

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-514956

(P2006-514956A)

(43) 公表日 平成18年5月18日(2006.5.18)

(51) Int.CI.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 487/04 (2006.01)	C07D 487/04 152	4C050
A61K 31/5517 (2006.01)	C07D 487/04 CSP	4C076
A61K 9/20 (2006.01)	A61K 31/5517	4C086
A61K 9/08 (2006.01)	A61K 9/20	
A61P 9/00 (2006.01)	A61K 9/08	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 26 頁) 最終頁に続く

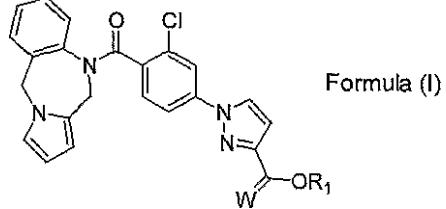
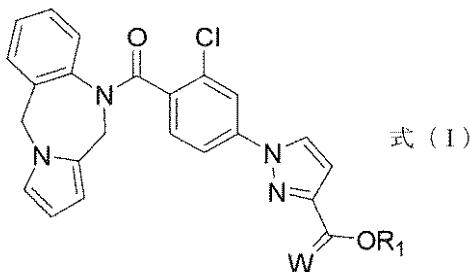
(21) 出願番号	特願2004-565510 (P2004-565510)	(71) 出願人	591011502 ワイス W y e t h アメリカ合衆国O 7 9 4 0 - 0 8 7 4 ニ ュージャージー州マディソン、ファイブ・ ジラルダ・ファームズ
(86) (22) 出願日	平成15年12月16日 (2003.12.16)	(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(85) 翻訳文提出日	平成17年8月16日 (2005.8.16)	(74) 代理人	100116311 弁理士 元山 忠行
(86) 國際出願番号	PCT/US2003/039897	(74) 代理人	100122301 弁理士 富田 憲史
(87) 國際公開番号	W02004/060894		
(87) 國際公開日	平成16年7月22日 (2004.7.22)		
(31) 優先権主張番号	10/320,761		
(32) 優先日	平成14年12月16日 (2002.12.16)		
(33) 優先権主張國	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 バソプレッシンアゴニストとしてのピロロ [2, 1-c] [1, 4] ベンゾジアゼピン

## (57) 【要約】

式(I) の新規化合物



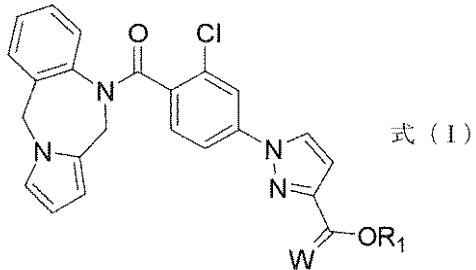
およびその製薬的許容させる塩、並びに、夜間性遺尿症  
、夜間性尿意促迫症および/または類似の症状を処置す  
るための抗水利尿物質として有用な前記化合物を含有す  
る医薬製剤。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I)

## 【化 1】



10

[式中、

Wは、二重結合したOまたは2つの単結合したHのいずれかであり；

R<sub>1</sub>は、Wが水素である場合、R、R<sub>3</sub>-X-R<sub>2</sub>-、R<sub>3</sub>-S(О)-、R<sub>3</sub>-S(O)<sub>2</sub>-、-SO<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-S(О)<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>およびD-グルクロニダートからなる群から選択され、または、Wが酸素である場合、R<sub>1</sub>は水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；

20

R<sub>2</sub>は、アルキレン、シクロアルキレン、アルキレン-X-アルキレン、アルキレン-X-シクロアルキレン、シクロアルキレン-X-アルキレンおよびシクロアルキレン-X-シクロアルキレンからなる群から選択され；

R<sub>3</sub>は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アルケニル-X-アルキレン、シクロアルケニル-X-アルキレンおよびペルフルオロアルキルからなる群から選択され；

R<sub>4</sub>は、水素およびR<sub>3</sub>からなる群から選択され；

Rは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、モノフルオロアルキル、ペルフルオロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アシル、アルコキカルボニル、-C(О)NH<sub>2</sub>、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノアルキルおよびジアルキルアミノアルキルからなる群から独立して選択され、および、2つのR部分が同じ原子に結合する場合、その2つのR部分が一緒にになってアルキレン部分を形成してもよく；

30

Xは、酸素、-NR-、-S(О)<sub>m</sub>-、-C(О)-、-OC(О)-、-C(О)O-、-NRC(О)-および-C(О)NR-からなる群から選択され；また、

mは、0、1および2から選択される整数である]

で示される化合物あるいはそのラセミ体、エナンチオマーまたは医薬上許容される塩。

40

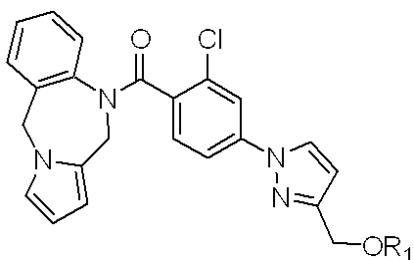
## 【請求項 2】

WがOである請求項1記載の化合物。

## 【請求項 3】

式

## 【化2】



で示される請求項1記載の化合物。

## 【請求項4】

(1-[3-クロロ-4-(5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イルカルボニル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-イル)メタノールである請求項1記載の化合物。 10

## 【請求項5】

医薬上有効量の請求項1記載の化合物および医薬上許容される担体を含む医薬組成物。

## 【請求項6】

化合物が(1-[3-クロロ-4-(5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イルカルボニル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-イル)メタノールである、請求項5記載の医薬組成物。 20

## 【請求項7】

担体が固体である請求項5記載の組成物。

## 【請求項8】

担体が液体である請求項5記載の組成物。

## 【請求項9】

有効量の請求項1記載の化合物を、それを必要とする患者に投与すること含む、夜尿症、夜間多尿症または尿失禁の治療方法。 30

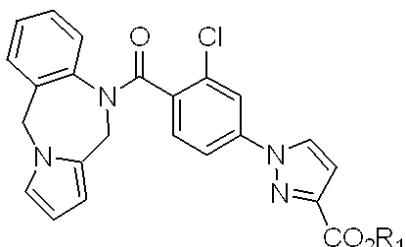
## 【請求項10】

請求項1記載の化合物が(1-[3-クロロ-4-(5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イルカルボニル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-イル)メタノールである請求項9記載の方法。 30

## 【請求項11】

式

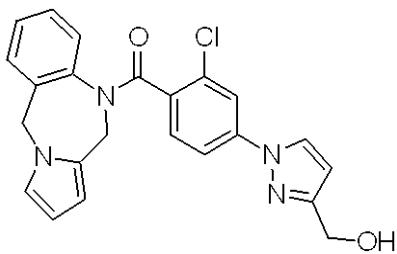
## 【化3】



[式中、R<sub>1</sub>は請求項1の記載と同意義である]

で示されるエステル化合物を、好適な溶媒中で過剰量のホウ化水素還元剤と反応させて、式 40

## 【化4】

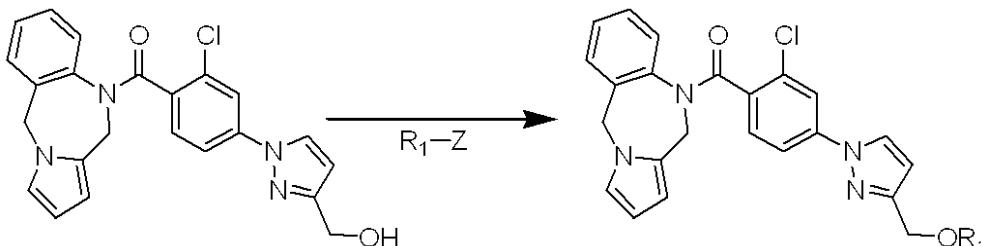


で示されるアルコール化合物を調製することを含む、請求項1記載の化合物の製造方法。

## 【請求項12】

該アルコール化合物を、さらに式R<sub>1</sub>-Zの化合物および好適な塩基と好適な溶媒中で反応させて、アルキル化またはアシリル化された化合物

## 【化5】



[式中、R<sub>1</sub>は請求項1の記載と同意義であり、Zはクロロ、プロモ、ヨード、-OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>およびヒドロキシからなる群から選択される脱離基である]

を調製することを含む、請求項11記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本出願は、1998年7月24日に出願されたUSSN09/122,020の一部継続出願であり、その全開示内容を出典明示により本明細書の一部とする。

## 【0002】

## (技術分野)

本発明は、バソプレッシンアゴニスト活性を有する新規化合物、およびこの化合物を利用する治療方法および医薬組成物に関する。

## 【0003】

## (背景技術)

バソプレッシン(抗利尿ホルモン、ADH)は、9つのアミノ酸ペプチドホルモンおよび神経伝達物質であり、脳の視床下部で合成され、視索上核下垂体路を通じて下垂体後葉に輸送され、そこに貯蔵される。脳の浸透圧受容体により血漿オスモル濃度の上昇を感じするか、あるいは圧受容体および容量受容体により検出される、血圧または血液量の減少を感じると、バソプレッシンが血液循環中に放出され、血管上のバソプレッシンV<sub>1a</sub>受容体を活性化し、血管収縮を引き起こして血圧を上昇させ、また、腎臓のネフロンのバソプレッシンV<sub>2</sub>受容体を活性化し、主として水を保持し、電解質をより少なくして血液量を拡大させる(Cervoni P. およびChan P.S., Diuretic Agents, Kirk-Othmer: Encyclopedia of Chemical Technology, 4<sup>th</sup> Ed., Volume 8, 398-432, 1993)。バソプレッシンが下垂体に存在することは、早くも1895年には知られていた(Oliver, H. およびSchaefer, J. Physiol. (London) 18: 277-279, 1895)。バソプレッシンの構造決定および全合成は、1954年にduVigneaudおよび共同研究者により達成された(duVigneaud, V., Gish, D. T. および Katsoyannis, J. Am. Chem. Soc. 76: 4751-4752, 1954)。

## 【0004】

バソプレッシンV<sub>1a</sub>受容体は、ホスファチジルイノシトール経路により媒介される。バソプレッシンV<sub>1a</sub>受容体の活性化は、血管の平滑筋の収縮を引き起こして血圧を上昇

させる。パソプレッシンV<sub>2</sub>受容体の作用は、アデニルシクラーゼ系の活性化およびcAMPの細胞内レベルの上昇により媒介される。パソプレッシンまたはパソプレッシン様(ペプチドまたは非ペプチド)化合物によるパソプレッシンV<sub>2</sub>受容体の活性化は、ネフロソームの集合管の水透過性を上昇させ、大量の遊離水の再吸収を可能にする。最終的な結果は、濃い尿の形成および排泄であり、尿量の減少および尿オスモル濃度の上昇を伴う。

#### 【0005】

パソプレッシンは、腎臓の集合管部位において尿を濃縮することにより、水の維持に極めて重要な役割を果たしている。腎臓の集合管は、その受容体にパソプレッシンが存在しなければ、比較的、水不透過性であるため、糸球体を通って濾過された後に形成される低張液は、近位尿細管、ヘンレ係蹄および遠位尿細管を経て、薄い尿として排泄される。しかし、脱水状態、液量減少または失血の間に、パソプレッシンが脳から放出され、腎臓の集合管のパソプレッシンV<sub>2</sub>受容体を活性化させて、該集合管水透過性を大きく高め、それゆえ、水が再吸収され、濃い尿が排泄される。中枢性または神経性尿崩症の患者および動物では、脳におけるパソプレッシンの合成に欠陥があるため、それらはパソプレッシンを全くまたはほとんど生産しないが、それらの腎臓のパソプレッシン受容体は正常である。それらは、尿を濃縮できないので、健康な対照者の尿量の10倍も多く生産することがあり、パソプレッシンおよびパソプレッシンV<sub>2</sub>アゴニストの作用に対して非常に敏感である。パソプレッシンおよびデスマプレシン(desmopressin; 天然パソプレッシンのペプチド類似体である)が、中枢性尿崩症の患者に用いられている。また、パソプレッシンV<sub>2</sub>アゴニストは、夜尿症、夜間多尿症、尿失禁の治療に有用であり、望ましい時にはいつでも排尿を一時的に遅らせる作用を患者に与える。

#### 【0006】

パソプレッシンは、そのV<sub>1a</sub>受容体の活性化により血管収縮効果を発揮して、血圧を上昇させる。パソプレッシンV<sub>1a</sub>受容体アンタゴニストは、この効果を妨害する。パソプレッシンおよびパソプレッシンアゴニストは、第VIII因子およびフォン・ヴィレブランド因子を放出させるため、それらは血友病などの出血障害の治療に有用である。パソプレッシンおよびパソプレッシン様アゴニストもまた、組織型プラスミノーゲン活性化因子(t-PA)を血液循環中に放出させるため、それらは、例えは、心筋梗塞および他の血栓性塞栓症の患者における血栓を溶解させるのに有用である(Jackson, E.K.、Vasopression and other agents affecting the renal conservation of water、GoodmanおよびGilmanのThe Pharmacological Basis of Therapeutics、9th ed.、Eds. Hardman、Limbird、Molinoff、RuddonおよびGilman、McGraw-Hill、New York、pp. 715-731、1996、Lethageen, S.、Ann. Hematol.、69; 173-180 (1994)、Cash, J. D.ら、Brit. J. Haematol.、27; 363-364, 1974.、David, J-L.、Regulatory Peptides、45; 311-317, 1993およびBurggraaf, J.、ら.、Clin. Sci.、86; 497-503 (1994))。

#### 【0007】

以下の先行技術文献には、ペプチドパソプレッシンアンタゴニストが記載されている: M. Manningら、J. Med. Chem.、35, 382(1992); M. Manningら、J. Med. Chem.、35, 3895(1992); H. GavrasおよびB. Lammek, 米国特許第5,070,187号(1991); M. ManningおよびW.H. Sawyer、米国特許第5,055,448号(1991) F.E. Ali, 米国特許第4,766,108号(1988); R.R. Ruffoloら、Drug News and Perspective, 4(4), 217, (1991年5月)。P.D. Williamsらは、V<sub>1</sub>およびV<sub>2</sub>受容体に結合する際に弱いパソプレッシンアンタゴニスト活性をも示す、有効なヘキサペプチドオキシトシンアンタゴニストについて報告している[J. Med. Chem.、35, 3905(1992)]。ペプチドパソプレッシンアンタゴニストには、十分な経口活性を有しないという欠点があり、また、これらのペプチドの多くは、部分的なアゴニスト活性をも示すことから、選択的なアンタゴニストではない。

#### 【0008】

最近、非ペプチドパソプレッシンアンタゴニストが開示された。Albrightらは、米国特許第5,516,774号(1996年5月14日)に、パソプレッシンおよびオキシトシンアンタゴニストとして三環系ジアゼピンを開示しており; パソプレッシンアンタゴニストとしてテトラヒ

ドロベンゾジアゼピン誘導体が、特開平08-0801460号(1996年3月26日)に開示されており; Ogawaらは、国際公開公報WO 9534540-Aに、パソプレッシンおよびオキシトシンアンタゴニストとして、またパソプレッシンアゴニストとしてベンゾヘテロ環誘導体を開示しており; Albrightらは、米国特許第5,521,563号(1996年4月30日)に、パソプレッシンアンタゴニストとして三環系ベンズアゼピン誘導体を開示しており、また、Venkatesanらは、米国特許第5,521,173号(1996年5月28日)に、パソプレッシンおよびオキシトシンアンタゴニストとして三環系ベンゾアゼピン誘導体を開示している。

## 【0009】

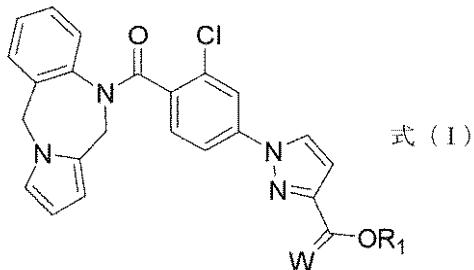
上記のように、デスマプレシン(1-デスマミノ-8-D-アルギニンパソプレッシン)(Huguenin、Boissonnas、*Helv. Chim. Acta*、49, 695 (1966))は、パソプレッシンアゴニストである。この化合物は、種々の生物学的利用能を有する合成ペプチドである。鼻腔内経路は許容量が低く、夜尿症用の経口製剤は鼻腔内投与に比べて10~20倍多くの投与量を必要とする。10

## 【0010】

## (発明の開示)

本発明は、式(I)

## 【化1】



## [式中、

Wは、二重結合したOまたは2つの単結合したHのいずれかであり;

R<sub>1</sub>は、Wが水素である場合、R、R<sub>3</sub>-X-R<sub>2</sub>-、R<sub>3</sub>-S(O)-、R<sub>3</sub>-S(O)<sub>2</sub>-、-SO<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>およびD-グルクロニダート(glucuronide)からなる群から選択され、または、Wが酸素である場合、R<sub>1</sub>は水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され;30

R<sub>2</sub>は、アルキレン、シクロアルキレン、アルキレン-X-アルキレン、アルキレン-X-シクロアルキレン、シクロアルキレン-X-アルキレンおよびシクロアルキレン-X-シクロアルキレンからなる群から選択され;

R<sub>3</sub>は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アルケニル-X-アルキレン、シクロアルケニル-X-アルキレンおよびペルフルオロアルキルからなる群から選択され;

R<sub>4</sub>は、水素およびR<sub>3</sub>からなる群から選択され;

Rは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、モノフルオロアルキル、ペルフルオロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アシル、アルコキカルボニル、-C(O)NH<sub>2</sub>、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノアルキルおよびジアルキルアミノアルキルからなる群から独立して選択され、および、2つのR部分が同じ原子に結合する場合、その2つのR部分が一緒にになってアルキレン部分を形成してもよく;

Xは、酸素、-NR-、-S(O)<sub>m</sub>-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-NRC(O)-および-C(O)NR-からなる群から選択され; また、50

mは、0、1および2から選択される整数である】

で示される新規化合物およびそのラセミ体、エナンチオマー、並びに医薬上許容されるその塩を提供する。

#### 【0011】

本発明はまた、医薬上許容される担体または賦形剤と組み合わせるか、または関連づけて、治療上または診断上有効な量の本発明化合物を含む医薬組成物を提供する。該組成物は、好ましくは、舌下投与を含む経口投与用とされる。しかし、当業者であれば、それらを、他の投与形態、例えば、限定するものではないが、非経口的、気管内吸入または吹入、直腸、膣内、局所、鼻腔内、眼内または経皮投与に適応し得ることは、容易に認められる。投与の一貫性を保つために、本発明の組成物は単位投与形態であることが好ましい。

10

#### 【0012】

また、本発明によれば、ヒトまたは他の哺乳動物に、抗水利尿(anti-aquaretic)に有効な量の本発明化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、ヒトまたは他の哺乳動物における夜間性遺尿症 (nocturnal urinary enuresis) および/または夜間性尿意促迫症 (nocturnal urinary urgency) の処置方法が提供される。

#### 【0013】

##### (詳細な説明)

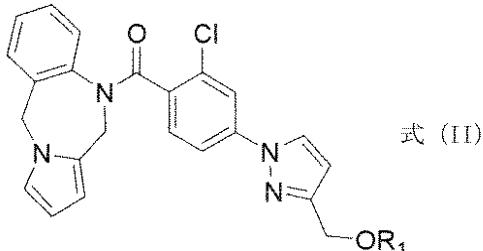
本発明は、上記式(I)によって示される置換される新規10,11-ジヒドロ-5H-ピロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピンアミド類および関連する化合物を提供する。これらの化合物、組成物および方法は、哺乳動物、特にホモサピエンスにおいて、抗水利尿成分が機能的に作用し、そして、水および電解質の調和および調節が必要とされる生理的状態、例えば、夜間性遺尿症および夜間性尿意促迫症における分析上、診断上、または治療上の特性を有する薬理学的活性物質として有用である。また、本発明の化合物は、上記のような新規有効化合物の合成のための製薬上の中間体としても有用であり得る。

20

#### 【0014】

本発明化合物の好ましい部分は、式

#### 【化2】



30

中のR<sub>1</sub>が前記既定のものである。式(II)の化合物の好ましい一部は、R<sub>1</sub>が水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、R<sub>3</sub>-S(O)-、R<sub>3</sub>-S(O)<sub>2</sub>-、-SO<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、ヒドロキシ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アシル、アルコキカルボニル、-C(O)NH<sub>2</sub>、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノアルキルおよびジアルキルアミノアルキルからなる群から選択され、このR、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は前記既定のものである、化合物である。

40

#### 【0015】

「アルキル」なる用語は、単独で用いられ、本明細書において、特記しない限り、(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)直鎖または(C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)分枝鎖の単価飽和炭化水素部分のいずれかとして定義される。飽和炭化水素アルキル部分の例としては、限定するものではないが、化学基、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル、イソブチル、sec-ブチル；高級同族体(higer homologs)、例えばn-ペンチル、n-ヘキシリル、n-ヘプチル、n-オクチルなどが挙げられる。直鎖アルキル部分が1-

50

6個の炭素原子を持ち、分枝鎖アルキル部分が3 - 8個の炭素原子を持つことが好ましい。

【0016】

「アルケニル」なる用語は、単独で用いられ、本明細書において、特記しない限り、少なくとも1つの二重結合を含む( $C_2 - C_{20}$ )直鎖または( $C_3 - C_{20}$ )分枝鎖の単価の炭化水素部分のいずれかとして定義される。このような炭化水素アルケニル部分は、単価または多価不飽和であってもよく、EまたはZ配置で存在してもよい。本発明の化合物は全ての可能なEおよびZ配置を含むものである。単価または多価不飽和炭化水素アルケニル部分の例として、限定するものではないが、化学基、例えばビニル、2-プロペニル、イソプロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、ブタジエニル、2-(ブタジエニル)、2,4-ペンタジエニル、3-(1,4-ペンタジエニル)および高級同族体、異性体、並びにその類似物が挙げられる。直鎖アルケニル部分が2-7個の炭素原子を持ち、分枝アルケニル部分が3-8個の炭素原子を持つことが好ましい。

【0017】

「アルキニル」なる用語は、単独で用いられ、本明細書において、特記しない限り、少なくとも1つの三重結合を含む( $C_2 - C_{20}$ )直鎖または( $C_3 - C_{20}$ )分枝鎖単価炭化水素部分のいずれかとして定義される。アルキニル部分の例として、限定するものではないが、化学基、例えばエチニル、1-プロピニル、1-(2-プロピニル)、3-ブチニルおよび高級同族体、異性体、並びにその類似物が挙げられる。直鎖アルキニル部分が2-7個の炭素原子を持ち、分枝アルキニル部分が3-8個の炭素原子を持つことが好ましい。

【0018】

「アルキレン」なる用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられ、本明細書中において、特記しない限り、アルカンから誘導された( $C_1 - C_{20}$ )直鎖または( $C_2 - C_{20}$ )分枝鎖の二価炭化水素部分のいずれか；あるいはアルケンから誘導された( $C_2 - C_{20}$ )直鎖または分枝鎖の二価炭化水素部分のいずれかとして定義される。かかる炭化水素アルキレン部分は全て飽和しているか、あるいは単価または多価不飽和であってよく、EまたはZ配置で存在してもよい。本発明の化合物は、全ての可能なEおよびZ配置を含むものである。飽和および不飽和炭化水素アルキレン部分の例として、限定するものではないが、二価の化学基、例えば- $CH_2 -$ 、- $CH_2 CH_2 -$ 、- $CH_2 CH_2 CH_2 -$ 、- $CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 -$ 、 $CH = CH -$ 、 $CH = CH CH = CH -$ 、ビニリデンおよび高級同族体、異性体、並びにその類似物が挙げられる。好ましいアルキレン鎖は2-7個の炭素原子を持つ。

【0019】

「シクロアルキル」なる用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられ、本明細書中において、特記しない限り、单環式、二環式、三環式、縮合式、架橋式またはスピロ式の、3-10個の炭素原子の単価飽和炭化水素部分(ここで、炭素原子は環系内または外に位置する)として定義される。シクロアルキル部分の任意の好適な環上部位が、既定の化学構造に共有結合していてもよい。シクロアルキル部分の例として、限定するものではないが、化学基、例えばシクロプロビル、シクロプロビルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘキシリルメチル、シクロヘキシリルエチル、シクロヘプチル、ノルボルニル、アダマンチル、スピロ[4.5]デカニルおよび同族体、異性体、並びにその類似物が挙げられる。

【0020】

「シクロアルケニル」なる用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられ、本明細書中において、特記しない限り、少なくとも1つの二重結合を含む、单環式、二環式、三環式、縮合式、架橋式またはスピロ式、3-10個の炭素原子の単価不飽和炭化水素部分(ここで、炭素原子は環系内または外に位置する)として定義される。シクロアルケニル部分の任意の好適な環上部位が、既定の化学構造に共有結合していてもよい。シクロアルケニル部分の例として、限定するものではないが、化学基、例えば、シクロプロペニル

10

20

30

40

50

、シクロプロペニルメチル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキセニルメチル、シクロヘキセニルエチル、シクロヘプテニル、ノルホブネニルおよび同族体、異性体、並びにその類似物が挙げられる。

#### 【0021】

「シクロアルキレン」なる用語は、単独で用いられ、本明細書中において、特記しない限り、単環式、二環式、三環式、縮合式、架橋式またはスピロ式炭化水素から誘導される3-10個の炭素原子の二価部分として定義される。かかる炭化水素シクロアルキレン部分は、完全に飽和しているか、あるいは単価または多価不飽和であってよく、EまたはZ配置で存在してもよい。本発明の化合物は、全ての可能なEおよびZ配置を含むものである。シクロアルキレン部分の任意の好適な環上部位が、既定の化学構造に共有結合してもよい。飽和および不飽和炭化水素シクロアルキレン部分の例として、限定するものではないが、二価の化学基、例えばシクロプロピレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン、シクロヘキセニレン、トランス-デカヒドロナフタレン、スピロ[3.3]ヘプテニレンおよび高級同族体、異性体、並びにその類似物が挙げられる。

#### 【0022】

「ハロ」または「ハロゲン」なる用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられ、本明細書中において、特記しない限り、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素原子として定義される。

#### 【0023】

「モノフルオロアルキル」なる用語は、単独で用いられ、本明細書中において、特記しない限り、フッ素原子を1つのみ含む( $C_1 - C_{10}$ )直鎖または( $C_3 - C_{10}$ )分枝鎖単価飽和炭化水素部分のいずれかとして定義する。モノフルオロアルキル部分の例として、限定するものではないが、化学基、例えば-CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Fおよび高級同族体、異性体、並びにその類似物が挙げられる。好みの鎖長は、直鎖では1-6個の炭素原子であり、分岐鎖では3-8個の炭素原子である。

#### 【0024】

「モノフルオロアルケニル」なる用語は、単独で用いられ、本明細書中において、特記しない限り、フッ素原子を1つのみ含み、少なくとも1つの二重結合を含む( $C_2 - C_1$ )直鎖または( $C_3 - C_{10}$ )分枝鎖単価不飽和炭化水素部分のいずれかとして定義される。モノフルオロアルケニル部分の例として、限定するものではないが、化学基、例えば-CH=CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>F、-CH=CHCH<sub>2</sub>F、-C(CH<sub>3</sub>)=CHFおよび高級同族体、異性体、並びにその類似物が挙げられる。好みの鎖長は、直鎖では2-7個の炭素原子であり、分岐鎖では3-8個の炭素原子である。

#### 【0025】

「ペルフルオロアルキル」なる用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられ、本明細書中において、特記しない限り、2以上のフッ素原子を含む( $C_1 - C_{10}$ )直鎖または( $C_3 - C_{10}$ )分枝鎖単価飽和炭化水素部分のいずれかとして定義される。ペルフルオロアルキル部分の例として、限定するものではないが、化学基、例えばトリフルオロメチル、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>および-CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>および同族体、異性体、並びにその類似物が挙げられる。好みの鎖長は、直鎖では1-7個の炭素原子であり、分岐鎖では3-8個の炭素原子である。

#### 【0026】

「アリール」なる用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられ、本明細書中において、特記しない限り、20個までの炭素原子から成る芳香族炭素環部分として定義され、該部分はシングルリング(单環)または一緒にになって縮重したか、若しくは共有結合した複合環(二環、三環まで)であってもよい。アリール部分の任意の好適な環上部位が、既定の化学構造に共有結合してもよい。アリール部分の例として、限定するものではないが、化学基、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ビフェニル、アントリル、フェナントリル、フルオレニル、イン

10

20

30

40

50

ダニル、ビフェニレニル、アセナフテニル、アセナフチレニル、およびその類似物が挙げられる。アリール部分は6-14個の炭素原子を含むことが好ましい。

### 【0027】

「アリールアルキル」なる用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられ、本明細書中において、特記しない限り、任意の開放環上部位が、アルキル鎖が(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)直鎖または(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)分枝鎖飽和炭化水素部分のいずれかであるアルキル部分で適当に置換された、本明細書中に前記既定のアリール部分として定義される。アリールアルキル部分の例として、限定するものではないが、化学基、例えばベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、ジフェニルメチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルブロピル、フルオレニルメチルおよび同族体、異性体、並びにその類似物が挙げられる。

10

### 【0028】

「ヘテロアリール」なる用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられ、本明細書中において、特記しない限り、例えば20個までの環原子、例えば5-20個の環原子を持つ芳香族ヘテロ環系として定義され、該環系がシングルリング(单環)または一緒にになって縮重したか、若しくは共有結合した複合環(二環、三環まで)であってもよい。該環は、窒素(N)、酸素(O)、または硫黄(S)から選択される1個ないし4個のヘテロ原子を含んでいてよく、窒素または硫黄原子(群)は所望により酸化され、または窒素原子(群)は所望により置換または四級化されていてもよい。ヘテロアリール部分の任意の好適な環上部位が、既定の化学構造に共有結合していてもよい。ヘテロアリール部分の例として、限定するものではないが、ヘテロ環、例えば、フラン、チオフェン、ピロール、N-メチルピロール、ピラゾール、N-メチルピラゾール、イミダゾール、N-メチルイミダゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、1H-テトラゾール、1-メチルテトラゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1H-1,2,4-トリアゾール、1-メチル-1,2,4-トリアゾール、1,3,4-トリアゾール、1-メチル-1,3,4-トリアゾール、ベンズオキサゾール、ベンジスオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、チアントレン、ジベンゾ[b,d]フラン、ジベンゾ[b,d]チオフェン、ベンズイミダゾール、N-メチルベンズイミダゾール、インドール、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノアゾリン、キノキサリン、プリン、ブテリジン、9H-カルバゾール、-カルボリン、およびその類似物が挙げられる。

20

### 【0029】

「ヘテロアリールアルキル」なる用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられ、本明細書中において、特記しない限り、開環上部位が、アルキル鎖が(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)直鎖または(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)分枝鎖飽和炭化水素部分のいずれかのアルキル部分で適当に置換された、本明細書中に前記既定のヘテロアリール基を定義している。ヘテロアリールアルキル部分の例として、限定するものではないが、化学基、例えばフラニルメチル、チエニルエチル、インドリルメチル、およびその類似物が挙げられる。

30

### 【0030】

ヘテロアリール化学基は、本明細書中に前記既定のものであり、さらに飽和または部分飽和ヘテロ環式環を含む。飽和または部分的に飽和したヘテロアリール部分の例として、限定するものではないが、化学基、例えばアゼチジニル、1,4-ジオキサン二、ヘキサヒドロアゼビニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルフォリニル、ジヒドロベンズイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンズオキサゾリル、ジヒドロチアノル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリジミジニル、ジヒドロピロリイル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリシアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、ジヒドロ-1,4-ジオキサン二、テトラヒドロチアノル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソ

40

50

キノリニル、およびその類似物が挙げられる。

【0031】

「アシル」なる用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられ、本明細書中において、特記しない限り、アルキル、ハロアルキル、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub>)直鎖、または(C<sub>4</sub> - C<sub>11</sub>)分枝鎖単価炭化水素部分であり；ここで、既定の化学構造に共有結合した炭素原子は、カルボニル酸化状態に酸化されている。かかる炭化水素部分は、単価または多価不飽和であってもよく、EまたはZ配置で存在してもよい。本発明の化合物は、全ての可能なEおよびZ配置を含むものである。アシル部分の例として、限定するものではないが、化学基、例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル、3,3-ジメチルブチリル、トリフルオロアセチル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘキセノイル、デカノイル、ベンゾール、ニコチニル、イソニコチニルおよび同族体、異性体、並びにその類似物が挙げられる

10

【0032】

「ヒドロキシアルキル」なる用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられ、本明細書中において、特記しない限り、末端がヒドロキシル基で置換された(C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>)直鎖炭化水素として定義される。ヒドロキシアルキル部分の例として、化学基、例えば-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHおよび高級同族体が挙げられる。

20

【0033】

「アルコキシ」なる用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられ、本明細書中において、特記しない限り、酸素原子に共有結合した(C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>)直鎖または(C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub>)分枝鎖炭化水素のいずれかとして定義される。アルコキシ部分の例として、限定するものではないが、化学基、例えばメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、デカノキシおよび同族体、異性体、並びにその類似物が挙げられる。

20

【0034】

「アリールオキシ」または「ヘテロアリールオキシ」なる用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられ、特記しない限り、酸素原子とさらに共有結合した、本明細書中前記既定のアリールまたはヘテロアリール基として定義される。アリールオキシまたはヘテロアリールオキシ部分の例として、限定するものではないが、化学基、例えばC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O-、4-ビリジル-O-および同族体、異性体、並びにその類似物が挙げられる。

30

【0035】

「カルボニル」なる用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられ、本明細書中において、特記しない限り、酸素原子と二重結合でさらに結合した二価の1炭素部分として定義される。例えば、

【化3】



である。

40

【0036】

「アルコキシカルボニル」なる用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられ、本明細書中において、特記しない限り、カルボニル基とさらに結合してエステル部分を形成する、本明細書中に前記既定のアルコキシ基として定義される。アルコキシカルボニル部分の例として、限定するものではないが、化学基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、デカノキシカルボニルおよび同族体、異性体、並びにその類似物が挙げられる。

【0037】

「アルキルチオ」なる用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられ、本明細書

50

中において、特記しない限り、硫酸原子に共有結合する ( $C_1 - C_{10}$ ) 直鎖または ( $C_3 - C_{10}$ ) 分枝鎖炭化水素部分のいずれかとして定義される。アルキルチオ部分の例として、限定するものではないが、化学基、例えばメチルチオ、エチルチオ、イソプロピルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、デカニルチオおよび同族体、異性体、並びにその類似物が挙げられる。直鎖アルキルチオ部分が 1 - 6 個の炭素原子を持ち、分枝鎖アルキルチオ部分が 3 - 8 個の炭素原子を持つことが好ましい。

## 【0038】

「アリールチオ」または「ヘテロアリールチオ」なる用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられ、特記しない限り、硫酸原子にさらに共有結合する、本明細書中に前記既定のアリールまたはヘテロアリール基として定義される。アリールチオまたはヘテロアリールチオ部分の例として、限定するものではないが、化学基、例えば  $C_6H_5S-$ 、4-ピリジル-S-および同族体、異性体、並びにその類似物が挙げられる。

## 【0039】

「アルコキシアルキル」または「アルキルチオアルキル」なる用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられ、特記しない限り、非置換の ( $C_1 - C_{10}$ ) 直鎖または非置換の ( $C_2 - C_{10}$ ) 分枝鎖炭化水素にさらに共有結合する、本明細書中に前記既定のアルコキシまたはアルキルチオ基として定義される。アルコキシアルキルまたはアルキルチオアルキル部分の例として、限定するものではないが、化学基、例えばメトキシメチル、メチルチオエチル、エチルチオエチル、イソプロピルチオメチル、sec-ブチルチオエチル、 $-CH_2CH(CH_3)OCH_2CH_3$  および同族体、異性体、並びにその類似物が挙げられる。直鎖アルコキシアルキルまたはアルキルチオアルキル部分が 1 - 6 個の炭素原子を持ち、分枝鎖アルコキシアルキルまたはアルキルチオアルキル部分が 3 - 8 個の炭素原子を持つことが好ましい。

## 【0040】

「アリールオキシアルキル」、「ヘテロアリールオキシアルキル」、「アリールチオアルキル」、または「ヘテロアリールチオアルキル」なる用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられ、または特記しない限り、非置換の ( $C_1 - C_{10}$ ) 直鎖または非置換の ( $C_2 - C_{10}$ ) 分枝鎖炭化水素にさらに共有結合する、本明細書中に前記既定のアリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールチオまたはヘテロアリールチオ基を定義している。アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールチオアルキルおよびヘテロアリールチオアルキル部分の例として、限定するものではないが、化学基、例えば  $C_6H_5OCH_2-$ 、 $C_6H_5OCH(CH_3)-$ 、4-ピリジル-O-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、 $C_6H_5SCH_2-$ 、 $C_6H_5SCH(CH_3)-$ 、4-ピリジル-S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-および同族体、異性体、並びにその類似物が挙げられる。直鎖アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールチオアルキルまたはヘテロアリールチオアルキル部分が 1 - 6 個の炭素原子を持ち、分枝鎖アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールチオアルキルまたはヘテロアリールチオアルキル部分が 3 - 8 個の炭素原子を持つことが好ましい。

## 【0041】

「アルキルアミノ」なる用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられ、または特記しない限り、1つのアルキル基を有する部分であって、該アルキル基は非置換 ( $C_1 - C_6$ ) 直鎖の前記既定のアルキル基または非置換 ( $C_3 - C_8$ ) の前記既定のシクロアルキル基である。アルキルアミノ部分の例として、限定するものではないが、化学基、例えば  $-NH(CH_3)$ 、 $-NH(CH_2CH_3)$ 、 $-NH-$ シクロペンチルおよび同族体、およびその類似物が挙げられる。

## 【0042】

「ジアルキルアミノ」なる用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられ、または特記しない限り、二つの独立したアルキル基を有する部分であって、該アルキル基は非置換 ( $C_1 - C_6$ ) 直鎖の前記既定のアルキル基または非置換 ( $C_3 - C_8$ ) の前記既定のシクロアルキル基である。かかる二つの基は連結して非置換 ( $C_1 - C_6$ ) - アルキレ

10

20

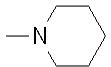
30

40

50

ン - 部分を形成してもよい。ジアルキルアミノ部分の例として、限定するものではないが、化学基、例えば - N ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> 、 - N ( C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> 、 - N C H<sub>3</sub> ( C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> 、

#### 【化 4】



および同族体、並びにその類似物が挙げられる。

#### 【0043】

「アルキルアミノアルキル」なる用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられ、または特記しない限り、1 - 6 個の炭素原子の直鎖アルキル基にさらに共有結合する、本明細書中に前記既定のアルキルアミノ部分として定義される。アルキルアミノアルキル部分の例として、限定するものではないが、化学基、例えば - C H<sub>2</sub> N H ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> 、 - C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> N H ( C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> 、 - C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> N H ( C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> および同族体、並びにその類似物が挙げられる。

#### 【0044】

「ジアルキルアミノアルキル」なる用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられ、または特記しない限り、1 - 6 個の炭素原子の直鎖アルキル基にさらに共有結合する、本明細書中に前記既定のジアルキルアミノ部分として定義される。ジアルキルアミノアルキル部分の例として、限定するものではないが、化学基、例えば - C H<sub>2</sub> N ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> 、 - C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> N ( C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> 、 - C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> N C H<sub>3</sub> ( C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> および同族体、並びにその類似物が挙げられる。

#### 【0045】

「アルキルアミノカルボニル」または「ジアルキルアミノカルボニル」なる用語は、単独で用いられ、または特記しない限り、カルボニル基にさらに結合する、本明細書中に前記既定のアルキルアミノまたはジアルキルアミノ部分として定義される。アルキルアミノカルボニルまたはジアルキルアミノカルボニル部分の例として、限定するものではないが、化学基、例えば - C ( O ) N H ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> 、 - C ( O ) N ( C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> 、 - C ( O ) N C H<sub>3</sub> ( C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> および同族体、並びにその類似物が挙げられる。

#### 【0046】

上記用語（例えば、アルキル、アリール、ヘテロアリール）のいずれにも、示した基（radical）または部分の非置換、單一置換および多置換体が含まれる。部分の各体の置換基を以下に示す。

#### 【0047】

アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキレン、シクロアルキレン、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルのアルキル部分、飽和または部分的に飽和したヘテロ環式環およびアシルまたはカルボニル部分、についての置換基は、単独または他の用語と組み合わせて用いられ、 - R' 、 OR' 、 = O 、 = N R' 、 = N - OR' 、 - NR' R'' 、 - S R' 、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 - OC ( O ) R' 、 - CO<sub>2</sub> R' 、 - C ( O ) NR' R'' 、 - OC ( O ) NR' R'' 、 - NR'' C ( O ) R' 、 - NR'' CO<sub>2</sub> R' 、 - NR' C ( O ) NR' R'' 、 - NH - C ( NH<sub>2</sub> ) = NH 、 - NR' C ( NH<sub>2</sub> ) = NH 、 - NH - C ( NH<sub>2</sub> ) = NR' 、 - S ( O ) R' 、 - S ( O )<sub>2</sub> R' 、 - S ( O )<sub>2</sub> NR' R'' 、シアノおよびニトロであり：ここで、R' または R'' はそれぞれ、独立して、水素、非置換 ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル、非置換 ( C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> ) シクロアルキル、アリール、アリール - ( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) アルキル、アリールオキシ - ( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) アルキル、アリールチオ - ( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - ( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) アルキル、ヘテロアリールオキシ - ( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) アルキル、またはヘテロアリールチオ - ( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) アルキル基からなる群から選択されるか；または、所望により一緒に用いて、 C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキレン基として連結して環を形成してもよい。

#### 【0048】

10

20

30

40

50

「アリールまたはヘテロアリール部分」は、単独または他の用語と組み合わせて用いられ、所望により、-R'、-OR'、-SR'、-C(O)R'、-CO<sub>2</sub>R'、-アルコキシアルキル、アルコキシアルキルオキシ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、-NR'R"、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、-S(O)R'、-S(O)<sub>2</sub>R'、-SO<sub>3</sub>R'、-S(O)<sub>2</sub>NR'R"、-CO<sub>2</sub>R'、-C(O)NR'R"、-OC(O)NR'R"、-NR"C(O)R'、-NR"CO<sub>2</sub>R'、-NR'C(O)NR'R"、-NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH、-NR'C(NH<sub>2</sub>)=NH、-NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR'、-S(O)R'および-S(O)<sub>2</sub>R'からなる群より選択される置換基でモノ-、ジ-またはトリ-置換されるか；ここで、R'またはR"は、それぞれ独立して、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル、アリール、アリール-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル、アリールオキシ-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル、アリールチオ-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル、ヘテロアリールオキシ-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルまたはヘテロアリールチオ-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル基であるか；または、所望により一緒に用いて、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン-基として連結して環を形成してもよい。10

#### 【0049】

プロドラッグは、インビボにて酵素または非酵素代謝（例えば、加水分解）により式(I)または式(II)で示される化合物（ここで、R<sub>1</sub>は水素原子）に変換可能な化合物として定義している。20

#### 【0050】

本発明の化合物は、不斉原子を含んでいてもよく、また、本化合物の幾つかが1つまたはそれ以上の不斉原子または不斉中心を含むことで、光学異性体（エナンチオマー）およびジアステレオノマーを生成してもよい。式(I)または式(II)の立体光学について特記せずに示しているが、本発明は、かかる光学異性体（エナンチオマー）およびジアステレオノマー（幾何学異性体）、ならびに、ラセミ体およびエナンチオマー的に分割された純粋なR型およびS型の立体異性体、ならびに、R型およびS型の立体異性体の他の混合物およびその医薬上許容される塩を含む。光学異性体は、当業者に公知の標準的な方法、限定するものではないが、ジアステレオノマー塩の形成、力学的分解(kinetic resolution)および不斉合成により、純粋な形状で得ることができる。本発明は、すべての可能な位置異性体およびその混合物を包含するとさらに理解され、かかる位置異性体は、当業者に公知の標準的な分離方法、限定するものではないが、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィーおよび高性能液体クロマトグラフィーにより純粋な形状で得ることができる。30

#### 【0051】

本発明の化合物には、互変異性体、例えばケト-エノール互変体も含まれる。互変異性体は、平衡状態で、または適当な置換体によりある1つの形状に立体的に拘束されて存在し得る。本発明にはかかる全ての互変異性体が含まれる。

#### 【0052】

本発明の化合物は、診断上、治療上、または代謝上の目的で原子の同位体を含ませることができる。かかる同位体は、放射性であっても、なくてもよい。40

#### 【0053】

酸性部分を含む式(I)または式(II)の化合物の医薬上許容される塩は、有機および無機塩基から形成させることができる。アルカリ金属塩のような好適な無機塩基性塩には、限定するものではないが、ナトリウム、リチウムまたはカリウム塩が含まれ、アルカリ土類金属塩のような他の無機塩基性塩には、限定するものではないが、カルシウムまたはマグネシウム塩が含まれる。アンモニアまたは有機アミンを有する好適な有機塩基性塩には、限定するものではないが、モルホリン、チオモルホリン、ピベリジン、ピロリジン、モノ、ジ、またはトリ-低級アルキルアミン、例えば、エチルtert-ブチル-、ジエチル-、ジイソプロピル-、トリエチル-、トリブチル-またはジメチルプロピルアミン、50

またはモノ、ジ、またはトリヒドロキシ低級アルキルアミン、例えば、モノ、ジ、またはトリエタノールアミンが含まれる。さらに、本質的な塩(internal salts)を形成させることができる。同様に、本発明の化合物が塩基性部分を含む場合には、塩を有機および無機酸から形成することができる。例えば、塩を、酢酸、プロピオン酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、マロン酸、マンデル酸、リンゴ酸、タル酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、メタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、カンフルスルホン酸および公知の医薬上許容される類似の酸から形成することができる。

#### 【0054】

##### (医薬製剤および調製)

10

本発明の活性化合物の有効量を、利用する特定の化合物、投与方法、状態、および処置する状態の重篤度、並びに処置される患者の種々の身体的要因に応じて、変更し得ることは理解される。抗水利尿物質として使用し、夜間性遺尿症および夜間性尿意促迫症を処置する場合、本発明の化合物を必要としている患者に、体重1kg当たり約0.01mg～約30mgの投与量が毎日投与され、好ましくは1日に2回から6回に分けた用量で投与されるか、または除放性製剤で投与された場合に、概して満足な結果を得ることができる。最も大きな哺乳動物であっても、1日の総投与量は約1mg～約2100mgであり、好ましくは約1mg～約10mgである。70kgのヒト成人の場合、1日の総投与量は、一般的に約1mg～約10mgであるが、最適な治療結果を与えるよう調整され得る。

#### 【0055】

本発明の化合物は、そのまで、または医薬用担体と共に、投与用に製剤化することができ、その割合は、その化合物の溶解度および化学的特性、投与経路の選択および一般的な薬学的慣例により決定される。医薬用担体は、固体または液体のいずれでもよい。

#### 【0056】

固体の担体には、香味剤、甘味剤、潤滑剤、可溶化剤、懸濁化剤、充填剤、流動化剤、圧縮補助剤、結合剤または錠剤崩壊剤としても作用し得る1つまたはそれ以上の物質を含ませることができ、それをカプセル化材料とすることもできる。散剤の場合、担体は細かく粉碎された固体であり、細かく粉碎された有効成分と一緒にして混合剤とされる。

#### 【0057】

固体投与単位形または組成物、例えば、錠剤、トローチ、ピル、カプセル、散剤およびその類似物には、例えばトランガカンスゴム、アカシア、トウモロコシ澱粉またはゼラチンのような固体担体結合剤；例えばリン酸ジカルシウムのような賦形剤；トウモロコシ澱粉、ジャガイモ澱粉、アルギン酸のような分解剤；ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤；およびスクロース、ラクトースまたはサッカリンのような甘味剤を含ませることができる。単位投与形がカプセルの場合、上記の物質に加えて、脂肪油のような液体担体を含ませてもよい。さまざま他の物質を、コーティング剤として用いても良いし、または投与単位の物質的形状を改変するために用いても良い。例えば、錠剤をセラック、砂糖またはその両方でコーティングしても良い。

#### 【0058】

液状担体は、例えば液剤、懸濁剤、分散剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤および加圧組成物のような液体投与形を調製するのに用いられる。有効成分を、例えば水、有機溶媒、両方の混合物のような医薬上許容される液状担体、または医薬上許容される油または脂肪中に溶解または懸濁することができる。液状担体は、他の好適な製薬的添加物、例えば可溶化剤、乳化剤、緩衝化剤、保存剤、甘味剤、香味剤、懸濁化剤、増粘剤、着色剤、粘度調節剤、安定化剤または浸透圧調節剤を含有することができる。経口および非経口投与用の液状担体の好適な例として、水(上記のような添加物、例えばセルロース誘導体、好ましくはカルボキシメチルセルロースナトリウム溶液を部分的に含有する)、エタノールなどの1価アルコールおよびグリコールなどの多価アルコールを含むアルコール、およびそれらの誘導体、レチシン、並びに分別ヤシ油および落花生油などの油剤が挙げられる。非経口投与の場合、液体担体は、オレイン酸エチルやミリスチン酸イソプロピルなどの

30

40

50

油エステルであっても良い。無菌の液状担体は、非経口投与用の無菌液状組成物に有用である。加圧組成物用の液状担体は、ハロゲン化炭化水素または他の医薬上許容される噴射剤とすることができます。

#### 【0059】

シロップ剤またはエリキシル剤などの液状医薬組成物は、1つまたはそれ以上の液状担体および有効成分に加えて、スクロースなどの甘味剤、メチルおよびプロピルパラベンなどの防腐剤、医薬上許容される染色剤または着色剤、またはサクランボ香やオレンジ香の着香剤を含んでいてもよい。

#### 【0060】

無菌の液剤または懸濁剤である液状医薬組成物は、例えば筋肉内、腹腔内、または皮下注射によって、眼内投与または非経口投与することができる。無菌液剤は、静脈内投与することもできる。注射での使用に好適な製薬剤形には、無菌水溶剤または分散剤、および無菌注射溶液または分散剤をすぐに調製できる無菌散剤が含まれる。すべての場合において、剤形は無菌でなければならず、また、流動性を有し、容易に注射できる状態になければならない。それは製造および保存の条件下で安定でなければならず、また細菌やカビなどの微生物による汚染作用から保護されなければならない。かかる担体は、液体担体、例えば水、エタノール、ポリオール(例えばグリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール)、それらの好適な混合物および植物油剤を含む、溶媒または分散媒体であってもよい。かかる液体担体はヒドロキシプロピルセルロースなどの界面活性剤と適当に混合してもよい。

#### 【0061】

本発明の化合物は、従来の坐剤の剤形で直腸内または膣内投与することもできる。鼻腔内または気管支内への吸入または吹入による投与の場合、本発明の化合物を、後に噴霧の形態で利用することができるよう、水溶液または部分的に水溶液中で処方できる。本発明の化合物は、局所的に投与できるし、あるいは、活性化合物と、この活性化合物に対して不活性で、皮膚に対して毒性を示さず、その物質を全身吸収させるために皮膚を介して血流中に送達するような担体、とを含有する皮膚貼付薬を用いて経皮的に投与することもできる。このような担体は、クリーム剤や軟膏剤、ペースト剤、ゲル剤、および密閉用具(*occlusive device*)などの数多くの形態をとりうる。クリーム剤や軟膏剤は、水中油形または油中水形のいずれかの型の粘性液または半固体乳剤であってもよい。有効成分を含有する鉛油または親水ワセリン中に分散させた吸収性粉末からなるペースト剤もまた適当であろう。例えば、必要に応じて担体と共に有効成分を含む貯蔵器を覆う半透膜や、有効成分を含有するマトリックスなど、様々な密閉用具を用いて、有効成分を血流中に放出させてもよい。他の密閉用具は文献により公知である。

#### 【0062】

本発明の化合物は、商業的に入手可能な出発物質、文献公知の化合物、または容易に調製できる中間体から、当業者に公知の標準的な合成方法および手順により調製することができる。有機分子、および官能基形成の調製および操作についての、標準的な合成方法および手順は、適切な科学文献または当分野の一般的な教科書から容易に入手することができる。限定するものではないが、いずれか1つまたは多数の出典、典型的な教科書、例えばSmith, M. B.; March, J. March's Advanced organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, 5<sup>th</sup> ed.; John Wiley & Sons: New York, 2001; およびGreene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective groups in organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> ed.; John Wiley & Sons: New York, 1999が有用であり、当業者に周知の有機合成の参考書であると認められる。下記の合成スキームを、限定するものではないが、例示の化合物種の一般的な調製手順を例示するために示す。模範的にピラゾール ピロロベンゾジアゼピンの簡便な一般的な調製手順を下記のスキームに示す。

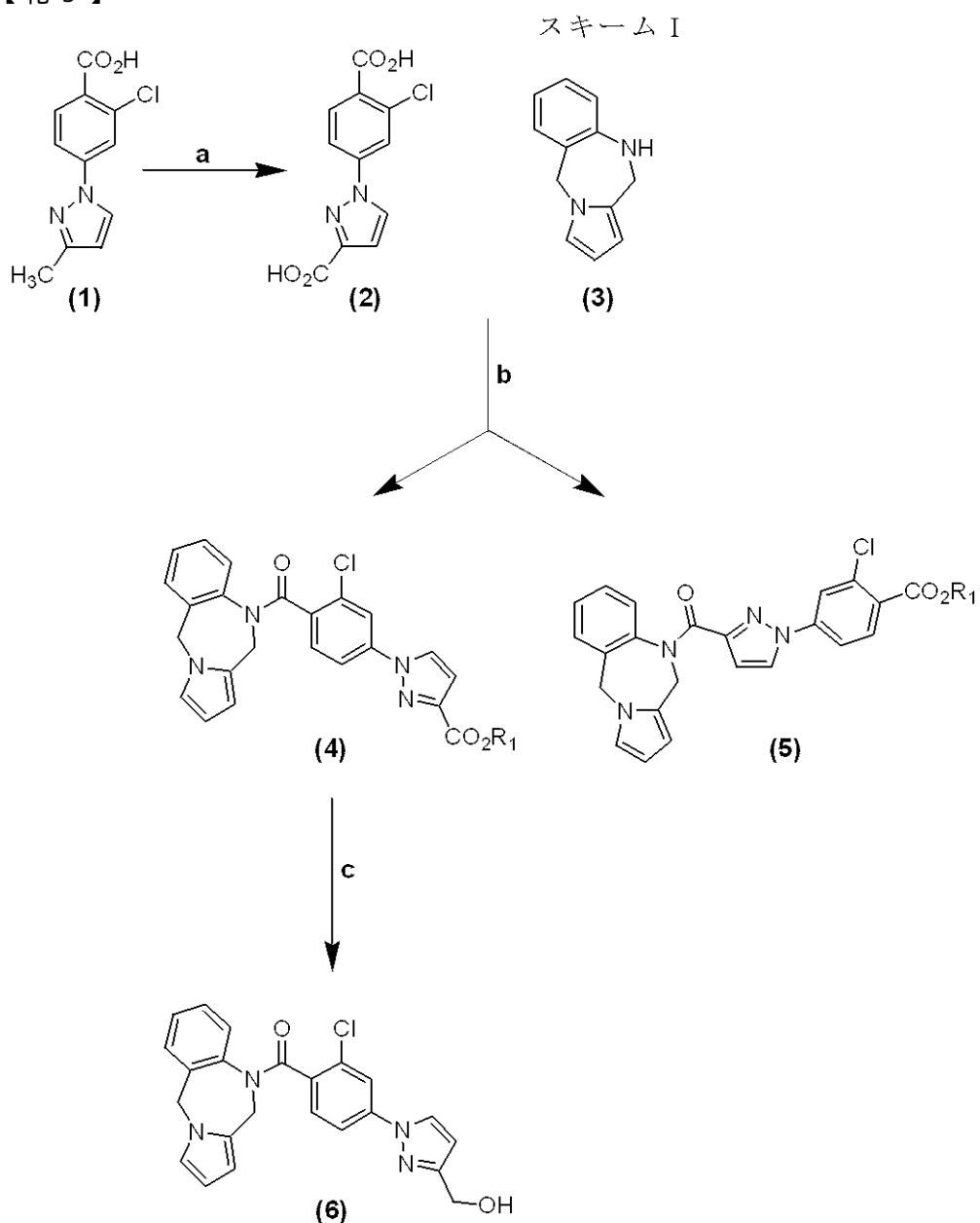
10

20

30

40

## 【化5】



- a.  $\text{KMnO}_4$  (5. 25当量)、1N KOH、 $\text{H}_2\text{O}$ 、60–65°C、4時間、2N HCl；  
 b.  $(\text{COCl})_2$ 、DMF (触媒)、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、0. 5時間、 $\text{ROH}$ ；c. (4) 化合物A、2. 0M LiBH<sub>4</sub> (20当量)、THF、1. 5時間

## 【0063】

スキームI、工程aでは、前記の中間体(1)を、過マンガン酸カリウムなどの酸化剤と一緒に、アルカリ条件下60–65°の温度にて水性溶媒混合液中で反応させ、二価酸物(2)を得る。工程bでは、(2)を、塩化オキサリル、塩化チオニル、あるいは他の商業的に入手可能な、または適当な公知の塩素化剤で処理して、非単離性の(unisolated)二価酸塩化物を生成させ、それを、適当な溶媒、例えばクロロホルム、1,2-ジクロロエタンまたはジクロロメタンおよびその類似物中にて前記の(3)を用いてさらに処理し、アルコールで反応を停止させた後に、生成物の混合物を得る。生成物をクロマトグラフィーにより分離してエステル(4)を得る。工程cでは、エステル(4)を、テトラヒドロフラン(tetrahydrofuran)などの適当な溶媒中で過剰量のホウ化水素還元剤、例えば水素

10

20

30

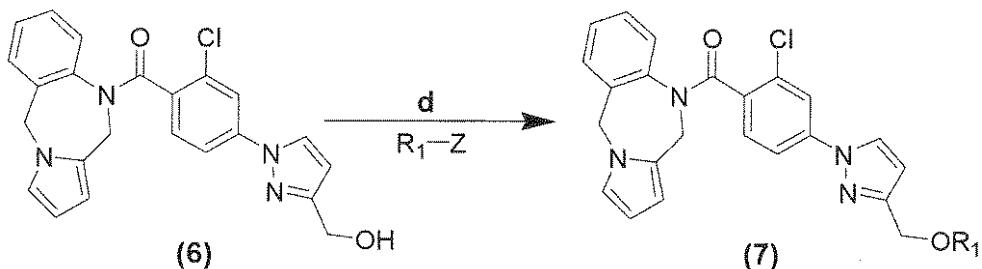
40

50

化ホウ素リチウムと一緒に処理して対応するメタノール(6)を得る。

【化6】

スキーム II



10

d. R<sub>1</sub>-Z, 塩基, 溶媒

【0064】

プロドラッグは、吸収を促進し、代謝を阻害若しくは促進し、分布(distribution)に作用し、あるいは製薬的活性物質の排出を変化させ得る、式(I)または(II)化合物である。プロドラッグは、加水分解、酵素、または代謝による成分置換によって、活性型医薬物種類に変換され得る。スキームIIでは、アルコール(6)を、アルキル化またはアシル化して、所望のアルコール(7)を保護して(7)を生成できる。これは更なる合成の精巧化を目的とするものであっても、またはプロドラッグ、代謝産物、または(6)の共役物の調製のためであってもよい。従って、R<sub>1</sub>-Z(ここで、R<sub>1</sub>は本明細書中で前記既定のものであり、Zは脱離基、例えば、限定するものではないが、塩素、臭素またはヨウ素原子であるか、あるいはトリフル酸(-OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)または無水物部分であるか、またはヒドロキシ部分(例えば、ミツノブ化学(Mitsunobu chemistry))である)を、アルキル化またはアシル化条件で(6)と反応させ、所望により塩基存在下で、例えば、限定するものではないが、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、トリフェニルホスフィンまたは炭酸カリウム、およびその類似物の存在下で、さらに所望により既知の促進剤または触媒の存在下で、例えば4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン存在下、-78ないし80で数時間反応させて、保護されたアルコール(7)を得る。

20

30

40

50

【0065】

生物学的データ

インビボ方法

試験成績の方法：

ラット：

この試験に用いた動物は全て、チャールズ・リバー研究所(Charles River Laboratories)(Crl:CD(SD)IGS BR)から入手した6週から7週齢のオスのラットで、16時間から18時間の絶食後の体重が180g~250gのものであった。到着時に、全ラットを、獣医職員や他の担当者による一般的な健康検査にかけた。動物の受領から投薬までに、環境順応と検疫に最短で3日を要した。この間に動物を環境順応させ、幾つかの感染症の発症について観察した。この試験に使用できないと判断した動物は全て、同一業者から入手した同様の週齢かつ体重の動物と交換した。全動物を、ナショナルリサーチ評議会(National Research Council)の「実験動物の保護および使用に関するガイド(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)」に従って、登録され且つ完全にAAALACに公認された施設にて、気温が18~26間に制御され、湿度が30%~70%と適切に制御され、そして人工的に12時間周期の暗期、明期とされる環境下で、集団飼育した。特記しない限り、全ての動物は、自由にサテイファイド・ロデント・ダイエット(

Certified Rodent Diet) (TEKLAD) または同等のものを得ることができた。水は、特記しない限り、動物に自由に与えた。分析して、この試験の目的、処置または結果を妨げると予想される公知の汚染物質が、食餌や水中に検出できるレベルでは、存在しないことを実証した。動物福祉の目的で、この試験プロトコルはインスチチューショナル・アニマル・ケア・アンド・ユース・コミッティー (Institutional Animal Care and Use Committee) で検閲を受け、許容される標準的な動物福祉とヒトの保護に努めた。投薬前に、全ラットを色分けして印を付けた。

#### 【0066】

##### 賦形剤処方 :

この試験で使用した賦形剤は、0.25%メチルセルロース中における20%ジメチルスルフォキシド(DMSO)である。賦形剤の調製には、透明溶液の1mLのDMSOと4mLの蒸留水中の0.25%メチルセルロース溶液を調製することが含まれる。次いで、この賦形剤を使用するまで冷凍し、投薬調製および投与前には室温に戻した。

#### 【0067】

##### 試験化合物処方 :

試験プロトコルに従って、被検化合物を1.0mLのDMSO中に溶解し、4.0mLの蒸留水中0.25%メチルセルロース溶液を加えて調製し、動物投薬前まで室温で保管した。

#### 【0068】

##### 試験プロトコル :

R.M. Taylor および J.G. Topliss、J. Med. Pharm. Chem. (4) 312, 1962に記載の方法に従って、インビボ試験プロトコルを実施した。この試験開始前に、全てのラットを約16時間～18時間絶食させた。この間、試験開始前1時間までは自由に水を与えた。試験に際し、ラットの体重を測定し、被検化合物および投薬レベルごとに2匹の動物と2つの賦形剤対照にグループ分けし、処置管理に基づいて被検化合物を投与した。全ての動物に、製剤濃度2.0mg/mLの被検化合物を10mg/kg投薬した。経口量の投与直後に、ラットに蒸留水(ローリング・スプリングス・ウォーター・カンパニー(Roaring Springs Water Company), ロット番号: 01120109371, Exp. 12 Jan 2003)) 25mL/kgを経口で与えた。ラットをマッサージして強制排尿させ、個別の代謝ケージ(metabolism cages)に収容した。尿を4時間(±5分)ごとに集めた。4時間後(±5分)に尿量を記録し、尿のpH値を決定した。日立モデル704自動化学分析装置(Hitachi Model 704 Automated Chemistry Analyzer)を用いて、尿中のナトリウム、カリウムおよび塩化物イオンの電解質濃度を決定した。尿浸透圧をアドバンスド・浸透圧計(Advanced Instruments Osmometer)を用いて決定した。

#### 【0069】

データ取得の後、動物を二酸化炭素によって流血させずに安楽死させた。

#### 【0070】

##### 統計処理の方法

ナトリウム、カリウムおよび塩化物イオンの電解質濃度を、用語、動物の体重100グラム当たり排出された電解質 $\mu\text{Eq}$ で表した。被検化合物の利尿効果を、尿排泄量、pH、電解質および浸透圧について平均の表形式で表した。統計学的に有意な効果を、適切な多重比較検定(Multiple Comparison Test)を用いてANOVAにより決定した。

#### 【0071】

##### インビボの結果

表1および2は、本発明の化合物、賦形剤の類似物(陰性対照)および他の活性化合物(陽性対照)の活性についてのデータを提供する。

##### 表1

10mg/kgを経口投薬された、正常意識で飲水したラットの尿排泄およびpHについての参照化合物および被検化合物の効果。

【表1】

	投与量 (m g / k g)	尿量 (m L)	% 変化率 % 増加または減少	p H
参照A* (-対照)	0	5. 5	0 %	6. 7 7
参照B** (+対照)	1 0	1. 0	8 2 % 減少	6. 5 0
実施例1の化合物***	1 0	1. 0	8 2 % 減少	6. 4 2

\* 不活性化合物(賦形剤)

\*\* [2-クロロ-4-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-(5H,11H)-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10-イル)-メタノン

\*\*\* (1-[3-クロロ-4-(5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イルカルボニル)-フェニル]-1H-ピラゾール-3-イル)メタノール

## 【0072】

表2

10 m g / k g を経口投薬された、正常意識で飲水したラットの尿中の電解質バランスおよび浸透圧についての参照化合物および被検化合物の効果。

【表2】

	電解質濃度			体重100gあたり 排泄された電解質			4時間ごとに排泄された mEq			mOsm/kg
	mEq/L	mEq/L	mEq/L	μEq	μEq	μEq	mEq	mEq	mEq	
	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	
参照A	10.0	7.5	10.0	25.5	19.0	25.5	0.055	0.041	0.055	198.0
参照B	25.5	75.8	62.0	12.0	35.7	29.5	0.026	0.076	0.062	1564.5
実施例 1の化 合物	35.0	67.5	52.5	16.0	30.4	23.5	0.035	0.068	0.053	832.5

## 【0073】

以下の実施例は本発明の範囲を制限するものよりは、むしろ例示するために示される。類似物質と称される化合物は、254nm UV検出器を備えた分析的な逆相クロマトグラフ分析により98%またはそれ以上の単一ピーク(エナンチオマーを除く)として決定された。融点は補正せずに、摂氏温度にて記す。赤外線データは、センチメートルの逆数、cm<sup>-1</sup>にて最大吸収の波数、<sub>m a x</sub>として記す。質量スペクトルデータは電化に対する質量の割合、m/zとして記し；および、高分解スペクトルデータについては、計算値および実測値の質量(masses)[M + H]<sup>+</sup>を、中間式(neutral formulae)Mに関して、記載する。核磁気共鳴データは基準物質、テトラメチルシランからのダウンフィールドを100万分の1に細分した(ppm)として；溶媒、核および電界強度(field strength)パラメータと共に記す。スピニ-スピニ同一核分子(homonuclear)カップリング定数をヘルツにてJ値として記す；および、多重度はs、一重項；d、二重項；t、三重項；q、四重項、五重項；またはb r、ブロードンド(broadened)として記す。イタリック体の元素や基が化学シフトに関与する。<sup>1</sup> <sup>3</sup>C NMR化学シフトのアサインメントは、2-D実験からの合理的なアサインメントにより行った。以下に示す収量は情報の提供を目的とするものであり、その値は実験環境または個々の技術に応じて変化し得る。

## 【0074】

## 実施例1

## 工程a

1-(4-カルボキシ-3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

10

20

30

40

50

水(200mL)中で2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール1-イル)安息香酸(7.08g、30.0ミリモル)および1N水酸化カリウム(30mL、30.0ミリモル)を激しく攪拌した溶液を、60-65に加熱し、90分かけて固体の過マンガン酸カリウム(合計：49.78g、315ミリモル、5.25当量)の複数のアリコートで徐々に処理した。該混合物をさらに2.5時間加熱した(合計4時間)。室温にまで冷却した後、混合物を濾過して蒸発させ残渣を得た。該残渣を2N塩酸に溶解し、酢酸エチルを用いて抽出した(3×)。組み合わせ有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、溶媒を真空中で除去して、酢酸エチル-ジエチルエーテル-ヘキサン混合液から結晶化して、標記化合物(1.27g、4.8ミリモル、16%)を均質固体(融点：260-263)として得た。

10

MS [(+APCI)、*m/z*]：267/269 [M+H]<sup>+</sup>、1個の塩素原子を含む；

IR(固体)、 $\nu_{max}$ ：3000、1695、1600、1280、775 cm<sup>-1</sup>；

<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ：13.31-13.29(br s、2H、-CO<sub>2</sub>H)、8.75(d、J=2.6Hz、1H、ArH-5-ピラゾール)、8.10(dd、J=1.3、0.7Hz、1H、ArH'-2')、7.98(s、2H、ArH'-5'，6')、6.99(d、J=2.6Hz、1H、ArH-4-ピラゾール)；

<sup>13</sup>C NMR(100MHz、DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ：165.8(s、1C、C=O)、162.6(s、1C、C=O)、146.2(s、1C)、141.5(s、1C)、133.4(s、1C)、132.7(s、1C)、130.4(s、1C)、129.0(s、1C)、120.4(s、1C)、117.3(s、1C)、110.8(s、1C)。

20

### 【0075】

#### 工程b

メチル 1-[3-クロロ-4-[5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イルカルボニル]フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸塩

および

メチル 2-クロロ-4-[3-(5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]安息香酸塩

ジクロロメタン(10mL)中の1-(4-カルボキシ-3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(0.81g、3.0ミリモル)およびジメチルホルムアミド(0.02g、0.30ミリモル)攪拌懸濁液を、窒素存在下、室温で、ジクロロメタン(10mL)中の塩化オキサリル(0.76g、6.0ミリモル)溶液で滴下処理した。室温で0.25時間攪拌した後、得られた二酸塩化物を、ジクロロメタン中の10,11-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン(0.55g、3.0ミリモル)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.78g、6.0ミリモル)溶液で迅速に処理した。室温で0.5時間攪拌した後、乾燥メタノール(3.0mL)を用いて反応を停止させ、真空中で蒸発させて残渣を得た。該残渣を酢酸エチル中に溶解し、1N塩酸および水で連続して洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、有機相をシリカゲルのショートカラムに通じて濾過し、2つの画分、画分A(0.54g)および画分B(0.72g)を得た。画分AおよびBを、プリメスフェアー(Primesphere

30

(登録商標))シリカゲルカラム(50mm×250mm)を用いた分取順相高速液体クロマトグラフィーにかけ、メチルtert-ブチル・エーテル-ヘキサン(40:60)の混合物を用いて、流速8.5mL/分で溶出して精製し、分画され化合物A(0.2g、0.44ミリモル、15%)およびB(0.16g、0.36ミリモル、12%)を得た；

40

### 【0076】

化合物A：メチル 1-[3-クロロ-4-[5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イルカルボニル]フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸塩、

50

融点 油；

MS [(+APCI)、*m/z*]：447/449 [M+H]<sup>+</sup>、1個の塩素原子を含む；

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, ArH-6)、7.85 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, ArH”-5”-ピラゾール)、7.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, ArH’-3’)、7.46 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H, ArH’-5’)、7.24 (m, 2H, ArH-9, ArH’-6’)、7.08 (td, *J* = 7.0, 2.2 Hz, 1H, ArH-8)、7.04-7.00 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, ArH-7)、6.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, ArH’-4’)、6.68 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H, ArH-3)、6.09 (br s, 1H, ArH-1)、6.06 (dd, *J* = 3.3, 2.9 Hz, 1H, ArH-2)、5.70 - 4.72 (ブロード, 4H, ArH-5, 11)、3.95 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>-3”)；

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 166.8 (s, 1C, -C(0)N-)、162.2 (s, 1C, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、145.5 (s, 1C)、140.1 (s, 1C)、140.0 (s, 1C)、135.2 (s, 1C)、134.6 (s, 1C)、129.2 (s, 1C)、129.1 (s, 1C)、128.6 (s, 1C)、128.5 (s, 1C)、128.4 (s, 1C)、128.1 (s, 1C)、125.5 (s, 1C)、121.8 (s, 1C)、121.0 (s, 1C)、117.5 (s, 1C)、111.0 (s, 1C, ArC-3)、109.1 (s, 1C, ArC-1)、107.7 (s, 1C, ArC-2)、107.0 (s, 1C, ArC-11a)、52.3 (s, 1C, -OCH<sub>3</sub>-3”)、51.0 (s, 1C, ArC-5)、45.7 (s, 1C, ArC-11)；

10

さらにNMR実験(NOE、COSY、HMBc)を行い、構造配置および化学シフトを確認した。

20

### 【0077】

化合物B：メチル 2 - クロロ - 4 - [3 - (5H - ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン - 10 (11H) - イルカルボニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] 安息香酸塩、

融点 153-155；

MS [(+APCI)、*m/z*]：447/449 [M+H]<sup>+</sup>、1個の塩素原子を含む；

IR (固体)、 $\nu_{\text{max}}$  : 1720, 1645, 1600, 1495, 1270, 1195, 775, 750, 725 cm<sup>-1</sup>；

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, ArH”-6”)、7.78 (br s, 1H, ArH’-5”-ピラゾール)、7.46 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H, ArH-6)、7.34 - 7.23 (m, 4H, ArH-7, 8, ArH”-3”, 5”)、7.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, ArH-9)、6.75 (br s, 1H, ArH’-4”-ピラゾール)、6.65 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H, ArH-3)、6.09 (dd, *J* = 3.3, 2.9 Hz, 1H, ArH-2)、6.05 (br s, 1H, ArH-1)、3.93 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>-1”)；

30

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 165.1 (s, 1C, -C(0)N-)、161.7 (s, 1C, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、148.5 (s, 1C)、143.4 (s, 1C)、142.0 (s, 1C)、135.4 (s, 1C)、132.8 (s, 1C)、129.3 (s, 1C)、128.5 (s, 1C)、128.2 (s, 1C)、128.1 (s, 1C)、127.4 (s, 1C)、126.9 (s, 1C)、126.3 (s, 1C)、121.5 (s, 1C)、121.2 (s, 1C)、115.8 (s, 1C, ArC-1)、111.2 (s, 1C, ArC-3)、107.7 (s, 1C, ArC-2)、107.3 (s, 1C, ArC-11a)、52.5 (s, 1C, -OCH<sub>3</sub>-3”)、51.4 (s, 1C, ArC-5)、45.6 (s, 1C, ArC-11)；

さらにNMR実験(NOE、COSY、HMBc)を行い、構造配置および化学シフトを確認した；

40

元素分析 : C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> の理論値 : C, 64.50; H, 4.29; N, 12.54。実測値 : C, 64.16; H, 3.95; N, 12.40。

### 【0078】

#### 工程c

{ 1 - [3 - クロロ - 4 - (5H - ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン - 10 (11H) - イルカルボニル)フェニル] - 1H - ピラゾール - 3 - イル } メタノール

50

テトラヒドロフラン(5 mL)中のメチル 1-[3-クロロ-4-(5H-ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-10(11H)-イルカルボニル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸塩(0.14 g、0.31ミリモル)攪拌溶液を、加熱還流し、テトラヒドロフラン(3 mL、6.0ミリモル)中の2.0 M 水素化ホウ素リチウム溶液を1 mL単位で3回、1.5時間かけて処理した。室温にまで冷却した後、2 N 塩酸を用いて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出(3×)した。組み合わせた有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、真空下で蒸発させ残渣を得た。残渣をメチル *tert*-ブチル エーテルとヘキサンの混合物を用いて粉碎して白色非晶質粉末を得、それをプリメスフェアー(登録商標)シリカゲルカラム(50 mm × 250 mm)を用いた、分取順相高速液体クロマトグラフィーにかけ、100%メチル *tert*-ブチル エーテルを用いて、流速7.0 mL/分で溶出して精製し、溶媒を蒸発させた後、標記化合物(0.05 g、0.11ミリモル、37%)を無色非晶質固体(融点85°)として得た。

10

20

30

## 【0079】

MS [(+APCI)、*m/z*]：419/421 [M+H]<sup>+</sup>、1個の塩素原子を含む；

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H, ArH"-5"-ピラゾール)、7.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H, ArH'-3')、7.60 - 7.30 (m, 1H, ArH-6)、7.39 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H, ArH'-5')、7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H, ArH'-6')、7.19 (br d, 1H, ArH-9)、7.08 (td, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H, ArH-8)、7.00 (m, 1H, ArH-7)、6.68 (t, J = 2.2 Hz, 1H, ArH-3)、6.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H, ArH"-4"-ピラゾール)、6.09 (br s, 1H, ArH-1)、6.07 (dd, J = 3.5, 2.6 Hz, 1H, ArH-2)、4.80 - 5.50 (broad m, 4H, 5 & 11H)、4.74 (d, J = 5.9 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>OH)、1.96 (t, J = 5.9 Hz, 1H, -OH)；

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ : 167.1 (s, 1C, -C(O)N-)、154.7 (s, 1C)、140.6 (s, 1C)、140.3 (s, 1C)、134.6 (s, 1C)、133.7 (s, 1C)、132.4 (s, 1C)、129.8 (s, 1C)、129.2 (s, 1C)、129.1 (s, 1C)、128.6 (s, 1C)、127.9 (s, 1C)、127.8 (s, 1C)、125.6 (s, 1C)、121.7 (s, 1C)、119.7 (s, 1C)、116.2 (s, 1C)、109.1 (s, 1C, ArC-1)、107.7 (s, 1C, ArC-2)、107.0 (s, 1C, ArC-11a)、59.1 (s, 1C, -CH<sub>2</sub>OH)、51.1 (s, 1C, ArC-5)、45.7 (s, 1C, ArC-11)；

元素分析 C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>の理論値：C、65.95；H、4.57；N、13.38。実測値：C、65.69；H、4.97；N、12.58。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/US 03/39897

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C07D487/04 A61K31/55 // (C07D487/04, 243:00, 209:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/06409 A (AMERICAN HOME PROD) 11 February 1999 (1999-02-11) abstract; examples 9,10 -----	1-12
X	WO 01/22969 A (AMERICAN CYANAMID CO) 5 April 2001 (2001-04-05) abstract; examples 9,10 -----	1-12
A	US 6 268 360 B1 (CAGGIANO THOMAS J ET AL) 31 July 2001 (2001-07-31) the whole document -----	1-12
A	WO 00/46228 A (AMERICAN HOME PROD) 10 August 2000 (2000-08-10) the whole document -----	1-12

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*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)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*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
- \*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
- \*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
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

19 April 2004

Date of mailing of the International search report

29/04/2004

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.O. Box 5018 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Fax. 31 651 epo nl  
Fax. (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fritz, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members				International Application No PCT/US 03/39897	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date	
WO 9906409	A 11-02-1999	AU 756959 B2 AU 8663398 A BR 9811585 A CA 2297406 A1 CN 1272111 T EP 1000062 A1 HU 0002480 A2 JP 2001512125 T NO 20000242 A NZ 502449 A RU 2213094 C2 TW 502035 B WO 9906409 A1 ZA 9806784 A		30-01-2003 22-02-1999 26-09-2000 11-02-1999 01-11-2000 17-05-2000 28-11-2000 21-08-2001 06-03-2000 28-08-2002 27-09-2003 11-09-2002 11-02-1999 22-06-2000	
WO 0122969	A 05-04-2001	AU 7615200 A CA 2385971 A1 CN 1391476 T EP 1216045 A2 JP 2003510280 T WO 0122969 A2		30-04-2001 05-04-2001 15-01-2003 26-06-2002 18-03-2003 05-04-2001	
US 6268360	B1 31-07-2001	US 6297234 B1		02-10-2001	
WO 0046228	A 10-08-2000	AT 229528 T AU 2607300 A CA 2358892 A1 CN 1339037 T DE 60000969 D1 EP 1149104 A2 JP 2002536378 T WO 0046228 A2		15-12-2002 25-08-2000 10-08-2000 06-03-2002 23-01-2003 31-10-2001 29-10-2002 10-08-2000	

## フロントページの続き

(51) Int.CI. F I テーマコード(参考)  
**A 6 1 P 13/02 (2006.01)** A 6 1 P 9/00  
A 6 1 P 13/02

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72) 発明者 アルバート・ジェイ・モリナリ  
アメリカ合衆国 19464 ペンシルベニア州ポツツタウン、オーバーリック・ドライブ 1053 番

(72) 発明者 ユージーン・ジェイ・トライバルスキー  
アメリカ合衆国 19006 ペンシルベニア州ハンティンドン・バレー、マナー・ロード 3432 番

F ターム(参考) 4C050 AA01 AA07 BB04 CC11 EE02 FF01 GG01 HH04  
4C076 AA11 AA36 BB01 CC17  
4C086 AA01 AA02 CB11 MA01 MA04 MA16 MA34 MA52 NA14 ZA36  
ZA84