

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6357475号
(P6357475)

(45) 発行日 平成30年7月11日(2018.7.11)

(24) 登録日 平成30年6月22日(2018.6.22)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14 C S P
C O 7 D 403/10 (2006.01)	C O 7 D 403/10
C O 7 D 403/14 (2006.01)	C O 7 D 403/14
C O 7 D 409/14 (2006.01)	C O 7 D 409/14
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551

請求項の数 14 (全 114 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-526442 (P2015-526442)
(86) (22) 出願日	平成26年7月11日 (2014.7.11)
(86) 国際出願番号	PCT/JP2014/068541
(87) 国際公開番号	W02015/005468
(87) 国際公開日	平成27年1月15日 (2015.1.15)
審査請求日	平成29年7月7日 (2017.7.7)
(31) 優先権主張番号	特願2013-146213 (P2013-146213)
(32) 優先日	平成25年7月12日 (2013.7.12)
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)

(73) 特許権者	000228590 日本ケミファ株式会社 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号
(73) 特許権者	504145342 国立大学法人九州大学 福岡県福岡市東区箱崎六丁目10番1号
(74) 代理人	100146259 弁理士 橋本 諭志
(74) 代理人	100124822 弁理士 千草 新一
(72) 発明者	佐久間 詔悟 埼玉県三郷市彦川戸1-22 日本ケミファ株式会社創薬研究所内

最終頁に続く

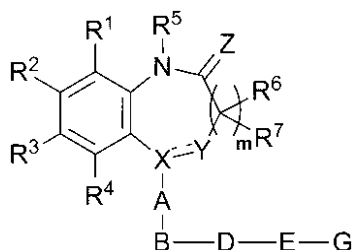
(54) 【発明の名称】 P2X4受容体拮抗剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

次の一般式(I)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【化1】



(I)

(式中、R¹及びR²は同一又は異なっていてもよく水素原子、炭素数1~8のアルキル基、炭素数3~8のシクロアルキル基、炭素数2~8のアルケニル基、炭素数1~8のアルコキシ基、1~3のハロゲン原子で置換された炭素数1~8のアルキル基、1~3のハロゲン原子で置換された炭素数1~8のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数1~8のアルキルアミノ基、炭素数2~8のジア

ルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のアシルアミノ基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 8 のアシル基、アルコキシカルボニル基（アルコキシ部分の炭素数は 1 ~ 8。）、置換基を有していても良いフェニル基、置換基を有していても良いピリジル基、若しくはアラルキル基（アリアル部分の炭素数は、6 ~ 10 で、アルキレン部分の炭素数は 1 ~ 8。）を表すか、
又は

R¹ と R² が一緒になって、それらが結合しているベンゼン環と一緒にナフタレン環、キノリン環、イソキノリン環、テトラヒドロナフタレン環、インダン環、テトラヒドロキノリン環及びテトラヒドロイソキノリン環から選択される縮合環を形成しても良く、そして R¹ と R² が一緒になって、R¹ と R² がそれぞれ結合している炭素原子からなる環には、1 ~ 4 個の同一又は異なっても良い炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 3 ~ 8 のシクロアルキル基、炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のジアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のアシルアミノ基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 8 のアシル基、アルコキシカルボニル基（アルコキシ部分の炭素数は 1 ~ 8。）及びアラルキル基（アリアル部分の炭素数は、6 ~ 10 で、アルキレン部分の炭素数は 1 ~ 8。）から選択される置換基で置換されていても良く、

R³ 及び R⁴ は同一又は異なっても良く水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のジアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のアシルアミノ基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 8 のアシル基、アルコキシカルボニル基（アルコキシ部分の炭素数は 1 ~ 8。）、又はアラルキル基（アリアル部分の炭素数は、6 ~ 10 で、アルキレン部分の炭素数は 1 ~ 8。）を表し、

R⁵ は水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、水酸基で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基又はアラルキル基（アリアル部分の炭素数は、6 ~ 10 で、アルキレン部分の炭素数は 1 ~ 8。）を表し、

R⁶ 及び R⁷ は同一又は異なっても良く水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基又はアミノ基を表し、

X は C 又は N を表し、

Y は N 又は C (= O) を表し、

但し、X が C の時、Y は N を表し、

また、X が N の時、Y は C (= O) を表し、

実線と破線からなる二重線は、単結合又は二重結合を表し、

Z は O, S 又は NH を表し、

A は、置換基として、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミノ基及び炭素数 2 ~ 8 のジアルキルアミノ基から選択される同一又は異なっても良い置換基を 1 ~ 4 個有していても良いベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、チオフェン環、フラン環、ピラゾール環、イミダゾール環、キノリン環、ベンズイミダゾール環、又はインダン環を表し、

B は O, S, NR⁸ 又は結合手を表し、

ここで、R⁸ は水素原子又は炭素数 1 ~ 8 のアルキル基を表し、

10

20

30

40

50

Dは、置換基として、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数1～8のアルキルアミノ基及び炭素数2～8のジアルキルアミノ基から選択される同一又は異なっても良い置換基を1～4個有していても良いベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、チオフェン環、フラン環、テトラゾール環、イミダゾール環、イミダゾリン環、トリアゾール環、チアゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、ピラゾール環、ピロール環、ピロリジン環、ピペラジン環、ピペリジン環又は5～8員のシクロアルキル環を表し、

Eは $-(CR^9R^{10})_n-T-$ を表し、

ここで、 R^9 及び R^{10} は、同一又は異なっても良く水素原子、ヒドロキシル基又は炭素数1～8のアルキル基を表すか、又は R^9 と R^{10} が一緒になってエチレン鎖を形成しても良く、

nは0～8の整数を表し、

TはO, S, NR^{11} 又は結合手を表し、

ここで、 R^{11} は水素原子又は炭素数1～8のアルキル基を表し、

Gは置換基として、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数1～8のアルキルアミノ基、炭素数2～8のジアルキルアミノ基、カルバモイル基及びメタンスルホニル基から選択される同一又は異なっても良い置換基を1～5個有していても良いベンゼン環、ピリジン環、イミダゾール環、ピロール環、ピラゾール環、チオフェン環、フラン環、チアゾール環、オキサゾール環、ピリミジン環、ピリダジン環、ピラジン環、ナフタレン環、キノリン環、キナゾリン環、インドール環、インドリン環、ピペラジン環、ピペリジン環、モルホリン環又は5～8員のシクロアルキル環を表し、

そして、mは0～1の整数を表す。))

【請求項2】

mが1である請求項1記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項3】

R^1 と R^2 が一緒になって、それらが結合しているベンゼン環と一緒にナフタレン環を形成し、該ナフタレン環は、1～4個の同一又は異なっても良い炭素数1～8のアルキル基、炭素数3～8のシクロアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数1～8のアルキルアミノ基及び炭素数2～8のジアルキルアミノ基から選択される置換基で置換されていても良い請求項1又は2の何れかの項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項4】

R^3 及び R^4 が同一又は異なっても良く水素原子、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数1～8のアルキルアミノ基又は炭素数2～8のジアルキルアミノ基である請求項1～3の何れかの項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項5】

R^5 が水素原子である請求項1～4の何れかの項に記載の化合物、該化合物の互変異性

10

20

30

40

50

体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 6】

R⁶ 及び R⁷ が水素原子である請求項 1 ~ 5 の何れかの項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 7】

X が N で、Y が C (= O) である請求項 1 ~ 6 の何れかの項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 8】

Z が O である請求項 1 ~ 7 の何れかの項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

10

【請求項 9】

A が置換基として、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミノ基、及び炭素数 2 ~ 8 のジアルキルアミノ基から選択される同一又は異なっても良い置換基を 1 ~ 4 個有していても良いベンゼン環、又はピリジン環である請求項 1 ~ 8 の何れかの項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 10】

20

D が置換基として、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミノ基、及び炭素数 2 ~ 8 のジアルキルアミノ基から選択される同一又は異なっても良い置換基を 1 ~ 4 個有していても良いテトラゾール環、イミダゾール環、イミダゾリン環、トリアゾール環、ピロール環、ピロリジン環、ピペラジン環、又はピペリジン環である請求項 1 ~ 9 の何れかの項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 11】

30

G が置換基として、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のジアルキルアミノ基、カルバモイル基、及びメタンスルホニル基から選択される同一又は異なっても良い置換基を 1 ~ 5 個有していても良いベンゼン環、ピリジン環、イミダゾール環、ピロール環、ピラゾール環、ピリミジン環、ピリダジン環、ピラジン環、又は 5 ~ 7 員のシクロアルキル環である請求項 1 ~ 10 の何れかの項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

40

【請求項 12】

以下に示される何れかの化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物：

(1) 5 - [4 - [5 - (2 - メトキシベンジル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン ;

(2) 5 - [4 - [5 - (2 - ヒドロキシベンジル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン ;

(3) 5 - [4 - [5 - [2 - (ピリジン - 3 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール -

50

1 - イル]フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩 ;

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

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

(6) 5 - [4 - (5 - ベンジル - 1 H - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン ;

(7) 5 - [4 - [5 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン ;

10

(8) 7 - メトキシ - 1 - [4 - [5 - (2 - メトキシベンジル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ベンゾ [b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン ;

(9) 5 - [6 - [5 - (2 - メトキシベンジル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン ;

(10) 5 - [4 - [5 - (2 - シクロヘキシルエチル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン ;

20

(11) 5 - [6 - [5 - (2 - ヒドロキシベンジル)] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン ;

(12) 5 - [4 - [5 - [2 - (ピリジン - 4 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩 ;

(13) 5 - [4 - [5 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン ;

30

(14) 5 - [4 - [5 - [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩 ;

(15) 5 - [4 - [5 - [(1 H - イミダゾール - 1 - イル) メチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン ;

(16) 5 - [4 - [5 - [2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン ;

(17) 5 - [4 - [5 - [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン 二塩酸塩 ;

40

(18) 5 - [4 - [5 - (2 - メトキシフェネチル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン ;

(19) 5 - [4 - [5 - (2 - メトキシベンジル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン ;

(20) 5 - [4 - [5 - (3 - フェニルプロピル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン ;

50

(21) 5 - [4 - (2 - フェネチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩 ;

(22) 5 - [4 - (1 - フェネチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩 ;

(23) 5 - [4 - [1 - (4 - クロロベンジル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩 ;

(24) 5 - [4 - [1 - (2 - メトキシベンジル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン ;

10

(25) 5 - [4 - [1 - (3 - メトキシフェネチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン ;

(26) 5 - [4 - [1 - (3 - メトキシフェネチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩 ;

(27) 5 - [4 - [1 - (3 - ヒドロキシフェネチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン ;

20

(28) 5 - [4 - [1 - (2 , 4 , 6 - トリメチルベンジル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩 ;

(29) 4 - [3 - [5 - [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - ベンゾ [f] キノキサリン - 2 , 3 (1 H , 4 H) - ジオン 塩酸塩 ;

(30) 5 - [4 - [5 - [2 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] - フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩 ;

30

(31) 5 - [4 - [(2 - (3 - フルオロフェニル) エチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩 ;

(32) 5 - [4 - [(2 - (2 - メトキシフェニル) エチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩 ;

(33) 5 - [4 - [(2 - (4 - フルオロフェニル) エチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩 ;

(34) 5 - [4 - [(2 - (2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩 ;

40

(35) 5 - [4 - [1 - [2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩 ;

(36) 5 - [4 - [2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニルエチル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩 ;

(37) 5 - [4 - [2 - (2 , 6 - ジメチルフェニルエチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3

50

- H, 5 H) - ジオン 塩酸塩 ;
 (38) 5 - [4 - [2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニルエチル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2, 4 (3 H, 5 H) - ジオン 塩酸塩 ;
 (39) 5 - [4 - [5 - [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1, 2 - e] [1, 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン 二塩酸塩 ;
 (40) 5 - [4 - (5 - フェネチル - 1 H - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1, 2 - e] [1, 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン ;
 (41) 5 - [4 - (2 - フェネチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1, 2 - e] [1, 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン 二塩酸塩 ;
 (42) 5 - [4 - [2 - (3 - メトキシフェネチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2, 4 (3 H, 5 H) - ジオン 塩酸塩 ;
 (43) 5 - [4 - [2 - (3 - ヒドロキシフェネチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2, 4 (3 H, 5 H) - ジオン 塩酸塩 ;
 (44) 3 - [2 - [1 - [4 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] ジアゼピン - 5 (2 H) - イル) フェニル] - 1 H - テトラゾール - 5 - イル] エチル] ベンゾニトリル ;
 (45) 3 - [2 - [1 - [4 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] ジアゼピン - 5 (2 H) - イル) フェニル] - 1 H - テトラゾール - 5 - イル] エチル] ベンズアミド ;
 (46) 5 - [4 - [5 - [2 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2, 4 (3 H, 5 H) - ジオン ;
 (47) 5 - [4 - [5 - [2 - (ジメチルアミノ) ベンジル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2, 4 (3 H, 5 H) - ジオン メシル酸塩 ;
 (48) 4 - [2 - [1 - [4 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] ジアゼピン - 5 (2 H) - イル] フェニル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] エチル] ベンゾニトリル ;
 (49) 4 - [2 - [1 - [4 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] ジアゼピン - 5 (2 H) - イル] フェニル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] エチル] ベンズアミド ;
 (50) 5 - [4 - (2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2, 4 (3 H, 5 H) - ジオン ;
 (51) 5 - [4 - [2 - (2 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2, 4 (3 H, 5 H) - ジオン ;
 (52) 2 - [[2 - [4 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] ジアゼピン - 5 (2 H) - イル) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] メチル] ベンゾニトリル ;
 (53) 2 - [[2 - [4 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] ジアゼピン - 5 (2 H) - イル) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] メチル] ベンズアミド ;
 (54) 2 - [2 - [1 - [4 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] ジアゼピン - 5 (2 H) - イル) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] エチル] ベンゾニトリル ;
 (55) 2 - [2 - [1 - [4 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフト

- [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 5 (2 H) - イル) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] エチル] ベンズアミド ;
- (56) 3 - [2 - [1 - [4 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 5 (2 H) - イル) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] エチル] ベンゾニトリル ;
- (57) 3 - [2 - [1 - [4 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 5 (2 H) - イル) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] エチル] ベンズアミド ;
- (58) 3 - [2 - [1 - [4 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 5 (2 H) - イル) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] エチル] ベンズアミド 塩酸塩 ;
- (59) 5 - [4 - [2 - [4 - (メチルスルホニル) フェネチル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩 ;
- (60) 5 - [4 - [2 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェネチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩 ;
- (61) 5 - [4 - [2 - (3 - メトキシフェネチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 5 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロインデノ [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン 塩酸塩 ;
- (62) 5 - [4 - [2 - [2 - (チオフェン - 3 - イル) エチル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩 ;
- (63) 5 - [4 - [1 - (2 - アミノベンジル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン ;
- (64) 5 - [3 - メトキシ - 4 - (1 - フェネチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン ;
- (65) 5 - [3 - ヒドロキシ - 4 - (1 - フェネチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン ;
- (66) 5 - [4 - [2 - [2 - (フラン - 2 - イル) エチル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] - フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩 ;
- (67) 5 - [4 - [2 - (2 - フルオロフェネチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 5 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロインデノ [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン ;
- (68) 5 - [4 - [2 - (フェノキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン ;
- (69) 5 - [4 - [5 - [2 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩 ;
- (70) 5 - [4 - [5 - [2 - (3 - メトキシピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩 ;
- (71) 5 - [4 - [[2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 二塩酸塩 ;

(72) 5 - [4 - (5 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩 ;

(73) 5 - [4 - [(5 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩 ;

(74) 5 - [4 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - フェネチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩 ;

(75) 5 - [4 - [2 - [(2 - メトキシフェニル) アミノ] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン ;

(76) 5 - [4 - [2 - (フェニルアミノ) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン ;

(77) 5 - [4 - [1 - [(6 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩 ;

(78) 5 - [4 - [1 - [(6 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩 ;

(79) 5 - [4 - [2 - (3 - フルオロフェネチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 5 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロインデノ [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン 塩酸塩 ;

(80) 5 - [4 - [2 - [(フェニルアミノ) メチル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン ;

(81) 3 - [[2 - [4 - [2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [2 , 1 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - (2 H) - イル] フェニル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] メチル] ベンゾニトリル ;

(82) 3 - [[2 - [4 - [2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [2 , 1 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - (2 H) - イル] フェニル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] メチル] ベンズアミド ;

(83) 5 - [4 - [(2 - (3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) エチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 12 の何れかの項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する P2X4 受容体拮抗剤。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 12 の何れかの項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、又は神経因性疼痛の予防又は治療剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は P2X4 受容体拮抗作用を有するジアゼピン誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

ATP受容体はイオンチャネル型受容体のP2XファミリーとG蛋白質共役型受容体のP2Yファミリーに大別され、現在までそれぞれ7種類(P2X₁₋₇)、8種類(P2Y_{1,2,4,6,11-14})のサブタイプが報告されている。

P2XファミリーのサブタイプであるP2X₄受容体(Genebank No. X87763)は、中枢神経系などで広く発現していることが報告されている。(非特許文献1、非特許文献2、非特許文献3、非特許文献4、非特許文献5)

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

10

【0003】

最近、井上らは異痛症(アロディニア)を検出できる、脊髄神経を損傷した動物モデルを使い神経因性疼痛におけるP2X受容体の関与を検証した。そして、脊髄のミクログリア細胞において発現するP2X₄受容体を介して神経傷害性の異常疼痛(特にアロディニア)が誘発されることを発表している。(非特許文献6、非特許文献7、特許文献1)

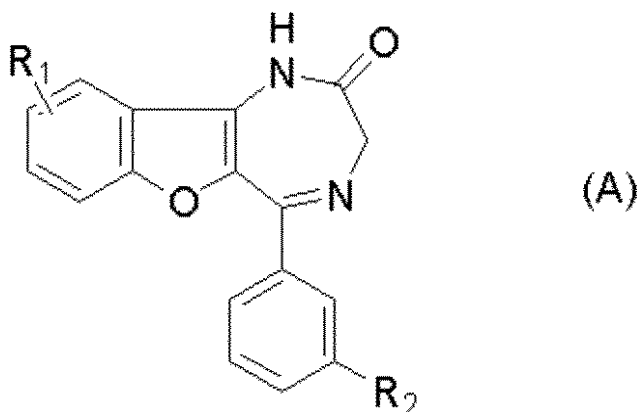
従って、P2X₄受容体の働きを阻害する物質は、手術の後遺症、がん、脊髄損傷、帯状疱疹、糖尿病性神経炎、三叉神経痛などによって引き起こされる、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛及び神経因性疼痛における痛みの予防剤あるいは治療剤として期待される。

20

特許文献2には、次の一般式(A)、

【0004】

【化1】



30

【0005】

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

40

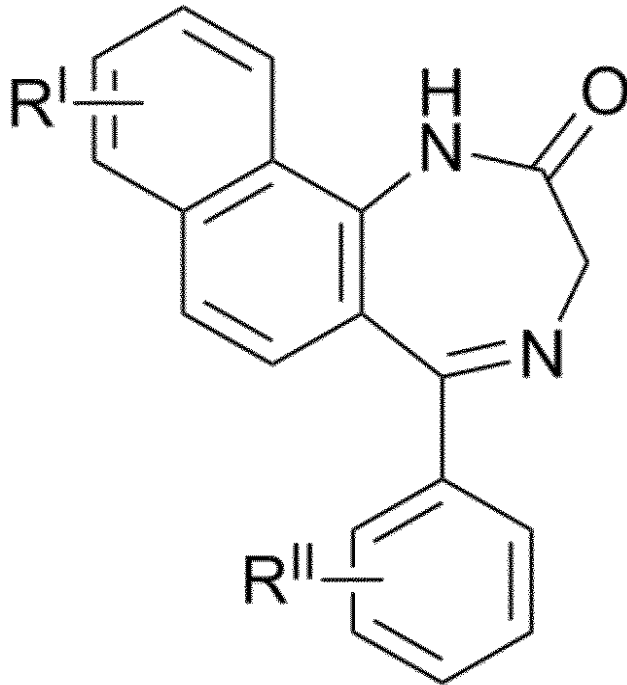
で表されるベンゾフロ-1,4-ジアゼピン-2-オン誘導体が、P2X₄受容体拮抗作用を有する旨の報告がなされている。

また抗うつ剤であるパロキセチンもP2X₄受容体拮抗作用を有する旨の報告がなされている。(非特許文献8)

一方、本発明者等も次の一般式(B)、

【0006】

【化2】



10

20

(B)

【0007】

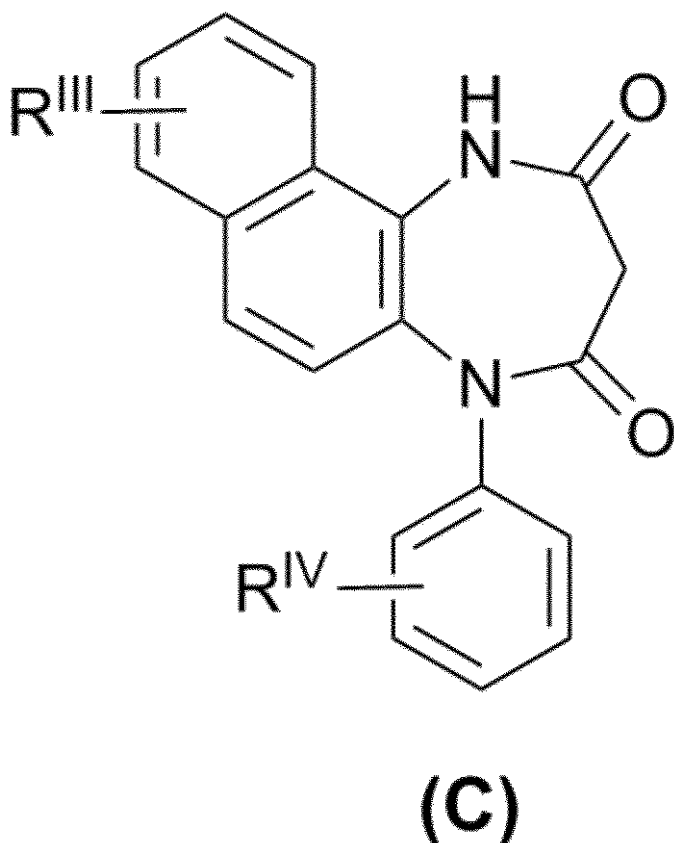
(式中、R^Iは、水素、低級アルキル、低級アルコキシ他を表し、そしてR^{II}はヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、テトラゾリル基他を表す。)

で表されるナフト[1,2-e][1,4]ジアゼピン-2-オン誘導体、並びに次の一般式(C)、

【0008】

30

【化3】



10

20

【0009】

(式中、 R^{III} は水素、低級アルキル、低級アルコキシ他を表し、そして R^{IV} は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、テトラゾリル基他を表す。)

で表されるナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4-ジオン誘導体及びその関連化合物が、P2X4受容体拮抗作用を有することを見出し、特許出願している。(特許文献3、特許文献4、特許文献5、特許文献6、特許文献7、特許文献8、特許文献9、特許文献10)

30

上記特許文献3～10には、上記一般式(B)のナフト[1,2-e][1,4]ジアゼピン-2-オン誘導体、又は上記一般式(C)のナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4-ジオン誘導体の5位のフェニル基等にテトラゾール基等が置換し、さらに前記のテトラゾール基等がベンジル基等で置換されている化合物についての具体的な記載はない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献1】米国特許公開 20050074819

【特許文献2】WO 2004/085440

【特許文献3】WO 2008/023847

【特許文献4】WO 2010/093061

【特許文献5】WO 2010/090300

【特許文献6】WO 2012/008478

【特許文献7】WO 2012/11549

【特許文献8】WO 2012/14910

【特許文献9】WO 2012/17876

【特許文献10】WO 2013/105608

【非特許文献】

【0011】

40

50

- 【非特許文献 1】 Buell et al.(1996) EMBO J.15:55-62
 【非特許文献 2】 Seguela et al.(1996) J.Neurosci.16:448-455
 【非特許文献 3】 Bo et al.(1995) FEBS Lett.375:129-133
 【非特許文献 4】 Soto et al.(1996) Proc Natl. Acad.Sci.USA 93:3684-3788
 【非特許文献 5】 Wang et al.(1996) Biochem. Res.Commun. 220:196-202
 【非特許文献 6】 M.Tsuda et al.(2003) Nature,424,778-783
 【非特許文献 7】 Jeffrey A.M.Coull et al.(2005) Nature,438,1017-1021
 【非特許文献 8】 第 49 回日本神経化学大会(2006 年)プログラム講演抄録 P 3 - N - 114

【発明の概要】

10

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

現在までのところ、服用が容易な経口投与製剤で、しかも優れた P2X4 受容体拮抗作用を有し、安全な薬物の提供はなされていない。

本発明の目的は P2X4 受容体拮抗作用を有する下記一般式 (I) 又は (II) で表される化合物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

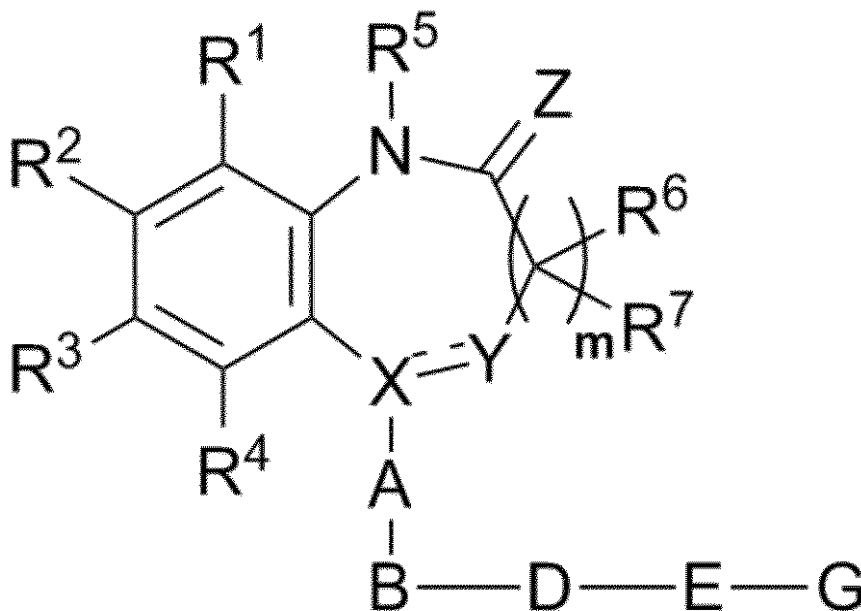
【0013】

即ち、本発明は、次の一般式 (I) で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物に関する。

20

【0014】

【化 4】



30

(I)

【0015】

(式中、R¹ 及び R² は同一又は異なっていてもよく水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 3 ~ 8 のシクロアルキル基、炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のジア

50

ルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のアシルアミノ基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 8 のアシル基、アルコキシカルボニル基（アルコキシ部分の炭素数は 1 ~ 8。）、置換基を有していても良いフェニル基、置換基を有していても良いピリジル基、若しくはアラルキル基（アリアル部分の炭素数は、6 ~ 10 で、アルキレン部分の炭素数は 1 ~ 8。）を表すか、
又は

R¹ と R² が一緒になって、それらが結合しているベンゼン環と一緒にナフタレン環、キノリン環、イソキノリン環、テトラヒドロナフタレン環、インダン環、テトラヒドロキノリン環及びテトラヒドロイソキノリン環から選択される縮合環を形成しても良く、そして R¹ と R² が一緒になって、R¹ と R² がそれぞれ結合している炭素原子からなる環には、1 ~ 4 個の同一又は異なっても良い炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 3 ~ 8 のシクロアルキル基、炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のジアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のアシルアミノ基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 8 のアシル基、アルコキシカルボニル基（アルコキシ部分の炭素数は 1 ~ 8。）及びアラルキル基（アリアル部分の炭素数は、6 ~ 10 で、アルキレン部分の炭素数は 1 ~ 8。）から選択される置換基で置換されていても良く、

R³ 及び R⁴ は同一又は異なっても良く水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のジアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のアシルアミノ基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 8 のアシル基、アルコキシカルボニル基（アルコキシ部分の炭素数は 1 ~ 8。）又はアラルキル基（アリアル部分の炭素数は、6 ~ 10 で、アルキレン部分の炭素数は 1 ~ 8。）を表し、

R⁵ は水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、水酸基で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基又はアラルキル基（アリアル部分の炭素数は、6 ~ 10 で、アルキレン部分の炭素数は 1 ~ 8。）を表し、

R⁶ 及び R⁷ は同一又は異なっても良く水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基又はアミノ基を表し、

X は C 又は N を表し、

Y は N 又は C (= O) を表し、

但し、X が C の時、Y は N を表し、

また、X が N の時、Y は C (= O) を表し、

実線と破線からなる二重線は、単結合又は二重結合を表し、

Z は O, S 又は NH を表し、

A は、置換基として、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミノ基及び炭素数 2 ~ 8 のジアルキルアミノ基から選択される同一又は異なっても良い置換基を 1 ~ 4 個有していても良いベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、チオフェン環、フラン環、ピラゾール環、イミダゾール環、キノリン環、ベンズイミダゾール環、又はインダン環を表し、

B は O, S, NR⁸ 又は結合手を表し、

ここで、R⁸ は水素原子又は炭素数 1 ~ 8 のアルキル基を表し、

10

20

30

40

50

Dは、置換基として、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数1～8のアルキルアミノ基及び炭素数2～8のジアルキルアミノ基から選択される同一又は異なっても良い置換基を1～4個有していても良いベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、チオフェン環、フラン環、テトラゾール環、イミダゾール環、イミダゾリン環、トリアゾール環、チアゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、ピラゾール環、ピロール環、ピロリジン環、ピペラジン環、ピペリジン環又は5～8員のシクロアルキル環を表し、

Eは $-(CR^9R^{10})_n-T-$ を表し、

10

ここで、 R^9 及び R^{10} は、同一又は異なっても良く水素原子、ヒドロキシル基又は炭素数1～8のアルキル基を表すか、又は R^9 と R^{10} が一緒になってエチレン鎖を形成しても良く、

nは0～8の整数を表し、

TはO, S, NR^{11} 又は結合手を表し、

ここで、 R^{11} は水素原子又は炭素数1～8のアルキル基を表し、

Gは置換基として、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数1～8のアルキルアミノ基、炭素数2～8のジアルキルアミノ基、カルバモイル基及びメタンスルホニル基から選択される同一又は異なっても良い置換基を1～5個有していても良いベンゼン環、ピリジン環、イミダゾール環、ピロール環、ピラゾール環、チオフェン環、フラン環、チアゾール環、オキサゾール環、ピリミジン環、ピリダジン環、ピラジン環、ナフタレン環、キノリン環、キナゾリン環、インドール環、インドリン環、ピペラジン環、ピペリジン環、モルホリン環又は5～8員のシクロアルキル環を表し、

20

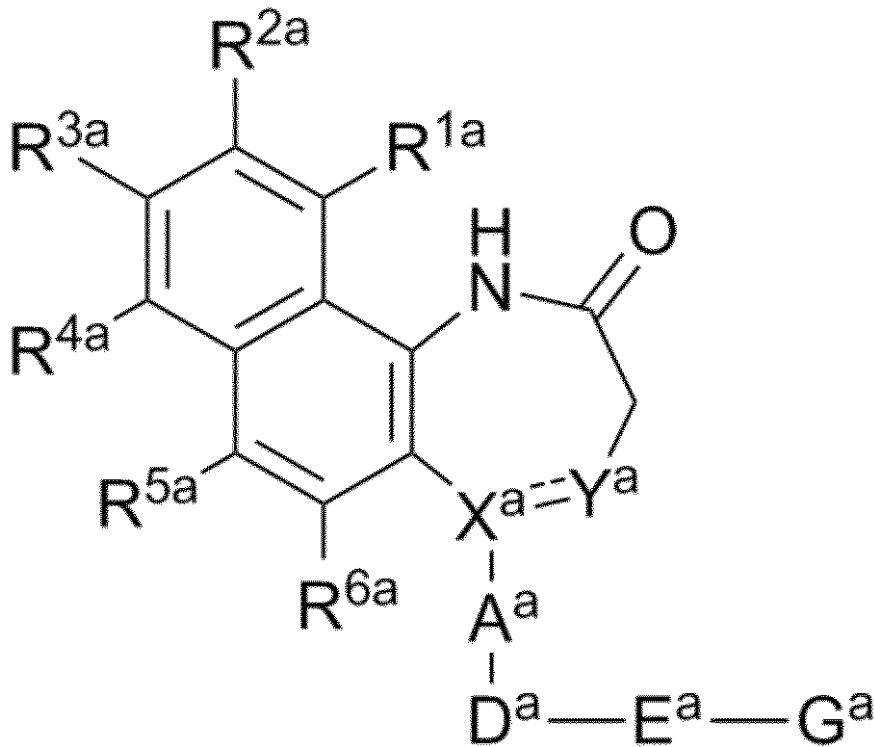
そして、mは0～2の整数を表す。))

また、本発明は、次の一般式(II)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物に関する。

30

【0016】

【化5】



(II)

【0017】

(式中、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 及び R^{6a} は同一又は異なってもよく水素原子、炭素数1～8のアルキル基、炭素数3～8のシクロアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数1～8のアルキルアミノ基、炭素数2～8のジアルキルアミノ基、炭素数2～8のアシルアミノ基、カルボキシル基、炭素数2～8のアシル基、アルコキシカルボニル基(アルコキシ部分の炭素数は1～8。)、置換基を有していても良いフェニル基、置換基を有していても良いピリジル基、若しくはアラルキル基(アリール部分の炭素数は、6～10で、アルキレン部分の炭素数は1～8。)を表し、

X^a はC又はNを表し、

Y^a はN又はC(=O)を表し、

但し、 X^a がCの時、 Y^a はNを表し、

また、 X^a がNの時、 Y^a はC(=O)を表し、

実線と破線からなる二重線は、単結合又は二重結合を表し、

A^a は、置換基として、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数1～8のアルキルアミノ基、及び炭素数2～8のジアルキルアミノ基から選択される同一又は異なっても良い置換基を1～4個有していても良いベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、チオフェン環、フラン環、ピラゾール環、イミダゾール環、キノリン環、ベンズイミダゾール

10

20

30

40

50

環、又はインダン環を表し、

D^a は、置換基として、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミノ基、及び炭素数 2 ~ 8 のジアルキルアミノ基から選択される同一又は異なっても良い置換基を 1 ~ 4 個有していても良いベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、チオフェン環、フラン環、テトラゾール環、イミダゾール環、イミダゾリン環、トリアゾール環、チアゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、ピラゾール環、ピロール環、ピロリジン環、ピペラジン環、ピペリジン環、又は 5 ~ 8 員のシクロアルキル環を表し、

E^a は $-(CR^{9a}R^{10a})_p-T^a-$ を表し、

ここで、 R^{9a} 及び R^{10a} は、同一又は異なり水素原子、ヒドロキシル基又は炭素数 1 ~ 8 のアルキル基を表すか、又は R^{9a} と R^{10a} が一緒になってエチレン鎖を形成しても良く、

p は 0 ~ 8 の整数を表し、

T^a は O, S, NR^{11a} 又は結合手を表し、

ここで、 R^{11a} は水素原子又は炭素数 1 ~ 8 のアルキル基を表し、

G^a は、置換基として、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のジアルキルアミノ基、カルバモイル基、及びメタンスルホニル基から選択される同一又は異なっても良い置換基を 1 ~ 5 個有していても良いベンゼン環、ピリジン環、イミダゾール環、ピロール環、ピラゾール環、チオフェン環、フラン環、チアゾール環、オキサゾール環、ピリミジン環、ピリダジン環、ピラジン環、ナフタレン環、キノリン環、キナゾリン環、インドール環、インドリン環、ピペラジン環、ピペリジン環、モルホリン環、又は 5 ~ 8 員のシクロアルキル環を表す。)

また、本発明は上記一般式 (I) 又は (II) で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する P2X4 受容体拮抗剤に関する。

さらにまた、本発明は上記一般式 (I) 又は (II) で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、又は神経因性疼痛の予防又は治療剤に関する。

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図 1】図 1 は本発明化合物の鎮痛作用の測定結果を示す図である。(実施例 86)

【発明を実施するための形態】

【0019】

次に本発明を詳細に説明する。

本明細書において、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基又はヘキシル基等が挙げられる。

5 ~ 8 員のシクロアルキル環としては、シクロペンチル環、シクロヘキシル環等が挙げられる。

炭素数 3 ~ 8 のシクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。

炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基としては、アリル基等が挙げられる。

炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソ

10

20

30

40

50

プロポキシ基、ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基又はヘキシルオキシ基等が挙げられる。

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

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

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、又は臭素原子等が挙げられる。

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

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

炭素数2～8のアシルアミノ基としては、アセチルアミノ基が挙げられる。

炭素数2～8のアシル基としては、アセチル基等が挙げられる。

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

アラルキル基(アリール部分の炭素数は、6～10で、アルキレン部分の炭素数は1～8)としては、ベンジル基等が挙げられる。

水酸基で置換された炭素数1～8のアルキル基としては、2-ヒドロキシエチル基等が挙げられる。

置換基を有していても良いフェニル基及び置換基を有していても良いピリジル基が有していても良い置換基としては、ハロゲン原子、炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基等が挙げられる。

上記一般式(I)、(II)のE、E^a中、「R^{9a}とR^{10a}が一緒になってエチレン鎖を形成しても良く」とあるが、これはE、E^a中に二重結合を有していても良いことを意味する。

【0020】

上記一般式(I)で表される本発明化合物としては、次に示す化合物が好ましい。

(1)

mが1である上記一般式(I)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(2)

R¹とR²が一緒になって、それらが結合しているベンゼン環と一緒にナフタレン環を形成し、該ナフタレン環は、1～4個の同一又は異なっても良い炭素数1～8のアルキル基、炭素数3～8のシクロアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数1～8のアルキルアミノ基及び炭素数2～8のジアルキルアミノ基から選択される置換基で置換されていても良い上記一般式(I)又は上記(1)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(3)

R³及びR⁴が同一又は異なっても良く水素原子、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3のハロゲン原子で置換

10

20

30

40

50

された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミノ基又は炭素数 2 ~ 8 のジアルキルアミノ基である上記一般式 (I) 又は上記 (1) ~ (2) の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(4)

R⁵ が水素原子である上記一般式 (I) 又は上記 (1) ~ (3) の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(5)

R⁶ 及び R⁷ が水素原子である上記一般式 (I) 又は上記 (1) ~ (4) の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(6)

X が N で、Y が C (= O) である上記一般式 (I) 又は上記 (1) ~ (5) の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(7)

Z が O である上記一般式 (I) 又は上記 (1) ~ (6) の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(8)

A が置換基として、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミノ基、及び炭素数 2 ~ 8 のジアルキルアミノ基から選択される同一又は異なっても良い置換基を 1 ~ 4 個有していても良いベンゼン環、又はピリジン環である上記一般式 (I) 又は上記 (1) ~ (7) の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(9)

D が置換基として、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミノ基、及び炭素数 2 ~ 8 のジアルキルアミノ基から選択される同一又は異なっても良い置換基を 1 ~ 4 個有していても良いテトラゾール環、イミダゾール環、イミダゾリン環、トリアゾール環、ピロール環、ピロリジン環、ピペラジン環、又はピペリジン環である上記一般式 (I) 又は上記 (1) ~ (8) の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(10)

B が結合手である上記一般式 (I) 又は上記 (1) ~ (9) の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(11)

D が窒素原子を介して A と結合している上記上記 (10) 記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(12)

E が 1 ~ 5 の炭素原子を有するアルキレン鎖である上記一般式 (I) 又は上記 (1) ~ (11) の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬

10

20

30

40

50

学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(1 3)

G が置換基として、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のジアルキルアミノ基、カルバモイル基、及びメタンスルホニル基から選択される同一又は異なっても良い置換基を 1 ~ 5 個有していても良いベンゼン環、ピリジン環、イミダゾール環、ピロール環、ピラゾール環、ピリミジン環、ピリダジン環、ピラジン環、又は 5 ~ 7 員のシクロアルキル環である上記一般式 (I) 又は上記 (1) ~ (1 2) の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

10

(1 4)

R¹ と R² が一緒になって、それらが結合しているベンゼン環と一緒にナフタレン環又はインダン環を形成し、

そして前記ナフタレン環又はインダン環には、1 ~ 4 個の同一又は異なっても良い炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 3 ~ 8 のシクロアルキル基、炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のジアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のアシルアミノ基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 8 のアシル基、アルコキシカルボニル基 (アルコキシ部分の炭素数は 1 ~ 8 。)、及びアラルキル基 (アリール部分の炭素数は、6 ~ 10 で、アルキレン部分の炭素数は 1 ~ 8 。) から選択される置換基で置換されていても良く、

20

R³ 及び R⁴ が同一又は異なっても良く水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のジアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のアシルアミノ基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 8 のアシル基、アルコキシカルボニル基 (アルコキシ部分の炭素数は 1 ~ 8 。)、又はアラルキル基 (アリール部分の炭素数は、6 ~ 10 で、アルキレン部分の炭素数は 1 ~ 8 。) であり、

30

R⁵ が水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、水酸基で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基又はアラルキル基 (アリール部分の炭素数は、6 ~ 10 で、アルキレン部分の炭素数は 1 ~ 8 。) であり、

R⁶ 及び R⁷ が同一又は異なっても良く水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基又はアミノ基であり、

40

X が N であり、

Y が C (= O) であり、

実線と破線からなる二重線が、単結合であり、

Z が O であり、

A が、置換基として、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミノ基、及び炭素数 2 ~ 8 のジアルキルアミノ基から選択される同一又は異なっても良い置換基を 1 ~ 4 個有していても良いベンゼン環又はピリジン環であり、

50

Bが結合手であり、

Dが置換基として、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数1～8のアルキルアミノ基、及び炭素数2～8のジアルキルアミノ基から選択される同一又は異なっているいても良い置換基を1～2個有しているても良いテトラゾール環又はイミダゾール環であり、

DはDの窒素原子を介してAと結合し、Dの炭素原子を介してEと結合しおり、

Eが $-(CR^9R^{10})_n-$ であり、

ここで、 R^9 及び R^{10} は、同一又は異なっているても良く水素原子、ヒドロキシル基又は炭素数1～8のアルキル基であり、

nが1～8の整数であり、

Gが置換基として、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数1～8のアルキルアミノ基、炭素数2～8のジアルキルアミノ基、カルバモイル基、及びメタンスルホニル基から選択される同一又は異なっているても良い置換基を1～5個有しているても良いベンゼン環であり、

そして、mが1である上記一般式(I)記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(15)

R^1 と R^2 が一緒になって、それらが結合しているベンゼン環と一緒にナフタレン環又はインダン環を形成し、

R^3 及び R^4 が水素原子であり

R^5 が水素原子であり、

R^6 及び R^7 が水素原子であり、

XがNであり、

YがC(=O)であり、

実線と破線からなる二重線が単結合であり、

ZがOであり、

Aが置換基として、炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数1～8のアルキルアミノ基及び炭素数2～8のジアルキルアミノ基から選択される同一又は異なっているても良い置換基を1～4個有しているても良いベンゼン環であり、

Bが結合手であり、

Dが置換基として、炭素数1～8のアルキル基又は1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基を1～2個有しているても良いテトラゾール環又はイミダゾール環であり、

DがDの窒素原子を介してAと結合し、Dの炭素原子を介してEと結合し、

Eが $-(CR^9R^{10})_n-$ であり、

ここで、 R^9 及び R^{10} は、同一又は異なり水素原子、又は炭素数1～8のアルキル基であり、

nが1～4の整数であり、

Gが置換基として、炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数1～8のアルキルアミノ基、炭素数2～8のジアルキルアミノ基及びカルバモイル基から選択される同一又は異なっているても良い置換基を1～5個有している

10

20

30

40

50

も良いベンゼン環であり、
 そして、 m が1である上記一般式(I)記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(16)

R^1 と R^2 が一緒になって、それらが結合しているベンゼン環と一緒にナフタレン環又はインダン環を形成し、

R^3 及び R^4 が水素原子であり

R^5 が水素原子であり、

R^6 及び R^7 が水素原子であり、

X がNであり、

Y がC(=O)であり、

実線と破線からなる二重線が単結合であり、

Z がOであり、

A が置換基として、炭素数1~8のアルキル基、炭素数1~8のアルコキシ基、1~3のハロゲン原子で置換された炭素数1~8のアルキル基、1~3のハロゲン原子で置換された炭素数1~8のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数1~8のアルキルアミノ基及び炭素数2~8のジアルキルアミノ基から選択される同一又は異なっても良い置換基を1~4個有していても良いベンゼン環であり、

B が結合手であり、

D が置換基として、炭素数1~8のアルキル基又は1~3のハロゲン原子で置換された炭素数1~8のアルキル基を1~2個有していても良いイミダゾール環であり、

D がイミダゾール環の2位で A と結合し、イミダゾールの窒素原子を介して E と結合し、

E が $-(CR^9R^{10})_n-$ であり、

ここで、 R^9 及び R^{10} は、同一又は異なり水素原子、又は炭素数1~8のアルキル基であり、

n が1~4の整数であり、

G が置換基として、炭素数1~8のアルキル基、炭素数1~8のアルコキシ基、1~3のハロゲン原子で置換された炭素数1~8のアルキル基、1~3のハロゲン原子で置換された炭素数1~8のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数1~8のアルキルアミノ基、炭素数2~8のジアルキルアミノ基及びカルバモイル基から選択される同一又は異なっても良い置換基を1~5個有していても良いベンゼン環であり、

そして、 m が1である上記一般式(I)記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【0021】

上記一般式(II)の本発明化合物としては、次に示す化合物が好ましい。

(17)

R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} が、同一又は異なってもよく水素原子、炭素数1~8のアルキル基、炭素数1~8のアルコキシ基、1~3のハロゲン原子で置換された炭素数1~8のアルキル基、1~3のハロゲン原子で置換された炭素数1~8のアルコキシ基、ハロゲン原子、又はヒドロキシル基である上記一般式(II)に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(18)

X^a がNで、 Y^a がC(=O)である上記一般式(II)又は上記(17)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(19)

10

20

30

40

50

A^aが、置換基として、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数1～8のアルキルアミノ基、及び炭素数2～8のジアルキルアミノ基から選択される同一又は異なっても良い置換基を1～4個有していても良いベンゼン環、又はピリジン環である上記一般式(II)又は上記(17)～(18)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(20)

A^aが、置換基として、炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、及びアミノ基から選択される同一又は異なっても良い置換基を1～4個有していても良いベンゼン環である上記一般式(II)又は上記(17)～(18)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(21)

D^aが置換基として、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数1～8のアルキルアミノ基、及び炭素数2～8のジアルキルアミノ基から選択される同一又は異なっても良い置換基を1～4個有していても良いテトラゾール環、イミダゾール環、イミダゾリン環、トリアゾール環、ピロール環、ピロリジン環、ピペラジン環、又はピペリジン環である上記一般式(II)又は上記(17)～(20)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(22)

D^aがテトラゾール環である上記一般式(II)又は上記(17)～(20)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(23)

D^aが窒素原子を介してA^aと結合している上記(21)～(22)何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(24)

E^aが1～5の炭素原子を有するアルキレン鎖である上記一般式(II)又は上記(17)～(23)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(25)

G^aが置換基として、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数1～8のアルキルアミノ基、炭素数2～8のジアルキルアミノ基、カルバモイル基、及びメタンスルホニル基から選択される同一又は異なっても良い置換基を1～5個有していても良いベンゼン環、ピリジン環、イミダゾール環、ピロール環、ピラゾール環、ピリミジン環、ピリダジン環、ピラジン環、又は5～7員のシクロアルキル環である上記一般式(II)又は上記(17)～(24)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【0022】

10

20

30

40

50

上記一般式 (I) で、A が置換基を有していても良いベンゼン環で、B が結合手の場合、X と D はベンゼン環のパラ位にあることが好ましい。

また、上記一般式 (I) で、A が置換基を有していても良いピリジン環で、B が結合手の場合、ピリジン環の 3 位で X と結合し、ピリジン環の 6 位で D と結合することが好ましい。

また上記一般式 (I I) で、A^a が置換基を有していても良いベンゼン環の場合、X^a と D^a はベンゼン環のパラ位にあることが好ましい。

また、上記一般式 (I I) で、A が置換基を有していても良いピリジン環の場合、ピリジン環の 3 位で X^a と結合し、ピリジン環の 6 位で D^a と結合することが好ましい。

上記一般式 (I) 及び (I I) で表される化合物の薬理的に許容される塩としては、塩酸塩や、ナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属塩が挙げられる。

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

10

次に上記一般式 (I) 又は (I I) で表される本発明化合物の合成スキームを以下に示す。

(I) ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 - ジオン誘導体の合成法

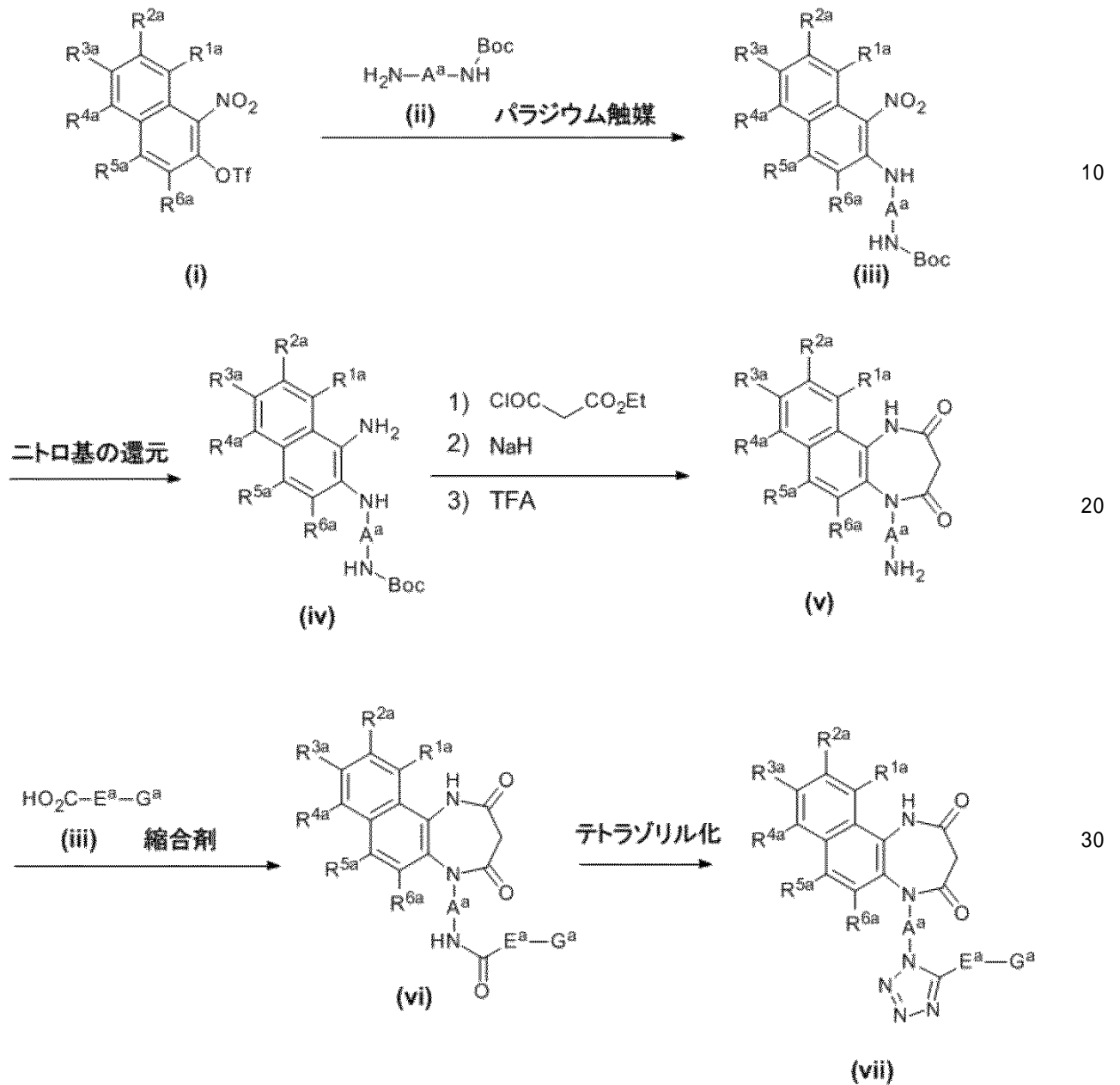
20

(1) 上記一般式 (I I) で表される化合物で、X^a が、N で、Y^a が C (= O) で、実線と破線からなる二重線は、単結合を表し、D^a がテトラゾリル基の場合

【 0 0 2 3 】

【化6】

合成法A



【0024】

(式中、Bocは、t-ブトキシカルボニル基を表し、Etはエチル基を表し、そしてR^{1a}~R^{6a}、A^a、E^a、G^aは前記と同じ)

(2) 上記一般式(II)で表される化合物で、X^aが、Nで、Y^aがC(=O)で、実線と破線からなる二重線は、単結合を表し、D^aがテトラゾリル基の場合

【0025】

10

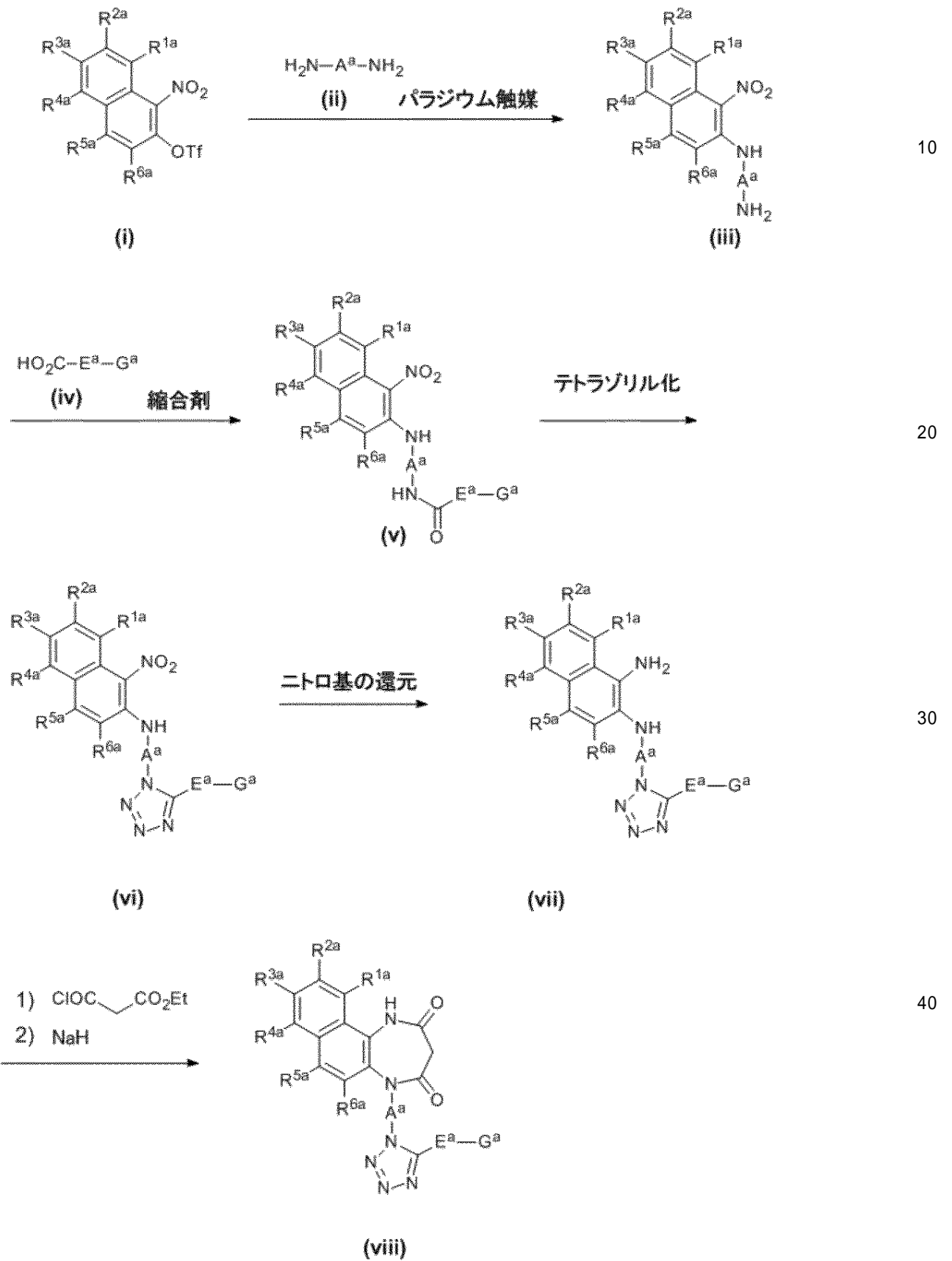
20

30

40

【化7】

合成法B-1



【0026】

50

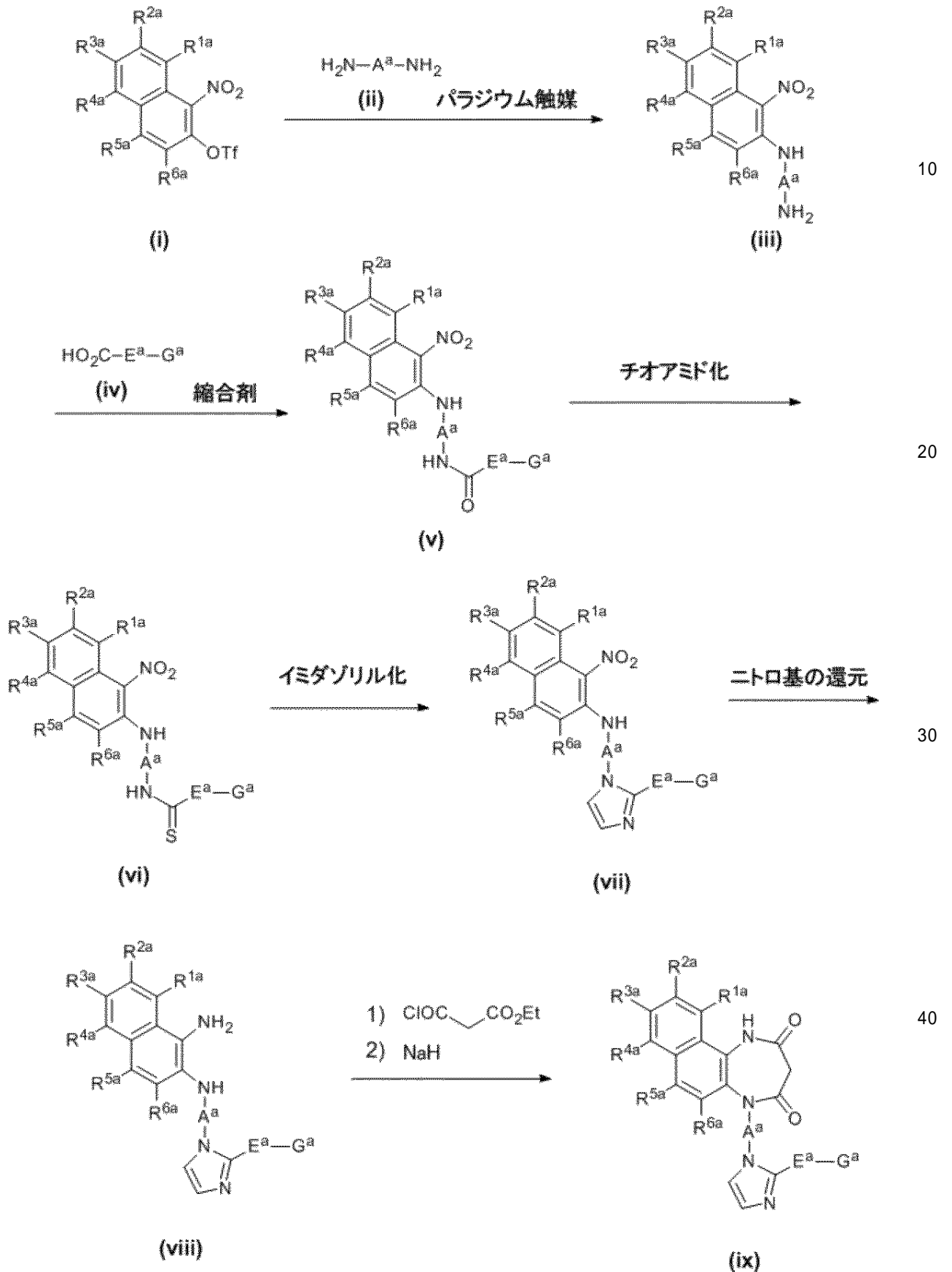
(式中、Etはエチル基を表し、そして $R^{1a} \sim R^{6a}$ 、 A^a 、 E^a 、 G^a は前記と同じ)

(3) 上記一般式(II)で表される化合物で、 X^a が、Nで、 Y^a がC(=O)で、実線と破線からなる二重線は、単結合を表し、 D^a がイミダゾリル基の場合

【0027】

【化8】

合成法B-2



【0028】

50

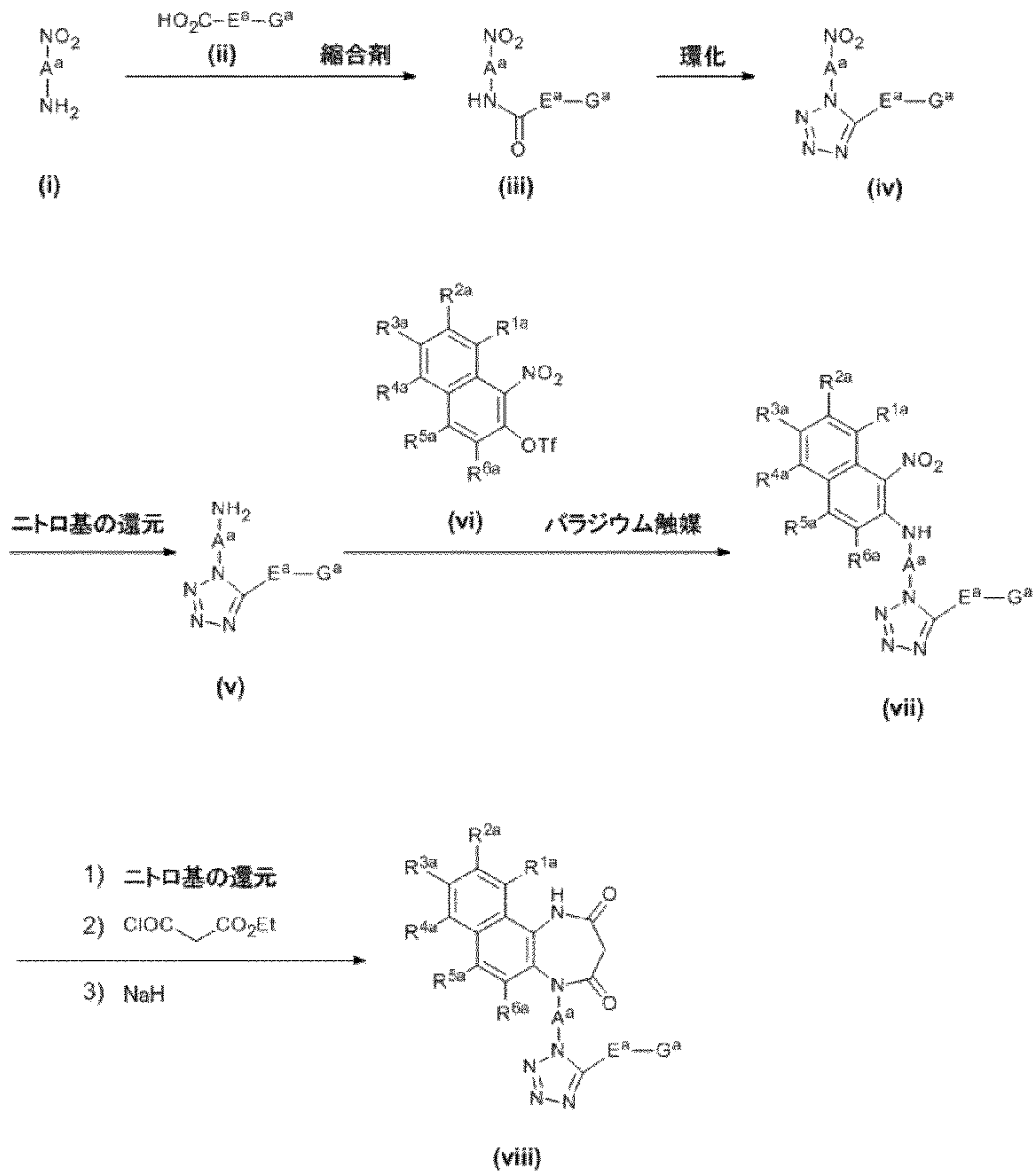
(式中、Etはエチル基を表し、そして $R^{1a} \sim R^{6a}$ 、 A^a 、 E^a 、 G^a は前記と同じ)

(4) 上記一般式(II)で表される化合物で、 X^a が、Nで、 Y^a がC(=O)で、実線と破線からなる二重線は、単結合を表し、 D^a がテトラゾリル基の場合

【0029】

【化9】

合成法C



【0030】

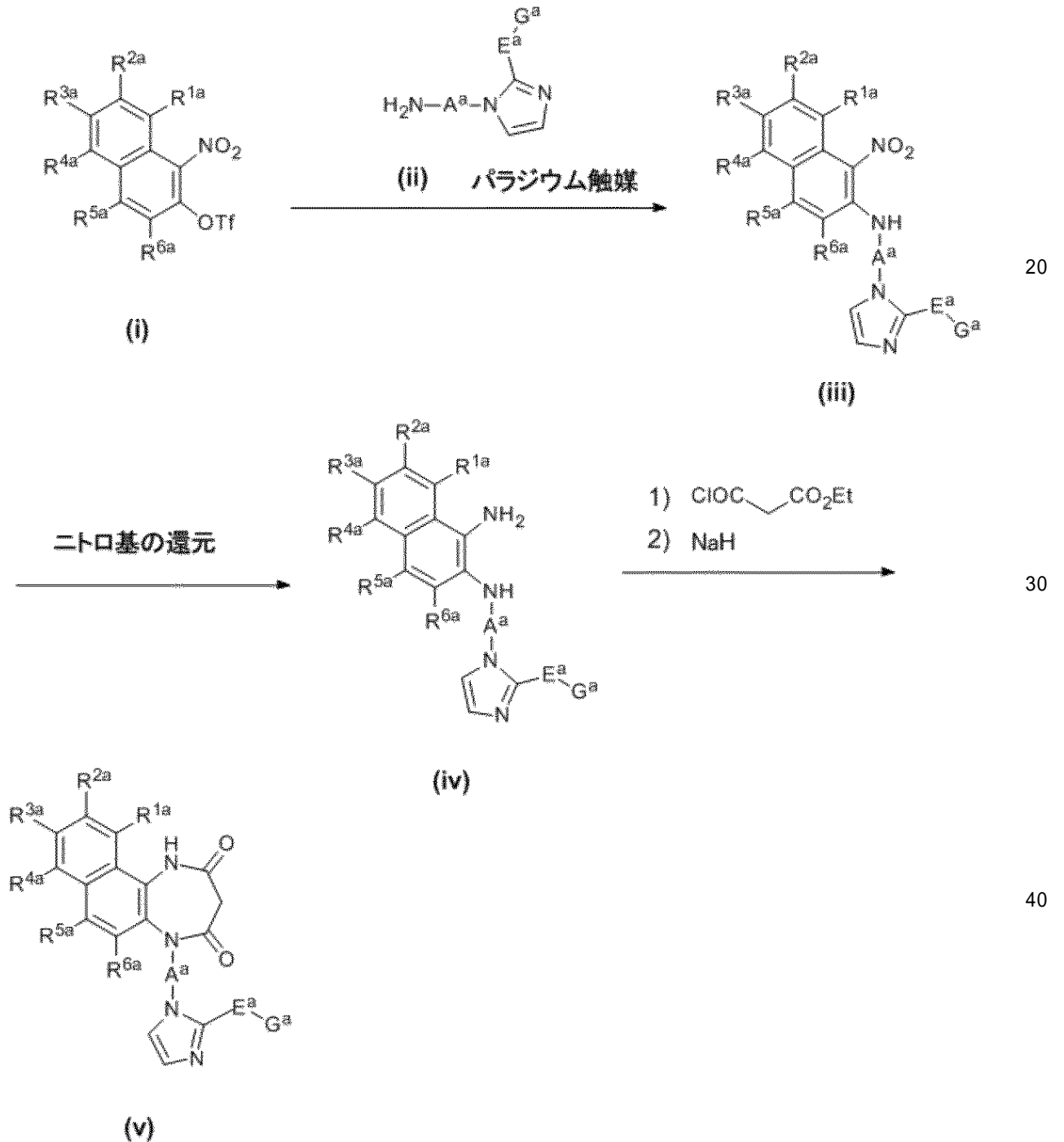
(式中、Etはエチル基を表し、そして $R^{1a} \sim R^{6a}$ 、 A^a 、 E^a 、 G^a は前記と同じ)

(5) 上記一般式 (I I) で表される化合物で、 X^a が、N で、 Y^a が C (=O) で、実線と破線からなる二重線は、単結合を表し、 D^a がイミダゾリル基の場合

合成法 D - 1

【0031】

【化10】



【0032】

(式中、Et はエチル基を表し、そして $R^{1a} \sim R^{6a}$ 、 A^a 、 E^a 、 G^a は前記と同じ

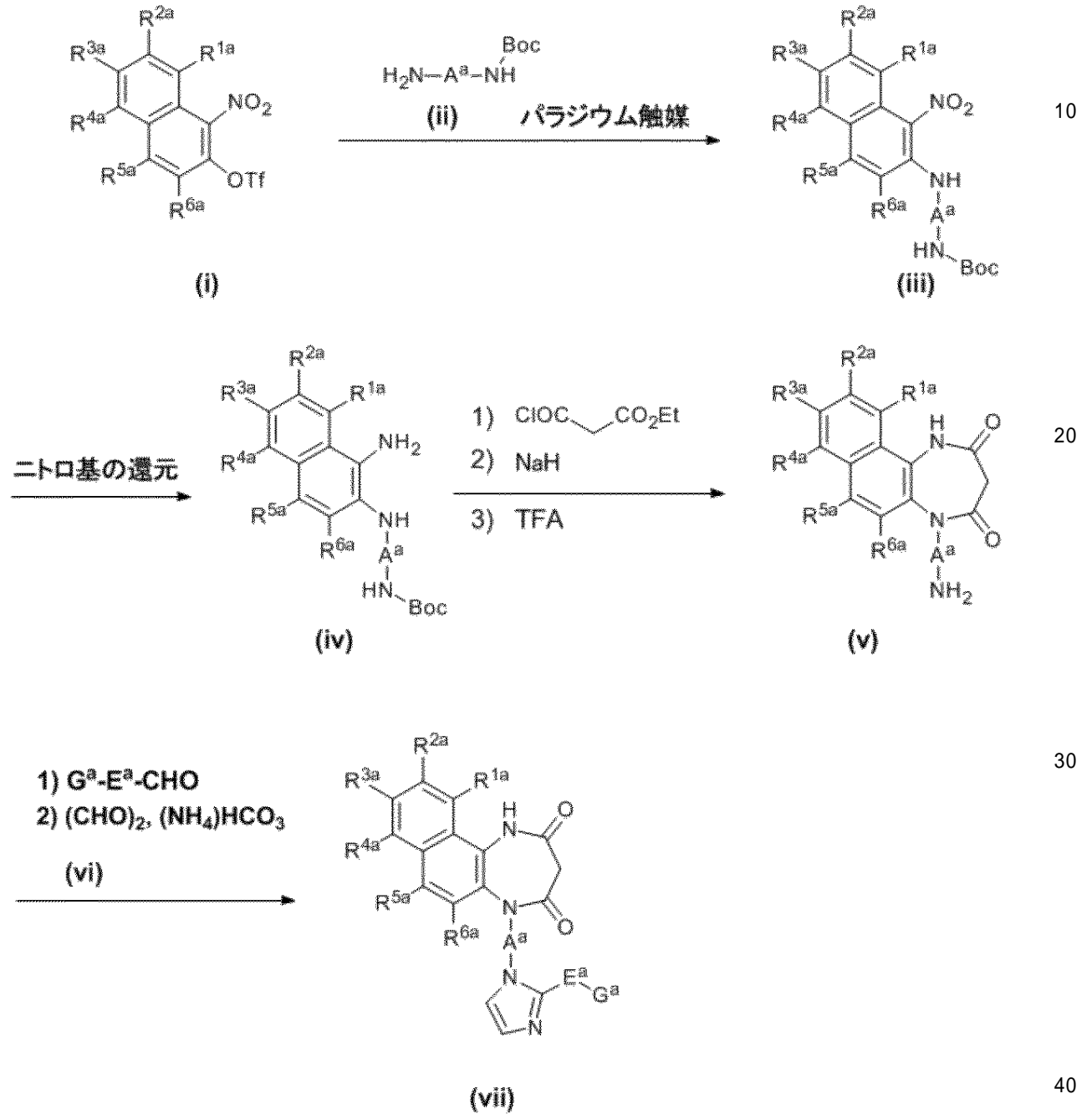
50

)

合成法 D - 2

【 0 0 3 3 】

【 化 1 1 】



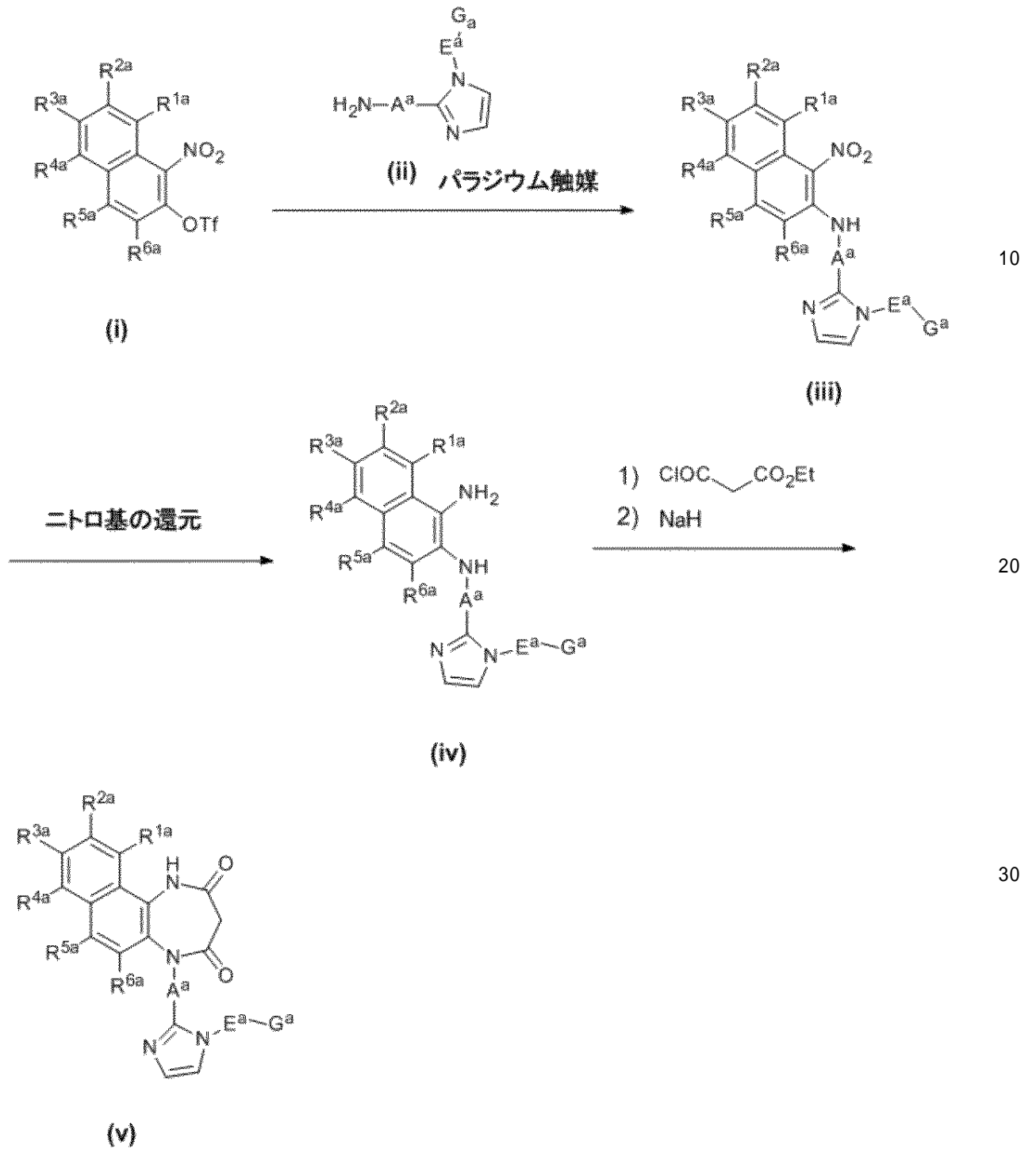
【 0 0 3 4 】

(式中、Bocは、t-ブトキシカルボニル基を表し、Etはエチル基を表し、そしてR^{1a}~R^{6a}、A^a、E^a、G^aは前記と同じ)

合成法 D - 3

【 0 0 3 5 】

【化12】



【0036】

(式中、Etはエチル基を表し、そしてR^{1a}~R^{6a}、A^a、E^a、G^aは前記と同じ)

合成法D-4

【0037】

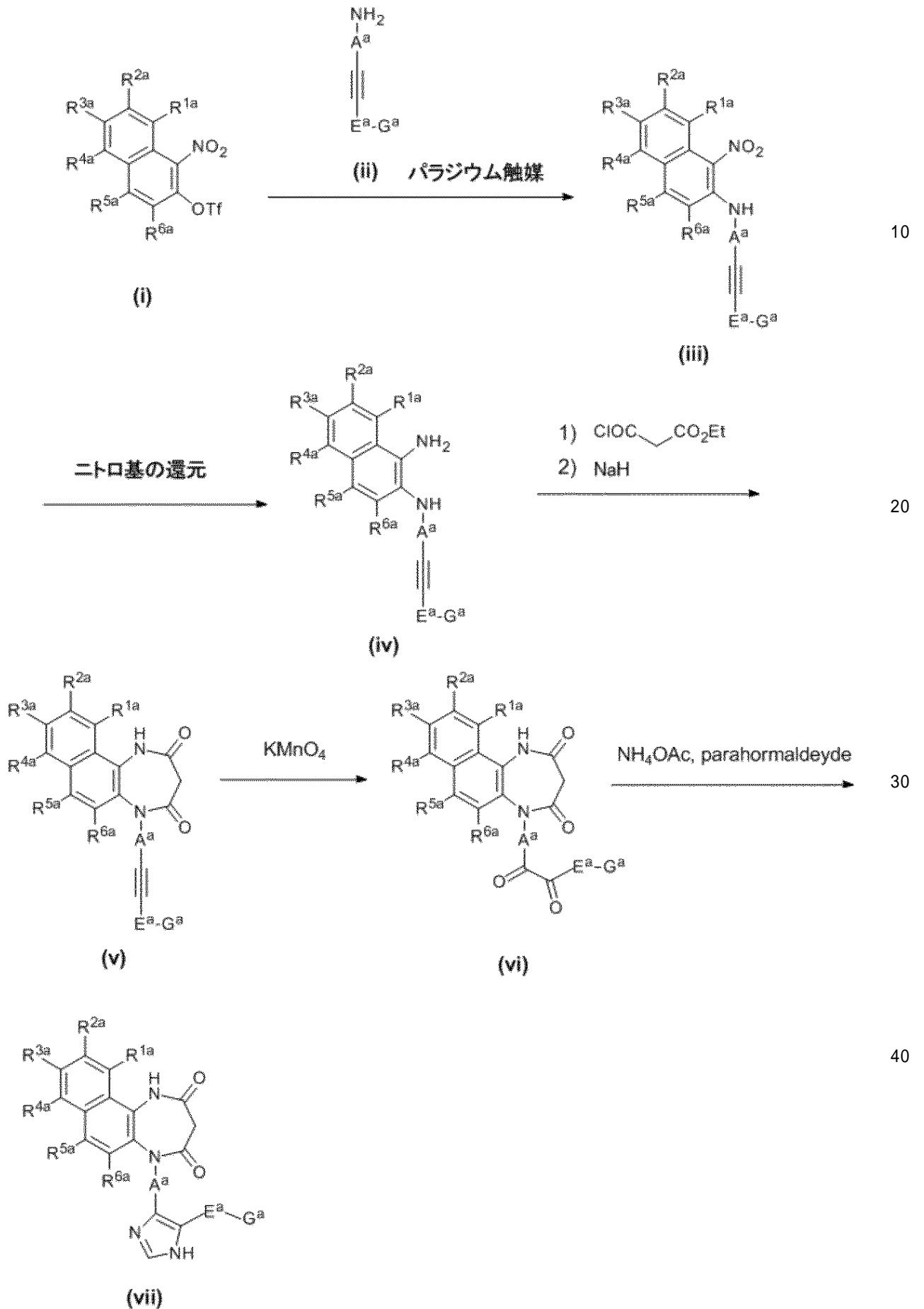
10

20

30

40

【化 1 3】



【 0 0 3 8】

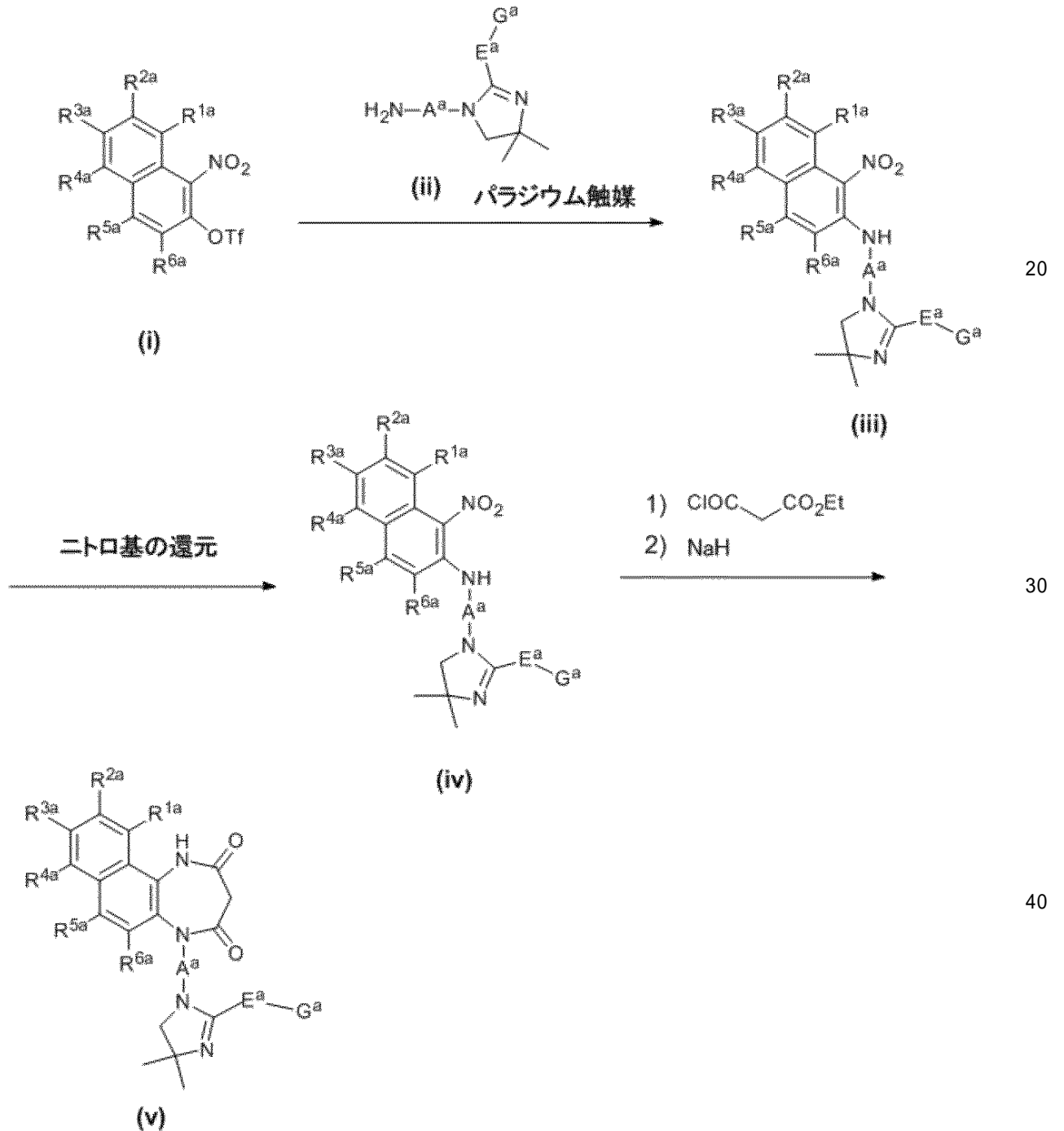
(式中、Etはエチル基を表し、そしてR^{1a} ~ R^{6a}、A^a、E^a、G^aは前記と同じ)

(5) 上記一般式(II)で表される化合物で、X^aが、Nで、Y^aがC(=O)で、実線と破線からなる二重線は、単結合を表し、D^aが4,5-ジヒドロイミダゾール基の場合

合成法 E

【0039】

【化14】



【0040】

(式中、Etはエチル基を表し、そしてR^{1a} ~ R^{6a}、A^a、E^a、G^aは前記と同じ)

10

20

30

40

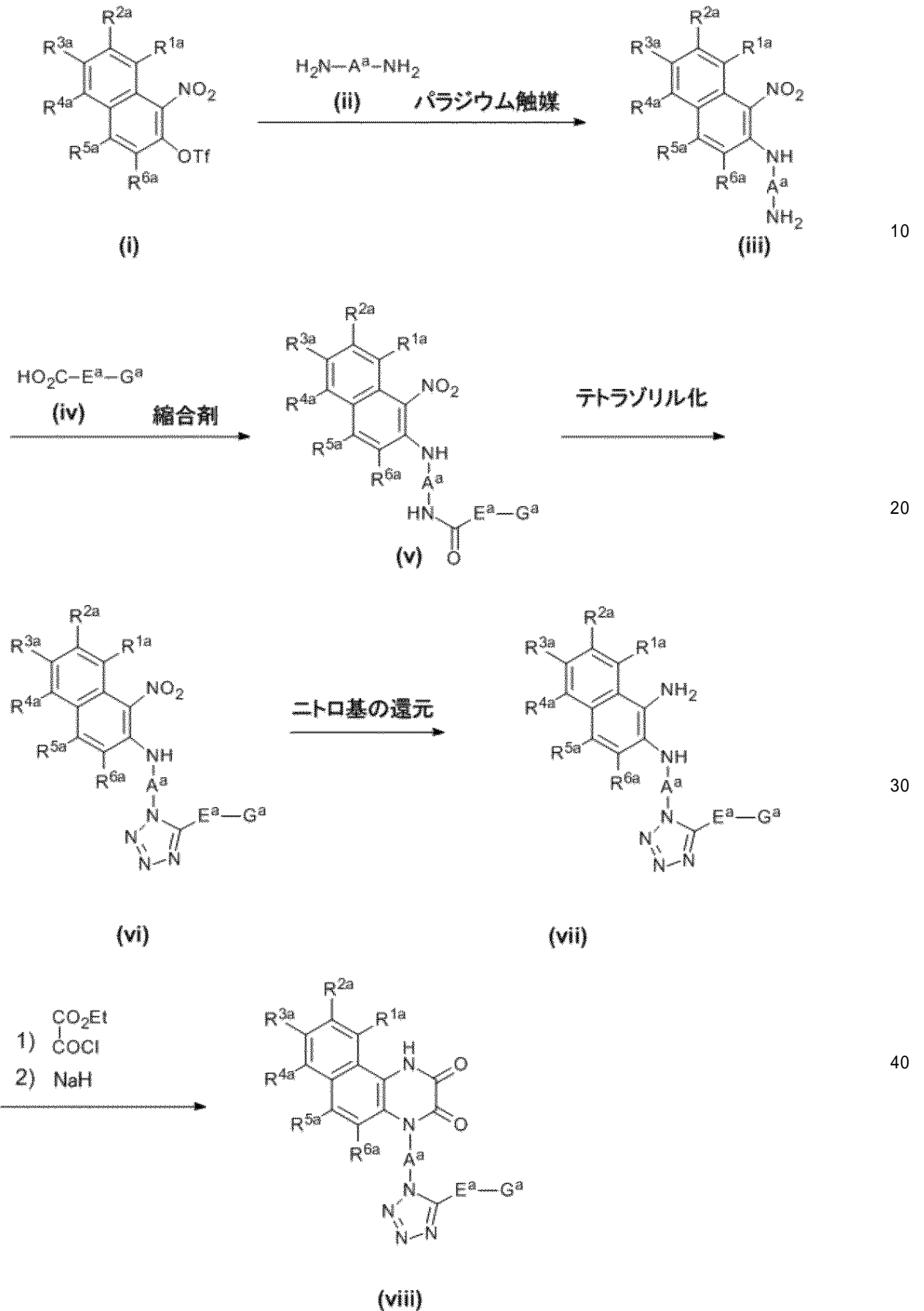
50

(I I) ベンゾ [f] キノキサリン - 2 , 3 (1 H , 4 H) - ジオン誘導体の合成法

(1) 上記一般式 (I) で表される化合物で、Xが、Nで、YがC (= O) で、実線と破線からなる二重線は、単結合を表し、Dがテトラゾリル基、m = 0の場合)

【 0 0 4 1 】

【化15】



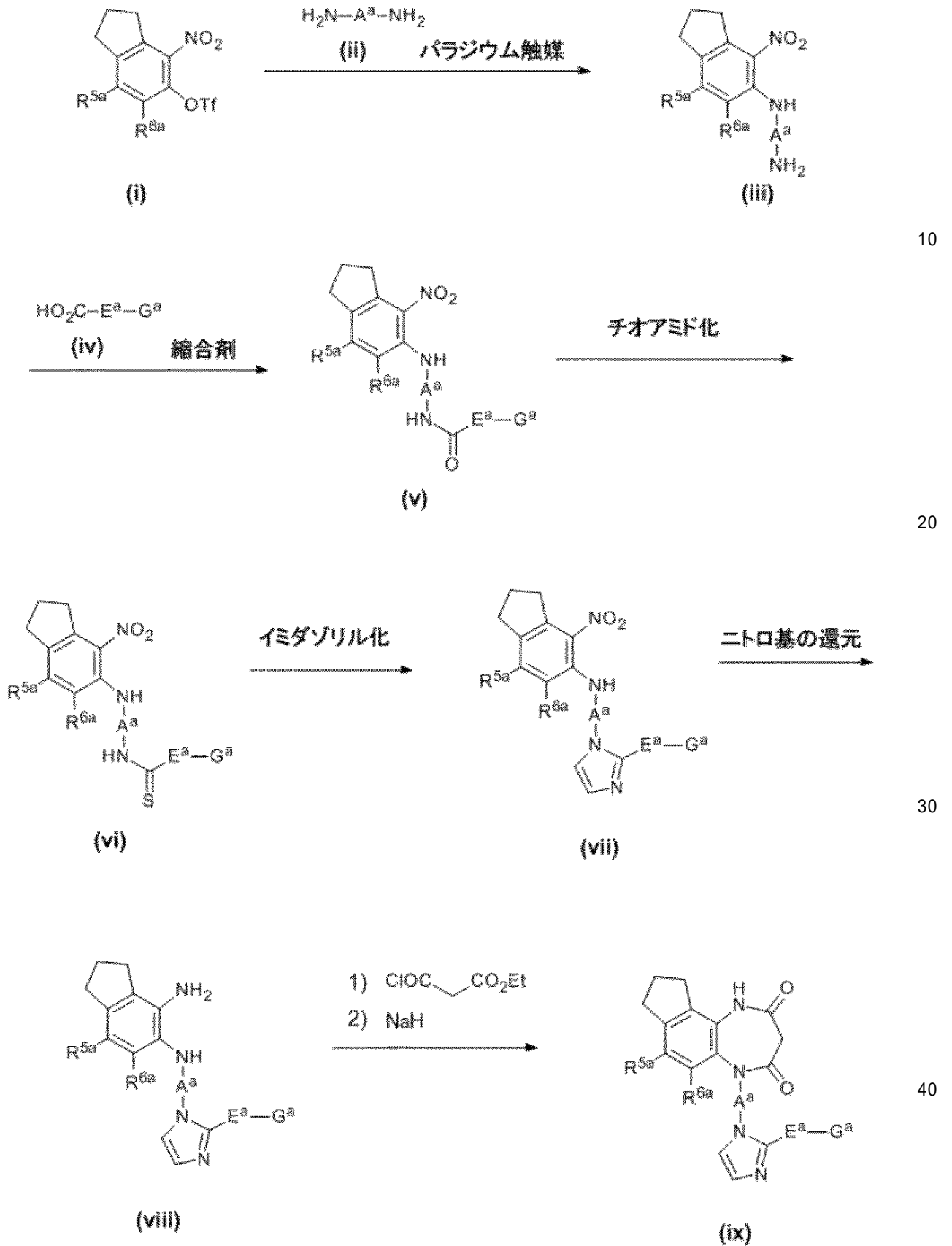
(式中、Etはエチル基を表し、そして $R^{1a} \sim R^{6a}$ 、 A^a 、 E^a 、 G^a は、上記一般式(II)に記載したものと同一)

(III) 5, 8, 9, 10 - テトラヒドロインデン [4, 5 - b] [1, 4] ジアゼピ
ン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン誘導体の合成法

(1) 上記一般式(I)で表される化合物で、Xが、Nで、YがC(=O)で、実線と破線からなる二重線は、単結合を表し、Dがテトラゾリル基、 $m = 1$ の場合)

【0043】

【化16】



【0044】

(式中、Etはエチル基を表し、そして $\text{R}^{5a} \sim \text{R}^{6a}$ 、 A^a 、 E^a 、 G^a は、上記一般式(II)に記載したものと同一)

10

20

30

40

50

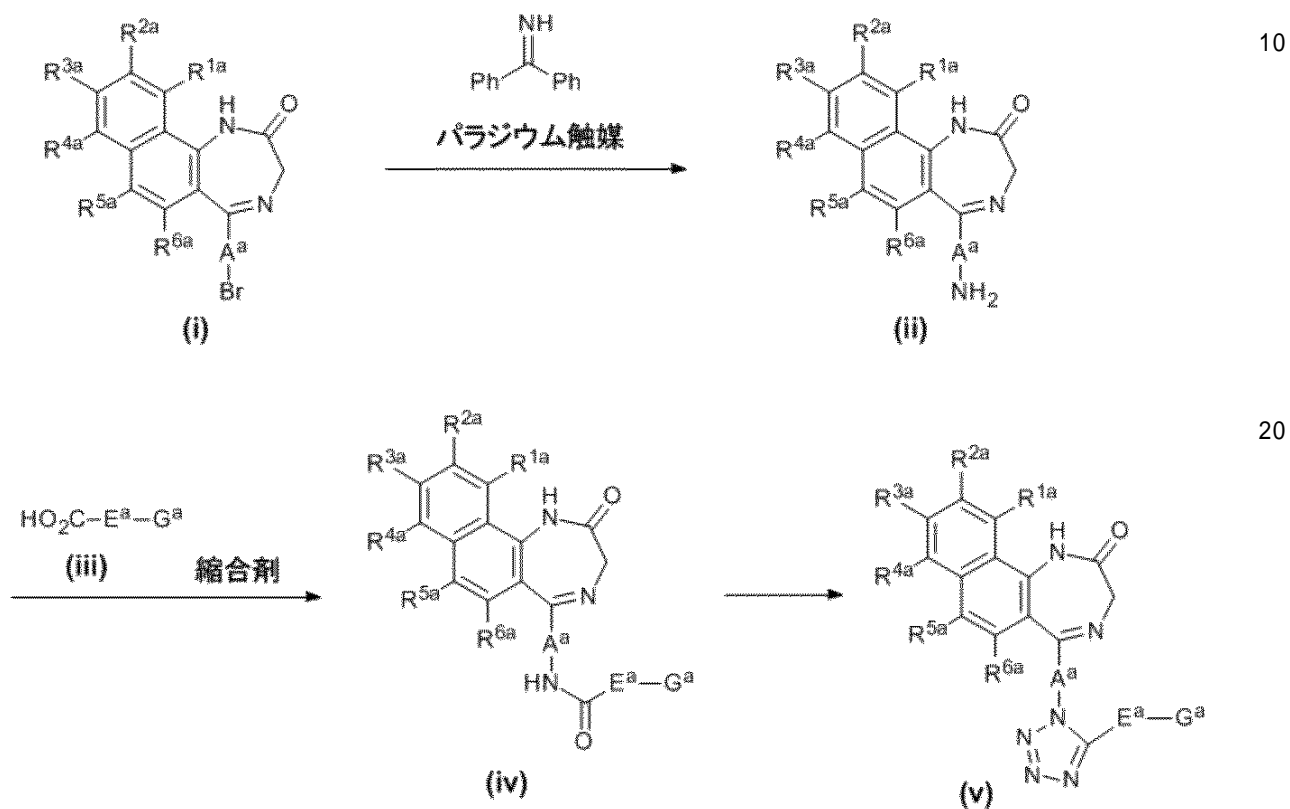
(IV) ナフト[1,2-e][1,4]ジアゼピン-2-オン誘導体の合成法

(5) 上記一般式(II)で表される化合物で、 X^a がCで、 Y^a がNで、実線と破線からなる二重線は、二重結合を表し、 D^a がテトラゾリル基の場合)

【0045】

【化17】

合成法A



【0046】

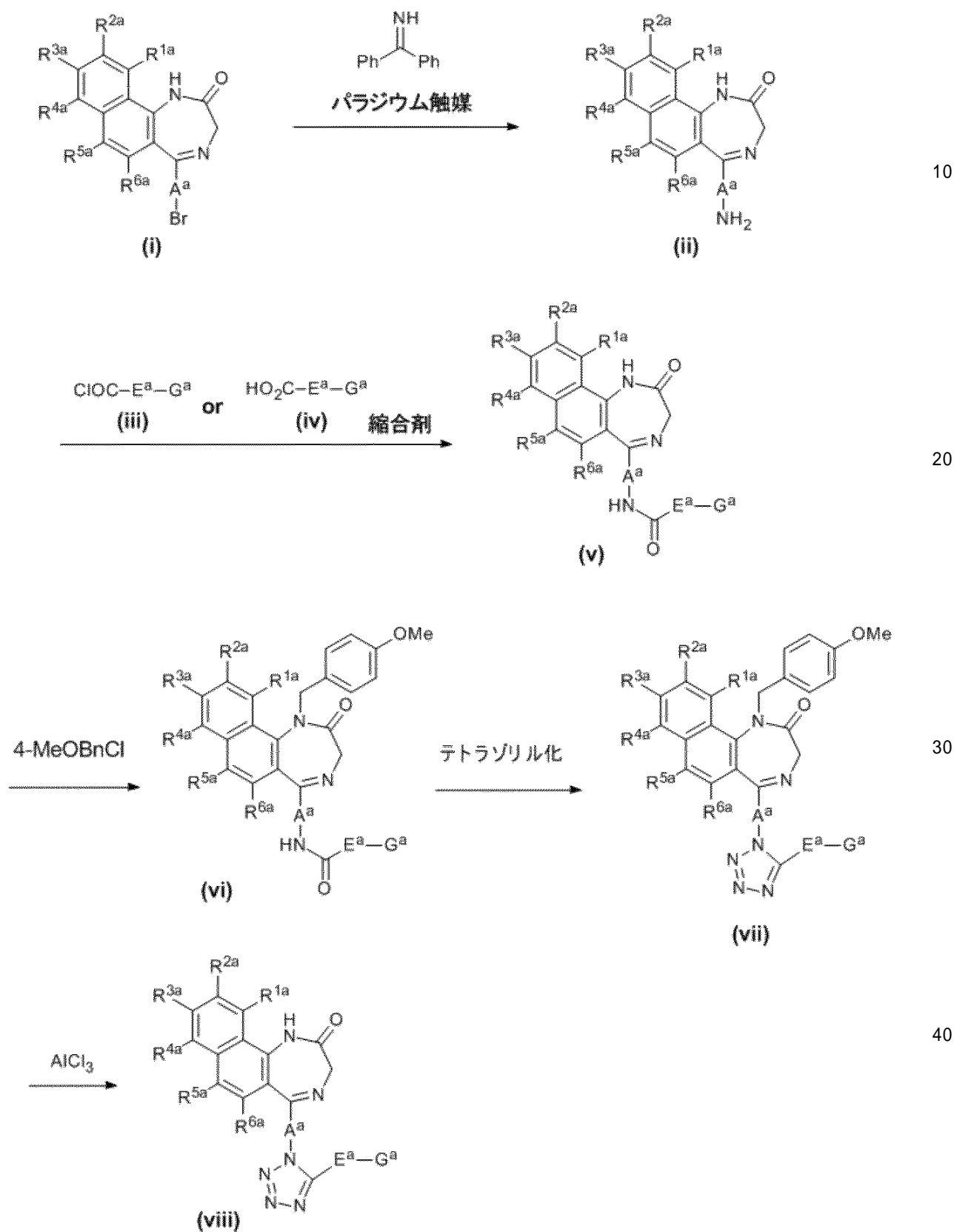
(式中、Phはフェニル基を表し、そして $R^{1a} \sim R^{6a}$ 、 A^a 、 E^a 、 G^a は前記と同じ)

(6) 上記一般式(II)で表される化合物で、 X^a がCで、 Y^a がNで、実線と破線からなる二重線は、二重結合を表し、 D^a がテトラゾリル基の場合)

【0047】

【化18】

合成法B



【0048】

(式中、Phはフェニル基を表し、Meはメチル基を表し、そして $R^{1a} \sim R^{6a}$ 、 A^a 、 E^a 、 G^a は前記と同じ)

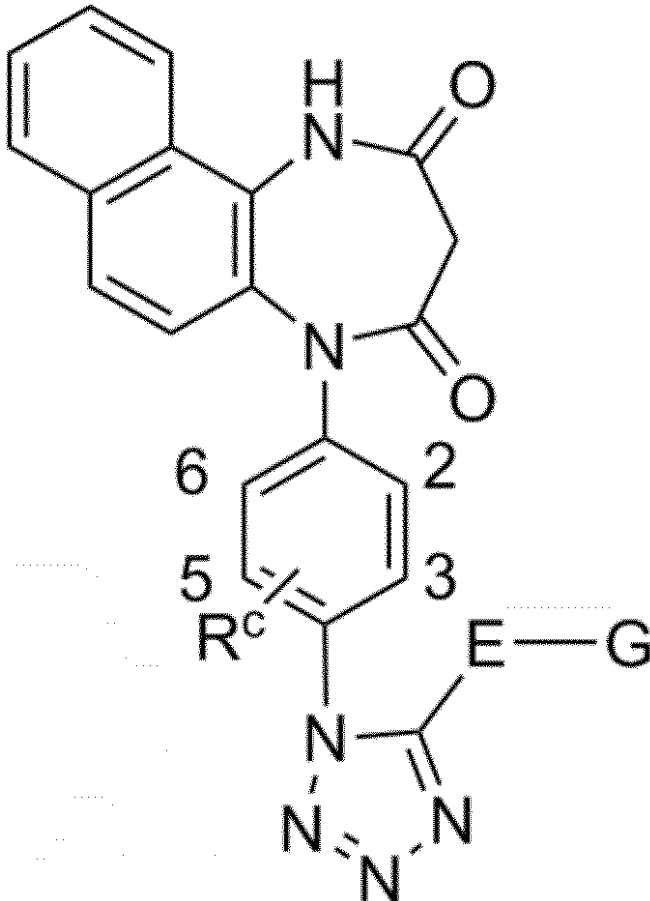
上記一般式 (I) 及び (II) で表される本発明化合物は上記の合成方法、後記の実施例の他、前記の特許文献及び公知文献等を参考にして製造することができる。

斯くして得られた本発明の代表化合物例を以下に示す。

(代表化合物例 1)

【 0 0 4 9 】

【 化 1 9 】



10

20

30

【 0 0 5 0 】

(式中、 R^c 、E 及び G は表 1 ~ 3 記載のとおり)

【 0 0 5 1 】

【表 1】

R ^c	E	G
H	CH ₂	(2-OMe)Phenyl
H	CH ₂	(2-OH)Phenyl
H	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 3-yl
H	CH ₂ -CH ₂	Phenyl
H	CH ₂	Pyridin 4-yl
H	CH ₂	Phenyl
H	CH ₂	Pyridin 3-yl
H	CH ₂ -CH ₂	Cyclohexyl
H	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 4-yl
H	CH ₂	Pyridin 2-yl
H	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 2-yl
H	CH ₂	Imidazol 1-yl

10

20

【 0 0 5 2 】

【表 2】

R ^c	E	G
H	CH ₂ -CH ₂	Imidazol 1-yl
H	CH ₂ -CH ₂	(2-OMe)Phenyl
H	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	Phenyl
H	NH-CH ₂	Pyridin 2-yl
H	CH ₂ -NH	Phenyl
H	CH ₂ -O	Phenyl
H	CH ₂	(6-F) Pyridin 2-yl
H	CH ₂ -CH ₂	(6-F) Pyridin 2-yl
H	C (Me) ₂	(2-OMe)Phenyl
H	C (Me)-CH ₂	Pyridin 2-yl
H	CH ₂ -C (Me) ₂	Pyridin 2-yl
H	CH ₂ -CH ₂	Pyrimidin 2-yl

30

40

【 0 0 5 3 】

【表 3】

R ^c	E	G
H	CH ₂ -CH ₂	Pyrazine 2-yl
H	CH ₂ -CH ₂	Pyridazin 3-yl
H	CH ₂ -C(Me) ₂	Pyridin 3-yl
3-F	CH(Me)	(2-OMe)Phenyl
3-Me	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 3-yl
3-OMe	CH ₂ -CH ₂	Phenyl
3,5-F	CH ₂	Pyridin 4-yl
3-NH ₂	CH ₂	Phenyl
3,6-F	CH ₂	Pyridin 3-yl
3-OMe	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 2-yl
3-CN	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 2-yl
3-CF ₃	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 2-yl

10

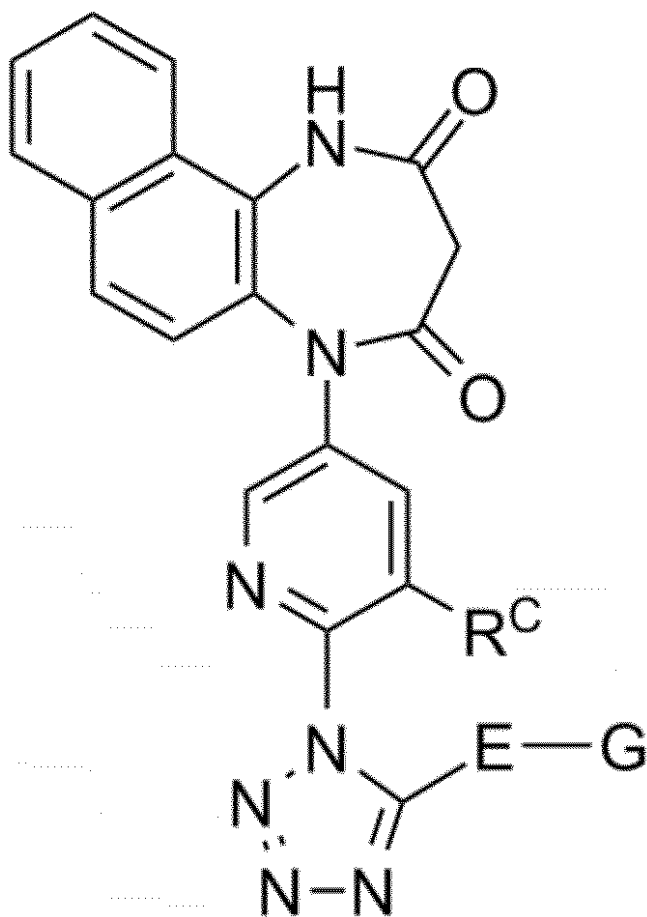
20

【0054】

(代表化合物例 2)

【0055】

【化 20】



30

40

【0056】

50

(式中、R^c、E及びGは表4～6記載のとおり)

【0057】

【表4】

R ^c	E	G
H	CH ₂	(2-OMe) Phenyl
H	CH ₂	(2-OH) Phenyl
H	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 3-yl
H	CH ₂ -CH ₂	Phenyl
H	CH ₂	Pyridin 4-yl
H	CH ₂	Phenyl
H	CH ₂	Pyridin 3-yl
H	CH ₂ -CH ₂	Cyclohexyl
H	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 4-yl
H	CH ₂	Pyridin 2-yl
H	CH ₂	Pyridin 2-yl

10

【0058】

【表5】

R ^c	E	G
H	CH ₂	Imidazole 1-yl
H	CH ₂ -CH ₂	Imidazole 1-yl
H	CH ₂ -CH ₂	(2-OMe) Phenyl
H	CH ₂	(2-OMe) Phenyl
H	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	Phenyl
H	CH ₂	(6-F) Pyridin 2-yl
H	CH ₂ -CH ₂	(6-F) Pyridin 2-yl
H	C(Me) ₂	(2-OMe) Phenyl
H	C(Me)-CH ₂	Pyridin 2-yl
H	CH ₂ -C(Me) ₂	Pyridin 2-yl
H	CH ₂ -CH ₂	Pyrimidin 2-yl

20

30

【0059】

40

【表 6】

R ^c	E	G
H	CH ₂ -CH ₂	Pyrazine 2-yl
H	CH ₂ -CH ₂	Pyridazin 3-yl
H	CH ₂ -C(Me) ₂	Pyridin 3-yl
F	CH(Me)	(2-OMe)Phenyl
Me	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 3-yl
OMe	CH ₂ -CH ₂	Phenyl
F	CH ₂	Pyridin 4-yl
Me	CH ₂	Phenyl
OMe	CH ₂	Pyridin 3-yl
F	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 2-yl
CN	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 2-yl
F	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 2-yl

10

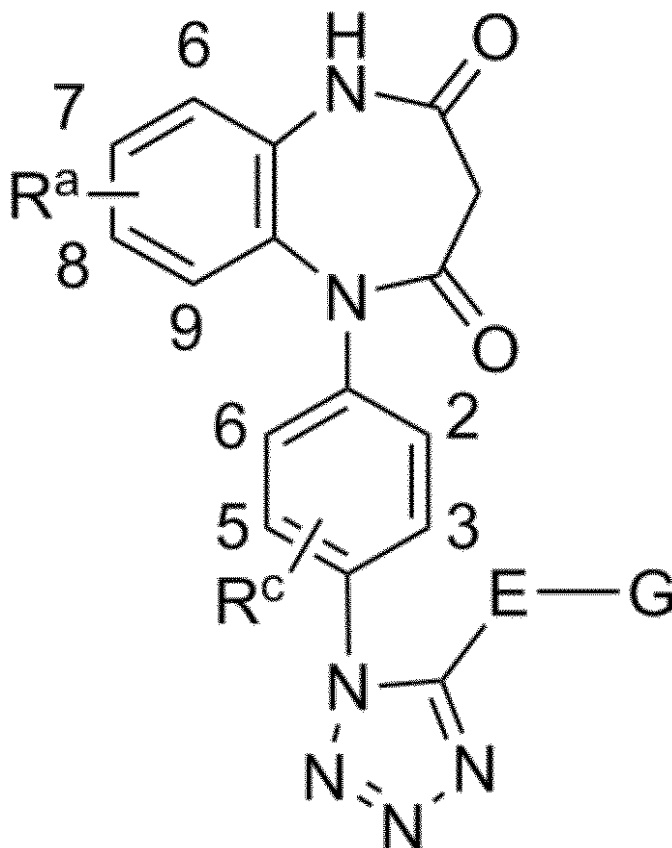
20

【0060】

(代表化合物例3)

【0061】

【化21】



30

40

【0062】

(式中、R^a、R^c、E及びGは表7～9記載のとおり)

【0063】

【表 7】

R ^a	R ^c	E	G
7-OMe	H	CH ₂	(2-OMe) Phenyl
6-OMe	H	CH ₂	(2-OH) Phenyl
6, 7-OMe	H	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 3-yl
7-Me	H	CH ₂ -CH ₂	Phenyl
7-Et	H	CH ₂	Pyridin 4-yl
7-Pr	H	CH ₂	Phenyl
7-iPr	H	CH ₂	Pyridin 3-yl
7-tBu	H	CH ₂ -CH ₂	Cyclohexyl
7-CN	H	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 4-yl
7-CF ₃	H	CH ₂	Pyridin 2-yl
7-OCF ₃	H	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 2-yl

10

【 0 0 6 4 】

20

【表 8】

R ^a	R ^c	E	G
7, 8-OMe	H	CH ₂	Imidazole 1-yl
6, 7-Me	H	CH ₂ -CH ₂	Imidazole 1-yl
6, 7-Cl	H	CH ₂ -CH ₂	(2-OMe) Phenyl
7, 8-Me	H	CH ₂	(2-OMe) Phenyl
7, 8-Et	H	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	Phenyl
7-Cl	H	CH ₂	(6-F) Pyridin 2-yl
6-OMe	H	CH ₂ -CH ₂	(6-F) Pyridin 2-yl
6, 7-OMe	H	C(Me) ₂	(2-OMe) Phenyl
7-Me	H	C(Me)-CH ₂	Pyridin 2-yl
7-Et	H	CH ₂ -C(Me) ₂	Pyridin 2-yl
7-Pr	H	CH ₂ -C(Me) ₂	Pyridin 3-yl

30

【 0 0 6 5 】

【表 9】

R ^a	R ^c	E	G
7-iPr	3-F	CH(Me)	(2-OMe)Phenyl
7-tBu	3-Me	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 3-yl
7-CN	3-OMe	CH ₂ -CH ₂	Phenyl
7-CF ₃	3, 5-F	CH ₂	Pyridin 4-yl
7-OCF ₃	3-NH ₂	CH ₂	Phenyl
7, 8-OMe	3, 6-F	CH ₂	Pyridin 3-yl
6, 7-Me	3-OMe	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 2-yl
6, 7-Et	3-CN	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 2-yl
7, 8-Me	3-CF ₃	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 2-yl

10

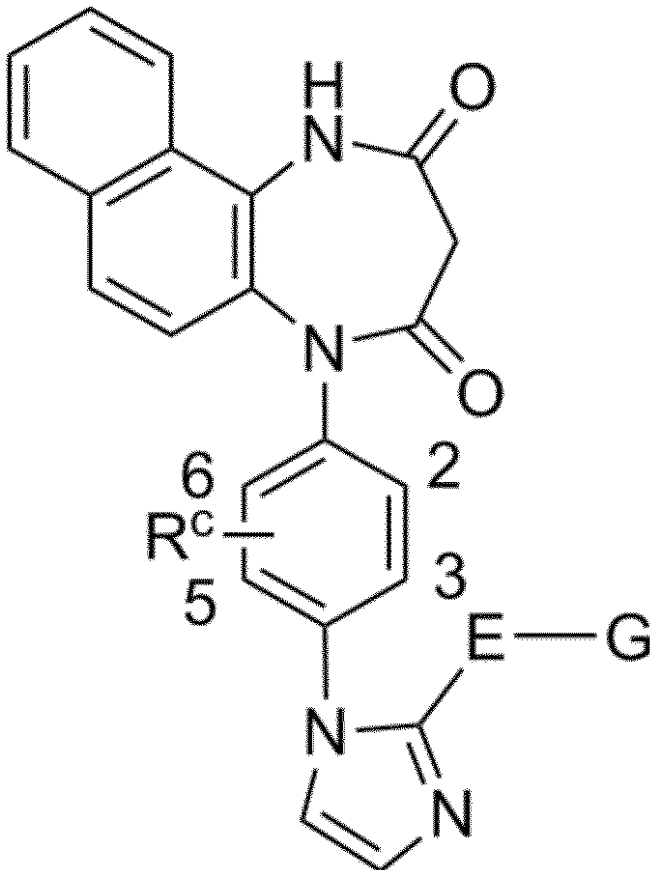
【 0 0 6 6 】

(代表化合物例 4)

【 0 0 6 7 】

【 化 2 2 】

20



30

40

【 0 0 6 8 】

(式中、R^c、E及びGは表10～12記載のとおり)

【 0 0 6 9 】

【表 1 0】

R ^c	E	G
H	CH ₂ -CH ₂	Phenyl
H	CH ₂	(2-OMe)Phenyl
H	CH ₂	(2-OH)Phenyl
H	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 2-yl
H	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 3-yl
H	CH ₂ -CH ₂	(2-CF ₃)Phenyl
H	CH ₂ -CH ₂	(2-F)Phenyl
H	CH ₂ -CH ₂	(2-OMe)Phenyl
H	CH ₂	Pyridin 4-yl
H	CH ₂	Phenyl
H	CH ₂	Pyridin 3-yl
H	CH ₂	Cyclohexyl
H	CH ₂	Pyridin 4-yl

10

20

【 0 0 7 0】

【表 1 1】

R ^c	E	G
H	CH ₂	Pyridin 2-yl
H	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 2-yl
H	CH ₂ -CH ₂	(4-SO ₂ Me) Phenyl
H	CH ₂ -CH ₂	(4-F) Phenyl
H	CH ₂ -CH ₂	(4-CF ₃)Phenyl
H	CH ₂ -CH ₂	(4-CONH ₂)Phenyl
H	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	Phenyl
H	CH ₂	(6-F) Pyridin 2-yl
H	CH ₂ -CH ₂	(6-F) Pyridin 2-yl
H	C(Me) ₂	(2-OMe)Phenyl
H	C(Me)-CH ₂	Pyridin 2-yl
H	CH ₂ -C(Me) ₂	Pyridin 2-yl
H	CH ₂ -CH ₂	Pyrimidin 2-yl

30

40

【 0 0 7 1】

【表 1 2】

R ^c	E	G
H	CH ₂ -CH ₂	Pyrazin 2-yl
H	CH ₂ -CH ₂	Pyridazin 3-yl
H	CH ₂ -C(Me) ₂	Pyridin 3-yl
3-F	CH(Me)	(2-OMe)Phenyl
3-Me	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 3-yl
3-OMe	CH ₂ -CH ₂	Phenyl
3,5-F	CH ₂	Pyridin 4-yl
3-NH ₂	CH ₂	Phenyl
3,6-F	CH ₂	Pyridin 3-yl
3-OMe	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 2-yl
3-CN	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 2-yl
3-CF ₃	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 2-yl

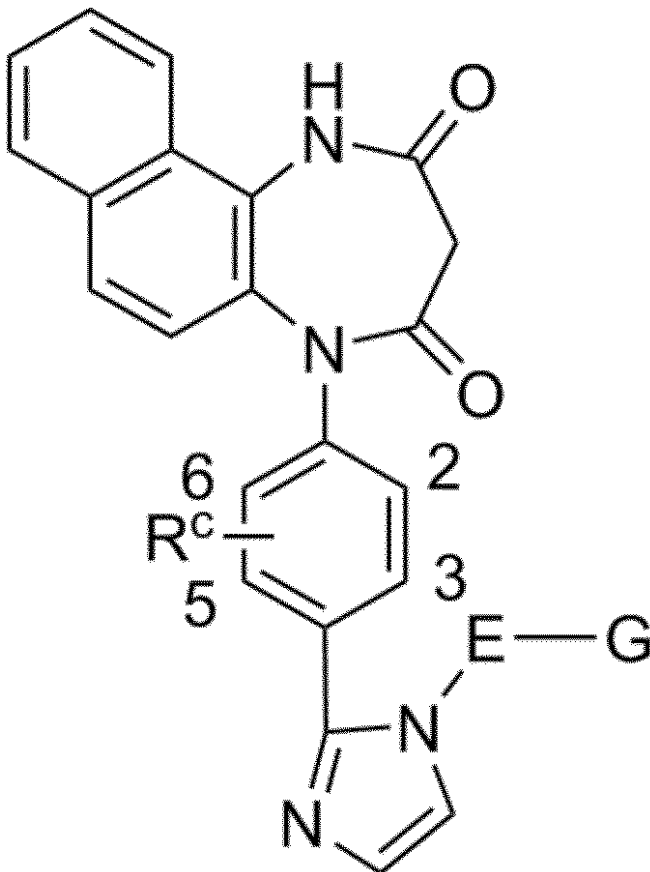
10

【 0 0 7 2 】

(代表化合物例 5)

【 0 0 7 3 】

【化 2 3】



30

40

【 0 0 7 4 】

(式中、R^c、E及びGは表 1 3 ~ 1 5 記載のとおり)

50

【 0 0 7 5 】

【 表 1 3 】

R ^c	E	G
H	CH ₂ -CH ₂	Phenyl
H	CH ₂	(2-OMe)Phenyl
H	CH ₂	(2-OH)Phenyl
H	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 3-yl
H	CH ₂ -CH ₂	Phenyl
H	CH ₂	Pyridin 4-yl
H	CH ₂	Phenyl
H	CH ₂	Pyridin 3-yl
H	CH ₂ -CH ₂	Cyclohexyl
H	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 4-yl
H	CH ₂	Pyridin 2-yl
H	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 2-yl

10

20

【 0 0 7 6 】

【 表 1 4 】

R ^c	E	G
H	CH ₂	Imidazole 1-yl
H	CH ₂ -CH ₂	Imidazole 1-yl
H	CH ₂ -CH ₂	(2-OMe)Phenyl
H	CH ₂	(2-OMe)Phenyl
H	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	Phenyl
H	CH ₂	(6-F) Pyridin 2-yl
H	CH ₂ -CH ₂	(6-F) Pyridin 2-yl
H	C(Me) ₂	(2-OMe)Phenyl
H	C(Me)-CH ₂	Pyridin 2-yl
H	CH ₂ -C(Me) ₂	Pyridin 2-yl
H	CH ₂ -CH ₂	Pyrimidin 2-yl
H	CH ₂ -CH ₂	Pyrazin 2-yl

30

40

【 0 0 7 7 】

【表 15】

R ^c	E	G
H	CH ₂ -CH ₂	Pyridazin 3-yl
H	CH ₂ -C(Me) ₂	Pyridin 3-yl
3-F	CH(Me)	(2-OMe)Phenyl
3-Me	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 3-yl
3-OMe	CH ₂ -CH ₂	Phenyl
3,5-F	CH ₂	Pyridin 4-yl
3-NH ₂	CH ₂	Phenyl
3,6-F	CH ₂	Pyridin 3-yl
3-OMe	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 2-yl
3-CN	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 2-yl
3-CF ₃	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 2-yl

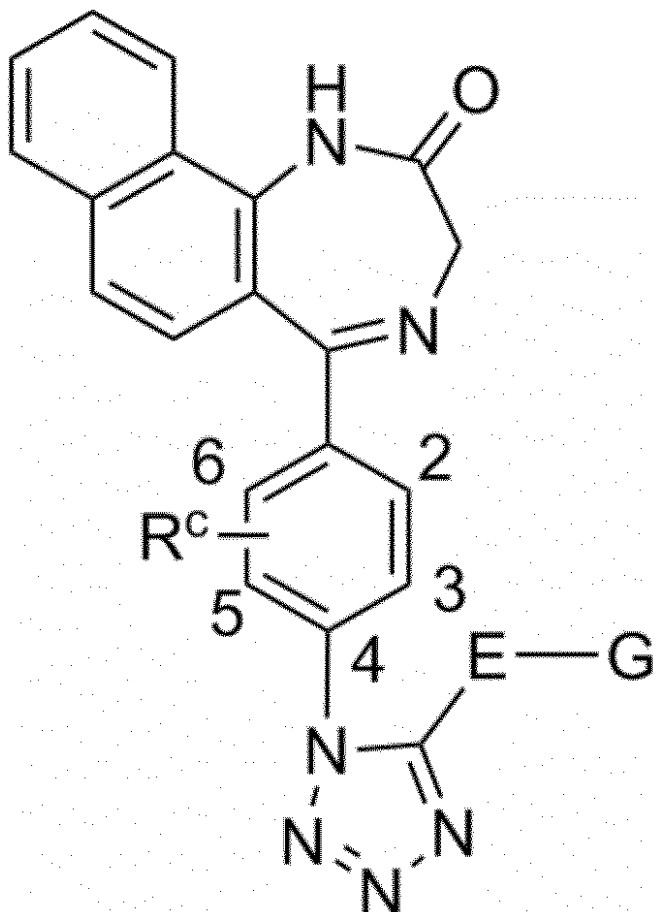
10

【0078】

(代表化合物例6)

【0079】

【化24】



30

40

【0080】

(式中、R^c、E及びGは表16～18記載のとおり)

【0081】

50

【表 1 6】

R ^c	E	G
H	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 2-yl
H	CH ₂	(2-OMe)Phenyl
H	CH ₂	(2-OH)Phenyl
H	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 3-yl
H	CH ₂ -CH ₂	Phenyl
H	CH ₂	Pyridin 4-yl
H	CH ₂	Phenyl
H	CH ₂	Pyridin 3-yl
H	CH ₂ -CH ₂	Cyclohexyl
H	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 4-yl
H	CH ₂	Pyridin 2-yl
H	CH ₂	Imidazol 1-yl

10

【 0 0 8 2 】

【表 1 7】

R ^c	E	G
H	CH ₂ -CH ₂	Imidazol 1-yl
H	CH ₂ -CH ₂ 2	(2-OMe)Phenyl
H	CH ₂	(2-OMe)Phenyl
H	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	Phenyl
H	CH ₂	(6-F) Pyridin 2-yl
H	CH ₂ -CH ₂	(6-F) Pyridin 2-yl
H	C(Me) ₂	(2-OMe)Phenyl
H	C(Me)-CH ₂	Pyridin 2-yl
H	CH ₂ -C(Me) ₂	Pyridin 2-yl
H	CH ₂ -C(Me) ₂	Pyridin 3-yl
3-F	CH(Me)	(2-OMe)Phenyl
3-Me	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 3-yl

20

30

40

【 0 0 8 3 】

【表 18】

R ^c	E	G
3-OMe	CH ₂ -CH ₂	Phenyl
3,5-F	CH ₂	Pyridin 4-yl
3-NH ₂	CH ₂	Phenyl
3,6-F	CH ₂	Pyridin 3-yl
3-OMe	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 2-yl
3-CN	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 2-yl
3-CF ₃	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 2-yl

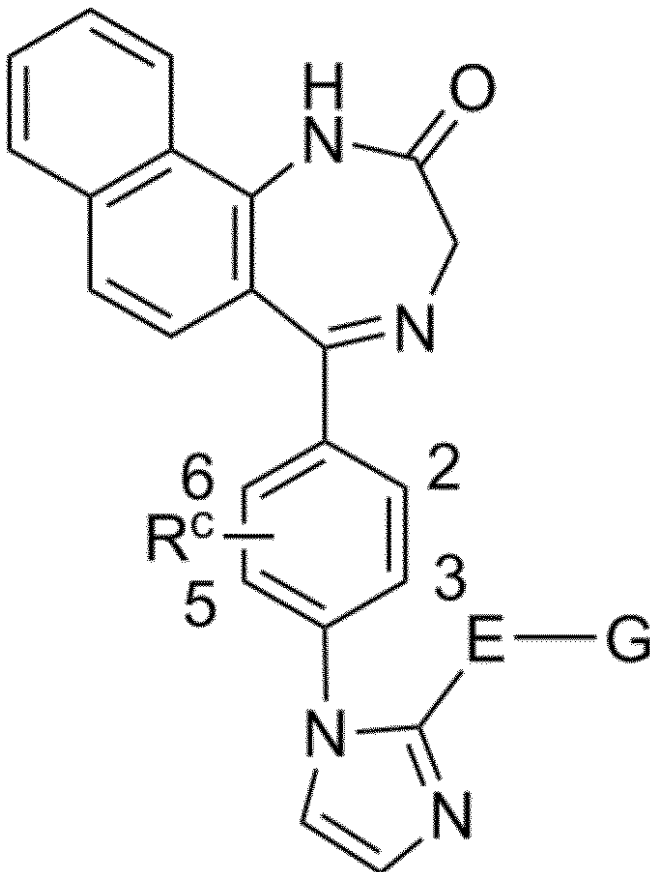
10

【0084】

(代表化合物例7)

【0085】

【化25】



20

30

40

【0086】

(式中、R^c、E及びGは表19～21記載のとおり)

【0087】

【表 19】

R ^c	E	G
H	CH ₂ -CH ₂	Phenyl
H	CH ₂	(2-OMe)Phenyl
H	CH ₂	(2-OH)Phenyl
H	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 3-yl
H	CH ₂ -CH ₂	Phenyl
H	CH ₂	Pyridin 4-yl
H	CH ₂	Phenyl
H	CH ₂	Pyridin 3-yl
H	CH ₂	Cyclohexyl
H	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 4-yl
H	CH ₂	Pyridin 2-yl
H	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 2-yl

10

20

【 0 0 8 8 】

【表 20】

R ^c	E	G
H	CH ₂	Imidazole 1-yl
H	CH ₂ -CH ₂	Imidazole 1-yl
H	CH ₂ -CH ₂	(2-OMe)Phenyl
H	CH ₂	(2-OMe)Phenyl
H	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	Phenyl
H	CH ₂	(6-F) Pyridin 2-yl
H	CH ₂ -CH ₂	(6-F) Pyridin 2-yl
H	C(Me) ₂	(2-OMe)Phenyl
H	C(Me)-CH ₂	Pyridin 2-yl
H	CH ₂ -C(Me) ₂	Pyridin 2-yl
H	CH ₂ -CH ₂	Pyrimidin 2-yl
H	CH ₂ -CH ₂	Pyrazin 2-yl

30

40

【 0 0 8 9 】

【表 2 1】

R ^c	E	G
H	CH ₂ -CH ₂	Pyridazin 3-yl
H	CH ₂ -C(Me) ₂	Pyridin 3-yl
3-F	CH(Me)	(2-OMe)Phenyl
3-Me	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 3-yl
3-OMe	CH ₂ -CH ₂	Phenyl
3,5-F	CH ₂	Pyridin 4-yl
3-NH ₂	CH ₂	Phenyl
3,6-F	CH ₂	Pyridin 3-yl
3-OMe	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 2-yl
3-CN	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 2-yl
3-CF ₃	CH ₂ -CH ₂	Pyridin 2-yl

10

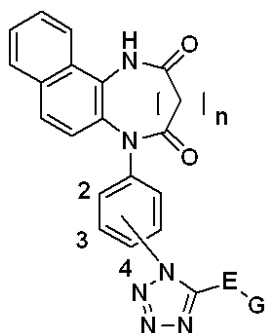
【 0 0 9 0 】

20

(代表化合物例 8)

【 0 0 9 1 】

【化 2 6】



30

【 0 0 9 2 】

(式中、テトラゾール環の置換位置、E - G、n 及び塩は表 2 2 記載のとおり)

【 0 0 9 3 】

【表 2 2】

テトラゾール環 の置換位置	E-G	n	塩
3	CH ₂ CH ₂ (2-Py)	0	
4	CH ₂ CH ₂ (6-methylpyridin-2-yl)	1	
4	CH ₂ CH ₂ (3-CN)Ph	1	
4	CH ₂ CH ₂ (3-CONH ₂)Ph	1	
4	CH ₂ CH ₂ (2-methoxypyridin-3-yl)	1	
4	CH ₂ (2-NMe ₂)Ph	1	MsOH
4	CH ₂ C(Me) ₂ (2-Py)	1	HCl
4	CH ₂ CH ₂ (3-methoxypyridin-2-yl)	1	HCl
3	CH ₂ CH ₂ CH ₂ (6-methylpyridin-2-yl)	1	
3	CH ₂ CH ₂ CH ₂ (3-CN)Ph	1	
3	CH ₂ CH ₂ CH ₂ (3-CONH ₂)Ph	1	
3	CH ₂ CH ₂ CH ₂ (2-methoxypyridin-3-yl)	1	
3	CH ₂ CH ₂ (2-NMe ₂)Ph	1	
3	CH ₂ CH ₂ C(Me) ₂ (2-Py)	0	
3	CH ₂ CH ₂ CH ₂ (3-methoxypyridin-2-yl)	0	

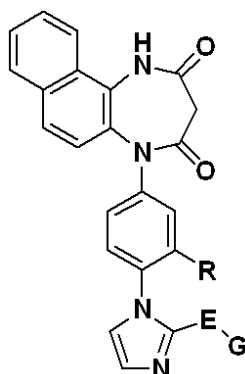
【 0 0 9 4 】

(代表化合物例 9)

ナフタレン型

【 0 0 9 5 】

【化 2 7】



【 0 0 9 6 】

10

20

30

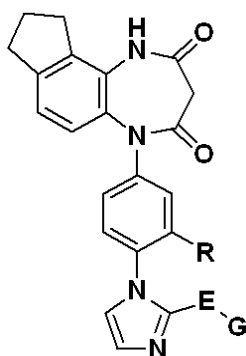
40

50

インダン型

【 0 0 9 7 】

【 化 2 8 】



10

【 0 0 9 8 】

(式中、 E - G、 R 及び塩は表 2 3 及び 2 4 記載のとおり)

【 0 0 9 9 】

【 表 2 3 】

ナフタレン型 or インダン型	E-G	R	塩
ナフタレン型	CH ₂ CH ₂ (3-F)Ph	H	HCl
ナフタレン型	CH ₂ CH ₂ (2-OMe)Ph	H	HCl
ナフタレン型	CH ₂ CH ₂ (4-F)Ph	H	HCl
ナフタレン型	CH ₂ CH ₂ (2-F)Ph	H	HCl
ナフタレン型	CH ₂ CH ₂ (4-CF ₃)Ph	H	HCl
ナフタレン型	CH ₂ CH ₂ (2,6-Me)Ph	H	HCl
ナフタレン型	CH ₂ CH ₂ (3-CF ₃)Ph	H	HCl
ナフタレン型	CH ₂ CH ₂ (3-OMe)Ph	H	HCl
ナフタレン型	CH ₂ CH ₂ (3-OH)Ph	H	HCl
ナフタレン型	CH ₂ CH ₂ (4-CN)Ph	H	
ナフタレン型	CH ₂ CH ₂ (4-CONH ₂)Ph	H	
ナフタレン型	CH ₂ CH ₂ (2-CN)Ph	H	
ナフタレン型	CH ₂ CH ₂ (2-CONH ₂)Ph	H	
ナフタレン型	CH ₂ CH ₂ (3-CN)Ph	H	
ナフタレン型	CH ₂ CH ₂ (3-CONH ₂)Ph	H	
ナフタレン型	CH ₂ CH ₂ (3-CONH ₂)Ph	H	HCl
ナフタレン型	CH ₂ CH ₂ (4-SO ₂ Me)Ph	H	HCl
ナフタレン型	CH ₂ CH ₂ (3-OMe, 2-F)Ph	H	HCl

20

30

40

【 0 1 0 0 】

【表 2 4】

ナフタレン型 or インダン型	E-G	R	塩
インダン型	CH ₂ CH ₂ (3-OMe, 2-F)Ph	H	HCl
ナフタレン型	CH ₂ CH ₂ (3-thienyl)	H	HCl
ナフタレン型	CH ₂ CH ₂ (2-furanyl)	H	HCl
インダン型	CH ₂ CH ₂ (2-F)Ph	H	
ナフタレン型	CH ₂ CH ₂ (2-Pyridyl)	H	2HCl
インダン型	CH ₂ CH ₂ (3-F)Ph	H	HCl
ナフタレン型	CH ₂ CH ₂ (2-OMe, 3-F)Ph	H	HCl
ナフタレン型	CH ₂ CH ₂ (3-F)Ph	F	
ナフタレン型	CH ₂ CH ₂ (2-OMe)Ph	OH	
ナフタレン型	CH ₂ CH ₂ (4-F)Ph	H	
ナフタレン型	CH ₂ CH ₂ (2-F)Ph	F	
ナフタレン型	CH ₂ CH ₂ (4-CF ₃)Ph	OH	
ナフタレン型	CH ₂ CH ₂ (2,6-Me)Ph	H	
ナフタレン型	CH ₂ CH ₂ (3-CF ₃)Ph	F	
ナフタレン型	CH ₂ CH ₂ (3-OMe)Ph	OH	
ナフタレン型	CH ₂ CH ₂ (3-OH)Ph	H	
ナフタレン型	CH ₂ CH ₂ (4-CN)Ph	F	
インダン型	CH ₂ CH ₂ (2,6-Me)Ph	H	
インダン型	CH ₂ CH ₂ (3-CF ₃)Ph	F	
インダン型	CH ₂ CH ₂ (3-OMe)Ph	OH	
インダン型	CH ₂ CH ₂ (3-OH)Ph	H	
インダン型	CH ₂ CH ₂ (4-CN)Ph	F	

10

20

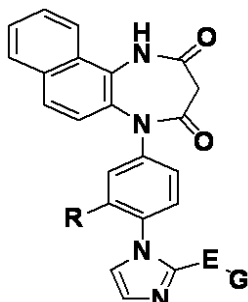
30

【 0 1 0 1 】

(代表化合物例 1 0)

【 0 1 0 2 】

【 化 2 9 】



40

【 0 1 0 3 】

(式中、E - G、R 及び塩は表 2 5 記載のとおり)

【 0 1 0 4 】

【表 2 5】

E-G	R
bond-Ph	H
bond-(2-OMe)Ph	H
CH ₂ OPh	H
NH-(2-OMe)Ph	H
NH-Ph	H
CH ₂ SPh	F
CH ₂ NHPh	OH
bond-(2-F)Ph	F
bond-(2CF ₃)Ph	OH
bond-(2Cl)Ph	F
bond-(2-Me)Ph	OH
bond-(2,6-Me)Ph	F
bond-(2,6-F)Ph	OH
bond-(2-OH)Ph	F
CH ₂ O(2-F)Ph	OH
NH-(2,6-Me)Ph	F
NH-(2CF ₃)Ph	OH
bond-(3-F)Ph	F

10

20

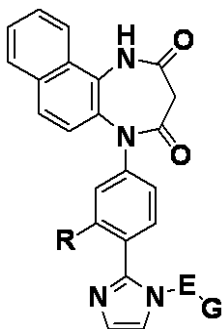
【 0 1 0 5 】

30

(代表化合物例 1 1)

【 0 1 0 6 】

【化 3 0】



40

【 0 1 0 7 】

(式中、E - G、R 及び塩は表 2 6 記載のとおり)

【 0 1 0 8 】

【表 2 6】

E-G	R	塩
CH ₂ CH ₂ Ph	H	HCl
CH ₂ (4-Cl)Ph	H	HCl
CH ₂ (2-OMe)Ph	H	
CH ₂ CH ₂ (3-OMe)Ph	H	
CH ₂ CH ₂ (3-OMe)Ph	H	HCl
CH ₂ CH ₂ (3-OH)Ph	H	
CH ₂ (2, 4, 6-Me)Ph	H	HCl
CH ₂ (2-CF ₃)Ph	H	HCl
CH ₂ (2-CN)Ph	H	
CH ₂ (2-CONH ₂)Ph	H	
CH ₂ (2-NH ₂)Ph	H	
CH ₂ CH ₂ Ph	OMe	
CH ₂ CH ₂ Ph	OH	
CH ₂ (3-CN)Ph	H	
CH ₂ (3-CONH ₂)Ph	H	
CH ₂ CH ₂ (3-OMe)Ph	F	
CH ₂ CH ₂ (3-OH)Ph	F	
CH ₂ CH ₂ (3-F)Ph	H	
CH ₂ CH ₂ (2-F)Ph	F	
CH ₂ CH ₂ (2-F)Ph	H	

10

20

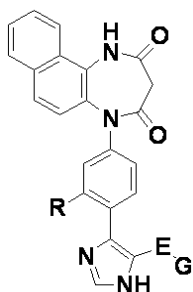
30

【 0 1 0 9 】

(代表化合物例 1 2)

【 0 1 1 0 】

【 化 3 1 】



40

【 0 1 1 1 】

(式中、E - G、R 及び塩は表 2 7 記載のとおり)

【 0 1 1 2 】

【表 2 7】

E-G	R	塩
bond-Ph	H	HCl
CH ₂ CH ₂ Ph	H	HCl
CH ₂ CH ₂ (2-F)Ph	H	
CH ₂ CH ₂ (3-F)Ph	F	
CH ₂ CH ₂ (2-OMe)Ph	F	
CH ₂ CH ₂ (3-OMe)Ph	F	
CH ₂ CH ₂ (2-OH)Ph	F	
CH ₂ CH ₂ (3-OH)Ph	F	

10

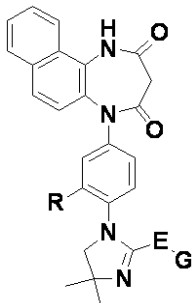
20

【 0 1 1 3 】

(代表化合物例 1 3)

【 0 1 1 4 】

【 化 3 2 】



30

【 0 1 1 5 】

(式中、E - G、R 及び塩は表 2 8 記載のとおり)

【 0 1 1 6 】

【表 28】

E-G	R	塩
CH ₂ CH ₂ Ph	H	HCl
CH ₂ CH ₂ (2-F)Ph	H	
CH ₂ CH ₂ (3-F)Ph	F	
CH ₂ CH ₂ (2-OMe)Ph	F	
CH ₂ CH ₂ (3-OMe)Ph	F	
CH ₂ CH ₂ (2-OH)Ph	F	
CH ₂ CH ₂ (3-OH)Ph	F	

10

【0117】

次に本発明の薬理効果について述べる。

本発明化合物の P2X4 受容体拮抗作用を、以下のように測定した。

ATP 受容体(ヒト P2X4)を 1321N1 細胞に導入し、安定 ATP 受容体発現系として使用した。P2X4 発現 1321N1 細胞を 96 ウェルプレートに播種し、37℃, 5% CO₂ 条件下で 24 時間培養してカルシウム測定に使用した。カルシウム蛍光指示薬である Fura-2 AM をカルシウムイメージング用細胞外液に溶解させ、播種した細胞に処置し、室温で 45 分間静置することで細胞内に fura-2 AM を取り込ませた。測定にはマイクロプレートリーダーである Fluostar optima (BMG Labtech) を使用した。キセノンランプから照射される光を 340 nm および 380 nm のフィルターにそれぞれ透過させ、細胞に照射した際に発する 510 nm の蛍光 F₃₄₀ および F₃₈₀ を観測し、レシオ値 F₃₄₀ / F₃₈₀ の変化を細胞内カルシウム変化の指標とした。測定は、ATP 最終濃度 1 μM になるように各ウェルに添加し、ATP 誘発 Ca²⁺ 応答を経時的に観察することで行った。被験物質の阻害活性は被験物質を ATP 添加 15 分間前処置することにより測定し、被験物質非存在下の場合との比較により算出した。

20

30

実施例 84, 85 から明らかなように本発明化合物は優れた P2X4 受容体拮抗作用を示した。(表 29 ~ 31)

また、本発明化合物(実施例 21 及び 42 記載化合物)について、マウス神経障害性疼痛モデルを用いた経口投与により鎮痛作用を測定した結果、前記化合物が優れた鎮痛作用を有することが明らかになった。(実施例 86、図 1)

従って、上記一般式(I)及び(II)で表されるジアゼピン誘導体又はその薬理的に許容される塩は、P2X4 受容体拮抗作用を有することから侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、神経因性疼痛における痛みの予防又は治療剤として有用であると考えられる。即ち各種癌による痛み、糖尿病の神経障害に伴う痛み、ヘルペスなどのウイルス性疾患に伴う痛み、変形性関節症等の予防又は治療剤として有用である。また、本発明の予防又は治療剤は必要に応じて他の薬剤と併用されても良く、例えばオピオイド鎮痛薬(モルヒネ、フェンタニル)、ナトリウムチャンネル遮断剤(ノボカイン、リドカイン)、NSAIDs(アスピリン、イブプロフェン)等との併用が挙げられる。また、癌性疼痛に使用するとき、化学療法剤等の抗ガン剤との併用が挙げられる。

40

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

製剤化するためには、製剤の技術分野における通常の方法で錠剤、顆粒剤、散剤、カプ

50

セル剤、懸濁剤、注射剤、坐薬等の剤型に製造することができる。

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

【0118】

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

本発明化合物の中には、hERGカリウムイオンチャンネルへの阻害作用を有さない等の安全性の高い化合物もあり、しかも服用が容易な経口投与製剤とすることも可能な優れたP2X4受容体拮抗剤であり、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、又は神経因性疼痛の予防及び治療剤として有用である。

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

【実施例1】

【0119】

5 - [4 - [5 - (2 - メトキシベンジル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (1) tert - ブチル 4 - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イルアミノ) フェニルカルバメート

1 - ニトロ - 2 - ナフチル トリフルオロメタンスルホネート (20.26 g , 63.07 mmol)、tert - ブチル 4 - アミノフェニルカルバメート (13.13 g , 63.07 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.65 g , 6.31 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (3.64 g , 3.15 mmol)、炭酸カリウム (8.72 g , 63.07 mmol) および脱気した乾燥トルエン (600 mL) を混合し、窒素雰囲気下6時間加熱還流した。放冷後、不溶物を濾別し、酢酸エチルで洗い流した。有機層を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 4 / 1) により精製後、酢酸エチル - ヘキサンより再結晶して、標題化合物 (18.67 g , 収率 78%) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 1.54(9H, s), 6.53(1H, s), 7.21(2H, d, J=9Hz), 7.21(1H, d, J=9Hz), 7.37(1H, t, J=7Hz), 7.44(2H, d, J=9Hz), 7.62(1H, dt, J=1Hz, 9Hz), 7.68(1H, d, J=7Hz), 7.70(1H, d, J=9Hz), 8.61(1H, d, J=9Hz), 9.67(1H, s).

(2) tert - ブチル 4 - (1 - アミノ - 2 - ナフチルアミノ) フェニルカルバメート

tert - ブチル 4 - (1 - ニトロ - 2 - ナフチルアミノ) フェニルカルバメート (18.67 g , 49.21 mmol) をテトラヒドロフラン (180 mL) およびメタノール (180 mL) に溶解し、酸化白金 (360 mg) を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。触媒を濾別後、減圧下溶媒を留去し、残留物をメタノールで洗浄して、標題化合物 (15.67 g , 収率 91%) を灰白色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 400\text{MHz})$: 1.45(9H, s), 5.25(2H, br s), 6.62(2H, d, J=9Hz), 7.0-7.3(5H, m), 7.3-7.4(2H, m), 7.72(1H, d, J=8Hz), 8.06(1H, d, J=8Hz), 8.90(1H, br s).

(3) 5 - (4 - アミノフェニル) - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン

- 2, 4 (3H, 5H) - ジオン

tert - ブチル 4 - (1 - アミノ - 2 - ナフチルアミノ) フェニルカルバメート (3 . 0 0 g , 8 . 5 8 m m o l) および重曹 (2 . 1 6 g , 2 5 . 7 m m o l) をクロロホルム (6 0 m L) に懸濁し、氷冷攪拌下に (クロロホルミル) 酢酸エチル (1 . 2 2 m L , 9 . 5 m m o l) を 1 分要して滴下した。この反応混合物を氷冷下 1 時間攪拌後、水を加え、10 分間攪拌し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、3 - [[2 - [[4 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] フェニル] アミノ] - 1 - ナフチル] アミノ] - 3 - オキソプロピオン酸エチルの粗体 (4 g) を褐色結晶として得た。

この粗体 (4 g) を乾燥テトラヒドロフラン (1 7 2 m L) に溶解し、氷冷攪拌下に 6 0 % 水素化ナトリウム (1 . 7 2 g , 4 2 . 9 m m o l) を 1 分要して加え、氷冷下 3 0 分間、続いて室温で 3 時間攪拌した。この反応混合物に氷冷攪拌下飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、5 - (4 - tert - ブトキシカルボニルアミノフェニル) - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオンの粗体 (4 g) を淡褐色結晶として得た。この粗体 (4 g) をジクロロメタン (1 7 6 m L) に懸濁し、氷冷攪拌下にトリフルオロ酢酸 (1 3 . 1 m L , 1 7 6 m L) を 1 0 分要して滴下後、氷冷下に 1 時間、続いて室温で 1 6 時間攪拌した。溶媒を室温下留去し、残留物に飽和重曹水および酢酸エチルを加え、室温で 2 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、水、次いで酢酸エチルで洗浄して、標題化合物 (1 . 2 3 g , 収率 4 5 %) を褐色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : 3.10 (1H, d, J=12Hz), 3.61 (1H, d, J=12Hz), 5.26 (2H, s), 6.58 (2H, d, J=9Hz), 6.84 (2H, d, J=8Hz), 7.04 (1H, d, J=9Hz), 7.57 (1H, t, J=7Hz), 7.6-7.7 (2H, m), 7.90 (1H, d, J=8Hz), 8.22 (1H, d, J=8Hz), 10.80 (1H, s).

(4) N - [4 - (2 , 4 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 5 (2 H) - イル) フェニル] - 2 - (2 - メトキシフェニル) アセトアミド

2 - メトキシフェニル酢酸 (7 5 m g , 0 . 4 5 m m o l) を塩化チオニルで処理して 2 - メトキシフェニルアセチルクロリドとし、5 - (4 - アミノフェニル) - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (9 5 m g , 0 . 3 m m o l) とピリジン中で加熱して、標題化合物 (8 3 m g , 収率 6 0 %) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : 3.14 (1H, d, J=12Hz), 3.64 (2H, s), 3.69 (1H, d, J=12Hz), 3.77 (3H, s), 6.90 (1H, t, J=7Hz), 6.9-7.0 (2H, m), 7.15 (2H, d, J=8Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.59 (1H, t, J=8Hz), 7.6-7.7 (4H, m), 7.91 (1H, d, J=8Hz), 8.25 (1H, d, J=8Hz), 10.17 (1H, s), 10.86 (1H, s).

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

アジ化ナトリウム (2 1 5 m g , 3 . 3 m m o l) 、四塩化ケイ素 (0 . 2 5 m L , 2 . 2 m m o l) および乾燥アセトニトリル (1 1 m L) を混合し、室温で 1 時間攪拌した。この懸濁液に、5 - [4 - [(2 - メトキシフェニルアセチル) アミノ] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (1 0 2 m g , 0 . 2 2 m m o l) を加え、室温で 7 0 時間攪拌した。この反応混合物に、氷片、飽和重曹水および酢酸エチルを加え、10 分間攪拌した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (メタノール / クロロホルム = 1 / 1 0 0) に処し、標題化合物 (1 8 m g , 収率 1 7 %) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : 3.20 (1H, d, J=12Hz), 3.57 (3H, s), 3.77 (1H, d, J=12Hz), 4.28 (2H, s), 6.86 (1H, t, J=7Hz), 6.90 (1H, d, J=8Hz), 6.97 (1H, d, J=9Hz), 7.12 (1H, d, J=7Hz), 7.25 (1H, t

, J=7Hz), 7.46(2H, d, J=8Hz), 7.6-7.7(4H, m), 7.78(1H, d, J=9Hz), 7.97(1H, d, J=8Hz), 8.29(1H, d, J=8Hz), 10.96(1H, s).

【実施例 2】

【0120】

5 - [4 - [5 - (2 - ヒドロキシベンジル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

5 - [4 - [5 - (2 - メトキシベンジル)] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (18 mg , 0.037 mmol) を乾燥ジクロロメタン (1.8 mL) に溶解し、1 M 三臭化ホウ素 - ジクロロメタン溶液 (0.18 mL) を加え、室温で 16 時間撈拌した。溶媒を留去し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物を酢酸エチル - ヘキサンより再結晶して標題化合物 (9 mg , 収率 54%) を微褐色結晶として得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : 3.19(1H, d, J=12Hz), 3.77(1H, d, J=12Hz), 4.24(2H, s), 6.7-6.8(2H, m), 6.96(1H, d, J=9Hz), 7.00(1H, d, J=7Hz), 7.07(1H, dd, J=1Hz, 7Hz), 7.45(2H, d, J=9Hz), 7.6-7.7(4H, m), 7.78(1H, d, J=9Hz), 7.97(1H, d, J=8Hz), 8.29(1H, d, J=9Hz), 9.51(1H, s), 10.96(1H, s).

【実施例 3】

【0121】

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

(1) N¹ - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン

1 - ニトロ - 2 - ナフチル トリフルオロメタンスルホネート (1.61 g , 5 mmol)、p - フェニレンジアミン (2.70 g , 25 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.13 g , 0.5 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.29 g , 0.25 mmol)、炭酸カリウム (0.69 g , 5 mmol) および乾燥テトラヒドロフラン (50 mL) を混合し、窒素雰囲気下 4 時間加熱還流した。放冷後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、不溶物を濾別した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィ (クロロホルム) により精製して、標題化合物 (1.18 g , 収率 84%) を赤色結晶として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 3.77(2H, s), 6.7-6.8(2H, m), 7.0-7.1(2H, m), 7.13(1H, d, J=9Hz), 7.35(1H, dt, J=1Hz, 8Hz), 7.61(1H, ddd, J=1Hz, 7Hz, 8Hz), 7.6-7.7(2H, m), 8.71(1H, d, J=9Hz), 9.88(1H, s).

(2) N - [4 - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イルアミノ) フェニル] - 3 - (ピリジン - 3 - イル) プロパンアミド

上記で得た N¹ - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (80 mg , 0.286 mmol)、3 - (3 - ピリジニル) プロピオン酸 (47 mg , 0.314 mmol)、N, N, N', N' - テトラメチル - O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウム ヘキサフルオロホスファート (163 mg , 0.429 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (255 μL , 1.43 mmol) およびジクロロメタン (5 mL) を混合し、窒素雰囲気下室温で 2 時間撈拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィ (メタノール / クロロホルム = 2 / 100) により精製して、標題化合物 (116 mg , 収率 99%) を赤褐色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 2.71 (2H, t, J=7Hz), 3.09 (2H, t, J=7Hz), 7.2-7.3 (4H, m), 7.38 (1H, t, J=9Hz), 7.55 (2H, d, J=9Hz), 7.6-7.7 (2H, m), 7.71 (3H, t, J=9Hz), 8.49 (2H, d, J=2Hz), 8.58 (1H, d, J=9Hz), 9.59 (1H, s).

(3) 1 - ニトロ - N - [4 - [5 - [2 - (ピリジン - 3 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] ナフタレン - 2 - アミン

アジ化ナトリウム (278 mg, 4.29 mmol) をアセトニトリル (2 mL) に懸濁し、四塩化ケイ素 (327 μL , 2.86 mmol) を加え、窒素雰囲気下室温で1時間攪拌した。この反応混合物に攪拌下、アセトニトリル (4 mL) に懸濁した N - [4 - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イルアミノ) フェニル] - 3 - (ピリジン - 3 - イル) プロパンアミド (116 mg, 0.286 mmol) を加え、80 で18時間加熱攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物に氷冷攪拌下飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (メタノール/酢酸エチル = 5 / 100) により精製して、標題化合物 (94 mg, 収率 76%) を赤褐色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 3.22 (4H, s), 7.2-7.3 (3H, m), 7.36 (2H, d, J=9Hz), 7.4-7.5 (3H, m), 7.67 (1H, d, J=7Hz), 7.79 (1H, d, J=9Hz), 7.89 (1H, d, J=9Hz), 8.38 (1H, d, J=9Hz), 8.40 (1H, d, J=2Hz), 8.45 (1H, dd, J=2, 5Hz), 8.97 (1H, s).

(4) N² - [4 - [5 - [2 - (ピリジン - 3 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] ナフタレン - 1, 2 - ジアミン

上記で得た 1 - ニトロ - N - [4 - [5 - [2 - (ピリジン - 3 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] ナフタレン - 2 - アミン (94 mg, 0.216 mmol) をテトラヒドロフラン (1 mL) およびメタノール (1 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (90 mg) を加え、水素雰囲気下室温で30分攪拌した。触媒を濾別後、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム = 1 / 100) により精製して、標題化合物 (75 mg, 収率 86%) を薄黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 3.15 (4H, s), 5.66 (1H, s), 6.74 (2H, d, J=9Hz), 7.01 (2H, d, J=9Hz), 7.1-7.5 (7H, m), 7.8-7.9 (2H, m), 8.38 (1H, d, J=2Hz), 8.45 (1H, dd, J=2Hz, 5Hz).

(5) 3 - オキソ - 3 - [2 - [4 - [5 - [2 - (ピリジン - 3 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニルアミノ] ナフタレン - 1 - イルアミノ] プロピオン酸エチル

上記で得た N² - [4 - [5 - [2 - (ピリジン - 3 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] ナフタレン - 1, 2 - ジアミン (75 mg, 0.185 mmol), トリエチルアミン (77 μL , 0.555 mmol) をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、氷冷攪拌下に (クロロホルミル) 酢酸エチル (35 μL , 0.277 mmol) を滴下した。この反応混合物を室温下1時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム = 1 / 100) により精製して、標題化合物 (38 mg, 収率 40%) を薄黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 1.37 (3H, t, J=7Hz), 3.17 (4H, s), 3.68 (2H, s), 4.34 (2H, q, J=7Hz), 7.0-7.2 (6H, m), 7.4-7.6 (4H, m), 7.81 (1H, d, J=9Hz), 7.85 (1H, d, J=9Hz), 7.98 (1H, d, J=9Hz), 8.37 (1H, d, J=2Hz), 8.46 (1H, dd, J=2Hz, 5Hz), 9.72 (1H, s).

(6) 5 - [4 - [5 - [2 - (ピリジン - 3 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2, 4 (3 H, 5 H) - ジオン

10

20

30

40

50

上記で得た 3 - オキソ - 3 - [2 - [4 - [5 - [2 - (ピリジン - 3 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニルアミノ] ナフタレン - 1 - イルアミノ] プロピオン酸エチル (3 8 m g , 0 . 0 7 4 1 m m o l) を乾燥テトラヒドロフラン (1 m L) に溶解し、氷冷攪拌下に 6 0 % 水素化ナトリウム (9 . 7 m g , 0 . 2 4 4 m m o l) を加え、氷冷下 1 0 分間、続いて室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物に氷冷攪拌下飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィ - (メタノール / クロロホルム = 5 / 1 0 0) により精製して、標題化合物 (3 4 m g , 収率 9 7 %) を微褐色アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : 3.09(2H, t, J=7Hz), 3.20(1H, d, J=12Hz), 3.3-3.4(2H, m), 3.78(1H, d, J=12Hz), 7.06(1H, d, J=9Hz), 7.2-7.3(1H, m), 7.49(2H, d, J=9Hz), 7.6-7.8(6H, m), 7.95(1H, d, J=7Hz), 8.29(1H, d, J=9Hz), 8.39(2H, dd, J=2Hz, 5Hz), 10.97(1H, s).

10

(7) 5 - [4 - [5 - [2 - (ピリジン - 3 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

上記で得た 5 - [4 - [5 - (ピリジン - 3 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] - フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (3 4 m g , 0 . 0 7 3 m m o l) をメタノール (1 m L) に溶解し、2 M 塩化水素 - メタノール溶液 (1 m L) を加え、減圧下溶媒を留去した。残留物を水から減圧下濃縮後、6 0 で 3 時間減圧乾燥して、標題化合物 (2 8 m g , 収率 7 5 %) を微褐色アモルファスとして得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : 3.20(1H, d, J=12Hz), 3.3-3.4(4H, m), 3.78(1H, d, J=12Hz), 7.05(1H, d, J=9Hz), 7.51(2H, d, J=9Hz), 7.63(1H, t, J=7Hz), 7.6-7.7(4H, m), 7.82(1H, t, J=7Hz), 7.95(1H, d, J=9Hz), 8.31(2H, t, J=7Hz), 8.69(1H, d, J=5Hz), 8.78(1H, s), 10.97(1H, s).

【実施例 4】

【 0 1 2 2 】

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

実施例 3 (1) で得た N¹ - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (6 0 m g , 0 . 2 1 5 m m o l) および 3 - フェニルプロピオン酸 (3 5 m g , 0 . 2 3 3 m m o l) を用い実施例 3 と同様の手法にて標題化合物を淡黄色粉末として得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : 3.05(2H, t, J=8Hz), 3.21(1H, d, J=12Hz), 3.24(2H, t, J=8Hz), 3.77(1H, d, J=12Hz), 7.04(1H, d, J=9Hz), 7.1-7.3(5H, m), 7.47(2H, d, J=9Hz), 7.6-7.7(4H, m), 7.75(1H, d, J=9Hz), 7.95(1H, d, J=7Hz), 8.29(1H, d, J=9Hz), 10.97(1H, s).

【実施例 5】

【 0 1 2 3 】

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

40

実施例 3 (1) で得た N¹ - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (6 0 m g , 0 . 2 1 5 m m o l) および 2 - (ピリジン - 4 - イル) 酢酸 塩酸塩 (4 1 m g , 0 . 2 3 3 m m o l) を用い実施例 3 と同様にして標題化合物を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : 3.20(1H, d, J=12Hz), 3.77(1H, d, J=12Hz), 4.46(2H, s), 6.95(1H, d, J=9Hz), 7.19(2H, d, J=5Hz), 7.47(2H, d, J=9Hz), 7.5-7.8(4H, m), 7.77(1H, d, J=9Hz), 7.97(1H, d, J=8Hz), 8.29(1H, d, J=9Hz), 8.47(2H, d, J=5Hz), 10.97(1H, s).

【実施例 6】

【 0 1 2 4 】

50

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

実施例 3 (1) で得た N¹ - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (60 mg , 0.215 mmol) およびフェニルアセチルクロリド (34 μL , 0.257 mmol)、トリエチルアミン (90 μL , 0.645 mmol) およびジクロロメタン (2 mL) を混合し、窒素雰囲気下室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム) により精製して、赤褐色粉末 (98 mg , 収率 100%) を得た。得られた生成物を実施例 3 (3)、(4)、(5) 及び (6) と同様にして標題化合物を淡赤色粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : 3.20(1H, d, J=12Hz), 3.76(1H, d, J=12Hz), 4.40(2H, s), 6.95(1H, d, J=9Hz), 7.0-7.1(2H, m), 7.2-7.3(3H, m), 7.45(2H, d, J=9Hz), 7.6-7.7(4H, m), 7.78(1H, d, J=9Hz), 7.97(1H, d, J=8Hz), 8.29(1H, d, J=8Hz), 10.96(1H, s).

【実施例 7】

【0125】

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

実施例 3 (1) で得た N¹ - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (57 mg , 0.204 mmol) および 2 - (ピリジン - 3 - イル) 酢酸 (31 mg , 0.226 mmol) を用い実施例 3 (3)、(4)、(5) 及び (6) と同様にして標題化合物を淡黄色粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : 3.20(1H, d, J=12Hz), 3.77(1H, d, J=12Hz), 4.45(2H, s), 6.99(1H, d, J=9Hz), 7.31(1H, dd, J=4Hz, 8Hz), 7.48(2H, d, J=9Hz), 7.6-7.8(6H, m), 7.97(1H, d, J=8Hz), 8.29(1H, d, J=8Hz), 8.40(1H, d, J=2Hz), 8.47(1H, dd, J=2Hz, 4Hz), 10.96(1H, s).

【実施例 8】

【0126】

7 - メトキシ - 1 - [4 - [5 - (2 - メトキシベンジル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ベンゾ [b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

N - (4 - メトキシ - 2 - ニトロベンゼン - 1 - イル) - ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (100 mg , 0.39 mmol) および 2 - メトキシフェニル酢酸 (64 mg , 0.47 mmol) を用い、実施例 3 (3)、(4)、(5) 及び (6) と同様の手法を用いて表題化合物を淡黄色結晶として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : 3.10(1H, br s), 3.56(3H, s), 3.70(1H, br s), 3.77(3H, s), 4.25(2H, s), 6.7-6.9(5H, m), 7.11(1H, d, J=7Hz), 7.22(1H, d, J=8Hz), 7.38(2H, d, J=9Hz), 7.63(2H, d, J=8Hz), 10.57(1H, br s).

【実施例 9】

【0127】

5 - [6 - [5 - (2 - メトキシベンジル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

(1) 2 - (2 - メトキシフェニル) - N - (5 - ニトロピリジン - 2 - イル) アセトアミド

2 - メトキシフェニル酢酸 (3.99 g , 24 mmol)、酢酸エチル (40 mL) および塩化チオニル (3.46 mL , 48 mmol) を混合し、4 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残留物を乾燥テトラヒドロフラン (10 mL) より 2 回減圧下濃縮して褐色油状物を得た。この 2 - メトキシフェニルアセチルクロリドを乾燥テトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、2 - アミノ - 5 - ニトロピリジン (2.78 g , 20 mmol) の乾燥ピリジン (20 mL) 溶液に室温攪拌下 10 分要して滴下後、室温で 19 時間攪

10

20

30

40

50

拌した。この反応混合物を冷水(160 mL)に注ぎ、析出物を粉碎し、1時間攪拌後、濾取し、水で数回洗浄して黄褐色結晶を得た。これを酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して標題化合物(3.93 g, 収率73%)を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 3.79(2H, s), 3.97(3H, s), 6.9-7.1(2H, m), 7.3-7.4(2H, m), 8.36(1H, d, J=9Hz), 8.44(1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 8.85(1H, brs), 9.08(1H, d, J=2Hz).

【0128】

(2) 2 - [5 - (2 - メトキシベンジル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] - 5 - ニトロピリジン

10

アジ化ナトリウム(3.90 g, 60 mmol)、四塩化ケイ素(4.6 mL, 40 mmol)および乾燥アセトニトリル(16 mL)を混合し、室温で1時間半攪拌した。この懸濁液に、2 - (2 - メトキシフェニル) - N - (5 - ニトロピリジン - 2 - イル) アセトアミド(1.09 g, 4 mmol)、及び乾燥アセトニトリル(4 mL)を加え、室温で23時間攪拌した。この反応混合物を飽和重曹水(200 mL)と氷の混合物に注ぎ、1時間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して標題化合物(1.08 g, 収率86%)を黄色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 3.70(3H, s), 4.77(2H, s), 6.8-6.9(2H, m), 7.08(1H, d, J=6Hz), 7.24(1H, t, J=9Hz), 8.26(1H, d, J=9Hz), 8.74(1H, dd, J=3Hz, 9Hz), 9.36(1H, d, J=3Hz).

20

(3) 6 - [5 - (2 - メトキシベンジル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - アミン

2 - [5 - (2 - メトキシベンジル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] - 5 - ニトロピリジン(1.08 g, 3.45 mmol)をテトラヒドロフラン(10 mL)-メタノール(2 mL)に溶解し、酸化白金(11 mg)を加え、水素雰囲気下室温で16時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=50/1)により精製して、標題化合物(0.93 g, 収率95%)を灰白色結晶として得た。

30

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 3.66(3H, s), 4.01(2H, bs), 4.56(2H, s), 6.80(1H, d, J=8Hz), 6.84(1H, dt, J=1Hz, 8Hz), 7.08(1H, d, J=8Hz), 7.13(1H, dd, J=3Hz, 8Hz), 7.20(1H, dt, J=2Hz, 8Hz), 7.52(1H, d, J=9Hz), 7.96(1H, d, J=3Hz).

(4) 6 - [5 - (2 - メトキシベンジル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] - N - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イル) ピリジン - 3 - アミン

6 - [5 - (2 - メトキシベンジル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - アミン(907 mg, 3.2 mmol)、1 - ニトロ - 2 - ナフチル トリフルオロメタンスルホネート(1028 mg, 3.2 mmol)、トリフェニルホスフィン(85 mg, 0.32 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(185 mg, 0.16 mmol)、炭酸カリウム(442 mg, 3.2 mmol)および乾燥テトラヒドロフラン(16 mL)を混合し、窒素雰囲気下6時間加熱還流した。放冷後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物をアセトン、続いてヘキサンで洗浄して標題化合物(1.23 g, 収率85%)を淡黄色結晶として得た。

40

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 400\text{MHz})$: 3.61(3H, s), 4.47(2H, s), 6.87(1H, t, J=8Hz), 6.94(1H, d, J=8Hz), 7.13(1H, d, J=7Hz), 7.25(1H, t, J=7Hz), 7.5-7.7(2H, m), 7.71(1H, t, J=8Hz), 7.7-7.9(3H, m), 8.05(1H, d, J=8Hz), 8.16(1H, d, J=9Hz), 8.43(1H, d, J=1Hz), 9.23(1H, s).

50

(5) 5 - [6 - [5 - (2 - メトキシベンジル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

6 - [5 - (2 - メトキシベンジル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] - N - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イル) ピリジン - 3 - アミン (1 . 2 3 g , 2 . 7 1 m m o l) を用い、実施例 1 (3) と同様にして N² - [6 - [5 - (2 - メトキシベンジル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - イル] ナフタレン - 1 , 2 - ジアミンを褐色油状物として得た。

これをクロロホルム (5 . 4 m L) に溶解し、0 . 5 M 炭酸ナトリウム水溶液を加え、氷冷攪拌下に (クロロホルミル) 酢酸エチル (0 . 4 1 m L , 3 . 2 m m o l) を 1 分要して滴下した。この混合物を室温で 1 時間攪拌後、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して 3 - [2 - [6 - [5 - (2 - メトキシベンジル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - イルアミノ] ナフタレン - 1 - イルアミノ] - 3 - オキソプロピオン酸エチルの粗体 (1 . 8 g) を暗褐色油状物として得た。

これを乾燥テトラヒドロフラン (1 4 m L) に溶解し、氷冷攪拌下に 6 0 % 水素化ナトリウム (2 1 6 m g , 5 . 4 m m o l) を 1 分要して加え、氷冷下 1 時間攪拌した。この反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、テトラヒドロフラン - 酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール / クロロホルム = 1 / 5 0) に処し、溶出物を酢酸エチル - ヘキサンより再結晶して標題化合物 (0 . 5 6 g , 収率 4 2 %) を褐色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : 3.65(3H, s), 3.6-3.7(2H, m), 4.68(2H, s), 6.81(1H, d, J=8Hz), 6.86(1H, t, J=8Hz), 6.96(1H, d, J=9Hz), 7.11(1H, d, J=7Hz), 7.22(1H, t, J=8Hz), 7.6-7.7(2H, m), 7.75(1H, t, J=8Hz), 7.8-8.0(2H, m), 7.97(1H, d, J=9Hz), 8.13(1H, d, J=9Hz), 8.48(1H, s), 8.74(1H, s).

【実施例 1 0】

【0 1 2 9】

5 - [4 - [5 - (2 - シクロヘキシルエチル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

実施例 3 (1) で得た N¹ - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (6 0 m g , 0 . 2 1 5 m o l) および 3 - シクロヘキシルプロピオン酸 (4 1 μ L , 0 . 2 3 3 m m o l) を用い実施例 3 (3)、(4)、(5) 及び (6) と同様にして標題化合物を微褐色粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : 0.8-0.9(2H, m), 1.0-1.3(4H, m), 1.5-1.7(7H, m), 2.93(2H, t, J=8 Hz), 3.21(1H, d, J=12Hz), 3.78(1H, d, J=12Hz), 7.03(1H, d, J=9Hz), 7.52(2H, d, J=9Hz), 7.6-7.8(5H, m), 7.95(1H, d, J=8Hz), 8.30(1H, d, J=8Hz), 10.97(1H, s).

【実施例 1 1】

【0 1 3 0】

5 - [6 - [5 - (2 - ヒドロキシベンジル)] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

5 - [6 - [5 - (2 - メトキシベンジル)] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (9 8 m g , 0 . 2 m m o l) を用い、実施例 2 と同様にして標題化合物 (4 1 m g , 収率 4 3 %) を微紅色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : 3.6-3.8(2H, m), 4.66(1H, d, J=14Hz), 4.71(1H, d, J=14Hz), 6.8-6.9(2H, m), 7.00(1H, d, J=9Hz), 7.17(1H, t, J=7Hz), 7.34(1H, d, J=7Hz), 7.6-7.8(3H, m), 7.9-8.0(2H, m), 7.99(1H, d, J=9Hz), 8.0-8.2(2H, m), 8.47(1H, br s), 8.59(1H, s).

【実施例 12】

【0131】

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

実施例 3 (1) で得た N¹ - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (80 mg , 0.286 mmol) および 3 - (4 - ピリジニル) プロピオン酸 (47 mg , 0.314 mmol) を用い実施例 3 (3) 、 (4) 、 (5) 及び (6) と同様にして標題化合物を白色結晶として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : 3.20 (1H, d, J=12Hz), 3.3-3.4 (4H, m), 3.79 (1H, d, J=12Hz), 7.05 (1H, d, J=9Hz), 7.51 (2H, d, J=9Hz), 7.6-7.8 (7H, m), 7.95 (1H, d, J=7Hz), 8.30 (1H, d, J=7Hz), 8.65 (2H, s), 10.97 (1H, s).

10

【実施例 13】

【0132】

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

実施例 3 (1) で得た N¹ - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (60 mg , 0.215 mmol) および 2 - (ピリジン - 2 - イル) 酢酸 塩酸塩 (41 mg , 0.233 mmol) を用い実施例 3 (3) 、 (4) 、 (5) 及び (6) と同様にして標題化合物を褐色粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : 3.18 (1H, d, J=12Hz), 3.75 (1H, d, J=12Hz), 4.61 (2H, s), 6.87 (1H, d, J=9Hz), 7.25 (1H, dd, J=5Hz, 7Hz), 7.32 (1H, d, J=8Hz), 7.40 (2H, d, J=9Hz), 7.6-7.8 (6H, m), 7.96 (1H, d, J=8Hz), 8.28 (1H, d, J=8Hz), 8.37 (1H, d, J=5Hz), 10.95 (1H, s).

20

【実施例 14】

【0133】

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

実施例 3 (1) で得た N¹ - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (170 mg , 0.608 mmol) および 3 - (2 - ピリジニル) プロピオン酸 (101 mg , 0.668 mmol) を用い実施例 3 (3) 、 (4) 、 (5) 及び (6) と同様にして標題化合物を微褐色アモルファスとして得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : 3.20 (1H, d, J=11Hz), 3.3-3.4 (4H, m), 3.78 (1H, d, J=11Hz), 7.05 (1H, d, J=9Hz), 7.52 (3H, d, J=9Hz), 7.6-7.8 (6H, m), 7.95 (2H, d, J=7Hz), 8.29 (1H, d, J=7Hz), 8.57 (1H, s), 10.99 (1H, s).

30

【実施例 15】

【0134】

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

(1) 2 - クロロ - N - [4 - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イルアミノ) フェニル] アセトアミド

実施例 3 (1) で得た N¹ - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (100 mg , 0.358 mmol) およびクロロアセチルクロライド (43 μL , 0.537 mmol) を用い、実施例 6 (1) と同様にして標題化合物 (112 mg , 収率88%) を赤褐色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : 4.23 (2H, s), 7.2-7.3 (3H, m), 7.40 (1H, t, J=8Hz), 7.6-7.7 (3H, m), 7.71 (1H, d, J=8Hz), 7.75 (1H, d, J=9Hz), 8.29 (1H, br s), 8.56 (1H, d, J=9Hz), 9.54 (1H, s).

40

50

(2) 2 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - N - [4 - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イルアミノ)フェニル]アセトアミド

2 - クロロ - N - [4 - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イルアミノ)フェニル]アセトアミド (112 mg, 0.315 mmol)、イミダゾール (26 mg, 0.378 mmol)、炭酸セシウム (154 mg, 0.473 mmol) およびアセトニトリル (3 mL) を混合し、窒素雰囲気下室温で2時間攪拌した。反応混合物に蒸留水を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム = 1/10) により精製して、標題化合物 (122 mg, 収率 100%) を赤褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400MHz) : 4.85 (2H, s), 7.11 (2H, d, J=12Hz), 7.2-7.3 (3H, m), 7.39 (1H, t, J=8Hz), 7.51 (2H, d, J=9Hz), 7.6-7.8 (4H, m), 8.54 (1H, d, J=8Hz), 9.50 (1H, s).

10

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

上記で得た 2 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - N - [4 - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イルアミノ)フェニル]アセトアミド (122 mg, 0.314 mmol) を用い実施例 3 (3)、(4)、(5) および (6) と同様にして標題化合物を微褐色アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆, 400MHz) : 3.21 (1H, d, J=12Hz), 3.78 (1H, d, J=12Hz), 5.76 (2H, s), 6.89 (1H, s), 7.05 (1H, d, J=9Hz), 7.10 (1H, s), 7.50 (2H, d, J=9Hz), 7.6-7.8 (6H, m), 7.97 (1H, d, J=8Hz), 8.29 (1H, d, J=9Hz), 10.98 (1H, s).

20

【実施例 16】

【0135】

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

実施例 3 (1) で得た N¹ - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イル)ベンゼン - 1, 4 - ジアミン (300 mg, 1.07 mmol) および 3 - (イミダゾール - 1 - イル)プロピオン酸 (165 mg, 1.20 mmol) を用い、実施例 3 (3)、(4)、(5) および (6) と同様の手法を用いて表題化合物を淡黄色結晶として得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆, 400MHz) : 3.21 (1H, d, J=12Hz), 3.63 (2H, t, J=6Hz), 3.79 (1H, t, J=12Hz), 4.73 (2H, t, J=6Hz), 7.05 (1H, d, J=9Hz), 7.53 (2H, d, J=8Hz), 7.6-7.9 (7H, m), 7.95 (1H, d, J=8Hz), 8.30 (1H, d, J=8Hz), 9.21 (1H, s), 11.0 (1H, s).

【実施例 17】

【0136】

5 - [4 - [5 - [2 - (ピリジン - 2 - イル)エチル] - 1H - テトラゾール - 1 - イル]フェニル] - 1H - ナフト [1, 2 - e] [1, 4] ジアゼピン - 2 (3H) - オン二塩酸塩

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

40

1 - ニトロ - 2 - ナフトアルデヒド及び 1 - ブロモ - 4 - ヨードベンゼンを用い、国際公開特許 [WO 2008 023847] 記載の方法と同様の手法を用いる事で標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆, 400MHz) : 3.80 (1H, d, J=9Hz), 4.58 (1H, d, J=9Hz), 7.26 (1H, d, J=8Hz), 7.48 (2H, d, J=8Hz), 7.6-7.8 (5H, m), 8.01 (1H, d, J=8Hz), 8.36 (1H, d, J=9Hz), 10.85 (1H, br s).

(2) 5 - (4 - アミノフェニル) - 1H - ナフト [1, 2 - e] [1, 4] ジアゼピン - 2 (3H) - オン

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

50

3 H) - オン (3 8 0 m g , 1 . 0 4 m m o l) 、ベンゾフェノンイミン (3 4 9 m g , 2 . 0 8 m m o l) 、ナトリウム t e r t - ブトキシド (2 0 0 m g , 2 . 0 8 m m o l) 、酢酸パラジウム (II) (2 3 m g , 0 . 1 0 4 m m o l) および 4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9 , 9 - ジメチルキサンテン (6 0 m g , 0 . 2 0 8 m m o l) を無水ジオキサン (5 m L) に溶解し、110 で16時間攪拌した。放冷後、反応混合物を水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 1 0 0 / 1) により精製し、標題化合物を得た (1 5 4 m g , 収率 4 9 %) 。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : 3.67(1H, d, J=10Hz), 4.42(1H, d, J=10Hz), 5.57(2H, s), 6.54(2H, d, J=8Hz), 7.24(2H, d, J=8Hz), 7.33(1H, d, J=9Hz), 7.6-7.8(3H, m), 7.9-8.1(1H, m), 8.3-8.4(1H, m), 10.67(1H, br s).

10

(3) N - [4 - (2 - オキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1 , 2 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - イル) フェニル] - 3 - (ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド

5 - (4 - アミノフェニル) - 1 H - ナフト [1 , 2 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン (4 0 0 m g , 1 . 3 3 m m o l) を無水DMF (1 5 m L) に加熱溶解した。室温に放冷後、3 - ピリジン - 2 - イル - プロパン酸 (2 2 1 m g , 1 . 4 6 m m o l) および 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (3 8 2 m g , 1 . 9 9 m m o l) を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣にクロロホルムを加え、析出した結晶を濾取し、クロロホルムおよびヘキサンで洗浄して、標題化合物 (4 0 8 m g , 収率 7 1 %) を灰白色結晶として得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : 2.79(2H, t, J=7Hz), 3.06(2H, t, J=7Hz), 3.76(1H, d, J=10Hz), 4.53(1H, d, J=10Hz), 7.19(1H, dd, J=2Hz, 5Hz), 7.27(1H, d, J=6Hz), 7.29(1H, d, J=4Hz), 7.47(2H, d, J=9Hz), 7.6-7.8(6H, m), 7.9-8.1(1H, m), 8.35(1H, d, J=9Hz), 8.35(1H, d, J=9Hz), 8.47(1H, d, J=4Hz), 10.18(1H, s), 10.80(1H, s).

(4) N - [4 - [1 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - オキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1 , 2 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - イル] フェニル] - 3 - (ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド

30

N - [4 - (2 - オキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1 , 2 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - イル) フェニル] - 3 - (ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド (1 0 0 m g , 0 . 2 3 0 m m o l) を無水DMF (1 . 5 m L) に加熱溶解し、室温まで放冷した。炭酸カリウム (9 5 m g , 0 . 6 9 m m o l) および 4 - メトキシベンジル クロリド (3 3 μ L , 0 . 2 4 2 m m o l) を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 9 / 1) により精製し、標題化合物 (1 2 4 m g , 収率 9 7 %) を淡黄色アモルファスとして得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$, 400MHz) : 2.8-3.0(2H, m), 3.2-3.3(2H, m), 3.55(3H, s), 3.80(1H, d, J=10Hz), 4.43(1H, d, J=14Hz), 4.85(1H, d, J=10Hz), 5.93(1H, d, J=14Hz), 6.39(2H, d, J=9Hz), 6.64(2H, d, J=9Hz), 7.13(2H, dd, J=1Hz, 8Hz), 7.1-7.2(1H, m), 7.2-7.3(2H, m), 7.46(2H, d, J=8Hz), 7.6-7.8(4H, m), 7.93(1H, d, J=8Hz), 8.17(1H, d, J=8Hz), 8.61(1H, d, J=5Hz), 9.75(1H, br s).

(5) 1 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - [4 - [5 - [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン

アジ化ナトリウム (2 1 8 m g , 3 . 3 5 m m o l) をアセトニトリル (3 m L) に懸濁し、窒素雰囲気下、塩化ケイ素 (2 5 7 μ L , 2 . 2 4 m m o l) を加え、室温で1時

50

間攪拌した。N - [4 - [1 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - オキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1 , 2 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - イル] フェニル] - 3 - (ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド (1 2 4 m g , 0 . 2 2 4 m m o l) のアセトニトリル (1 m L) 溶液を加え、9 時間加熱還流した。室温まで放冷後、飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。不溶物を濾別後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 1 9 / 1) により精製し、標題化合物 (2 5 m g , 収率 1 9 %) を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400MHz) : 3.43(4H, s), 3.52(3H, s), 3.86(1H, d, J=10Hz), 4.43(1H, d, J=14Hz), 4.95(1H, d, J=10Hz), 5.99(1H, d, J=14Hz), 6.41(2H, d, J=9Hz), 6.64(2H, d, J=8Hz), 7.1-7.4(7 H, m), 7.59(1H, dt, J=2Hz, 8Hz), 7.6-7.8(3H, m), 7.97(1H, d, J=8Hz), 8.20(1H, d, J=8Hz), 8.4-8.5(1H, m).

10

(6) 5 - [4 - [5 - [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン

1 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - [4 - [5 - [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン (2 5 m g , 0 . 0 4 3 m m o l) をアニソール (0 . 5 m L) に溶解し、塩化アルミニウム (2 3 m g , 0 . 1 7 2 m m o l) を加えた。8 5 で 2 時間攪拌し、室温まで放冷した。反応混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 1 9 / 1) およびアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) により精製し、標題化合物 (1 5 m g , 収率 7 6 %) を白色結晶として得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆, 400MHz) : 2.8-3.2(4H, m), 3.88(1H, br s), 4.63(1H, br s), 7.17(1H, dd, J=2Hz, 5Hz), 7.25(1H, d, J=8Hz), 7.34(1H, d, J=8Hz), 7.66(1H, dt, J=2Hz, 8Hz), 7.6-7.8(6H, m), 7.78(1H, t, J=8Hz), 8.0-8.1(1H, m), 8.3-8.4(2H, m), 10.92(1H, br s).

(7) 5 - [4 - [5 - [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン 二塩酸塩

30

5 - [4 - [5 - [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン (2 8 m g , 0 . 0 6 1 m m o l) を酢酸エチル (1 m L) に溶解し、4 M 塩化水素 - 酢酸エチル溶液 (1 0 0 μ L) を加え、室温で 0 . 5 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、風乾し、標題化合物 (2 4 m g , 収率 7 4 %) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆, 400MHz) : 3.0-3.8(4H, m), 3.90(1H, br s), 4.64(1H, br s), 7.33(1H, d, J=9 Hz), 7.6-7.9(9H, m), 8.0-8.1(1H, m), 8.22(1H, br s), 8.40(1H, d, J=9Hz), 8.67(1H, d, J=5Hz), 10.96(1H, s).

40

【実施例 1 8】

【0 1 3 7】

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

実施例 3 (1) で得た N¹ - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (8 0 m g , 0 . 2 8 6 m o l) および 3 - (2 - メトキシフェニル) プロピオン酸 (5 6 m g , 0 . 3 1 4 m m o l) を用い実施例 3 (3)、(4)、(5) および (6) と同様にして標題化合物を微褐色アモルファスとして得た。

50

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : 2.95(2H, t, J=8Hz), 3.1-3.2(3H, m), 3.64(3H, s), 3.78(1H, d, J=12Hz), 6.80(1H, t, J=8Hz), 6.87(1H, d, J=8Hz), 6.98(1H, dd, J=2Hz, 5Hz), 7.03(1H, d, J=9Hz), 7.17(1H, t, J=8Hz), 7.47(2H, d, J=9Hz), 7.55(2H, d, J=9Hz), 7.6-7.7(2H, m), 7.76(1H, d, J=9Hz), 7.95(1H, d, J=8Hz), 8.29(1H, d, J=9Hz), 10.98(1H, s).

【実施例 19】

【0138】

5 - [4 - [5 - (2 - メトキシベンジル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン

(1) 2 - (2 - メトキシフェニル) - N - [4 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1 , 2 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - イル) フェニル] アセトアミド

5 - (4 - アミノフェニル) - 1 H - ナフト [1 , 2 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン (151 mg , 0.5 mmol)、2 - メトキシフェニル酢酸 (100 mg , 0.6 mmol)、HATU (228 mg , 0.6 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.1 mL , 0.6 mmol) および乾燥ジメチルホルムアミド (5 mL) を混合し、室温で 16 時間攪拌した。この反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和重曹水、続いて飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物をクロロホルム、続いてヘキサンで洗浄して標題化合物 (116 mg) を淡黄色結晶として得た。この洗液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 50 / 1) により精製して、標題化合物 (63 mg) を白色結晶として得た。合計 179 mg 収率 80%。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : 3.66(2H, s), 3.7-3.8(4H, m), 4.54(1H, d, J=10Hz), 6.90(1H, t, J=7Hz), 6.98(1H, d, J=8Hz), 7.2-7.3(3H, m), 7.49(2H, d, J=8Hz), 7.6-7.8(5H, m), 8.01(1H, d, J=6Hz), 8.36(1H, d, J=7Hz), 10.26(1H, s), 10.81(1H, s).

(2) 5 - [4 - [5 - (2 - メトキシベンジル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 , 3 - ジヒドロナフト [1 , 2 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン

2 - (2 - メトキシフェニル) - N - [4 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1 , 2 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - イル) フェニル] アセトアミド (179 mg , 0.4 mmol) を用い、実施例 1 (5) と同様にして標題化合物 (3 mg , 収率 2%) を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400MHz) : 3.67(3H, s), 4.28(2H, s), 6.80(1H, d, J=8Hz), 6.89(1H, t, J=7Hz), 7.08(1H, d, J=7Hz), 7.2-7.3(1H, m), 7.44(2H, d, J=8Hz), 7.6-7.8(6H, m), 7.9-8.0(1H, m), 8.1-8.2(1H, m), 8.31(1H, s).

【実施例 20】

【0139】

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

実施例 3 (1) で得た N¹ - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (60 mg , 0.215 mmol) および 4 - フェニル酪酸 (39 mg , 0.236 mmol) を用い実施例 3 と同様にして標題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : 2.01(2H, quint, J=8Hz), 2.63(2H, t, J=8Hz), 2.91(2H, t, J=8Hz), 3.21(1H, d, J=12Hz), 3.79(1H, d, J=12Hz), 7.02(1H, d, J=9Hz), 7.13(2H, d, J=7Hz), 7.16(1H, d, J=7Hz), 7.2-7.3(2H, m), 7.49(2H, d, J=9Hz), 7.6-7.7(1H, m), 7.7-7.8(4H, m), 7.96(1H, d, J=8Hz), 8.30(1H, d, J=9Hz), 11.00(1H, s).

【実施例 21】

【0140】

5 - [4 - (2 - フェネチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

(1) N - [4 - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イルアミノ] フェニル] - 3 - フェニル

プロパンチオアミド

実施例 3 (1) で得た $N^1 - (1 - \text{ニトロナフタレン} - 2 - \text{イル}) \text{ベンゼン} - 1 , 4 - \text{ジアミン} (300 \text{ mg} , 1.07 \text{ mmol})$ および $3 - \text{フェニルプロピオン酸} (177 \text{ mg} , 1.20 \text{ mmol})$ を用い、実施例 3 (2) と同様の手法を用いて橙色粉末の粗体 $N - [4 - (1 - \text{ニトロナフタレン} - 2 - \text{イルアミノ}) \text{フェニル}] - 3 - \text{フェニルプロパンアミド}$ を得た。得られた粗体をトルエン (5 mL) および THF (5 mL) に溶解し、2, 4 - ビス (4 - メトキシフェニル) - 1 , 3 - ジチア - 2 , 4 - ジホスフェタン - 2 , 4 - ジスルフィド (433 mg , 1.07 mmol) を加え、100 で 16 時間加熱撹拌した。室温まで放冷後、反応混合物に氷冷撹拌下飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (メタノール / クロロホルム = 1 / 100) により精製して、標題化合物 (290 mg , 収率 63%) を赤褐色油状物として得た。

$^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 3.13(2H, t, J=7Hz), 3.22(2H, t, J=7Hz), 7.20-7.45(9H, m), 7.49(2H, d, J=8Hz), 7.63(1H, d, J=7Hz), 7.73(1H, d, J=8Hz), 7.77(1H, d, J=9Hz), 8.30(1H, br s), 8.51(1H, d, J=9Hz), 9.41(1H, br s).

(2) (Z) - $N^1 - (2 , 2 - \text{ジエトキシエチル}) - N - 4 - [(1 - \text{ニトロナフタレン} - 2 - \text{イルアミノ}) \text{フェニル}] - 3 - \text{フェニルプロパンイミドアミド}$

上記で得た $N - [4 - (1 - \text{ニトロナフタレン} - 2 - \text{イルアミノ}) \text{フェニル}] - 3 - \text{フェニルプロパンチオアミド} (190 \text{ mg} , 0.44 \text{ mmol})$ をエタノール (1 mL) および THF (1 mL) に溶解し、アミノアセタール (640 μL , 4.44 mmol) を加え、90 で 16 時間加熱撹拌した。室温まで放冷後、反応混合物に氷冷撹拌下飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (メタノール / クロロホルム = 1 / 100) により精製して、標題化合物 (290 mg , 収率 63%) を赤褐色油状物として得た。

$^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 1.24(6H, t, J=7Hz), 2.58(2H, t, J=7Hz), 2.78(2H, t, J=7Hz), 3.4-3.6(4H, m), 3.6-3.8(2H, m), 4.5-4.7(2H, m), 6.71(2H, d, J=8Hz), 7.0-7.4(9H, m), 7.61(1H, t, J=8Hz), 7.68(1H, d, J=9Hz), 7.69(1H, d, J=9Hz), 8.68(1H, d, J=9Hz), 9.89(1H, br s).

(3) 1 - ニトロ - $N - [4 - (2 - \text{フェネチル} - 1 \text{H} - \text{イミダゾール} - 1 - \text{イル}) \text{フェニル}] \text{ナフタレン} - 2 - \text{アミン}$

上記で得た、(Z) - $N^1 - (2 , 2 - \text{ジエトキシエチル}) - N - 4 - [(1 - \text{ニトロナフタレン} - 2 - \text{イルアミノ}) \text{フェニル}] - 3 - \text{フェニルプロパンイミドアミド} (230 \text{ mg} , 0.44 \text{ mmol})$ をトルエン (10 mL) および THF (1 mL) に溶解し、10 - カンファースルホン酸 (204 mg , 0.88 mmol) を加え、110 で 16 時間加熱撹拌した。室温まで放冷後、反応混合物に氷冷撹拌下飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (メタノール / クロロホルム = 1 / 100) により精製して、標題化合物 (191 mg , 収率 100%) を赤褐色油状物として得た。

$^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 2.9-3.0(2H, m), 3.0-3.2(2H, m), 6.97(1H, d, J=1Hz), 7.0-7.3(10H, m), 7.4-7.5(2H, m), 7.65(1H, dt, J=2Hz, 7Hz), 7.75(1H, d, J=9Hz), 7.82(1H, d, J=9Hz), 8.45(1H, d, J=9Hz), 9.25(1H, br s).

(4) $N^2 - [4 - [2 - \text{フェネチル} - 1 \text{H} - \text{イミダゾール} - 1 - \text{イル}) \text{フェニル}] \text{ナフタレン} - 1 , 2 - \text{ジアミン}$

上記で得た 1 - ニトロ - $N - [4 - (2 - \text{フェネチル} - 1 \text{H} - \text{イミダゾール} - 1 - \text{イル}) \text{フェニル}] \text{ナフタレン} - 2 - \text{アミン} (240 \text{ mg} , 0.55 \text{ mmol})$ を用い、実施例 3 (4) と同様の手法を用いて標題化合物 (222 mg , 収率 100%) を微褐色アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 2.8-3.0(2H, m), 3.0-3.1(2H, m), 4.29(2H, br s), 5.57(1H, br s), 6.67(2H, d, J=9Hz), 6.8-7.0(3H, m), 7.0-7.4(8H, m), 7.4-7.6(2H, m), 7.7-7.9(2H, m).

(5) 3 - オキソ - 3 - [2 - [4 - (2 - フェネチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニルアミノ] ナフタレン - 1 - イルアミノ] プロピオン酸エチル

上記で得た $\text{N}^2 - [4 - [2 - \text{フェネチル} - 1 \text{H} - \text{イミダゾール} - 1 - \text{イル}) \text{フェニル}] \text{ナフタレン} - 1$, 2 - ジアミン (222 mg, 0.55 mmol) を用い、実施例 3 (5) と同様の手法を用いて標題化合物 (207 mg, 収率 73%) を微褐色アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 1.35(3H, t, J=7Hz), 2.80-2.95(2H, m), 2.95-3.10(2H, m), 3.67(2H, s), 4.32(2H, q, J=7Hz), 6.8-7.3(11H, m), 7.42(1H, t, J=7Hz), 7.55(1H, t, J=7Hz), 7.61(1H, d, J=9Hz), 7.76(1H, d, J=9), 7.81(1H, d, J=8Hz), 7.94(1H, d, J=8Hz), 9.66(1H, br s).

10

(6) 5 - [4 - (2 - フェネチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

上記で得た 3 - オキソ - 3 - [2 - [4 - (2 - フェネチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニルアミノ] ナフタレン - 1 - イルアミノ] プロピオン酸エチル (207 mg, 0.40 mmol) を用いて、実施例 3 (6) と同様の手法を用いて標題化合物 (23 mg, 収率 12%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 2.9-3.0(2H, m), 3.0-3.1(2H, m), 3.64(2H, s), 6.9-7.4(12H, m), 7.6-7.7(2H, m), 7.72(1H, t, J=7Hz), 7.88(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz), 8.92(1H, br s).

20

(7) 5 - [4 - (2 - フェネチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

上記で得た 5 - [4 - (2 - フェネチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (207 mg, 0.40 mmol) を用いて、実施例 3 (7) と同様の手法を用いて標題化合物 (25 mg, 収率 100%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 400\text{MHz})$: 2.97(2H, br s), 3.1-3.3(3H, m), 3.78(1H, d, J=12Hz), 6.9-7.1(3H, m), 7.1-7.3(3H, m), 7.4-7.6(4H, m), 7.63(1H, t, J=8Hz), 7.70(1H, t, J=8Hz), 7.76(1H, d, J=9 Hz), 7.83(1H, s), 7.92(1H, s), 7.96(1H, d, J=8Hz), 8.30(1H, d, J=8Hz), 11.0(1H, br s).

30

【実施例 22】

【0141】

5 - [4 - (1 - フェネチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

(1) 2 - (4 - ニトロフェニル) - 1 - フェネチル - 1 H - イミダゾール

2 - (4 - ニトロフェニル) - 1 H - イミダゾール [Heterocycles, 76, 507 (2008)] (0.89 g, 4.7 mmol)、(2 - プロモエチル) ベンゼン (1.74 g, 9.4 mmol)、炭酸カリウム (0.97 g, 7.05 mmol) 及びジメチルホルムアミド (9 mL) を混合し、120 で 24 時間攪拌した。この反応混合物に氷片を加え、酢酸エチルで抽出し、水で 2 回、続いて飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (メタノール / クロロホルム = 1 / 100) により精製して、標題化合物 (0.37 g, 収率 27%) を黄色油状物として得た。

40

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 3.03(2H, t, J=7Hz), 4.28(2H, t, J=7Hz), 6.9-7.0(2H, m), 7.06(1H, d, J=1Hz), 7.19(1H, d, J=1Hz), 7.2-7.3(3H, m), 7.4-7.5(2H, m), 8.1-8.3(2H, m).

(2) 4 - (1 - フェネチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) アニリン

上記で得た 2 - (4 - ニトロフェニル) - 1 - フェネチル - 1 H - イミダゾール (390 mg, 1.33 mmol) をメタノール (4 mL) に溶解し、酸化白金 (4 mg) を加

50

え、水素雰囲気下室温で17時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール/クロロホルム = 1 / 50）により精製して、標題化合物（274 mg, 収率78%）を褐色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 2.99(2H, dd, J=7Hz, 8Hz), 3.80(2H, bs), 4.18(2H, dd, J=7Hz, 8Hz), 6.6-6.7(2H, m), 6.88(1H, d, J=1Hz), 7.0-7.1(2H, m), 7.06(1H, d, J=1Hz), 7.2-7.3(5H, m).

(3) 1-ニトロ-N-[4-(1-フェネチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]ナフタレン-2-アミン

上記で得た4-(1-フェネチル-1H-イミダゾール-2-イル)アニリン(274 mg, 1.04 mmol)及び1-ニトロ-2-ナフチル トリフルオロメタンスルホネート(321 mg, 1 mmol)を用い、実施例9(4)と同様にして標題化合物(280 mg, 収率64%)を赤色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 3.03(2H, t, J=7Hz), 4.26(2H, t, J=7Hz), 6.9-7.1(3H, m), 7.14(1H, d, J=1Hz), 7.2-7.3(5H, m), 7.3-7.5(4H, m), 7.63(1H, t, J=7Hz), 7.73(1H, d, J=8Hz), 7.79(1H, d, J=9Hz), 8.49(1H, d, J=9Hz), 9.41(1H, s).

(4) 3-オキソ-3-[2-[4-(1-フェネチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニルアミノ]ナフタレン-1-イルアミノ]プロピオン酸エチル

上記で得た1-ニトロ-N-[4-(1-フェネチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]ナフタレン-2-アミン(102 mg, 0.23 mmol)をテトラヒドロフラン(5 mL)に溶解し、メタノール(5 mL)及び酸化白金(2 mg)を加え、水素雰囲気下室温で20時間攪拌した。触媒を濾別後、減圧下溶媒を留去して褐色油状物を得た。この N^2 -[4-(1-フェネチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]ナフタレン-1,2-ジアミンをクロロホルム(5 mL)に溶解し、0.5 M炭酸ナトリウム水溶液(0.5 mL)を加えた。これに氷冷攪拌下、(クロロホルム)酢酸エチル(0.04 mL, 0.32 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール/クロロホルム = 1 / 50）により精製して標題化合物(69 mg, 収率55%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 1.30(3H, t, J=7Hz), 2.95(2H, t, J=7Hz), 3.62(2H, s), 4.16(2H, t, J=7Hz), 4.26(2H, q, J=7Hz), 6.8-6.9(4H, m), 6.9-7.0(2H, m), 7.05(2H, d, J=8Hz), 7.11(1H, d, J=1Hz), 7.2-7.3(3H, m), 7.38(1H, t, J=8Hz), 7.50(1H, t, J=7Hz), 7.58(1H, d, J=9Hz), 7.72(1H, d, J=9Hz), 7.79(1H, d, J=8Hz), 7.99(1H, d, J=8Hz), 10.61(1H, s).

(5) 5-[4-(1-フェネチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン

上記で得た3-オキソ-3-[2-[4-(1-フェネチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニルアミノ]ナフタレン-1-イルアミノ]プロピオン酸エチル(69 mg, 0.13 mmol)を用い、実施例3(6)と同様にして標題化合物(20 mg, 収率32%)を白色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 3.01(2H, t, J=7Hz), 3.63(2H, s), 4.24(2H, t, J=7Hz), 6.98(4H, d, J=9Hz), 7.13(1H, d, J=1Hz), 7.2-7.3(5H, m), 7.37(2H, d, J=8Hz), 7.5-7.6(2H, m), 7.69(1H, t, J=7Hz), 7.86(1H, d, J=8Hz), 8.17(1H, d, J=8Hz), 9.36(1H, s).

(6) 5-[4-(1-フェネチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン 塩酸塩

上記で得た5-[4-(1-フェネチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン(20 mg, 0.042 mmol)をクロロホルム(2 mL)に溶解し、4 M塩化水素-酢酸エチル溶液(0.05 mL)を加え、減圧下溶媒を留去した。残留物を酢酸エチルで洗

10

20

30

40

50

い、水から減圧下濃縮して、標題化合物 (18 mg , 収率 83%) を微褐色アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 3.05(2H, s), 3.60(2H, q, J=12Hz), 4.44(2H, s), 6.85(2H, s), 6.96(1H, d, J=8Hz), 7.2-7.4(9H, m), 7.6-7.7(2H, m), 7.72(1H, t, J=8Hz), 7.87(1H, d, J=8Hz), 8.20(1H, d, J=8Hz), 9.20(1H, s).

【実施例 23】

【0142】

5 - [4 - [1 - (4 - クロロベンジル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン塩酸塩

10

(1) 1 - (4 - クロロベンジル) - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 1 H - イミダゾール [H e t e r o c y c l e s , 7 6 , 5 0 7 (2 0 0 8)] (3 7 8 m g , 2 m m o l) 及び 4 - クロロベンジルプロミド (6 1 6 m g , 3 m m o l) を用い、実施例 2 2 (1) と同様にして標題化合物 (3 2 0 m g , 収率 5 1%) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 5.26(2H, s), 7.01(2H, d, J=8Hz), 7.06(1H, d, J=1Hz), 7.27(1H, d, J=1Hz), 7.35(2H, d, J=8Hz), 7.73(2H, d, J=9Hz), 8.26(2H, d, J=9Hz).

(2) N - [4 - [1 - (4 - クロロベンジル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 - ニトロナフトレン - 2 - アミン

20

上記で得た 1 - (4 - クロロベンジル) - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 1 H - イミダゾール (3 2 0 m g , 1 . 0 2 m m o l) をメタノール (3 2 m L) に溶解し、酸化白金 (3 m g) を加え、水素雰囲気下室温で 1 7 時間攪拌した。触媒を濾別後、減圧下溶媒を留去して褐色アモルファスを得た。この 4 - [1 - (4 - クロロベンジル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] アニリン及び 1 - ニトロ - 2 - ナフチル トリフルオロメタンスルホネート (3 2 1 m g , 1 m m o l) を用い、実施例 9 (4) と同様にして標題化合物 (2 4 3 m g , 収率 5 3%) を赤色アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 5.23(2H, s), 6.98(1H, d, J=1Hz), 7.03(2H, d, J=8Hz), 7.21(1H, d, J=1Hz), 7.29(2H, d, J=9Hz), 7.34(2H, d, J=8Hz), 7.4-7.5(2H, m), 7.56(2H, d, J=9Hz), 7.6-7.7(2H, m), 7.73(1H, d, J=8Hz), 7.79(1H, d, J=9Hz), 8.47(1H, d, J=9Hz), 9.35(1H, s).

30

(3) N² - [4 - [1 - (4 - クロロベンジル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] ナフトレン - 1 , 2 - ジアミン

上記で得た N - [4 - [1 - (4 - クロロベンジル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 - ニトロナフトレン - 2 - アミン (2 4 3 m g , 0 . 5 3 m m o l) を用い、実施例 2 2 (2) と同様にして標題化合物 (1 5 7 m g , 収率 7 0%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 4.38(2H, s), 5.17(2H, s), 5.43(1H, s), 6.69(2H, d, J=9Hz), 6.90(1H, d, J=1Hz), 7.00(2H, d, J=8Hz), 7.15(1H, d, J=1Hz), 7.2-7.4(6H, m), 7.4-7.5(2H, m), 7.8-7.9(2H, m).

40

(4) 3 - [[2 - [[4 - [1 - (4 - クロロベンジル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] アミノ] ナフトレン - 1 - イル] アミノ] - 3 - オキシプロピオン酸エチル

上記で得た N² - [4 - [1 - (4 - クロロベンジル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] ナフトレン - 1 , 2 - ジアミン (1 5 7 m g , 0 . 3 7 m m o l) 及び (クロロホルミル) 酢酸エチル (0 . 0 6 m L , 0 . 4 7 m m o l) を用い、実施例 2 2 (4) と同様にして標題化合物 (1 5 2 m g , 収率 7 6%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 1.28(3H, t, J=7Hz), 3.61(2H, s), 4.24(2H, q, J=7Hz), 5.09(2H, s), 6.8-6.9(4H, m), 6.93(2H, d, J=8Hz), 7.1-7.2(3H, m), 7.2-7.3(2H, m), 7.36(1H, t, J=8Hz), 7.48(

50

1H, t, J=8Hz), 7.54(1H, d, J=9Hz), 7.69(1H, d, J=9Hz), 7.76(1H, d, J=8Hz), 7.97(1H, d, J=8Hz), 10.59(1H, s).

(5) 5 - [4 - [1 - (4 - クロロベンジル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

上記で得た 3 - [[2 - [[4 - [1 - (4 - クロロベンジル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] アミノ] ナフトレン - 1 - イル] アミノ] - 3 - オキソプロピオン酸エチル (152 mg , 0.28 mmol) を用い、実施例 3 (6) と同様にして標題化合物 (44 mg , 収率 32%) を灰白色結晶として得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : 3.16(1H, d, J=12Hz), 3.73(1H, d, J=12Hz), 5.38(2H, s), 6.95(1H, d, J=9Hz), 7.03(2H, d, J=9Hz), 7.09(1H, d, J=1Hz), 7.27(2H, d, J=9Hz), 7.3-7.4(3H, m), 7.6-7.8(5H, m), 7.93(1H, d, J=8Hz), 8.27(1H, d, J=9Hz), 10.94(1H, s).

10

(6) 5 - [4 - [1 - (4 - クロロベンジル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン塩酸塩

上記で得た 5 - [4 - [1 - (4 - クロロベンジル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (36 mg , 0.073 mmol) を用い、実施例 22 (6) と同様にして標題化合物 (37 mg , 収率 96%) を微褐色粉末として得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : 3.18(1H, d, J=12Hz), 3.76(1H, d, J=12Hz), 5.46(2H, s), 6.93(1H, d, J=9Hz), 7.12(2H, d, J=8Hz), 7.40(4H, d, J=8Hz), 7.5-7.8(7H, m), 7.95(1H, d, J=8Hz), 8.29(1H, d, J=9Hz), 10.97(1H, s).

20

【実施例 24】

【0143】

5 - [4 - [1 - (2 - メトキシベンジル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

2 - (4 - ニトロフェニル) - 1 H - イミダゾール [H e t e r o c y c l e s , 76 , 507 (2008)] 及び 2 - メトキシベンジルクロリドを用い、実施例 23 (1) (2) (3) (4) と同様にして得た 3 - [[2 - [[4 - [1 - (2 - メトキシベンジル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] アミノ] ナフトレン - 1 - イル] アミノ] - 3 - オキソプロピオン酸エチル (255 mg , 0.48 mmol) を用い、実施例 3 (6) と同様にして標題化合物 (4 mg , 収率 2%) を淡褐色粉末として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 3.61(2H, s), 3.80(3H, s), 5.22(2H, s), 6.8-6.9(4H, m), 6.98(1H, s), 6.99(1H, d, J=9Hz), 7.18(1H, s), 7.2-7.3(2H, m), 7.6-7.7(5H, m), 7.86(1H, d, J=8Hz), 8.08(1H, d, J=9Hz), 8.68(1H, s).

30

【実施例 25】

【0144】

5 - [4 - [1 - (3 - メトキシフェネチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

2 - (4 - ニトロフェニル) - 1 H - イミダゾール [H e t e r o c y c l e s , 76 , 507 (2008)] および 1 - (2 - ブロモエチル) - 3 - メトキシベンゼンを用い、実施例 22 (1) (2) (3) (4) と同様にして得た 3 - オキソ - 3 - [2 - [4 - [1 - (3 - メトキシフェネチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) フェニルアミノ] ナフトレン - 1 - イルアミノ] プロピオン酸エチル (80 mg , 0.15 mmol) を用い、実施例 3 (6) と同様にして標題化合物 (25 mg , 収率 33%) を灰白色粉末として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 2.98(2H, t, J=7Hz), 3.62(2H, s), 3.71(3H, s), 4.25(2H, t, J=7Hz), 6.47(1H, s), 6.58(1H, d, J=7Hz), 6.74(1H, d, J=8Hz), 6.98(1H, s), 6.99(1H, d, J=7Hz), 7.1-7.2(

40

50

2H, m), 7.28(2H, d, J=8Hz), 7.38(2H, d, J=8Hz), 7.60(1H, d, J=8Hz), 7.61(1H, t, J=7Hz), 7.70(1H, t, J=8Hz), 7.87(1H, d, J=8Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz), 8.73(1H, s).

【実施例 26】

【0145】

5 - [4 - [1 - (3 - メトキシフェネチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン塩酸塩

実施例 25 で得た 5 - [4 - [1 - (3 - メトキシフェネチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (25 mg , 0.05 mmol) を用い、実施例 22 (6) と同様にして標題化合物 (23 mg , 収率 86%) を褐色粉末として得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : 3.03(2H, t, J=7Hz), 3.20(1H, d, J=12Hz), 3.63(3H, s), 3.79(1H, d, J=12Hz), 4.43(2H, t, J=7Hz), 6.53(1H, d, J=7Hz), 6.54(1H, s), 6.75(1H, d, J=9Hz), 6.98(1H, d, J=9Hz), 7.11(1H, t, J=8Hz), 7.4-7.5(4H, m), 7.64(1H, t, J=8Hz), 7.71(1H, t, J=8Hz), 7.77(1H, d, J=9Hz), 7.82(1H, s), 7.96(1H, s), 7.97(1H, d, J=8Hz), 8.30(1H, d, J=9Hz), 11.01(1H, s).

【実施例 27】

【0146】

5 - [4 - [1 - (3 - ヒドロキシフェネチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

実施例 26 で得た 5 - [4 - [1 - (3 - メトキシフェネチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (12 mg , 0.024 mmol) を用い、実施例 2 と同様にして標題化合物 (6 mg , 収率 50%) を白色粉末として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 2.7-2.9(2H, m), 3.49(1H, br s), 3.65(2H, s), 4.1-4.3(2H, m), 6.08(1H, s), 6.43(1H, d, J=7Hz), 6.67(1H, dd, J=2, 7Hz), 7.0-7.1(3H, m), 7.12(1H, d, J=1Hz), 7.2-7.3(2H, m), 7.38(2H, d, J=8Hz), 7.6-7.7(2H, m), 7.72(1H, t, J=7Hz), 7.88(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz), 8.61(1H, s).

【実施例 28】

【0147】

5 - [4 - [1 - (2 , 4 , 6 - トリメチルベンジル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン塩酸塩

(1) 5 - [4 - [1 - (2 , 4 , 6 - トリメチルベンジル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

2 - (4 - ニトロフェニル) - 1 H - イミダゾール [H e t e r o c y c l e s , 76 , 507 (2008)] および 2 , 4 , 6 - トリメチルベンジルクロリドを用い、実施例 23 (1) (2) (3) (4) と同様にして得た 3 - [[2 - [[4 - [1 - (2 , 4 , 6 - トリメチルベンジル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] アミノ] ナフトレン - 1 - イル] アミノ] - 3 - オキソプロピオン酸エチル (40 mg , 0.073 mmol) を用い、実施例 3 (6) と同様にして標題化合物 (16 mg , 収率 44%) を淡褐色粉末として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 2.15(6H, s), 2.29(3H, s), 3.64(2H, s), 5.16(2H, s), 6.48(1H, s), 6.89(2H, s), 7.0-7.1(2H, m), 7.40(2H, d, J=8Hz), 7.6-7.7(2H, m), 7.71(1H, t, J=8Hz), 7.78(2H, d, J=8Hz), 7.88(1H, d, J=8Hz), 8.06(1H, d, J=8Hz), 8.17(1H, s).

(2) 5 - [4 - [1 - (2 , 4 , 6 - トリメチルベンジル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン塩酸塩

10

20

30

40

50

上記で得た 5 - [4 - [1 - (2 , 4 , 6 - トリメチルベンジル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (16 mg , 0.032 mmol) を用い、実施例 22 (6) と同様にして標題化合物 (17 mg , 収率 100%) を微褐色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : 2.10(6H, s), 2.23(3H, s), 3.21(1H, d, J=12Hz), 3.79(1H, d, J=12Hz), 5.3-5.4(2H, m), 6.93(2H, s), 7.01(1H, d, J=9Hz), 7.08(1H, s), 7.53(2H, d, J=8Hz), 7.63(1H, t, J=7Hz), 7.70(2H, t, J=7Hz), 7.77(1H, d, J=9Hz), 7.91(2H, d, J=8Hz), 7.96(1H, d, J=8Hz), 8.30(1H, d, J=9Hz), 10.99(1H, s).

【実施例 29】

【0148】

4 - [3 - [5 - [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - ベンゾ [f] キノキサリン - 2 , 3 (1 H , 4 H) - ジオン 塩酸塩

(1) N - [3 - [(1 - ニトロナフタレン - 2 - イル) アミノ] フェニル] - 3 - (ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド

N - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イル) - ベンゼン - 1 , 3 - ジアミン (300 mg , 0.790 mmol)、3 - (ピリジン - 2 - イル) プロピオン酸 (131 mg , 0.869 mmol)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (197 mg , 1.027 mmol) をアセトニトリル (8 mL) に混合し、窒素雰囲気下室温で 2 日間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、飽和クエン酸水を加え、クロロホルムで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (メタノール / クロロホルム = 1 / 100) により精製して、標題化合物 (325 mg , 収率 99%) を赤褐色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400MHz) : 2.88(2H, t, J=7Hz), 3.23(2H, t, J=7Hz), 6.97(1H, d, J=8Hz), 7.2-7.4(6H, m), 7.6-7.8(5H, m), 8.5-8.6(2H, m), 9.49(1H, s), 9.80(1H, s).

(2) 1 - ニトロ - N - [3 - [5 - [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] ナフタレン - 2 - アミン

上記で得た N - [3 - [(1 - ニトロナフタレン - 2 - イル) アミノ] フェニル] - 3 - (ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド (325 mg , 0.790 mmol) を用い実施例 3 (3) と同様にして標題化合物を赤褐色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400MHz) : 3.41(4H, s), 7.0-7.1(1H, m), 7.13(1H, d, J=8Hz), 7.2-7.3(2H, m), 7.4-7.5(3H, m), 7.55(2H, dd, J=8Hz), 7.66(1H, t, J=8Hz), 7.76(1H, d, J=8Hz), 7.82(1H, d, J=9Hz), 8.38(2H, d, J=9Hz), 9.05(1H, s).

(3) N - [3 - [5 - [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] ナフタレン - 1 , 2 - ジアミン

上記で得た 1 - ニトロ - N - [3 - [5 - [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] ナフタレン - 2 - アミン (351 mg , 0.803 mmol) を用い実施例 3 (4) と同様にして標題化合物を赤褐色アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400MHz) : 3.39(4H, s), 3.48(2H, s), 5.82(1H, s), 6.63(1H, s), 6.77(1H, d, J=7Hz), 6.84(1H, d, J=8Hz), 7.16(1H, t, J=6Hz), 7.2-7.3(4H, m), 7.4-7.5(2H, m), 7.65(1H, t, J=8Hz), 7.7-7.8(2H, m), 8.45(1H, s).

(4) 2 - オキソ - 2 - [[2 - [[3 - [5 - [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] アミノ] ナフタレン - 1 - イル] アミノ] 酢酸エチル

上記で得た N - [3 - [5 - [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] ナフタレン - 1 , 2 - ジアミン (106.7 mg , 0.261

10

20

30

40

50

mol), 炭酸ナトリウム (27.66 mg, 0.271 mmol) をジクロロメタン (2 mL) および水 (0.5 mL) に溶解し、氷冷攪拌下にクロログリオキシル酸エチル (32 μL, 0.288 mmol) を滴下した。この反応混合物を室温下一晩攪拌した。反応混合物に飽和重層水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/1) により精製して、標題化合物 (128 mg, 収率 96%) を薄黄色油状物として得た。

(5) 4 - [3 - [5 - [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - ベンゾ [f] キノキサリン - 2 , 3 (1 H , 4 H) - ジオン
上記で得た 2 - オキソ - 2 - [[2 - [[3 - [5 - [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] アミノ] ナフタレン - 1 - イル] アミノ] 酢酸エチル (128 mg, 0.252 mol) を用い実施例 3 (6) と同様にして標題化合物 (32.4 mg, 収率 28%) を灰色固体として得た。

10

(6) 4 - [3 - [5 - [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - ベンゾ [f] キノキサリン - 2 , 3 (1 H , 4 H) - ジオン 塩酸塩

上記で得た 4 - [3 - [5 - [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - ベンゾ [f] キノキサリン - 2 , 3 (1 H , 4 H) - ジオン (32.4 mg, 0.0702 mmol) を用い実施例 3 (7) と同様にして標題化合物 (31.4 mg) を微褐色結晶として得た。

20

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : 3.4-3.5(4H, m), 6.72(1H, d, J=9Hz), 7.4-7.8(6H, m), 7.9-8.0(4H, m), 8.0-8.2(1H, m), 8.62(1H, d, J=2Hz), 8.69(1H, d, J=8Hz), 12.39(1H, s).

【実施例 30】

【0149】

5 - [4 - [5 - [2 - (6 - メチルピリジン - 2 - イルエチル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] - フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

(1) 5 - [4 - [5 - [2 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] - フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

30

実施例 3 (1) で得た N¹ - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミンおよび 3 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) プロピオン酸を用い、実施例 3 (2)、(3)、(4)、及び(5) と同様にして得た 3 - [[2 - [[4 - [5 - [2 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 2 - イル] フェニル] アミノ] ナフタレン - 1 - イル] アミノ] - 3 - オキソプロピオン酸エチル (105 mg, 0.197 mmol) を用い、実施例 3 (6) と同様にして標題化合物 (72 mg, 収率 74%) を淡黄色油状物として得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : 2.32(3H, s), 3.2-3.3(3H, m), 3.3-3.4(2H, m), 3.78(1H, d, J=12Hz), 7.02(2H, d, J=8Hz), 7.05(1H, d, J=10Hz), 7.5-7.6(3H, m), 7.62(1H, t, J=7Hz), 7.7-7.8(4H, m), 7.95(1H, d, J=8Hz), 8.30(1H, d, J=11Hz), 10.98(1H, s).

40

(2) 5 - [4 - [5 - [2 - (6 - メチルピリジン - 2 - イルエチル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] - フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

上記で得た 5 - [4 - [5 - [2 - (6 - メチルピリジン - 2 - イルエチル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] - フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (72 mg, 0.146 mmol) を用い、実施例 3 (7) と同様にして標題化合物 (65 mg, 収率 85%) を微褐色アモルファスとして

50

得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : 2.68(3H, s), 3.21(1H, d, J=12Hz), 3.51(4H, t, J=6Hz), 3.79(1H, d, J=12Hz), 7.06(1H, d, J=8Hz), 7.53(2H, d, J=8Hz), 7.6-7.8(7H, m), 7.96(1H, d, J=8Hz), 8.2-8.3(2H, m), 10.99(1H, s).

【実施例 3 1】

【0150】

5 - [4 - [(2 - (3 - フルオロフェニル) エチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

(1) 5 - [4 - [(2 - (3 - フルオロフェニル) エチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

実施例 3 (1) で得た N^1 - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミンおよび 3 - (2 - フルオロフェニル) プロピオン酸を用い、実施例 3 (2) (4) (5) および実施例 2 1 (1) (2) (3) と同様にして得た 3 - [[2 - [[4 - [2 - (3 - フルオロフェニルエチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] アミノ] ナフタレン - 1 - イル] アミノ] - 3 - オキソプロピオン酸エチル (3 4 m g , 0 . 0 6 4 4 m m o l) を用い、実施例 3 (6) と同様にして標題化合物 (1 4 m g , 収率 4 4 %) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : 2.95(4H, s), 3.18(1H, d, J=12Hz), 3.74(1H, d, J=12Hz), 6.9-7.1(5H, m), 7.25(1H, dt, J=7Hz, 8Hz), 7.3-7.5(5H, m), 7.6-7.8(3H, m), 7.94(1H, d, J=7Hz), 8.28(1H, d, J=9Hz), 10.95(1H, s).

(2) 5 - [4 - [(2 - (3 - フルオロフェニル) エチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

上記で得た 5 - [4 - [(2 - (3 - フルオロフェニル) エチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (1 4 m g , 0 . 0 2 8 5 m m o l) を用い、実施例 3 (7) と同様にして標題化合物 (9 m g , 収率 6 5 %) を微褐色アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : 2.96(2H, t, J=7Hz), 3.2-3.3(3H, m), 3.78(1H, d, J=12Hz), 6.85(1H, d, J=7Hz), 6.91(1H, d, J=10Hz), 7.0-7.1(2H, m), 7.28(1H, dt, J=6Hz, 7Hz), 7.48(2H, d, J=8Hz), 7.54(2H, d, J=8Hz), 7.6-7.8(3H, m), 7.82(1H, s), 7.9-8.0(2H, m), 8.30(1H, d, J=9Hz), 10.99(1H, s).

【実施例 3 2】

【0151】

5 - [4 - [(2 - (2 - メトキシフェニル) エチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

(1) 5 - [4 - [(2 - (2 - メトキシフェニル) エチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

実施例 3 (1) で得た N^1 - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミンおよび 3 - (2 - メトキシフェニル) プロピオン酸を用い実施例 3 (2) (4) (5) および実施例 2 1 (1) (2) (3) と同様にして得た 3 - [[2 - [[4 - [2 - (2 - メトキシフェニルエチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] アミノ] ナフタレン - 1 - イル] アミノ] - 3 - オキソプロピオン酸エチル (9 9 m g , 0 . 1 8 0 m m o l) を用い、実施例 3 (6) と同様にして標題化合物 (2 7 m g , 収率 3 1 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : 2.85(4H, s), 3.18(1H, d, J=12Hz), 3.67(3H, s), 3.75(1H, d, J=12H

10

20

30

40

50

z), 6.79(1H, t, J=7Hz), 6.88(1H, d, J=8Hz), 6.9-7.0(2H, m), 7.02(1H, d, J=9Hz), 7.15(1H, t, J=8Hz), 7.28(1H, d, J=1Hz), 7.35(4H, s), 7.61(1H, t, J=8Hz), 7.68(1H, t, J=7Hz), 7.74(1H, d, J=9Hz), 7.94(1H, d, J=8Hz), 8.28(1H, d, J=8Hz), 10.96(1H, s).

(2) 5 - [4 - [(2 - (2 - メトキシフェニル) エチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

上記で得た 5 - [4 - [(2 - (2 - メトキシフェニル) エチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (24 mg , 0.0481 mmol) を用い、実施例 3 (7) と同様にして標題化合物 (15 mg , 収率 57%) を白色アモルファスとして得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : 2.89(2H, t, J=7Hz), 3.15(2H, t, J=7Hz), 3.20(1H, d, J=12Hz), 3.59(3H, s), 3.78(1H, d, J=12Hz), 6.81(1H, t, J=7Hz), 6.8-6.9(2H, m), 6.99(1H, d, J=9Hz), 7.20(1H, t, J=8Hz), 7.39(2H, d, J=8Hz), 7.46(2H, d, J=8Hz), 7.63(1H, d, J=8Hz), 7.70(1H, t, J=8Hz), 7.76(1H, d, J=9Hz), 7.82(1H, d, J=2Hz), 7.87(1H, d, J=2Hz), 7.95(1H, d, J=8Hz), 8.30(1H, d, J=8Hz), 10.99(1H, s).

【実施例 33】

【0152】

5 - [4 - [(2 - (4 - フルオロフェニル) エチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

(1) 5 - [4 - [(2 - (4 - フルオロフェニル) エチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

実施例 3 (1) で得た N¹ - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミンおよび 3 - (4 - フルオロフェニル) プロピオン酸を用い、実施例 3 (2) (4) (5) および実施例 21 (1) (2) (3) と同様にして得た 3 - [[2 - [[4 - [2 - (4 - フルオロフェニルエチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] アミノ] ナフタレン - 1 - イル] アミノ] - 3 - オキソプロピオン酸エチル (141 mg , 0.263 mmol) を用い、実施例 3 (6) と同様にして標題化合物 (39 mg , 収率 22%) を淡黄色油状物として得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : 2.91(4H, s), 3.18(1H, d, J=12Hz), 3.75(1H, d, J=12Hz), 7.0-7.2(6H, m), 7.3-7.4(5H, m), 7.61(1H, t, J=8Hz), 7.68(1H, t, J=8Hz), 7.74(1H, d, J=9Hz), 7.94(1H, d, J=8Hz), 8.28(1H, d, J=9Hz), 10.96(1H, s).

(2) 5 - [4 - [(2 - (4 - フルオロフェニル) エチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

上記で得た 5 - [4 - [(2 - (4 - フルオロフェニル) エチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (39 mg , 0.0784 mmol) を用い、実施例 3 (7) と同様にして標題化合物 (32 mg , 収率 77%) を微褐色アモルファスとして得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : 2.93(2H, t, J=7Hz), 3.1-3.2(3H, m), 3.78(1H, d, J=12Hz), 7.01(1H, d, J=7Hz), 7.06(4H, d, J=7Hz), 7.48(2H, d, J=9Hz), 7.55(2H, d, J=9Hz), 7.63(1H, t, J=7Hz), 7.70(1H, t, J=9Hz), 7.76(1H, d, J=9Hz), 7.82(1H, d, J=2Hz), 7.92(1H, d, J=2Hz), 7.96(1H, d, J=8Hz), 8.30(1H, d, J=8Hz), 10.98(1H, s).

【実施例 34】

【0153】

10

20

30

40

50

5 - [4 - [(2 - (2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

(1) 5 - [4 - [(2 - (2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

実施例 3 (1) で得た N¹ - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミンおよび 3 - (2 - フルオロフェニル) プロピオン酸を用い、実施例 3 (2) (4) (5) および実施例 2 1 (1) (2) (3) と同様にして得た 3 - [[2 - [[4 - [2 - (2 - フルオロフェニルエチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] アミノ] ナフタレン - 1 - イル] アミノ] - 3 - オキソプロピオン酸エチル (1 4 7 m g , 0 . 2 7 5 m m o l) を用い、実施例 3 (6) と同様にして標題化合物 (5 9 m g , 収率 4 4 %) を淡黄色アモルファスとして得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : 2.93(4H, s), 3.18(1H, d, J=12Hz), 3.75(1H, d, J=12Hz), 7.0-7.3(6H, m), 7.36(3H, d, J=9Hz), 7.42(2H, d, J=9Hz), 7.61(1H, t, J=8Hz), 7.68(1H, t, J=8Hz), 7.75(1H, d, J=9Hz), 7.95(1H, d, J=8Hz), 8.28(1H, d, J=8Hz), 10.94(1H, s).

(2) 5 - [4 - [(2 - (2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

上記で得た 5 - [4 - [(2 - (2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (5 9 m g , 0 . 1 2 1 m m o l) を用い、実施例 3 (7) と同様にして標題化合物 (4 3 m g , 収率 6 8 %) を微褐色アモルファスとして得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : 2.95(2H, t, J=7Hz), 3.1-3.2(3H, m), 3.78(1H, d, J=12Hz), 6.99(1H, d, J=9Hz), 7.0-7.1(3H, m), 7.2-7.3(1H, m), 7.46(2H, d, J=9Hz), 7.50(2H, d, J=9Hz), 7.63(1H, t, J=8Hz), 7.70(1H, t, J=8Hz), 7.7-7.8(2H, m), 7.90(1H, s), 7.97(1H, d, J=8Hz), 8.30(1H, d, J=9Hz), 10.97(1H, s).

【実施例 3 5】

【0154】

5 - [4 - [1 - [2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

(1) 5 - [4 - [1 - [2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

2 - (4 - ニトロフェニル) - 1 H - イミダゾール [Heterocycles, 76, 507 (2008)] 及び 2 - (トリフルオロメチル) ベンジルプロミドを用い、実施例 2 3 (1) (2) (3) (4) と同様にして得た 3 - [[2 - [[4 - [1 - [2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] アミノ] ナフタレン - 1 - イル] アミノ] - 3 - オキソプロピオン酸エチル (2 6 0 m g , 0 . 4 5 4 m m o l) を用い、実施例 3 (6) と同様にして標題化合物 (9 1 m g , 収率 3 8 %) を淡黄色結晶として得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : 3.14(1H, d, J=12Hz), 3.70(1H, d, J=12Hz), 5.56(2H, s), 6.75(1H, d, J=7Hz), 6.86(1H, d, J=9Hz), 7.15(1H, d, J=1Hz), 7.23(2H, d, J=9Hz), 7.37(1H, d, J=1Hz), 7.5-7.7(7H, m), 7.78(1H, d, J=8Hz), 7.93(1H, d, J=8Hz), 8.25(1H, d, J=8Hz), 10.91(1H, s).

(2) 5 - [4 - [1 - [2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (

3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

上記で得た 5 - [4 - [1 - [2 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (91 mg , 0 . 173 mmol) を用い、実施例 3 (7) と同様にして標題化合物 (83 mg , 収率 85%) を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : 3.17(1H, d, J=12Hz), 3.74(1H, d, J=12Hz), 5.68(2H, s), 6.77(1H, d, J=9Hz), 7.13(1H, d, J=8Hz), 7.43(2H, d, J=8Hz), 7.6-7.8(7H, m), 7.8-8.0(4H, m), 8.28(1H, d, J=8Hz), 10.95(1H, s).

【実施例 36】

【0155】

5 - [4 - [2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニルエチル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩(1) 5 - [4 - [2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニルエチル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

実施例 3 (1) で得た N¹ - (1 - ニトロナフトレン - 2 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミンおよび 3 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸を用い、実施例 3 (2) (4) (5) および実施例 21 (1) (2) (3) と同様にして得た 3 - [[2 - [[4 - [2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニルエチル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] アミノ] ナフトレン - 1 - イル] アミノ] - 3 - オキソプロピオン酸エチル (253 mg , 0 . 431 mmol) を用い、実施例 3 (6) と同様にして標題化合物 (92 mg , 収率 40%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : 2.9-3.1(4H, m), 3.19(1H, d, J=12Hz), 3.75(1H, d, J=12Hz), 6.99(1H, d, J=2Hz), 7.02(1H, d, J=9Hz), 7.2-7.3(7H, m), 7.56(2H, d, J=8Hz), 7.61(1H, t, J=8Hz), 7.68(1H, dt, J=2Hz, 8Hz), 7.74(1H, d, J=9Hz), 7.93(1H, d, J=8Hz), 8.28(1H, d, J=9Hz).

(2) 5 - [4 - [2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニルエチル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

上記で得た 5 - [4 - [1 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニルエチル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (23 mg , 0 . 0421 mmol) を用い、実施例 3 (7) と同様にして標題化合物 (14 mg , 収率 57%) を白色アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : 3.04(2H, t, J=7Hz), 3.2-3.3(3H, m), 3.78(1H, d, J=12Hz), 7.01(1H, d, J=9Hz), 7.26(2H, d, J=8Hz), 7.45(2H, d, J=9Hz), 7.52(2H, d, J=9Hz), 7.6-7.8(6H, m), 7.89(1H, s), 7.95(1H, d, J=8Hz), 8.30(1H, d, J=8Hz), 10.97(1H, s).

【実施例 37】

【0156】

5 - [4 - [2 - (2 , 6 - ジメチルフェニルエチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩(1) 5 - [4 - [2 - (2 , 6 - ジメチルフェニルエチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

実施例 3 (1) で得た N¹ - (1 - ニトロナフトレン - 2 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミンおよび 3 - (2 , 6 - ジメチルフェニル) プロピオン酸を用い、実施例 3 (2) (4) (5) および実施例 21 (1) (2) (3) と同様にして得た 3 - [[2 - [[4 - [2 - (2 , 6 - ジメチルフェニルエチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル]

10

20

30

40

50

ル]アミノ]ナフタレン-1-イル]アミノ]-3-オキソプロピオン酸エチル(128 mg, 0.233 mmol)を用い、実施例3(6)と同様にして標題化合物48 mg, 収率41%)を無色油状物として得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) :2.07(6H, s), 2.79(4H, s), 3.18(1H, d, J=12Hz), 3.75(1H, d, J=12Hz), 6.9-7.0(3H, m), 7.0-7.1(2H, m), 7.34(3H, d, J=9Hz), 7.40(2H, d, J=9Hz), 7.62(1H, t, J=7Hz), 7.69(1H, t, J=8Hz), 7.79(1H, d, J=9Hz), 7.97(1H, d, J=7Hz), 8.28(1H, d, J=8Hz), 10.95(1H, s).

(2) 5-[4-[2-(2,6-ジメチルフェニルエチル)-1H-イミダゾール-1-イル]フェニル]-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン 塩酸塩

10

上記で得た5-[4-[2-(2,6-ジメチルフェニルエチル)-1H-イミダゾール-1-イル]フェニル]-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン(48 mg, 0.0956 mmol)を用い、実施例3(7)と同様にして標題化合物(40 mg, 収率78%)を微褐色アモルファスとして得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) :2.03(6H, s), 2.84(2H, t, J=8Hz), 3.03(2H, t, J=8Hz), 3.20(1H, d, J=12Hz), 3.78(1H, d, J=12Hz), 6.9-7.0(4H, m), 7.47(2H, d, J=7Hz), 7.6-7.8(4H, m), 7.82(1H, d, J=9Hz), 7.88(1H, s), 7.9-8.0(2H, m), 8.30(1H, d, J=8Hz), 10.97(1H, s).

【実施例38】

20

【0157】

5-[4-[2-[3-(トリフルオロメチル)フェニルエチル]-1H-イミダゾール-1-イル]フェニル]-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン 塩酸塩

(1) 5-[4-[2-[3-(トリフルオロメチル)フェニルエチル]-1H-イミダゾール-1-イル]フェニル]-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン

実施例3(1)で得たN¹-(1-ニトロナフタレン-2-イル)ベンゼン-1,4-ジアミン3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸を用い、実施例3(2)(4)(5)および実施例21(1)(2)(3)と同様にして得た3-[[2-[4-[2-[3-(トリフルオロメチル)フェニルエチル]-1H-イミダゾール-1-イル]フェニル]アミノ]ナフタレン-1-イル]アミノ]-3-オキソプロピオン酸エチル(420 mg, 0.717 mmol)を用い、実施例3(6)と同様にして標題化合物45 mg, 収率12%)を微褐色油状物として得た。

30

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) :2.9-3.1(4H, m), 3.18(1H, d, J=12Hz), 3.74(1H, d, J=12Hz), 7.0-7.1(2H, m), 7.3-7.5(9H, m), 7.61(1H, t, J=7Hz), 7.7-7.8(2H, m), 7.93(1H, d, J=8Hz), 8.28(1H, d, J=9Hz), 10.93(1H, s).

(2) 5-[4-[2-[3-(トリフルオロメチル)フェニルエチル]-1H-イミダゾール-1-イル]フェニル]-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン 塩酸塩

40

上記で得た5-[4-[3-(トリフルオロメチル)フェニルエチル]-1H-イミダゾール-1-イル]フェニル]-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン(45 mg, 0.0834 mmol)を用い、実施例3(7)と同様にして標題化合物(42 mg, 収率88%)を微褐色アモルファスとして得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) :3.08(2H, t, J=7Hz), 3.2-3.3(3H, m), 3.78(1H, d, J=12Hz), 7.00(1H, d, J=9Hz), 7.36(1H, d, J=8Hz), 7.4-7.6(7H, m), 7.6-7.8(3H, m), 7.82(1H, s), 7.9-8.0(2H, m), 8.30(1H, d, J=9Hz), 10.97(1H, s).

【実施例39】

【0158】

50

5 - [4 - [5 - [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン
二塩酸塩

実施例 17 で得た 5 - [4 - [5 - [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン (28 mg , 0.061 mmol) を酢酸エチル (1 mL) に溶解し、4 M 塩化水素 - 酢酸エチル溶液 (100 μ L) を加え、室温で 0.5 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、風乾し、標題化合物 (24 mg , 収率 74%) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : 2.5-3.5 (2H, m), 3.90 (1H, br s), 4.64 (1H, br s), 7.33 (1H, d, J=9 Hz), 7.6-7.9 (9H, m), 8.0-8.1 (1H, m), 8.22 (1H, br s), 8.40 (1H, d, J=9Hz), 8.67 (1H, d, J=5Hz), 10.96 (1H, s).

【実施例 40】

【0159】

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

実施例 17 (2) で得た 5 - (4 - アミノフェニル) - 1 H - ナフト [1 , 2 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オンを用い、実施例 17 (3) (4) (5) (6) と同様の手法を用いて標題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : 3.04 (2H, t, J=8Hz), 3.24 (2H, t, J=8Hz), 3.88 (1H, br s), 4.62 (1H, br s), 7.1-7.3 (5H, m), 7.32 (1H, d, J=9Hz), 7.59 (2H, d, J=9Hz), 7.6-7.8 (5H, m), 8.0-8.1 (1H, m), 8.3-8.4 (1H, m), 10.92 (1H, s).

【実施例 41】

【0160】

5 - [4 - (2 - フェネチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン 二塩酸塩

(1) 5 - [4 - (2 - フェネチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン

実施例 17 (2) で得た 5 - (4 - アミノフェニル) - 1 H - ナフト [1 , 2 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン (50 mg , 0.160 mmol) を文献情報 [J. Am. Chem. Soc., 134, 9796 (2012)] を参考に無水 DMF (2.5 mL) に溶解し、3 - フェニルプロピオンアルデヒド (64 mg , 0.486 mmol) および炭酸水素アンモニウム (64 mg , 0.480 mmol) を加え、室温で 0.5 時間攪拌した。8.8 M グリオキサール水溶液 (55 μ L , 0.48 mmol) を加え室温で 16 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (メタノール / クロロホルム = 3 / 100) により精製して、標題化合物 (8 mg) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400MHz) : 2.95 (2H, t, J=8Hz), 3.06 (2H, t, J=8Hz), 3.97 (1H, br s), 4.87 (1H, br s), 6.98 (1H, d, J=1Hz), 7.05 (2H, d, J=7Hz), 7.1-7.3 (5H, m), 7.33 (1H, d, J=8Hz), 7.6-7.8 (5H, m), 7.94 (1H, m), 8.27 (1H, d, J=8Hz), 9.49 (1H, s).

(2) 5 - [4 - (2 - フェネチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン 二塩酸塩

上記で得た 5 - [4 - (2 - フェネチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オンを用いて、実施例 39 と同様の手法を用いて標題化合物を黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : 2.95 (2H, t, J=8Hz), 3.21 (2H, t, J=8Hz), 3.88 (1H, br s), 4.63 (1H, br s), 7.02 (2H, d, J=7Hz), 7.1-7.3 (4H, m), 7.47 (2H, d, J=8Hz), 7.7-7.8 (5H, m), 7.85 (1H, d, J=2Hz), 7.90 (1H, d, J=2Hz), 8.0-8.1 (1H, m), 8.39 (1H, d, J=9Hz), 10.96 (1H, s).

【実施例 42】

10

20

30

40

50

【 0 1 6 1 】

5 - [4 - [2 - (3 - メトキシフェネチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

(1) 5 - [4 - [2 - (3 - メトキシフェネチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

実施例 3 (1) で得た N¹ - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミンおよび 3 - (3 - (メトキシ) フェニル) プロピオン酸を用い、実施例 3 (2) (4) (5) (6) および実施例 2 1 (1) (2) (3) と同様の手法を用いて標題化合物 (1 0 9 m g , 収率 2 6 %) を白色結晶として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.5-1.6(4H, m), 2.9-3.0(2H, m), 3.0-3.1(2H, m), 3.64(2H, s), 3.72(3H, s), 6.58(1H, s), 6.64(1H, d, J=3Hz), 6.71(1H, dd, J=2Hz, 3Hz), 6.97(1H, s), 7.03(1H, d, J=4Hz), 7.0-7.2(4H, m), 7.3-7.4(2H, m), 7.6-7.7(2H, m), 7.72(1H, t, J=3Hz), 7.88(1H, d, J=3Hz), 8.11(1H, br s).

(2) 5 - [4 - [2 - (3 - メトキシフェネチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

実施例 3 (7) と同様の手法を用いて標題化合物 (1 9 m g , 収率 3 7 %) を褐色結晶として得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : 2.92(2H, t, J=8Hz), 3.1-3.2(3H, m), 3.64(3H, s), 3.76(1H, s), 6.5-6.6(2H, m), 6.75(1H, d, J=8Hz), 6.99(1H, d, J=9Hz), 7.13(1H, t, J=8Hz), 7.46(4H, s), 7.62(1H, t, J=7Hz), 7.69(1H, t, J=7Hz), 7.74(1H, d, J=9Hz), 7.83(1H, d, J=2Hz), 7.90(1H, d, J=2Hz), 7.95(1H, d, J=8Hz), 8.29(1H, d, 8Hz), 10.97(1H, br s).

【 実施例 4 3 】

【 0 1 6 2 】

5 - [4 - [2 - (3 - ヒドロキシフェネチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

(1) 5 - [4 - [2 - (3 - ヒドロキシフェネチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

上記で得た 5 - [4 - [2 - (3 - メトキシフェネチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオンを用い、実施例 2 と同様の手法を用いて標題化合物 (9 7 m g , 収率 8 8 %) を微褐色アモルファスとして得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 2.6-2.9(2H, m), 2.95(2H, t, J=3Hz), 3.49(1H, br s), 3.66(2H, s), 6.23(1H, s), 6.50(1H, d, J=3Hz), 6.65(1H, d, J=3Hz), 7.0-7.2(5H, m), 7.34(2H, d, J=3Hz), 7.6-7.7(2H, m), 7.74(1H, t, J=3Hz), 7.89(1H, d, J=3Hz), 8.13(1H, br s), 8.63(1H, br s).

(2) 5 - [4 - [2 - (3 - ヒドロキシフェネチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

上記で得た 5 - [4 - [2 - (3 - ヒドロキシフェネチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオンを用い、実施例 3 (7) と同様の手法を用いて標題化合物 (5 7 m g , 収率 5 5 %) を淡黄色アモルファスとして得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : 2.84(2H, t, J=8Hz), 3.0-3.2(3H, m), 3.77(1H, d, J=12Hz), 6.40(1H, d, J=8Hz), 6.41(1H, s), 6.59(1H, d, J=8Hz), 6.9-7.1(2H, m), 7.49(2H, q, J=9Hz), 7.61(1H, t,

10

20

30

40

50

J=7Hz), 7.69(1H, t, J=7Hz), 7.75(1H, d, J=9Hz), 7.81(1H, s), 7.9-8.0(2H, m), 8.29(1H, d, 9Hz), 9.36(1H, br s), 10.97(1H, br s).

【実施例 4 4】

【0 1 6 3】

3 - [2 - [1 - [4 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 5 (2 H) - イル) フェニル] - 1 H - テトラゾール - 5 - イル] エチル] ベンゾニトリル

実施例 3 (1) で得た N¹ - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (1 . 0 g , 3 . 5 8 m m o l) および 3 - (3 - シアノフェニル) プロピオン酸 (7 3 5 m g , 4 . 3 0 m m o l) を用い実施例 3 (1) (2) (3) (4) (5) (6) と同様の手法にて標題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : 3.1-3.2(3H, m), 3.2-3.3(2H, m), 3.77(1H, d, J=12Hz), 7.03(1H, d, J=9Hz), 7.4-7.8(11H, m), 7.94(1H, d, J=8Hz), 8.28(1H, d, J=8Hz), 10.97(1H, br s).

【実施例 4 5】

【0 1 6 4】

3 - [2 - [1 - [4 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 5 (2 H) - イル) フェニル] - 1 H - テトラゾール - 5 - イル] エチル] ベンズアミド

実施例 4 4 で得た 3 - [2 - [1 - [4 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 5 (2 H) - イル) フェニル] - 1 H - テトラゾール - 5 - イル] エチル] ベンゾニトリル (5 3 6 m g , 1 . 0 7 m m o l) に 1 0 5 % ポリリン酸 (5 m L) を加え、 1 1 5 で 1 . 5 時間攪拌した。放冷後、クロロホルムで希釈し、 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、減圧下にて溶媒留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 1 0 0 / 3) により精製し、淡黄色アモルファスとして標題化合物を得た (4 0 2 m g , 収率 7 3 %) 。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : 3.11(2H, t, J=8Hz), 3.19(1H, d, J=12Hz), 3.2-3.3(2H, m), 3.76(1H, d, J=12Hz), 7.03(1H, d, J=9Hz), 7.2-7.4(3H, m), 7.47(2H, d, J=9Hz), 7.5-7.7(6H, m), 7.74(1H, d, J=9Hz), 7.90(1H, br s), 7.94(1H, d, J=8Hz), 8.28(1H, d, J=9Hz), 10.96(1H, br s).

【実施例 4 6】

【0 1 6 5】

5 - [4 - [5 - [2 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

実施例 3 (1) で得た N¹ - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (1 0 0 m g , 0 . 3 6 m m o l) および 3 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) プロピオン酸 (7 8 m g , 0 . 4 3 m m o l) を用い実施例 3 (2) (3) (4) (5) 及び (6) と同様にして標題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : 2.95(2H, t, J=7Hz), 3.20(1H, d, J=12Hz), 3.24(2H, t, J=7Hz), 3.74(3H, s), 3.78(1H, d, J=12Hz), 6.86(1H, dd, J=5Hz, 7Hz), 7.07(1H, d, J=9Hz), 7.43(1H, d, J=7Hz), 7.49(2H, d, J=8Hz), 7.6-7.7(3H, m), 7.69(1H, t, J=7Hz), 7.76(1H, d, J=9Hz), 7.96(1H, d, J=8Hz), 7.99(1H, dd, J=1Hz, 5Hz), 8.29(1H, d, J=8Hz), 10.97(1H, s).

【実施例 4 7】

【0 1 6 6】

5 - [4 - [5 - [2 - (ジメチルアミノ) ベンジル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン メシル酸塩

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

10

20

30

40

50

実施例 3 (1) で得た N¹ - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (6 0 m g , 0 . 2 2 m m o l) および 2 - [2 - (ジメチルアミノ) フェニル] 酢酸 (4 2 m g , 0 . 2 4 m m o l) を用い実施例 3 (2) (3) (4) (5) 及び (6) と同様にして標題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : 2.38(6H, s), 3.18(1H, d, J=12Hz), 3.74(1H, d, J=12Hz), 4.43(2H, s), 6.86(1H, d, J=9Hz), 6.95(1H, t, J=7Hz), 7.03(1H, d, J=8Hz), 7.08(1H, d, J=8Hz), 7.22(1H, t, J=7Hz), 7.38(2H, d, J=9Hz), 7.57(2H, d, J=9Hz), 7.62(1H, t, J=8Hz), 7.69(1H, t, J=7Hz), 7.77(1H, d, J=9Hz), 7.97(1H, d, J=8Hz), 8.27(1H, d, J=8Hz), 10.94(1H, s).

(2) 5 - [4 - [5 - [2 - (ジメチルアミノ) ベンジル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン メシル酸塩

10

上記で得た 5 - [4 - [5 - [2 - (ジメチルアミノ) ベンジル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (3 3 . 3 m g , 0 . 0 6 6 m m o l) をメタノールに溶解し、0.5 M メタンスルホン酸 - 酢酸エチル溶液 (1 3 2 μ M , 0 . 0 6 6 m m o l) を加え、減圧下溶媒を留去し標題化合物を微褐色アモルファスとして得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : 2.32(3H, s), 2.5-2.7(6H, m), 3.19(1H, d, J=12Hz), 3.76(1H, d, J=12Hz), 4.50(2H, s), 6.91(1H, d, J=9Hz), 7.15(2H, br s), 7.34(2H, br s), 7.44(1H, d, J=8Hz), 7.6-7.7(4H, m), 7.77(1H, d, J=9Hz), 7.97(1H, d, J=8Hz), 8.28(1H, d, J=8Hz), 10.96(1H, s).

20

【実施例 4 8】

【0167】

4 - [2 - [1 - [4 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 5 (2 H) - イル] フェニル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] エチル] ベンゾニトリル

実施例 3 (1) で得た N¹ - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (1 0 0 m g , 0 . 3 6 m m o l) および 3 - (4 - シアノフェニル) プロピオン酸 (7 5 m g , 0 . 4 3 m m o l) を用い実施例 3 (2) (4) (5) (6) および実施例 2 1 (1) (2) (3) と同様にして標題化合物を微褐色アモルファスとして得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : 2.9-3.0(4H, m), 3.19(1H, dd, J=1Hz, 12Hz), 3.75(1H, d, J=12Hz), 7.02(2H, d, J=9Hz), 7.31(2H, d, J=8Hz), 7.37(3H, d, J=9Hz), 7.43(2H, d, J=9Hz), 7.62(1H, t, J=7Hz), 7.68(3H, d, J=8Hz), 7.74(1H, d, J=9Hz), 7.94(1H, d, J=7Hz), 8.28(1H, d, J=9Hz), 10.95(1H, s).

30

【実施例 4 9】

【0168】

4 - [2 - [1 - [4 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 5 (2 H) - イル] フェニル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] エチル] ベンズアミド

実施例 4 8 で得た 4 - [2 - [1 - [4 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 5 (2 H) - イル] フェニル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] エチル] ベンゾニトリル (1 2 m g , 0 . 0 2 3 m m o l) および 1 0 5 % ポリりん酸 (0 . 1 4 m l) を混合し、窒素雰囲気下、115 で 1 時間加熱撹拌した。放冷後、反応混合物に飽和重層水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム / メタノール = 2 0 / 1) により精製し、標題化合物 (7 m g , 収率 6 1 %) を微褐色アモルファスとして得た。

40

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : 2.9-3.0(4H, m), 3.18(1H, d, J=12Hz), 3.75(1H, d, J=12Hz), 6.98(1H, d, J=1Hz), 7.02(1H, d, J=9Hz), 7.16(2H, d, J=8Hz), 7.23(1H, s), 7.32(1H, d, J=1Hz), 7.36(2H, d, J=9Hz), 7.42(2H, d, J=9Hz), 7.61(1H, t, J=7Hz), 7.68(1H, t, J=8Hz), 7.7-7.8(3H, m), 7.85(1H, s), 7.94(1H, d, J=8Hz), 8.28(1H, d, J=9Hz), 10.94(1H, s).

50

【実施例 50】

【0169】

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

(1) 1 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール

2 - フェニル - 1 H - イミダゾール (500 mg , 3.46 mmol) および炭酸カリウム (960 mg , 6.95 mmol) を乾燥ジメチルスルホキシド (28 mL) に懸濁し、窒素雰囲気下室温で 15 分攪拌した。この反応混合物に攪拌下、1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼン (610 mg , 4.32 mmol) を加え、130 で 17 時間加熱攪拌した。放冷後、反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 7.22(1H, d, J=1Hz), 7.3-7.4(8H, m), 8.27(2H, d, J=9Hz).

(2) 4 - (2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) アニリン

上記で得た 1 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾールを用い、実施例 3 (4) と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 3.82(2H, s), 6.66(2H, d, J=8Hz), 7.00(2H, d, J=9Hz), 7.08(1H, d, J=1Hz), 7.21(1H, d, J=1Hz), 7.2-7.3(3H, m), 7.4-7.5(2H, m).

(3) 3 - [[2 - [[4 - (2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル] アミノ] ナフタレン - 1 - イル] アミノ] - 3 - オキソプロピオン酸エチル

上記で得た 4 - (2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) アニリン (120 mg , 0.51 mmol) および 1 - ニトロ - 2 - ナフチル トリフルオロメタンスルホネート (136 mg , 0.43 mmol) を用い、実施例 3 (1) (4) (5) と同様にして標題化合物 (60 mg , 3 工程収率 29%) を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 1.37(3H, t, J=7Hz), 3.68(2H, s), 4.35(2H, q, J=7Hz), 6.09(1H, s), 7.00(2H, d, J=9Hz), 7.09(2H, d, J=9Hz), 7.12(1H, d, J=1Hz), 7.23(1H, d, J=1Hz), 7.2-7.3(3H, m), 7.42(1H, t, J=7Hz), 7.4-7.5(2H, m), 7.55(1H, t, J=7Hz), 7.62(1H, d, J=9Hz), 7.76(1H, d, J=9Hz), 7.82(1H, d, J=8Hz), 7.93(1H, d, J=8Hz), 9.58(1H, s).

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

上記で得た 3 - [[2 - [[4 - (2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル] アミノ] ナフタレン - 1 - イル] アミノ] - 3 - オキソプロピオン酸エチル (60 mg , 0.12 mmol) を用い、実施例 3 (6) と同様にして標題化合物 (10 mg , 収率 19%) を微褐色アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 400\text{MHz})$: 3.18(1H, d, J=12Hz), 3.74(1H, d, J=12Hz), 6.99(1H, d, J=9Hz), 7.19(1H, d, J=1Hz), 7.3-7.4(9H, m), 7.55(1H, d, J=1Hz), 7.61(1H, t, J=7Hz), 7.68(1H, t, J=7Hz), 7.76(1H, d, J=9Hz), 7.94(1H, d, J=8Hz), 8.27(1H, d, J=8Hz), 10.94(1H, s).

【実施例 51】

【0170】

5 - [4 - [2 - (2 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

文献情報 [J. Am. Chem. Soc., 134, 9796(2012)] を参考に 5 - (4 - アミノフェニル) - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H) - ジオン (25 mg , 0.079 mmol) [WO 2013 / 105608 , 実施例 1 (3)] および 2 - メトキシベンズアルデヒド (20 μL , 0.16 mmol) をメタノール (1 mL) に溶解し、炭酸アンモニウム (13 mg , 0.16 mmol) とグリオキサール (18 μL , 0.16 mmol) を加え窒素雰囲気下 60 で 9 時間加熱攪拌した。反応後溶媒を留去し水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下

10

20

30

40

50

溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール = 30 / 1）により精製し、標題化合物（4.6 mg, 収率 12%）を微褐色アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : 3.14(1H, d, J=12Hz), 3.25(3H, s), 3.71(1H, d, J=12Hz), 6.92(2H, t, J=9Hz), 7.04(1H, t, J=8Hz), 7.1-7.2(5H, m), 7.38(1H, t, J=7Hz), 7.51(1H, d, J=6Hz), 7.6-7.7(2H, m), 7.67(1H, t, J=7Hz), 7.72(1H, d, J=9Hz), 7.93(1H, d, J=8Hz), 8.25(1H, d, J=9Hz), 10.91(1H, s).

【実施例 5 2】

【0171】

2 - [[2 - [4 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 5 (2 H) - イル) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] メチル] ベンゾニトリル

2 - (4 - ニトロフェニル) - 1 H - イミダゾール [Heterocycles, 76, 507 (2008)] (50 mg, 0.26 mmol) および 2 - (プロモメチル) ベンゾニトリル (62 mg, 0.32 mmol) を用い実施例 24 (1) (2) (3) (4) と同様にして標題化合物を微褐色アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : 3.16(1H, d, J=12Hz), 3.72(1H, d, J=12Hz), 5.58(2H, s), 6.91(1H, d, J=7Hz), 6.93(1H, d, J=9Hz), 7.11(1H, d, J=1Hz), 7.27(2H, d, J=8Hz), 7.32(1H, s), 7.49(1H, t, J=7Hz), 7.6-7.8(6H, m), 7.85(1H, d, J=8Hz), 7.94(1H, d, J=8Hz), 8.26(1H, d, J=9Hz), 10.92(1H, s).

【実施例 5 3】

【0172】

2 - [[2 - [4 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 5 (2 H) - イル) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] メチル] ベンズアミド

実施例 5 2 で得た 2 - [[2 - [4 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 5 (2 H) - イル) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] メチル] ベンゾニトリル (6.9 mg, 0.014 mmol) を用い実施例 4 9 と同様にして標題化合物を白色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : 3.16(1H, d, J=12Hz), 3.72(1H, d, J=12Hz), 5.55(2H, s), 6.68(1H, d, J=7Hz), 6.98(1H, d, J=9Hz), 7.10(1H, s), 7.26(2H, d, J=8Hz), 7.31(1H, s), 7.3-7.4(2H, m), 7.48(1H, s), 7.5-7.6(4H, m), 7.66(1H, d, J=8Hz), 7.70(1H, d, J=9Hz), 7.9-8.0(2H, m), 8.26(1H, d, J=8Hz), 10.93(1H, s).

【実施例 5 4】

【0173】

2 - [2 - [1 - [4 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 5 (2 H) - イル) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] エチル] ベンゾニトリル

実施例 3 (1) で得た N¹ - (1 - ニトロナフトレン - 2 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (150 mg, 0.54 mmol) および 3 - (2 - シアノフェニル) プロピオン酸 (113 mg, 0.64 mmol) を用い実施例 3 (2) (4) (5) (6) および実施例 2 1 (1) (2) (3) と同様にして標題化合物を白色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : 3.0-3.1(2H, m), 3.1-3.2(3H, m), 3.75(1H, d, J=12Hz), 6.99(1H, d, J=1Hz), 7.05(1H, d, J=9Hz), 7.3-7.4(7H, m), 7.56(1H, dt, J=1Hz, 8Hz), 7.61(1H, t, J=7Hz), 7.68(2H, t, J=8Hz), 7.75(1H, d, J=9Hz), 7.95(1H, d, J=8Hz), 8.27(1H, d, J=8Hz), 10.95(1H, s).

【実施例 5 5】

【0174】

2 - [2 - [1 - [4 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 5 (2 H) - イル) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 2

- イル] エチル] ベンズアミド

実施例 5 4 で得た 2 - [2 - [1 - [4 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 5 (2 H) - イル) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] エチル] ベンゾニトリル (2 8 . 5 m g , 0 . 0 5 7 m m o l) を用い実施例 4 9 と同様にして標題化合物を微褐色アモルファスとして得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : 2.93(1H, dd, J=3Hz, 8Hz), 2.95(1H, d, J=6Hz), 3.09(2H, t, J=8Hz), 3.18(1H, d, J=12Hz), 3.74(1H, d, J=12Hz), 6.97(1H, d, J=1Hz), 7.04(1H, d, J=9Hz), 7.10(1H, d, J=7Hz), 7.20(1H, t, J=7Hz), 7.2-7.3(4H, m), 7.36(2H, d, J=9Hz), 7.41(2H, d, J=9Hz), 7.61(1H, t, J=7Hz), 7.68(1H, t, J=7Hz), 7.73(1H, d, J=9Hz), 7.83(1H, s), 7.93(1H, d, J=8Hz), 8.27(1H, d, J=8Hz), 10.96(1H, s).

10

【実施例 5 6】

【 0 1 7 5 】

3 - [2 - [1 - [4 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 5 (2 H) - イル) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] エチル] ベンゾニトリル

実施例 3 (1) で得た N¹ - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (1 0 0 m g , 0 . 3 6 m m o l) および 3 - (3 - シアノフェニル) プロピオン酸 (7 5 m g , 0 . 4 3 m m o l) を用い実施例 3 (2) (4) (5) (6) および実施例 2 1 (1) (2) (3) と同様にして標題化合物を微褐色アモルファスとして得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : 2.9-3.0(4H, m), 3.18(1H, d, J=12Hz), 3.74(1H, d, J=12Hz), 6.98(1H, d, J=1Hz), 7.03(1H, d, J=9Hz), 7.33(1H, d, J=1Hz), 7.36(2H, d, J=9Hz), 7.4-7.5(4H, m), 7.6-7.7(3H, m), 7.68(1H, t, J=7Hz), 7.74(1H, d, J=9Hz), 7.93(1H, d, J=7Hz), 8.28(1H, d, J=8Hz), 10.94(1H, s).

20

【実施例 5 7】

【 0 1 7 6 】

3 - [2 - [1 - [4 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 5 (2 H) - イル) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] エチル] ベンズアミド

実施例 5 6 で得た 3 - [2 - [1 - [4 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 5 (2 H) - イル) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] エチル] ベンゾニトリル (1 8 6 . 8 m g , 0 . 3 8 m m o l) を用い実施例 4 9 と同様にして標題化合物を微褐色アモルファスとして得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : 2.9-3.0(4H, m), 3.18(1H, d, J=12Hz), 3.74(1H, d, J=12Hz), 6.98(1H, s), 7.03(1H, d, J=9Hz), 7.23(1H, d, J=7Hz), 7.2-7.3(3H, m), 7.36(2H, d, J=8Hz), 7.43(2H, d, J=8Hz), 7.61(1H, t, J=7Hz), 7.6-7.7(3H, m), 7.74(1H, d, J=9Hz), 7.88(1H, s), 7.94(1H, d, J=8Hz), 8.27(1H, d, J=9Hz), 10.94(1H, s).

30

【実施例 5 8】

【 0 1 7 7 】

3 - [2 - [1 - [4 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 5 (2 H) - イル) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] エチル] ベンズアミド 塩酸塩

実施例 5 7 で得た 3 - [2 - [1 - [4 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 5 (2 H) - イル) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] エチル] ベンズアミド (1 2 6 . 2 m g , 0 . 2 4 m m o l) を用い、実施例 3 (7) と同様にして標題化合物を微褐色アモルファスとして得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : 3.00(2H, t, J=7Hz), 3.2-3.3(3H, m), 3.77(1H, d, J=12Hz), 7.01(1H, d, J=9Hz), 7.16(1H, d, J=7Hz), 7.31(2H, t, J=8Hz), 7.46(2H, d, J=9Hz), 7.53(2H, d, J=9Hz), 7.6-7.7(2H, m), 7.68(2H, t, J=8Hz), 7.76(1H, d, J=9Hz), 7.82(1H, s), 7.9-8.0(3H, m), 8.29(1H, d, J=8Hz), 10.96(1H, s).

40

【実施例 5 9】

50

【 0 1 7 8 】

5 - [4 - [2 - [4 - (メチルスルホニル)フェネチル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

(1) 5 - [4 - [2 - [4 - (メチルスルホニル)フェネチル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

実施例 3 (1) で得た N¹ - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (1 5 0 m g , 0 . 5 4 m m o l) および 3 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] プロピオン酸 (1 4 7 m g , 0 . 6 4 m m o l) を用い実施例 3 (2) (4) (5) (6) および実施例 2 1 (1) (2) (3) と同様にして標題化合物を得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : 2.9-3.1(4H, m), 3.15(3H, s), 3.18(1H, d, J=12Hz), 3.75(1H, d, J=12Hz), 6.99(1H, d, J=1Hz), 7.02(1H, d, J=9Hz), 7.33(1H, d, J=2Hz), 7.34(2H, d, J=9Hz), 7.37(2H, d, J=8Hz), 7.43(2H, d, J=9Hz), 7.61(1H, t, J=7Hz), 7.68(1H, t, J=7Hz), 7.7-7.8(3H, m), 7.94(1H, d, J=7Hz), 8.28(1H, d, J=9Hz), 10.94(1H, s).

(2) 5 - [4 - [2 - [4 - (メチルスルホニル)フェネチル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

上記で得た 5 - [4 - [2 - [4 - (メチルスルホニル)フェネチル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (7 1 . 5 m g , 0 . 1 3 m m o l) を用い実施例 3 (7) と同様にして標題化合物を微褐色アモルファスとして得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : 3.06(2H, t, J=8Hz), 3.16(3H, s), 3.2-3.3(3H, m), 3.77(1H, d, J=12Hz), 7.01(1H, d, J=9Hz), 7.32(2H, d, J=8Hz), 7.47(2H, d, J=9Hz), 7.55(2H, d, J=9Hz), 7.63(1H, t, J=8Hz), 7.70(1H, t, J=8Hz), 7.76(1H, d, J=9Hz), 7.80(3H, d, J=8Hz), 7.90(1H, s), 7.95(1H, d, J=8Hz), 8.30(1H, d, J=8Hz), 10.97(1H, s).

【 実施例 6 0 】

【 0 1 7 9 】

5 - [4 - [2 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェネチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

(1) 5 - [4 - [2 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェネチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

実施例 3 (1) で得た N¹ - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (1 5 0 m g , 0 . 5 4 m m o l) および 3 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) プロピオン酸 (1 2 8 m g , 0 . 6 5 m m o l) を用い実施例 3 (2) (4) (5) (6) および実施例 2 1 (1) (2) (3) と同様にして標題化合物を得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : 2.90(4H, s), 3.18(1H, d, J=12Hz), 3.75(1H, d, J=12Hz), 3.78(3H, s), 6.6-6.7(1H, m), 6.9-7.0(3H, m), 7.04(1H, d, J=9Hz), 7.31(1H, d, J=2Hz), 7.35(2H, d, J=9Hz), 7.41(2H, d, J=9Hz), 7.61(1H, t, J=7Hz), 7.68(1H, t, J=7Hz), 7.73(1H, d, J=9Hz), 7.94(1H, d, J=8Hz), 8.28(1H, d, J=8Hz), 10.94(1H, s).

(2) 5 - [4 - [2 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェネチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

上記で得た 5 - [4 - [2 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェネチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオンを用い実施例 3 (7) と同様にして標題化合物を微褐色ア

10

20

30

40

50

モルファスとして得た。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : 2.9-3.0(2H, m), 3.1-3.2(3H, m), 3.78(1H, d, J=12Hz), 3.78(3H, s), 6.5-6.6(1H, m), 7.0-7.1(3H, m), 7.46(2H, d, J=9Hz), 7.49(2H, d, J=9Hz), 7.63(1H, t, J=7Hz), 7.70(1H, t, J=7Hz), 7.75(1H, d, J=9Hz), 7.78(1H, s), 7.90(1H, s), 7.96(1H, d, J=8Hz), 8.30(1H, d, J=8Hz), 10.97(1H, s).

【実施例 6 1】

【0180】

5 - [4 - [2 - (3 - メトキシフェネチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 5 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロインデノ [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン 塩酸塩

(1) $\text{N}^1 - (4 - \text{ニトロ} - 2 , 3 - \text{ジヒドロ} - 1 \text{H} - \text{インデン} - 5 - \text{イル}) \text{ベンゼン} - 1 , 4 - \text{ジアミン}$

4 - ニトロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル トリフルオロメタンスルホネート (3 . 7 2 g , 1 2 m m o l) [W O 2 0 1 2 0 0 8 4 7 8 , 実施例 4 (1)]、p - フェニレンジアミン (1 3 . 0 g , 1 2 0 m m o l)、炭酸カリウム (1 . 6 6 g , 1 2 m m o l)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0 . 6 9 g , 0 . 6 m m o l)、トリフェニルホスフィン (0 . 3 1 g , 1 . 2 m m o l) 及び乾燥テトラヒドロフラン (1 2 0 m L) を混合し、窒素雰囲気下 1 2 時間加熱還流した。放冷後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) により精製し、ヘキサンで洗って、暗褐色結晶として表題化合物を得た (2 . 8 0 g、収率 8 7 %)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) : 2.08(2H, tt, J=7Hz, 8Hz), 2.83(2H, t, J=7Hz), 3.35(2H, t, J=8Hz), 3.69(2H, s), 6.7-6.8(2H, m), 6.83(1H, d, J=9Hz), 7.0-7.1(2H, m), 7.13(1H, d, J=9Hz), 8.97(1H, s).

(2) 5 - [4 - [2 - (3 - メトキシフェネチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 5 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロインデノ [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

上記で得た $\text{N}^1 - (4 - \text{ニトロ} - 2 , 3 - \text{ジヒドロ} - 1 \text{H} - \text{インデン} - 5 - \text{イル}) \text{ベンゼン} - 1 , 4 - \text{ジアミン}$ (2 0 0 m g , 0 . 7 4 m m o l) および 3 - (3 - メトキシフェニル) プロピオン酸 (1 6 1 m g , 0 . 8 9 m m o l) を用い、実施例 3 (2) (4) (5) (6) および実施例 2 1 (1) (2) (3) と同様にして、標題化合物を得た。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : 2.07(2H, t, J=7Hz), 2.8-2.9(8H, m), 3.08(1H, d, J=12Hz), 3.63(1H, d, J=12Hz), 3.66(3H, s), 6.6-6.7(4H, m), 6.97(1H, d, J=2Hz), 7.01(1H, d, J=8Hz), 7.12(1H, t, J=8Hz), 7.28(3H, t, J=8Hz), 7.35(2H, d, J=8Hz), 10.24(1H, s).

(3) 5 - [4 - [2 - (3 - メトキシフェネチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 5 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロインデノ [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン 塩酸塩

上記で得た 5 - [4 - [2 - (3 - メトキシフェネチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 5 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロインデノ [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン (1 3 . 2 m g , 0 . 0 2 7 m m o l) を用い実施例 3 (7) と同様にして標題化合物を黄色粉末として得た。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : 2.0-2.1(2H, m), 2.8-3.0(6H, m), 3.1-3.2(3H, m), 3.66(1H, d, J=12Hz), 3.66(3H, s), 6.54(2H, d, J=7Hz), 6.68(1H, d, J=8Hz), 6.76(1H, dd, J=1Hz, 7Hz), 7.03(1H, d, J=8Hz), 7.14(1H, t, J=8Hz), 7.38(2H, d, J=9Hz), 7.44(2H, d, J=9Hz), 7.75(1H, s), 7.85(1H, s), 10.28(1H, s).

【実施例 6 2】

【0181】

10

20

30

40

50

5 - [4 - [2 - [2 - (チオフェン - 3 - イル) エチル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

(1) 1 - ニトロ - N - [4 - [2 - [2 - (チオフェン - 3 - イル) エチル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] ナフトレン - 2 - アミン

実施例 3 (1) で得た N¹ - (1 - ニトロナフトレン - 2 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミンおよび 3 - (チオフェン - 3 - イル) プロピオン酸を用い実施例 3 (2) および実施例 2 1 (1) (2) (3) と同様にして標題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : 2.95(2H, t, J=8Hz), 3.12(2H, t, J=8Hz), 6.79(1H, d, J=5Hz), 6.86(1H, s), 6.98(1H, s), 7.0-7.2(4H, m), 7.30(2H, d, J=9Hz), 7.4-7.5(2H, m), 7.66(1H, t, J=7Hz), 7.76(1H, d, J=8Hz), 7.83(1H, d, J=8Hz), 8.46(1H, d, J=9Hz), 9.26(1H, s).

10

(2) N² - [4 - [2 - [2 - (チオフェン - 3 - イル) エチル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] ナフトレン - 1 , 2 - ジアミン

塩化カルシウム (4 4 m g , 0 . 4 0 m m o l) 及び亜鉛 (1 . 1 1 g , 1 7 . 0 4 m m o l) にエタノール (5 . 7 m L) 及び水 (0 . 6 m L) を加え、窒素雰囲気下 8 0 で加熱撹拌しながら上記で得た 1 - ニトロ - N - [4 - [2 - [2 - (チオフェン - 3 - イル) エチル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] ナフトレン - 2 - アミン (2 5 0 m g , 0 . 5 7 m m o l) のエタノール溶液を滴下した。反応終了を確認後セライト濾過し減圧下溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 1 0 / 1) により精製し標題化合物を得た。

20

(3) 5 - [4 - [2 - [2 - (チオフェン - 3 - イル) エチル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

上記で得た N² - [4 - [2 - [2 - (チオフェン - 3 - イル) エチル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] ナフトレン - 1 , 2 - ジアミンを用い実施例 3 (5) および実施例 3 (6) と同様にして標題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : 2.93(4H, s), 3.18(1H, d, J=12Hz), 3.75(1H, d, J=12Hz), 6.83(1H, d, J=5Hz), 6.99(1H, d, J=1Hz), 7.03(1H, d, J=9Hz), 7.06(1H, s), 7.33(1H, d, J=1Hz), 7.3-7.4(5H, m), 7.61(1H, t, J=7Hz), 7.68(1H, t, J=8Hz), 7.74(1H, d, J=9Hz), 7.94(1H, d, J=8Hz), 8.28(1H, d, J=8Hz), 10.96(1H, s).

30

(4) 5 - [4 - [2 - [2 - (チオフェン - 3 - イル) エチル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

上記で得た 5 - [4 - [2 - [2 - (チオフェン - 3 - イル) エチル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオンを用い実施例 3 (7) と同様にして標題化合物を微褐色アモルファスとして得た。

40

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : 2.96(2H, t, J=8Hz), 3.19(2H, t, J=8Hz), 3.20(1H, d, J=12Hz), 3.78(1H, d, J=12Hz), 6.79(1H, dd, J=1Hz, 5Hz), 7.01(1H, d, J=9Hz), 7.07(1H, d, J=2Hz), 7.42(1H, d, J=3Hz, 5Hz), 7.48(2H, d, J=9Hz), 7.53(2H, d, J=9Hz), 7.63(1H, t, J=7Hz), 7.70(1H, t, J=7Hz), 7.71(1H, d, J=9Hz), 7.78(1H, s), 7.90(1H, s), 7.95(1H, d, J=8Hz), 8.30(1H, d, J=8Hz), 10.98(1H, s).

【実施例 6 3】

【 0 1 8 2 】

5 - [4 - [1 - (2 - アミノベンジル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

2 - (4 - ニトロフェニル) - 1 H - イミダゾール [H e t e r o c y c l e s , 7 6

50

, 507 (2008)] および t - ブチル [2 - (ブロモエチル) フェニル] カルバメートを用い、実施例 23 (1) (2) (3) (4) および (5) と同様にして t - ブチル 2 - [[2 - [4 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [2 , 1 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 5 (2 H) - イル] フェニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] メチル] フェニル] カルバメートの粗体を得た。本粗体をジクロロメタン中トリフルオロ酢酸で処理した後、定法による後処理を行いシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行う事で標題化合物 (44 mg) を褐色アモルファスとして得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : 3.51 (2H, s), 3.59 (1H, d, J=13Hz), 3.62 (1H, d, J=12Hz), 5.07 (2H, s), 6.69 (1H, d, J=8Hz), 6.75 (1H, t, J=8Hz), 6.84 (1H, d, J=7Hz), 6.94 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=9Hz), 7.13 (1H, t, J=8Hz), 7.18 (1H, d, J=1Hz), 7.30 (2H, d, J=9Hz), 7.58 (2H, d, J=9Hz), 7.61 (2H, d, J=9Hz), 7.68 (1H, t, J=8Hz), 7.84 (1H, d, J=8Hz), 8.17 (1H, d, J=9Hz), 9.47 (1H, s).

10

【実施例 64】

【0183】

5 - [3 - メトキシ - 4 - (1 - フェネチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

文献情報 [Heterocycles, 76, 507 (2008)] を参考に合成した 2 - (2 - メトキシ - 4 - ニトロフェニル) - 1 H - イミダゾールを用い、実施例 23 (1) (2) (3) (4) および (5) と同様にして標題化合物 (52 mg) を白色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : 2.94 (2H, t, J=7Hz), 3.63 (2H, s), 3.73 (3H, s), 4.05 (2H, t, J=7Hz), 6.79 (1H, d, J=8Hz), 6.9-7.0 (4H, m), 7.06 (1H, d, J=9Hz), 7.1-7.3 (5H, m), 7.6-7.7 (2H, m), 7.71 (1H, t, J=7Hz), 7.89 (1H, d, J=8Hz), 8.08 (1H, d, J=8Hz), 8.46 (1H, s).

20

【実施例 65】

【0184】

5 - [3 - ヒドロキシ - 4 - (1 - フェネチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

実施例 64 で得た 5 - [3 - メトキシ - 4 - (1 - フェネチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (47 mg , 0.094 mmol) を用い、実施例 2 と同様にして標題化合物 (20 mg , 収率 43%) を淡赤色アモルファスとして得た。

30

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : 3.16 (2H, t, J=7Hz), 3.61 (2H, s), 4.55 (2H, t, J=7Hz), 6.78 (1H, d, J=1Hz), 6.87 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 6.93 (1H, d, J=2Hz), 7.05 (1H, d, J=1Hz), 7.1-7.2 (3H, m), 7.2-7.3 (3H, m), 7.47 (1H, d, J=8Hz), 7.6-7.6 (2H, m), 7.70 (1H, t, J=8Hz), 7.86 (1H, d, J=8Hz), 8.09 (1H, d, J=8Hz), 8.58 (1H, s).

【実施例 66】

【0185】

5 - [4 - [2 - [2 - (フラン - 2 - イル) エチル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] - フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

40

実施例 3 (1) で得た N¹ - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミンおよび 3 - (フラン - 2 - イル) プロピオン酸を用い、実施例 3 (2) (4) (5) (6) および実施例 21 (1) (2) (3) 同様にして標題化合物 (23 mg) を紫色アモルファスとして得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : 3.0-3.1 (2H, m), 3.1-3.2 (3H, m), 3.77 (1H, d, J=12Hz), 6.04 (1H, d, J=2Hz), 6.30 (1H, dd, J=2Hz, 3Hz), 6.99 (1H, d, J=9Hz), 7.46 (1H, d, J=1Hz), 7.49 (2H, d, J=9Hz), 7.56 (2H, d, J=9Hz), 7.62 (1H, t, J=7Hz), 7.69 (1H, dt, J=1Hz, 8Hz), 7.75 (1H, d, J=9Hz), 7.82 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=2Hz), 7.94 (1H, d, J=9Hz), 8.29 (1H, d, J=9Hz), 10.98 (1H, s).

【実施例 67】

【0186】

50

5 - [4 - [2 - (2 - フルオロフェネチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 5 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロインデノ [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

実施例 6 1 (1) で得た N¹ - (4 - ニトロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミンおよび 3 - (2 - フルオロフェニル) プロピオン酸を用い、実施例 3 (2) (4) (5) (6) および実施例 2 1 (1) (2) (3) と同様にして標題化合物 (3 . 8 m g) を淡黄色油状物として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 2.1-2.3(2H, m), 2.9-3.1(8H, m), 3.5-3.6(2H, m), 6.76(1H, d, J=8Hz), 6.9-7.2(9H, m), 7.2-7.3(2H, m), 8.09(1H, s).

【実施例 6 8】

【0187】

5 - [4 - [2 - (フェノキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

実施例 3 (1) で得た N¹ - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (2 0 0 m g , 0 . 7 2 m o l) および 2 - フェノキシ酢酸 (1 3 1 m g , 0 . 8 6 m m o l) を用い実施例 3 (2) (4) (5) (6) および実施例 2 1 (1) (2) (3) と同様にして標題化合物を白色結晶として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 3.62(2H, s), 5.05(2H, d, J=3Hz), 6.95(2H, d, J=8Hz), 6.98(2H, d, J=9Hz), 7.19(2H, dd, J=1Hz, 9Hz), 7.2-7.3(2H, m), 7.36(2H, d, J=9Hz), 7.51(2H, d, J=9Hz), 7.61(1H, d, J=9Hz), 7.63(1H, t, J=7Hz), 7.71(1H, t, J=7Hz), 7.88(1H, d, J=8Hz), 8.07(1H, d, J=9Hz), 8.41(1H, s).

【実施例 6 9】

【0188】

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

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

実施例 3 (1) で得た N¹ - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (1 3 8 m g , 0 . 5 0 m o l) および 3 - メチル - 3 - (ピリジン - 2 - イル) 酪酸 (8 0 m g , 0 . 4 5 m m o l) を用い実施例 3 (2) (3) (4) (5) 及び (6) と同様にして標題化合物を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.54(6H, s), 3.39(1H, d, J=15Hz), 3.47(1H, d, J=15Hz), 3.66(1H, d, J=12Hz), 3.70(1H, d, J=12Hz), 7.0-7.1(2H, m), 7.17(1H, d, J=8Hz), 7.32(2H, d, J=8Hz), 7.45(2H, d, J=9Hz), 7.52(1H, t, J=8Hz), 7.6-7.7(2H, m), 7.74(1H, t, J=8Hz), 7.89(1H, d, J=8Hz), 8.2-8.3(1H, m), 8.27(1H, d, J=4Hz), 9.4-9.7(1H, br s).

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

上記で得た 5 - [4 - [5 - [2 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (3 0 m g , 0 . 0 6 m m o l) を用い、実施例 3 (7) と同様にして標題化合物 (2 9 m g , 収率 9 0 %) を淡黄色粉末として得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : 1.50(6H, s), 2.50(2H, s), 3.22(1H, d, J=12Hz), 3.80(1H, d, J=12Hz), 7.07(1H, d, J=9Hz), 7.49(3H, d, J=8Hz), 7.6-7.7(4H, m), 7.70(1H, t, J=8Hz), 7.78(1H, d, J=9Hz), 7.9-8.1(2H, d, J=8Hz), 8.31(1H, d, J=8Hz), 8.48(1H, s), 11.00(1H, s).

【実施例 7 0】

【0189】

10

20

30

40

50

5 - [4 - [5 - [2 - (3 - メトキシピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

(1) 5 - [4 - [5 - [2 - (3 - メトキシピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

実施例 3 (1) で得た N¹ - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (1 5 0 m g , 0 . 5 4 m o l) および 3 - (3 - メトキシピリジン - 2 - イル) プロピオン酸 (9 8 m g , 0 . 5 4 m m o l) を用い実施例 3 (2) (3) (4) (5) 及び (6) と同様にして標題化合物を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 3.3w-3.4(4H, m), 3.64(1H, d, J=12Hz), 3.68(1H, d, J=12Hz), 3.78(3H, s), 7.0-7.1(3H, m), 7.49(2H, d, J=9Hz), 7.57(2H, d, J=9Hz), 7.6-7.7(2H, m), 7.73(1H, t, J=7Hz), 7.89(1H, d, J=8Hz), 7.97(1H, d, J=4Hz), 8.1-8.2(1H, m), 8.9-9.1(1H, br s).

(2) 5 - [4 - [5 - [2 - (3 - メトキシピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

上記で得た 5 - [4 - [5 - [2 - (3 - メトキシピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (2 0 m g , 0 . 0 4 m m o l) を用い、実施例 3 (7) と同様にして標題化合物 (2 1 m g , 収率 9 7 %) を黄色結晶として得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : 3.20(1H, d, J=12Hz), 3.36(4H, q, J=5Hz), 3.78(1H, d, J=12Hz), 3.85(3H, s), 7.05(1H, d, J=9Hz), 7.51(2H, d, J=9Hz), 7.60(1H, s), 7.61(1H, t, J=8Hz), 7.69(1H, t, J=8Hz), 7.75(4H, d, J=8Hz), 7.94(1H, d, J=8Hz), 8.16(1H, d, J=5Hz), 8.29(1H, d, J=8Hz), 10.98(1H, s).

【実施例 7 1】

【 0 1 9 0 】

5 - [4 - [[2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 二塩酸塩

(1) 5 - [4 - [[2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

実施例 3 (1) で得た N¹ - (1 - ニトロナフタレン - 2 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (2 0 0 m g , 0 . 7 1 m o l) および 3 - (ピリジン - 2 - イル) プロピオン酸 (1 1 9 m g , 0 . 7 9 m m o l) を用い実施例 3 (2) (4) (5) (6) および実施例 2 1 (1) (2) (3) と同様にして標題化合物を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 3.13(2H, t, J=8Hz), 3.29(2H, t, J=8Hz), 3.64(2H, s), 6.97(1H, s), 7.1-7.2(4H, m), 7.21(2H, d, J=8Hz), 7.36(2H, d, J=9Hz), 7.53(1H, t, J=7Hz), 7.6-7.8(3H, m), 7.88(1H, d, J=8Hz), 8.19(1H, d, J=7Hz), 8.45(1H, d, J=4Hz), 9.3-9.5(1H, br s).

(2) 5 - [4 - [[(ピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 二塩酸塩

上記で得た 5 - [4 - [[(ピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (2 0 m g , 0 . 0 4 2 m m o l) を用い、実施例 3 (7) と同様にして標題化合物 (1 7 m g , 収率 7 4 %) を微褐色結晶として得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : 3.20(1H, d, J=12Hz), 3.3-3.4(4H, m), 3.78(1H, d, J=12Hz), 7.03(1H, d, J=9Hz), 7.49(4H, d, J=9Hz), 7.6-7.7(3H, m), 7.70(1H, t, J=8Hz), 7.76(1H, d, J=9Hz), 7.8

10

20

30

40

50

3(1H, d, J=2Hz), 7.93(1H, d, J=12Hz), 7.96(1H, d, J=8Hz), 8.04(1H, s), 8.30(1H, d, J=8Hz), 8.55(1H, s), 10.99(1H, s).

【実施例 7 2】

【0191】

5 - [4 - (5 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

(1) 1 - ニトロ - N - [4 - (フェニルエチニル) フェニル] ナフトレン - 2 - アミン
1 - ニトロ - 2 - ナフトル トリフルオロメタンスルホネート (7 3 3 m g , 2 . 2 8 m m o l)、4 - (フェニルエチニル) アニン (4 4 0 m g , 2 . 2 8 m m o l)、酢酸パラジウム (II) (5 1 m g , 0 . 0 2 8 m m o l)、4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィン) - 9 , 9 - ジメチルキサンテントリフェニルホスフィン (2 6 4 m g , 0 . 4 5 6 m m o l)、炭酸カリウム (4 7 3 m g , 3 . 4 2 m m o l) を乾燥トルエン (1 0 m L) に溶解し、窒素雰囲気下 1 6 時間加熱還流した。放冷後、不溶物を濾別し、酢酸エチルで洗い流した。有機層を飽和重層水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 4 / 1) により精製し、標題化合物 (8 3 0 m g , 収率 1 0 0 %) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : 7.2-7.3(2H, m), 7.3-7.4(3H, m), 7.43(2H, d, J=8Hz), 7.5-7.6(4H, m), 7.64(1H, t, J=9Hz), 7.74(1H, d, J=8Hz), 7.80(1H, d, J=9Hz), 8.48(1H, d, J=9Hz), 9.37(1H, s)

(2) 5 - [4 - (フェニルエチニル) - 1 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ナフト [1 , 2 - b] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H) - ジオン

上記で得た 1 - ニトロ - N - [4 - (フェニルエチニル) フェニル] ナフトレン - 2 - アミン (8 3 0 m g , 2 . 2 8 m m o l) をエタノール (2 2 m L) および水 (3 m L) に溶解し、亜鉛末 (4 . 4 7 g , 6 8 . 4 m m o l) および塩化カルシウム (3 6 1 m g , 1 . 6 m m o l) を加え、窒素雰囲気下 2 時間加熱還流した。放冷後、不溶物を濾別し、エタノールで洗い流した。有機層を留去後、N² - [4 - (フェニルエチニル) ベンジル] ナフトレン - 1 , 2 - ジアミンを粗体として得た。得られた粗体を実施例 3 (5) および (6) と同様にして標題化合物 (7 0 0 m g , 7 6 %) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : 3.62(2H, s), 7.01(1H, d, J=9Hz), 7.26(2H, d, J=8Hz), 7.3-7.4(3H, m), 7.5-7.7(6H, m), 7.70(1H, t, J=8Hz), 7.86(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz), 9.18(1H, s).

(3) 5 - [4 - (2 - オキソ - 2 - フェニルアセチル) フェニル] - 1 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H) - ジオン

上記で得た 5 - [4 - (フェニルエチニル) - 1 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ナフト [1 , 2 - b] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H) - ジオン (1 0 0 m g , 0 . 2 5 m m o l) をアセトン (3 m L) に溶解し、0.22% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 . 7 m L) および 2 . 2 % 硫酸マグネシウム水溶液を加えた (1 . 7 m m o l))。さらに、過マンガン酸カリウム (9 9 m g , 0 . 6 3 m m o l) を加え、窒素雰囲気下 1 6 時間室温で攪拌した。放冷後、不溶物を濾別し、酢酸エチルで洗い流した。有機層を飽和重層水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 2 0 / 1) により精製し、標題化合物 (3 7 m g , 収率 3 4 %) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : 3.62(2H, s), 7.01(1H, d, J=9Hz), 7.2-7.3(2H, m), 7.3-7.4(3H, m), 7.5-7.7(6H, m), 7.71(1H, t, J=7Hz), 7.87(1H, d, J=8Hz), 8.10(1H, d, J=9Hz), 8.67(1H, s).

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

上記で得た 5 - [4 - (2 - オキソ - 2 - フェニルアセチル) フェニル] - 1 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H) - ジオン (

10

20

30

40

50

37 mg, 0.085 mmol) を酢酸 (2 mL) に溶解し、酢酸アンモニウム (131 mg, 1.7 mmol) およびパラホルムアルデヒド (5 mg, 0.17 mmol) 加え、窒素雰囲気下 12 時間室温で撹拌した。放冷後、反応液を留去し、残渣を炭酸カリウム水溶液にて中和した。水槽をクロロホルムで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1) により精製し、標題化合物 (15 mg, 収率 40%) を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 3.58(2H, s), 6.6-6.8(3H, m), 6.82(1H, t, J=7Hz), 6.97(1H, d, J=1Hz), 7.1-7.4(6H, m), 7.6-7.7(2H, m), 7.69(1H, dt, J=1Hz, 7Hz), 7.88(1H, d, J=7Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz), 9.07(1H, s).

10

(5) 5 - [4 - (5 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

上記で得た 5 - [4 - (5 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオンを用い、実施例 3 (7) と同様にして標題化合物 (12 mg , 収率 74 %) を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 400\text{MHz})$: 3.17(1H, d, J=12Hz), 3.74(1H, d, J=12Hz), 6.99(1H, d, J=9Hz), 7.35(2H, d, J=8Hz), 7.4-7.5(5H, m), 7.56(2H, d, J=8Hz), 7.61(1H, t, J=7Hz), 7.68(1H, t, J=7Hz), 7.74(1H, d, J=9Hz), 7.93(1H, d, J=8Hz), 8.28(1H, d, J=8Hz), 9.23(1H, s), 10.95(1H, s).

【実施例 73】

【0192】

20

5 - [4 - [(5 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

(1) 4 - (4 - フェニルプト - 1 - イン - 1 - イル) アニリン

4 - ヨードアニリン (0.5 g , 2.28 mmol)、3 - ブチニルベンゼン (0.64 mL , 4.56 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (80 mg , 0.11 mmol)、ヨウ化銅 (I) (87 mg , 0.46 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (1.57 mL , 9.12 mmol) をジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、窒素雰囲気下 16 時間加熱還流した。放冷後、不溶物を濾別し、酢酸エチルで洗い流した。有機層を飽和重層水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10/1) により精製し、標題化合物 (504 mg , 収率 100%) を得た。

30

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 2.66(2H, t, J=7Hz), 2.90(2H, t, J=7Hz), 3.72(2H, s), 6.57(2H, d, J=8Hz), 7.18(2H, d, J=8Hz), 7.22(1H, d, J=7Hz), 7.2-7.3(4H, m).

(2) 5 - [4 - [(5 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

1 - ニトロ - 2 - ナフチル トリフルオロメタンスルホネート (733 mg , 2.28 mmol) 及び上記で得た 4 - (4 - フェニルプト - 1 - イン - 1 - イル) アニリン (504 mg , 2.28 mmol) を用い、実施例 72 と同様にして標題化合物 (15 mg) を得た。

40

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 1.76(4H, s), 4.81(1H, d, J=15Hz), 4.87(1H, d, J=15Hz), 6.6-6.7(3H, m), 6.75(1H, d, J=2Hz), 6.92(1H, d, J=2Hz), 7.03(2H, d, J=9Hz), 7.1-7.3(3H, m), 7.49(2H, d, J=7Hz), 7.6-7.7(2H, m), 7.70(1H, t, J=7Hz), 7.89(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz), 8.95(1H, s).

(3) 5 - [4 - [(5 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

上記で得た 5 - [4 - [(5 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] フ

50

エニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (1 5 m g , 0 . 0 3 2 m m o l) を用い、実施例 3 (7) と同様にして標題化合物 (1 4 m g , 収率 8 6 %) を黄色粉末として得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : 2.98(2H, t, J=7Hz), 3.08(2H, t, J=7Hz), 3.18(1H, d, J=11Hz), 3.75(1H, d, J=12Hz), 6.98(1H, d, J=9Hz), 7.14(2H, d, J=7Hz), 7.18(1H, d, J=7Hz), 7.25(2H, t, J=7Hz), 7.36(2H, d, J=8Hz), 7.46(2H, d, J=8Hz), 7.62(1H, t, J=7Hz), 7.69(1H, t, J=7Hz), 7.74(1H, d, J=9Hz), 7.94(1H, d, J=8Hz), 8.29(1H, d, J=8Hz), 9.19(1H, s), 10.96(1H, s), 14.68(1H, s).

【実施例 7 4】

【 0 1 9 3】

5 - [4 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - フェネチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

(1) 2 - メチル - N¹ - (4 - ニトロフェニル) プロパン - 1 , 2 - ジアミン

4 - フルオロニトロベンゼン (0 . 5 m L , 4 . 6 9 m m o l) および 2 - メチルプロパン - 1 , 2 - ジアミン (0 . 5 9 m L , 5 . 6 3 m m o l) をジメチルホルムアミド (1 0 m L) に溶解し、炭酸カリウム (1 . 9 4 g , 1 4 . 1 m m o l) を加え、窒素雰囲気下 1 6 時間加熱還流した。放冷後、反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 2 0 / 1) により精製し、標題化合物 (0 . 9 8 g , 収率 1 0 0 %) を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.1-1.4(2H, m), 1.22(6H, s), 3.03(2H, d, J=5Hz), 5.24(1H, s), 6.55(2H, d, J=9Hz), 8.08(2H, d, J=9Hz).

(2) 4 , 4 - ジメチル - 1 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - フェネチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール

上記で得た 2 - メチル - N¹ - (4 - ニトロフェニル) プロパン - 1 , 2 - ジアミン (0 . 9 8 g , 4 . 6 9 m m o l) および 3 - フェニルプロピオン酸 (0 . 9 4 8 g , 6 . 3 1 m m o l) を用い、実施例 3 (2) と同様にして N - [2 - メチル - 1 - [(4 - ニトロフェニル) アミノ] プロパン - 2 - イル] - 3 - フェニルプロパナミドの粗体を得た。得られた粗体をアセトニトリル (1 0 0 m L) に溶解し、オキシ塩化リン (V) (1 5 . 7 m L , 1 6 8 . 3 m m o l) を加え、窒素雰囲気下 1 6 時間加熱還流した。放冷後、反応液を留去し、残渣を酢酸エチルで希釈した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 1 0 / 1) により精製し、標題化合物 (1 . 5 1 g , 収率 1 0 0 %) を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.32(6H, s), 2.82(2H, t, J=8Hz), 2.99(2H, t, J=7Hz), 3.58(2H, s), 6.97(2H, d, J=9Hz), 7.15(2H, d, J=7Hz), 7.21(1H, d, J=7Hz), 7.2-7.3(2H, m), 8.16(2H, d, J=9Hz).

(3) N - [4 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - フェネチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル] - 1 - ニトロナフタレン - 2 - アミン

上記で得た 4 , 4 - ジメチル - 1 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - フェネチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール (1 . 5 1 g , 4 . 6 9 m m o l) をメタノール (5 0 m L) に溶解し、窒素置換後 1 0 % Pd - C (2 0 0 m g) を加え、水素雰囲気下 2 時間室温にて攪拌した。不溶物を濾別し、酢酸エチルで洗浄した。有機層を飽和重層水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、4 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - フェネチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) アニリンの粗体を得た。得られた粗体 (3 2 1 m g) および 1 - ニトロ - 2 - ナフチル トリフルオロメタン スルホネート (2 9 3 m g , 1 m m o l) を用い、実施例 7 3 (1) と同様にして、標題化合物 (4 6 5 m g , 収率 1 0 0 %) を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 1.33(6H, s), 2.62(2H, t, J=8Hz), 2.94(2H, t, J=7Hz), 3.54(2H, s), 7.03(2H, d, J=9Hz), 7.1-7.2(2H, m), 7.2-7.3(6H, m), 7.39(1H, dt, J=1Hz, 8Hz), 7.63(1H, dt, J=1Hz, 7Hz), 7.71(1H, d, J=8Hz), 7.75(1H, d, J=9Hz), 8.57(1H, d, J=9Hz), 9.55(1H, s).

(4) 5 - [4 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - フェネチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

上記で得た N - [4 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - フェネチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル] - 1 - ニトロナフトレン - 2 - アミン (465 mg , 1 mmol) を用い、実施例 74 (3)、実施例 3 (5) および (6) と同様にして、
10
標題化合物 (50 mg , 17%) を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 1.31(6H, s), 2.65(2H, t, J=8Hz), 2.92(2H, t, J=9Hz), 3.53(2H, s), 3.61(2H, s), 7.0-7.1(3H, m), 7.1-7.3(7H, m), 7.61(2H, d, J=9Hz), 7.70(1H, t, J=8Hz), 7.85(1H, d, J=8Hz), 8.16(1H, d, J=8Hz), 9.20(1H, s).

(5) 5 - [4 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - フェネチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

上記で得た 5 - [4 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - フェネチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (50 mg , 0.1 mmol) を用い、実施例 3 (7) と同様にして標題化合物 (47mg , 収率 88%) を得た。
20

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 400\text{MHz})$: 1.42(6H, s), 2.85(4H, s), 3.18(1H, d, J=12Hz), 3.75(1H, d, J=12Hz), 4.06(2H, s), 6.98(1H, d, J=9Hz), 7.12(2H, d, J=7Hz), 7.2-7.3(3H, m), 7.38(2H, d, J=9Hz), 7.50(2H, d, J=9Hz), 7.6-7.8(3H, m), 7.95(1H, d, J=8Hz), 8.29(1H, d, J=9Hz), 10.96(1H, s), 11.25(1H, s).

【実施例 75】

【0194】

5 - [4 - [2 - [(2 - メトキシフェニル) アミノ] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

(1) 2 - ブロモ - 1 - (4 - ニトロフェニル) - 1 H - イミダゾール

1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼン (0.36 ml , 3.4 mmol)、2 - ブロモイミダゾール (0.5 g , 3.4 mmol) および炭酸カリウム (1.46 g , 10.2 mmol) をジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、窒素雰囲気下 110 で 16 時間加熱した。放冷後、反応液を留去し、残渣を酢酸エチルで希釈した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 20 / 1) により精製し、標題化合物 (0.8 g , 収率 88%) を得た。
40

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 7.20(2H, d, J=2Hz), 7.61(2H, d, J=9Hz), 8.40(2H, d, J=9Hz).

(2) N - (2 - メトキシフェニル) - 1 - (4 - ニトロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - アミン

上記で得た 2 - ブロモ - 1 - (4 - ニトロフェニル) - 1 H - イミダゾール (0.1 g , 0.37 mmol)、o - アニシジン (62 μL , 0.56 mmol) および p - トルエンスルホン酸 (0.14 g , 0.74 mmol) をトルエン (4 mL) に溶解し、窒素雰囲気下 16 時間加熱還流した。放冷後、反応液を留去し、残渣を酢酸エチルで希釈した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 20 / 1) により精製し、標題化合物 (95 mg , 収率 83%) を
50

得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 3.82(3H, s), 6.76(1H, s), 6.84(1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 6.8-6.9(2H, m), 6.96(1H, dt, J=2Hz, 8Hz), 7.02(1H, d, J=2Hz), 7.66(2H, d, J=9Hz), 7.98(1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 8.39(2H, d, J=9Hz).

(3) N - ベンジル - N - (2 - メトキシフェニル) - 1 - (4 - ニトロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - アミン

上記で得た N - (2 - メトキシフェニル) - 1 - (4 - ニトロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - アミン (80 mg, 0.26 mmol) をジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解し、氷冷下 60% 水素化ナトリウム (11 mg, 0.29 mmol) を加えた。10分攪拌後、臭化ベンジル (37 μL , 0.31 mmol) を加え、窒素雰囲気下 16 時間室温で攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 20 / 1) により精製し、標題化合物 (67 mg, 収率 64%) を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 3.79(3H, s), 4.82(2H, s), 6.6-6.7(3H, m), 6.8-6.9(2H, m), 6.97(1H, s), 7.2-7.3(3H, m), 7.36(2H, d, J=9Hz), 7.50(2H, d, J=8Hz), 8.00(2H, d, J=9Hz).

(4) 5 - [4 - [2 - [ベンジル (2 - メトキシフェニル) アミノ] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1, 5 - ジヒドロ - 2 H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2, 4 (3 H, 5 H) - ジオン

上記で得た N - ベンジル - N - (2 - メトキシフェニル) - 1 - (4 - ニトロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - アミン (67 mg, 0.17 mmol) を用い、実施例 73 (2)、実施例 3 (5) および (6) と同様にして、標題化合物の粗体を得た。

(5) 5 - [4 - [2 - [(2 - メトキシフェニル) アミノ] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1, 5 - ジヒドロ - 2 H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2, 4 (3 H, 5 H) - ジオン

上記で得た 5 - [4 - [2 - [ベンジル (2 - メトキシフェニル) アミノ] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1, 5 - ジヒドロ - 2 H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2, 4 (3 H, 5 H) - ジオンの粗体を酢酸に溶解し、窒素雰囲気下 10% 水酸化パラジウム-活性炭素 (5 mg) を加えた。水素雰囲気下 2 時間室温で攪拌した後、不溶物を濾別し、酢酸エチルで洗浄した。有機層を減圧下留去し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した。クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 20 / 1) により精製し、標題化合物 (2 mg, 収率 9%) を黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 3.64(2H, s), 3.78(3H, s), 6.8-7.0(7H, m), 7.4-7.5(3H, m), 7.62(1H, d, J=8Hz), 7.66(1H, d, J=3Hz), 7.72(1H, t, J=9Hz), 7.89(1H, d, J=8Hz), 8.07(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz), 8.69(1H, s).

【実施例 76】

【0195】

5 - [4 - [2 - (フェニルアミノ) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2, 4 (3 H, 5 H) - ジオン

実施例 75 (1) で得た 2 - プロモ - 1 - (4 - ニトロフェニル) - 1 H - イミダゾール (400 mg, 1.49 mmol) 及びアニリン (0.2 mL, 2.24 mmol) を用い、実施例 75 (2) (3) (4) (5) と同様にして標題化合物 (2.3 mg) を黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 3.63(2H, s), 6.21(1H, s), 6.87(1H, d, J=2Hz), 6.9-7.0(1H, m), 6.96(1H, d, J=1Hz), 6.97(1H, d, J=8Hz), 7.2-7.3(4H, m), 7.37(2H, d, J=9Hz), 7.45(2H, d, J=9Hz), 7.

6-7.7(2H,m), 7.72(1H, t, J=7Hz), 7.88(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz), 8.87(1H, s).

【実施例 77】

【0196】

5 - [4 - [1 - [(6 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

(1) 5 - [4 - [1 - [(6 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

2 - (4 - ニトロフェニル) - 1 H - イミダゾール [Heterocycles, 76, 507 (2008)]
 および 2 - (ブロモメチル) - 6 - メトキシピリジンをうい、実施例 23 (1) (2) (3) (4) (5) と同様にして標題化合物 (48 . 4 mg) を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 3.62(2H, s), 3.86(3H, s), 5.18(1H, d, J=16Hz), 5.23(1H, d, J=16Hz), 6.58(1H, d, J=7Hz), 6.66(1H, d, J=8Hz), 6.99(1H, d, J=9Hz), 7.09(1H, d, J=1Hz), 7.20(1H, d, J=1Hz), 7.32(2H, d, J=8Hz), 7.52(1H, t, J=8Hz), 7.59(1H, d, J=9Hz), 7.60(1H, d, J=7Hz), 7.68(1H, dt, J=1Hz, 8Hz), 7.72(2H, d, J=9Hz), 7.85(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz), 9.22(1H, s).

(2) 5 - [4 - [1 - [(6 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

上記で得た 5 - [4 - [1 - [(6 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (18 . 4 mg , 0 . 038 mmol) をうい、実施例 3 (7) と同様にして、標題化合物 (8 . 4 mg , 収率 42%) を淡黄色粉末として得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : 3.19(1H, d, J=12Hz), 3.66(3H, s), 3.77(1H, d, J=12Hz), 5.51(2H, s), 6.79(1H, d, J=8Hz), 6.91(1H, d, J=9Hz), 7.03(1H, d, J=7Hz), 7.51(2H, d, J=9Hz), 7.63(1H, t, J=7Hz), 7.7-7.8(3H, m), 7.9-8.0(5H, m), 8.30(1H, d, J=8Hz), 10.97(1H, s).

【実施例 78】

【0197】

5 - [4 - [1 - [(6 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

(1) 5 - [4 - [1 - [(6 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

実施例 77 で得た 5 - [4 - [1 - [(6 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (30 mg , 0 . 061 mmol) をアセトニトリル (0 . 5 mL) に溶解し、クロロトリメチルシラン (32 μL , 0 . 25 mmol) およびヨウ化ナトリウム (22 mg , 0 . 15 mmol) を加え、窒素雰囲気下 70 で 16 時間加熱還流した。放冷後、反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 20 / 1) により精製し、標題化合物 (20 mg , 収率 84%) を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 3.6-3.7(2H, m), 5.08(1H, d, J=19Hz), 5.17(1H, d, J=19Hz), 5.77(1H, d, J=7Hz), 6.39(1H, d, J=9Hz), 6.96(1H, d, J=9Hz), 7.06(1H, d, J=1Hz), 7.2-7.3(1H, m), 7.3-7.4(3H, m), 7.5-7.6(4H, m), 7.74(1H, t, J=7Hz), 7.82(1H, d, J=8Hz), 8.46(1H, d, J=9Hz), 11.74(1H, s), 14.02(1H, s).

10

20

30

40

50

(2) 5 - [4 - [1 - [(6 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン 塩酸塩

上記で得た 5 - [4 - [1 - [(6 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (20 mg , 0 . 042 mmol) を用い、実施例 3 (7) と同様にして標題化合物 (17 mg , 収率 79%) を淡黄色粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : 3.19(1H, d, J=12Hz), 3.77(1H, d, J=12Hz), 5.34(2H, s), 6.43(1H, d, J=7Hz), 6.92(1H, d, J=9Hz), 7.4-7.5(3H, m), 7.62(1H, t, J=8Hz), 7.69(1H, t, J=8Hz), 7.74(1H, d, J=9Hz), 7.8-8.0(6H, m), 8.29(1H, d, J=9Hz), 10.98(1H, s).

10

【実施例 79】

【0198】

5 - [4 - [2 - (3 - フルオロフェネチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 5 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロインドノ [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン 塩酸塩

(1) 5 - [4 - [2 - (3 - フルオロフェネチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 5 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロインドノ [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

実施例 61 (1) で得た N¹ - (4 - ニトロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (400 mg , 1 . 48 mmol) および 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン酸 (309 mg , 1 . 84 mmol) を用い、実施例 3 (2) (4) (5) (6) および実施例 21 (1) (2) (3) と同様にして、標題化合物 (80 mg) を得た。

20

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : 2.2-2.3(2H, m), 2.9-3.1(8H, m), 3.56(2H, d, J=12Hz), 6.7-6.8(2H, m), 6.8-6.9(2H, m), 6.96(1H, d, J=1Hz), 7.01(1H, d, J=8Hz), 7.1-7.2(3H, m), 7.2-7.3(3H, m), 8.79(1H, s).

(2) 5 - [4 - [2 - (3 - フルオロフェネチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 5 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロインドノ [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン 塩酸塩

30

上記で得た 5 - [4 - [2 - (3 - フルオロフェネチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 5 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロインドノ [4 , 5 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン (80 mg , 0 . 166 mmol) を用い、実施例 3 (7) と同様にして、標題化合物 (70 mg , 収率 82%) を淡黄色粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : 2.08(2H, t, J=7Hz), 2.8-2.9(3H, m), 3.00(2H, t, J=7Hz), 3.11(1H, d, J=12Hz), 3.22(3H, d, J=5Hz), 3.67(1H, d, J=12Hz), 6.68(1H, d, J=8Hz), 6.86(1H, d, J=7Hz), 6.91(1H, d, J=10Hz), 7.04(2H, d, J=8Hz), 7.28(1H, q, J=7Hz), 7.41(2H, d, J=8Hz), 7.51(2H, d, J=8Hz), 7.84(1H, s), 7.91(1H, s), 10.29(1H, s).

【実施例 80】

40

【0199】

5 - [4 - [2 - [(フェニルアミノ) メチル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン

実施例 3 (1) で得た N¹ - (1 - ニトロナフトレン - 2 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (300 mg , 1 . 18 mmol) および N - フェニルグリシン (155 mg , 1 . 18 mmol) を用い実施例 3 (2) (4) (5) (6) および実施例 21 (1) (2) (3) と同様にして標題化合物 (1 . 1 mg) を白色粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : 3.65(2H, s), 4.3-4.4(3H, m), 6.62(2H, d, J=8Hz), 6.73(1H, t, J=7Hz), 7.04(1H, d, J=9Hz), 7.10(1H, d, J=1Hz), 7.1-7.2(3H, m), 7.4-7.5(4H, m), 7.6-7.8(3H, m),

50

7.90(1H, d, J=8Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz), 8.40(1H, s).

【実施例 8 1】

【0200】

3 - [[2 - [4 - [2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [2, 1 - b] [1, 4] ジアゼピン - 5 - (2 H) - イル] フェニル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] メチル] ベンゾニトリル

2 - (4 - ニトロフェニル) - 1 H - イミダゾール [Heterocycles, 76, 507 (2008)] および 3 - シアノベンジルクロリドを用い、実施例 2 3 (1) (2) (3) (4) (5) と同様にして標題化合物 (164 mg) を微褐色アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 3.61(2H, s), 5.30(2H, s), 6.98(2H, d, J=9Hz), 7.2-7.3(5H, m), 7.47(1H, t, J=8Hz), 7.54(2H, d, J=9Hz), 7.6-7.6(3H, m), 7.78(1H, t, J=2Hz), 7.87(1H, d, J=8Hz), 8.07(1H, d, J=8Hz), 8.47(1H, s).

10

【実施例 8 2】

【0201】

3 - [[2 - [4 - [2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [2, 1 - b] [1, 4] ジアゼピン - 5 - (2 H) - イル] フェニル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] メチル] ベンズアミド

実施例 8 1 で得た 3 - [[2 - [4 - [2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [2, 1 - b] [1, 4] ジアゼピン - 5 - (2 H) - イル] フェニル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] メチル] ベンゾニトリルを用い、実施例 4 5 と同様にして標題化合物 (35 mg) を微褐色アモルファスとして得た。

20

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 3.58(1H, d, J=12Hz), 3.61(1H, d, J=12Hz), 5.25(2H, s), 5.75(1H, br s), 6.25(1H, br s), 6.97(1H, d, J=9Hz), 7.03(1H, d, J=1Hz), 7.19(2H, d, J=9Hz), 7.26(2H, d, J=8Hz), 7.40(1H, t, J=7Hz), 7.46(1H, s), 7.51(2H, d, J=8Hz), 7.5-7.6(2H, m), 7.6-7.7(2H, m), 7.85(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz), 8.84(1H, br s).

【実施例 8 3】

【0202】

5 - [4 - [(2 - (3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) エチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] ジアゼピン - 2, 4 (3 H, 5 H) - ジオン 塩酸塩

30

実施例 3 (1) で得た N¹ - (1 - ニトロナフトレン - 2 - イル) ベンゼン - 1, 4 - ジアミンおよび 3 - (3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) プロピオン酸を用い、実施例 3 (2) (4) (5) (6) (7) および実施例 2 1 (1) (2) (3) と同様にして標題化合物 (67.3 mg) を白色アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 400\text{MHz})$: 2.9-3.0(2H, m), 3.2-3.3(2H, m), 3.39(1H, d, J=12Hz), 3.76(3H, s), 3.78(1H, d, J=15Hz), 6.74(1H, d, J=7Hz), 6.88-6.95(1H, m), 7.0-7.1(1H, m), 7.08(1H, d, J=9Hz), 7.36(2H, d, J=9Hz), 7.50(2H, d, J=9Hz), 7.6-7.7(5H, m), 7.93(1H, d, J=8Hz), 8.26(1H, d, J=9Hz).

【実施例 8 4】

【0203】

(P 2 X 4 受容体拮抗作用)

(試験方法)

本発明化合物の P 2 X 4 受容体拮抗作用を、以下のように測定した。

ヒト P 2 X 4 受容体を安定発現させた 1 3 2 1 N 1 細胞を 9 6 ウェルプレートに播種し、37、5% CO₂ 条件下で 2 4 時間培養して細胞内カルシウム測定に使用した。細胞内カルシウムの測定にはカルシウム蛍光指示薬である Fura-2 AM を用いた。アッセイバッファーに溶解させた Fura-2 AM を細胞に添加し、室温で 45 分間静置して細胞内に取り込ませた後、プレートを蛍光測定に供した。被験物質は ATP 添加 1 5 分前に細胞に処置し、ATP 添加によって誘発される細胞内カルシウム流入応答をマイクロプレートリーダーを用いて経時的に測定した。励起光 340 nm と 380 nm でのそれぞれの

40

50

蛍光値の比を細胞内カルシウム変化の指標とし、被験物質非存在下（コントロール）との比較により被験物質の阻害活性を算出した。試験結果を表 29 に示す。

（試験結果）

【0204】

【表 29】

試験化合物	阻害作用 IC ₅₀ (μM)
実施例 1	0.025
実施例 2	0.037
実施例 3	0.38
実施例 4	0.044
実施例 11	0.077
実施例 19	0.32
実施例 21	0.078
パロキセチン	4.0

10

【0205】

表 29 記載から明らかなように実施例記載の本発明化合物は、優れた P2X4 受容体拮抗作用を有することが判明した。

20

【実施例 85】

【0206】

（P2X4 受容体拮抗作用）

（試験方法）

実施例 84 と同様にして、実施例 22 に記載の化合物他の化合物につき、P2X4 受容体拮抗作用を測定し、その結果を表 30, 31 に示す。

（試験結果）

【0207】

【表 3 0】

試験化合物	阻害作用 IC ₅₀ (μM)
実施例 2 2	0. 0 9 1
実施例 2 3	0. 3 0
実施例 2 5	0. 0 8 2
実施例 2 7	0. 0 7 8
実施例 3 0	0. 2 7
実施例 3 1	0. 0 5 1
実施例 3 2	0. 1 8
実施例 3 7	0. 0 7 9
実施例 3 8	0. 5 5
実施例 4 0	0. 6 3
実施例 4 1	0. 6 5
実施例 4 2	0. 0 9 2
実施例 4 3	0. 0 5 3
実施例 4 3	0. 1 9
実施例 4 7	0. 0 9 4
実施例 5 0	3. 7
実施例 5 1	1. 7
実施例 5 3	0. 5 9
実施例 5 4	0. 1 9

10

20

【 0 2 0 8 】

【表 3 1】

試験化合物	阻害作用 IC ₅₀ (μM)
実施例 5 5	0. 3 4
実施例 5 7	0. 1 3
実施例 6 1	0. 0 7 4
実施例 6 2	0. 0 8 8
実施例 6 4	0. 5 2
実施例 6 5	0. 1 3
実施例 6 6	0. 5 5
実施例 6 7	0. 0 5 3
実施例 6 8	0. 7 9
実施例 6 9	5. 4
実施例 7 1	0. 5 9
実施例 7 2	3. 4
実施例 7 3	0. 3 2
実施例 7 4	2. 5
実施例 7 9	0. 0 3 9
実施例 8 0	1. 3
実施例 8 3	0. 0 8 7
パロキセチン	4. 0

30

40

【 0 2 0 9 】

表 3 0 , 3 1 記載から明らかなように実施例記載の本発明化合物は、優れた P 2 X 4 受容

50

体拮抗作用を有することが判明した。

【実施例 86】

【0210】

(鎮痛作用)

本発明化合物の鎮痛作用を以下の方法により測定した。

マウス神経障害性疼痛モデルの作製

マウス神経障害性疼痛モデルの作製は Tozaki-Saitoh Hらの方法 (Tozaki-Saitoh H., Tsuda M., Miyata H., Ueda K., Kohsaka S. and Inoue K. ; P2Y12 Receptors in Spinal Microglia Are Required for Neuropathic Pain after Peripheral Nerve Injury. Neuroscience, 28(19): 4949-4956 (2008) に従って行った。マウスをイソフルラン吸入麻酔下に、背部の毛を広範囲に刈り消毒用アルコールで清拭して保温器上に伏臥位固定した。仙腸骨の頭部側先端を指で確認しながらその上下約1cmの背側正中線上の皮膚を切開した。仙骨領域で左側傍脊椎筋を剥離し、その後靭帯を剥離した。仙腸骨縁とその上方を錐体に沿って切開し、第1仙髄 (S1) の横突起を確認した。S1の横突起を切除し、その直下を走行する第4腰髄 (L4) 神経を確認して切断し、術創を縫合した。von Frey filament 試験にて50%疼痛閾値が0.6g以下をアロディニアとした。

10

疼痛閾値測定及び50%閾値算出法

疼痛閾値の測定はマウスを疼痛閾値計測用のケージに移して、探索行動がほぼ消失するのを待って行った。疼痛閾値 (paw withdrawal threshold (g)) は刺激強度の異なる7本の von Frey filament (Stoelting Co. : TOUCH-TEST SENSORY EVALUATOR) でマウスの足底を刺激し、逃避反応の有無を観察した。50%閾値はChaplanら (Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, Chung JM, Yaksh TL.: Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. J Neurosci Methods 53 55-63(1994)) の方法を参考に Updown法により算出した。

20

評価手順及び結果

薬効の評価は、神経障害性疼痛モデルマウスに、マウス用経口投与ゾンデを介して実施例21及び42に記載の化合物を経口投与し、von Frey filament testによる疼痛閾値に及ぼす影響を観察した。その結果、実施例21および42に記載の化合物は30mg/kgを経口投与することにより患肢の疼痛閾値を上昇させ、vehicle群との間に有意な差がある事が認められた。図1から実施例21に記載の化合物は優れた鎮痛作用を有することが明らかになった。

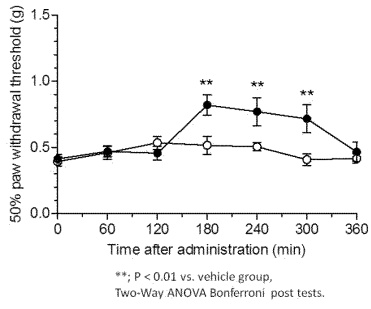
30

【符号の説明】

【0211】

図1中、はVehicle (n=16), は実施例21記載の化合物の30mg/kg (n=13) 投与を表す。

【 1 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/498 (2006.01)	A 6 1 K	31/498
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/04

(72)発明者 小林 邦夫
 埼玉県三郷市彦川戸 1 - 2 2 日本ケミファ株式会社創薬研究所内

(72)発明者 潮田 勝俊
 埼玉県三郷市彦川戸 1 - 2 2 日本ケミファ株式会社創薬研究所内

(72)発明者 齊藤 大祐
 埼玉県三郷市彦川戸 1 - 2 2 日本ケミファ株式会社創薬研究所内

(72)発明者 今井 利安
 埼玉県三郷市彦川戸 1 - 2 2 日本ケミファ株式会社創薬研究所内

(72)発明者 井上 和秀
 福岡県福岡市東区箱崎 6 - 1 0 - 1 国立大学法人九州大学内

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 2 / 0 1 4 9 1 0 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 1 0 / 0 9 3 0 6 1 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 1 2 / 0 1 1 5 4 9 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 1 2 / 0 6 0 3 9 7 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 1 2 / 1 6 1 3 0 1 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 1 2 / 0 0 8 4 7 8 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D 4 0 1 / 1 4
 C 0 7 D 4 0 3 / 1 0 ~ 1 4
 C 0 7 D 4 0 9 / 1 4
 A 6 1 K 3 1 / 4 9 8 ~ 5 5 1
 A 6 1 P 2 5 / 0 4
 A 6 1 P 4 3 / 0 0
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)