

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2010年8月12日(12.08.2010)

PCT

(10) 国際公開番号

WO 2010/090300 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 243/10 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/051740
- (22) 国際出願日: 2010年2月2日(02.02.2010)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2009-022242 2009年2月3日(03.02.2009) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本ケミファ株式会社(NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1010032 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐久間詔悟(SAKUMA, Shogo) [JP/JP]; 〒3410005 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 Saitama (JP). 遠藤剛(ENDO, Tsuyoshi) [JP/JP]; 〒3410005 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 Saitama (JP). 高橋俊弘(TAKAHASHI, Toshihiro)

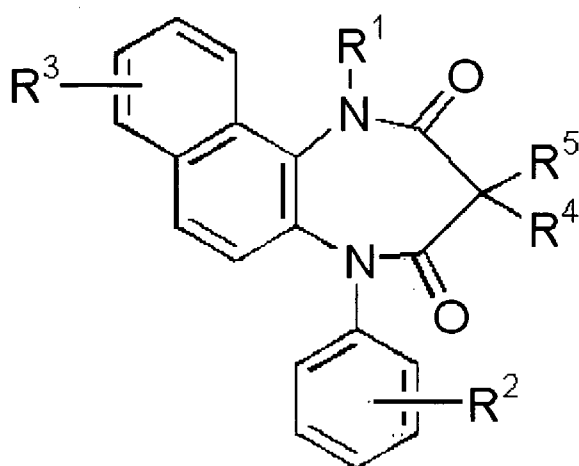
[JP/JP]; 〒3410005 埼玉県三郷市彦川戸1-2-2 日本ケミファ株式会社 創薬研究所内 Saitama (JP). 今井利安(IMAI, Toshiyasu) [JP/JP]; 〒3410005 埼玉県三郷市彦川戸1-2-2 日本ケミファ株式会社 創薬研究所内 Saitama (JP). 津田誠(TSUDA, Makoto) [JP/JP]; 〒8128581 福岡県福岡市東区箱崎六丁目10番1号 国立大学法人九州大学内 Fukuoka (JP). 井上和秀(INOUE, Kazuhide) [JP/JP]; 〒8128581 福岡県福岡市東区箱崎六丁目10番1号 国立大学法人九州大学内 Fukuoka (JP).

- (74) 代理人: 千草新一(CHIGUSA, Shinichi); 〒1010032 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号 日本ケミファ株式会社内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST,

[続葉有]

(54) Title: DIAZEPINEDIONE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: ジアゼピンジオン誘導体



(I)

(57) Abstract: Diazepinedione derivatives represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof are used as P2X₄ receptor antagonist. In general formula (I), R¹ represents a hydrogen atom, a C1-8 alkyl group, or the like; R² represents a hydrogen atom, a C1-8 alkyl group, a C1-8 alkoxy group, a mono-, di-, or tri-halogenated C1-8 alkyl group, a halogen atom, a hydroxyl group, a nitro group, an amino group, a carboxyl group, a cyano group, or the like; R³ represents a hydrogen atom, a C1-8 alkyl group, or the like; and R⁴ and R⁵ may be the same or different and each represents a hydrogen atom, a C1-8 alkyl group, or the like.

(57) 要約: 次の一般式 (I)、(式中、R¹ は、水素原子、炭素数1~8のアルキル基等を表し、R² は、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、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシル基、シアノ基等を表し、R³ は、水素原子、炭素数1~8のアルキル基等を表し、そしてR⁴ 及びR⁵ は、同一又は異なってもよく水素原子又は炭素数1~8のアルキル基等を表す。) で表されるジアゼピンジオン誘導体又はその薬理的に許容される塩をP2X₄ 受容体拮抗剤として使用する。

WO 2010/090300 A1



SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,

GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称

ジアゼピンジオン誘導体

技術分野

本発明はP2X₄受容体拮抗作用を有するジアゼピンジオン誘導体に関する。

背景技術

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。

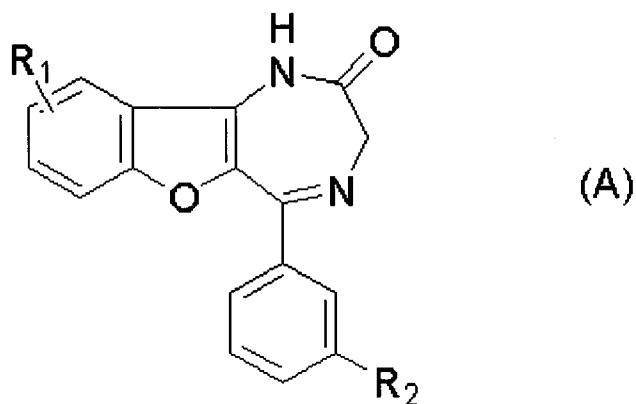
P2XファミリーのサブタイプであるP2X₄受容体（Genebank No. X87763）は、中枢神経系などで広く発現していることが報告されている。（非特許文献1：Buell et al. (1996) EMBO J. 15:55-62；非特許文献2：Seguela et al. (1996) J. Neurosci. 16:448-455；非特許文献3：Bo et al. (1995) FEBS Lett. 375:129-133；非特許文献4：Soto et al. (1996) Proc Natl. Acad. Sci. USA 93:3684-3788；非特許文献5：Wang et al. (1996) Biochem. Res. Commun. 220:196-202）

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

最近、井上らは異痛症（アロディニア）を検出できる、脊髄神経を損傷した動物モデルを使い神経因性疼痛におけるP2X受容体の関与を検証した。そして、脊髄のミクログリア細胞において発現する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：M. Tsuda et al. (2003) Nature, 424, 778-783；非特許文献7：Jeffrey A. M. Coull et al. (2005) Nature, 438, 1017-1021；特許文献1：米国特許公開 20050074819）

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

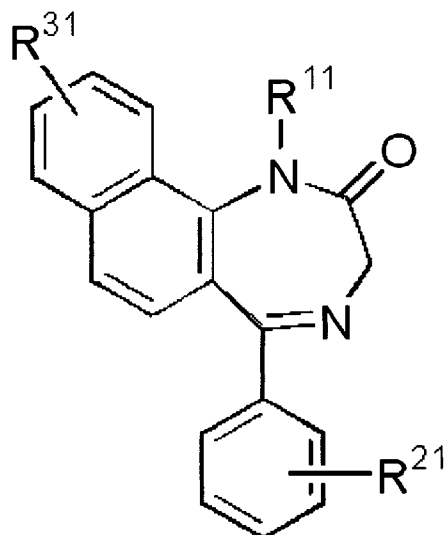
一方、特許文献2（WO 2004/085440）には、次の一般式（A）、



（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。）

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

また本発明者等も次の一般式 (B)

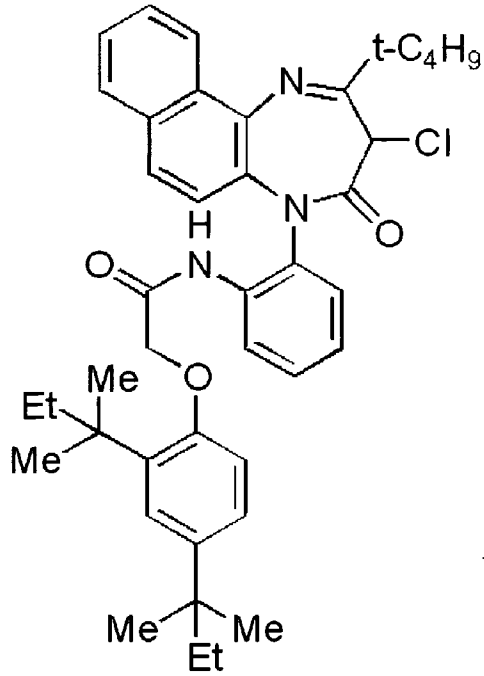


(B)

(式中、 R^{11} は、水素原子又は炭素数 1～8 のアルキル基を表し、 R^{21} は、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 のアルキル基又はヒドロキシ基を表し、そして R^{31} は、水素原子又はハロゲン原子を表す。)

で表される 1, 4-ジアゼピン-2-オン誘導体が、 $P2X_4$ 受容体拮抗作用を有する旨を見出し特許出願している。(特許文献 3 : WO 2008/023847)

一方、1, 5-ジアゼピン誘導体に関し、特許文献 4 (特開平 2-304437) には、次の式 (C)、



(C)

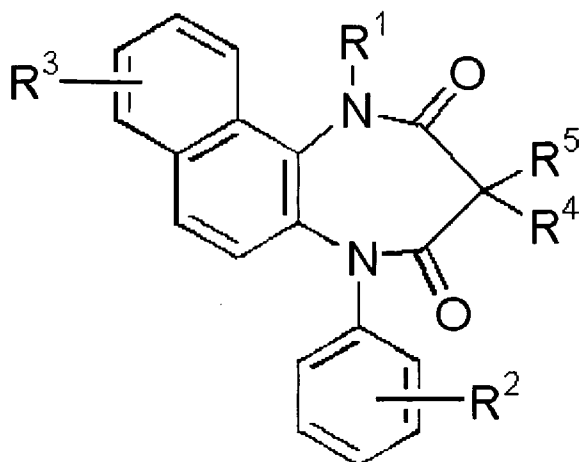
で表される化合物が記載されている。

しかしながら特許文献4には、上記式(C)で表される化合物が写真用カプラーとして用いられる旨の記載はあるが、これらの薬物とP2X₄受容体拮抗作用との関係を示唆する記載はない。

発明の開示

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

即ち、本発明は、次の一般式(I)、



(I)

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

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

R³ は水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 1～8 のアルコキシ基、1～3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、1～3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、炭素数 2～8 のアシル基、又は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。）を表し、

そして R⁴ 及び R⁵ 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のアルキル基を表す。)

で表されるジアゼピンジオン誘導体又はその薬理的に許容される塩に関する。

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

発明を実施するための最良の形態

次に本発明を詳細に説明する。

上記一般式(I)で表される本発明化合物において、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵の炭素数1～8のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基又はヘキシル基等が挙げられる。

R¹の炭素数2～8のアルケニル基としては、アリル基等が挙げられる。

R²及びR³の炭素数1～8のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、i-ブトキシ基、t-ブトキシ基、ペンチルオキシ基又はヘキシルオキシ基等が挙げられる。

R²及びR³のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、又は臭素原子等が挙げられる。

R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵の1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基としては、1～3個のフッ素原子、塩素原子若しくは臭素原子等のハロゲン原子により置換されたメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基又はt-ブチル基等が挙げられ、好ましくはトリフルオロメチル基、クロロメチル基、2-クロロエチル基、2-ブロモエチル基又は2-フルオロエチル基等が挙げられる。

R²及びR³の1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基としては、1～3個のフッ素原子、塩素原子若しくは臭素原子等のハロゲン原

子により置換されたメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基又は t -ブチル基等が挙げられ、好ましくはトリフルオロメトキシ基、クロロメトキシ基、2-クロロエトキシ基、2-ブロモエトキシ基又は2-フルオロエトキシ基等が挙げられる。

R^2 及び R^3 のアシル基としては、アセチル基が挙げられる。

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

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

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

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

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

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

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

R^2 の炭素数1～8のアルキルチオ基としては、メチルチオ基が挙げられる。

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

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

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

さらに、上記一般式 (I) の本発明化合物としては、次に示す化合物が好ましい。

(1)

R^1 が水素原子又は炭素数 1 ~ 8 のアルキル基である上記一般式 (I) で表されるジアゼピンジオン誘導体又はその薬理的に許容される塩。

(2)

R^1 が水素原子である上記一般式 (I) で表されるジアゼピンジオン誘導体又はその薬理的に許容される塩。

(3)

R^4 が水素原子で、 R^5 が水素原子又は炭素数 1 ~ 8 のアルキル基である上記 (1)、(2) 又は上記一般式 (I) で表されるジアゼピンジオン誘導体又はその薬理的に許容される塩。

(4)

R^4 及び R^5 が共に水素原子である上記 (1)、(2) 又は上記一般式 (I) で表されるジアゼピンジオン誘導体又はその薬理的に許容される塩。

(5)

R^2 が炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ヒドロキシル基、カルボキシ基、シアノ基又はアルコキシカルボニル基 (アルコキシ部分の炭素数が 1 ~ 8) である上記 (1) ~ (4) の何れか又は上記一般式 (I) で表されるジアゼピンジオン誘導体又はその薬理的に許容される塩。

(6)

R^2 が炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基又はヒドロキシル基である上記 (1) ~ (4) の何れか又は上記一般式 (I) で表されるジアゼピンジオン誘導体又はその薬理的に許容される塩。

(7)

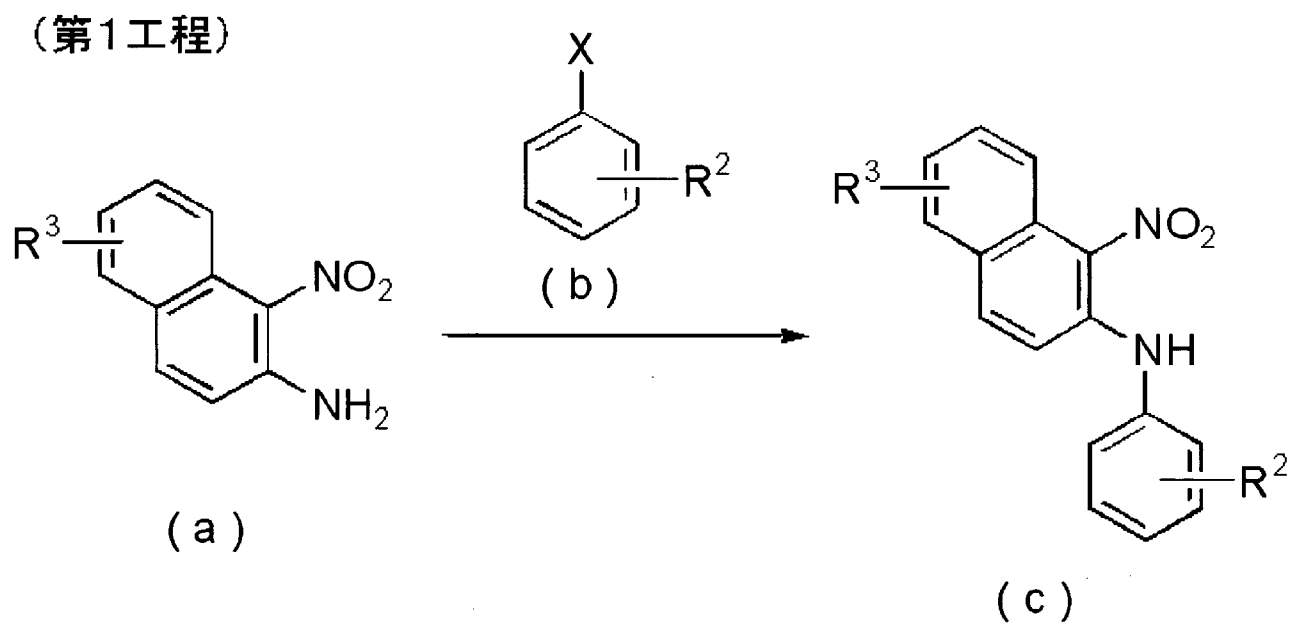
R^3 が水素原子である上記 (1) ~ (6) の何れか又は一般式 (I) で表されるジアゼピンジオン誘導体又はその薬理的に許容される塩。

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

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

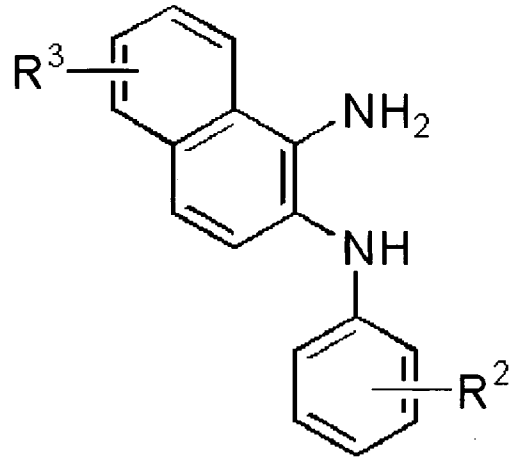
次に上記一般式 (I) で表される本発明化合物の合成スキームを以下に示す。

(方法 1) $R^1 = H$ の場合



(第2工程)

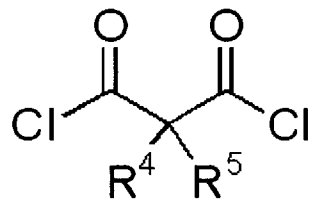
(c)



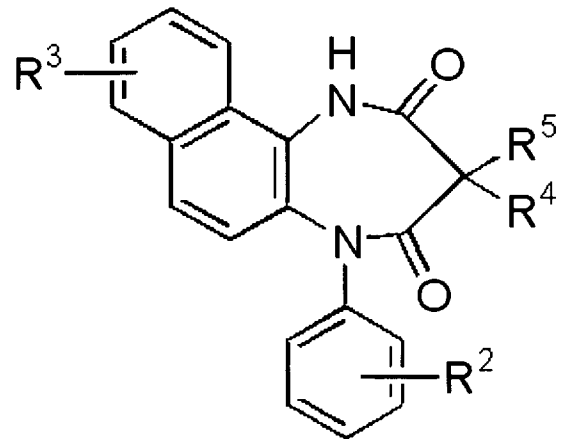
(d)

(第3工程)

(d)



(e)



(f)

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

(第1工程)

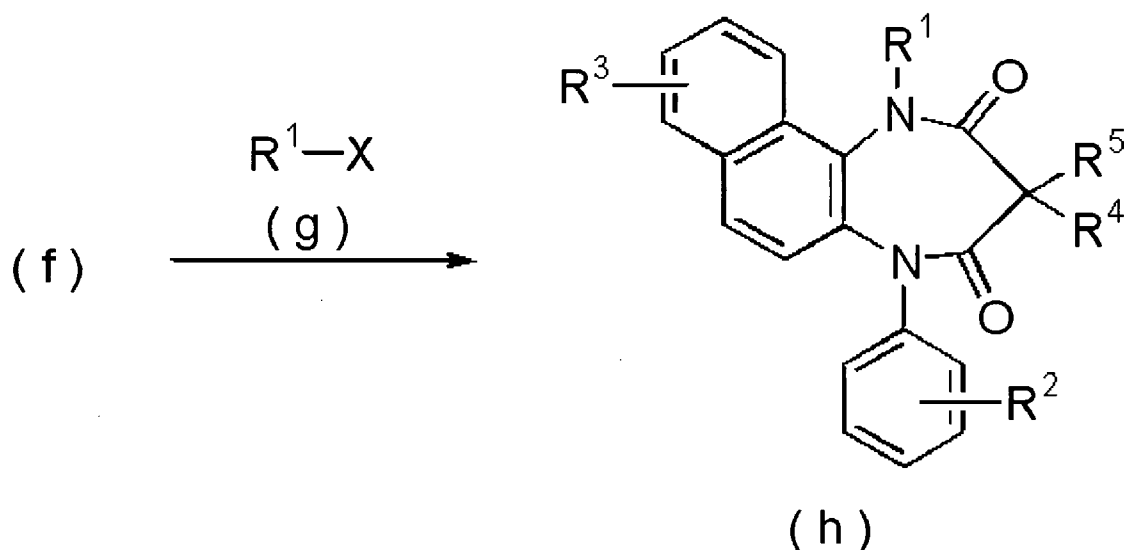
一般式(c)で表される化合物は、炭酸セシウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下、トルエン、tert-ブタノール等の反応に関与しない溶媒中、パラジウム触媒等を用いた一般式(a)で表される化合物と一般式(b)で表される化合物のクロスカップリング反応によって得ることができる。

(第2工程)

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

(第3工程)

一般式 (f) で表される本発明化合物は、塩基の存在下または非存在下に、トルエン、THF等の反応に関与しない溶媒中、一般式 (d) で表される化合物と一般式 (e) で表される化合物を反応させることで得ることができる。

(方法2) $R^1 \neq H$ の場合

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

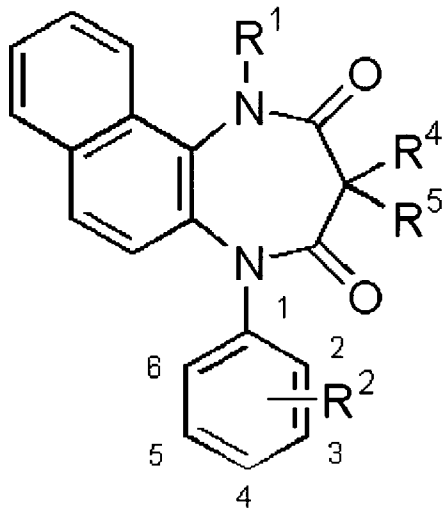
一般式 (h) で表される本発明化合物は、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、ジメチルスルホキシド等の反応に関与しない溶媒中で、一般式 (f) で表される化合物と一般式 (g) で表される化合物を反応させることで得ることができる。

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

斯くして得られた本発明化合物例を表 1～10 に示す。

(1)

次の一般式で表される化合物。



(式中、R¹、R²、R⁴及びR⁵は表1～4記載のものを表す。)

【表 1】

R ¹	R ²	R ⁴ /R ⁵
H	3-OH	H/H
H	3-CO ₂ H	H/H
H	3-CN	H/H
Me	3-CN	H/H
Me	3-CN	Me/H
H	3-CO ₂ Et	H/H
H	3-CF ₃	H/H
H	3-OCF ₃	Me/H
H	3-Br	H/H
H	3-Cl	H/H
H	3-F	H/H
H	3-NO ₂	H/H

【表 2】

R ¹	R ²	R ⁴ /R ⁵
H	3-OMe	H/H
H	3-OEt	H/H
H	3-CONH ₂	H/H
H	3-SO ₂ NH ₂	H/H
H	3-SO ₂ Me	H/H
H	3-SO ₂ Et	H/H
H	3-SMe	Et/Me
H	3-SOMe	Pr/H
H	3-Ac	H/H
H	3-NH ₂	H/H
H	3-NHAc	H/H
H	3-NHSO ₂ Me	H/H

【表 3】

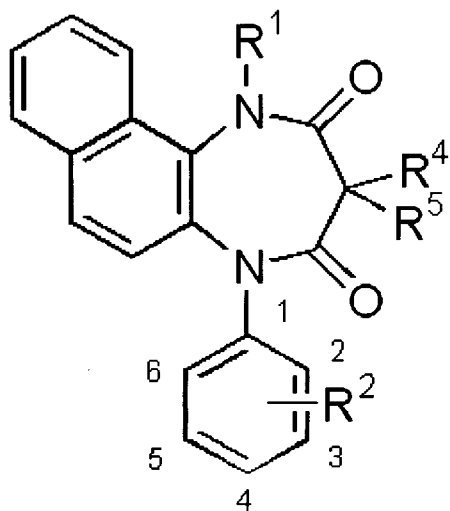
R ¹	R ²	R ⁴ /R ⁵
H	3-NHCOCF ₃	H/H
Me	4-OH	H/H
Et	4-CO ₂ H	H/H
H	4-CN	H/H
H	4-CF ₃	H/H
H	4-OCF ₃	Me/H
H	4-Br	H/H
Allyl	4-Cl	H/H
Pr	4-F	H/H
H	4-OMe	H/H
H	4-CONH ₂	H/H
H	4-SO ₂ NH ₂	H/H

【表 4】

R ¹	R ²	R ⁴ /R ⁵
H	4-SO ₂ Me	Me/H
H	4-SMe	Me/Me
H	4-SOMe	Pr/H
H	4-Ac	H/H
H	2-OH	H/H
H	2-F	H/H
H	2-Cl	H/H
H	2-CN	H/H
H	2-CO ₂ H	H/H
H	2-Me	H/H
H	2-OMe	H/H
H	2-CONH ₂	H/H
H	2-Ac	Me/H

(2)

次の一般式で表される化合物。

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 は表 5～7 記載のものを表す。)

【表 5】

R^1	R^2	R^4/R^5
H	3,4-OH	H/H
H	2,4-OH	H/H
H	2,6-OH	H/H
H	3,5-OH	H/H
H	3-OH,4-F	H/H
H	3-OH,4-Cl	H/H
Me	3-OH,4-Me	H/H
H	3-CO ₂ H,4-OH	H/H
H	3-Cl,4-OH	H/H
H	3-NO ₂ ,4-F	Me/H
H	3-Ac,4-F	H/H
H	3-NH ₂ ,4-F	H/H
H	3-NHAc,4-F	H/H

【表 6】

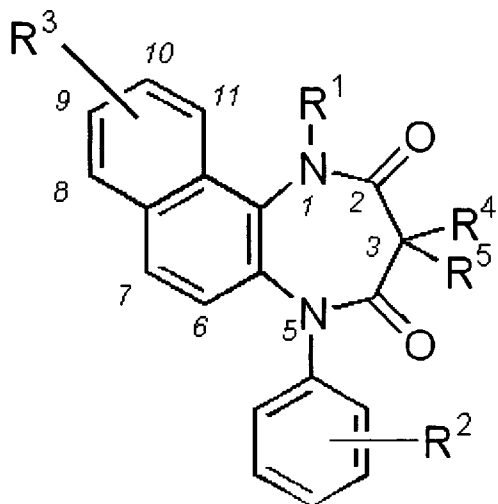
R ¹	R ²	R ⁴ /R ⁵
H	3-NHSO ₂ Me,4-F	H/H
H	3-NHCOCF ₃ ,4-F	H/H
H	3-OEt,4-F	H/H
H	3-CONH ₂ ,4-F	H/H
H	3-SO ₂ NH ₂ ,4-F	H/H
H	3-SO ₂ Me,4-F	H/H
H	3-SO ₂ Et,4-F	H/H
H	3-SMe,4-Cl	Et/Me
H	3-SOMe,4-Cl	Pr/H
H	3,4-Ac	H/H
H	3-NH ₂ ,4-F	H/H
H	3-NHAc,4-F	H/H
H	3-NHSO ₂ Me,4-Cl	H/H

【表 7】

R ¹	R ²	R ⁴ /R ⁵
H	3,4,5-OH	H/H
Me	3,4,5-OH	H/H
Et	3,4,5-Me	H/H
H	3,5-OH,4-F	H/H
H	3,4,5-OMe	H/H
H	2,3,4-OH	Me/H
H	2,4,6-OH	H/H

(3)

次の一般式で表される化合物。



(式中、 $R^1 \sim R^5$ は表 8 ~ 10 記載のものを表す。)

【表 8】

R^1	R^2	R^3	R^4/R^5
H	3-OH	9-OH	H/H
H	3-CO ₂ H	9-OMe	H/H
H	3-CF ₃	9-NH ₂	H/H
H	3-OCF ₃	9-Br	H/H
H	3-Br	9-CO ₂ H	H/H
H	3-Cl	9-Me	Me/H
H	3-NO ₂	9-CF ₃	Me/H
H	3-CONH ₂	9-NO ₂	Pr/H
Me	3-SO ₂ Me	9-Ac	H/H
Et	3-Ac	9-CN	H/H
Allyl	3-NH ₂	9-CO ₂ Me	H/H
Pr	3-NHAc	10-OH	H/H
H	3-NHSO ₂ Me	10-OMe	H/H
H	3-NHCOCF ₃	10-NH ₂	Me/H
H	4-OH	10-Br	Pr/H
H	4-CO ₂ H	10-CO ₂ H	Et/H

【表 9】

R ¹	R ²	R ³	R ⁴ /R ⁵
H	4-CN	10-Me	Pr/H
H	4-CF ₃	10-CF ₃	H/H
H	3-NHAc	10-NO ₂	H/H
H	4-NHSO ₂ Me	10-Ac	H/H
H	4-NHCOCF ₃	10-CN	H/H
Me	2-OH	10-CO ₂ Me	H/H
Et	2-F	9-OH	H/H
Allyl	2-Cl	9-OH	Et/H
Pr	3,4-OH	9-OH	H/H
H	2,4-OH	10-CO ₂ H	Pr/H
H	2,6-OH	9-OH	H/H
H	3,5-OH	9-OH	H/H
H	3-OH,4-F	9-OH	H/H
H	3-OH,4-Cl	9-OH	H/H
H	3-OH,4-Me	10-CO ₂ H	H/H
H	3-CO ₂ H,4-OH	10-CF ₃	H/H
Me	3-Cl,4-OH	11-Me	Et/H

【表 10】

R ¹	R ²	R ³	R ⁴ /R ⁵
Et	3-NO ₂ ,4-F	8,9-OMe	H/H
Allyl	3-Ac,4-F	9-CN	H/H
Pr	3-NH ₂ ,4-F	10-Br	H/H
H	3-NHAc,4-F	9,11-Cl	H/H
H	3-NHSO ₂ Me,4-F	8,9-F	H/H
H	3-NHCOCF ₃ ,4-F	9-OH	H/H
H	3,4,5-OH	9-CN	H/H
H	3,4,5-Me	10-Br	Et/H
Me	3,5-OH,4-F	9,11-Cl	H/H
Et	3,4,5-OMe	8,9-F	H/H
Allyl	2,3,4-OH	9-OH	Et/H
Pr	2,4,6-OH	9-OH	H/H

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-2AM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-2AMを取り込ませた。測定にはマイクロプレートリーダーであるFluostar optima (BMG Labtech)を使用した。キセノンランプから照射される光を340nmおよび380nmのフィルターにそれぞれ透過させ、細胞に照射した際に発する510nmの蛍光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1μM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。

実施例 6 から明らかなように本発明化合物は優れた P 2 X₄ 受容体拮抗作用を示した。

従って、上記一般式 (I) で表されるジアゼピンジオン誘導体又はその薬理学的に許容される塩は、P 2 X₄ 受容体拮抗作用を有することから侵害受容性疼痛、炎症性疼痛及び神経因性疼痛における痛みの予防又は治療剤として有用であると考えられる。即ち各種癌による痛み、糖尿病の神経障害に伴う痛み、ヘルペスなどのウイルス性疾患に伴う痛み、変形性関節症等の予防又は治療剤として有用である。また、本発明の予防又は治療剤は必要に応じて他の薬剤と併用されても良く、例えばオピオイド鎮痛薬(モルヒネ、フェンタニル)、ナトリウムチャンネル遮断剤(ノボカイン、リドカイン)、NSAIDs (アスピリン、イブプロフェン)等との併用が挙げられる。また、癌性疼痛に使用するときは、化学療法剤等の抗ガン剤との併用が挙げられる。

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

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

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

投与量は通常成人においては、注射剤で有効成分である本発明化合物を 1 日約

0.01 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。

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

5-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン

(1) N-(3-メトキシフェニル)-1-ニトロ-2-ナフチルアミン

1-ニトロ-2-ナフチルアミン (565 mg, 3.00 mmol)、3-ブromoアニソール (374 mg, 2.00 mmol)、炭酸カリウム (691 mg, 5.00 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (18 mg, 0.02 mmol) および2-ジシクロヘキシルフォスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル (48 mg, 0.10 mmol) のtert-ブタノール (4 mL) 溶液を85°Cで16時間攪拌した。放冷後、反応混合物を水に注ぎ、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後、減圧下に溶媒留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10/1)により精製し、表題化合物を得た(588 mg、収率99%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.83 (3H, s), 6.7-6.9 (3H, m), 7.32 (1H, t, J=8 Hz), 7.3-7.5 (2H, m), 7.63 (1H, ddd, J=2, 7, 9 Hz), 7.71 (1H, d, J=7 Hz), 7.75 (1H, d, J=9 Hz), 8.54 (1H, d, J=8 Hz), 9.48 (1H, s)

(2) N²-(3-メトキシフェニル)ナフタレン-1,2-ジアミン

N-(3-メトキシフェニル)-1-ニトロ-2-ナフチルアミン (7.36 g, 25.01 mmol) のメタノール (100 mL) およびクロロホルム (1

00 mL) 溶液に 10%パラジウム-炭素 (736 mg) を加え、常温常圧で 16 時間接触水素添加した。触媒をろ別後、減圧下に溶媒留去し、残留物を酢酸エチル (50 mL) に懸濁して 30 分間加熱還流した。放冷後、析出した結晶をろ取り、少量の酢酸エチルおよびヘキサンで洗浄した。母液及び洗液は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=25/1) により精製した。上記の結晶と合わせ、表題化合物を得た (6.50 g、収率 98%)。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.52 (3H, s), 6.30 (1H, d, J=8 Hz), 6.4–6.6 (2H, m), 6.91 (1H, t, J=8 Hz), 7.3–7.4 (2H, m), 7.51 (1H, d, J=9 Hz), 7.7–7.8 (2H, m), 8.2–8.3 (1H, m), 10.29 (2H, br s)

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

N²-(3-メトキシフェニル)ナフタレン-1,2-ジアミン (2.00 g, 7.57 mmol) を無水トルエン (20 mL) に懸濁し、氷冷下にマロニルクロリド (883 μ L, 9.08 mmol) の無水トルエン (2 mL) 溶液を滴下した。反応混合液を 40 分間で 80°C まで昇温し、さらに 110°C で 20 分間攪拌した。放冷後、溶液部は飽和重層水に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。反応系に析出した固体はクロロホルムに溶解後、飽和重層水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。それぞれの粗体を合わせ、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=55/45) により精製し、表題化合物を得た (977 mg、収率 40%)。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.61 (2H, s), 3.77 (3H, s), 6.8–6.9 (3H, m), 7.07 (1H, d, J=9 Hz), 7.32 (1H, t, J=8 Hz), 7.5–7.6 (2H, m), 7.7 (1H, dt, J=1, 8 Hz), 7.85 (1H, d, J=8 Hz), 8.13 (1H, d, J=8 Hz), 8.97 (1H, br s)

(4) 5-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]
ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン

5-(3-メトキシフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン(1.34g, 4.03mmol)のジクロロメタン(40mL)溶液に、1M 三臭化ホウ素-ジクロロメタン溶液(8.1mL, 8.1mmol)を氷冷化に加え室温で5時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水に注いでクロロホルムを加え、室温で10分間攪拌し、不溶の結晶をろ別後、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後、減圧下に溶媒留去し、上記の結晶とあわせて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=96/4)により精製した。得られた結晶を酢酸エチル(4mL)に懸濁し、30分間加熱還流後、0℃で1時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、表題化合物を白色結晶として得た(963mg、収率75%)。

mp: 290℃(分解点)

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 3.12(1H, d, J=12Hz), 3.68(1H, d, J=12Hz), 6.6-6.7(2H, m), 6.74(1H, d, J=8Hz), 7.02(1H, d, J=9Hz), 7.22(1H, t, J=8Hz), 7.59(1H, t, J=8Hz), 7.6-7.7(2H, m), 7.91(1H, d, J=8Hz), 8.23(1H, d, J=8Hz), 9.64(1H, s) 10.88(1H, s)

IR (cm⁻¹, KBr): 3205, 3126, 2943, 1684, 1637, 1597, 1512, 1458, 1431, 1398, 1371, 1311, 1279, 1238, 1178, 1151, 1003, 970, 893, 860, 820, 783, 769, 748, 708, 690, 611, 567, 511, 434.

実施例2

5-(3-カルボキシフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]-ジ

アゼピン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン(1) 3-(1-ニトロ-2-ナフチルアミノ)安息香酸エチル

実施例1(1)と同様の手法で3-ブロモ安息香酸エチルを用い表題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.40 (3H, t, $J=7$ Hz), 4.40 (2H, q, $J=7$ Hz), 7.33 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.4-7.6 (3H, m), 7.64 (1H, d d d, $J=1, 7, 9$ Hz), 7.73 (1H, d, $J=7$ Hz), 7.79 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.90 (1H, d t, $J=1, 7$ Hz), 7.94 (1H, s), 8.49 (1H, d, $J=9$ Hz), 9.38 (1H, s)

(2) 3-(1-アミノ-2-ナフチルアミノ)安息香酸エチル

実施例1(2)と同様の手法を用い表題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.36 (3H, t, $J=7$ Hz), 4.34 (2H, q, $J=7$ Hz), 5.38 (1H, s), 6.7-6.9 (1H, m), 7.2-7.4 (4H, m), 7.4-7.5 (4H, m), 7.5-7.9 (2H, m)

(3) 5-(3-エトキシカルボニルフェニル)-1H-ナフト[1, 2-b][1, 4]-ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン

実施例1(3)と同様の手法を用い表題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.36 (3H, t, $J=7$ Hz), 3.63 (2H, s), 4.3-4.4 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.4-7.5 (2H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 7.71 (1H, d t, $J=1, 7$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.90 (1H, s), 8.0-8.1 (1H, m), 8.10 (1H, d, $J=9$ Hz), 8.59 (1H, s)

5-(3-カルボキシフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]-ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン

5-(3-エチルカルボニルフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]-ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン(70mg, 0.19mmol)のエタノール(42mL)および1,4-ジオキサン(1mL)溶液に、1M水酸化ナトリウム水溶液(0.5mL, 0.5mmol)を加え室温で16時間攪拌した。1M塩酸(0.5mL)で中和後、0.1M塩酸水溶液に注ぎ、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後、減圧下に溶媒留去し、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=96/4)により精製して、表題化合物を微茶色粉体として得た(45mg, 収率69%)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 3.17 (1H, d, J=12Hz), 3.74 (1H, d, J=12Hz), 6.96 (1H, d, J=9Hz), 7.4-7.7 (6H, m), 7.8-7.9 (2H, m), 8.26 (1H, d, J=8Hz), 8.30 (1H, s), 10.91 (1H, s)

実施例3

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

(1) 3-(1-ニトロ-2-ナフチルアミノ)ベンゾニトリル

1-ニトロ-2-ナフチルアミン(875mg, 4.65mmol)、3-ブromoベンゾニトリル(846mg, 4.65mmol)、炭酸セシウム(3.03g, 9.30mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(213mg, 0.23mmol)および(±)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(217mg, 0.35mmol)の無水トルエン(10mL)溶液を110°Cで16時間攪拌した。放冷後、反応混合物を飽和重層水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒留去し、残留物をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝4／1）により精製し、表題化合物を得た（503mg、収率37%）。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7.37 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.4–7.6 (5H, m), 7.66 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.38 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.98 (1H, s)

(2) 3-(1-アミノ-2-ナフチルアミノ)ベンゾニトリル

実施例1(2)と同様の手法で表題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 4.38 (2H, br s), 5.45 (1H, br s), 6.87 (2H, s), 7.06 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.2–7.4 (3H, m), 7.4–7.5 (2H, m), 7.8–7.9 (2H, m)

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

実施例1(3)と同様の手法で表題化合物を得た。

mp: 220–222°C

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.63 (2H, s), 6.93 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.5–7.7 (6H, m), 7.73 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.61 (1H, s)

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

実施例4

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

5-(3-シアノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン(98mg, 3mmol)を乾燥ジメチルスルホキシド(1mL)に溶解し、水冷攪拌下50-72%水素化ナトリウム(12mg)を加え、室温で1時間攪拌した。これにヨウ化メチル(0.06mL, 1mmol)を加え、室温で4時間攪拌後、50-72%水素化ナトリウム(6mg)、及びヨウ化メチル(0.03mL, 0.5mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。この反応混合物に冷水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後、残留物を酢酸エチル及びヘキサンで順次洗浄して5-(3-シアノフェニル)-1-メチル-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン(28mg、収率27%)を淡黄色結晶として得た。また、洗液を減圧下濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/1)により精製し、5-(3-シアノフェニル)-1,3-ジメチル-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン(9mg、収率8%)を淡黄色油状物として得た。

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

FAB-MS (m/z) : 342 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ = 3.55 (1H, d, J = 12Hz), 3.59 (3H, s), 3.65 (1H, d, J = 12Hz), 6.92 (1H, d, J = 9Hz), 7.5-7.7 (7H, m), 7.89 (1H, d, J = 8Hz), 7.95 (1H, d, J = 9Hz).

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

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 0.84$ (3H, d, $J = 8\text{ Hz}$), 3.59 (3H, s), 4.10 (1H, q, $J = 8\text{ Hz}$), 6.87 (1H, d, $J = 9\text{ Hz}$), $7.5 - 7.7$ (7H, m), 7.88 (1H, d, $J = 8\text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J = 8\text{ Hz}$).

実施例 5

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

(1) 4 - (1-ニトロ-2-ナフチルアミノ) ベンゾニトリル

実施例 3 (1) と同様の手法を用い表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7.25 (2H, d, $J = 7\text{ Hz}$), $7.46 - 7.53$ (2H, m), $7.62 - 7.70$ (3H, m), 7.80 (1H, d, $J = 8\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J = 9\text{ Hz}$), 8.28 (1H, d, $J = 9\text{ Hz}$), 8.72 (1H, br s)

(2) 4 - (1-アミノ-2-ナフチルアミノ) ベンゾニトリル

実施例 1 (2) と同様の手法を用い表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 4.37 (2H, br s), 5.71 (1H, br s), $6.65 - 6.70$ (2H, m), $7.20 - 7.30$ (1H, m), $7.30 - 7.40$ (1H, m), $7.45 - 7.55$ (4H, m), $7.80 - 7.90$ (2H, m)

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

実施例 1 (3) と同様の手法を用い表題化合物を得た。

mp : $241 - 243^\circ\text{C}$

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 3.18 (1H, d, J

= 1.2 Hz), 3.76 (1H, d, J = 1.2 Hz) 6.93 (1H, d, J = 9 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8 Hz), 7.60–7.73 (3H, m), 7.90–7.95 (3H, m), 8.28 (1H, d, J = 8 Hz), 10.96 (1H, br s)

IR (cm⁻¹, KBr) : 3236, 3153, 2929, 2231, 1684, 1664, 1599, 1500, 1471, 1423, 1369, 1313, 1255, 1225, 1201, 1176, 1111, 1018, 982, 920, 849, 823, 783, 748, 708, 677, 555, 498, 455, 428.

実施例 6

(試験方法)

本発明化合物の P2X₄ 受容体拮抗作用を、以下のように測定した。

ATP受容体(ヒトP2X₄)を1321N1細胞に導入し、安定ATP受容体発現系として使用した。P2X₄発現1321N1細胞を96ウェルプレートに播種し、37℃、5%CO₂条件下で24時間培養してカルシウム測定に使用した。カルシウム蛍光指示薬であるFura-2 AMをカルシウムイメージング用細胞外液に溶解させ、播種した細胞に処置し、室温で45分間静置することで細胞内にfura-2 AMを取り込ませた。測定にはマイクロプレートリーダーであるFluostar optima (BMG Labtech) を使用した。キセノンランプから照射される光を340nmおよび380nmのフィルターにそれぞれ透過させ、細胞に照射した際に発する510nmの蛍光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1μM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。

(試験結果)

【表 1 1】

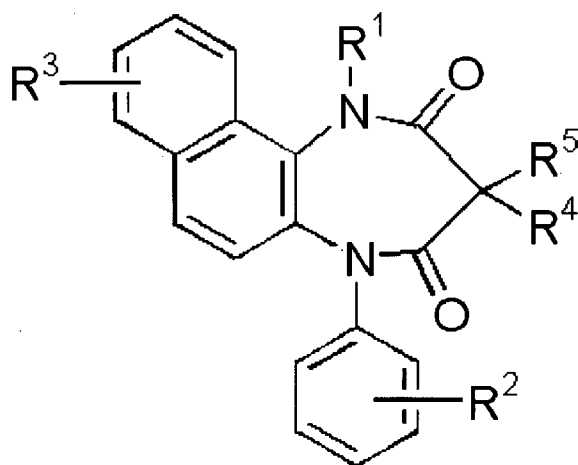
被験物質	I C ₅₀ (μ M)
実施例 1	2. 3
実施例 2	8. 3
実施例 3	1 1

従って、表 1 1 記載のとおり本発明化合物は、優れた P 2 X₄ 受容体拮抗作用を有することが判明した。

請求の範囲

請求項 1

次の一般式 (I)、



(I)

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

R^2 は水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 1～8 のアルコキシ基、1～3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、1～3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数 1～8 のアルキルアミノ基、炭素数 2～8 のジアルキルアミノ基、炭素数 2～8 のアシルアミノ基、1～3 のハロゲン原子で置換された炭素数 2～8 のアシルアミノ基、炭素数 1～8 のアルキルスルホニルアミノ基、カルボキシル基、炭素数 2～8 のアシル基、アルコキシカルボニル基 (アルコキシ部分の炭素数は 1～8。)、カルバモイル基、炭素数 1～8 のアルキルチオ基、炭素数 1～8 のアルキルスルフィニル基、炭素数 1～8 の

アルキルスルホニル基、又はスルファモイル基を表し、

R^3 は水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 1～8 のアルコキシ基、1～3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、1～3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、炭素数 2～8 のアシル基、又は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。）を表し、

そして R^4 及び R^5 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 のアルキル基を表す。）

で表されるジアゼピンジオン誘導体又はその薬理的に許容される塩。

請求項 2

R^1 が水素原子又は炭素数 1～8 のアルキル基である請求項 1 記載のジアゼピンジオン誘導体又はその薬理的に許容される塩。

請求項 3

R^1 が水素原子である請求項 1 記載のジアゼピンジオン誘導体又はその薬理的に許容される塩。

請求項 4

R^4 が水素原子で、 R^5 が水素原子又は炭素数 1～8 のアルキル基である請求項 1～3 の何れかの項に記載のジアゼピンジオン誘導体又はその薬理的に許容される塩。

請求項 5

R^4 及び R^5 が共に水素原子である請求項 1～3 の何れかの項に記載のジアゼピンジオン誘導体又はその薬理的に許容される塩。

請求項 6

R^2 が炭素数 1～8 のアルコキシ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、シアノ基又はアルコキシカルボニル基（アルコキシ部分の炭素数は 1～8。）である請求項 1～5 の何れかの項に記載のジアゼピンジオン誘導体又はその薬理的に許容される塩。

請求項 7

R² が炭素数 1～8 のアルコキシ基又はヒドロキシル基である請求項 1～5 の何れかの項に記載のジアゼピンジオン誘導体又はその薬理的に許容される塩。

請求項 8

R³ が水素原子である請求項 1～7 の何れかの項に記載のジアゼピンジオン誘導体又はその薬理的に許容される塩。

請求項 9

請求項 1～8 の何れかの項に記載のジアゼピンジオン誘導体又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する P₂X₄ 受容体拮抗剤。

請求項 10

請求項 1～8 の何れかの項に記載のジアゼピンジオン誘導体又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する神経因性疼痛の予防又は治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/051740

<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D243/10(2006.01) i, A61K31/551(2006.01) i, A61P25/04(2006.01) i, A61P43/00(2006.01) i</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>														
<p>B. FIELDS SEARCHED</p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D243/10, A61K31/551, A61P25/04, A61P43/00</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2010 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2010 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2010</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus (STN), REGISTRY (STN)</p>														
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO 2008/023847 A1 (Nippon Chemiphar Co., Ltd.), 28 February 2008 (28.02.2008), entire text & EP 2058304 A1</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2007/072974 A1 (Nippon Chemiphar Co., Ltd.), 28 June 2007 (28.06.2007), entire text & JP 2009-057281 A</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2003/051274 A2 (ASTRAZENECA AB.), 26 June 2003 (26.06.2003), entire text & EP 1458691 A2 & US 2005/0176699 A1 & JP 2005-516918 A</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	WO 2008/023847 A1 (Nippon Chemiphar Co., Ltd.), 28 February 2008 (28.02.2008), entire text & EP 2058304 A1	1-10	A	WO 2007/072974 A1 (Nippon Chemiphar Co., Ltd.), 28 June 2007 (28.06.2007), entire text & JP 2009-057281 A	1-10	A	WO 2003/051274 A2 (ASTRAZENECA AB.), 26 June 2003 (26.06.2003), entire text & EP 1458691 A2 & US 2005/0176699 A1 & JP 2005-516918 A	1-10
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
A	WO 2008/023847 A1 (Nippon Chemiphar Co., Ltd.), 28 February 2008 (28.02.2008), entire text & EP 2058304 A1	1-10												
A	WO 2007/072974 A1 (Nippon Chemiphar Co., Ltd.), 28 June 2007 (28.06.2007), entire text & JP 2009-057281 A	1-10												
A	WO 2003/051274 A2 (ASTRAZENECA AB.), 26 June 2003 (26.06.2003), entire text & EP 1458691 A2 & US 2005/0176699 A1 & JP 2005-516918 A	1-10												
<p><input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.</p>														
<p>* Special categories of cited documents:</p> <table border="0"> <tr> <td>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td> </tr> <tr> <td>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</td> <td>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td> </tr> <tr> <td>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td> <td>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td> </tr> <tr> <td>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>“&” document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </table>			“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	“&” document member of the same patent family	“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed			
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention													
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone													
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art													
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	“&” document member of the same patent family													
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed														
<p>Date of the actual completion of the international search 18 February, 2010 (18.02.10)</p>		<p>Date of mailing of the international search report 02 March, 2010 (02.03.10)</p>												
<p>Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office</p>		<p>Authorized officer</p>												
<p>Facsimile No.</p>		<p>Telephone No.</p>												

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D243/10(2006.01)i, A61K31/551(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D243/10, A61K31/551, A61P25/04, A61P43/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2010年 日本国実用新案登録公報 1996-2010年 日本国登録実用新案公報 1994-2010年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CPlus(STN), REGISTRY(STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2008/023847 A1 (日本ケミファ株式会社) 2008.02.28, 全文 & EP 2058304 A1	1-10
A	WO 2007/072974 A1 (日本ケミファ株式会社) 2007.06.28, 全文 & JP 2009-057281 A	1-10
A	WO 2003/051274 A2 (ASTRAZENECA AB) 2003.06.26, 全文 & EP 1458691 A2 & US 2005/0176699 A1 & JP 2005-516918 A	1-10
☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 18.02.2010	国際調査報告の発送日 02.03.2010	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 大野 晃 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P 3542