)	(xix)	(xx)
			
(xxi)	(xxii)	(xxiii)	(xxiv)

10

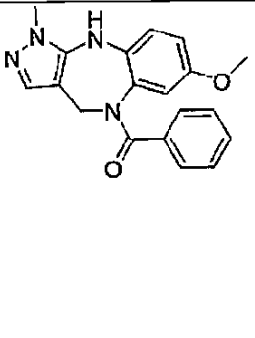
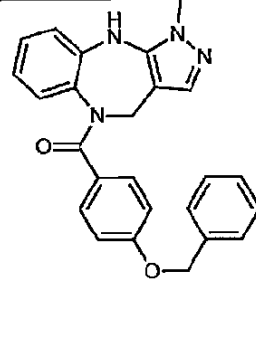
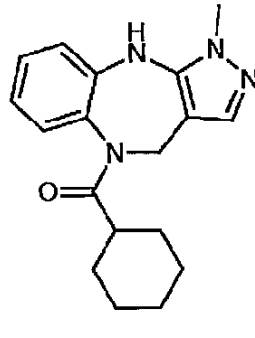
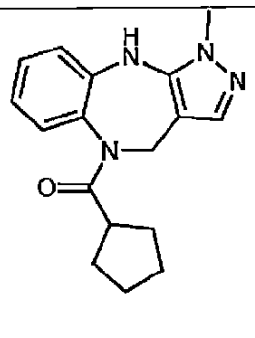
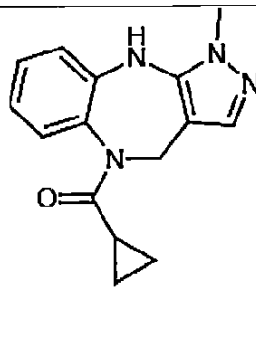
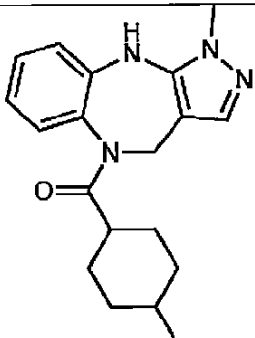
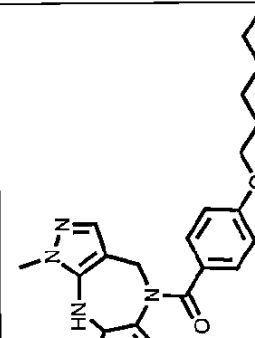
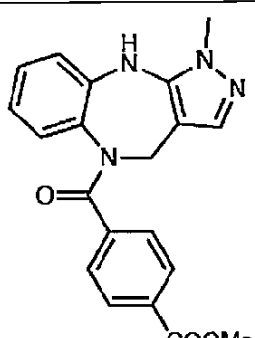
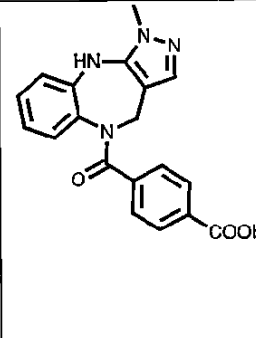
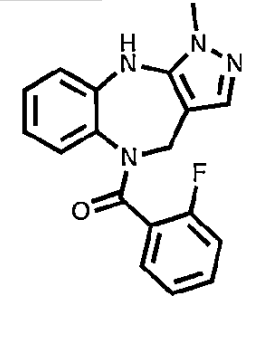
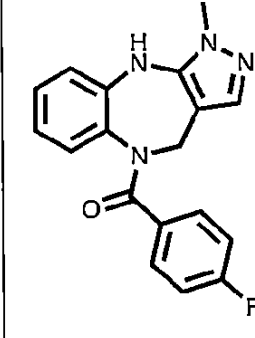
20

30

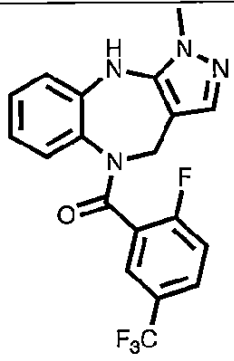
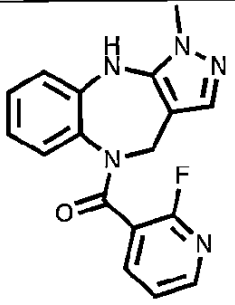
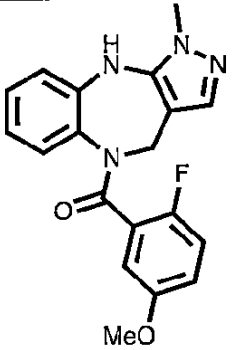
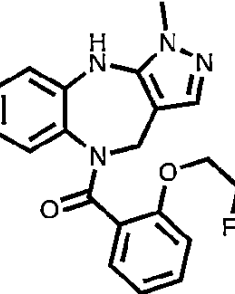
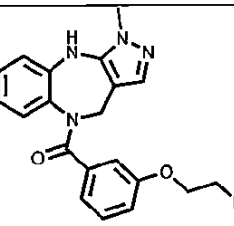
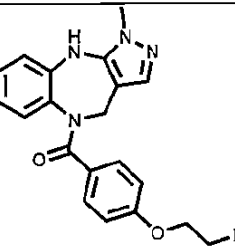
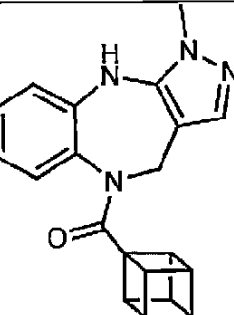
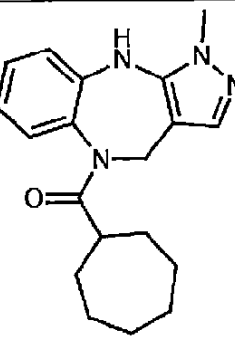
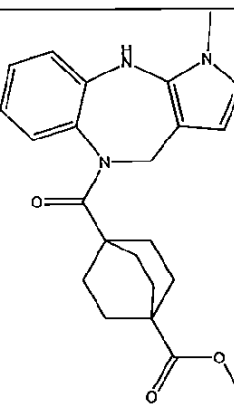
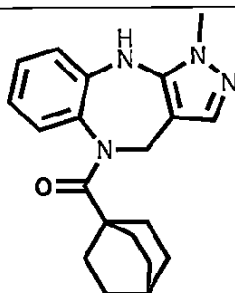
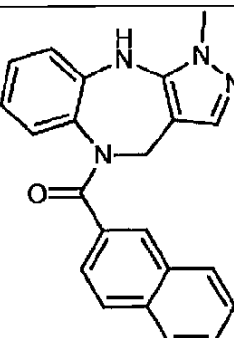
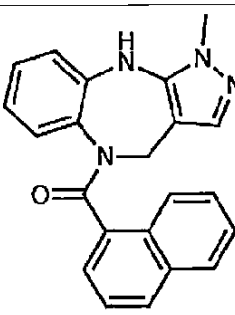
40

50

【表 2 C】

			
(xxv)	(xxvi)		(xxviii)
			
(xxix)	(xxx)	(xxxi)	(xxxii)
			
(xxxiii)	(xxxiv)	(xxxv)	(xxxvi)

【表 2 D】

			
(xxxvii)	(xxxviii)	(xxxix)	(xl)
			
(xli)	(xlii)	(xliii)	(xliv)
			
(xlv)	(xlii)	(xlvii)	(xlviii)

10

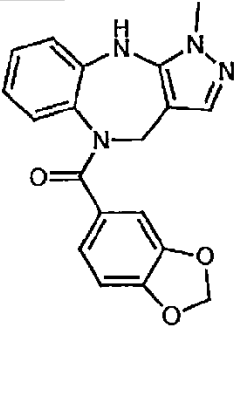
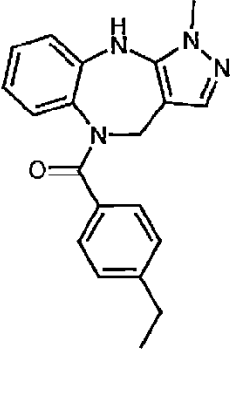
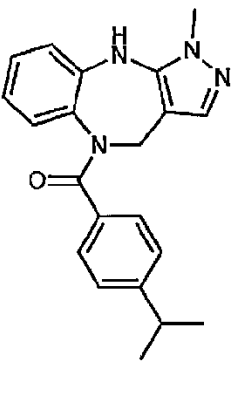
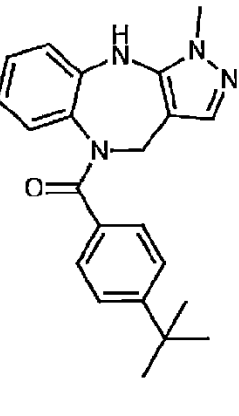
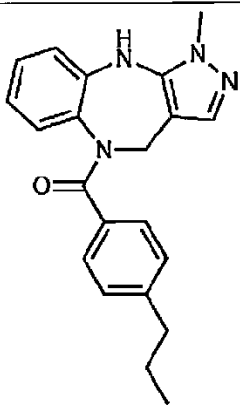
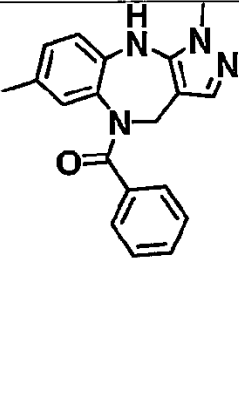
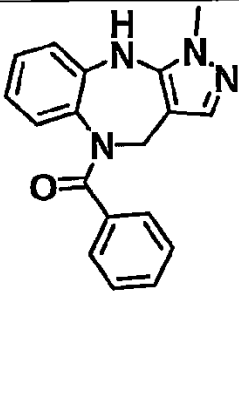
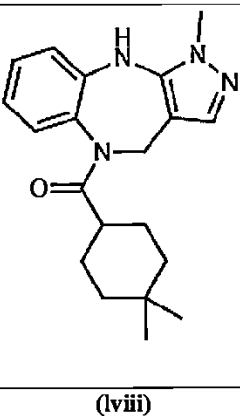
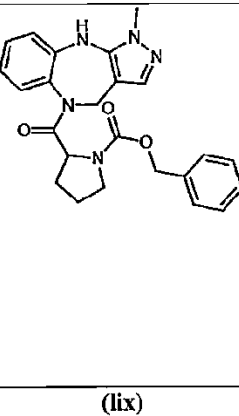
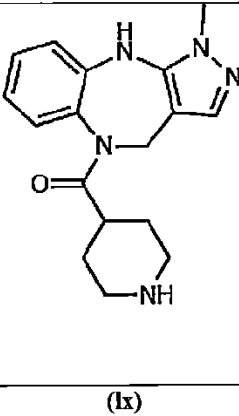
20

30

40

50

【表 2 E】

			
(xlix)	(l)	(li)	(lii)
			
	(liv)	(lv)	(lvi)
			
	(lviii)	(lix)	(lx)

10

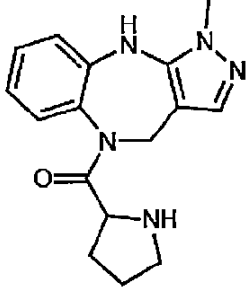
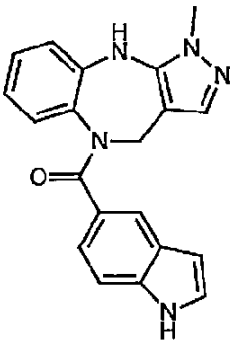
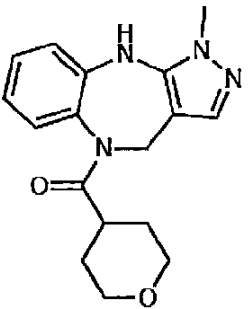
20

30

40

50

【表 2 F】

			
(Ixi)	(Ixi)	(Ixi)	

10

。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、社会的行動の基本的な崩壊及び物質使用障害を特徴とする神経学的な精神障害を処置するための化合物、組成物並びに方法に関する。

20

【背景技術】

【0002】

多くの精神障害は、社会的行動の基本的な崩壊を特徴とする。通常の例には自閉症スペクトラム障害(ASD)及び社会不安障害(SAD)が含まれる。加えて、幾つかの障害は続発症状として引きこもりを有し、例としては統合失調症、大うつ病性障害(MDD)及び物質使用障害を含む。現在、社会的損失を直接標的にする承認された薬剤はなく、これらの障害のための、利用可能な薬物処置はせいぜい限られた有効性があるのみである。

【0003】

世界中で何百万もの人々が、幾つかの形態の精神、神経学的又は行動障害にかかっている。国立精神衛生研究所(NIMH)による推定調査によると、年間1000万人が社交恐怖症にかかり、これは毎時1150人の診断にのぼることを示唆する。社会機能障害は、ASD、SAD、MDD、統合失調症及び物質使用障害等の様々な障害の第1又は第2の特徴として示すことができる。

30

【0004】

不安障害は世界中で一般的であり、オーストラリアにおいて最も一般的な精神障害である。社会不安障害(SAD)は、社交恐怖症として知られ、最も一般的な不安障害であり、10人のオーストラリア人中1人が、一生のうちある時期に、また任意の一時期に集団のおよそ5%がその影響を受けると理解されている。社会的不安は、多くの場合、うつ病、統合失調症及び物質使用障害等の他の精神医学の問題を併発し、多くの場合それらの発症に先行する。引きこもりはまた、自閉症等の幼年期神経発達障害の非常に顕著な特徴である。

40

【0005】

自閉症スペクトラム障害(ASD)、全般性不安障害(GAD)及び社会不安障害(SAD)を含む反社会性行動と関連した精神病を標的にする承認された治療薬は、目下限られている。加えて、幾つかの障害は続発症状として引きこもりを有している。ここで、例には統合失調症、大うつ病性障害(MDD)及び物質使用障害が含まれる。目下処方される治療薬(選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)、セロトニン及びノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)、刺激薬及び抗精神病剤)は、せいぜい限りある有効性、作用のゆっくりした発現、不十分な適合、及び非常に幅広い副作用プロファイルを有する。これらの医薬品からは、これらの病状において遭遇する社会的損失の核心の改良は得られない。したがって、社会機能障

50

害にかかる人々にとって現行の利用可能な処置は極めて限定されている。

【0006】

新しい研究は、これらの疾患の処置に有望な目標がニューロペプチドオキシトシン(OT)であることを示唆している。動物による研究は、OTが母性行動、求愛、性に関する行動及びピアツーピア相互関係を含む種々様々の社会的相互関係を肯定的に調節することを示す。OTが通常鼻腔内を投与される人体による研究の結果では、OTが信頼及び協力を増やすことができ社会的記憶を改善することができ、社会的恐怖を減少させることができることを示す。更に、最近の臨床試験によると、自閉症及び社会不安を持つ人に対するOTの投与が、社会的機能化の幾つかの態様を回復することができることを示した。したがって、OT受容体は、重篤な精神障害の緩和を目指す創薬にとって巨大な潜在力を有している。しかし、鼻腔内OTが最適な治療手段になることはありそうもない。OTは、一次的代謝を免れず、生理的半減期が短く、容易に血液脳関門を浸透しない、環状ペプチドである。

10

【0007】

上記を考慮すると、OT受容体の標的には複数の社会機能障害の処置について大きな可能性がある。OT受容体を標的にする幾つかの化合物が特定されているが、これらは幾つかの短所を有している。例えば、OT受容体がバソプレッシン1a受容体(V1aR)と高度の相同性を有するので、多くの化合物が選択的にOT受容体を標的にすることができず、これは、選択性が極めて難題であり得ることを意味する。更に、OTと同じく、これらの化合物の多くは容易に血液脳関門を貫通せず;多くが、有害な効果を持ち得る、より小さなフラグメントに代謝的に分解される。

20

【0008】

本明細書におけるいかなる従来技術の参照も、この従来技術が何らかの権限における共通の一般的な知識の一部を形成し、又はこの従来技術が当業者によって理解され、関連があると見なされ、及び/若しくは従来技術の他の部分と組み合わせることを合理的に予測することができることを認め又は示唆するものではない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【文献】国際公開第2006/021213号

国際公開第03/000692号

30

【非特許文献】

【0010】

【文献】Frantzら"Subtlety of the Structure -- Affinity and Structure -- Efficacy Relationships around a Nonpeptide Oxytocin Receptor Agonist", J. Med. Chem ., 2010年、53、1546-1562頁

Martindale -- The Extra Pharmacopoeia(Pharmaceutical Press, London 1993年)

Martin編、Remington's Pharmaceutical Sciences

Fuse S, Otake Y, Mifune Y, Tanaka H: A Facile Preparation of alpha-Aryl Carboxylic Acid via One-Flow Arndt-Eistert Synthesis. Aust J Chem 2015, 68(11):1657-1661頁

40

【発明の概要】

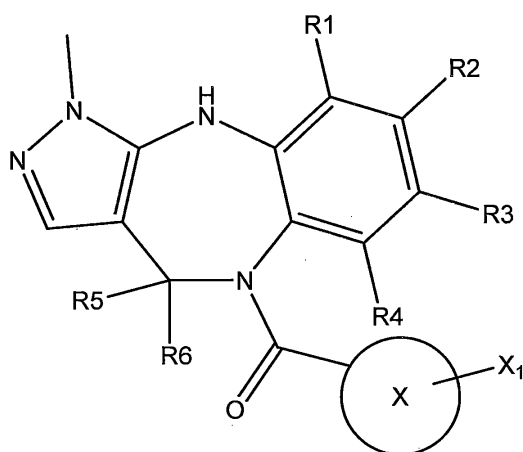
【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明は、式I:

【0012】

【化1】



式I

【0013】

の化合物に関する

[式中、R1、R3、R4、R5又はR6はそれぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、NH₂、NO₂、OH、ON=O、置換若しくは非置換のC₁～C₄アルキル、置換若しくは非置換のC₂～C₄アルケニル、置換若しくは非置換のC₂～C₄アルキニル、置換若しくは非置換のOC₁～C₄アルキル、置換若しくは非置換のOC₂～C₄アルケニル、置換若しくは非置換のOC₂～C₄アルキニル、置換若しくは非置換のNHC₁～C₄アルキル、置換若しくは非置換のNHC₂～C₄アルケニル、置換若しくは非置換のNHC₂～C₄アルキニル、置換若しくは非置換のアリール(置換又は非置換のフェニル等)、又は置換若しくは非置換のヘテロシクリル(置換又は非置換のピリジル、ピラニル又はチオピラニル等)からなる群から選択され;

R2は、H、F、Br、I、NH₂、NO₂、OH、ON=O、置換メチル、置換若しくは非置換のC₂～C₄アルキル、置換若しくは非置換のC₂～C₄アルケニル、置換若しくは非置換のC₂～C₄アルキニル、置換若しくは非置換のOC₁～C₄アルキル、置換若しくは非置換のOC₂～C₄アルケニル、置換若しくは非置換のOC₂～C₄アルキニル、置換若しくは非置換のNHC₁～C₄アルキル、置換若しくは非置換のNHC₂～C₄アルケニル、置換若しくは非置換のNHC₂～C₄アルキニル、置換若しくは非置換のアリール(置換又は非置換のフェニル等)、又は置換若しくは非置換のヘテロシクリル(置換又は非置換のピリジル、ピラニル又はチオピラニル等)からなる群から独立して選択され;

置換アリール又は置換ヘテロシクリルである各R1、R2、R3、R4、R5又はR6は、F、Cl、Br、I、NH₂、N=O、NO₂、NHCH₃、OH、OCH₃、OC≡N、ON=O、SH、SCH₃、S(=O)_nOH、S(=O)_nCH₃、SC≡N、COOH、CH₃、CH_mF(3-m)、CH_mCl(3-m)、CH_mBr(3-m)、OCH₃、OCH_mF(3-m)、OCH_mCl(3-m)又はOCH_mBr(3-m)からなる群から選択される1個又は複数の置換基を含み;

Xは、置換若しくは非置換、縮合若しくは非縮合のアリール;置換若しくは非置換、縮合若しくは非縮合のヘテロシクリル;又は置換若しくは非置換、縮合若しくは非縮合のシクロアルキルからなる群から選択される環構造であり;

X1は、F、Cl、Br、I、NH₂、NO₂、OH、ON=O、置換若しくは非置換のC₁～C₄アルキル、置換若しくは非置換のC₂～C₄アルケニル、置換若しくは非置換のC₂～C₄アルキニル、置換若しくは非置換のOC₁～C₄アルキル、置換若しくは非置換のOC₂～C₄アルケニル、置換若しくは非置換のOC₂～C₄アルキニル、置換若しくは非置換のNHC₁～C₄アルキル、置換若しくは非置換のNHC₂～C₄アルケニル、置換若しくは非置換のNHC₂～C₄アルキニル、COOH、C₁アルキルCOOH、COOC₁～C₂アルキル、COOC₁～C₂アルカリール

、 C_1 アルキル $COOC_1 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルカリール、 $OC_1 \sim C_2$ アルカリール、 $NC_1 \sim C_2$ アルカリール、 $C_1 \sim C_2$ アルキルヘテロシクリル、 $OC_1 \sim C_2$ アルキルヘテロシクリル、 $NC_1 \sim C_2$ アルキルヘテロシクリルからなる群から独立して選択される1個若しくは複数の原子又は部分を表し；

置換された各アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカリール、アルキルヘテロシクリルは、F、Cl、Br、I、 $\equiv N$ 、 $=NH$ 、 NH_2 、 $N=O$ 、 NO_2 、 $NHCH_3$ 、 $N=C=O$ 、 $N=C=S$ 、 $=O$ 、 OH 、 OCH_3 、 $OC \equiv N$ 、 $ON=O$ 、 $=S$ 、 SH 、 SCH_3 、 $S(=O)_nOH$ 、 $S(=O)_nCH_3$ 、 $SC \equiv N$ 、フェニル、ピリジル、ピラニル又はチオピラニル(好ましくは前記フェニル、ピリジル、ピラニル又はチオピラニルは非置換である)からなる群から選択される1個又は複数の置換基を含み；

各 m は0、1又は2から選択される整数であり；

各 n は0、1又は2から選択される整数である。]。

【0014】

X_1 が置換若しくは非置換の $C_1 \sim C_4$ アルキル、又は置換若しくは非置換の $C_2 \sim C_4$ アルケニルのいずれか1つである場合、 $=O$ 及び OH の両方が、アルキル又はアルケニル中の末端炭素原子上に置換されないように、置換基が選択されることが好ましい。

【0015】

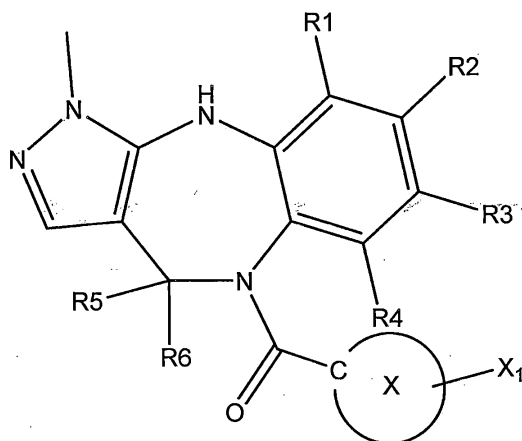
実施形態において、 R_5 及び R_6 は、それぞれ独立してH、F、Cl、Br、I、OH、 CH_3 、 $CH_mF(3-m)$ 、 $CH_mCl(3-m)$ 、 $CH_mBr(3-m)$ 、 OCH_3 、 $OCH_mF(3-m)$ 、 $OCH_mCl(3-m)$ 又は $OCH_mBr(3-m)$ から選択され；ここで、各 m は0、1又は2から選択される整数である。好ましくは、 R_5 又は R_6 の少なくとも1つはHである。より好ましくは、 R_5 及び R_6 はHである。

【0016】

一形態において、化合物は式IAである：

【0017】

【化2】



式 IA

【0018】

本明細書において使用される場合、単独で又は化合物の用語に使用される用語「 $C_1 \sim C_4$ アルキル」は、1～4個の炭素原子を有する、直鎖又は分岐の飽和炭化水素基を指す。適切なアルキル基はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチルを含むがこれらに限定されない。「 $C_1 \sim C_4$ アルキル」は、場合によって、1個又は複数の置換基で置換されていてもよい。置換基は、「 $C_1 \sim C_4$ アルキル」炭素原子鎖中の任意の炭素原子上の1個又は複数の水素原子を置き換えていてもよい。

【0019】

本明細書において使用される場合、単独で又は化合物の用語に使用される用語「 $C_2 \sim C_4$

アルケニル」は、2～4の炭素原子を有し、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含む、直鎖又は分岐の不飽和炭化水素基を指す。適切なアルケニル基は、エテニル、プロペニル又はブテニルを含むがこれらに限定されない。炭素-炭素二重結合は任意の隣接する2個の炭素原子間にあってもよい。「C₂～C₄アルケニル」は、場合によって、1個又は複数の置換基で置換されていてもよい。置換基は、「C₂～C₄アルケニル」炭素原子鎖中の任意の炭素原子上の1個又は複数の水素原子を置き換えていてもよい。

【0020】

本明細書において使用される場合、単独で又は化合物の用語に使用される用語「C₂～C₄アルキニル」は、2～4の炭素原子を有し、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含む、直鎖又は分岐の不飽和炭化水素基を指す。適切なアルキニル基は、エチニル、プロピニル又はブチニルを含むがこれらに限定されない。炭素-炭素三重結合は任意の隣接する2個の炭素原子間にあってもよい。「C₂～C₄アルキニル」は、場合によって、1個又は複数の置換基で置換されていてもよい。置換基は、「C₂～C₄アルキニル」炭素原子鎖中の任意の炭素原子上の1個又は複数の水素原子を置き換えていてもよい。

【0021】

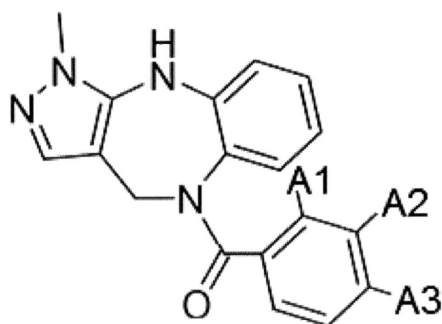
一形態において、環構造'X'は以下からなる群から選択される:縮合若しくは非縮合のアリール基;N、O又はS(好ましくはN)から選択される1個又は複数のヘテロ環原子を有する、縮合若しくは非縮合の5、6、7員の複素環基;又は5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15若しくは16員(好ましくは8、9、10、11又は12員)のモノシクロアルキル基、架橋ビシクロアルキル基若しくは架橋トリシクロアルキル基(好ましくは架橋トリシクロアルキル基)。架橋シクロアルキル基は、例えばプリスマン、キュバン、バスケットン等のプリスマン及びアステランを包含することを意図する。'X'が縮合アリール基又は縮合複素環基である本発明の形態において、縮合基は、4個以下の縮合環(好ましくは3個以下の縮合環、及びより好ましくは2個以下の縮合環)を含むことが好ましい。縮合環は、1個若しくは複数のアリール、ヘテロシクリル及び/又はシクロアルキル環基の混合物であってもよい。本発明の代替の形態において、アリール基及び/又は複素環基は非縮合である。複素環基は非縮合の5又は6員の複素環基であることが好ましい。より好ましくは複素環基は単一ヘテロ環原子のみを有する。最も好ましくは、複素環基はピリジル基である。シクロアルキルは架橋ビシクロアルキル又は架橋トリシクロアルキルであることが好ましい。シクロアルキル基はヘテロ環原子を含まないことが好ましい。より好ましくは、シクロアルキルは架橋トリシクロアルキルであり、最も好ましくは、架橋トリシクロアルキルはアダマンチルである。環構造は、フェニル、ピリジル及びアダマンチルからなる群から選択されることが最も好ましい。

【0022】

化合物は、

【0023】

【化3】



【0024】

からなる群から選択されないことが好ましい

[式中、A1がHである場合;A2はCH₃であり;A3は、CH₂CH₂COOH、CH=CHCOOH、OCH₂CH₂CH₂COOH、CH₂NH₂、CH₂CH₂C(=O)NHCH₃、C≡N、NH₂、若しくはNO₂のいずれか1つであり;又は、A1がHである場合;A2はHであり;A3はOHであり;又は、A1がFである場合、A2はHであり、A3はCH₂NH₂である。]。

【0025】

置換又は非置換のシクロアルキルは置換シクロヘキサン基でないことが好ましい。

【0026】

R1及びR4は、それぞれ独立して以下からなる群から選択されることが好ましい:H、F、Cl、Br、I、OH、CH₃、CH_mF(3-m)、CH_mCl(3-m)、CH_mBr(3-m)、OCH₃、OCH_mF(3-m)、OCH_mCl(3-m)又はOCH_mBr(3-m)。代替として又はその上に、R1及びR4は同じであることが好ましい。最も好ましくは、R1及びR4はともにHである。

10

【0027】

R2は以下からなる群から独立して選択されることが好ましい:H、F、Br、I、OH、CH_mF(3-m)、CH_mCl(3-m)、CH_mBr(3-m)、OCH₃、OCH_mF(3-m)、OCH_mCl(3-m)又はOCH_mBr(3-m)。より好ましくは、R2はHである。

【0028】

R3は以下からなる群から独立して選択されることが好ましい:H、F、Cl、Br、I、OH、CH₃、CH_mF(3-m)、CH_mCl(3-m)、CH_mBr(3-m)、OCH₃、OCH_mF(3-m)、OCH_mCl(3-m)又はOCH_mBr(3-m)。より好ましくは、R3は、H、CH₃又はOCH₃からなる群から選択される。

20

【0029】

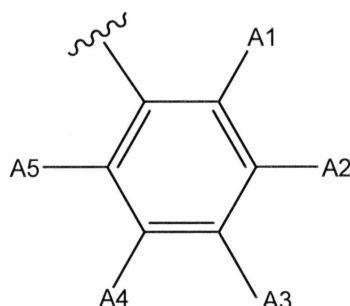
R1、R2、R3又はR4の少なくとも2つはHであることが好ましい。より好ましくは、R1、R2、R3又はR4の少なくとも3つはHである。

【0030】

実施形態において、置換又は非置換のアリールは形態:

【0031】

【化4】



30

【0032】

の置換又は非置換のフェニルである

[式中、各A1、A2、A3、A4又はA5は、H、F、Cl、Br、I、NH₂、NO₂、OH、ON=O、置換又は非置換のC₁~C₄アルキル、置換又は非置換のC₂~C₄アルケニル、置換又は非置換のC₂~C₄アルキニル、置換又は非置換のOC₁~C₄アルキル、置換又は非置換のOC₂~C₄アルケニル、置換又は非置換のOC₂~C₄アルキニル、置換又は非置換のNHC₁~C₄アルキル、置換又は非置換のNHC₂~C₄アルケニル、置換又は非置換のNHC₂~C₄アルキニルからなる群から独立して選択され;

40

場合によって、A1及びA2、並びに/又はA2及びA3、並びに/又はA3及びA4、並びに/又はA4及びA5の1つ又は複数と一緒に縮合環構造を形成する。]。縮合環構造は、置換又は非置換のアリール、ヘテロシクリル又はシクロアルキルであってもよい。この環構造が置換された状態において、置換基は以下からなる群から選択されることが好ましい:H、F、Cl、Br、I、NH₂、NO₂、OH、ON=O、置換又は非置換のC₁~C₄アルキル、置換又は非置

50

換の $C_2 \sim C_4$ アルケニル、置換又は非置換の $C_2 \sim C_4$ アルキニル、置換又は非置換の $OC_1 \sim C_4$ アルキル、置換又は非置換の $OC_2 \sim C_4$ アルケニル、置換又は非置換の $OC_2 \sim C_4$ アルキニル、置換又は非置換の $NHC_1 \sim C_4$ アルキル、置換又は非置換の $NHC_2 \sim C_4$ アルケニル、置換又は非置換の $NHC_2 \sim C_4$ アルキニル。

【0033】

好ましい形態において、(i) R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 A_1 、 A_4 及び A_5 がそれぞれHである場合、 A_2 は CH_3 ではなく; A_3 は、 CH_2CH_2COOH 、 $CH=CHCOOH$ 、 $OCH_2CH_2CH_2COOH$ 、 CH_2NH_2 、 $CH_2CH_2C(=O)NHCH_3$ 、 $C \equiv N$ 、 NH_2 又は NO_2 のいずれか1つであり;(ii) R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 A_1 、 A_2 及び A_5 がそれぞれHである場合、 A_4 は CH_3 ではなく、 A_3 は、 CH_2CH_2COOH 、 $CH=CHCOOH$ 、 $OCH_2CH_2CH_2COOH$ 、 CH_2NH_2 、 $CH_2CH_2C(=O)NHCH_3$ 、 $C \equiv N$ 、 NH_2 又は NO_2 のいずれか1つであり;(iii) R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 A_1 、 A_2 、 A_4 及び A_5 がHである場合、 A_3 はOHではなく;(iv) A_1 がFである場合、 A_3 は CH_2NH_2 ではなく、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 A_2 、 A_4 及び A_5 はそれぞれHである。

【0034】

各 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 又は A_5 は以下からなる群から独立して選択されることが好ましい:H、F、Cl、Br、I、 NH_2 、 NO_2 、OH、ON=O、置換又は非置換の $C_1 \sim C_2$ アルキル、置換又は非置換の C_2 アルケニル、置換又は非置換の C_2 アルキニル、置換又は非置換の $OC_1 \sim C_2$ アルキル、置換又は非置換の OC_2 アルケニル、置換又は非置換の OC_2 アルキニル、置換又は非置換の $NHC_1 \sim C_2$ アルキル、置換又は非置換の NHC_2 アルケニル、置換又は非置換の NHC_2 アルキニル。より好ましくは A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 又は A_5 はそれぞれ、以下からなる群から独立して選択される:H、F、Cl、Br、I、OH、 CH_3 、 $CH_mF(3-m)$ 、 $CH_mCl(3-m)$ 、 $CH_mBr(3-m)$ 、 OCH_3 、 $OCH_mF(3-m)$ 、 $OCH_mCl(3-m)$ 又は $OCH_mBr(3-m)$ 。

【0035】

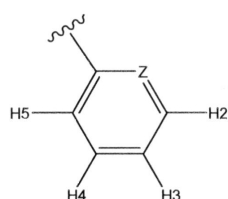
A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 又は A_5 の少なくとも2つはHであることが好ましい。より好ましくは、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 又は A_5 の少なくとも3つは、Hである。

【0036】

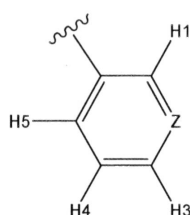
実施形態において、置換又は非置換のヘテロシクリルは、以下からなる群から選択される置換又は非置換のピリジルである:

【0037】

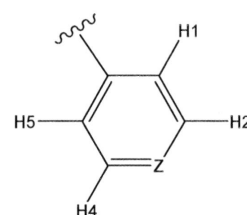
【化5】



(a)



(b)



(c)

【0038】

[式中、Zはヘテロ環原子であり、N、S又はOからなる群から選択され;

存在する各 H_1 、 H_2 、 H_3 、 H_4 又は H_5 は、H、F、Cl、Br、I、 NH_2 、 NO_2 、OH、ON=O、置換又は非置換の $C_1 \sim C_4$ アルキル、置換又は非置換の $C_2 \sim C_4$ アルケニル、置換又は非置換の $C_2 \sim C_4$ アルキニル、置換又は非置換の $OC_1 \sim C_4$ アルキル、置換又は非置換の $OC_2 \sim C_4$ アルケニル、置換又は非置換の $OC_2 \sim C_4$ アルキニル、置換又は非置換の $NHC_1 \sim C_4$ アルキル、置換又は非置換の $NHC_2 \sim C_4$ アルケニル、置換又は非置換の $NHC_2 \sim C_4$ アルキニルからなる群から独立して選択され;

場合によって、 H_1 及び H_2 、並びに/又は H_2 及び H_3 、並びに/又は H_3 及び H_4 、並びに/又は H_4 及び H_5 の1つ又は複数と一緒に縮合環構造を形成する。]。縮合環構造は、置換又は

非置換のアリール、ヘテロシクリル又はシクロアルキルであってもよい。この環構造が置換された状態において、置換基は以下からなる群から選択されることが好ましい: H、F、Cl、Br、I、NH₂、NO₂、OH、ON=O、置換又は非置換のC₁~C₄アルキル、置換又は非置換のC₂~C₄アルケニル、置換又は非置換のC₂~C₄アルキニル、置換又は非置換のOC₁~C₄アルキル、置換又は非置換のOC₂~C₄アルケニル、置換又は非置換のOC₂~C₄アルキニル、置換又は非置換のNHC₁~C₄アルキル、置換又は非置換のNHC₂~C₄アルケニル、置換又は非置換のNHC₂~C₄アルキニル。

【0039】

ZはN又はOからなる群から選択されることが好ましい。最も好ましくは、ZはNである。

【0040】

存在する各H1、H2、H3、H4又はH5は以下からなる群から独立して選択されることが好ましい: H、F、Cl、Br、I、NH₂、NO₂、OH、ON=O、置換又は非置換のC₁~C₂アルキル、置換又は非置換のC₂アルケニル、置換又は非置換のC₂アルキニル、置換又は非置換のOC₁~C₂アルキル、置換又は非置換のOC₂アルケニル、置換又は非置換のOC₂アルキニル、置換又は非置換のNHC₁~C₂アルキル、置換又は非置換のNHC₂アルケニル、置換又は非置換のNHC₂アルキニル。より好ましくは、存在する各H1、H2、H3、H4又はH5は、以下からなる群から独立して選択される: H、F、Cl、Br、I、OH、CH₃、CH_mF(3-m)、CH_mCl(3-m)、CH_mBr(3-m)、OCH₃、OCH_mF(3-m)、OCH_mCl(3-m)又はOCH_mBr(3-m)。

【0041】

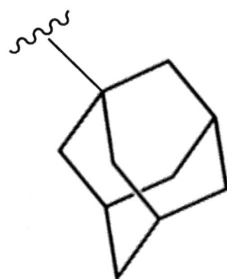
存在する各H1、H2、H3、H4又はH5の少なくとも2つはHであることが好ましい。より好ましくは、存在する各H1、H2、H3、H4又はH5の少なくとも3つはHである。最も好ましくは、存在する各H1、H2、H3、H4又はH5はHである。

【0042】

実施形態において、置換又は非置換のシクロアルキルは形態:

【0043】

【化6】



【0044】

のアダマンチル環である

[式中、アダマンチル環中の各炭素原子は非置換である(すなわち、隣接する炭素環原子及び水素のみとの共有結合を含む)か、又は置換することができるアダマンチル環中の各炭素原子は、以下からなる群から選択される1個又は複数の置換基で置換されていてもよい: H、F、Cl、Br、I、NH₂、NO₂、OH、ON=O、置換又は非置換のC₁~C₄アルキル、置換又は非置換のC₂~C₄アルケニル、置換又は非置換のC₂~C₄アルキニル、置換又は非置換のOC₁~C₄アルキル、置換又は非置換のOC₂~C₄アルケニル、置換又は非置換のOC₂~C₄アルキニル、置換又は非置換のNHC₁~C₄アルキル、置換又は非置換のNHC₂~C₄アルケニル、置換又は非置換のNHC₂~C₄アルキニル。]。

【0045】

置換することができるアダマンチル環中の各炭素原子は、以下からなる群から選択される1個又は複数の置換基で独立して置換されていてもよいことが好ましい: H、F、Cl、Br、I、NH₂、NO₂、OH、ON=O、置換又は非置換のC₁~C₂アルキル、置換又は非置換のC₂

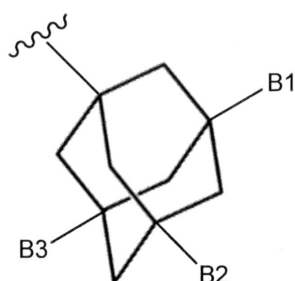
アルケニル、置換又は非置換の C_2 アルキニル、置換又は非置換の $OC_1 \sim C_2$ アルキル、置換又は非置換の OC_2 アルケニル、置換又は非置換の OC_2 アルキニル、置換又は非置換の $NHC_1 \sim C_2$ アルキル、置換又は非置換の NHC_2 アルケニル、置換又は非置換の NHC_2 アルキニル。より好ましくは、置換することができるアダマンチル環中の各炭素原子は、以下からなる群から選択される1個又は複数の置換基で独立して置換されていてもよい: H、F、Cl、Br、I、OH、 CH_3 、 $CH_mF(3-m)$ 、 $CH_mCl(3-m)$ 、 $CH_mBr(3-m)$ 、 OCH_3 、 $OCH_mF(3-m)$ 、 $OCH_mCl(3-m)$ 又は $OCH_mBr(3-m)$ 。

【0046】

実施形態において、置換又は非置換のシクロアルキルは形態:

【0047】

【化7】



【0048】

のアダマンチル環である

[式中、各B1、B2及びB3は、H、F、Cl、Br、I、 NH_2 、 NO_2 、OH、 $ON=O$ 、置換又は非置換の $C_1 \sim C_4$ アルキル、置換又は非置換の $C_2 \sim C_4$ アルケニル、置換又は非置換の $C_2 \sim C_4$ アルキニル、置換又は非置換の $OC_1 \sim C_4$ アルキル、置換又は非置換の $OC_2 \sim C_4$ アルケニル、置換又は非置換の $OC_2 \sim C_4$ アルキニル、置換又は非置換の $NHC_1 \sim C_4$ アルキル、置換又は非置換の $NHC_2 \sim C_4$ アルケニル、置換又は非置換の $NHC_2 \sim C_4$ アルキニルからなる群から独立して選択され;

アダマンチル環中の他の各炭素原子は、隣接する炭素環原子及び水素のみとの共有結合を含む。]

【0049】

各B1、B2及びB3は以下からなる群から独立して選択されることが好ましい: H、F、Cl、Br、I、 NH_2 、 NO_2 、OH、 $ON=O$ 、置換又は非置換の $C_1 \sim C_2$ アルキル、置換又は非置換の C_2 アルケニル、置換又は非置換の C_2 アルキニル、置換又は非置換の $OC_1 \sim C_2$ アルキル、置換又は非置換の OC_2 アルケニル、置換又は非置換の OC_2 アルキニル、置換又は非置換の $NHC_1 \sim C_2$ アルキル、置換又は非置換の NHC_2 アルケニル、置換又は非置換の NHC_2 アルキニル。より好ましくは、各B1、B2及びB3は、以下からなる群から独立して選択される。H、F、Cl、Br、I、OH、 CH_3 、 $CH_mF(3-m)$ 、 $CH_mCl(3-m)$ 、 $CH_mBr(3-m)$ 、 OCH_3 、 $OCH_mF(3-m)$ 、 $OCH_mCl(3-m)$ 又は $OCH_mBr(3-m)$ 。

【0050】

B1、B2又はB3の最大2つは置換されていることが好ましい。

【0051】

一形態において、環構造は置換又は非置換のアリール基である。別の形態において、環構造は置換又は非置換のヘテロシクリルである。また別の形態において、環構造は置換又は非置換のシクロアルキルである。

【0052】

上記を考慮して、本発明の第1の態様において、式I(上記に定義された通りの)の薬学的に許容される化合物;及び薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤を含む、本質的にそれらからなる、又はそれらからなる医薬組成物が提供される。

【0053】

本発明の第2の態様において、式Iの化合物を含む医薬組成物の対象への投与を含む方法が提供される。医薬組成物は薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤を更に含むことが好ましい。

【0054】

実施形態において、本方法は、対象の症状を処置又は防止するのに効果的な量で医薬組成物を対象へ投与する工程を含む。症状は、引きこもり、攻撃性、反社会性障害又は物質への依存等の社会機能障害であってもよい。症状は、自閉症スペクトラム障害、社会不安障害、大うつ病性障害を含むうつ病性障害、又は統合失調症等の精神障害であってもよい。物質は、例えば、アルコール、コカイン、アヘン製剤、アンフェタミン、ヘロイン及びニコチンであってもよい。

10

【0055】

実施形態において、本方法は物質乱用障害にかかっているか、障害から回復しつつある対象;又は物質乱用障害から回復しつつあり継続している物質からの離脱を維持しようと努力する対象へ医薬組成物を投与する工程を含む。

【0056】

第3の態様において、対象の症状の処置若しくは防止のために、及び/又は対象の継続している物質からの離脱を維持するために、式Iの化合物を含む医薬組成物の使用が提供される。

【0057】

第4の態様において、症状の処置のための医薬を製造するために式Iの化合物の使用が提供され、ここで、症状は引きこもり、攻撃性、反社会性障害、若しくは物質への依存を含む社会機能障害;又は社会不安障害、大うつ病性障害を含むうつ病性障害、若しくは統合失調症を含む精神障害;又は自閉症スペクトラム障害等の発達障害からなる群から選択される。

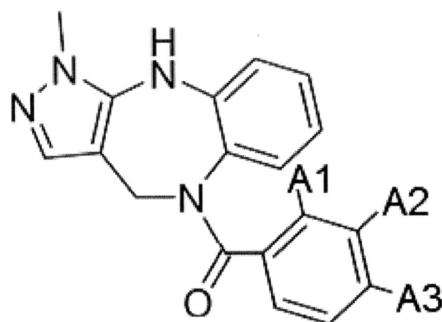
20

【0058】

本発明の第5の態様において、

【0059】

【化8】



30

【0060】

[式中、A1がHである場合;A2はCH₃であり;A3は、CH₂CH₂COOH、CH=CHCOOH、OC₂H₂CH₂CH₂COOH、CH₂NH₂、CH₂CH₂C(=O)NHCH₃、C≡N、NH₂又はNO₂のいずれか1つであり;又は、A1がHである場合;A2はHであり;及び、A3はOHであり;又は、A1がFである場合、A2はHであり、A3はCH₂NH₂である。];又は置換又は非置換のシクロアルキルが置換シクロヘキサン基である化合物からなる群から選択されない、式Iの化合物が提供される。

40

【0061】

先の節に記載された本発明の更なる態様及び態様の更なる実施形態は、以下の記載から明白になるであろう。

【図面の簡単な説明】

50

【0062】

【図1】化合物WJ0679を含む0、1、5及び20mg/kgの医薬組成物を用いて処置したマウスのうづくまる時間の結果を示すグラフである。

【図2】化合物WJ0679を含む0、1、5及び20mg/kgの医薬組成物を用いて処置したマウスの活発な社会的探索時間の結果を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0063】

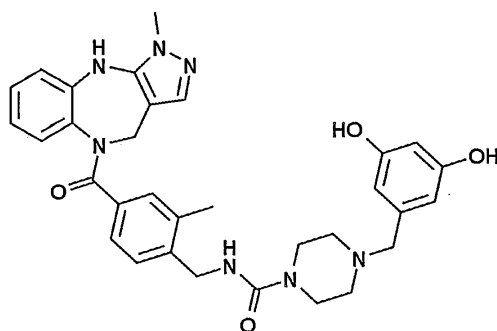
本発明は式Iの化合物の発見、並びに精神的、神経学的及び行動障害の範囲の処置でのそれらの使用に基づく。特に、式Iの化合物は、オキシトシン受容体(OXTR)に対する選択的アゴニストとして働くことを見いだした。

【0064】

式Iの化合物と構造上同様であるヘッド基を示す化合物は公知であり、例えばWAY267464化合物(下記の画像を参照されたい)は、オキシトシン受容体に対する非ペプチドアゴニストである。

【0065】

【化9】



WAY 267,464

【0066】

更に特許公開の国際公開第2006/021213号及び国際公開第03/000692号には、WAY267,464化合物と同様の構造を示すバソプレッシンV1aアンタゴニスト及びオキシトシンアゴニストがそれぞれ開示されており、その中に開示された幾つかの化合物は、ジアゼピン環の4位の窒素原子から延在する長いペンダント鎖を有するピラゾロ[1,4]ジアゼピンヘッド基を含む。しかしながら、これらの大きな化合物は、式Iの化合物と比較して幾つかの短所を示す。例えば、これらの化合物はOXTRアゴニストとして働くことができるが、これらの化合物はまた一般にアンタゴニストとしてバソプレッシンV1a受容体(V1aR)と結合する。他の問題はこれらの化合物は生物学的利用能が劣ることであるが、その理由は、これらの化合物にとって血液脳関門を乗り越えることが困難であること、又はこれらの化合物がより小さなフラグメントへと代謝し、その場合、それが、効果を持たないか又は有害な作用を有することである。

【0067】

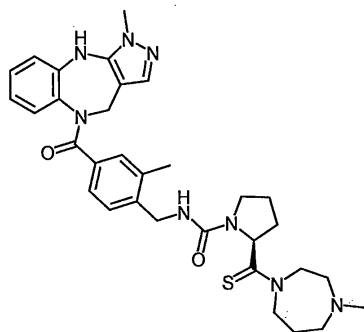
Frantzらは2010年に調査を行い、V1a、V2及びOT受容体亜型の代表的な配位子の親和性及び有効性の構造的決定因子を系統的に評価した(Frantzら"Subtlety of the Structure -- Affinity and Structure -- Efficacy Relationships around a Nonpeptide Oxytocin Receptor Agonist", J. Med. Chem., 2010年、53、1546-1562頁を参照されたい)。

【0068】

Frantzらによって評価された化合物の1つは下記化合物であった:

【0069】

【化10】



Frantz らによる化合物

【0070】

Frantzらは、この化合物を、ピラゾロ[1,4]ジアゼピンヘッド基のみを包含した「西部」、及びジアゼピン環の4位の窒素原子から延在する尾部を包含した「東部」に分割した。次いで、Frantzらは、その「西部」のヘッド基を変え、化合物の「東部」の切り捨てる効果を検討した。興味深いことには、Frantzらは、分子全体のうち「東部」を切り捨てた結果、OXTRに対するアンタゴニストとして働くか、又はある場合にはOXTRに関して不活性になることを実証した。このことに基づいて、Frantzらは、少なくとも尿素結合を含む長い尾部がOXTR活性化のために必要であると結論を下した。

【0071】

驚いたことに、本発明者らは、式Iの化合物がOXTRアゴニストとして働くだけでなく、多くの事例においてOXTRに対して非常に選択的であり、V1aRに対する親和性が極めてわずかであるか又は全くないことを見いだした。式Iの化合物は、比較的小さな分子であるが、また、これらのより大きな分子の幾つかで困難のもとになっている、生物学的利用能及び代謝性の分解の問題を受けにくい。

【0072】

式Iの化合物は、生来の配位子(すなわちオキシトシン)、又は国際公開第2006/021213号、国際公開第03/000692号及びFrantzらにおいて考察された化合物と関連する幾つかの落とし穴を回避しつつ、OXTRに作用する。したがって、化合物は、OTに対して上記に述べた問題を回避又は低減し、OXTRアゴニストによって処置されてもよいある範囲の症状又は障害について広く普及し価値のある用途を有する。病状の処置に加えて、選択性の小分子は、OT受容体に対する分子プローブを可能にする。

【0073】

上記を考慮すると、本発明はまた、式Iの化合物を含む医薬組成物に関する。式Iの化合物は、疾患の過程又は症状に対する所望の効果を生み出すのに十分である薬学的に有効量で含まれている。

【0074】

好適な用量水準は、一般に1日当たりのkg患者体重当たり約0.01~500mgであり、単回又は複数回投与で投与することができる。好ましくは、用量レベルは1日当たり約0.1~約250mg/kg;より好ましくは1日当たり約0.5~約100mg/kgである。適切な用量水準は、1日当たり約0.01~250mg/kg、1日当たり約0.05~100mg/kg、又は1日当たり約0.1~50mg/kgであってもよい。この範囲内では、用量は、1日当たり、0.05~0.5、0.5~5又は5~50mg/kgであってもよい。経口投与に関しては、組成物は、好ましくは1.0~1000ミリグラムの活性成分、特に1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、9

00.0及び1000.0ミリigramの活性成分を含む錠剤の形態で、処置される患者への用量の徴候的な調節に対して提供される。化合物は1日当たり1～4時間のレジメンで、好ましくは1日当たり一、二度投与されてもよい。しかし、用量の特定の投薬水準及び頻度は、どの特定の患者に対しても変えることができ、用いられる特定の化合物の活性、その化合物の代謝の安定性及び作用の長さ、年齢、体重、健康状態、性別、食事制限、投与の様式及び時間、排出の速度、薬物の組合せ、特別な症状の重症度、及び治療を行う宿主を含む様々な要因に依存することは理解されよう。組成物中の本発明の化合物の量はまた、組成物中の特定の化合物に依存する。

【0075】

医薬組成物は、開示される障害又は症状の処置に通常適用される他の治療的に活性な化合物を更に含んでもよい。組合せ治療で使用される好適な薬剤の選択は従来の薬学の原理に従って当業者によって行われてもよい。治療剤の組合せは、本明細書において開示される様々な障害又は症状の処置又は予防を果たすために相乗的に作用する場合がある。この手法を使用して、各薬剤のより少ない用量で治療有効性を達成することができ、それにより、有害な副作用の可能性を低減することができる場合がある。

【0076】

本発明の化合物及び組成物は、例えば、局所(例えば、経皮又は眼科的)、経口、バツカル、鼻、膣、直腸又は非経口の投与を含む任意の好適な投与経路のために配合されてもよい。本明細書において使用される非経口投与薬という用語は、皮下、皮内、血管内(例えば、静脈内)、筋肉内、脊髄、頭蓋内、くも膜下腔内、眼内、眼周囲、眼窩内、滑液内及び腹腔内の注射、並びに任意の同様の注射又は注入技法を含む。ある実施形態において、経口使用又は非経口使用に適切な形態の組成物が好ましい。適切な経口形態は、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性若しくは油性の懸濁液、分散性の散剤若しくは顆粒、エマルション、硬質若しくは軟質カプセル剤、又はシロップ剤若しくはエリキシル剤を含む。また他の実施形態内では、本明細書において提供される組成物は、凍結乾燥物として配合されてもよい。

【0077】

様々な用量単位は、好ましくはそれぞれ離散的な用量の錠剤、カプセル剤、ロゼンジ、ドラジェ、ガム又は他のタイプの固体配合物として提供される。カプセル剤は粉末、液体又はゲルを封入してもよい。固体配合物は呑み込まれてよく、又は吸い込むことができる、若しくは噛むことができるタイプ(崩れやすい、又はガム類似)であってもよい。本発明は、ブリスターパック以外の用量単位を保存する用具、例えば、瓶、チューブ、キャニスタ、パケット等のパッケージを企図する。用量単位は、結合剤、ゲル化剤、充填剤、錠剤化滑沢剤、崩壊剤、界面活性剤、及び色素等の薬学的製剤の実施においてよく知られている従来の賦形剤を、吸い込むことができる又は噛むことができる配合のために更に含んでもよい。

【0078】

経口使用のために意図される組成物は、魅力的で味のよい調合剤を提供するために甘味剤、香味剤、着色剤及び/又は保存剤等の1種又は複数の成分を更に含んでもよい。錠剤は、錠剤の製造に適切な、生理学的に許容できる賦形剤との混合物中に活性成分を含む。そのような賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウム等の不活性希釈剤、コーンスターチ又はアルギン酸等の造粒及び崩壊薬剤、デンプン、ゼラチン又はアカシア等の結合剤、及びステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルク等の滑沢薬剤を含む。錠剤は被覆されなくてもよいが、又は、公知の技法によって被覆されて、胃腸管中での崩壊及び吸収を遅らせそれによってより長い期間にわたって持続される作用を提供してもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリル等の時間遅延剤が用いられてもよい。

【0079】

経口使用のための配合物も、活性成分が炭酸カルシウム、リン酸カルシウム若しくはカオリン等の不活性固体希釈剤と混合される硬質ゼラチンカプセルとして、又は活性成分が落

10

20

30

40

50

花生油、液体パラフィン又はオリーブ油等の水又は油媒体と混合される軟質ゼラチンカプセルとして提示されてもよい。

【0080】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適切な賦形剤との混合物中に活性成分を含んでいる。そのような賦形剤は、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアラビアゴム等の懸濁化剤、及び天然リン脂質(例えば、レシチン)等の分散剤又は湿潤剤、ポリオキシエチレンステアレート等の脂肪酸とのアルキレンオキシドの縮合生成物、ヘプタデカエチレンオキシセタノール等の長鎖脂肪族アルコールとのエチレンオキシドの縮合生成物、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレアート等の、脂肪酸及びヘキシトールに由来する部分エステルとのエチレンオキシドの縮合生成物、又は、ポリエチレンソルビタンモノオレアート等の、脂肪酸及びヘキシトール無水物に由来する部分エステルとのエチレンオキシドの縮合生成物を含む。水性懸濁液はまた、1種又は複数の防腐剤、例えばp-オキシ安息香酸エチル又はp-オキシ安息香酸n-プロピル、1種又は複数の着色剤、1種又は複数の香味剤、及びショ糖又はサッカリン等の1種又は複数の甘味剤を含んでもよい。

10

【0081】

油性懸濁液は落花生油、オリーブ油、ゴマ油若しくはやし油等の植物油中に、又は液体パラフィン等の鉱油中に活性成分を懸濁することによって配合されてもよい。油性懸濁液は、蜜蝋、固形パラフィン又はセチルアルコール等の増粘剤を含んでもよい。上記に説明するもの等の甘味剤及び/又は香味剤が、味のよい経口用調製物を提供するために添加されてもよい。そのような懸濁液は、アスコルビン酸等の抗酸化剤の添加によって保存されてもよい。

20

【0082】

水の添加による水性懸濁液の調合のために適切な分散性粉末及び顆粒は、分散剤又は湿潤剤、懸濁化剤及び1種又は複数の防腐剤との混合物中の活性成分を提供する。適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤は既に上記に述べたものによって例示される。甘味剤、香味剤及び着色剤等の追加の賦形剤もまた存在してもよい。

【0083】

医薬組成物はまた、水中油型エマルションの形態をしていてもよい。油相は、オリーブ油若しくは落花生油等の植物油、液体パラフィン等の鉱油、又はそれらの混合物であってもよい。適切な乳化剤は、アラビアゴム又はトラガカントゴム等の天然ゴム、大豆レシチン等の天然リン脂質、脂肪酸及びヘキシトールに由来するエステル又は部分エステル、ソルビタンモノオレアート等の無水物、並びに、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート等の、脂肪酸及びヘキシトールに由来する部分エステルのエチレンオキシドとの縮合生成物を含む。エマルションはまた、1種又は複数の甘味剤及び/又は香味剤を含んでもよい。

30

【0084】

シロップ剤及びエリキシル剤は、グリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール又はショ糖等の甘味剤と配合されてもよい。そのような配合物はまた1種又は複数の粘滑剤、防腐剤、香味剤及び/又は着色剤を含んでもよい。

40

【0085】

本発明の組成物は、皮膚への局所適用等の局所又は局所投与のために配合されてもよい。局所投与のための配合物は、典型的には、追加の任意選択の成分を含む又は含まない、活性薬剤と組み合わせた局所用のビヒクルを含む。

【0086】

適切な局所用のビヒクル及び追加の成分は当業界でよく知られ、ビヒクルの選択が特定の物理的な形態及び送達の様式に依存することは明白である。局所用のビヒクルは、アルコール(例えば、エタノール、イソプロピルアルコール又はグリセリン)等の有機溶媒、ブチレングリコール、イソプレングリコール又はプロピレングリコール等のグリコール、ラノ

50

リン等の脂肪族アルコール、水及び有機溶媒の混合物、並びにアルコール及びグリセリン等の有機溶媒の混合物、脂肪酸等の脂質系物質、鉱油等の油を含むアシルグリセロール、並びに天然又は合成起源の脂肪、ホスホグリセリド、スフィンゴ脂質及びワックス、コラーゲン及びゼラチン等のタンパク質系物質、シリコン系物質(不揮発性及び揮発性の両方)、並びにマイクロスポンジ及びポリマーマトリクス等の炭化水素系物質を含む。

【0087】

組成物は、適用される配合物の安定性又は有効性を改善するのに適応させた1種又は複数の成分、例えば、安定剤、懸濁化剤、乳化剤、粘度調整剤、ゲル化剤、防腐剤、抗酸化剤、経皮吸収促進剤、保湿クリーム及び徐放性物質を更に含んでもよい。そのような成分の例は、Martindale -- The Extra Pharmacopoeia(Pharmaceutical Press, London 1993年)及びMartin編、Remington's Pharmaceutical Sciencesに記載されている。配合物は、ヒドロキシメチルセルロース又はゼラチンマイクロカプセル、リポソーム、アルブミン小球体、マイクロエマルジョン、ナノ粒子又はナノカプセル等のマイクロカプセルを含んでもよい。

【0088】

局所用の配合物は、例えば、固体、ペースト、クリーム、発泡体、ローション剤、ゲル剤、散剤、水性液体、エマルジョン、スプレー剤及び皮膚パッチを含む様々な物理的な形態で製造されてもよい。そのような形態の物理的な外観及び粘性は、配合物中に存在する乳化剤及び粘度調整剤の存在及び量によって管理することができる。固体は一般に堅く注げないが、一般にバー又はスティックとして、又は粒子形態で配合される。固体は不透明にも透明にもなり得るが、場合によって最終生成物の有効性を上げる又は高める、溶媒、乳化剤、保湿クリーム、皮膚軟化剤、香料、染料/色素、防腐剤及び他の活性成分を含むことができる。クリーム及びローション剤は多くの場合互いに類似し、主としてそれらの粘度が異なっている。ローション剤及びクリームはどちらも、不透明でも、半透明でも、透明でもよいが、多くの場合、最終生成物の有効性を上げる又は高める、乳化剤、溶媒、及び粘度調整剤、並びに保湿クリーム、皮膚軟化剤、香料、染料/色素、防腐剤及び他の活性成分を含む。ゲル剤は、濃厚な又は高い粘度から稀薄な又は低い粘度の範囲で製造することができる。ローション剤及びクリームのものであるこれらの配合物はまた、最終生成物の有効性を上げる又は高める、溶媒、乳化剤、保湿クリーム、皮膚軟化剤、香料、染料/色素、防腐剤及び他の活性成分を含んでもよい。液体はクリーム、ローション剤又はゲル剤より薄く、多くの場合乳化剤を含んでいない。液体局所生成物は、多くの場合、最終生成物の有効性を上げる又は高める、溶媒、乳化剤、保湿クリーム、皮膚軟化剤、香料、染料/色素、防腐剤及び他の活性成分を含んでいる。

【0089】

局所用の配合物で使用される乳化剤は、イオン性乳化剤、セテアリアルアルコール、ポリオキシエチレンオレイルエーテルのような非イオン性乳化剤、PEG-40ステアレート、セテアレス-12、セテアレス-20、セテアレス-30、セテアレスアルコール、PEG-100ステアレート及びステアリン酸グリセリルを含むがこれらに限定されない。適切な粘度調整剤は、保護コロイド、又はヒドロキシエチルセルロース、キサンタンガム等の非イオン性ゴム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、シリカ、微晶質ワックス、蜜蝋、パラフィン、及びパルミチン酸セチルを含むがこれらに限定されない。ゲル状組成物はキトサン、メチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリクオタニウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボマー又はアンモニアと化合したグリチルリチル酸等のゲル化剤の添加によって形成されてもよい。適切な界面活性剤は、非イオン性、両性、イオン性及びアニオン性界面活性剤を含むがこれらに限定されない。例えば、1種又は複数の、ジメチコンコポリオール、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート80、ラウリン酸アミドDEA、コカミドDEA及びコカミドMEA、オレイルベタイン、コカミドプロピルホスファチジルPGジモニウムクロリド、及び、アンモニウムラウレススルファートが局所用の配合物内に使用されてもよい。

【0090】

防腐剤は、メチルパラベン、プロピルパラベン、ソルビン酸、安息香酸及びホルムアルデヒド等の抗菌剤、並びに物理的な安定剤、及びビタミンE、アスコルビン酸ナトリウム/アスコルビン酸及び没食子酸プロピル等の抗酸化剤を含むがこれらに限定されない。適切な保湿クリームは、乳酸及び他のヒドロキシ酸及びそれらの塩、グリセリン、プロピレングリコール及びブチレングリコールを含むがこれらに限定されない。適切な皮膚軟化剤は、ラノリンアルコール、ラノリン及びラノリン誘導体コレステロール、ワセリン、ネオペンタン酸イソステアリル及び鉱油を含む。適切な香料及び色素は、FD&C赤色40号及びFD&C黄色5号を含むがこれらに限定されない。局所用の配合物中に含まれてもよい他の適切な追加の原料は、研磨材、吸収剤、固化防止剤、消泡剤、耐電防止剤、収れん薬(アメリカマンサク等の)、アルコール及びカミツレ抽出物等のハーブエキス、結合剤/賦形剤、緩衝剤、キレート剤、フィルム形成剤、品質改良剤、噴射剤、乳白剤、pH調整剤及び保護剤を含むがこれらに限定されない。

10

【0091】

局所用の組成物の送達の典型的な様式は、指を使用する塗布、布、ティッシュペーパー、綿棒、スティック又はブラシ等の物理的なアプリーケーターを使用する塗布、ミスト、エアロゾルを含むスプレー掛又は発泡スプレー掛、点滴器施用、散布、浸漬、及びリンスを含む。制御された放出ビヒクルも使用することができ、組成物は経皮投与(例えば、経皮貼布として)用に配合されてもよい。

20

【0092】

医薬組成物は、投与の後、修飾物質のゆっくりした放出を生み出すカプセル剤等の徐放性配合物として配合されてもよい。そのような配合物は一般に、よく知られている技術を使用して調製され、例えば、経口、直腸若しくは皮下埋め込み、又は所望の標的部位への移植によって投与されてもよい。そのような配合物内を使用するための担体は生物学的に適合し、また生体分解性であってもよい。好ましくは、配合物は比較的一定の水準の修飾物質放出を提供する。徐放性配合物内に含まれる修飾物質の量は、例えば移植の部位、放出の速度及び予想される継続時間、並びに処置又は防止される障害の性質に依存する。

【0093】

別の形態において、本発明は、対象を処置する方法、薬学的に有効量の式Iの化合物を薬学的に許容される形態で対象に投与する工程を含む方法に関する。

30

【0094】

本明細書において使用される場合、「対象」は、ヒト、類人猿、馬、ウシ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、モルモット、ラット、マウス、ニワトリ等を含む哺乳動物又は鳥類の種等の動物を指す。

【0095】

本発明者らは、式Iの化合物が、ある範囲の神経学的な症状又は障害の処置に特に有用であることを見いだした。症状又は障害は、引きこもり、攻撃性、反社会性障害、又は物質(例えば、アルコール、コカイン、アヘン製剤、アンフェタミン、ヘロイン及びニコチン)への依存等の社会機能障害であってもよい。症状又は障害は、精神障害、社会不安障害、大うつ病性障害を含むうつ病性障害、記憶喪失、又は統合失調症、又は自閉症スペクトラム障害等の発達障害であってもよい。症状又は障害は、外傷後ストレス障害を含むストレス障害であってもよい。

40

【0096】

本明細書において使用される場合、用語「処置すること」及び「処置」は、対象における障害の症候の改善、対象における症状若しくは障害の症候再発の遮断又は改善、並びに対象における症状若しくは障害の症候の重症度及び/又は頻度の低減の1つ若しくは複数を含んでもよい。

【0097】

別の態様において、本発明は、本明細書において記載される式Iの化合物又は式Iの化合物を含む医薬組成物を含むキット又は製作品を提供する。

50

【0098】

他の実施形態において、本明細書において挙げられる治療又は予防的施用で使用されるキットであって、式Iの化合物又は式Iの化合物を含む医薬組成物を保持する容器;及び使用説明書を含むラベル又は添付文書を含むキットが提供される。

【0099】

キット又は「製作品」は、容器、及びラベル又は添付文書を容器に含むか、又は容器と関連づけてもよい。適切な容器には、例えば、瓶、バイアル、注射器、ブリストアパック等が含まれる。容器は、ガラス又はプラスチック等の様々な物質で形成されてもよい。容器は、症状の処置に効果的で、滅菌アクセスポートがあってもよい式Iの化合物又は組成物を保持する(例えば容器は、皮下注射針によって穿刺可能な栓を有する静脈内溶液バッグ又はバイアルであってもよい)。ラベル又は添付文書は、障害の処置のために、デンドリマー又は組成物が使用されることを示す。一実施形態において、ラベル又は添付文書は使用説明書を含み、治療又は予防の組成物は本明細書において記載される障害を処置するために使用することができることを示す。

10

【0100】

キットは、(a)治療又は予防の組成物;及び(b)第2の有効成分又は活性成分をそこに含む第2の容器を含んでもよい。本発明のこの実施形態のキットは、組成物を示す添付文書を更に含んでもよく、他の有効成分は、本明細書において記載される障害を処置するか又は障害から生じる合併症を防止するために使用することができる。代替として又はその上に、キットは、静菌性の注射用水(BWFI)、リン酸緩衝生理食塩水、リンゲル液及びデキストロース溶液等の薬学的に許容される緩衝液を含む第2の(又は第3の)容器を更に含んでもよい。それは、他の緩衝液、希釈剤、フィルター、針及び注射器を含む、実用的観点及び使用者の観点から望ましい他の物質を更に含んでもよい。

20

【0101】

ある実施形態において、治療効果のある組成物は、式Iの化合物の保持のために入れ物又は式Iの化合物を含む治療又は予防の医薬組成物を含む、使い捨てか再使用可能である用具の形態で提供されてもよい。一実施形態において、用具は注射器である。治療又は予防の組成物は、使用の準備ができている状態の、又は更なる成分の混合若しくは添加を必要とする状態の用具において提供されてもよい。

【0102】

本明細書において開示され定義される本発明が、挙げられる又は本文から明白である個々の特徴の2つ以上の代替の組合せすべてに及ぶことは理解されよう。これらの異なる組合せはすべて、本発明の様々な代替の態様を構成する。

30

【0103】

本発明のある実施形態がここで詳細に言及される。本発明は実施形態と組み合わせて記載されているが、その意図は本発明をそれらの実施形態に限定することでないことが理解されよう。反対に、本発明は、代替法、修正及び均等物をすべて包含するように意図され、特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲内に含まれてもよい。

【0104】

当業者は、本明細書において記載されるものと同様又は等価である多くの方法及び物質を認識し、本発明の実施において使用することができる。本発明は、記載される方法及び物質に決して限定されない。本明細書において開示され定義される本発明は、挙げられる又は本文又は図面から明白である個々の特徴の2つ以上の代替の組合せすべてに及ぶことは理解されよう。これらの異なる組合せはすべて、本発明の様々な代替の態様を構成する。

40

【0105】

本明細書において言及される刊行物はすべて、それらの全体が参照によって組み込まれる。

【実施例】

【0106】

合成実施例

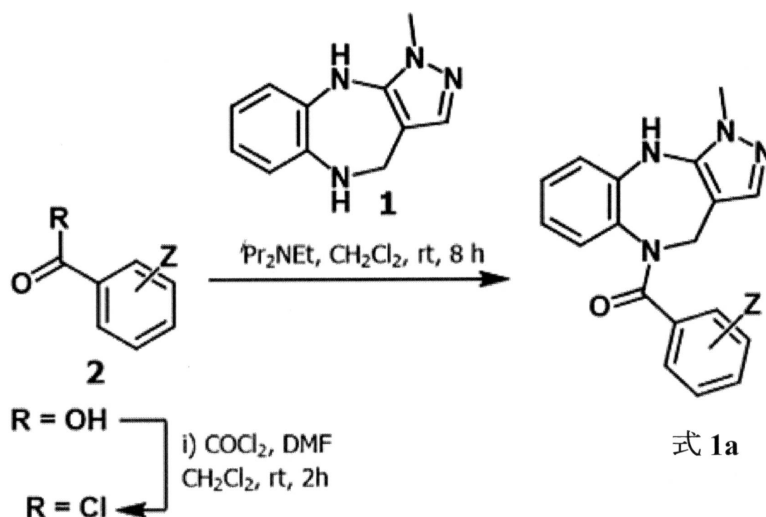
(実施例1)

50

一般構造体2の安息香酸を含む三環系1のアミド化のための基本手順

【0107】

【化11】



10

【0108】

20

方法A:

工程i:

0°CでCH₂Cl₂(10mL)中、塩化オキサリル(1.0mL、11mmol)、続いてDMF(1滴)で母体の酸(1.1mmol)を処理することにより酸クロリドを調製し、室温で2時間攪拌し、続いて窒素流下で濃縮して一般構造体(2)の塩化アシルを得た。

【0109】

工程ii:

1(200mg、1mmol)及びNEt₃(229μL、2mmol)の磁気攪拌したCH₂Cl₂(10mL)中の懸濁液を、CH₂Cl₂(10mL)中の好適な塩化ベンゾイル(1.1mmol)の溶液で0°Cで滴下して処理した。次いで、反応混合物を室温に暖め、攪拌を4時間継続した。結果として得られた溶液をCH₂Cl₂(25mL)及びNaHCO₃(25mLの飽和水溶液)で希釈し、分離した有機相を、次にNaHCO₃(25mLの飽和水溶液)及びブライン(50mL)で洗浄し、その後、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、減圧下で濃縮して粗製の油(式1aの化合物の)を得た。研和(EtOAc)による精製と、それに続く再結晶(MeOH/CH₂Cl₂)、又は、フラッシュクロマトグラフィのどちらかによって必要とするアミドを得た。

30

【0110】

方法B:

氷冷し磁気攪拌した、必要とする安息香酸(1.1mmol)、アミン1(200mg、1mmol)及びPr₂NEt(348μL、2mmol)のCH₂Cl₂(20mL)中の溶液を、PyBOP(登録商標)(500mg、1mmol)で分割して処理し、室温に温め、4時間継続して攪拌した。反応物をCH₂Cl₂(50mL)及び水(50mL)で希釈し、分離した有機相を、次にNaHCO₃(25mLの飽和水溶液)及びブライン(100mL)で洗浄し、その後、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、フラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、1:1~1:0v/vEtOAc/ヘキサン勾配溶離)によって結晶性固形物として必要とするアミドを生成した。

40

【0111】

方法C:

工程i:

0°CでCH₂Cl₂(10mL)中の母体の酸(1.1mmol)を塩化オキサリル(1.0mL、11mmol)、続いてDMF(1滴)で処理することにより酸クロリドを調製し、室温で2時間攪拌し、続いて窒素流下で濃縮して一般構造体(2)の塩化アシルを得た。

50

【0112】

工程ii:

1(272mg、1mmol)の二塩酸塩及び塩基(3.3mmol)の磁気攪拌したCH₂Cl₂(10mL)中の懸濁液を、CH₂Cl₂(10mL)中の好適な塩化ベンゾイル(1.1mmol)の溶液で0℃で滴下して処理した。塩基はNEt₃、ジイソプロピルエチルアミン又はピリジンであってもよい。次いで、反応混合物を室温に暖め、4時間継続して攪拌した。結果として得られた溶液をCH₂Cl₂(25mL)及びNaHCO₃(25mLの飽和水溶液)で希釈し、分離した有機相を、次にNaHCO₃(25mLの飽和水溶液)及びブライン(50mL)で洗浄し、その後、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、減圧下で濃縮して粗製の油(式1aの化合物の)を得た。研和(EtOAc)による精製と、それに続く再結晶(MeOH/CH₂Cl₂)、又は、フラッシュクロマトグラフィのどちらかによって必要とするアミドを得た。

10

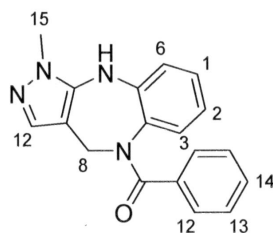
【0113】

(実施例2)

(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)(フェニル)メタノン[WJ0685]

【0114】

【化12】



20

【0115】

上記の基本手順Aに従って塩化ベンゾイル(174μL、1.5mmol)でジアゼピン1(150mg、0.75mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、0.25:2.25:97.5~0.5:4.5:95v/v/v28%アンモニア水溶液/MeOH/CH₂Cl₂勾配溶離)によって精製して白色粉末(R_f=0.23、1:9:90v/v/v28%アンモニア水溶液/MeOH/CH₂Cl₂溶液)としてWJ0685(124mg、54%)を生成した。

30

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.62 (br s, 1H, NH), 7.27 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H, 3-CH), 7.24 - 7.20 (m, 1H, 6-CH), 7.18 (s, 1H, 12-CH), 7.19 - 7.14 (m, 4H, 12/13-4xCH), 7.12 - 7.06 (m, 1H, 2-CH), 6.71 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H, 1-CH), 6.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H, 14-CH), 5.68 (d, J = 14.5 Hz, 1H, 8-CH₂), 3.91 (d, J = 14.4 Hz, 1H, 8-CH₂), 3.77 (s, 3H, 15-CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ 168.3, 139.8, 138.9, 136.4, 135.6, 132.3, 130.4, 129.4, 128.2, 127.7, 127.2, 121.1, 119.5, 100.3, 43.1, 35.4. IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max}: 3041, 1619, 1562, 1504, 1450, 1397, 1320, 1141, 990, 827, 797, 759, 727, 697, 648, 598, 446 cm⁻¹. LRMS (+ ESI) m/z: 327 [(M+Na)⁺, 100%], 631 [(2M+Na)⁺, 45%]. HRMS (+ ESI) 実測値: (M+Na)⁺, 327.1214. C₁₈H₁₆N₄O計算値 (M+Na)⁺, 327.1216. MP > 300℃. HPLC純度: 98.33%, RT: 18.01分。

40

【0116】

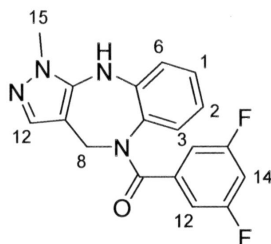
(実施例3)

(3,5-ジフルオロフェニル)(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン[WJ0681]

【0117】

50

【化13】



【0118】

上記基本手順Aに従って3,5-ジフルオロ安息香酸(237mg、1.5mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1(200mg、1mmol)を処理し、続いて研和(EtOAc)及び再結晶(MeOH/CH₂Cl₂)によって精製して淡黄色針状物(R_f=0.24、1:9:90v/v/v28%アンモニア水溶液/MeOH/CH₂Cl₂溶液)としてWJ0681(141mg、41%)を生成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.66 (br s, 1H, NH), 7.28 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H, 3-CH), 7.19 (s, 1H, 12-CH), 7.18 - 7.09 (m, 2H, 2/6-2xCH), 6.90 - 6.78 (m, 3H, 12/14-3xCH), 6.69 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H, 1-CH), 5.63 (d, J = 14.5 Hz, 1H, 8-CH₂), 3.97 (d, J = 14.5 Hz, 1H, 8-CH₂), 3.78 (s, 3H, 15-CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ 165.8, 161.6 (dd, J = 12.7 Hz), 139.9 (t, J = 8.9 Hz), 139.6, 139.1, 135.6, 131.5, 130.3, 128.8, 121.3, 119.6, 110.4 (d, J = 26.5 Hz), 104.8 (t, J = 25.8 Hz), 99.9, 43.2, 35.4. ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): δ -109.50. IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max}: 3325, 1626, 1595, 1564, 1505, 1444, 1405, 1329, 1245, 1178, 1131, 991, 951, 862, 845, 801, 757, 726, 697, 665, 630, 564, 495, 448 cm⁻¹. LRMS (+ ESI) m/z: 363 [(M+Na)⁺, 100%], 703 [(2M+Na)⁺, 26%]. HRMS (+ ESI) 実測値: (M+Na)⁺, 363.1024. C₁₈H₁₄F₂N₄O計算値 (M+Na)⁺, 363.1028. MP 290 - 292°C (分解). HPLC純度: 96.65%, RT: 19.92分。

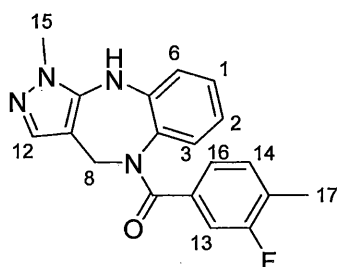
【0119】

(実施例4)

(3-フルオロ-4-メチルフェニル)(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン[WJ0683]

【0120】

【化14】



【0121】

上記の基本手順Aに従って3-フルオロ-4-メチル安息香酸(231mg、1.5mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1(200mg、1mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、0.25:2.25:97.5~0.5:4.5:95v/v/v28%アンモニア水溶液/MeOH/CH₂Cl₂勾配溶離)によって精製して無色の立方体(R_f=0.21、1:9:90v/v/v28%アンモニア水溶液/MeOH/CH₂Cl₂溶液)としてWJ0683(137mg、41%)を生成した。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.64 (br s, 1H, NH), 7.29 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H, 3-CH), 7.17 (s, 1H, 12-CH), 7.13 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H, 2-CH), 7.07 (t

, J = 7.7 Hz, 1H, 14-CH), 6.88 - 6.86 (m, 2H, 13/16-2xCH), 6.76 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H, 6-CH), 6.66 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H, 1-CH), 5.66 (d, J = 14.5 Hz, 1H, 8-CH₂), 3.92 (d, J = 14.5 Hz, 1H, 8-CH₂), 3.77 (s, 3H, 15-CH₃), 2.12 (d, J = 1.8 Hz, 3H, 17-CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ 166.8, 159.6 (d, J = 243.3 Hz), 139.8, 138.9, 135.9 (d, J = 7.1 Hz), 135.6, 132.1, 130.9 (d, J = 5.2 Hz), 130.3, 128.5, 125.8 (d, J = 17.0 Hz), 123.3, 121.3, 119.6, 113.9 (d, J = 23.8 Hz), 100.2, 43.2, 35.4, 14.0. ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO-d₆): δ -117.7. IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max}: 3294, 1623, 1557, 1501, 1392, 1302, 1252, 989, 822, 768, 730, 699, 628, 568, 495, 446 cm⁻¹. LRMS (+ ESI) m/z: 359 [(M+Na)⁺, 100%], 695 [(2M+Na)⁺, 21%]. HRMS (+ ESI) 実測値: (M+Na)⁺, 359.1277. C₁₉H₁₇FN₄O計算値 (M+Na)⁺, 359.1279. MP 235 - 237°C. HPLC純度: 97.99%, RT: 19.94分.

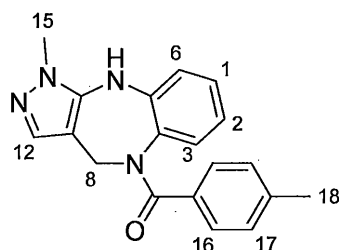
【0122】

(実施例5)

(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)(p-トリル)メタノン[WJ0653]

【0123】

【化15】



【0124】

上記の基本手順Aに従って4-トリイル酸(240mg、1.5mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1(200mg、1mmol)を処理し、続いて研和(EtOAc)及び再結晶(MeOH)によって精製して白色の固体(R_f=0.21、1:9:90v/v/v28%アンモニア水溶液/MeOH/CH₂Cl₂溶液)としてWJ0653(95mg、30%)を生成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.59 (br s, 1H, NH), 7.39 - 7.22 (m, 1H, 3-CH), 7.16 (s, 1H, 12-CH), 7.10 (t, J = 7.4 Hz, 1H, 2-CH), 7.04 (d, J = 7.8 Hz, 2H, 16-2xCH), 6.96 (d, J = 7.9 Hz, 2H, 17-2xCH), 6.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H, 6-CH), 6.63 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 1-CH), 5.68 (d, J = 14.5 Hz, 1H, 8-CH₂), 3.89 (d, J = 14.5 Hz, 1H, 8-CH₂), 3.77 (s, 3H, 15-CH₃), 2.19 (s, 3H, 18-CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ 168.1, 139.8, 139.1, 138.8, 135.6, 133.4, 132.5, 130.4, 128.2, 128.1, 127.5, 121.2, 119.5, 100.4, 43.1, 35.3, 20.8. IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max}: 3313, 1617, 1557, 1501, 1389, 1293, 1251, 1140, 1023, 989, 832, 767, 753, 730, 707, 627, 597, 490, 441 cm⁻¹. LRMS (+ ESI) m/z: 319 [(M+H)⁺, 10%], 341 [(M+Na)⁺, 100%], 659 [(2M+Na)⁺, 36%]. HRMS (+ ESI) 実測値: (M+Na)⁺, 341.1370. C₁₉H₁₈N₄O計算値 (M+Na)⁺, 341.1373. MP 265°C (分解). HPLC純度: 96.48%, RT: 19.04分.

【0125】

(実施例6)

(4-クロロフェニル)(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン[WJ0755]

【0126】

10

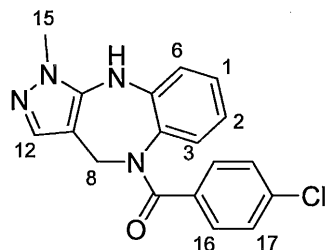
20

30

40

50

【化 1 6】



【0 1 2 7】

上記の基本手順Aに従って4-クロロ安息香酸(172mg, 1.1mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1(200mg, 1mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、0.25:2.25:97.5~0.5:4.5:95v/v/v28%アンモニア水溶液/MeOH/CH₂Cl₂勾配溶離)によって精製して黄色の立方体(R_f=0.31、1:9:90v/v/v28%アンモニア水溶液/MeOH/CH₂Cl₂溶液)としてWJ0755(187mg、55%)を生成した。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.62 (br s, 1H, NH), 7.28 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H, 3-CH), 7.26 - 7.20 (m, 2H, 2/12-2xCH), 7.20 - 7.05 (m, 4H, 16/17-4xCH), 6.75 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H, 6-CH), 6.68 - 6.58 (m, 1H, 1-CH), 5.66 (d, J = 14.5 Hz, 1H, 8-CH₂), 3.93 (d, J = 14.5 Hz, 1H, 8-CH₂), 3.77 (s, 3H, 15-CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ 167.2, 139.7, 138.9, 135.7, 135.3, 134.0, 131.9, 130.4, 129.1, 128.5, 127.8, 121.2, 119.6, 100.3, 43.2, 35.4. IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max}: 3319, 1623, 1560, 1504, 1453, 1408, 1296, 1245, 1137, 1088, 1015, 989, 843, 827, 764, 753, 700, 628, 595, 553, 489 cm⁻¹. LRMS (+ ESI) m/z: 339 [(M+H)⁺, 50%], 361 [(M+Na)⁺, 100%]. HRMS (+ ESI) 実測値: (M+H)⁺, 339.1008. C₁₈H₁₅ClN₄O計算値 (M+H)⁺, 339.1007. MP 243 - 246°C. HPLC純度: 96.01%, RT: 19.95分。

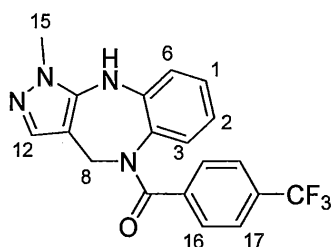
【0 1 2 8】

(実施例7)

(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノン[WJ0677]

【0 1 2 9】

【化 1 7】



【0 1 3 0】

上記の基本手順Aに従って4-トリフルオロメチル安息香酸(285mg, 1.5mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1(200mg, 1mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、0.25:2.25:97.5~0.5:4.5:95v/v/v28%アンモニア水溶液/MeOH/CH₂Cl₂勾配溶離)によって精製してオフホワイト色の粉末(R_f=0.27、1:9:90v/v/v28%アンモニア水溶液/MeOH/CH₂Cl₂溶液)としてWJ0677(221mg、59%)を生成した。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.64 (br s, 1H, NH), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H, 16-2xCH), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H, 17-2xCH), 7.28 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H, 3-

CH), 7.20 (s, 1H, 12-CH), 7.11 (ddd, $J = 8.3, 7.2, 1.5$ Hz, 1H, 2-CH), 6.79 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H, 6-CH), 6.62 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H, 1-CH), 5.67 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, 8-CH₂), 3.97 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, 8-CH₂), 3.78 (s, 3H, 15-CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ 167.1, 140.6, 139.7, 139.0, 135.7, 131.4, 130.5, 129.3 (q, $J = 31.9$ Hz), 128.6, 127.9, 124.7 (q, $J = 3.9$ Hz), 123.4 (q, $J = 273.3$ Hz), 121.1, 119.5, 100.2, 43.2, 35.4. ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO-d₆): δ -61.33. IR (ダイヤモンドセル, ニート) $\nu_{\max}$: 3319, 1641, 1557, 1503, 1387, 1321, 1252, 1167, 1111, 1066, 1020, 992, 845, 757, 732, 681, 630, 610, 496, 418 cm⁻¹. LRMS (+ ESI) m/z : 395 [(M+Na)⁺, 100%], 767 [(2M+Na)⁺, 24%]. HRMS (+ ESI) 実測値: (M+Na)⁺, 395.1086. C₁₉H₁₅F₃N₄O計算値 (M+Na)⁺, 395.1090. MP 204 - 206°C. HPLC純度: 96.68%, RT: 21.21分.

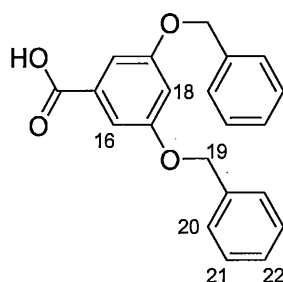
【0131】

(実施例8)

3,5-ビス(ベンジルオキシ)安息香酸

【0132】

【化18】



【0133】

工程i:

レゾルシル酸(616mg、4.0mmol)及びK₂CO₃(2.76g、20mmol)の磁気攪拌したDMF(15mL)中の懸濁液を、臭化ベンジル(0.96mL、16mmol)で処理し、3時間継続して攪拌した。反応量をEtOAc(75mL)で希釈し、水(3×50mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、有機相を乾燥(MgSO₄)し、濾過し、減圧下で濃縮した。結果として得られたエステルを、工程iiに直ちに使用した。

【0134】

工程ii:

ベンジルエステル(1.27g、3.0mmol)の磁気攪拌したMeOH(10mL)中の溶液をNaOH(2M水溶液10mL)で処理し、1時間還流した。結果として得られた反応量を減圧下で濃縮し、エーテル(50mL)で洗浄した。水相をpH2に酸性化(HCl、4M水溶液)し、CH₂Cl₂(2×25mL)で抽出した。合わせた塩素化層をブライン(100mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、減圧下で濃縮して無色の結晶として3,5-ビス(ベンジルオキシ)安息香酸(1g、定量的)を得た。この化合物に対するスペクトラムのデータは、以前にFuse S, Otake Y, Mifune Y, Tanaka H: A Facile Preparation of alpha-Aryl Carboxylic Acid via One-Flow Arndt-Eistert Synthesis. Aust J Chem 2015, 68(11):1657-1661頁に報告されたものとすべての面において同一である(その写しは参照によって本明細書に組み込まれる)。

【0135】

(実施例9)

(3,5-ビス(ベンジルオキシ)フェニル)(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン

【0136】

10

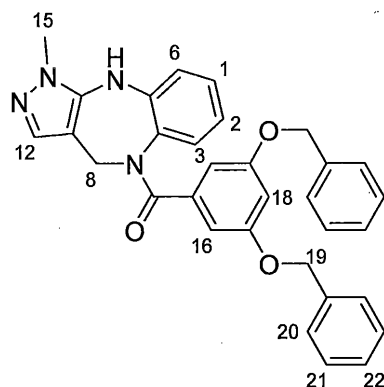
20

30

40

50

【化19】



【0137】

上記の基本手順Aに従って3,5-ジベンジルオキシ安息香酸(670mg、2mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1(400mg、2mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、0.25:2.25:97.5~0.5:4.5:95v/v/v28%水性アンモニア/MeOH/CH₂Cl₂ 2勾配溶離)によって精製し、白色粉末(R_f=0.37、1:9:90v/v/v28%アンモニア水溶液/MeOH/CH₂Cl₂溶液)として(3,5-ビス(ベンジルオキシ)フェニル)(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン(480mg、47%)を生成した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (br s, 1H, NH), 7.55 - 7.25 (m, 11H, Ar-H), 7.22 - 7.06 (m, 2H, 1/3-2xCH), 6.82 - 6.60 (m, 2H, 2/6-2xCH), 6.51 (t, J = 2.3 Hz, 1H, 18-CH), 6.39 (d, J = 2.3 Hz, 2H, 16-2xCH), 5.64 (d, J = 14.6 Hz, 1H, 8-CH₂), 4.91 (q, J = 12.0 Hz, 4H, 19-2xCH₂), 3.91 (d, J = 14.5 Hz, 1H, 8-CH₂), 3.77 (s, 3H, 15-CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 167.6, 158.6, 139.7, 139.0, 138.1, 136.7, 135.6, 132.4, 130.1, 128.4, 128.3, 127.9, 127.6, 121.4, 119.4, 106.4, 103.0, 100.1, 69.3, 43.0, 35.4. IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max}: 3317, 1642, 1638, 1543, 1513, 1387, 1322, 1251, 1166, 1119, 1061, 1020, 992, 848, 753, 731, 677, 628, 496, 428 cm⁻¹. LRMS (+ ESI) m/z: 517 [(M+H)⁺, 100%], 1033 [(2M+H)⁺, 28%]. HRMS (+ ESI) 実測値: (M+Na)⁺, 539.2053. C₃₂H₂₈N₄O₃計算値 (M+Na)⁺, 539.2054. MP 221 - 224°C.

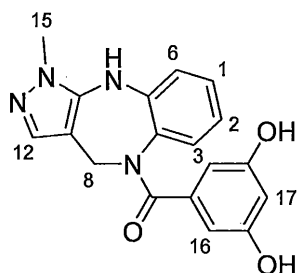
【0138】

(実施例10)

(3,5-ジヒドロキシフェニル)(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン[WJ0623]

【0139】

【化20】



【0140】

実施例9(270mg、0.5mmol)からの生成物及びPd/C(10%w/wの27mg)の磁気攪拌したMeOH(10mL)中の懸濁液を、16時間水素(1気圧)の雰囲気下に置いた。得られた混合物をセライト(登録商標)に通して濾過し、このようにして保持された固形物をMeOH(3×20mL)で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、9:1v/vCH₂Cl₂/MeOH)及び関連する分画(R_f=0.11、1:9v/vMeOH/CH₂Cl₂溶液)の濃縮によって精製し、白色粉末としてWJ0623(116mg、69%)を生成した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.26 (br s, 2H, 2xOH), 8.55 (br s, 1H, NH), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H, 3-CH), 7.22 - 7.03 (m, 2H, 2/12-2xCH), 6.71 - 6.66 (m, 2H, 1/6-2xCH), 6.07 (s, 1H, 17-CH), 6.05 - 5.90 (m, 2H, 16-2xCH), 5.61 (d, J = 14.5 Hz, 1H, 8-CH₂), 3.84 (d, J = 14.5 Hz, 1H, 8-CH₂), 3.77 (s, 3H, 15-CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 168.4, 157.6, 139.9, 138.6, 138.2, 135.7, 132.3, 130.1, 128.1, 121.1, 119.5, 105.7, 103.6, 100.5, 43.1, 35.4. IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max}: 3293, 1626, 1567, 1503, 1446, 1396, 1295, 1250, 1169, 1145, 1004, 940, 833, 803, 754, 723, 696, 570, 497, 447 cm⁻¹. L RMS (+ ESI) m/z: 337 [(M+H)⁺, 100%]. HRMS (+ ESI) 実測値: (M+H)⁺, 337.1296. C₁₈H₁₆N₄O₃計算値 (M+H)⁺, 337.1295. MP > 300°C. HPLC純度: 96.31%, RT: 19.48分.

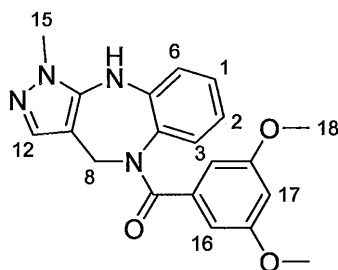
【0141】

(実施例11)

(3,5-ジメトキシフェニル)(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン[WJ0629]

【0142】

【化21】



【0143】

上記の基本手順Aに従って3,5-ジメトキシ安息香酸(273mg、1.5mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1(200mg、1mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、0.25:2.25:97.5~0.5:4.5:95v/v/v28%アンモニア水溶液/MeOH/CH₂Cl₂勾配溶離)によって精製し、白色粉末(R_f=0.32、1:9:90v/v/v28%アンモニア水溶液/MeOH/CH₂Cl₂溶液)としてWJ0629(247mg、68%)を生成した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.64 (br s, 1H, NH), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H, 3-CH), 7.23 - 6.99 (m, 2H, 2/12-2xCH), 6.75 - 6.65 (m, 2H, 1/17-2xCH), 6.30 - 6.24 (m, 3H, 16/6-3xCH), 5.65 (d, J = 14.5 Hz, 1H, 8-CH₂), 3.91 (d, J = 14.5 Hz, 1H, 8-CH₂), 3.77 (s, 3H, 15-CH₃), 3.59 (s, 6H, 18-2xCH₃). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 167.8, 159.6, 139.9, 139.1, 138.1, 135.7, 132.6, 130.1, 128.3, 121.4, 119.5, 105.4, 101.4, 100.2, 55.1, 43.1, 35.4. IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max}: 3322, 1594, 1558, 1505, 1451, 1426, 1394, 1290, 1247, 1206, 1155, 1052, 986, 928, 834, 765, 722, 696, 630, 540, 494, 441 cm⁻¹. L RMS (+ ESI) m/z: 365 [(M+H)⁺, 100%]. HRMS (+ ESI) 実測値: (M+H)⁺, 365.1609. C₂₀H₂₀N₄O₃計算値 (M+H)⁺, 365.1608. MP 279 - 281°C (分解). HPLC純度: 96.37%, RT: 18.99分.

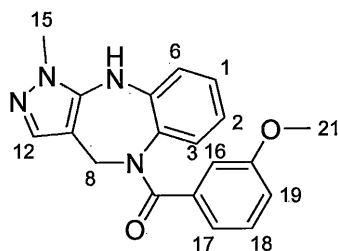
【0144】

(実施例12)

(3-メトキシフェニル)(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン[WJ0657]

【0145】

【化22】



10

【0146】

上記の基本手順Aに従って3-メトキシ安息香酸(228mg、1.5mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1(200mg、1mmol)を処理し、続いて研和(EtOAc)及び再結晶(MeOH)によって精製し、白色の飛散しやすい粉末($R_f=0.28$ 、1:9:90v/v/v28%アンモニア水溶液/MeOH/CH₂Cl₂溶液)としてWJ0657(112mg、33%)を生成した。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.63 (br s, 1H, NH), 7.28 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H, 3-CH), 7.18 (s, 1H, 12-CH), 7.15 - 7.03 (m, 2H, 2/19-2xCH), 6.78 (dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz, 1H, 6-CH), 6.77 - 6.71 (m, 2H, 17/18-2xCH), 6.71 - 6.67 (m, 1H, 16-CH), 6.64 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H, 1-CH), 5.67 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, 8-CH₂), 3.91 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, 8-CH₂), 3.78 (s, 3H, 15-CH₃), 3.60 (s, 3H, 21-CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ 167.9, 158.3, 139.8, 139.0, 137.6, 135.6, 132.4, 130.3, 128.8, 128.3, 121.3, 119.6, 119.5, 115.2, 112.6, 100.3, 54.9, 43.1, 35.4. IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max} : 3292, 1621, 1563, 1504, 1450, 1391, 1318, 1294, 1238, 1173, 1121, 1049, 984, 877, 833, 800, 757, 731, 694, 648, 567, 498, 447 cm⁻¹. LRMS (+ ESI) m/z : 357 [(M+Na)⁺, 100%], 691 [(2M+Na)⁺, 44%]. HRMS (+ ESI) 実測値: (M+Na)⁺, 357.1319. C₁₉H₁₈N₄O₂ 計算値 (M+Na)⁺, 357.1322. MP 267 - 269°C (分解). HPLC純度: 98.82%, RT: 18.51分.

20

30

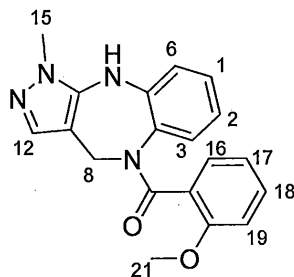
【0147】

(実施例13)

(2-メトキシフェニル)(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン[WJ0659]

【0148】

【化23】



40

【0149】

上記の基本手順Aに従って2-メトキシ安息香酸(228mg、1.5mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1(200mg、1mmol)を処理し、続いて研和(EtOAc)及び再結晶(MeOH)によ

50

って精製し、白色粉末($R_f=0.22$ 、1:9:90v/v/v28%アンモニア水溶液/MeOH/CH₂Cl₂溶液)としてWJ0659(144mg、43%)を生成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.54 (br s, 1H, NH), 7.26 - 7.08 (m, 4H, 2/3/4/12-3xCH), 6.99 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, 1-CH), 6.74 (br s, 3H, 16/18/19-3xCH), 6.60 - 6.38 (m, 1H, 17-CH), 5.57 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, 8-CH₂), 3.88 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, 8-CH₂), 3.77 (s, 3H, 15-CH₃), 3.57 (s, 3H, 21-CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ 166.9, 154.8, 139.9, 138.8, 135.6, 130.7, 129.9, 129.5, 127.9, 126.5, 120.3, 119.7, 119.0, 111.4, 110.7, 100.6, 55.0, 42.5, 35.3. IR (ダイヤモンドセル, ニート) $\nu_{\max}$: 3287, 1626, 1561, 1506, 1495, 1459, 1400, 1321, 1247, 1110, 1022, 828, 754, 739, 733, 642, 600 cm⁻¹. LRMS (+ ESI) m/z : 357 [(M+Na)⁺, 100%], 691 [(2M+Na)⁺, 24%]. HRMS (+ ESI) 実測値: (M+Na)⁺, 357.1318. C₁₉H₁₈N₄O₂計算値 (M+Na)⁺, 357.1322. MP 281 - 282°C (分解). HPLC純度: 98.53%, RT: 17.68分.

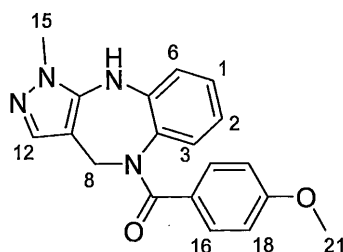
【0150】

(実施例14)

(4-メトキシフェニル)(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン[WJ0661]

【0151】

【化24】



【0152】

上記の基本手順Aに従って4-メトキシ安息香酸(228mg、1.5mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1(200mg、1mmol)を処理し、続いて研和(EtOAc)及び再結晶(MeOH)によって精製し、白色の針状物($R_f=0.19$ 、1:9:90v/v/v28%アンモニア水溶液/MeOH/CH₂Cl₂溶液)としてWJ0661(212mg、63%)を生成した。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.58 (br s, 1H, NH), 7.29 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 1H, 3-CH), 7.23 - 7.00 (m, 4H, 1/2/6/12-4xCH), 6.85 - 6.53 (m, 4H, 16/18-4xCH), 5.68 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, 8-CH₂), 3.88 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, 8-CH₂), 3.76 (s, 3H, 15-CH₃), 3.68 (s, 3H, 21-CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ 167.7, 160.0, 139.9, 138.7, 135.6, 132.7, 130.3, 129.5, 128.2, 128.1, 121.3, 119.6, 112.9, 100.5, 55.1, 43.2, 35.3. IR (ダイヤモンドセル, ニート) $\nu_{\max}$: 3285, 1619, 1561, 1503, 1444, 1390, 1299, 1254, 1178, 1143, 1117, 1022, 987, 850, 828, 792, 756, 731, 643, 607, 494, 441 cm⁻¹. LRMS (+ ESI) m/z : 357 [(M+Na)⁺, 100%], 691 [(2M+Na)⁺, 27%]. HRMS (+ ESI) 実測値: (M+Na)⁺, 357.1319. C₁₉H₁₈N₄O₂計算値 (M+Na)⁺, 357.1322. MP 296 - 298°C (分解). HPLC純度: 97.47%, RT: 18.89分.

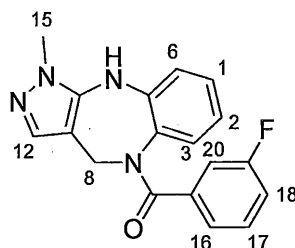
【0153】

(実施例15)

(3-フルオロフェニル)(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン[WJ0679]

【0154】

【化 2 5】



【0155】

上記の基本手順Aに従って3-フルオロ安息香酸(210mg、1.5mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1(200mg、1mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、0.25:2.25:97.5~0.5:4.5:95v/v/v28%アンモニア水溶液/MeOH/CH₂Cl₂勾配溶離)によって精製し、白色粉末(R_f=0.25、1:9:90v/v/v28%アンモニア水溶液/MeOH/CH₂Cl₂溶液)としてWJ0679(221mg、69%)を生成した。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 8.64 (br s, 1H, NH), 7.27 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H, 3-CH), 7.25 - 7.20 (m, 1H, 20-CH), 7.19 (s, 1H, 12-CH), 7.12 (ddd, J = 8.2, 7.3, 1.6 Hz, 1H, 16-CH), 7.07 (td, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H, 2-CH), 6.97 (dt, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H, 17-CH), 6.93 (ddd, J = 9.5, 2.7, 1.4 Hz, 1H, 18-CH), 6.79 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H, 6-CH), 6.65 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H, 1-CH), 5.65 (d, J = 14.5 Hz, 1H, 8-CH₂), 3.94 (d, J = 14.4 Hz, 1H, 8-CH₂), 3.77 (s, 3H, 15-CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ 166.9, 161.2 (d, J = 244.4 Hz), 139.8, 139.0, 138.7 (d, J = 7.4 Hz), 135.7, 131.9, 130.4, 129.9 (d, J = 7.9 Hz), 128.5, 123.3, 121.3, 119.6, 116.3 (d, J = 20.7 Hz), 114.1 (d, J = 22.9 Hz), 100.1, 43.2, 35.4. ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO-d₆): δ -113.2. IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max}: 3319, 1624, 1564, 1504, 1453, 1404, 1300, 1246, 1177, 992, 873, 837, 818, 796, 758, 730, 691, 630, 562, 498, 451, 419 cm⁻¹. LRMS (+ ESI) m/z: 345 [(M+Na)⁺, 100%], 667 [(2M+Na)⁺, 46%]. HRMS (+ ESI) 実測値: (M+Na)⁺, 345.1119. C₁₈H₁₄FN₄O計算値 (M+Na)⁺, 345.1122. MP 286 - 288°C (分解). HPLC純度: 98.21%, RT: 18.94分。

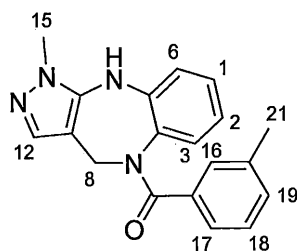
【0156】

(実施例16)

(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)(m-トリル)メタノン[WJ0823]

【0157】

【化 2 6】



【0158】

上記の基本手順Aに従って3-トルイル酸(82mg、0.6mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1(100mg、0.5mmol)を処理し、続いて研和(EtOAc)及びカラムクロマトグラフィ(シリカ、0.25:2.25:97.5~0.5:4.5:95v/v/v28%水性アンモニア/MeOH/CH₂Cl₂勾配

溶離)によって精製し、白色の結晶性固形物($R_f=0.22$ 、 $1:9:90v/v/v$ 28%アンモニア水溶液/MeOH/CH₂Cl₂溶液)としてWJ0823(87mg、55%)を生成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.61 (br s, 1H, NH), 7.34 - 7.21 (m, 1H, 3-CH), 7.17 (s, 1H, 12-CH), 7.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, 2-CH), 7.01 - 6.91 (m, 3H, 16/18/19-3xCH), 6.87 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, 17-CH), 6.70 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, 6-CH), 6.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, 1-CH), 5.67 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, 8-CH₂), 3.90 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, 8-CH₂), 3.77 (s, 3H, 15-CH₃), 2.16 (s, 3H, 21-CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ 168.3, 139.8, 138.9, 136.9, 136.3, 135.6, 132.4, 130.3, 130.0, 128.2, 128.0, 127.4, 124.3, 121.1, 119.4, 100.3, 43.0, 35.3, 20.8. IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max} : 3325, 1621, 1561, 1558, 1506, 1444, 1408, 1321, 1247, 1178, 1131, 985, 951, 862, 845, 801, 808, 756, 649, 607, 492, 441 cm⁻¹. LRMS (+ ESI) m/z : 341 [(M+Na)⁺, 100%] HRMS (+ ESI) 実測値: (M+H)⁺, 319.1555. C₁₉H₁₈N₄O計算値 (M+H)⁺, 319.1553. MP 254 - 256°C. HPLC純度: 96.31%, RT: 19.48分.

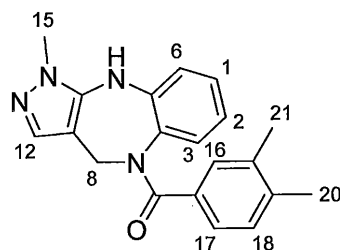
【0159】

(実施例17)

(3,4-ジメチルフェニル)(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン[WJ05103]

【0160】

【化27】



【0161】

上記の基本手順Aに従って3,4-ジメチル安息香酸(125mg、0.82mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1(150mg、0.75mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、 $0.25:2.25:97.5 \sim 0.5:4.5:95v/v/v$ 28%アンモニア水溶液/MeOH/CH₂Cl₂勾配溶離)によって精製し、白色粉末($R_f=0.21$ 、 $1:9:90v/v/v$ 28%アンモニア水溶液/MeOH/CH₂Cl₂溶液)としてWJ05103(121mg、49%)を生成した。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.60 (s, 1H, NH), 7.31 - 7.24 (m, 1H, 3-CH), 7.16 (s, 1H, 12-CH), 7.10 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, 2-CH), 7.03 (s, 1H, 16-CH), 6.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 6-CH), 6.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, 17-CH), 6.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, 18-CH), 6.63 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, 1-CH), 5.67 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, 8-CH₂), 3.88 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, 8-CH₂), 3.77 (s, 3H, 15-CH₃), 2.10 (s, 3H, 20-CH₃), 2.07 (s, 3H, 21-CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ 168.2, 139.9, 138.9, 137.9, 135.6, 135.6, 133.7, 132.7, 130.3, 128.9, 128.5, 128.1, 124.9, 121.3, 119.5, 100.4, 43.1, 35.4, 19.2, 19.2. IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max} : 3281, 1618, 1557, 1499, 1440, 1413, 1378, 1314, 1253, 1172, 990, 834, 811, 768, 754, 727, 696, 629, 610, 563, 489, 445 cm⁻¹. LRMS (+ ESI) m/z : 333 [(M+H)⁺, 51%], 665 [(2M+H)⁺, 100%]. HRMS (+ ESI) 実測値: (M+Na)⁺, 333.1707. C₂₀H₂₀N₄O計算値 (M+H)⁺, 333.1710. MP 254 - 256°C (分解). HPLC純度: 97.86%, RT: 19.89分.

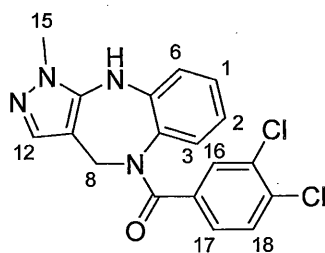
【0162】

(実施例18)

(3,4-ジクロロフェニル)(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン[WJ0824]

【0163】

【化28】



10

【0164】

上記の基本手順Aに従って3,4-ジクロロ安息香酸(100mg、0.52mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1(100mg、0.5mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、0.25:2.25:97.5~0.5:4.5:95v/v/v28%アンモニア水溶液/MeOH/CH₂Cl₂2勾配溶離)によって精製し、黄色粉末(R_f=0.20、1:9:90v/v/v28%アンモニア水溶液/MeOH/CH₂Cl₂溶液)としてWJ0824(139mg、75%)を生成した。

20

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 8.67 (s, 1H, NH), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 18-CH), 7.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H, 16-CH), 7.30 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H, 3-CH), 7.19 (s, 1H, 12-CH), 7.15 (td, J = 8.3, 7.8, 1.6 Hz, 1H, 2-CH), 7.08 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H, 17-CH), 6.83 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H, 6-CH), 6.69 (ddd, J = 8.2, 7.3, 1.3 Hz, 1H, 1-CH), 5.64 (d, J = 14.5 Hz, 1H, 8-CH₂), 3.95 (d, J = 14.4 Hz, 1H, 8-CH₂), 3.77 (s, 3H, 15-CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ 165.9, 139.7, 139.0, 136.9, 135.7, 132.0, 131.5, 130.6, 130.4, 130.0, 129.3, 128.7, 127.4, 121.3, 119.6, 100.0, 43.3, 35.4. IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max}: 3260, 1637, 1557, 1504, 1387, 1367, 1296, 1242, 1122, 1031, 999, 835, 751, 719, 612, 552, 526, 435 cm⁻¹. LRMS (-ESI) m/z: 371/373 [(M-H)⁻, 100/68%]. HRMS (+ESI) 実測値: (M+H)⁺, 373.0620/375.0589. C₁₈H₁₄Cl₂N₄O計算値 (M+H)⁺, 373.0617/375.0588. MP 263 - 264°C (分解). HPLC純度: 99.84%, RT: 22.87分.

30

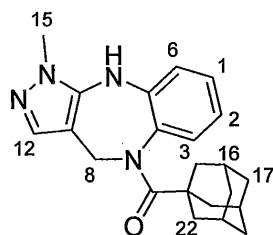
【0165】

(実施例19)

((3r,5r,7r)-アダマンタン-1-イル)(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン[WJ0687]

【0166】

【化29】



40

【0167】

上記の基本手順Bに従ってアダマンタンカルボン酸(270mg、1.5mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1(150mg、0.75mmol)を処理し、続いて研和(EtOAc)、続いてMeOH

50

から再結晶によって精製し、白色の針状物($R_f=0.28$ 、1:9:90v/v/v28%アンモニア水溶液/MeOH/CH₂Cl₂溶液)としてWJ0687(201mg、78%)を生成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.42 (s, 1H, NH), 7.36 - 7.27 (m, 2H, 3/2-2xCH), 7.26 - 7.19 (m, 1H, 6-CH), 7.05 (s, 1H, 12-CH), 7.03 - 6.95 (m, 1H, 1-CH), 5.44 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, 8-CH₂), 3.69 (s, 3H, 15-CH₃), 3.60 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, 8-CH₂), 1.83 - 1.66 (m, 6H, 22-3xCH₂), 1.58 - 1.43 (m, 6H, 17-3xCH₂), 1.52 - 1.37 (m, 3H, 16-3xCH). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ 175.1, 140.5, 139.2, 135.8, 133.2, 130.9, 128.9, 121.4, 120.2, 100.6, 46.3, 43.0, 39.3, 35.9, 35.2, 27.8. IR (ダイヤモンドセル, ニート) $\nu_{\max}$: 3276, 2901, 1614, 1555, 1499, 1435, 1376, 1276, 1248, 1175, 988, 837, 759, 725, 646, 590, 500, 445 cm⁻¹. LRMS (+ ESI) m/z : 363 [(M+H)⁺, 11%], 385 [(M+Na)⁺, 100%]. HRMS (+ ESI) 実測値: (M+Na)⁺, 385.1995. C₂₂H₂₆N₄O計算値 (M+Na)⁺, 385.1999. MP 283 - 285°C. HPLC純度: 99.47%, RT: 21.90分.

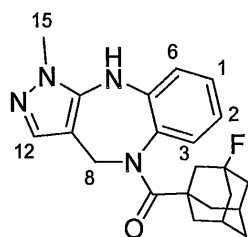
【0168】

(実施例20)

((1r,3s,5R,7S)-3-フルオロアダマンタン-1-イル)(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン[WJ0807F]

【0169】

【化30】



【0170】

上記の基本手順Aに従って3-フルオロアダマンタンカルボン酸(149mg、0.75mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1(150mg、0.75mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、0.25:2.25:97.5~0.5:4.5:95v/v/v28%アンモニア水溶液/MeOH/CH₂Cl₂勾配溶離)によって精製し、白色の結晶性粉末($R_f=0.41$ 、1:9:90v/v/v28%アンモニア水溶液/MeOH/CH₂Cl₂溶液)としてWJ0807F(148mg、52%)を生成した。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 8.46 (br s, 1H, NH), 7.40 - 7.29 (m, 2H, 3/2-2xCH), 7.28 - 7.21 (m, 1H, 6-CH), 7.06 (s, 1H, 12-CH), 7.02 (ddd, $J = 7.7, 6.3, 2.4$ Hz, 1H, 1-CH), 5.44 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, 8-CH₂), 3.70 (s, 3H, 15-CH₃), 3.64 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, 8-CH₂), 2.05 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 1.80 (dd, $J = 11.6, 6.0$ Hz, 1H), 1.71 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.61 (d, $J = 14.1$ Hz, 3H), 1.53 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 1.40 (dd, $J = 28.7, 12.8$ Hz, 4H), 1.23 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ 173.3, 140.5, 139.1, 135.9, 132.7, 130.8, 129.2, 121.5, 120.2, 100.5, 92.4 (d, $J = 182.2$ Hz), 47.2 (d, $J = 9.7$ Hz), 46.4, 44.0 (d, $J = 19.3$ Hz, 2CH₂), 41.2 (d, $J = 17.2$ Hz, 2CH₂), 37.7, 37.1, 35.2, 34.1, 30.4 (d, $J = 10.0$ Hz). ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO-d₆): δ -113.2. IR (ダイヤモンドセル, ニート) $\nu_{\max}$: 3276, 2912, 1613, 1593, 1555, 1450, 1389, 1278, 1249, 1156, 1020, 987, 929, 836, 763, 724, 695, 645, 591, 536, 444 cm⁻¹. LRMS (+ ESI) m/z : 381 [(M+H)⁺, 100%], 403 [(M+Na)⁺, 50%]. HRMS (+ ESI) 実測値: (M+H)⁺, 381.2086. C₂₂H₂₅FN₄O計算値 (M+H)⁺, 381.2085. MP 266 - 268°C (分解). HPLC純度: 95.38%, RT: 20.52分.

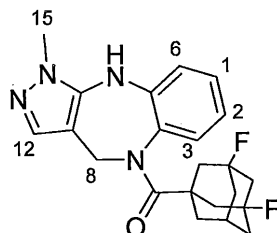
【0171】

(実施例21)

((1*r*,3*R*,5*S*,7*r*)-3,5-ジフルオロアダマンタン-1-イル)(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-*e*][1,4]ジアゼピン-5(1*H*)-イル)メタノン[WJ0807diF]

【0172】

【化31】



10

【0173】

上記の基本手順Aに従ってジフルオロアダマンタンカルボン酸(162mg、0.75mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1(150mg、0.75mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、0.25:2.25:97.5~0.5:4.5:95v/v/v28%アンモニア水溶液/MeOH/CH₂Cl₂勾配溶離)によって精製し、白色の針状物(R_f=0.39、1:9:90v/v/v28%アンモニア水溶液/MeOH/CH₂Cl₂溶液)としてWJ0807diF(207mg、69%)を生成した。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 8.51 (br s, 1H, NH), 7.41 - 7.31 (m, 2H, 3/2-2x CH), 7.29 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H, 6-CH), 7.07 (s, 1H, 12-CH), 7.04 (ddd, *J* = 7.8, 6.6, 2.1 Hz, 1H, 1-CH), 5.45 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H, 8-CH₂), 3.80 - 3.59 (m, 4H, 15-CH₃/8-CH₂), 2.00 - 1.71 (m, 5H), 1.60 (d, *J* = 25.0 Hz, 4H), 1.48 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆): δ 171.6, 140.6, 139.0, 135.9, 132.2, 130.8, 129.4, 121.7, 121.7, 120.3, 100.3, 93.1 (dd, *J* = 186.1, 13.8 Hz), 47.9 (d, *J* = 10.1 Hz), 46.6 (t, *J* = 9.4 Hz), 42.9 (d, *J* = 17.1 Hz, 2CH₂), 42.6 - 42.2 (m, 2CH₂), 36.9, 36.1, 35.3, 29.9 (t, *J* = 10.7 Hz). ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO-*d*₆): -104.46 (dd, *J* = 1790.7, 230.2 Hz, 2F). IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max}: 3301, 2944, 1735, 1611, 1554, 1498, 1444, 1375, 1328, 1308, 1277, 1245, 1175, 1122, 1042, 1018, 987, 951, 867, 831, 804, 755, 723, 693, 639, 544, 460, 417 cm⁻¹. LRMS (+ESI) *m/z*: 399 [(*M*+*H*)⁺, 20%], 421 [(*M*+*Na*)⁺, 100%]. HRMS (+ESI) 実測値: (*M*+*H*)⁺, 399.1991. C₂₂H₂₄F₂N₄O計算値 (*M*+*H*)⁺, 399.1991. MP 262 - 264°C (分解). HPLC純度: 96.14%, RT: 19.24分.

20

30

【0174】

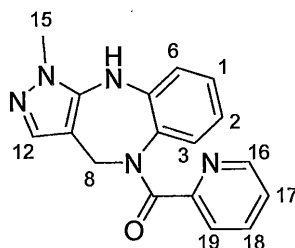
(実施例22)

(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-*e*][1,4]ジアゼピン-5(1*H*)-イル)(ピリジン-2-イル)メタノン[WJ0759]

【0175】

40

【化 3 2】



【0176】

上記の基本手順Aに従ってピコリン酸(74mg、0.6mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1(100mg、0.5mmol)を処理し、続いて研和(EtOAc)及び再結晶(MeOH)によって精製し、褐色結晶性固形物($R_f=0.58$ 、1:9:90v/v/v28%アンモニア水溶液/MeOH/CH₂Cl₂溶液)としてWJ0759(90mg、59%)を生成した。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.58 (br s, 1H, NH), 8.25 (dt, $J = 4.8, 1.4$ Hz, 1H, 16-CH), 7.67 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H, 2-CH), 7.33 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H, 3-CH), 7.25 - 7.15 (m, 3H, 12/17/16-3xCH), 7.04 (ddd, $J = 8.4, 7.3, 1.6$ Hz, 1H, 18-CH), 6.69 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H, 6-CH), 6.54 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H, 1-CH), 5.65 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, 8-CH₂), 3.95 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, 8-CH₂), 3.76 (s, 3H, 15-CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ 166.8, 154.4, 148.2, 139.8, 138.7, 136.3, 135.6, 131.3, 130.1, 127.9, 123.8, 122.4, 120.4, 119.4, 100.0, 42.9, 35.3. IR (ダイヤモンドセル, ニート) $\nu_{\max}$: 3275, 1620, 1561, 1504, 1441, 1397, 1320, 1244, 1152, 1050, 989, 848, 826, 811, 752, 741, 691, 658, 631, 614, 595, 488, 446 cm⁻¹. LRMS (+ ESI) m/z : 328 [(M+Na)⁺, 100%], 633 [(2M+Na)⁺, 60%]. HRMS (+ ESI) 実測値: (M+H)⁺, 306.1351. C₁₇H₁₅N₅O計算値 (M+H)⁺, 306.1349. MP 269 - 271°C (分解). HPLC純度: 96.78%, RT: 15.07分。

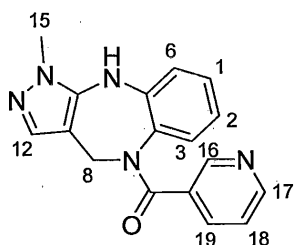
【0177】

(実施例23)

(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)(ピリジン-3-イル)メタノン[WJ0753]

【0178】

【化 3 3】



【0179】

上記の基本手順Aに従ってニコチン酸(148mg、1.2mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1(200mg、1mmol)を処理し、続いて研和(EtOAc)及び再結晶(MeOH)によって精製し、白色粉末($R_f=0.60$ 、1:9:90v/v/v28%アンモニア水溶液/MeOH/CH₂Cl₂溶液)としてWJ0753(140mg、46%)を生成した。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.65 (br s, 1H, NH), 8.40 (dd, $J = 4.9, 1.7$ Hz, 1H, 17-CH), 8.27 (dd, $J = 2.3, 0.9$ Hz, 1H, 6-CH), 7.54 (dt, $J = 7.9, 1.9$ Hz, 1H, 19-CH), 7.29 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H, 3-CH), 7.23 (ddd, $J = 7.9, 4.9, 0.9$

Hz, 1H, 18-CH), 7.19 (s, 1H, 12-CH), 7.13 (ddd, $J = 8.3, 7.2, 1.6$ Hz, 1H, 2-CH), 6.82 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H, 6-CH), 6.71 - 6.56 (m, 1H, 1-CH), 5.67 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, 8-CH₂), 3.97 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, 8-CH₂), 3.78 (s, 3H, 15-CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ 166.2, 150.0, 147.6, 139.7, 139.2, 135.6, 134.8, 132.3, 131.6, 130.6, 128.6, 122.9, 121.2, 119.6, 100.1, 43.2, 35.4. IR (ダイヤモンドセル, ニート) $\nu_{\max}$: 3315, 1623, 1563, 1503, 1449, 1408, 1300, 1246, 1148, 1024, 993, 946, 827, 756, 742, 707, 691, 630, 557, 494, 448 cm⁻¹. LRMS (+ ESI) m/z : 301 [(M+H)⁺, 60%], 328 [(M+Na)⁺, 100%]. HRMS (+ ESI) 実測値: (M+H)⁺, 306.1350. C₁₇H₁₅N₅O計算値 (M+H)⁺, 306.1349. MP 247 - 249°C (分解). HPLC純度: 98.10%, RT: 14.09分.

10

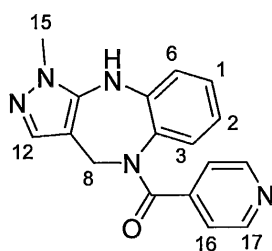
【0180】

(実施例24)

(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)(ピリジン-4-イル)メタノン[WJ0757]

【0181】

【化34】



20

【0182】

上記の基本手順Aに従ってイソニコチン酸(74mg、0.6mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1(100mg、0.5mmol)を処理し、続いて研和(EtOAc)及び再結晶(MeOH)によって精製し、黄色結晶性固形物($R_f=0.51$, 1:9:90v/v/v28%アンモニア水溶液/MeOH/CH₂Cl₂溶液)としてWJ0757(80mg、52%)を生成した。

30

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.65 (br s, 1H, NH), 8.46 - 8.33 (m, 2H, 17-2xCH), 7.27 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H, 3-CH), 7.20 (s, 1H, 12-CH), 7.12 (ddd, $J = 8.4, 7.4, 1.6$ Hz, 1H, 2-CH), 7.10 - 7.06 (m, 2H, 16-2xCH), 6.83 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H, 6-CH), 6.64 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H, 6-CH), 5.63 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, 8-CH₂), 3.97 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, 8-CH₂), 3.78 (s, 3H, 15-CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ 166.4, 149.3, 144.0, 139.6, 139.1, 135.7, 131.0, 130.5, 128.8, 121.1, 121.1, 119.5, 100.0, 43.1, 35.4. IR (ダイヤモンドセル, ニート) $\nu_{\max}$: 3328, 1626, 1561, 1503, 1450, 1408, 1299, 1244, 1146, 989, 948, 826, 758, 741, 685, 648, 633, 602, 544, 494, 449 cm⁻¹. LRMS (+ ESI) m/z : 328 [(M+Na)⁺, 100%], 633 [(2M+Na)⁺, 60%]. HRMS (+ ESI) 実測値: (M+H)⁺, 306.1350. C₁₇H₁₅N₅O計算値 (M+H)⁺, 306.1349. MP 267 - 269°C (分解). HPLC純度: 99.00%, RT: 13.40分.

40

【0183】

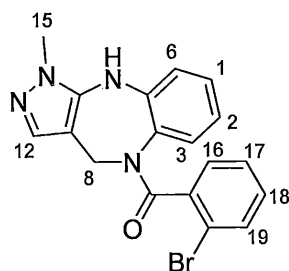
(実施例25)

(2-ブロモフェニル)(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン[WJ0822]

【0184】

50

【化 3 5】



10

【0185】

上記の基本手順Aに従って2-ブロモ安息香酸(90mg、0.45mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1(90mg、0.45mmol)を処理し、続いて研和(EtOAc)及び再結晶(MeOH)によって精製し、白色の結晶性固形物($R_f=0.59$ 、EtOAc)としてWJ0822(97mg、56%)を生成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.59 (br s, 1H, NH), 7.50 - 7.44 (m, 2H, 16/17-CH), 7.23 - 7.17 (m, 2H, 12/3-2xCH), 7.18 - 7.10 (m, 2H, 18/19-2xCH), 7.05 (ddd, $J = 8.4, 7.3, 1.6$ Hz, 1H, 2-CH), 6.94 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H, 6-CH), 6.65 - 6.57 (m, 1H, 1-CH), 5.57 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, 8-CH $_2$), 3.98 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, 8-CH $_2$), 3.76 (s, 3H, 15-CH $_3$). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ 166.6, 140.0, 139.6, 138.9, 138.3, 135.7, 132.3, 130.1, 128.6, 127.8, 126.9, 120.7, 120.1, 119.5, 119.1, 100.2, 42.9, 35.4. IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max} : 3307, 1625, 1557, 1502, 1390, 1302, 1145, 1049, 1028, 982, 826, 784, 756, 739, 689, 633, 597, 492, 445 cm^{-1} . LRMS (- ESI) m/z : 381/383 [(M-H) $^-$, 90/100%]. HRMS (+ ESI) 実測値: (M+H) $^+$, 383.0502/385.0481. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}$ 計算値 (M+H) $^+$, 383.0502/385.0482. MP 244-246°C. HPLC純度: 97.02%, RT: 19.23分.

20

【0186】

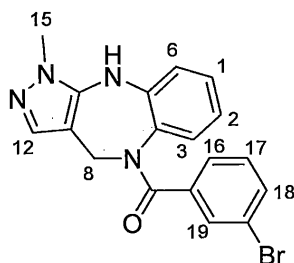
(実施例26)

(3-ブロモフェニル)(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン[WJ0821]

30

【0187】

【化 3 6】



40

【0188】

上記の基本手順Aに従って3-ブロモ安息香酸(90mg、0.45mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1(90mg、0.45mmol)を処理し、続いて研和(EtOAc)及び再結晶(MeOH)によって精製し、白色粉末($R_f=0.64$ 、EtOAc)としてWJ0821(100mg、58%)を生成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.66 (br s, 1H, NH), 7.43 (dt, $J = 6.7, 2.3$ Hz, 1H, 16-CH), 7.36 - 7.25 (m, 2H, 18/19-2xCH), 7.18 (s, 1H, 12-CH), 7.17 - 7.06 (m, 3H, 2/3/17-3xCH), 6.79 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H, 6-CH), 6.70 - 6.63

50

(m, 1H, 1-CH), 5.65 (d, J = 14.6 Hz, 1H, 8-CH₂), 3.94 (d, J = 14.5 Hz, 1H, 8-CH₂), 3.77 (s, 3H, 15-CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ 166.6, 139.7, 139.0, 138.6, 135.7, 132.2, 131.7, 130.4, 129.9, 129.9, 128.5, 126.1, 121.3, 120.9, 119.5, 100.1, 43.2, 35.4. IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max}: 3317, 1623, 1562, 1504, 1450, 1403, 1297, 1247, 1144, 990, 829, 796, 761, 716, 696, 631, 555, 496, 448 cm⁻¹. LRMS (- ESI) m/z: 381/383 [(M-H)⁻, 98/100%]. HRMS (+ ESI) 実測値: (M+H)⁺, 383.0502/385.0482. C₁₈H₁₅BrN₄O計算値 (M+H)⁺, 383.0502/385.0482. MP 218 - 220°C. HPLC純度: 96.58%, RT: 21.25分.

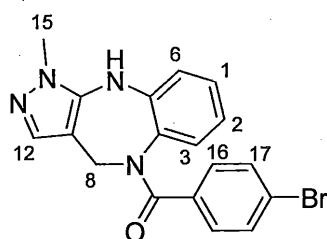
【0189】

(実施例27)

(4-ブロモフェニル)(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン[WJ0820]

【0190】

【化37】



【0191】

上記の基本手順Aに従って4-ブロモ安息香酸(90mg、0.45mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1(90mg、0.45mmol)を処理し、続いて研和(EtOAc)及び再結晶(MeOH)によって精製し、白色粉末(R_f=0.75、EtOAc)としてWJ0820(119mg、69%)を生成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.62 (s, 1H, NH), 7.42 - 7.33 (m, 2H, 16-2xCH), 7.28 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H, 3-CH), 7.18 (s, 1H, 12-CH), 7.16 - 7.10 (m, 1H, 2-CH), 7.10 - 7.02 (m, 2H, 17-2xCH), 6.75 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H, 6-CH), 6.65 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H, 1-CH), 5.66 (d, J = 14.5 Hz, 1H, 8-CH₂), 3.92 (d, J = 14.5 Hz, 1H, 8-CH₂), 3.77 (s, 3H, 15-CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ 167.3, 139.7, 138.9, 135.6, 135.6, 131.8, 130.7, 130.4, 129.3, 128.4, 122.8, 121.2, 119.6, 100.2, 43.2, 35.4. IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max}: 3322, 1624, 1558, 1504, 1453, 1403, 1297, 1246, 1136, 1069, 1012, 989, 828, 763, 750, 695, 629, 594, 548, 495, 449, 423 cm⁻¹. LRMS (- ESI) m/z: 381/383 [(M-H)⁻, 94/100%]. HRMS (+ ESI) 実測値: (M+H)⁺, 383.0505/385.0482. C₁₈H₁₅BrN₄O計算値 (M+H)⁺, 383.0502/385.0482. MP 249 - 251°C. HPLC純度: 96.11%, RT: 20.26分.

【0192】

(実施例28)

1-メチル-5-((4-メチル-2-ニトロフェニル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(3)

【0193】

10

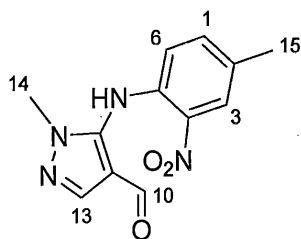
20

30

40

50

【化 3 8】



【0194】

5-クロロ-1-メチル1Hピラゾール-4-カルバルデヒド(250mg、1.7mmol)及び2-ニトロ-4-メチルアニリン(789g、5.2mmol)の磁気攪拌したDMF(20mL)中の溶液を、粉末化KOH(194mg、3.5mmol)で処理し、次いで100℃で18時間加熱した。得られた混合物を冷却しNH₄Cl(250mLの飽和水溶液)で希釈し、EtOAc(3 100×mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(100mL)で洗浄し、その後、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、減圧下で濃縮してオレンジ色の結晶性固形物を得た。Teledyne ISCO CombiFlash(登録商標)Rf+システム(シリカ、80%ヘキサン/EtOAc40分、続いて50%ヘキサン/EtOAc勾配溶離)を使用する、中圧液体クロマトグラフィ(MPLC)にこの残渣をかけ、関連する分画(R_f=0.41、1:1v/v EtOAc/ヘキサン溶液)の濃縮によって、オレンジ色の結晶性固形物として1-メチル-5-((4-メチル-2-ニトロフェニル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(290mg、66%)を得た。この化合物に対するスペクトラムデータは以前に報告されたものとすべての面において同一である。

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d): δ 9.62 (s, 1H, 10-CH), 9.18 (s, 1H, NH), 7.98 (d, J = 1.4 Hz, 1H, 3-CH), 7.91 (s, 1H, 13-CH) 7.22 (dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 1H, 1-CH), 6.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 6-CH), 3.65 (s, 3H, 14-CH₃), 2.28 (s, 3H, 15-CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, クロロホルム-d): δ 193.3, 141.0, 140.6, 138.0, 137.2, 134.7, 130.4, 126.2, 116.4, 116.0, 35.8, 20.2.

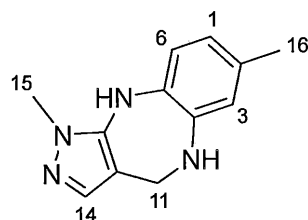
【0195】

(実施例29)

1,7-ジメチル-1,4,5,10-テトラヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン(4)

【0196】

【化 3 9】



【0197】

1-メチル-5-((4-メチル-2-ニトロフェニル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(260mg、1.0mmol)及びPd/C(10%w/wの20mg)のMeOH(100mL)中の懸濁液を、水素(1気圧)の雰囲気下、16時間室温で磁気攪拌した。得られた混合物をセライト(登録商標)に通して濾過し、このようにして保持された固形物を、メタノール(3×20mL)で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮して、CH₂Cl₂/MeOHから再結晶し、黄色針状物として7-ジメチル-1,4,5,10-テトラヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン(200mg、93%)を得、これはその後の工程に直ちに使用した。

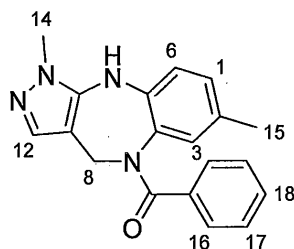
【0198】

(実施例30)

(1,7-ジメチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)(フェニル)メタノン[WJ07117 Me]

【0199】

【化40】



10

【0200】

上記の基本手順Aに従って1,7-ジメチル-1,4,5,10-テトラヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン(200mg、0.93mmol)を塩化ベンゾイル(174 μ L、1.5mmol)で処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、0.25:2.25:97.5~0.5:4.5:95v/v/v28%水性アンモニア/MeOH/CH₂Cl₂勾配溶離)によって精製し、オフホワイト色の粉末(R_f=0.21、1:9:90v/v/v28%アンモニア水溶液/MeOH/CH₂Cl₂溶液)としてWJ07117 Me(177mg、60%)を生成した。

20

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 8.48 (s, 1H, NH), 7.32 - 7.20 (m, 1H, 6-CH), 7.20 - 7.10 (m, 6H, 16/17/18/12-6xCH), 6.97 - 6.86 (m, 1H, 1-CH), 6.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H, 3-CH), 5.66 (d, J = 14.5 Hz, 1H, 8-CH₂), 3.89 (d, J = 14.5 Hz, 1H, 8-CH₂), 3.75 (s, 3H, 14-CH₃), 1.94 (s, 3H, 15-CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ 168.2, 140.0, 136.5, 135.6, 132.2, 130.5, 130.1, 129.3, 128.7, 127.7, 127.6, 127.2, 119.4, 99.9, 43.1, 35.3, 19.6. IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν max: 3267, 1613, 1553, 1510, 1401, 1314, 1247, 1138, 986, 823, 796, 759, 724, 703, 652, 569, 488, 462, 432 cm⁻¹. LRMS (+ ESI) m/z: 341 [(M+Na)⁺, 100%]. HRMS (+ ESI) 実測値: (M+H)⁺, 319.1554. C₁₉H₁₈N₄O計算値 (M+H)⁺, 319.1553. MP 235 - 238°C. HPLC純度: 96.44%, RT: 18.85分。

30

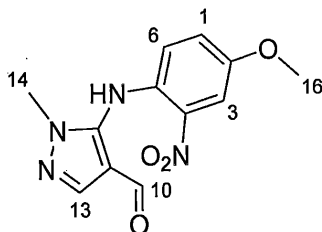
【0201】

(実施例31)

5-((4-メトキシ-2-ニトロフェニル)アミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(5)

【0202】

【化41】



40

【0203】

5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(250mg、1.7mmol)及び2-ニトロ-4-メトシアニリン(872g、5.2mmol)の磁気攪拌したDMF(20mL)中の溶液を、粉末化KOH(194mg、3.5mmol)で処理し、次いで、100°Cで18時間加熱した。得られた混合物

50

を冷却しNH₄Cl(250mLの飽和水溶液)で希釈し、EtOAc(3×100mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(100mL)で洗浄し、その後、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、減圧下で濃縮してオレンジ色の結晶性固形物を得た。Teledyne ISCO CombiFlash(登録商標)Rf+システム(シリカ、80%ヘキサン/EtOAc40分、続いて50%ヘキサン/EtOAc勾配溶離)を使用して、中圧液体クロマトグラフィ(MPLC)にこの残渣をかけ、関連する分画(R_f=0.22、1:1v/vEtOAc/ヘキサン溶液)の濃縮によって、褐色結晶性固形物として表題ピラゾール(5)(274mg、58%)を得た。この化合物に対するスペクトラムのデータは以前に報告されたものとすべての面において同一である。

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d): δ 9.72 (s, 1H, 10-CH), 9.13 (s, 1H, NH), 7.94 (s, 1H, 13-CH), 7.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H, 3-CH) 7.11 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H, 1-CH), 6.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H, 6-CH), 3.82 (s, 3H, 14-CH₃), 3.68 (s, 3H, 15-CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, クロロホルム-d): δ 193.3, 153.0, 141.0, 140.9, 135.2, 134.2, 125.1, 118.2, 115.4, 108.0, 55.8, 35.9.

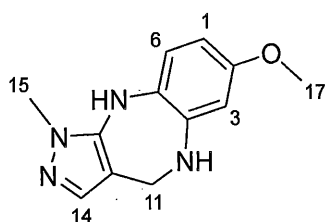
【0204】

(実施例32)

7-メトキシ-1-メチル-1,4,5,10-テトラヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン

【0205】

【化42】



【0206】

5-((4-メトキシ-2-ニトロフェニル)アミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(276mg、1.0mmol)及びPd/C(10%w/wの30mg)のMeOH(100mL)中の懸濁液を、水素(1気圧)の雰囲気下室温で16時間磁気攪拌した。得られた混合物をセライト(登録商標)に通して濾過し、このようにして保持された固形物を、メタノール(3×20mL)で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮し、CH₂Cl₂/MeOHから再結晶し、ピンクの結晶性固形物(200mg、87%)として7-メトキシ-1-メチル-1,4,5,10-テトラヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピンを得、これは、その後の工程に直ちに使用した。

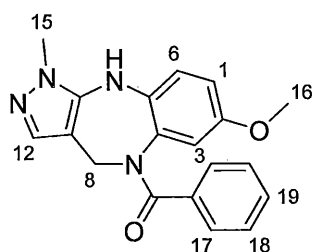
【0207】

(実施例33)

(7-メトキシ-1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)(フェニル)メタノン[WJ07117MeO]

【0208】

【化43】



【0209】

上記の基本手順Aに従って7-メトキシ-1-メチル-1,4,5,10-テトラヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン(200mg、0.87mmol)を塩化ベンゾイル(174 μ L、1.5mmol)で処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、0.25:2.25:97.5 $\sim$ 0.5:4.5:95v/v/v28%アンモニア水溶液/MeOH/CH₂Cl₂勾配溶離)によって精製し、
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.37 (br s, 1H, NH), 7.28 - 7.24 (m, 1H, 6-CH), オフホワイトの粉末 (R_f = 0.24、1:9:90 v/v/v 28% アンモニア水溶液/MeOH/CH₂Cl₂溶液中). 7.20 - 7.17 (m, 5H, 17/18/19-5xCH), 7.16 (s, 1H, 12-CH), 6.72 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H, 1-CH), 6.37 (d, J = 2.9 Hz, 1H, 3-CH), 5.67 (d, J = 14.5 Hz, 1H, 8-CH₂), 3.92 (d, J = 14.5 Hz, 1H, 8-CH₂), 3.75 (s, 3H, 15-CH₃), 3.43 (s, 3H, 16-CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ 168.3, 153.6, 140.2, 136.5, 135.6, 133.3, 132.5, 129.4, 127.6, 127.1, 120.5, 115.1, 114.6, 99.5, 55.2, 42.9, 35.2. IR (ダイヤモンドセル, ニート) $\nu_{\max}$: 3329, 1614, 1566, 1509, 1450, 1402, 1289, 1208, 1173, 1139, 1030, 986, 835, 810, 759, 726, 696, 652, 566, 475 cm⁻¹. LRMS (+ ESI) m/z: 357 [(M+Na)⁺, 100%]. HRMS (+ ESI) 実測値: (M+H)⁺, 335.1504. C₁₉H₁₈N₄O₂計算値 (M+H)⁺, 335.1503. MP 248 - 250°C. HPLC純度: 98.29%, RT: 17.69分.

としてWJ07117MeO(221mg、76%)を生成した。

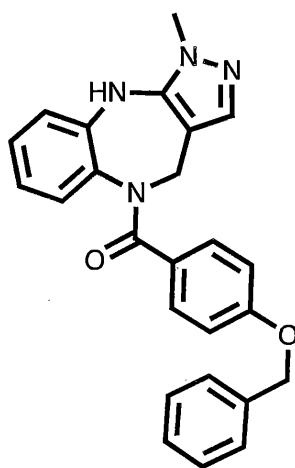
【0210】

(実施例34)

(4-(ベンジルオキシ)フェニル)(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン(BzE)

【0211】

【化44】



【0212】

上記の基本手順Aに従ってシクロヘキサンカルボン酸(2.6g、11.4mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1(1.9g、9.5mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、1:99 $\sim$ 1:9v/MeOH/CH₂Cl₂勾配溶離)によって精製し、白色粉末(R_f=0.72、EtOAc中)としてTAR-B041(3.5g、90%)を生成した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.57 (s, 1H), 7.47 - 7.24 (m, 6H), 7.20 - 6.98 (m, 4H), 6.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 5.68 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.88 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 167.63, 159.10, 139.83, 138.70, 136.55, 135.52, 132.69, 130.29, 129.44, 128.45, 128.34, 128.05, 127.87, 127.80, 121.23, 119.57, 113.70, 100.41, 69.21, 43.15, 35.28. IR (ダイヤモンドセル, ニート) $\nu_{\max}$: 3323, 2939, 2878, 1620, 1561, 1504, 1451, 1397, 1297, 1225, 1170, 1038, 832,

764, 728, 695, 629 cm^{-1} . LRMS (+ESI) m/z : 433 $[(M+Na)^+, 100\%]$, m/z : 411 $[(M+H)^+, 20\%]$. MP: 207-209 $^{\circ}\text{C}$. HPLC純度: 99.24 %, RT: 22.82分.

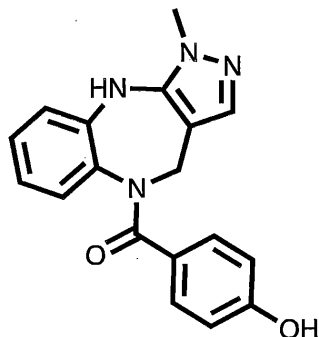
【0213】

(実施例35)

(4-ヒドロキシフェニル)(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン(TAR-B049)

【0214】

【化45】



10

【0215】

TAR-B048(1.0g、2.44mmol)からの生成物及びPd/C(10%w/w、270mg)の磁気攪拌したMeOH/THF(100mLの1:1v/v)中の懸濁液を、水素(1気圧)の雰囲気下に16時間置いた。得られた混合物をセライト(登録商標)に通して濾過し、このようにして保持された固形物を、MeOH(3×50mL)で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、9:1v/vCH₂Cl₂/MeOH)によって精製し、関連する分画(R_f=0.42、EtOAc)の濃縮によって白色粉末としてTAR-B049(773mg、99%)を生成した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.85 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 6.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.66 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 168.03, 158.65, 139.93, 138.69, 135.53, 132.97, 130.30, 129.63, 127.91, 126.46, 121.19, 119.58, 114.29, 100.51, 35.34, 25.48. IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max} : 3305, 2953, 1621, 1563, 1503, 1449, 1395, 1243, 1142, 1005, 825, 754, 731 cm^{-1} . LRM S (+ESI) m/z : 343 $[(M+Na)^+, 100\%]$, m/z : 321 $[(M+H)^+, 27\%]$. MP: > 300 $^{\circ}\text{C}$.

30

【0216】

(実施例36)

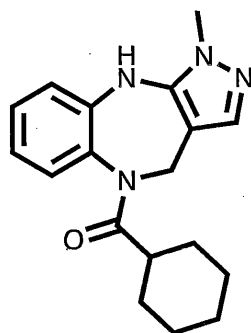
シクロヘキシル(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン(CA6)

【0217】

40

50

【化 4 6】



10

【0218】

上記の基本手順Cに従ってシクロヘキサンカルボン酸(115mg、0.61mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1二塩酸塩(150mg、0.75mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、1:99~1:9v/MeOH/CH₂Cl₂勾配溶離)によって精製し、白色粉末(R_f=0.30、1:9v/vMeOH/CH₂Cl₂)としてTAR-B041(214mg、92%)を生成した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.37 (s, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.00 (ddd, J = 8.2, 5.7, 2.9 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.68 (s, 4H), 2.18 - 2.03 (m, 1H), 1.66 (t, J = 16.1 Hz, 2H), 1.58 - 1.43 (m, 1H), 1.41 - 1.22 (m, 2H), 1.16 - 0.85 (m, 3H), 0.73 (q, J = 12.8 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 173.88, 139.72, 139.25, 135.62, 131.55, 129.81, 128.68, 121.57, 120.13, 100.44, 54.82, 42.60, 40.45, 35.13, 29.05, 28.65, 25.20, 24.92. IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max}: 3297, 1650, 1555, 1501, 1409, 1355, 1287, 1245, 1170, 1118, 989, 832, 762, 696 cm⁻¹. LRMS (+ESI) m/z: 369 [(M+Na)⁺, 100%]. MP: 238-240 °C. HPLC純度: 95.78 %, RT: 20.47分。

20

【0219】

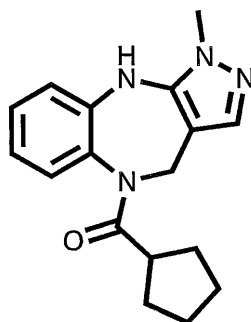
(実施例37)

シクロペンチル(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン(CA5)

30

【0220】

【化 4 7】



40

【0221】

上記の基本手順Cに従ってシクロペンタンカルボキシル酸(70mg、0.61mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1二塩酸塩(140mg、0.51mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、1:99~1:9v/MeOH/CH₂Cl₂勾配溶離)によって精製し、白色粉末(R_f=0.30、1:9v/vMeOH/CH₂Cl₂)としてTAR-B091(139mg、92%)を生成し

50

た。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d): δ 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.25 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.72 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.65 (p, J = 7.9 Hz, 1H), 2.07 - 1.89 (m, 2H), 1.86 - 1.54 (m, 4H), 1.52 - 1.23 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, クロロホルム-d): δ 176.09, 139.44, 139.07, 136.56, 132.35, 130.60, 129.05, 122.66, 119.81, 101.76, 43.24, 42.06, 34.85, 30.80, 26.37, 26.32. IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max} : 3279, 2939, 2865, 1627, 1557, 1503, 1395, 1300, 1249, 1173, 988, 830, 757, 641 cm^{-1} . LRMS (+ESI) m/z : 319 [(M+Na) $^+$, 100%], m/z : 297 [(M+H) $^+$, 8%]. MP: > 300 °C. HPLC純度: 99.11 %, RT: 18.69分.

10

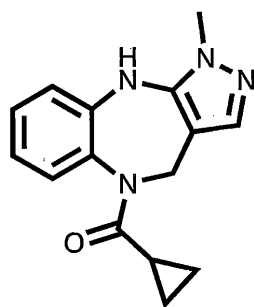
【0222】

(実施例38)

シクロプロピル(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン(CA3)

【0223】

【化48】



20

【0224】

上記の基本手順Cに従ってシクロプロパンカルボキシル酸(108mg、1.25mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1二塩酸塩(286mg、1.05mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、1:99~1:9v/MeOH/CH₂Cl₂勾配溶離)によって精製し、白色粉末(R_f =0.30、1:9v/vMeOH/CH₂Cl₂)としてTAR-B093(239mg、85%)を生成した。

30

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d): 7.34 - 7.22 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.10 - 6.91 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.69 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.32 (ddd, J = 9.3, 6.3, 4.0 Hz, 1H), 1.13 - 0.89 (m, 2H), 0.72 - 0.62 (m, 1H), 0.61 - 0.45 (m, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, クロロホルム-d): δ 172.95, 139.21, 139.01, 136.41, 131.95, 130.95, 128.96, 122.47, 119.82, 101.72, 43.09, 34.82, 12.50, 8.92, 8.53 cm^{-1} . LRMS (+ESI) m/z : 291 [(M+Na) $^+$, 100%]. MP: 207-209 °C. HPLC純度: 95.25%, RT: 16.47分.

40

【0225】

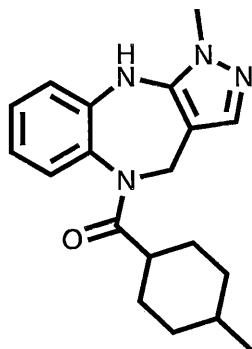
(実施例39)

(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)(4-メチルシクロヘキシル)メタノン(TAR-C41)

【0226】

50

【化 4 9】



10

【0227】

上記の基本手順Cに従って4-メチルシクロヘキサン-1-カルボン酸(125mg、0.88mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1二塩酸塩(240mg、0.88mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、1:99~1:9v/MeOH/CH₂Cl₂勾配溶離)によって精製し、白色粉末(R_f=0.30、1:9v/vMeOH/CH₂Cl₂)としてTAR-C041(263mg、92%)を生成した。

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d): δ 7.29 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.65 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.37 - 2.23 (m, 1H), 1.96 - 1.76 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.62 - 1.43 (m, 3H), 1.42 - 1.26 (m, 2H), 1.19 (ddd, J = 14.0, 9.3, 4.9 Hz, 2H), 0.92 (d, J = 7.0 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, クロロホルム-d): δ 175.86, 139.30, 139.26, 136.42, 132.16, 130.14, 129.05, 122.57, 120.06, 101.79, 43.10, 40.16, 34.89, 30.96, 30.73, 27.87, 24.74, 24.51, 18.60. IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max}: 3280, 2922, 1634, 1556, 1500, 1449, 1406, 1306, 1246, 1173, 988, 838, 759, 692 cm⁻¹. LRMS (+ESI) m/z: 347 [(M+Na)⁺, 100%]. MP: 234-239 °C. HPLC純度: 97.42%, RT: 21.87分。

20

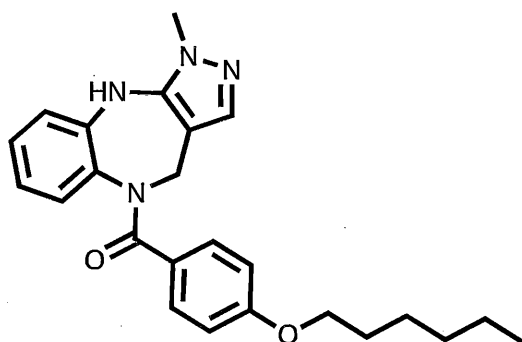
【0228】

(実施例40)

(4-(ヘキシロキシ)フェニル)(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン(TAR-B085)

【0229】

【化 5 0】



40

【0230】

上記の基本手順Cに従って4-(ヘキシロキシ)安息香酸(108mg、0.49mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1二塩酸塩(132mg、0.49mmol)を処理し、続いてフラッシュカラ

50

ムクロマトグラフィ(シリカ、1:99~1:9v/MeOH/CH₂Cl₂勾配溶離)によって精製し白色粉末(R_f=0.30、1:9v/vMeOH/CH₂Cl₂)としてTAR-B085(168mg、85%)を生成した。
1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.57 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 15.2, 8.3 Hz, 4H), 6.68 (d, J = 7.5 Hz, 4H), 5.76 - 5.58 (m, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 1.62 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.45 - 1.21 (m, 6H), 0.96 - 0.73 (m, 3H). 13C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 167.71, 159.46, 139.85, 138.68, 135.54, 132.71, 130.31, 129.47, 128.04, 121.20, 119.56, 113.33, 100.45, 73.51, 67.42, 43.14, 35.31, 30.94, 28.50, 25.09, 22.01, 13.87. IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max}3275, 2937, 2856, 1609, 1557, 1502, 1450, 1395, 1299, 1252, 1173, 1145, 1069, 1044, 988, 830, 755, 731, 641 cm⁻¹. LRMS (+ESI) m/z: 427 [(M+Na)⁺, 100%]. MP: 204-206 °C. HPLC純度: 98.23%, RT: 25.95分.

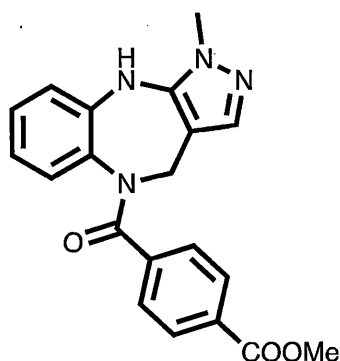
【0231】

(実施例41)

4-(1-メチル-1,4,5,10-テトラヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5-カルボニル)安息香酸(TAR-C076)

【0232】

【化51】



【0233】

上記の基本手順Aに従って4-(メトキシカルボニル)安息香酸(1.98g、11.0mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1(2.0g、10.0mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、1:99~1:9v/MeOH/CH₂Cl₂勾配溶離)によって精製し、白色粉末(R_f=0.30、1:9v/vMeOH/CH₂Cl₂)としてTAR-C076(3.08g、85%)を生成した。
1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.65 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (s, 3H). LRMS (-ESI) m/z: 385 [(M+Na)⁺, 100%]. MP: > 300 °C.純度: 95.80%, RT: 19.07分.

【0234】

(実施例42)

4-(1-メチル-1,4,5,10-テトラヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5-カルボニル)安息香酸(TAR-C077)

【0235】

10

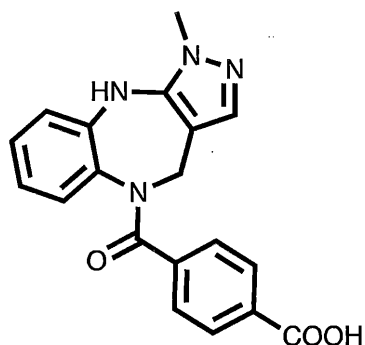
20

30

40

50

【化52】



10

【0236】

TAR-B048(2.0g、5.50mmol)からの生成物及びMeOH/H₂O(55mL、1:1v/v)中のLiOH·H₂O(461mg、11.0mmol)を、16時間磁気攪拌した。得られた混合物を半量に濃縮し、CH₂Cl₂で洗浄した。水性層を2MHClでpH4に酸性化した。沈殿物を濾過によって収集して白色粉末としてTAR-C077(1.32g、69%)を生成した(R_f=0.05、1:9v/vMeOH/CH₂Cl₂)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.90 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 8.5, 6.7 Hz, 3H), 6.69 - 6.64 (m, 1H), 6.58 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), COOHシグナルは認められず。 ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 168.84, 168.45, 140.94, 139.97, 138.98, 136.60, 135.61, 132.26, 130.31, 128.19, 128.04, 126.27, 120.96, 119.60, 100.33, 43.05, 35.59. IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max}: 3310, 1608, 1579, 1555, 1503, 1386, 1294, 1255, 858, 742 cm⁻¹. LRMS (-ESI) m/z: 347 [(M-H)⁻, 100%]. MP: > 300 °C. HPLC 純度: 98.74%, RT: 16.55分。

20

【0237】

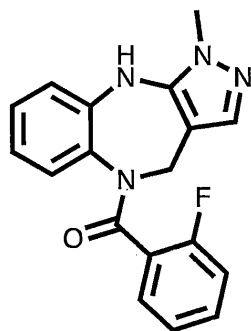
(実施例43)

(2-フルオロフェニル)(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン(TAR-B075)

30

【0238】

【化53】



40

【0239】

上記の基本手順Cに従って2-フルオロ安息香酸(126mg、0.90mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1二塩酸塩(244mg、0.90mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、1:99~1:9v/MeOH/CH₂Cl₂勾配溶離)によって精製し、白色粉末(R_f=0.30、1:9v/vMeOH/CH₂Cl₂)としてTAR-B075(264mg、91%)を生成した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.61 (s, 1H), 7.31 - 6.94 (m, 7H), 6.80 (dd,

50

$J = 7.9, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.59 (td, $J = 7.5, 1.4 \text{ Hz}$, 1H), 5.61 (d, $J = 14.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.96 (d, $J = 14.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.76 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 164.46, 157.62 (d, $J = 246.4 \text{ Hz}$), 139.70, 139.04, 135.65, 130.94 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 130.47, 129.75, 128.45, 128.20 (d, $J = 3.7 \text{ Hz}$), 125.11 (d, $J = 17.5 \text{ Hz}$), 123.91 (d, $J = 3.4 \text{ Hz}$), 120.53, 119.49, 115.24 (d, $J = 21.1 \text{ Hz}$), 100.08, 42.87, 35.35. ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -115.23 (dt, $J = 11.4, 6.3 \text{ Hz}$). IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max} : 3295, 1627, 1560, 1504, 1397, 1318, 1223, 989, 830, 785, 756, 732, 640 cm^{-1} . LRMS (+ESI) m/z : 345 [(M+Na) $^+$, 100%]. MP: 287-290 $^{\circ}\text{C}$. HPLC純度: 99.37%, RT: 18.71分.

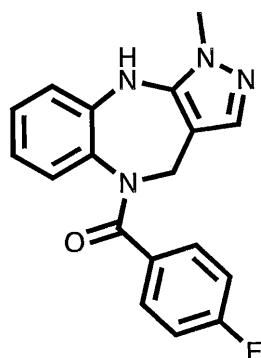
【0240】

(実施例44)

(4-フルオロフェニル)(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン(TAR-B076)

【0241】

【化54】



【0242】

上記の基本手順Cに従って4-フルオロ安息香酸(126mg、0.90mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1二塩酸塩(244mg、0.90mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、1:99~1:9v/MeOH/CH₂Cl₂勾配溶離)によって精製し、白色粉末(R_f =0.30、1:9v/vMeOH/CH₂Cl₂)としてTAR-B076(264mg、91%)を生成した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 8.67 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.12 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.00 (t, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 6.73 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.64 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 5.67 (d, $J = 14.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.92 (d, $J = 14.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.78 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 168.27, 162.26 (d, $J = 247.4 \text{ Hz}$), 139.88, 138.81, 135.52, 132.80, 132.12, 130.40, 129.80 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 128.32, 121.20, 119.60, 114.67 (d, $J = 21.8 \text{ Hz}$), 100.39, 43.15, 35.37. ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -110.97 (td, $J = 8.8, 4.5 \text{ Hz}$). IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max} : 3281, 1624, 1558, 1503, 1390, 1318, 1233, 1164, 1140, 990, 854, 828, 755, 730 cm^{-1} . LRMS (+ESI) m/z : 345 [(M+Na) $^+$, 100%]. MP: 290-293 $^{\circ}\text{C}$. HPLC純度: 99.51%, RT: 19.14分.

【0243】

(実施例45)

(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン(TAR-B077)

【0244】

10

20

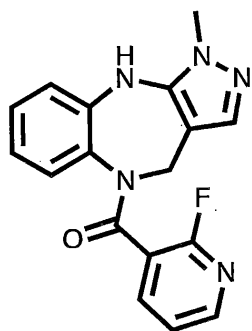
30

40

50

Cc1nc2c(c1)ncn2CN(C(=O)c3cc(F)cc(C(F)(F)F)c3)c4ccccc4

【化 5 6】



【0248】

上記の基本手順Cに従って2-フルオロニコチン酸(188mg、1.33mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1二塩酸塩(362mg、1.33mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、1:99~1:9v/MeOH/CH₂Cl₂勾配溶離)によって精製し、白色粉末(R_f=0.30、1:9v/vMeOH/CH₂Cl₂)としてTAR-B078(348mg、81%)を生成した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8.60 (s, 1H), 8.14 - 7.97 (m, 1H), 7.78 (ddd, J = 9.3, 7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 3H), 7.15 - 7.01 (m, 1H), 6.86 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.62 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 163.12, 157.67 (d, J = 236.4 Hz), 148.05 (d, J = 14.5 Hz), 139.75 (d, J = 3.6 Hz), 139.62, 139.20, 135.64, 129.88, 128.74, 121.54 (d, J = 4.3 Hz), 120.57, 120.15, 119.65 (d, J = 33.6 Hz), 119.63, 119.63, 99.90, 43.02, 35.30. ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -69.04 (d, J = 9.0 Hz). IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max}: 3328, 1630, 1567, 1504, 1433, 1412, 1301, 1245, 815, 772, 751, 620 cm⁻¹. LRMS (+ESI) m/z: 446 [(M+Na)⁺, 100%], 324 [(M+H)⁺, 10%]. MP: 268-271 °C. HPLC純度: 99.58%, RT: 16.73分。

10

【0249】

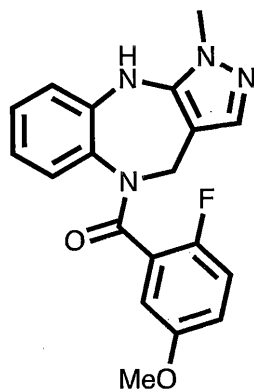
(実施例47)

(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン(TAR-B080)

20

【0250】

【化57】



30

【0251】

上記の基本手順Cに従って2-フルオロ-5-メトキシ安息香酸(100mg、0.59mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1二塩酸塩(160mg、0.59mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、1:99~1:9v/MeOH/CH₂Cl₂勾配溶離)によって精製し、白色粉末(R_f=0.30、1:9v/vMeOH/CH₂Cl₂)としてTAR-B080(208mg、92%)を生成した。

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8.59 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.08 (ddd, J = 8.2, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.77 (ddd, J = 9.1, 4.2, 3.2 Hz, 1H), 6.69 - 6.59 (m, 2H), 5.60 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.62 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 164.15, 154.65, 152.00 (d, J = 239.2 Hz), 139.44 (d, J = 39.2 Hz), 135.66, 130.66, 129.73, 128.55, 125.39 (d, J = 19.4 Hz), 120.71, 119.46, 116.16 (d, J = 6.5 Hz), 115.95 (d, J = 8.6 Hz), 112.55, 99.99, 55.51, 42.85, 35.35. ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -126.31 (m). IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max}: 3305, 1632, 1561, 1501, 1446, 1420,

50

1392, 1317, 1277, 1251, 1208, 1102, 1037, 985, 870, 825, 781, 752, 728, 698, 628 cm^{-1} . LRMS (+ESI) m/z : 375 $[(M+Na)^+, 100\%]$. MP: 250-253 $^{\circ}\text{C}$. HPLC純度: 99.62%, RT: 19.29分.

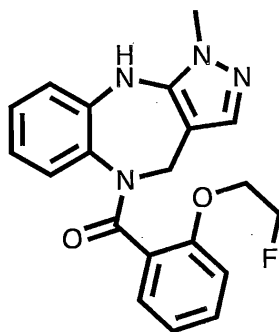
【0252】

(実施例48)

(2-(2-フルオロエトキシ)フェニル)(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン(TAR-B086)

【0253】

【化58】



【0254】

上記の基本手順Cに従って2-(2-フルオロエトキシ)安息香酸(184mg、1.0mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1二塩酸塩(272mg、1.0mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、1:99~1:9v/MeOH/CH₂Cl₂勾配溶離)によって精製し、白色粉末(R_f =0.30、1:9v/vMeOH/CH₂Cl₂)としてTAR-B086(341mg、93%)を生成した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 8.61 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.15 - 7.00 (m, 2H), 6.86 - 6.78 (m, 1H), 6.78 - 6.71 (m, 3H), 6.64 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.72 (dt, J = 5.0, 2.5 Hz, 1H), 4.60 (dt, J = 5.0, 2.5 Hz, 1H), 4.24 - 3.95 (m, 2H), 3.92 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 167.85, 157.30, 139.80, 138.96, 137.76, 135.63, 132.34, 130.29, 128.90, 128.26, 121.25, 119.86, 119.49, 115.79, 113.23, 100.21, 81.97 (d, J = 166.8 Hz), 66.97 (d, J = 19.1 Hz), 43.09, 35.37. ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -221.58 (m). IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max} : 3328, 1621, 1605, 1556, 1505, 1444, 1395, 1297, 1249, 1173, 1144, 1069, 1050, 991, 923, 880, 832, 761, 732, 634 cm^{-1} . LRMS (+ESI) m/z : 389 $[(M+Na)^+, 100\%]$. MP: 207-208 $^{\circ}\text{C}$. HPLC純度: 95.27%, RT: 18.29分.

【0255】

(実施例49)

(3-(2-フルオロエトキシ)フェニル)(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン(TAR-B087)

【0256】

10

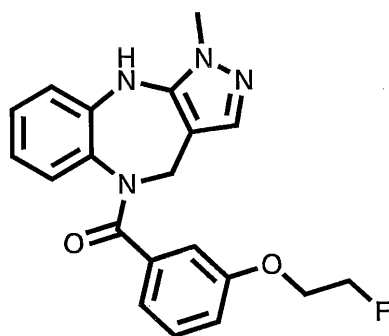
20

30

40

50

【化59】



10

【0257】

上記の基本手順Cに従って3-(2-フルオロエトキシ)安息香酸(184mg、1.0mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1ニ塩酸塩(272mg、1.0mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、1:99~1:9v/MeOH/CH₂Cl₂勾配溶離)によって精製し、白色粉末(R_f=0.30、1:9v/vMeOH/CH₂Cl₂)としてTAR-B087(333mg、91%)を生成した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8.61 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 6.86 - 6.79 (m, 1H), 6.78 - 6.70 (m, 3H), 6.64 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.72 (dt, J = 5.0, 2.5 Hz, 1H), 4.60 (dt, J = 5.0, 2.5 Hz, 1H), 4.25 - 3.94 (m, 2H), 3.92 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 167.85, 157.30, 139.80, 138.96, 137.76, 135.63, 132.34, 130.29, 128.90, 128.26, 121.25, 119.86, 119.49, 115.79, 113.23, 100.21, 81.97 (d, J = 166.8 Hz), 66.97 (d, J = 19.1 Hz), 43.09, 35.37. ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -222.05 (tt, J = 47.8, 30.1 Hz). IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max}: 3320, 1619, 1559, 1505, 1436, 1395, 1299, 1241, 1052, 990, 945, 881, 832, 815, 761, 693, 629 cm⁻¹. LRMS (+ESI) m/z: 389 [(M+Na)⁺, 100%]. MP: 207-208 °C. HPLC純度: 99.19%, RT: 19.28分.

20

30

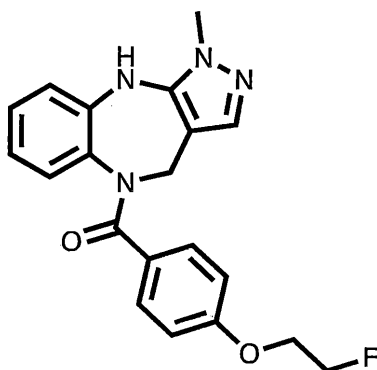
【0258】

(実施例50)

(4-(2-フルオロエトキシ)フェニル)(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン(TAR-B088)

【0259】

【化60】



40

【0260】

50

上記の基本手順Cに従って4-(2-フルオロエトキシ)安息香酸(184mg、1.0mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1二塩酸塩(272mg、1.0mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、1:99~1:9v/MeOH/CH₂Cl₂勾配溶離)によって精製し、白色粉末(R_f=0.30、1:9v/vMeOH/CH₂Cl₂)としてTAR-B088(341mg、93%)を生成した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8.58 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.21 - 7.01 (m, 4H), 6.71 (dd, J = 19.4, 9.6 Hz, 4H), 5.73 - 5.54 (m, 1H), 4.76 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 4.66 - 4.54 (m, 1H), 4.17 (dt, J = 30.0, 3.8 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 167.64, 158.85, 139.83, 138.71, 135.52, 132.63, 130.30, 129.44, 128.65, 128.04, 121.19, 119.56, 113.42, 100.42, 81.93 (d, J = 166.7 Hz), 66.94 (d, J = 18.9 Hz), 43.15, 35.27. ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -222.27 (tt, J = 47.8, 30.0 Hz). IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max}: 3306, 1605, 1555, 1503, 1388, 1296, 1247, 1174, 1048, 990, 921, 878, 836, 759, 732, 633 cm⁻¹. LRMS (+ESI) m/z: 389 [(M+Na)⁺, 100%]. MP: 193-195 °C. HPLC純度: 99.36%, RT: 18.92分.

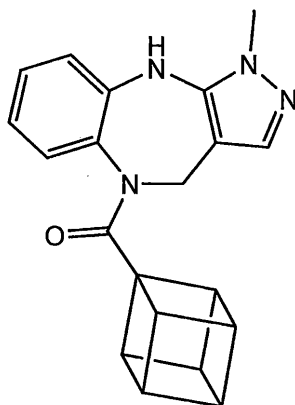
【0261】

(実施例51)

キュバン-1-イル)(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン(QB)

【0262】

【化61】



【0263】

上記の基本手順Cに従ってキュバン-1-カルボン酸(100mg、0.67mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1二塩酸塩(154mg、0.56mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、1:99~1:9v/MeOH/CH₂Cl₂勾配溶離)によって精製し、白色粉末(R_f=0.50、1:9v/vMeOH/CH₂Cl₂)としてQB(146mg、78%)を生成した。

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d): δ 7.25-7.16 (m, 3H), 7.02-6.91 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.66 (d, J = 15Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (s, 3H). IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max}: 3277, 2986, 1607, 1556, 1504, 1407, 1303, 1217, 1165, 986, 843, 761, 692, 581, 498, 445 cm⁻¹. LRMS (+ESI) m/z: 353 [(M+Na)⁺, 100%]. MP: 194-203°C. HPLC純度: 95.87%, RT: 18.60分.

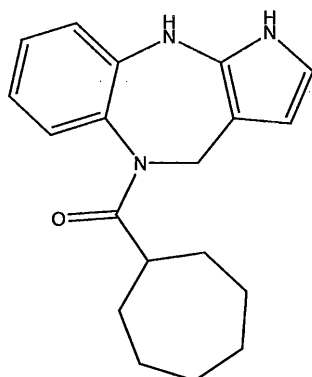
【0264】

(実施例52)

シクロヘプチル(4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピロロ[2,3-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン(CA7)

【0265】

【化 6 2】



10

【0 2 6 6】

上記の基本手順Cに従ってシクロヘプタンカルボン酸(100mg、0.70mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1二塩酸塩(152mg、0.59mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、1:99~1:9v/MeOH/CH₂Cl₂勾配溶離)によって精製し、白色粉末(R_f=0.50、1:9v/vMeOH/CH₂Cl₂)としてCA7(121mg、67%)を生成した。

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d): δ 7.28-7.26 (m, 1H), 7.25-7.24 (m, 2H), 7.19-6.99 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 5.62 (d, J = 15 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 15 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.35-2.31 (m, 1H), 1.81-1.67 (m, 4H), 1.57-1.23 (m, 8H). ¹³C NMR (75 MHz, クロロホルム-d): δ 176.89, 139.21, 136.60, 132.40, 130.59, 129.12, 122.86, 119.78, 42.84, 42.37, 34.80, 31.54, 31.22, 28.24, 26.84, 26.70. IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max}: 3287, 2917, 2852, 1632, 1609, 1556, 1499, 1432, 1398, 1306, 1281, 1228, 1163, 988, 819, 754, 718, 645, 582, 447 cm⁻¹. LRMS (+ESI) m/z: 347 [(M+Na)⁺, 100%]. MP: 198-205 °C. HPLC純度: 95.87%, RT: 20.61分。

20

【0 2 6 7】

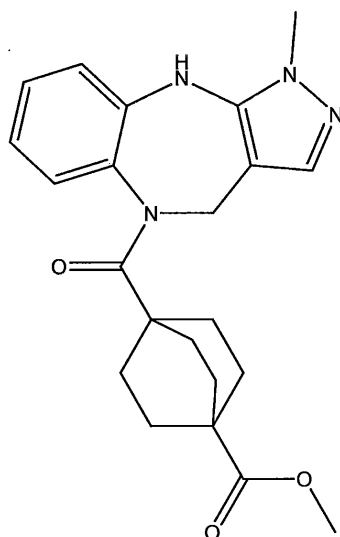
(実施例53)

メチル4-(1-メチル-1,4,5,10-テトラヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5-カルボニル)ビスシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート(BcO-MC)

30

【0 2 6 8】

【化 6 3】



40

50

【0269】

上記の基本手順Cに従って4-(メトキシカルボニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸(100mg、0.47mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1二塩酸塩(107mg、0.39mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、1:99~1:9v/MeOH/CH₂Cl₂勾配溶離)によって精製し、白色粉末(R_f=0.50、1:9v/vMeOH/CH₂Cl₂)としてBcO-MC(59mg、70%)を生成した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.43 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.05-6.98 (m, 2H), 5.43 (d, J = 12Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.63 (d, J = 12Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 1.69-1.62 (m, 3H), 1.50-1.36 (m, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 176.90, 174.52, 140.37, 139.13, 135.81, 132.96, 130.98, 128.90, 121.60, 120.18, 100.53, 51.42, 46.17, 40.82, 38.69, 37.75, 35.20, 27.50, 27.44. IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max}: 3274, 2947, 2872, 1726, 1614, 1594, 1553, 1501, 1386, 1280, 1252, 1080, 1017, 768, 593 cm⁻¹. LRMS (+ESI) m/z: 417 [(M+Na)⁺, 100%]. MP: 198-211 °C. HPLC純度: 98.64%, RT: 18.61分.

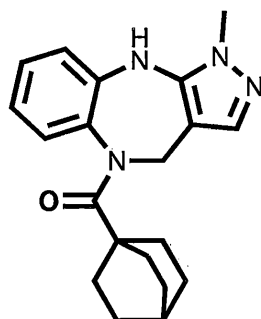
【0270】

(実施例54)

ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン(BcO)

【0271】

【化64】



【0272】

上記の基本手順Cに従ってビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸(100mg、0.65mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1二塩酸塩(176mg、0.65mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、1:99~1:9v/MeOH/CH₂Cl₂勾配溶離)によって精製し、白色粉末(R_f=0.50、1:9v/vMeOH/CH₂Cl₂)としてBcO(142mg、65%)を生成した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.30 (m, 1H), 7.19 (m), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.66 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.79 (br s, 4H), 1.82 - 1.23 (m, 12H), 1.00 - 0.76 (m, 1H). IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max}: 2940, 2921, 2863, 1685, 1409, 1292, 1270, 957, 910, 891, 748, 653, 542 cm⁻¹. LRMS (+ESI) m/z: 359 [(M+Na)⁺, 100%]. HPLC純度: 96.87%, RT: 21.77分.

【0273】

(実施例55)

(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)(ナフトレン-2-イル)メタノン(TRGA-81)

【0274】

10

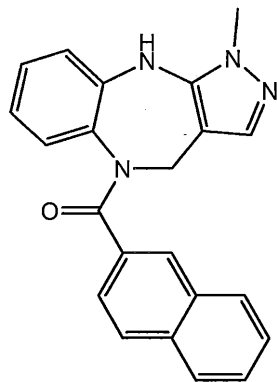
20

30

40

50

【化 6 5】



10

【0275】

上記の基本手順Cに従って2-ナフトエ酸(100mg、0.58mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1二塩酸塩(132mg、0.48mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、1:99~1:9v/MeOH/CH₂Cl₂勾配溶離)によって精製し、白色粉末(R_f=0.50、1:9v/vMeOH/CH₂Cl₂)としてTRGA-81(139mg、81%)を生成した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.57 (s, 1H), 7.84 (d, J = 6Hz, 1H), 7.79 (d, J = 18Hz, 1H), 7.73-7.46 (m, 3H), 7.25-7.09 (m, 4H), 6.95-6.89 (m, 1H), 6.72 (d, J = 9Hz, 1H), 6.42-6.37 (m, 1H), 5.77 (d, J = 15Hz, 1H), 4.03 (d, J = 15Hz, 1H), 3.81 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 168.21, 139.73, 138.62, 135.80, 134.54, 132.62, 129.67, 129.60, 128.56, 128.27, 128.22, 128.01, 126.52, 126.07, 124.99, 124.43, 123.81, 120.54, 119.42, 100.49, 43.01, 35.38. IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max}: 3300, 1617, 1504, 1404, 1377, 1318, 833, 796, 780, 748, 725, 447 cm⁻¹. LRMS (+ESI) m/z: 377 [(M+Na)⁺, 100%]. MP: 228-243 °C. HPLC純度: 98.03%, RT: 19.10分。

20

【0276】

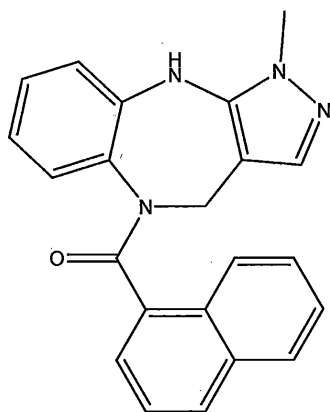
(実施例56)

(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)(ナフトレン-1-イル)メタノン(TRGA-89)

30

【0277】

【化 6 6】



40

【0278】

上記の基本手順Cに従って1つのナフトエ酸(100mg、0.58mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1二塩酸塩(132mg、0.48mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、1:99~1:9v/MeOH/CH₂Cl₂勾配溶離)によって精製し、白色粉末(R

50

f=0.50、1:9v/vMeOH/CH₂Cl₂)としてTRGA-89(141mg、82%)を生成した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.72 (s, 1H), 7.83 (d, J = 15Hz, 3H), 7.67 (d, J = 9Hz, 1H), 7.51-7.20 (m, 5H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.77 (d, J = 9Hz, 1H), 6.57-6.52 (m, 1H), 5.99 (d, J = 15Hz, 1H), 4.03 (d, J = 15Hz, 1H), 3.85 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 168.18, 139.87, 138.99, 135.67, 133.91, 132.88, 132.26, 131.88, 130.47, 128.24, 128.24, 127.45, 127.45, 127.06, 126.94, 126.49, 124.34, 121.13, 119.57, 100.35, 43.21, 35.41. IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max}: 3312, 1610, 1565, 1505, 1402, 1298, 1248, 1035, 820, 762, 728, 701, 477, 449 cm⁻¹. LRMS (+ESI) m/z: 377 [(M+Na)⁺, 100%]. MP: 231-233°C. HPLC純度: 98.85%, RT: 20.51分.

10

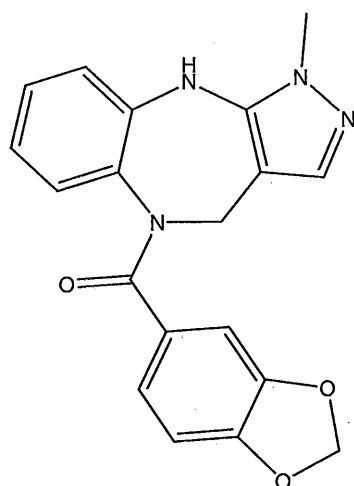
【0279】

(実施例57)

ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン(TRGA-95)

【0280】

【化67】



20

30

【0281】

上記の基本手順Cに従ってベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-カルボン酸(100mg、0.60mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1二塩酸塩(137mg、0.50mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、1:99~1:9v/MeOH/CH₂Cl₂勾配溶離)によって精製し、白色粉末(R_f=0.50、1:9v/vMeOH/CH₂Cl₂)としてTRGA-95(158mg、75%)を生成した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.59 (s, 1H), 7.29 (d, J = 9Hz, 2H), 7.15 (d, J = 9Hz, 2H), 6.71 (br s, 4H), 5.96 (s, 2H), 5.66 (d, J = 15Hz, 1H), 3.89 (d, J = 15Hz, 1H), 3.76 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 167.46, 148.06, 146.52, 139.84, 138.72, 135.56, 132.67, 130.19, 129.97, 128.18, 122.16, 121.35, 119.61, 107.88, 107.45, 101.31, 100.31, 43.21, 35.32. LRMS (+ESI) m/z: 371 [(M+Na)⁺, 100%]. HPLC純度: 99.53%, RT: 17.19分.

40

【0282】

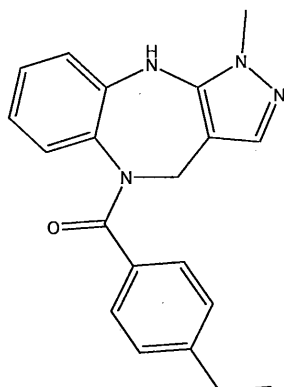
(実施例58)

(4-エチルフェニル)(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン(TRGA-99)

【0283】

50

【化 6 8】



10

【0284】

上記の基本手順Cに従って4-エチル安息香酸(100mg、0.66mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1二塩酸塩(152mg、0.55mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、1:99~1:9v/MeOH/CH₂Cl₂勾配溶離)によって精製し、白色粉末(R_f=0.50、1:9v/vMeOH/CH₂Cl₂)としてTRGA-99(134mg、73%)を生成した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.59 (s, 1H), 7.28 (d, J = 9Hz, 1H), 7.16-6.98 (m, 6H), 6.72-6.63 (m, 2H), 5.68 (d, J = 15Hz, 1H), 3.89 (d, J = 15Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.50 (q, J = 6Hz, 2H), 1.08 (t, J = 6Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 168.10, 145.23, 139.84, 138.81, 135.60, 133.65, 132.53, 130.37, 128.15, 127.56, 126.95, 121.18, 119.54, 100.36, 43.14, 35.33, 27.78, 15.07. IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max}: 2971, 1618, 1561, 1500, 1388, 1315, 1244, 1139, 1051, 1018, 983, 827, 757, 726, 629, 594, 489, 462 cm⁻¹. LRM S (+ESI) m/z: 355 [(M+Na)⁺, 100%]. HPLC純度: 99.87%, RT: 19.63分。

20

【0285】

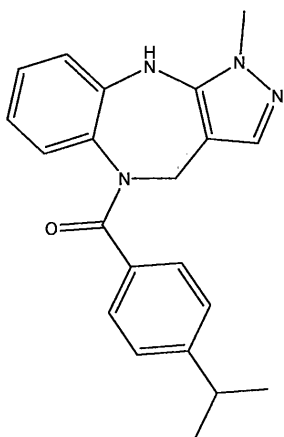
(実施例59)

(4-イソプロピルフェニル)(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン(TRGA-101)

30

【0286】

【化 6 9】



40

【0287】

上記の基本手順Cに従って4-イソプロピル安息香酸(100mg、0.61mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1二塩酸塩(139mg、0.51mmol)を処理し、続いてフラッシュカラム

50

クロマトグラフィ(シリカ、1:99~1:9v/MeOH/CH₂Cl₂勾配溶離)によって精製し、白色粉末($R_f=0.50$ 、1:9v/vMeOH/CH₂Cl₂)としてTRGA-101(129mg、73%)を生成した。
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.59 (s, 1H), 7.30-7.01 (m, 7H), 6.73-6.61 (m, 2H), 5.68 (d, $J = 12\text{Hz}$, 1H), 3.89 (d, $J = 12\text{Hz}$, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.78 (7重線, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 1.10 (d, $J = 6\text{Hz}$, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 167.98, 152.92, 139.84, 138.80, 135.60, 133.71, 132.48, 130.38, 128.17, 127.65, 125.50, 121.15, 119.55, 100.38, 43.17, 35.33, 33.05, 23.60. IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max} : 3283, 2958, 1601, 1556, 1502, 1392, 1317, 834, 753, 730 cm⁻¹. LRMS (+ESI) m/z : 369 [(M+Na)⁺, 100%]. HPLC純度: 95.03%, RT: 20.64分.
 【0288】

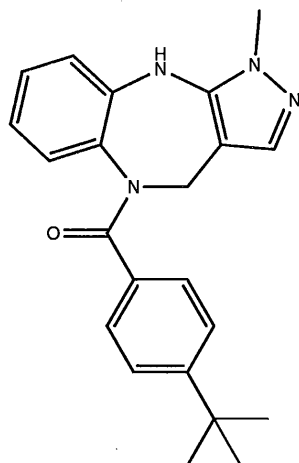
10

(実施例60)

(4-(tert-ブチル)フェニル)(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メタノン(TRGA-105)

【0289】

【化70】



20

【0290】

上記の基本手順Cに従って4-(tert-ブチル)安息香酸(100mg、0.56mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1二塩酸塩(139mg、0.56mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、1:99~1:9v/MeOH/CH₂Cl₂勾配溶離)によって精製し、白色粉末($R_f=0.50$ 、1:9v/vMeOH/CH₂Cl₂)としてTRGA-105(158mg、78%)を生成した。
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.59 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.19-7.08 (m, 6H), 6.74-6.64 (m, 2H), 5.68 (d, $J = 15\text{Hz}$, 1H), 3.89 (d, $J = 15\text{Hz}$, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.17 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 167.96, 152.16, 139.88, 138.80, 135.64, 133.33, 130.39, 129.17, 128.22, 127.50, 124.36, 121.18, 119.59, 100.47, 43.27, 35.35, 34.39, 30.87. IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max} : 3313, 1607, 1556, 1504, 1392, 1294, 1143, 994, 827, 762, 749, 727, 708, 627, 601, 500, 448 cm⁻¹. LRMS (+ESI) m/z : 383 [(M+Na)⁺, 100%]. HPLC純度: 99.78%, RT: 21.51分.

40

【0291】

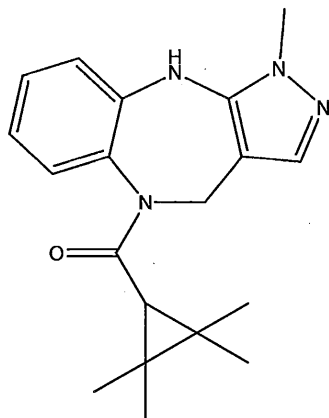
(実施例61)

(1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)(2,2,3,3-テトラメチルシクロプロピル)メタノン(TRGA-111)

【0292】

50

【化 7 1】



10

【0 2 9 3】

上記の基本手順Cに従って2,2,3,3-テトラメチルシクロプロパン-1-カルボン酸(100mg、0.70mmol)に由来する酸クロリドでジアゼピン1二塩酸塩(160mg、0.59mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、1:99~1:9v/MeOH/CH₂Cl₂勾配溶離)によって精製し、白色粉末(R_f=0.50、1:9v/vMeOH/CH₂Cl₂)としてTRGA-111(129mg、68%)を生成した。

20

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d): δ 7.26-7.18 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 1H), 7.04-6.95 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 5.66 (d, J = 15Hz, 1H), 3.80 (d, J = 15Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.67 (s, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.81 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, クロロホルム-d): δ 171.24, 139.07, 138.66, 136.55, 132.43, 131.40, 128.72, 122.33, 119.43, 102.29, 42.45, 36.69, 34.78, 28.48, 28.26, 23.81, 22.82, 17.63, 17.22. IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max}: 3309, 2930, 1623, 1557, 1500, 1427, 1393, 1315, 1245, 986, 936, 833, 760, 723, 584 cm⁻¹. LRMS (+ESI) m/z: 347 [(M+Na)⁺, 100%]. HPLC純度: 98.82%, RT: 20.46分。

【0 2 9 4】

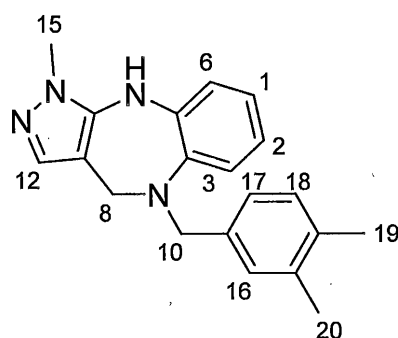
30

(実施例62)

5-(3,4-ジメチルベンジル)-1-メチル-1,4,5,10-テトラヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン(WJ05105)

【0 2 9 5】

【化 7 2】



40

【0 2 9 6】

ジアゼピン1(150mg、0.75mmol)及び3,4-ジメチルベンズアルデヒド(100mg、0.75mmol)の攪拌したCH₂Cl₂(10mL)中の溶液を、1時間にわたって分割してナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(795mg、3.75mmol)で処理し、12時間継続して攪拌した。結果

50

として得られた懸濁液をCH₂Cl₂(25mL)で希釈し、次に、NaHCO₃(25mLの飽和水溶液)、ブライン(50mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、減圧下で濃縮した。結果として得られた油をフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、2.5:97.5v/vMeOH:CH₂Cl₂)によって精製し、関連する分画(R_f=0.28、2.5:97.5v/vMeOH:CH₂Cl₂溶液)の濃縮によって白色粉末として表題化合物(211mg、88%)を生成した。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 8.11 (br s, 1H, NH), 7.16 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H, 3-CH), 7.09 - 7.01 (m, 3H, 16/17/18-3xCH), 7.01 - 6.94 (m, 2H, 1/2-2xCH), 6.88 (s, 1H, 12-CH), 6.79 (ddd, J = 7.9, 7.2, 1.5 Hz, 1H, 6-CH), 4.01 (s, 2H, 10-CH₂), 3.76 (s, 2H, 8-CH₂), 3.72 (s, 3H, 15-CH₃), 2.20 - 2.15 (m, 6H, 19/20-2xCH₃). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ 141.2, 140.4, 139.1, 136.5, 135.7(1), 135.7(0), 134.5, 129.5, 129.2, 125.9, 125.6, 124.3, 120.9, 119.4, 100.4, 57.4, 48.5, 35.1, 19.4, 19.0. IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max}: 3269, 1603, 1554, 1503, 1431, 1393, 1363, 1332, 1294, 1252, 1132, 1020, 990, 856, 837, 819, 762, 714, 664, 640, 596, 556, 476, 443 cm⁻¹. LRMS (+ ESI) m/z: 319 [(M+H)⁺, 100%]. HRMS (+ ESI) 実測値: (M+H)⁺, 319.1915. C₂₀H₂₂N₄ 計算値 (M+H)⁺, 319.1917. MP 171 - 173°C. HPLC純度: 97.08%, RT: 17.48分。

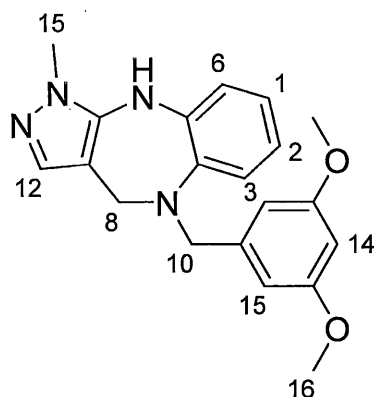
【0297】

(実施例63)

5-(3,5-ジメトキシベンジル)-1-メチル-1,4,5,10-テトラヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン(WJ0625)

【0298】

【化73】



【0299】

ジアゼピン1(150mg、0.75mmol)及び3,5-ジメトキシベンズアルデヒド(125mg、0.75mmol)の攪拌したCH₂Cl₂(10mL)中の溶液を、1時間にわたって分割してナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(795mg、3.75mmol)で処理し、12時間継続して攪拌した。結果として得られた懸濁液をCH₂Cl₂(25mL)で希釈し、次に、NaHCO₃(25mLの飽和水溶液)、ブライン(50mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、減圧下で濃縮し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、2.5:97.5v/vMeOH:CH₂Cl₂)によって精製し、白色の発泡体(R_f=0.1、2.5:97.5v/vMeOH:CH₂Cl₂溶液)として表題化合物(148mg、56%)を生成した。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 8.14 (br s, 1H, NH), 7.17 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H, 3-CH), 7.06 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H, 6-CH), 6.97 (ddd, J = 7.9, 7.2, 1.5 Hz, 1H, 2-CH), 6.92 (s, 1H, 12-CH), 6.80 (ddd, J = 7.9, 7.2, 1.5 Hz, 1H, 1-CH), 6.46 (d, J = 2.3 Hz, 2H, 15-2xCH), 6.33 (t, J = 2.3 Hz, 1H, 14-CH), 4.07 (s, 2H, 10-CH₂), 3.79 (s, 2H, 8-CH₂), 3.73 (s, 3H, 15-CH₃), 3.67 (s, 6H, 16-2xCH₃). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ 160.3, 141.8, 141.1, 140.5, 139.0, 135.

7, 125.6, 124.3, 121.0, 119.4, 105.9, 100.5, 98.5, 57.6, 55.0, 49.0, 35.1. IR (ダイヤモンドセル, ニート) $\nu_{\max}$: 3309, 1626, 1560, 1504, 1429, 1392, 1317, 1247, 1146, 1029, 990, 827, 757, 741, 690, 636, 597, 493, 447 cm^{-1} . LRMS (+ ESI) m/z : 351 [(M+H)⁺, 100%]. HRMS (+ ESI) 実測値: (M+Na)⁺, 373.1636. C₂₀H₂₂N₄O₂計算値 (M+Na)⁺, 373.1635. MP 210 - 212°C. HPLC純度: 95.61%, RT: 16.93分.

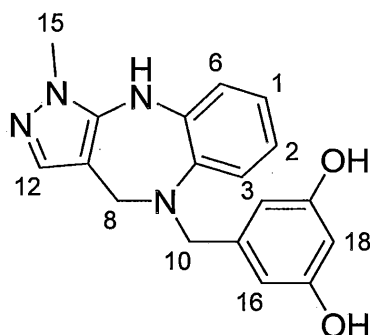
【0300】

(実施例64)

5-((1-メチル-4,10-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン-5(1H)-イル)メチル)ベンゼン-1,3-ジオール(WJ0627)

【0301】

【化74】



【0302】

ジアゼピン1(150mg、0.75mmol)及びレゾルシナール(104mg、0.75mmol)の攪拌したCH₂Cl₂(10mL)中の溶液を、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(795mg、3.75mmol)で1時間にわたって分割して処理し、12h間継続して攪拌した。結果として得られた懸濁液をCH₂Cl₂(25mL)で希釈し、次に、NaHCO₃(25mLの飽和水溶液)、ブライン(50mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、減圧下で濃縮し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、2.5:97.5v/vMeOH:CH₂Cl₂)によって精製し、白色の結晶性粉末(R_f=0.04、2.5:97.5v/vMeOH:CH₂Cl₂溶液)として表題化合物(111mg、46%)を生成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.09 (br d, J = 2.2 Hz, 2H, 2OH), 8.08 (br s, 1H, NH), 7.16 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H, 3-CH), 7.05 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H, 6-CH), 6.95 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H, 2-CH), 6.90 (s, 1H, 12-CH), 6.81 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H, 1-CH), 6.20 (d, J = 2.1 Hz, 2H, 16-2xCH), 6.05 (t, J = 2.2 Hz, 1H, 18-CH), 3.93 (s, 2H, 10-CH₂), 3.76 (s, 2H, 8-CH₂), 3.72 (s, 3H, 15-CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ 158.2, 141.5, 141.4, 140.5, 138.8, 135.7, 125.0, 124.1, 121.1, 119.5, 106.2, 101.2, 100.4, 57.9, 48.8, 35.1. IR (ダイヤモンドセル, ニート) $\nu_{\max}$: 3334, 1586, 1553, 1499, 1440, 1386, 1297, 1213, 1157, 1002, 956, 833, 762, 744, 688, 619, 559, 529, 439 cm^{-1} . LRMS (+ ESI) m/z : 323 [(M+H)⁺, 100%]. HRMS (+ ESI) 実測値: (M+H)⁺, 323.1503. C₁₈H₁₈N₄O₂計算値 (M+H)⁺, 323.1503. MP 236-238°C. HPLC純度: 95.51%, RT: 13.01分.

【0303】

(実施例65)

5-((4-クロロフェニル)スルホニル)-1-メチル-1,4,5,10-テトラヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン(WJ0633)

【0304】

10

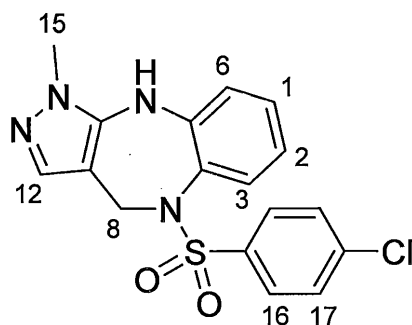
20

30

40

50

【化 7 5】



10

【0305】

上記の基本手順A(工程ii)に従って塩化4-クロロスルホニル(253mg、1.2mmol)でジアゼピン1(200mg、1mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、1:3~1:1v/vEtOAc:ヘキサン勾配溶離)によって精製し、白色の結晶性固形物($R_f=0.26$ 、1:1v/vEtOAc:ヘキサン溶液)として表題化合物(120mg、32%)を生成した。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.01 (s, 1H, NH), 7.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 16-2xCH), 7.29 - 7.22 (m, 2H, 2/6-2xCH), 7.10 (dd, $J = 8.6, 1.5$ Hz, 1H, 3-CH), 7.05 (s, 1H, 12-CH), 7.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, 17-2xCH), 6.94 - 6.87 (m, 1H, 1-CH), 4.97 (br s, 1H, 8-CH₂), 4.35 (br s, 1H, 8-CH₂), 3.27 (s, 3H, 15-CH₃). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 139.4, 138.9, 138.0, 137.2, 135.6, 133.4, 129.5, 128.8, 128.1, 126.2, 120.2, 119.5, 100.0, 47.8, 34.6. IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max} : 3251, 1563, 1507, 1338, 1162, 1088, 1041, 997, 899, 847, 823, 762, 737, 701, 681, 616, 582, 567, 541, 474 cm^{-1} . LRMS (+ APCI) m/z : 375 [(M+H)⁺, 100%], 377 [(M+H)⁺, 48%]. HRMS (+ ESI) 実測値: (M+H)⁺, 375.0677/377.0647. C₁₇H₁₅ClN₄O₂S計算値 (M+H)⁺, 375.0677/377.0647. MP 206 - 208 °C. HPLC純度: 95.43%, RT: 20.79分。

20

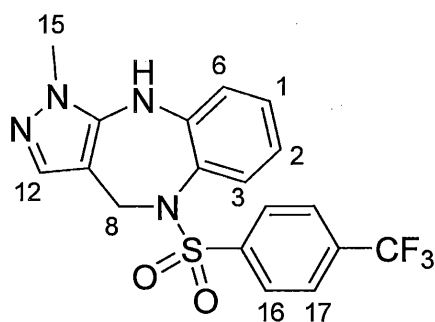
【0306】

(実施例66)

1-メチル-5-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-1,4,5,10-テトラヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン(WJ0639)

【0307】

【化 7 6】



40

【0308】

上記の基本手順A(工程ii)に従って塩化4-トリフルオロメチルスルホニル(294mg、1.2mmol)でジアゼピン1(200mg、1mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、1.5:98.5v/vMeOH:CH₂Cl₂)によって精製し、黄色結晶性固形物($R_f=0.42$ 、1.5:98.5v/vMeOH:CH₂Cl₂溶液)として表題化合物(210mg、51%)を生成した。

50

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.99 (s, 1H, NH), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H, 17-2xCH), 7.35 - 7.21 (m, 4H, 2/6/16-4xCH), 7.11 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1H, 3-CH), 7.06 (s, 1H, 12-CH), 6.93 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H, 1-CH), 5.00 (br s, 1H, 8-CH₂), 4.38 (s, 1H, 8-CH₂), 3.16 (s, 3H, 15-CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ 143.1, 139.3, 138.7, 135.6, 133.4, 131.9 (q, J = 32.1 Hz), 129.6, 127.9, 126.1, 125.1 (q, J = 4.0 Hz), 123.5 (q, J = 272.9 Hz), 120.3, 119.6, 100.1, 47.8, 34.3. ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): δ -61.4. IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max}: 3543, 3195, 1620, 1563, 1508, 1319, 1163, 1090, 1058, 998, 900, 840, 785, 763, 710, 680, 609, 563, 540, 426 cm⁻¹. LRMS (+ APCI) m/z: 409 [(M+H)⁺, 100%]. HRMS (+ ESI) 実測値: (M+H)⁺, 409.0941. C₁₈H₁₅F₃N₄O₂S計算値 (M+H)⁺, 409.0941. MP 203 - 205°C. HPLC純度: 95.82%, RT: 21.26分.

10

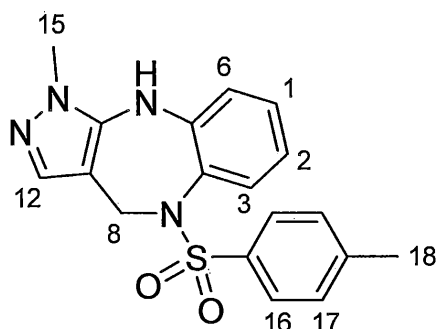
【0309】

(実施例67)

1-メチル-5-トシル-1,4,5,10-テトラヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[3,4-e][1,4]ジアゼピン(WJ0641)

【0310】

【化77】



20

【0311】

上記の基本手順A(工程ii)に従って塩化4-メチルスルホニル(228mg、1.2mmol)でジアゼピン1(200mg、1mmol)を処理し、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ、1.5:98.5v/vMeOH:CH₂Cl₂)によって精製し、白色の結晶性固形物(R_f=0.48、1.5:98.5v/vMeOH:CH₂Cl₂溶液)として表題化合物(291mg、82%)を生成した。

30

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 7.92 (br s, 1H, NH), 7.22 (td, J = 7.3, 1.5 Hz, 2H, 17-2xCH), 7.12 - 7.00 (m, 4H, 16/6/2-4xCH), 6.97 - 6.76 (m, 3H, 1/3/12-3xCH), 4.86 (br s, 1H, 8-CH₂), 4.40 (br s, 1H, 8-CH₂), 3.22 (s, 3H, 15-CH₃), 2.33 (s, 3H, 18-CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 142.4, 139.7, 139.0, 136.3, 135.4, 133.4, 129.2, 128.4, 127.0, 126.4, 120.0, 119.3, 100.2, 47.7, 34.6, 20.9. IR (ダイヤモンドセル, ニート) ν_{max}: 3550, 3160, 1622, 1591, 1563, 1509, 1444, 1333, 1290, 1163, 1088, 1041, 996, 898, 844, 814, 754, 737, 702, 683, 659, 572, 555, 534, 500, 483 cm⁻¹. LRMS (+ APCI) m/z: 354 [(M+H)⁺, 100%]. HRMS (+ ESI) 実測値: (M+Na)⁺, 377.1042. C₁₈H₁₈N₄O₂S計算値 (M+Na)⁺, 377.1043. MP 184 - 186°C. HPLC純度: 97.72%, RT: 20.01分.

40

【0312】

式Iの化合物の選択性を試験する実施例

以下の実施例は、V1aRに対するOXTRの式Iの化合物の幾つかの選択性を示す。

【0313】

OTR及びV1aRを発現するヒト胎生腎(HEK)細胞の生成

Flp-In(商標)T-REx(商標)システム(Life Technologies, Carlsbad, CA, USA)を使用する、タグ付けしていないhOTR及びV1aRを安定して発現するようにトランスフェクトした

50

ヒト胚腎臓細胞(HEK-293)をJorgensenら(2016年)に報告されたように確立した(その全体開示は参照によって本明細書に組み込まれる。)。細胞は、次にハイグロマイシン(80 µg/ml)、ペニシリン(100 U/ml)、ストレプトマイシン(0.1 mg/ml)及びブラストサイジンS塩酸塩(15 µg/ml)を含有する10% DMEM中で維持した。

【0314】

膜の調製

受容体の発現を誘発するために、テトラサイクリン(2 µg/mL)を用いて細胞を48時間インキュベートした。5 mM EDTA(pH 7.4)を含むPBSを使用して、培養フラスコからOTR及びV1aRを発現するHEK293細胞を取り出した。採取した細胞を5分間1200gで遠心分離にかけ、均質化緩衝液(50 mM HEPES、5 mM EDTA、5 mM MgCl₂; pH 7.4)中で再懸濁し、その後、Ultra-Turraxホモジナイザー(IKA, Wilmington, NC, USA)を使用して均質化した。ホモジネートを、30分間、48,000g、4°Cで30分間3回遠心分離にかけ、50 mM Tris HCl, 5 mM MgCl₂(pH 7.4)中で膜ペレットを再懸濁した。最終タンパク濃度を測定するために製造業者のプロトコール(Bio-Rad, Hercules, CA, USA)に従って、ビシンコニン酸アッセイを使用した。競合的放射リガンド結合の調査で使用するまで、膜は-80°Cで保存した。

【0315】

競合的放射リガンド結合

[チロシル-2,6-³H]-オキシトシン(10 nM)又は[フェニルアラニル-3,4,5-³H]バソプレッシン(8-L-アルギニン)(2 nM; Perkin Elmer, Waltham, MS, USA)、及び対数間隔の濃度の競合化合物(1 nM-10 µM)と共に反応緩衝液(50 mM Tris HCl, 5 mM MgCl₂, pH 7.4)中で膜(50 µg/ウェル)をインキュベートした。反応物は、平衡に達するように4°Cで90分間インキュベートし、ガラス繊維フィルター(Whatman GF/A 1.6M; Millipore, Darmstadt, Germany)で急速濾過し、氷冷した反応緩衝液で洗浄することによって停止した。フィルターを乾燥し、次いで、30分間Microscint 0(Perkin Elmer)と共にインキュベートし、その後、Microbeta2 2450マイクロプレートリーダー(Perkin Elmer)を用いて放射能を検出した。1 µMの冷却したオキシトシン又はバソプレッシン(Sigma Aldrich)の存在下で非特異的結合を決定し、特異的結合値を計算するために結合の合計値から引き算した。化合物の存在下での特異的結合は、ビヒクル対照の存在下の特異的結合の百分率として表した。平方和F検定を使用して1部位、2部位、及びhill勾配を可変としたシグモイドの結合モデルの適合度を比較し、Graphpad Prism(Graphpad Software, La Jolla, CA, USA)を使用しK_iを計算した。

【0316】

IP1蓄積アッセイ

OTR又はV1aRを発現するHEK-293細胞を、ポリ-L-リジン(100 µg/ml)被覆384ウェルプレートに1ウェル当たり 8.75×10^3 の細胞密度で播種した。受容体発現を誘発するためにテトラサイクリン(2 µg/mL)中で細胞を48時間インキュベートした。HTRF IP-One kit(CisBio International, Bedford, MA, USA)を使用して製造業者のプロトコールに従って、OTR及びV1aRに連結するG_qタンパク質の活性化によって誘発された細胞内のIP1水準をインデックス化した。アゴニスト評価のために、化合物(1 nM-100 µM)の対数間隔の濃度を用いて細胞を1時間インキュベートし、その後、Abクリプタート及びIP1-d2を1時間で添加した。各ウェルの中味は白色壁代用プレート(Perkin Elmer)に移し、Pherastarマイクロプレートリーダー(BMG Labtech, Cary, NC, USA)を使用して蛍光発光を読み取った。アンタゴニスト評価に関しては、化合物(1 nM-100 µM)と混合したOT(30 nM)又はAVP(25 nM)の~EC₇₀濃度又はビヒクル対照で細胞を1時間インキュベートした。化合物及びOT又はAVPの存在下でのIP1水準は、ビヒクル対照の存在下でOT又はAVPに見える水準の百分率として表した。OT及びAVPに対する濃度反応曲線を、薬物又はビヒクル中5分のインキュベーション後に求め、データはGraphPad PRISMを使用して、 $y = \text{最小値} + (\text{最大値} - \text{最小値}) / (1 + 10^{-(\log EC_{50} - X) \cdot n})$ の形式の、4パラメーターのロジスティック方程式にあてはめた。ここで、Xは薬物濃度であり、nはHill勾配である。データは、それぞれ

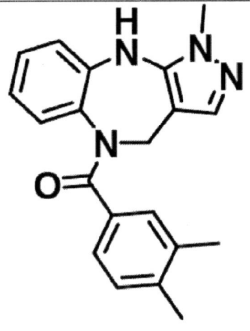
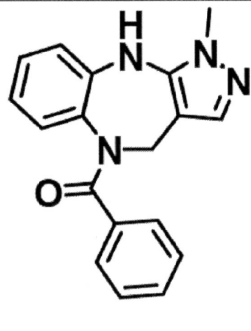
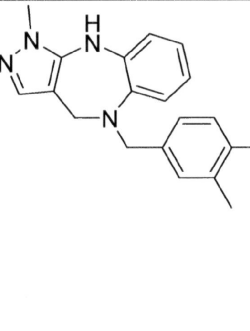
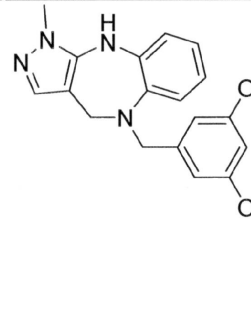
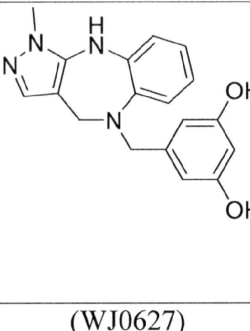
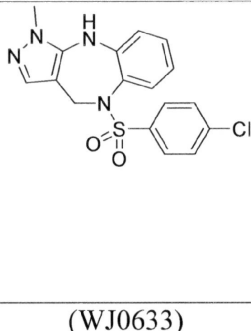
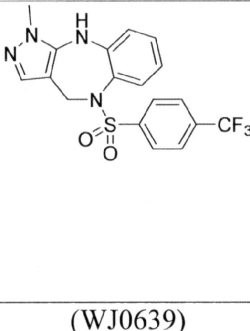
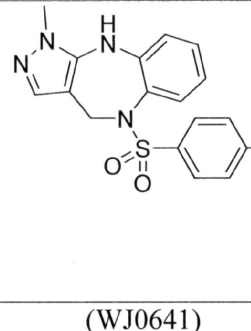
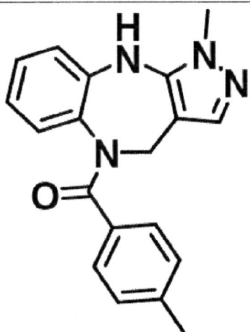
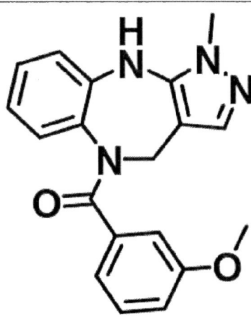
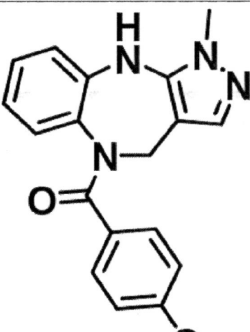
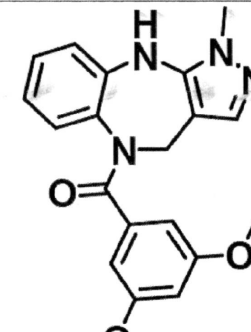
繰り返した、少なくとも3つの独立した実験の平均±s.d.を表す。

【0317】

V1aRに対するOXTRの選択性を求めるために以下の化合物を評価し、その結果を下記の表1に要約する。

【0318】

【化78】

			
(WJ5103)	(WJ0685)	(WJ05105)	(WJ0625)
			
(WJ0627)	(WJ0633)	(WJ0639)	(WJ0641)
			
(WJ0653)	(WJ0657)	(WJ0661)	(WJ0629)

【0319】

10

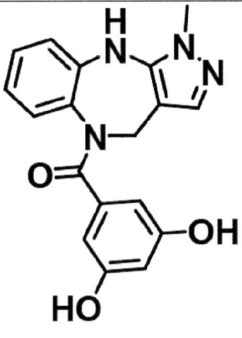
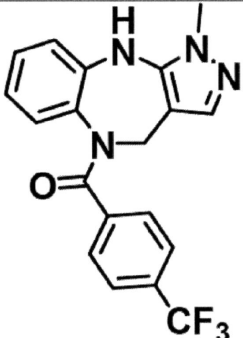
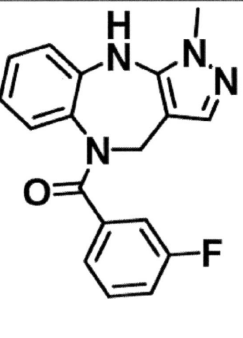
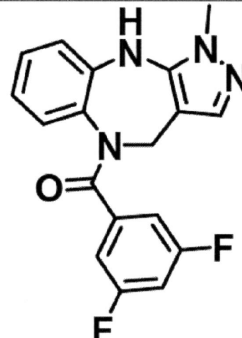
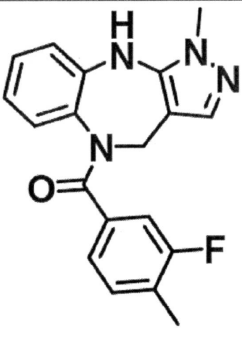
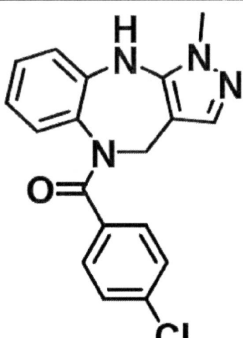
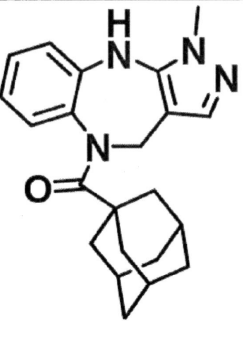
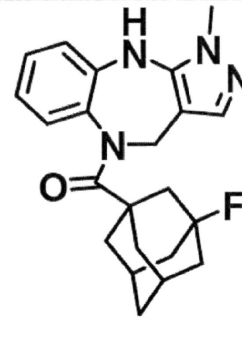
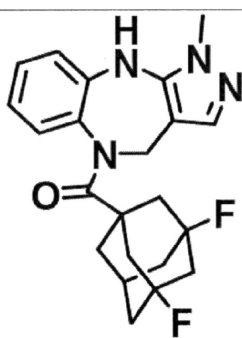
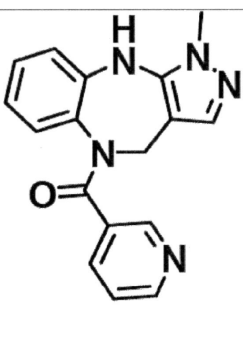
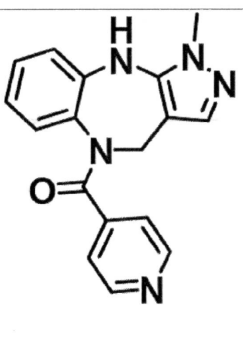
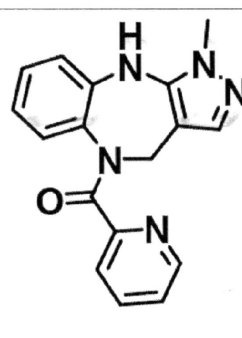
20

30

40

50

【化 7 9】

			
(WJ0623)	(WJ0677)	(WJ0679)	(WJ0681)
			
(WJ0683)	(WJ0755)	(WJ0687)	(WJ0807F)
			
(WJ0807diF)	(WJ0753)	(WJ0757)	(WJ0759)

【 0 3 2 0 】

10

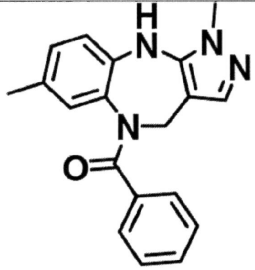
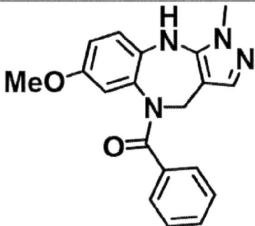
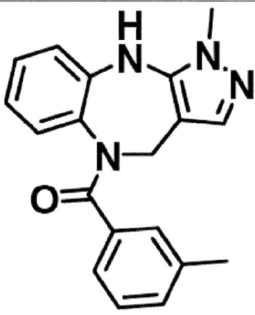
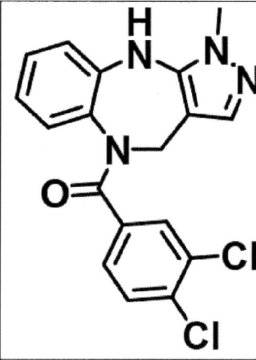
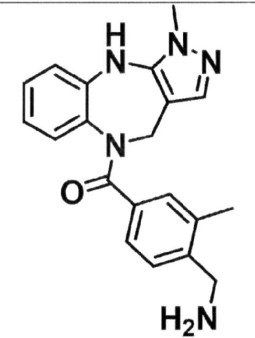
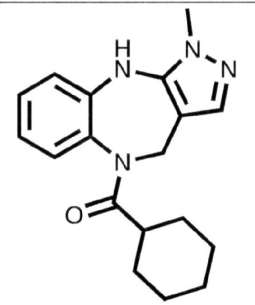
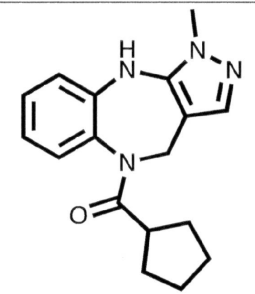
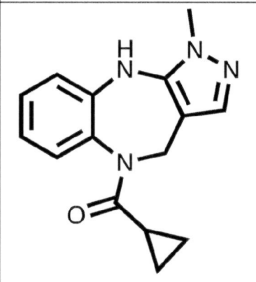
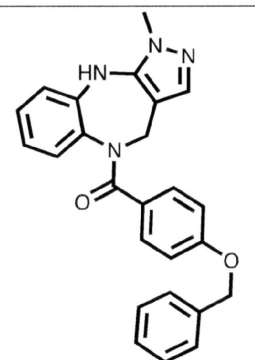
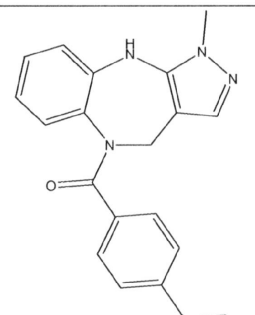
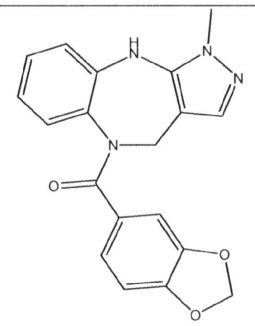
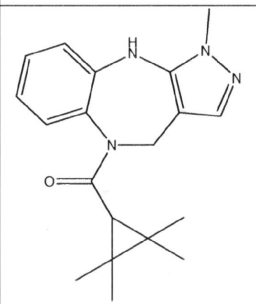
20

30

40

50

【化 8 0】

			
(WJ07117Me)	(WJ07117MeO)	(WJ0823)	(WJ0824)
			
(WJ0761)	(CA6)	(CA5)	(CA3)
			
(BzE)	(TRGA99)	(TRGA95)	(TRGA111)

【 0 3 2 1】

10

20

30

40

50

Table 1:

WJ-Xコード	Ki OXTR (nM)	Ki V1aR (nM)	EC50 OXTR アゴニスト (nM)	EC50 V1aR (nM)	IC50 OXTR (nM)	IC50 V1aR (nM)	OXTR Emax (nM)	OXTR Emax (% OXTR)	O/V Ki	O/V関数
WAY	230 ± 31	27 ± 3	420 ± 59	>10,000	n/a	613 ± 206		45	8.5	0.69
WJ5103	117.2 ± 12.4	14 ± 2	109.3 ± 17.7	>10,000	n/a	346.3 ± 90.91	147.0 ± 64.3	5.87	8.4	0.37
WJ0685	>10,000	81.6 ± 12.6	846.7 ± 244	>10,000	n/a	>10,000	297.7 ± 71.3	11.89		OTのみ
WJ05105	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000		n/a	n/a	n/a
WJ0625	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000		n/a	n/a	n/a
WJ0627	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000		n/a	n/a	n/a
WJ0633	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000		n/a	n/a	n/a
WJ0639	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000		n/a	n/a	n/a
WJ0641	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000		n/a	n/a	n/a
WJ0653	149 ± 43.4	12.4 ± 2.4	85.3 ± 26.5	>10,000	n/a	710.0 ± 266.6	238.8 ± 38.7	9.54	12.0	0.12
WJ0657	842.35 ± 288.09	107.7 ± 23.5	337.7 ± 76.5	>10,000	n/a	745.7 ± 158.4	124.9 ± 16.8	4.99	7.8	0.45
WJ0661	272.2 ± 87.6	24.0 ± 3.4	197 ± 60.3	>10,000	n/a	462.2 ± 135.7	203.8 ± 54.8	8.14	11.3	0.43
WJ0629	315.6 ± 79.2	12.9 ± 1.5	>10,000	>10,000	1765.7 ± 14.4	94.8 ± 7.7	n/a	n/a	24.5	18.63
WJ0623	92.6 ± 10.0	4.6 ± 1.3	>10,000	>10,000	1760 ± 10	204.8 ± 57.6	n/a	n/a	20.1	8.59
WJ0677	559.9 ± 111.2	96.9 ± 33.5	179.0 ± 37.8	>10,000	n/a	>10,000	193.3 ± 11.3	7.72	5.0	OTのみ
WJ0679	422.138 ± 129.0	105.2 ± 10.5	406 ± 74	>10,000	n/a	2202.67 ± 511.5	316 ± 108	12.62	4.0	0.18
WJ0681	755.1 ± 164.0	47.8 ± 9.4	521.3 ± 35.2	>10,000	n/a	2207 ± 405.7	272.7 ± 69.4	10.90	15.8	0.24
WJ0683	102.6 ± 31	7.8 ± 0.9	96.2 ± 22.9	>10,000	n/a	1137.3 ± 165	283.7 ± 22.4	11.33	13.1	0.085
WJ0755	519.4 ± 109.7	173.6 ± 57.4	152.4 ± 47.3	>10,000	n/a	1672.7 ± 298.5	255 ± 59.7	10.19	3.0	0.09

【表 1 B】

WJ0687	>10,000	377.0 ± 106.3	488.1 ± 141	>10,000	>10,000	n/a	>10,000	834 ± 61.1	33.32	>26.5	OTのみ
WJ0807mF	>10,000	1093.7 ± 58.3	2404.7 ± 652.2	>10,000	>10,000	n/a	>10,000	632.5 ± 148	25.27	>10	OTのみ
WJ0807dF	>10,000	2215	4149 ± 1342.2	>10,000	>10,000	n/a	>10,000	667.7 ± 219.4	26.68	>4.5	OTのみ
WJ0753	>10,000	353	3534 ± 634	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	242.1 ± 21.7	9.67	>28.3	OTのみ
WJ0757	>10,000	751.1 ± 196.5	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	n/a	n/a	>13.3	n/a
WJ0759	>10,000	1118.0 ± 260.3	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	n/a	n/a	>8.9	n/a
WJ07117Me	4071.7 ± 1219.9	924	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	n/a	n/a	4.4	n/a
WJ07117MeO	>10,000	374	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	n/a	n/a	>26.7	n/a
WJ0823	552.9 ± 154.6		407 ± 102	>10,000	>10,000	n/a	>10,000	420 ± 37	16.78		OTのみ
WJ0824	1619.3 ± 243.3	455.0 ± 112.2	438 ± 126.8	>10,000	>10,000	n/a	>10,000	321.8 ± 103.3	12.86	3.55	OTのみ
WJ0761	>10,000	44.7 ± 5.0	9191.7 ± 1615.8	>10,000	>10,000	n/a	>10,000		8	>223.7	<0.92
CA6 (KA)	1080 ± 323	236 ± 75	481 ± 61	>10,000	>10,000	n/a	>10,000		17	4.6	<0.04
CA5 (KA)	>10,000	553 ± 67	3395 ± 448	>10,000	>10,000	n/a	>10,000		10	>18.1	<0.33
CA3 (KA)	>10,000	3370 ± 740	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000		n/a	>3.0	n/a
BzE	176 ± 41	35 ± 5	>10,000	>10,000	>10,000	179 ± 35	1591 ± 486		n/a	5	0.11
TRGA99	22 ± 8	1.8 ± 0.6	41 ± 15	>10,000	>10,000	n/a	1649 ± 75		8	12.2	0.02
TRGA95	159 ± 32	18 ± 1	91 ± 25	>10,000	>10,000	n/a	1530 ± 444		13	8.8	0.06
TRGA111	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000		n/a	n/a	n/a

【0323】

ネズミの社会的相互関係に対するWJ0679の作用を試験する実施例(N=46)

種:ハツカネズミ

血統:BALB/c

性別:オス

週齢:試験時6-7週

ビヒクル:88%の等張生理食塩水、10%DMSO、2%トウイーン80

化合物:WJ0679

投薬:0、1、5、20mg/kg

10

20

30

40

50

投与経路:腹腔内(i.p.)注射

【0324】

10分の試験セッションの間、体重及び処置の一致したなじみのないマウスの組合せをアリーナ(40×40×40cm)に置き、i.p.注射を受けた30分後に始めた。関心のある変数は、マウスが互いに近距離での物理的接触に費やした時間、及び、各マウスが活発な社会的探索(他のマウスを鼻でかいで)に従事し費やした時間であった。

【0325】

図1は、WJ0679の投薬すべてが、近距離での物理的接触において費やされた時間を著しく増やし、より少ない投薬(1及び5mg/kg)で最も著しい効果をあげたことを示す。

【0326】

図2は、1及び20mg/kgのWJ0679の投薬が活発な社会的探索を著しく増やしたことを示す。

10

20

30

40

50

【図面】

【図 1】

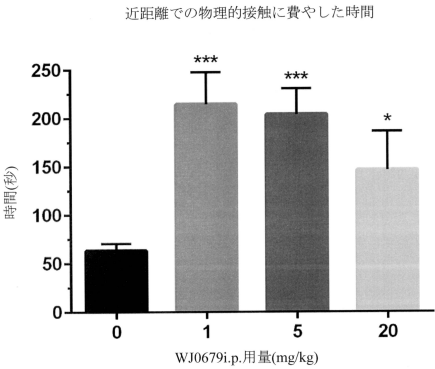


図 1

【図 2】

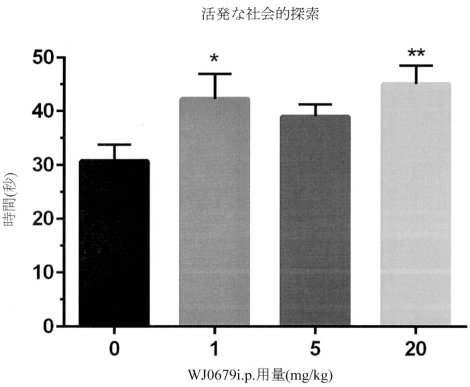


図 2

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/32	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/34	(2006.01)	A 6 1 P	25/32	
A 6 1 P	25/36	(2006.01)	A 6 1 P	25/34	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/36	
			A 6 1 P	43/00	1 1 1

・ (番地なし) ・ ザ ・ ユニヴァーシティ ・ オブ ・ シドニー内

(72)発明者 ウィリアム・ヨルゲンセン

オーストラリア・ニュー・サウス・ウェールズ・2006・パラマッタ・ロード・(番地なし) ・
ザ・ユニヴァーシティ・オブ・シドニー内

(72)発明者 エリン・ウェリー

オーストラリア・ニュー・サウス・ウェールズ・2006・パラマッタ・ロード・(番地なし) ・
ザ・ユニヴァーシティ・オブ・シドニー内

(72)発明者 トリスタン・リーキー

オーストラリア・ニュー・サウス・ウェールズ・2006・パラマッタ・ロード・(番地なし) ・
ザ・ユニヴァーシティ・オブ・シドニー内

(72)発明者 マイケル・ボーウェン

オーストラリア・ニュー・サウス・ウェールズ・2006・パラマッタ・ロード・(番地なし) ・
ザ・ユニヴァーシティ・オブ・シドニー内

(72)発明者 イアイン・マックレガー

オーストラリア・ニュー・サウス・ウェールズ・2006・パラマッタ・ロード・(番地なし) ・
ザ・ユニヴァーシティ・オブ・シドニー内

審査官 東 裕子

(56)参考文献

特表2008-510684 (JP, A)

特表2007-504263 (JP, A)

特表2006-517530 (JP, A)

特表2005-500317 (JP, A)

特表2005-501858 (JP, A)

特表2012-519161 (JP, A)

特表平10-512865 (JP, A)

特表平11-500106 (JP, A)

特表2018-525351 (JP, A)

国際公開第2016/089830 (WO, A1)

国際公開第2008/103367 (WO, A2)

JORGENSEN, William T., European Journal of Medicinal Chemistry, 2016年, 108, 730-740

FRANTZ, Marie-Celine, Journal of Medicinal Chemistry, 2010年, 53, 1546-1562

REEKIE, Tristan A., Tetrahedron Letters, 2014年, 55, 4568-4571

KARPENKO, Iuliia, Journal of Medicinal Chemistry, 2015年, 58, 2547-2552

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D

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