

明 細 書

発明の名称： P 2 X 4 受容体拮抗剤

技術分野

[0001] 本発明は P 2 X 4 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] A T P 受容体はイオンチャネル型受容体の P 2 X ファミリーと G 蛋白質共役型受容体の P 2 Y ファミリーに大別され、現在までそれぞれ 7 種類 (P 2 X₁₋₇)、8 種類 (P 2 Y_{1, 2, 4, 6, 11-14}) のサブタイプが報告されている。

P 2 X ファミリーのサブタイプである P 2 X 4 受容体 (G e n e b a n k N o . X 8 7 7 6 3) 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)

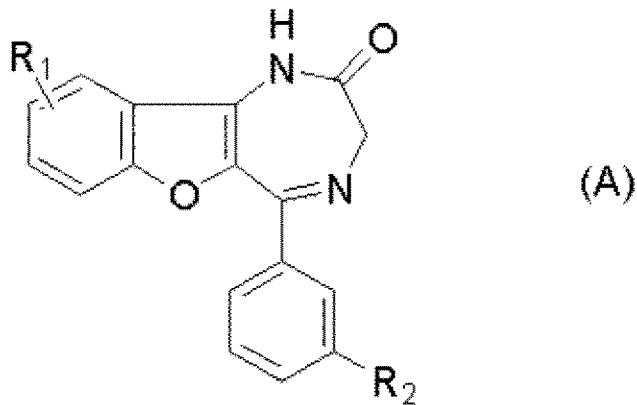
神経因性疼痛をはじめとする難治性疼痛は発症の仕組みが正確には解かっておらず、非ステロイド系抗炎症剤 (N S A I D s) やモルヒネが効かない場合は治療法がない。よって、患者や周囲の人たちの心身への負担は非常に重い。神経因性疼痛は末梢神経あるいは中枢神経の損傷によるものが多く、例えば、手術の後遺症、がん、脊髄損傷、帯状疱疹、糖尿病性神経炎、三叉神経痛などによって引き起こされる。

[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 P 2 X 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 P 2 X 4 受容体を介して神経傷害性の異常疼痛 (特にアロディニア) 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、P 2 X 4 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。

特許文献 2 には、次の一般式 (A)、

[0004] [化1]

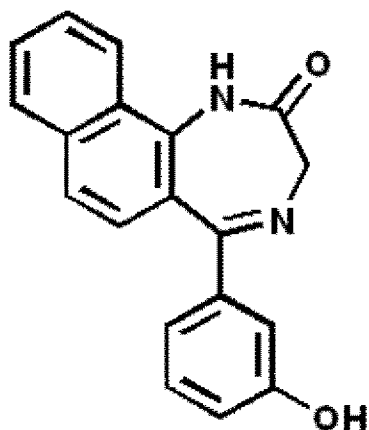


[0005] (式中、 R_1 がハロゲンで、かつ R_2 が水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C(O)-OR_3$ 、 $C(O)-NR_4R_5$ 、 SO_2-OR_3 、 $SO_2-NR_4R_5$ であるか又は R_1 が水素で、かつ R_2 がハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C(O)-OR_3$ 、 $C(O)-NR_4R_5$ 、 SO_2-OR_3 、 $SO_2-NR_4R_5$ である。)で表されるベンゾフロ-1, 4-ジアゼピン-2-オン誘導体が、P2X4受容体拮抗作用を有する旨の報告がなされている。

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)

[0006] 一方、本発明者等も次の式 (B)、

[0007] [化2]



[0008] で表されるナフト[1, 2-e]-1, 4-ジアゼピン-2-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

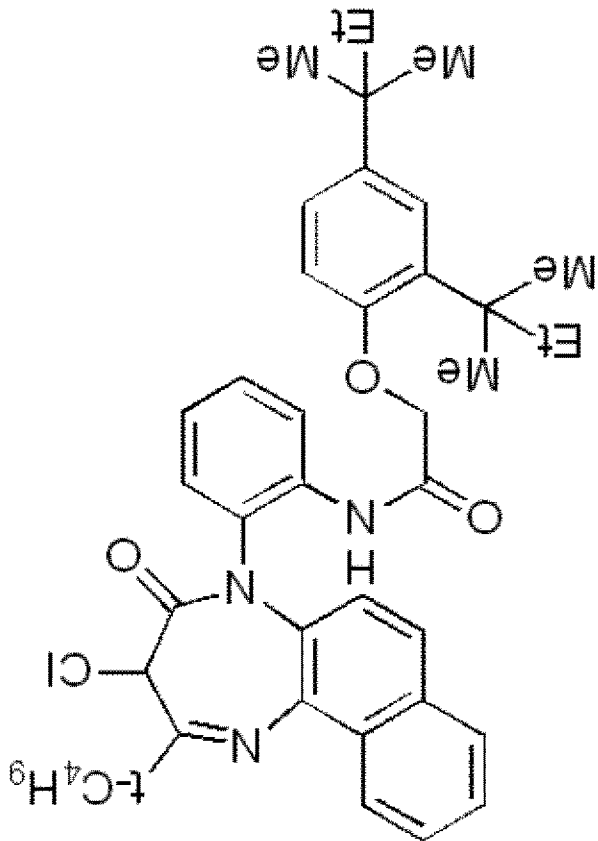
許出願している。（特許文献3、特許文献4、特許文献5）

上記の特許文献3～5記載の化合物と後記一般式（I）で表される本発明化合物とは、前者は、5位のフェニル基の置換基が、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、炭素数1～8のアルキル基やテトラゾリル基等であるのに対し、後者はGで表されるフェニル基や複素環がBで表される $\text{NHC}(=\text{O})$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_2$ を介して結合していることが相違する。なお、特許文献4及び特許文献5には、前記のフェニル基の置換基として、炭素数2～8のアシルアミノ基及び1～3のハロゲン原子で置換された炭素数2～8のアシルアミノ基が記載されているが、その例示としては、アセチルアミノやトリフルオロメチルカルボニルアミノ基の低級アルキルカルボニルアミノ基が挙げられているのみで、後記一般式（I）で表される本発明化合物における、例えばGがフェニル基で、Bが $\text{NHC}(=\text{O})$ であるベンゾイルアミノ基等は記載されていない。

また特許文献6には、次の式（C）、

[0009]

[化3]



(C)

[0010] で表されるナフト [1, 2-b] -1, 4-ジアゼピソ-4-オン誘導体が記載されている。

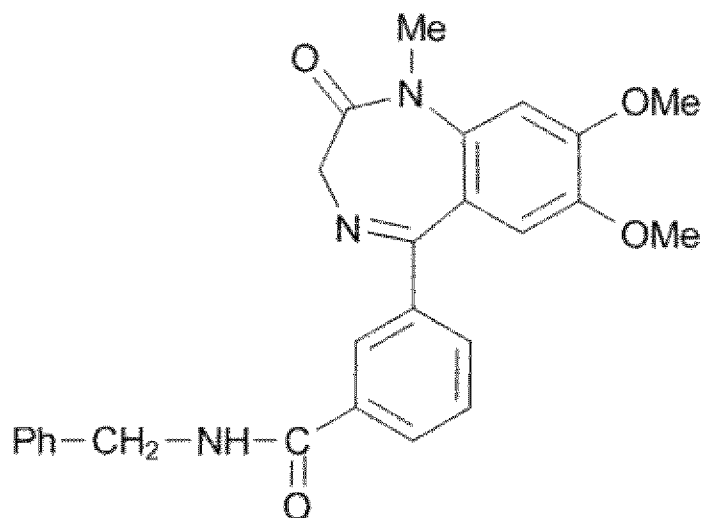
但し、特許文献6には、上記式 (C) で表される化合物が写真用カラーとして用いられる旨の記載はあるが、これらの薬物と P2X4 受容体拮抗作用との関係を示唆する記載はない。

一方、特許文献7には、ホスホジエステラーゼ2阻害作用を有する式 (D)

),

[0011]

[化4]



[0012] で表される 1, 4-ベンゾジアゼピン誘導体が記載されているが、この文献には、式 (D) の化合物が P 2 X 4 阻害作用を有する旨の記載はない。

先行技術文献

特許文献

[0013] 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：特開平2-304437

特許文献7：WO 2004/041258

非特許文献

[0014] 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 P3-N-114

発明の概要

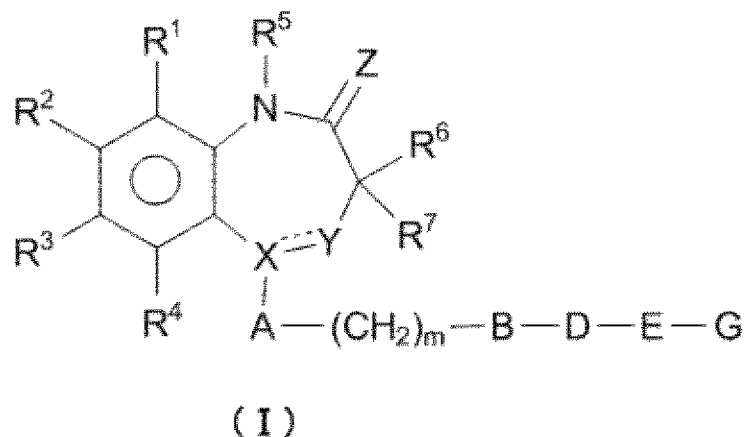
発明が解決しようとする課題

[0015] 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誘導体を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0016] 即ち、本発明は、次の一般式(I)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩に関する。

[0017] [化5]



[0018] (式中、R¹及びR²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）を表すか、

又は

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あってナフタレン環、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又は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 R^1 と R^2 が一緒になって、 R^1 と R^2 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。）、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）から選択される置換基で置換されていても良く、

R^3 及び R^4 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、

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、

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、CH又はNを表し、

YはN、NH又はC(=O)を表し、

但し、XがNの時、YはN、NHでなく、

また、XがC、CHの時、YはC(=O)でなく、

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は酸素原子又は硫黄原子を表し、

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、炭素数 2～8 のジアルキルアミノ基、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）、フェニル基又はピリジル基から選択される同一又

は異なっても良い置換基を1～4個有していても良いベンゼン環、ピリジン環、チオフェン環、ピリミジン環、ナフタレン環、キノリン環、若しくはインドール環を表すか、又は結合手を表し、

Bは $N(R^8)C(=O)$ 、 $NHCONH$ 、 $CON(R^9)$ 、 $NHC(=S)NH$ 、 $N(R^{10})SO_2$ 、 $SO_2N(R^{11})$ 又は OSO_2 を表し、

ここで、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} は、水素原子、炭素数1～8のアルキル基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、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、

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、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）から選択される同一又は異なっても良い置換基を1～4個有していても良く、更に二重結合を有していても良い炭素数1～6のアルキレン鎖、又は結合手を表し、

Eは、O、S、 NR^{12} 、又は結合手を表し、

ここで、 R^{12} 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、

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、炭素数2～8のアシル基、メチレンジオキシ基、カルボキシル基、炭

素数 1～6 のアルキルスルフィニル基、炭素数 1～6 のアルキルチオ基、炭素数 1～6 のアルキルスルフォニル基、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）、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、置換基を有していても良いイミダゾリル基、置換基を有していても良いオキサゾリル基、又は置換基を有していても良いチアゾリル基から選択される同一又は異なる置換基を 1～4 個有していても良いピペラジン、ピペリジン、モルホリン、シクロヘキサン、ベンゼン、ナフタレン、キノリン、キノキサリン、ベンズイミダゾール、チオフェン、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、インドール、ベンゾフラン、ピロール、ピリジン又はピリミジンを表し、

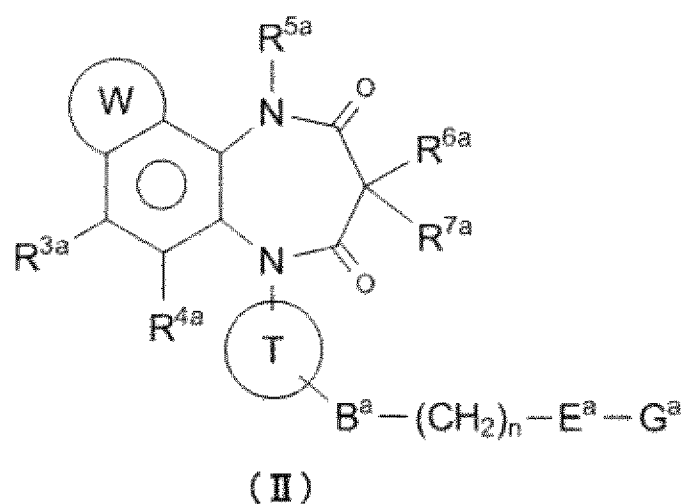
そして、 m は 0～5 の整数を表す。

但し、 R^1 と R^2 が一緒になって環を形成しない場合で、 X が C、 Y が N で、実線と破線からなる二重線が二重結合で、 Z が酸素原子で、 A がベンゼン環で、 m が 0 で、 B が $C(=O)NH$ で、 E が結合手で G がフェニル基の場合を除く。）

また、本発明は

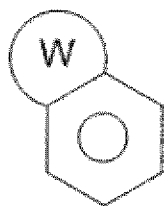
次の一般式（I）で表される化合物、又はその薬理学的に許容される塩に関する。

[0019] [化6]



[0020] (式中、

[0021] [化7]



[0022] は、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又はテトラヒドロイソキノリン環を表し、

そしてこれらの環は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）から選択される置換基で置換されていても良く

R^{3a} 及び R^{4b} 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、

R^{5a} 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、

R^{6a} 及び R^{7a} 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、

[0023] [化8]



[0024] 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、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）、フェニル基、又はピリジル基から選択される同一又は異なっても良い置換基を1～4個有していても良いベンゼン環、ピリジン環、チオフェン環、ピリミジン環、ナフタレン環、キノリン環、又はインドール環を表し、

B^a は $N(R^{8a})C(=O)$ 、 $NHCONH$ 、 $CON(R^{9a})$ 、 $NHC(=S)NH$ 、 $N(R^{10a})SO_2$ 、 $SO_2N(R^{11a})$ 、又は OSO_2 を表し、

ここで、 R^{8a} 、 R^{9a} 、 R^{10a} 及び R^{11a} は、水素原子、炭素数1～8のアルキル基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、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、

E^a は、O、S、 NR^{12a} 又は結合手を表し、

ここで、 R^{12a} 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、

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、炭素数2～8のアシル基、メチレンジオキシ基、カルボキシル基、炭素数1～6のアルキルスルフィニル基、炭素数1～6のアルキルチオ基、炭素数1～6のアルキルスルフォニル基、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）、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、置換基を有していても良いイミダゾリル基、置換基を有していても良いオキサゾリル基、又は置換基を有していても良いチアゾリル基から選択される同一又は異なる置換基を1～4個有していても良いピペラジン、ピペリジン、モルホリン、シクロヘキサン、ベンゼン、ナフタレン、キノリン、キノキサリン、ベンズイミダゾール、チオフェン、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、インドール、ベンゾフラン、ピロール、ピリジン又はピリミジンを表し、
そして、 n は0～5の整数を表す。）

[0025] また、本発明は上記一般式（I）又は（II）で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する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）で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する神経因性疼痛の予防又は治療剤に関する。

発明を実施するための形態

[0026] 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。

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-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。

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-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。

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。

炭素数 1～6 のアルキルスルフィニル基としては、メタンスルフィニル基等が挙げられる。

炭素数 1～6 のアルキルチオ基としては、メチルチオ基等が挙げられる。

炭素数 1～6 のアルキルスルフォニル基としては、メタンスルフォニ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、置換基を有していても良いピリジル基、置換基を有していても良いイミダゾリル基、置換基を有していても良いオキサゾリル基及び置換基を有していても良いチアゾリ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。

[0027] 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 及び R^2 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 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、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）である上記一般式（1）で表される化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

（2）

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、又はテトラヒドロナフタレン環を形成し、そして R^1 と R^2 が一緒になって、 R^1 と R^2 がそれぞれ結合している炭素原子から形成されるベンゼン環又はシクロヘキセン環は、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）から選択される1～4個の同一又は異なっても良い置換基で置換されていても良い上記一般式（1）で表される化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

（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、そして R^1 と R^2 が一緒になって、 R^1 と R^2 がそれぞれ結合している炭素原子から形成されるベンゼン環は、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、アミノ基から選択される1～4個の同一又は異なっても良い置換基で置換されていても良い化上記一般式（1）で表される化合物、又はその薬

理学的に許容される塩。

(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、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）である上記一般式 (1) で表される化合物又は上記 (1)～(3) 記載の化合物、又はその薬理的に許容される塩。

(5)

R^5 が水素原子、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）である上記一般式 (1) で表される化合物又は上記 (1)～(4) 記載の化合物、又はその薬理的に許容される塩。

(6)

R^5 が水素原子である上記一般式 (1) で表される化合物又は上記 (1)～(4) 記載の化合物、又はその薬理的に許容される塩。

(7)

R^6 及び R^7 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、又は 1～3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルコキシ基である上記一般式 (1) で表される化合物又は上記 (1)～(6) 記載の化合物、又はその薬理的に許容される塩。

(8)

R^6 及び R^7 が共に水素原子である上記一般式 (1) で表される化合物又は上記 (1)～(6) 記載の化合物、又はその薬理的に許容される塩。

(9)

XがNで、YがC(=O)で、実線と破線からなる二重線が、単結合である記上記一般式(1)で表される化合物又は上記(1)～(8)載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

(10)

XがCで、YがNで、実線と破線からなる二重線が、二重結合である上記一般式(1)で表される化合物又は上記(1)～(8)記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

(11)

Zが酸素原子である上記一般式(1)で表される化合物又は上記(1)～(10)記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

(12)

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、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)、フェニル基又はピリジル基から選択される同一又は異なっても良い置換基を1～4個有していてもフェニル基、又はピリジル基である上記一般式(1)で表される化合物又は上記(1)～(11)記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

(13)

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、又は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個有していてもフェニル基である上記一般式(1)で表される化合物又は上記(1

) ~ (11) 記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

(14)

Aが結合手である上記一般式(1)で表される化合物又は上記(1) ~ (11) 記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

(15)

Bが $\text{NHC}(=\text{O})$ 、 NHCONH 、 CONH 、 $\text{NHC}(=\text{S})\text{NH}$ 、 NHSO_2 、 SO_2NH 又は OSO_2 である上記一般式(1)で表される化合物又は上記(1) ~ (14) 記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

(16)

Bが $\text{NHC}(=\text{O})$ 、 NHCONH 又は NHSO_2 である上記一般式(1)で表される化合物又は上記(1) ~ (14) 記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

(17)

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個有していても良く、更に二重結合を有していても良い炭素数1~6のアルキレン鎖である上記一般式(1)で表される化合物又は上記(1) ~ (16) 記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

(18)

Dが結合手である上記一般式(1)で表される化合物又は上記(1) ~ (16) 記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

(19)

Eが結合手である上記一般式(1)で表される化合物又は上記(1) ~ (16) 記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

(20)

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、炭素数 2～8 のアシル基、メチレンジオキシ基、カルボキシル基、炭素数 1～6 のアルキルスルフィニル基、炭素数 1～6 のアルキルチオ基、又は炭素数 1～6 のアルキルスルフォニル基から選択される同一又は異なる置換基を 1～4 個有していても良いピペラジン、ピペリジン、モルホリン、シクロヘキサン、ベンゼン、ナフタレン、キノリン、キノキサリン、ベンズイミダゾール、チオフェン、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、インドール、ベンゾフラン、ピロール、ピリジン又はピリミジンである上記一般式 (1) で表される化合物又は上記 (1)～(19) 記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

(21)

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、炭素数 2～8 のアシル基、メチレンジオキシ基、カルボキシル基、炭素数 1～6 のアルキルスルフィニル基、炭素数 1～6 のアルキルチオ基、又は炭素数 1～6 のアルキルスルフォニル基から選択される同一又は異なる置換基を 1～4 個有していても良いベンゼンである記上記一般式 (1) で表される化合物又は上記 (1)～(19) 載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

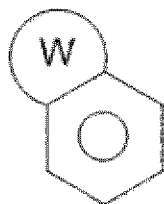
(22)

m が 0 である上記一般式 (1) で表される化合物又は上記 (1)～(21) 記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

[0028] 上記一般式 (11) の本発明化合物としては、次に示す化合物が好ましい。

(23)

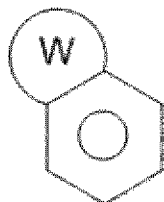
[0029] [化9]



[0030] 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、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）から選択される1～4個の同一又は異なっても良い置換基で置換されていても良いナフタレン環又はテトラヒドロナフタレン環である上記一般式（11）で表される化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

(24)

[0031] [化10]



[0032] 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、アミノ基から選択される1～4個の同一又は異なっても良い置換基で置換されていても良いナフタレン環である上記一般式（11）で表される化合物、又はその薬理学的に許容さ

れる塩。

(25)

R^{3a} 及び R^{4a} 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、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）である上記一般式(11)で表される化合物、又は上記(23)若しくは(24)記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

(26)

R^{5a} が水素原子、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）である上記一般式(11)で表される化合物、又は上記(23)～(25)記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

(27)

R^{5a} が水素原子である上記一般式(11)で表される化合物、又は上記(23)～(25)記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

(28)

R^{6a} 及び R^{7a} 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、又は1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基である上記一般式(11)で表される化合物、又は上記(23)～(27)記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

(29)

R^{6a} 及び R^{7a} が共に水素原子である上記一般式(11)で表される化合物、又は上記(23)～(27)記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

(30)

[0033] [化11]



[0034] 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、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）、フェニル基又はピリジル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1～4個有しているフェニル基、又はピリジル基である上記一般式(11)で表される化合物、又は上記(23)～(29)記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

(31)

[0035] [化12]



[0036] 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、又は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1～4個有しているフェニル基である上記一般式(11)で表される化合物、又は上記(23)～(29)記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

(32)

[0037]

[化13]



[0038] が結合手である上記一般式 (I I) で表される化合物、又は上記 (2 3) ~ (2 9) 記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

(3 3)

B^aがNHC (=O)、NHCONH、CONH、NHC (=S) NH、NHSO₂、SO₂NH又はOSO₂である上記一般式 (I I) で表される化合物、又は上記 (2 3) ~ (3 2) 記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

(3 4)

B^aがNHC (=O)、NHCONH又はNHSO₂である上記一般式 (I I) で表される化合物、又は上記 (2 3) ~ (3 2) 記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

(3 5)

E^aが結合手である上記一般式 (I I) で表される化合物、又は上記 (2 3) ~ (3 4) 記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

(3 6)

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、炭素数2~8のアシル基、メチレンジオキシ基、カルボキシル基、炭素数1~6のアルキルスルフィニル基、炭素数1~6のアルキルチオ基、又は炭素数1~6のアルキルスルフォニル基から選択される同一又は異なる置換基を1~4個有していても良いピペラジン、ピペリジン、モルホリン、シクロヘキサン、ベンゼン、ナフタレン、キノリン、キノキサリン、ベンズイミ

ダゾール、チオフェン、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、インドール、ベンゾフラン、ピロール、ピリジン又はピリミジンである上記一般式（１１）で表される化合物、又は上記（２３）～（３５）記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

（３７）

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、炭素数２～８のアシル基、メチレンジオキシ基、カルボキシル基、炭素数１～６のアルキルスルフィニル基、炭素数１～６のアルキルチオ基、又は炭素数１～６のアルキルスルフォニル基から選択される同一又は異なる置換基を１～４個有していても良いベンゼンである記上記一般式（１１）で表される化合物、又は上記（２３）～（３５）載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

（３８）

nが０である上記一般式（１１）で表される化合物、又は上記（２３）～（３７）記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

[0039] 上記一般式（１）及び（１１）で表される化合物の薬理学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。

[0040] 次に上記一般式（１）又は（１１）で表される本発明化合物の合成スキームを以下に示す。

合成法１及び２の一般式（ｉ）で表される化合物から本発明化合物である一般式（ｍ）で表される化合物への工程、合成法３の一般式（ｕ）で表され

る化合物から本発明化合物である一般式 (w) で表される化合物への工程、合成法 4 の一般式 (a b) で表される化合物から本発明化合物である一般式 (a c) で表される化合物への工程、合成法 5 の一般式 (a e) で表される化合物から本発明化合物である一般式 (a f) で表される化合物への工程及び合成法 7 の一般式 (a m) で表される化合物から本発明化合物である一般式 (a n) で表される化合物へのアミド化工程は、ピリジン等の存在下、アミノ化合物とカルボン酸、カルボン酸のハロゲン化物、スルホン酸のハロゲン化物等を反応させる通常のアミド化反応を使用することにより行われる。

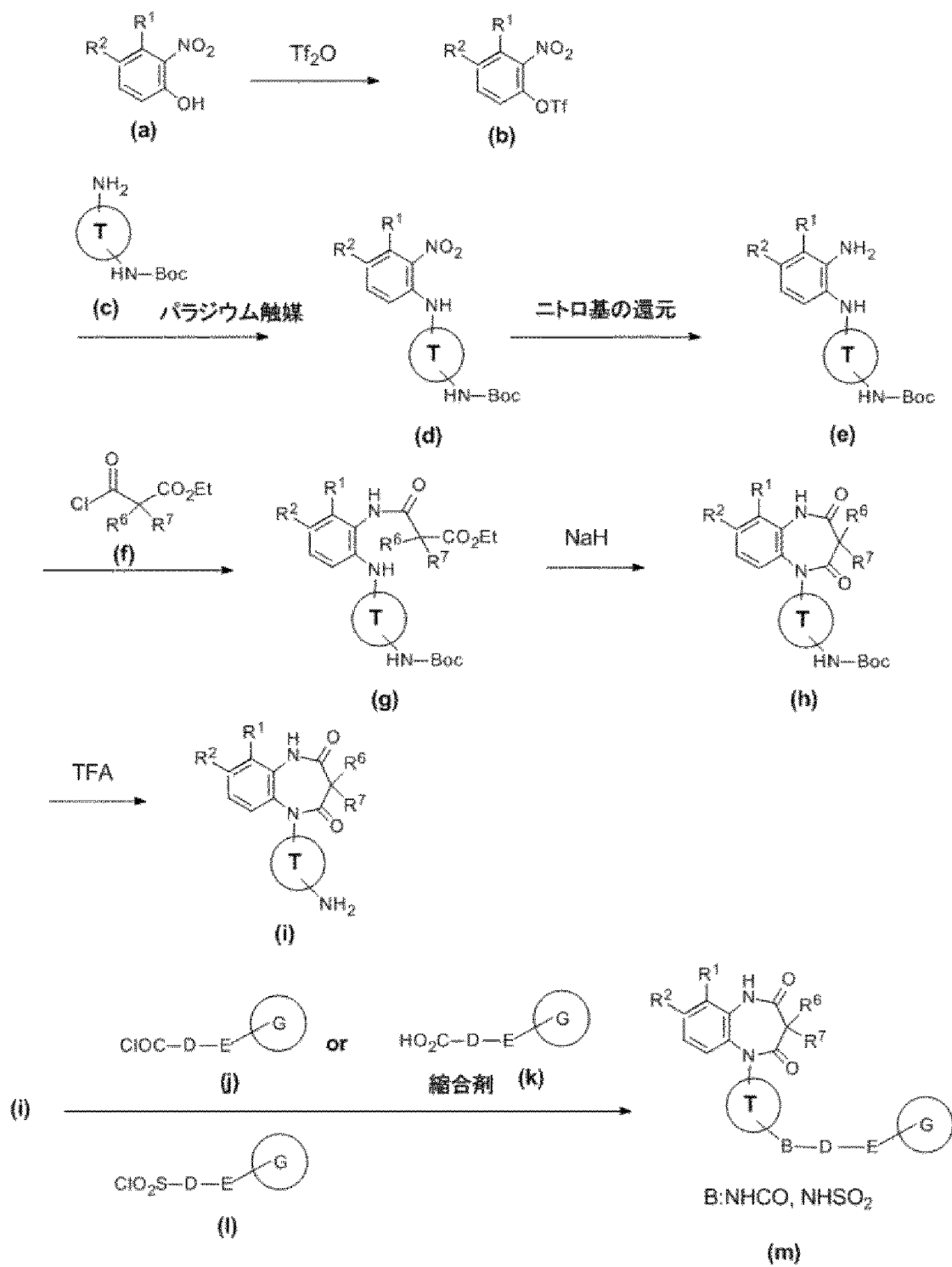
また、合成法 6 の一般式 (i) で表される化合物から本発明化合物である一般式 (a i) で表される化合物への工程は、アミノ化合物とイソシアネート化合物又はイソチオシナネートとを反応させることにより行われる。

また、合成法 8 の一般式 (a u) で表される化合物から本発明化合物である一般式 (a v) 又は (a w) で表される化合物への工程は、一般式 (a u) で表される化合物を MCPBA 等の酸化剤で酸化することにより行われる。

[0041]

[化14]

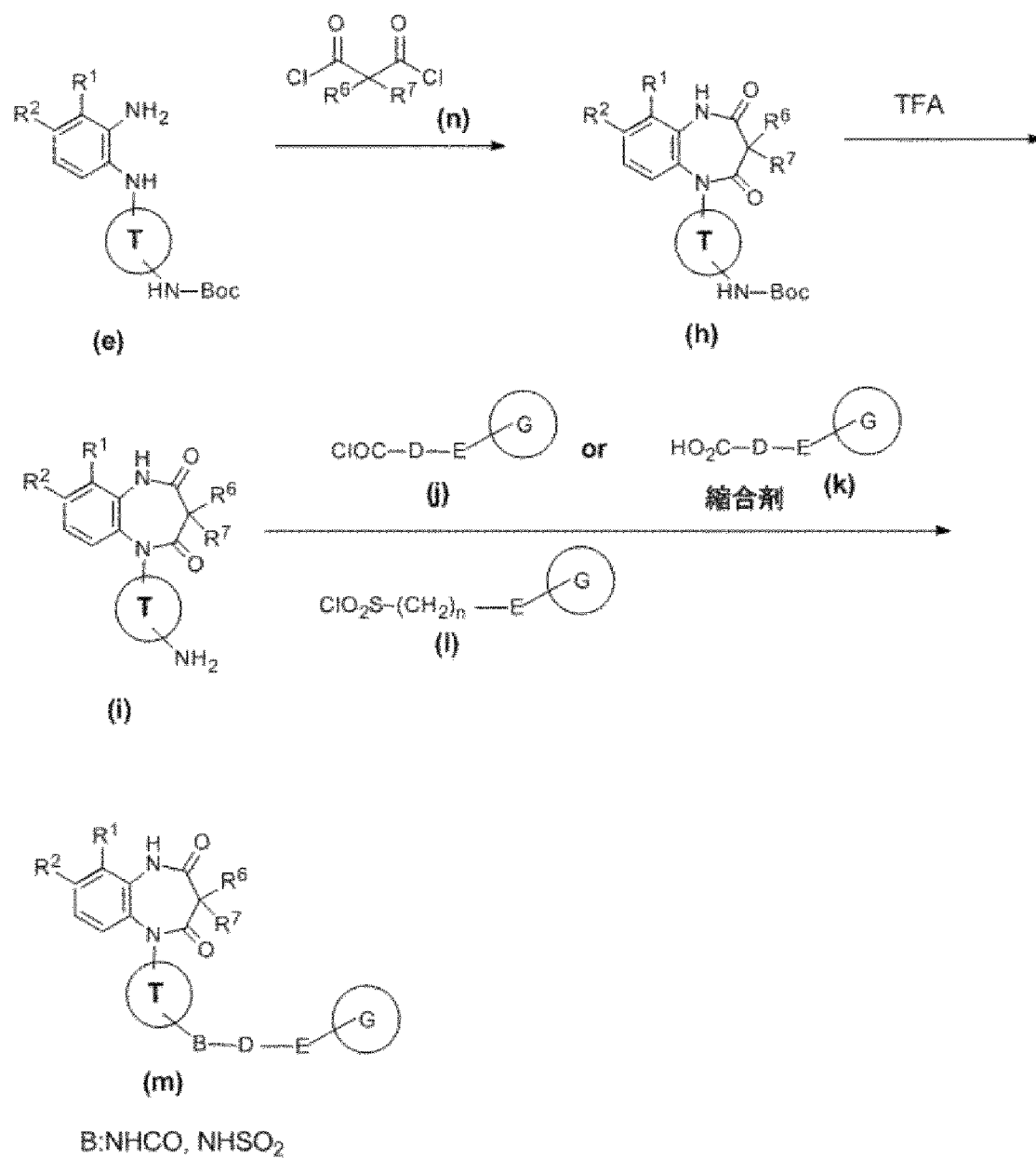
合成法1



[0042]

[化15]

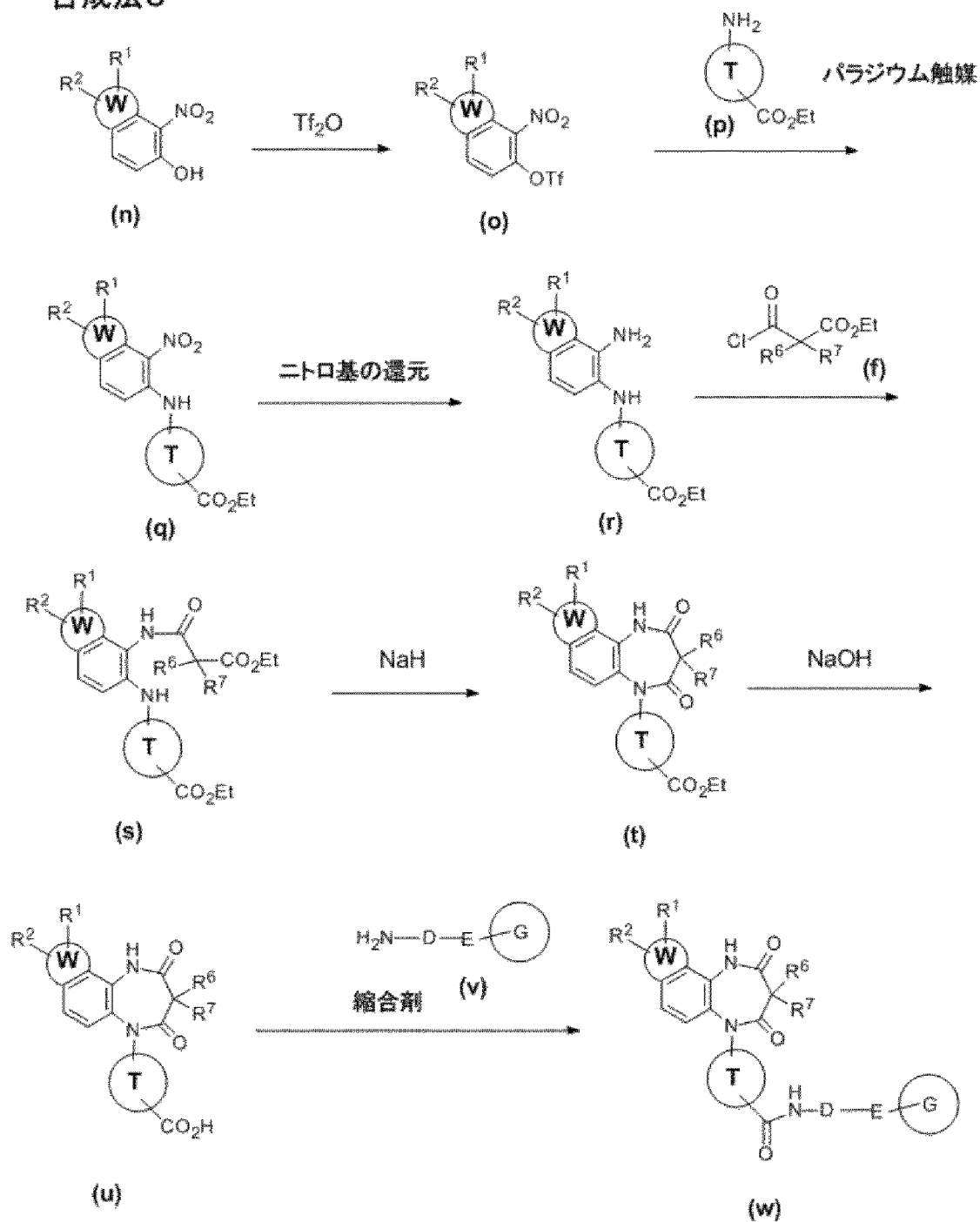
合成法2



[0043]

[化16]

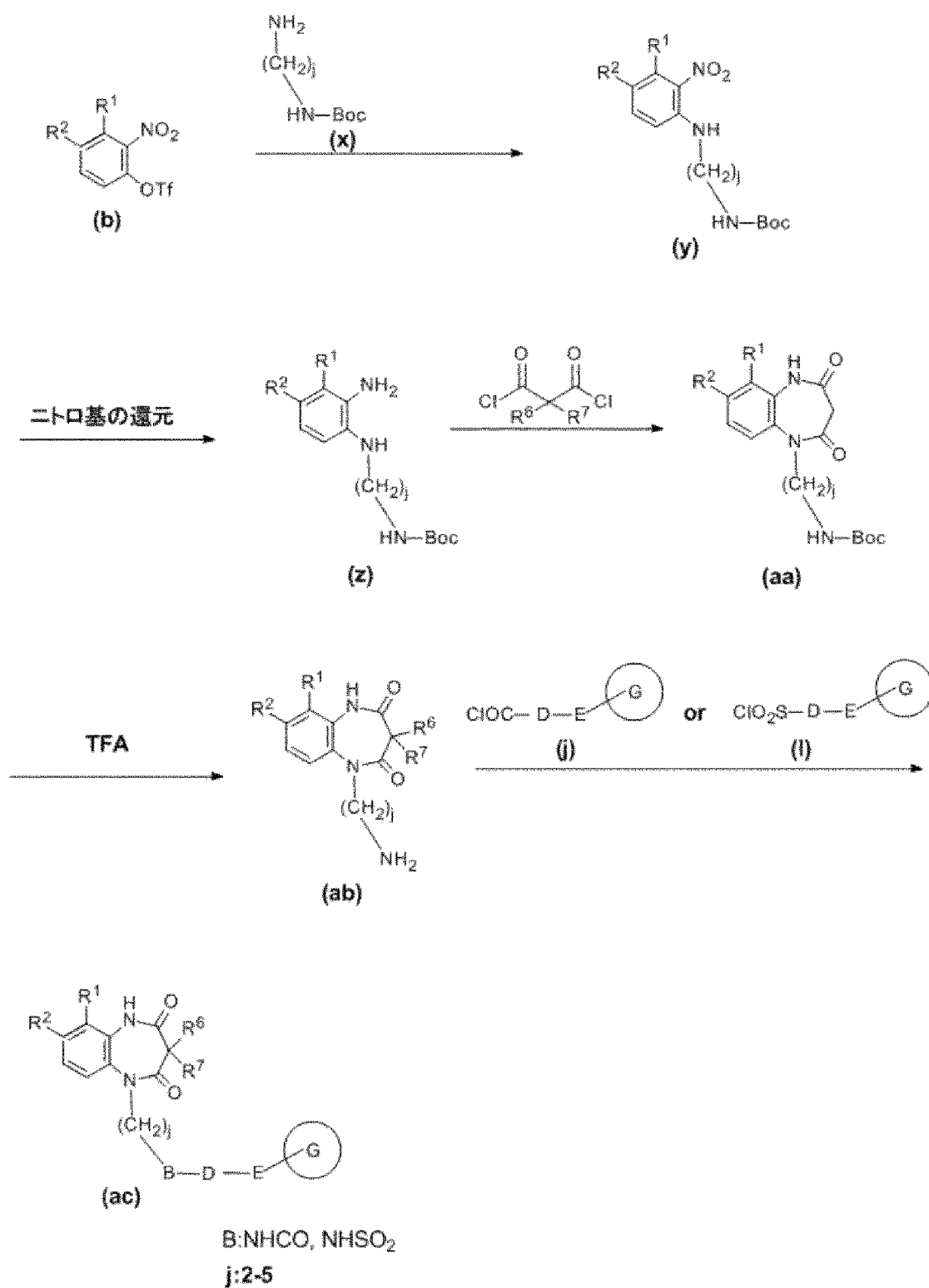
合成法3



[0044]

[化17]

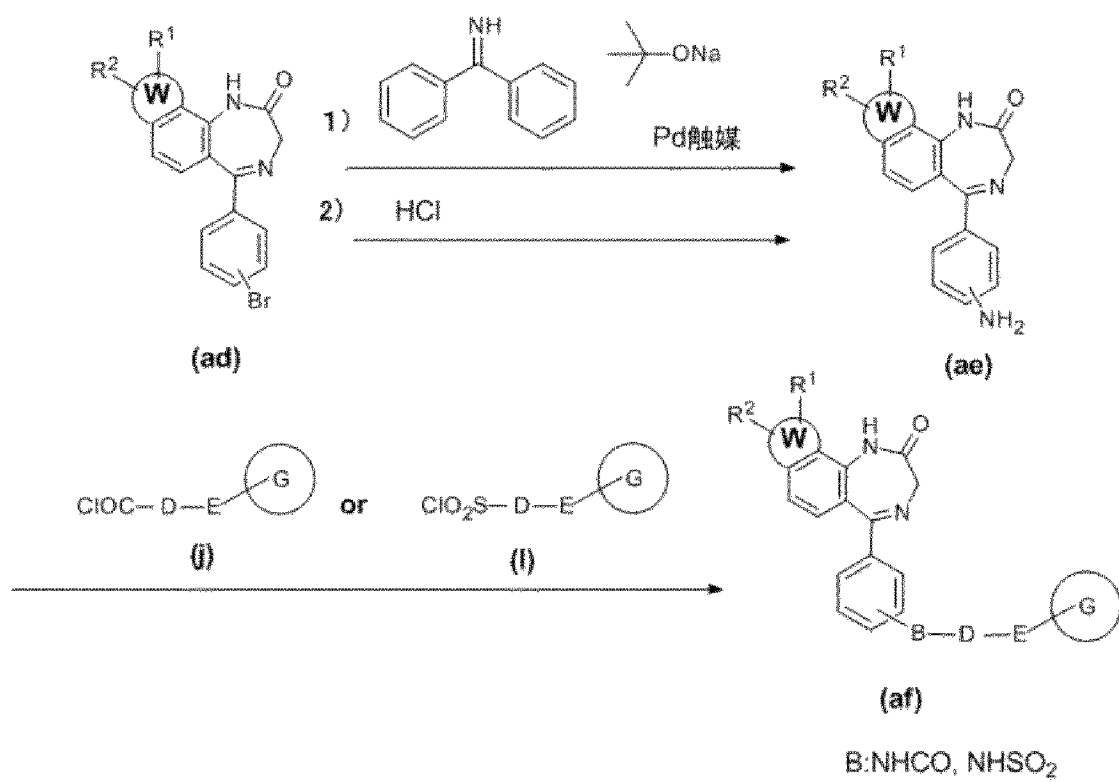
合成法4



[0045]

[化18]

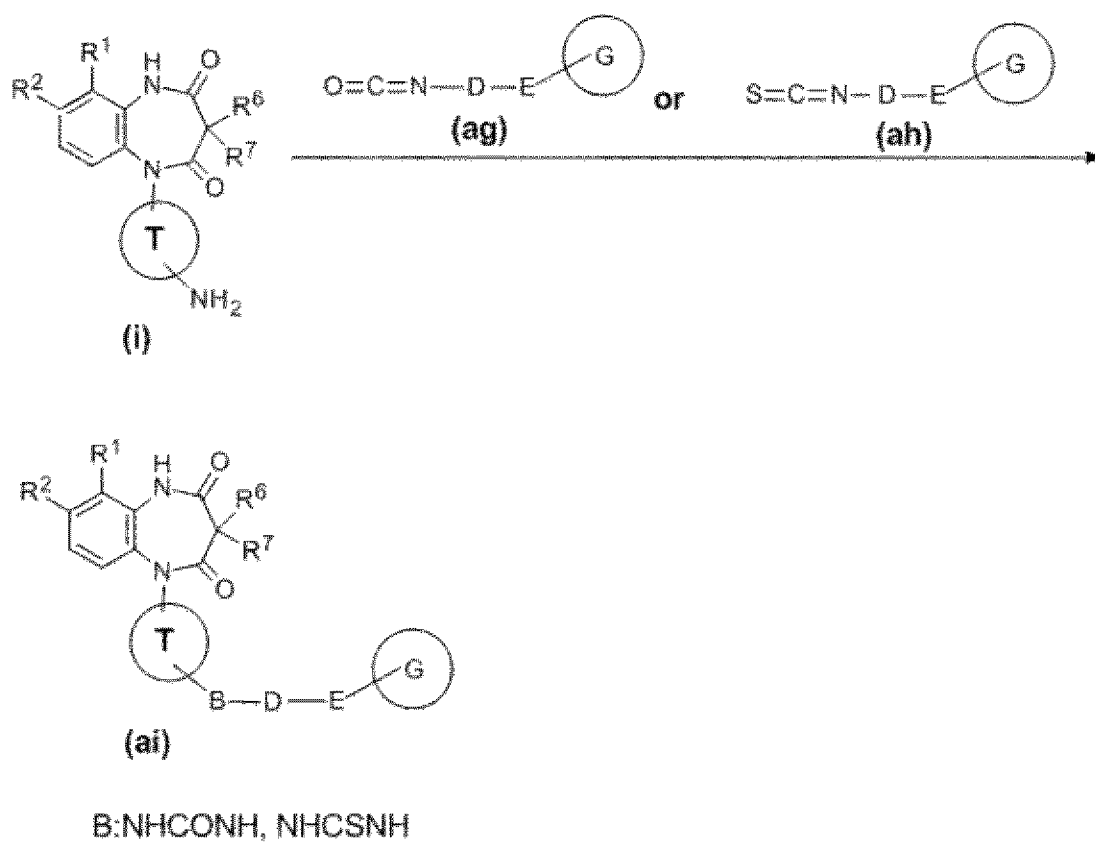
合成法5



[0046]

[化19]

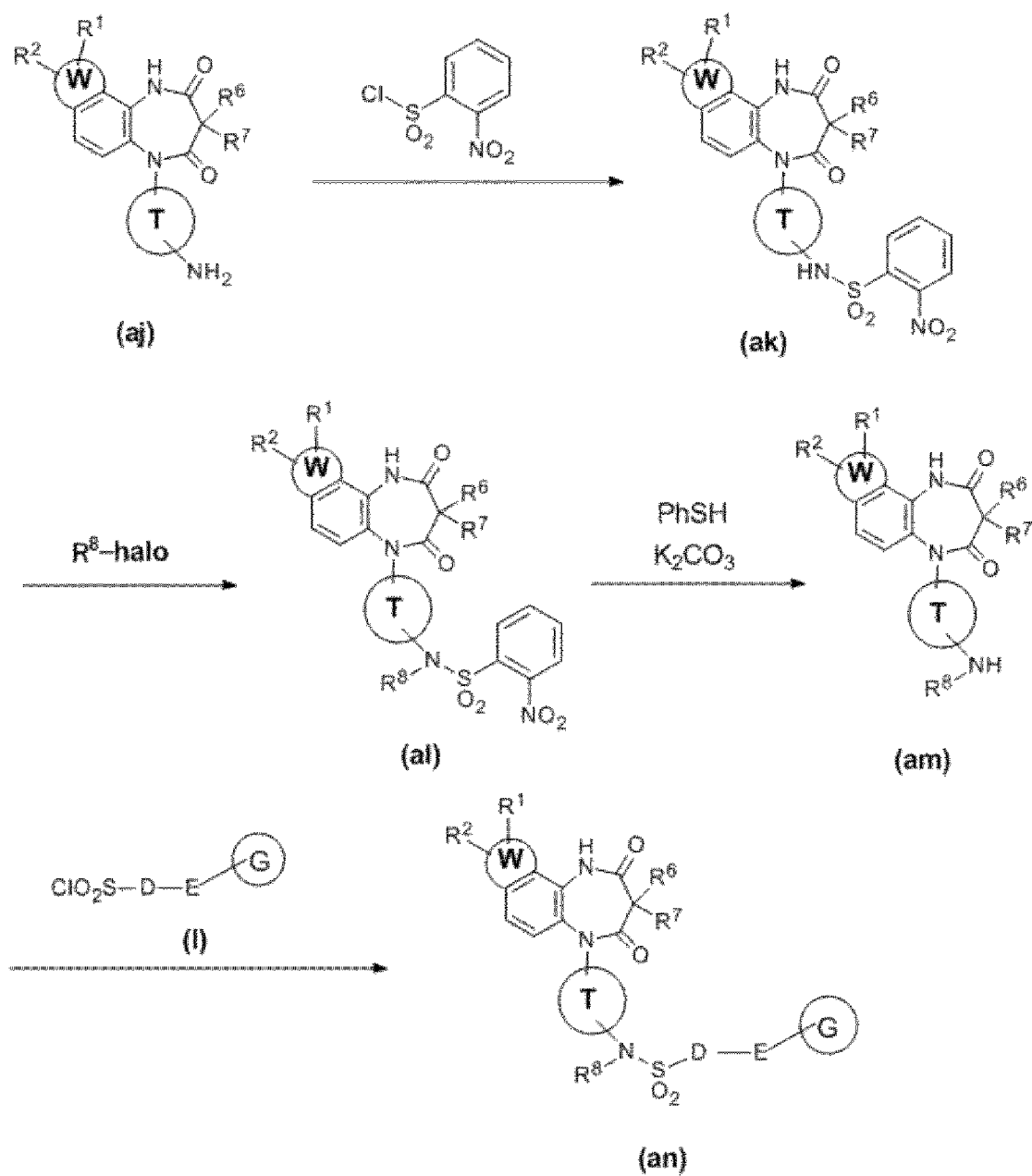
合成法6



[0047]

[化20]

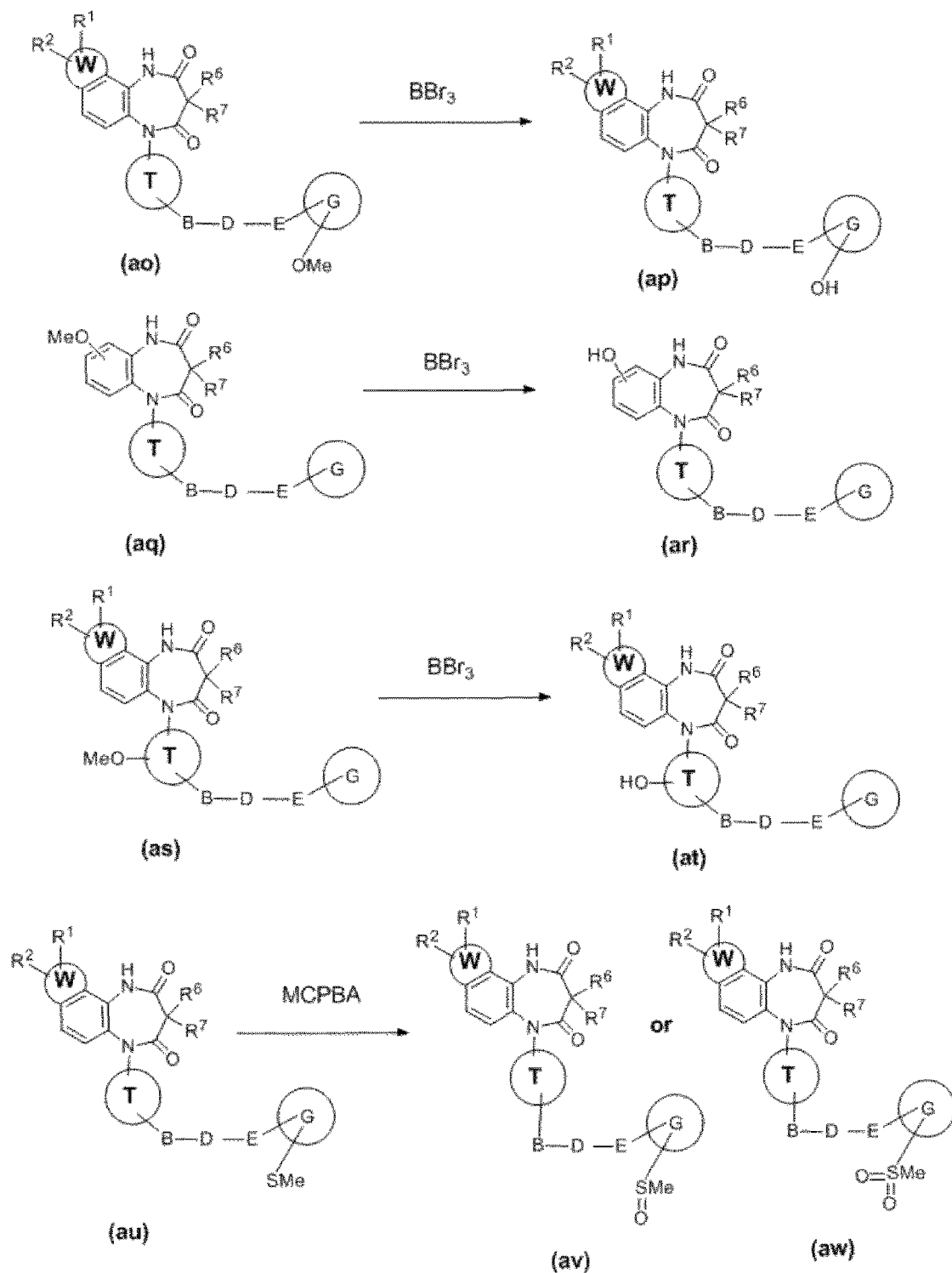
合成法7



[0048]

[化21]

合成法8



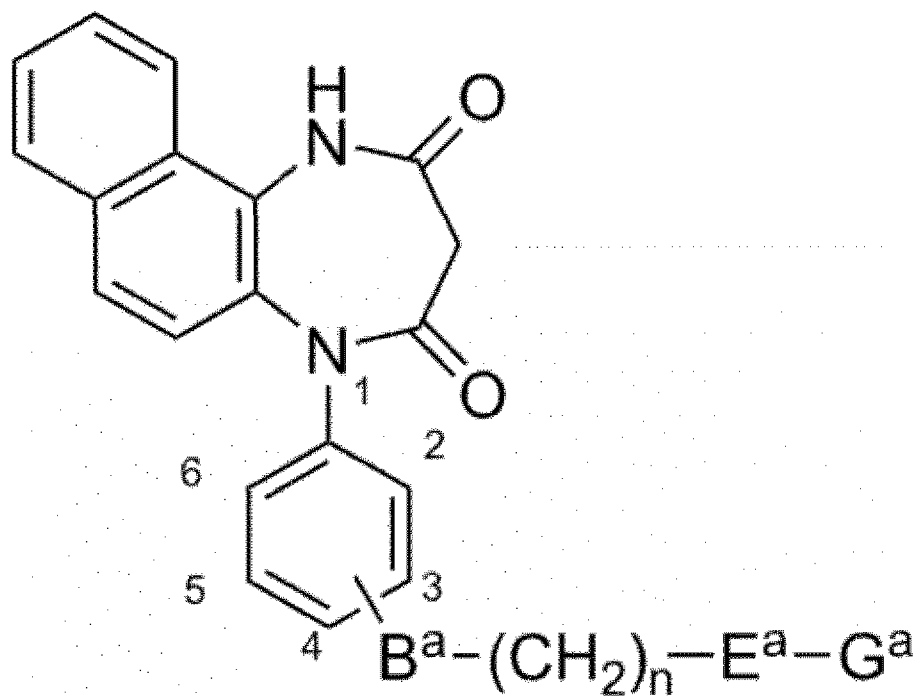
[0049] 上記一般式 (I) 及び (II) で表される本発明化合物は上記の合成方法、後記の実施例の他、前記の特許文献及び公知文献等を参考にして製造する

ことができる。

[0050] 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)

[0051] [化22]



[0052] (式中、 B^a (置換位置)、 n 、 E^a 及び G^a は表1～10記載のとおり)

[0053]

[表1]

B ^a (置換位置)	n	E ^a	G ^a
NHCO(4)	0	結合手	Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-CF ₃)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(3-Br)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(4-CF ₃)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-Me)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2,6-Me)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2,6-Cl)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(3-Cl)Phenyl
NHCO(4)	1	結合手	Phenyl
NHC(=S)NH(4)	0	結合手	Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2,3-OMe)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-OMe)Phenyl
NHCO(4)	1	結合手	(2-Cl)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2,3-Me)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2,5-Me)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-Cl,5-Br)Phenyl

[0054]

[表2]

B ^a (置換位置)	n	E ^a	G ^a
NHCO(4)	0	結合手	(2,4-Cl)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-OH)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2,3-OH)Phenyl
NHC(=O)NH(4)	0	結合手	Phenyl
NHCO(4)	1	結合手	(2,6-Cl)Phenyl
NHCO(4)	1	結合手	(2-OMe)Phenyl
NHCO(4)	1	結合手	(2-OH)Phenyl
NHC(=S)NH(4)	0	結合手	(2-Cl)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(3-CF ₃)Phenyl
NHCO(4)	1	結合手	(2-CF ₃)Phenyl
NHC(=O)NH(4)	0	結合手	(2-Cl)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-Cl,3-OMe)Phenyl
NHCO(4)	2	結合手	Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	3-indolyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-Cl,3-OH)Phenyl
NHCO(4)	1	O	Phenyl

[0055]

[表3]

B ^a (置換位置)	n	E ^a	G ^a
NHCO(4)	1	結合手	(2-Cl,4-OMe)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(1-Me)imidazol 2-yl
NHCO(4)	1	結合手	(2,4-Cl)Phenyl
NHCO(4)	1	結合手	(2-Cl,4-OH)Phenyl
NHCO(4)	1	結合手	pyridin 3-yl
NHCO(4)	0	結合手	Benzimidazol 2-yl
NHCO(4)	0	結合手	(2-Cl)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-Br)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-I)Phenyl
NHCO(4)	1	結合手	(2-Me)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	quinoxalin 2-yl
NHCO(4)	0	結合手	(5-Me) thiophen 2-yl
NHCO(3)	1	結合手	(2-Cl)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2,4,6-Me)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-Et)Phenyl
NHC(=S)NH(4)	0	結合手	(2-Me)Phenyl

[0056]

[表4]

B ^a (置換位置)	n	E ^a	G ^a
NHCO(4)	0	結合手	(4-NMe ₂)Phenyl
NHCO(4)	1	O	(2,4-Cl)Phenyl
NHCO(4)	1	O	(2-Me)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-Ac)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-tBu)Phenyl
NHCO(3)	0	結合手	(2-I)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(1-Me) piperidin 4-yl
NHCO(4)	0	結合手	benzofuran 2-yl
NHCO(4)	0	結合手	(1-Me) indol 3-yl
NHCO(4)	0	結合手	(2-allyl)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-nPr)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-iPrO)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	3-Me thiophen 2-yl
NHCO(4)	1	O	(2-Me,3-Cl)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-CF ₃ ,4-F)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-OMe,4-F)Phenyl

[0057]

[表5]

B ^a (置換位置)	n	E ^a	G ^a
NHCO(4)	0	結合手	(2-OH,4-F)Phenyl
NHCO(3)	1	結合手	(2-I)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(3-NMe ₂)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-OMe,4-I)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-OMe,6-F)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-OH,4-I)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-OH,6-F)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-F)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-NMe ₂)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-OMe,6-Me)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-OH,6-Me)Phenyl
NHCO(4)	2	結合手	(2-Me)Phenyl
CONH(4)	0	結合手	Phenyl
CONH(4)	1	結合手	Phenyl
NHCO(4)	2	結合手	(2-Cl)Phenyl
CONH(4)	1	結合手	(2-Cl)Phenyl

[0058]

[表6]

B ^a (置換位置)	n	E ^a	G ^a
CONH(4)	0	結合手	(2-Cl)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(5-Br,2,3-methylenedioxy)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-OMe,6-Br)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-OH,6-Br)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-OMe,6-Cl)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-OH,6-Cl)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-OH,6-OMe)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-OMe,6-CF ₃)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-OH,6-CF ₃)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-Cl,5-SMe)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-SMe)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(3-SMe)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-OMe,6-Et)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(3-SO ₂ Me)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-OH,6-Et)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(3-S(=O)Me)Phenyl

[0059]

[表7]

B ^a (置換位置)	n	E ^a	G ^a
NHCO(4)	0	結合手	(2-Cl,5-S(=O)Me)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-S(=O)Me)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(3-Cl) pyridin 2-yl
NHCO(4)	0	結合手	(2-OMe,3-Cl)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(3-Me) pyridin 2-yl
NHCO(4)	0	結合手	(2-OH,3-Cl)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(3-OH) pyridin 2-yl
NHCO(4)	0	結合手	(3-Vinyl) pyridin 2-yl
NHCO(4)	0	結合手	(2-Et) pyridin 2-yl
NHSO ₂ (4)	0	結合手	(2-NO ₂)Phenyl
NHSO ₂ (4)	0	結合手	Phenyl
NHSO ₂ (4)	0	結合手	(3-Br)Phenyl
NHSO ₂ (4)	0	結合手	(3-OMe)Phenyl
NHSO ₂ (3)	0	結合手	(2-NO ₂)Phenyl
NMeSO ₂ (3)	0	結合手	(2-NO ₂)Phenyl
NHSO ₂ (3)	0	結合手	naphthalen 2-yl

[0060]

[表8]

B ^a (置換位置)	n	E ^a	G ^a
NHSO ₂ (3)	0	結合手	naphthalen 1-yl
NHSO ₂ (4)	0	結合手	Cyclohexyl
NHSO ₂ (4)	0	結合手	pyridin 3-yl
NHSO ₂ (4)	0	結合手	(4-iPr)Phenyl
NHSO ₂ (4)	1	結合手	Phenyl
NHSO ₂ (4)	0	結合手	thiophen 2-yl
NHSO ₂ (4)	0	結合手	naphthalen 2-yl
NBnSO ₂ (4)	0	結合手	(2-NO ₂)Phenyl
NMeSO ₂ (4)	0	結合手	(3-Br)Phenyl
NMeSO ₂ (4)	0	結合手	(2-NO ₂)Phenyl
N(CH ₂ CH ₂ OH)SO ₂ (4)	0	結合手	(2-NO ₂)Phenyl
NHSO ₂ (4)	1	結合手	(2-Cl)Phenyl
NHSO ₂ (4)	1	結合手	(3-Br)Phenyl
NHSO ₂ (4)	0	結合手	(2-CF ₃)Phenyl
NHSO ₂ (4)	1	結合手	(2-Br)Phenyl
NHSO ₂ (4)	1	結合手	(2-Me)Phenyl

[0061] [表9]

B ^a (置換位置)	n	E ^a	G ^a
NHSO ₂ (4)	1	結合手	(2-NO ₂)Phenyl
NHSO ₂ (4)	2	結合手	Phenyl
NHSO ₂ (4)	1	結合手	(4-Cl)Phenyl
NMeSO ₂ (4)	1	結合手	(2-CF ₃)Phenyl
NMeSO ₂ (4)	1	結合手	(2-Et)Phenyl
NMeSO ₂ (4)	1	結合手	(2,3-Me)Phenyl
NMeSO ₂ (4)	2	結合手	(2-Cl)Phenyl
NMeSO ₂ (4)	1	結合手	(2-NO ₂)Phenyl
NMeSO ₂ (4)	1	結合手	(2-NH ₂)Phenyl
NMeSO ₂ (4)	1	結合手	(2-NMe ₂)Phenyl

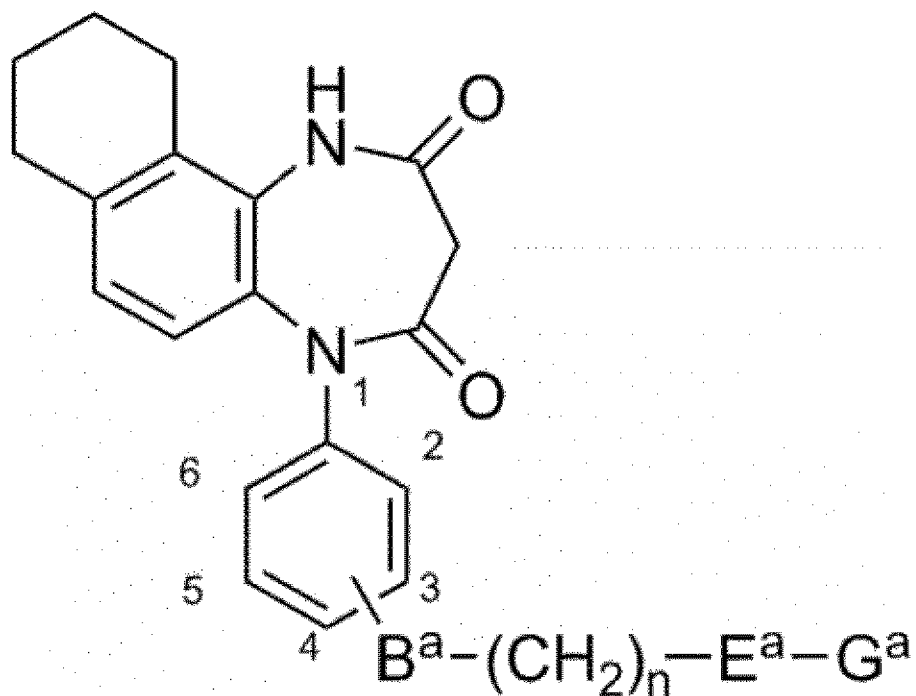
[0062]

[表10]

B ^a (置換位置)	n	E ^a	G ^a
NHCO(4)	0	結合手	pyridin 4-yl
NHCO(4)	1	O	pyridin 3-yl
NHCO(4)	0	結合手	pyridin 3-yl
NHCO(4)	0	結合手	(2-Me) pyridin 3-yl
NHCO(4)	0	結合手	(2-Cl) pyridin 3-yl
NHCO(4)	1	O	pyridin 2-yl
NHCO(4)	0	結合手	(4-CF ₃) pyridin 3-yl
NHCO(4)	0	結合手	(2-iPr) Phenyl

[0063] 代表化合物例 2

[0064] [化23]

[0065] (式中、B^a(置換位置)、n、E^a及びG^aは表11、12記載のとおり)

[0066]

[表11]

B ^a (置換位置)	n	E ^a	G ^a
NHCO(4)	0	結合手	Cyclohexyl
NHCO(4)	0	結合手	(6-Me) pyridin-2-yl
NHCO(4)	0	結合手	(2-Me) pyridin-3-yl
NHCO(4)	0	結合手	(2-OMe,3-Me)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2,3-Cl)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-OH,3-Me)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-I)Phenyl
NHCO(4)	1	結合手	(1-Me) pyrrol 2-yl
NHCO(4)	1	結合手	(2-tBu)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-Isopropenyl) phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-iPr)Phenyl
NHCO(4)	1	結合手	morpholin 2-yl
NHCO(4)	0	結合手	(2-Cl) pyridin 2-yl

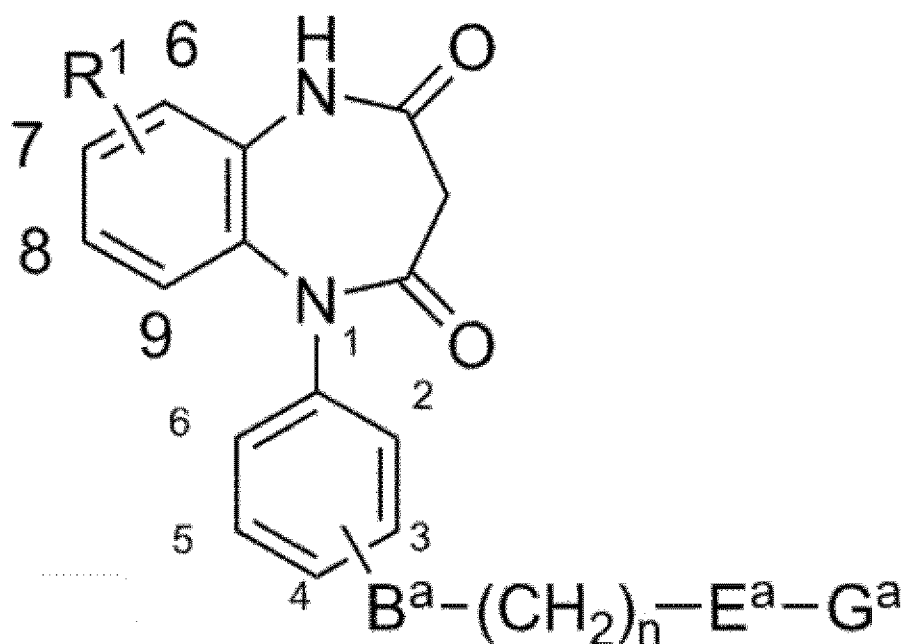
[0067] [表12]

B ^a (置換位置)	n	E ^a	G ^a
NHSO ₂ (4)	0	結合手	(2-NO ₂)Phenyl
NMeSO ₂ (4)	0	結合手	(2-NO ₂)Phenyl
SO ₂ NH(4)	0	結合手	Phenyl
OSO ₂ (4)	0	結合手	(3-Br)Phenyl
NHSO ₂ (4)	1	結合手	(2-Cl)Phenyl
NHSO ₂ (4)	0	結合手	(3-Br)Phenyl
NHSO ₂ (4)	0	結合手	(3-OMe)Phenyl
NHSO ₂ (4)	1	結合手	(2,3-Cl)Phenyl
NHSO ₂ (4)	1	結合手	(2,6-Cl)Phenyl
NHSO ₂ (4)	1	結合手	(2-I)Phenyl
NMeSO ₂ (4)	1	結合手	(2-Cl)Phenyl

[0068] 代表化合物例 3

[0069]

[化24]

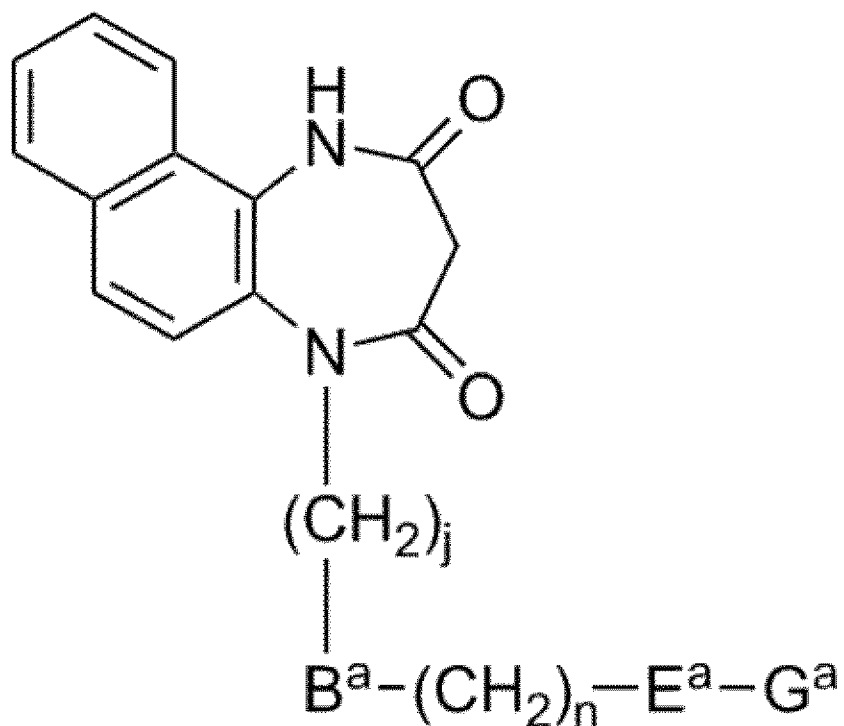
[0070] (式中、 R^1 、 B^{a} (置換位置)、 n 、 E^{a} 及び G^{a} は表13記載のとおり)

[0071] [表13]

R^1	B^{a} (置換位置)	n	E^{a}	G^{a}
7-OMe	NHCO(4)	0	結合手	(2,3-Me)Phenyl
7-OH	NHCO(4)	0	結合手	(2,3-Me)Phenyl
6-Me	NHCO(4)	0	結合手	(2,3-Me)Phenyl
6,7-Me	NHCO(4)	0	結合手	(2-I)Phenyl
6-Et	NHCO(4)	0	結合手	(2-I)Phenyl
7-Ph	NHCO(4)	0	結合手	(2-Isopropyl))Phenyl
7-(Pyridin-3yl)	NHCO(4)	0	結合手	(2-Isopropyl))Phenyl
7-(Pyridin-2yl)	NHCO(4)	0	結合手	(2-Isopropyl)Phenyl
7-Cl	NHSO ₂ (4)	0	結合手	(2-Isopropyl)Phenyl
7-Br	NHSO ₂ (4)	0	結合手	(2-Isopropyl)Phenyl
7-CF ₃	NHSO ₂ (4)	0	結合手	(2-Isopropyl)Phenyl
H	NHSO ₂ (4)	0	結合手	(2-Isopropyl)Phenyl
6-Me,7-Br	NHSO ₂ (4)	0	結合手	(2-Isopropyl)Phenyl
7-OMe	NHSO ₂ (4)	1	結合手	(2-Cl)Phenyl
7-OH	NHSO ₂ (4)	1	結合手	(2-Cl)Phenyl
6-Me	NHSO ₂ (4)	1	結合手	(2-Cl)Phenyl

[0072] 代表化合物例 4

[0073] [化25]

[0074] (式中、B^a(置換位置)、n、E^a及びG^aは表14記載のとおり)

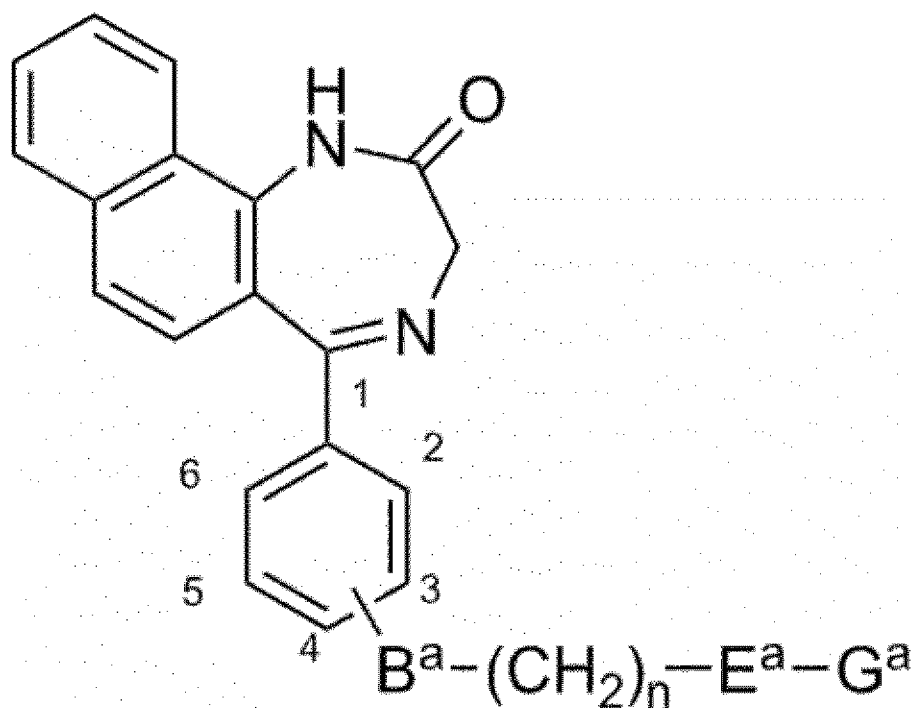
[0075] [表14]

B ^a (置換位置)	n	E ^a	G ^a
NHCO	0	結合手	(2-Cl,3-OMe)Phenyl
NHCO	0	結合手	(2-I)Phenyl
NHSO ₂	1	結合手	(2-Cl)Phenyl
NHSO ₂	1	結合手	(2-Cl)Phenyl

[0076] 代表化合物例 5

[0077]

[化26]

[0078] (式中、 B^a (置換位置)、 n 、 E^a 及び G^a は表15記載のとおり)

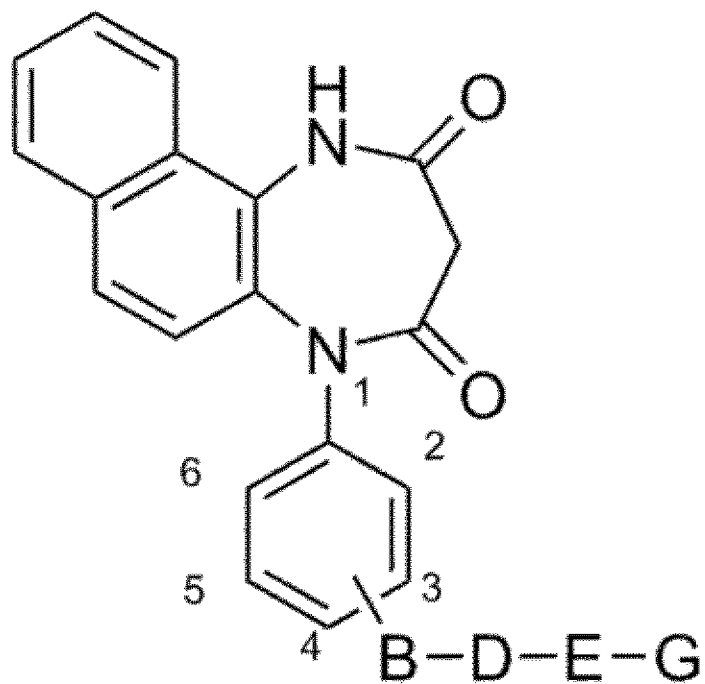
[0079] [表15]

B^a (置換位置)	n	E^a	G^a
NHCO(4)	0	結合手	(2-Cl,3-OMe)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-Cl,3-OH)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-tBu)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-Cl,6-OMe)Phenyl
NHCO(4)	0	結合手	(2-Cl,6-OH)Phenyl
NHSO ₂ (3)	0	結合手	Phenyl
NHSO ₂ (4)	1	結合手	(2-Cl)Phenyl

[0080] 代表化合物例6

[0081]

[化27]



[0082] (式中、B(置換位置)、D、E及びGは表16記載のとおり)

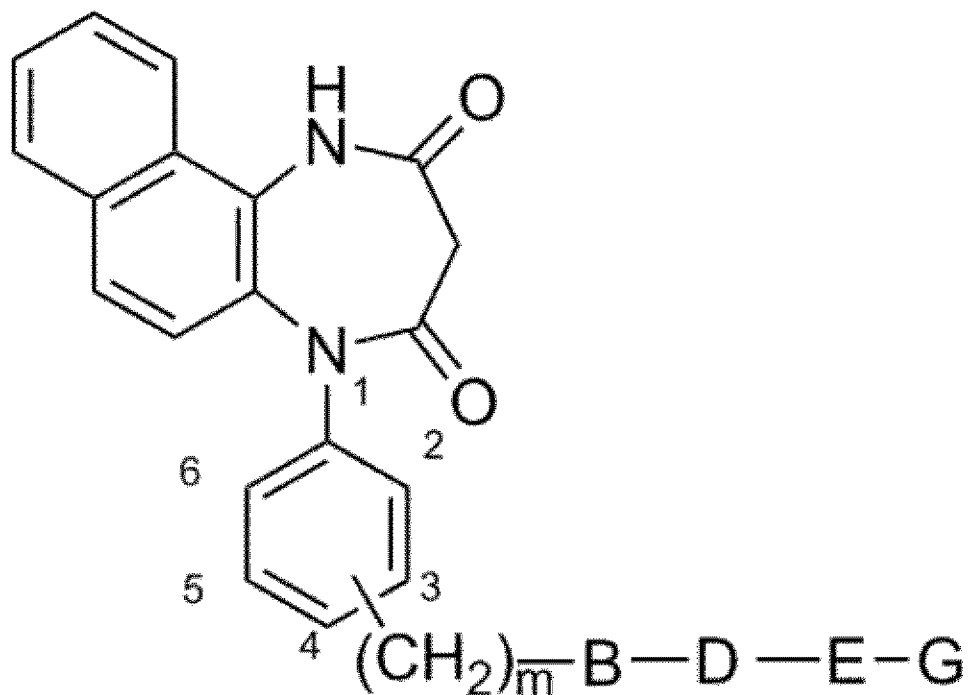
[0083] [表16]

B(置換位置)	D	E	G
NHCO(4)	C(Me)H	結合手	Phenyl
NHCO(4)	C(Me) ₂	結合手	Phenyl
NHCO(4)	CH=CH	結合手	Phenyl
NHCO(4)	C(Me)H	O	Phenyl
NHCO(4)	C(Me) ₂	O	Phenyl
NHCO(4)	CH=CH	結合手	(2-Me)Phenyl
NHCO(4)	CH=CH	結合手	(2-Cl)Phenyl

[0084] 代表化合物例7

[0085]

[化28]



[0086] (式中、m(置換位置)、B、D、E及びGは表17記載のとおり)

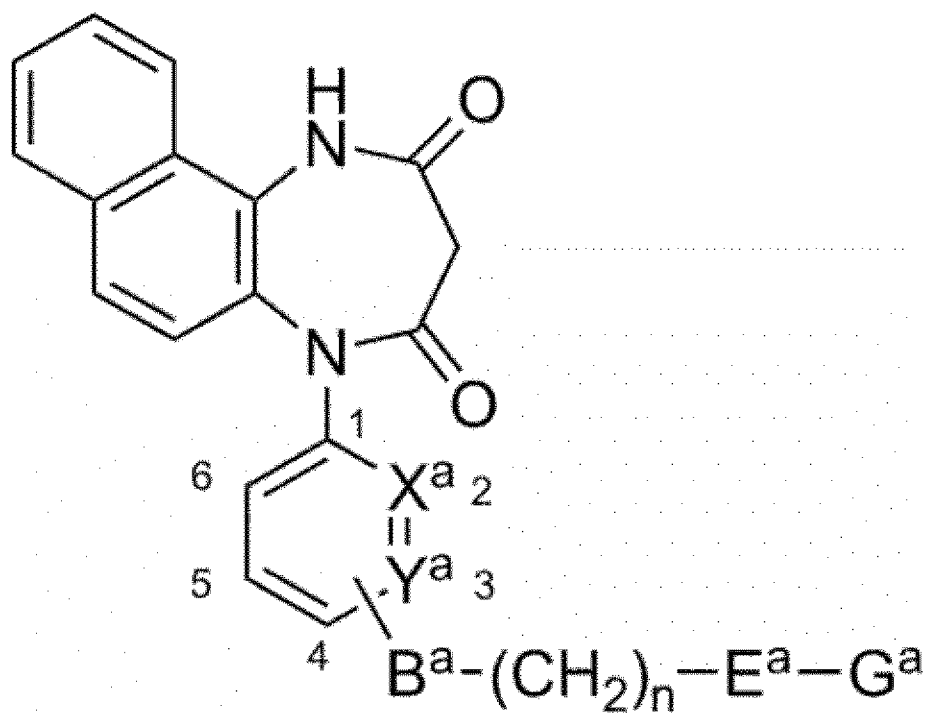
[0087] [表17]

m(置換位置)	B	D	E	G
1(4)	NHCO	結合手	結合手	Phenyl
1(4)	NHCO	結合手	結合手	(2-C)Phenyl
1(4)	NHSO ₂	CH ₂	結合手	(2-C)Phenyl

[0088] 代表化合物例8

[0089]

[化29]



[0090] (式中、 X^{a} 、 Y^{a} 、 B^{a} (置換位置)、 n 、 E^{a} 及び G^{a} は表18記載のとおり)

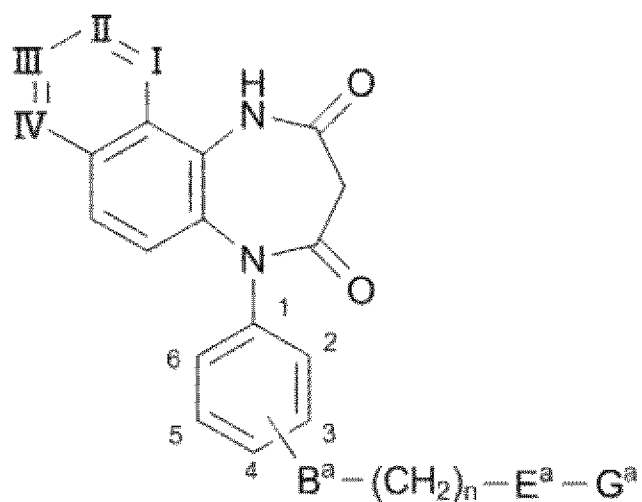
[0091]

[表18]

X^a	Y^a	B^a (置換位置)	n	E^a	G^a
CH	C-F	NHCO(4)	0	結合手	(2,3-Me)Phenyl
CH	C-OH	NHCO(4)	0	結合手	(2,3-Me)Phenyl
CH	C-F	NHCO(4)	0	結合手	(2-I)Phenyl
CH	N	NHCO(4)	0	結合手	(2-I)Phenyl
CH	N	NHCO(4)	0	結合手	Phenyl
N	CH	NHCO(4)	0	結合手	(2-I)Phenyl
CH	N	NHCO(4)	0	結合手	(2-Cl)Phenyl
CH	N	NHCO(4)	0	結合手	(2-OH)Phenyl
CH	N	NHC(=O)NH(4)	0	結合手	(2-OH)Phenyl
CH	N	NHCO(4)	0	結合手	(2-OH,6-Me)Phenyl
CH	N	NHCO(4)	0	結合手	(2-OH,6-Cl)Phenyl
CH	N	NHCO(3)	0	結合手	(2-OH,6-Cl)Phenyl
CH	N	NHCO(4)	0	結合手	(2-Cl) pyridin 2-yl
CH	N	NHCO(4)	1	結合手	(2-Cl) pyridin 2-yl
CH	N	NHCO(4)	0	結合手	(2-Me) pyridin 2-yl
CH	C-OMe	NHSO ₂ (4)	1	結合手	(2-Cl)Phenyl
CH	C-OH	NHSO ₂ (4)	1	結合手	(2-Cl)Phenyl

[0092] 代表化合物例 9

[0093] [化30]



[0094] (式中、 $I = I - I - I - I = I - V$ 、 B^a (置換位置)、 n 、 E^a 及び G^a は表 19 記載のとおり)

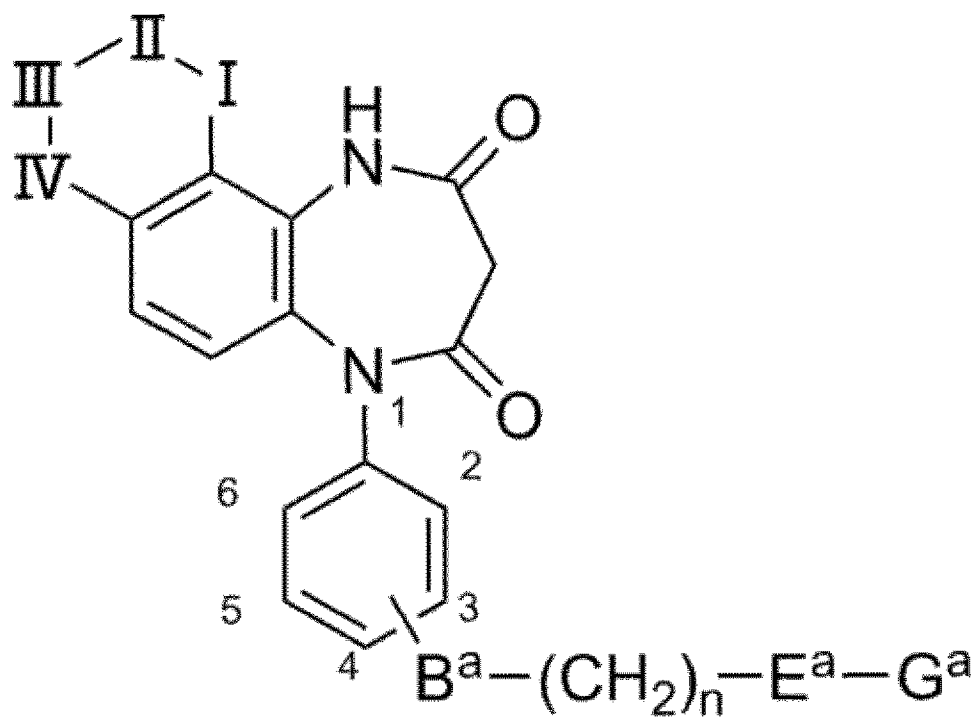
[0095] [表19]

I =II-III=IV	B ^a (置換位置)	n	E ^a	G ^a
N=CH-CH=CH	NHCO(4)	0	結合手	(2-I)Phenyl
CH=N-CH=CH	NHCO(4)	0	結合手	(2-I)Phenyl
CH=CH-N=CH	NHCO(4)	0	結合手	(2-I)Phenyl
CH=CH-CH=N	NHCO(4)	0	結合手	(2-I)Phenyl
N=CH-CH=CH	NHCO(4)	1	O	Phenyl
N=CH-CH=CH	NHCO(3)	0	結合手	(2-I)Phenyl
N=CH-CH=CH	NHCO(4)	0	結合手	(2-Cl)Phenyl
N=CH-CH=CH	NHCO(4)	0	結合手	(2-OH)Phenyl
N=CH-CH=CH	NHC(=O)NH(4)	0	結合手	(2-OH)Phenyl
N=CH-CH=CH	NHCO(4)	1	O	(2-OH,6-Me)Phenyl
N=CH-CH=CH	NHCO(4)	0	結合手	(2-OH,6-Cl)Phenyl
N=CH-CH=CH	NHCO(3)	0	結合手	(2-OH,6-Cl)Phenyl
N=CH-CH=CH	NHCO(4)	0	結合手	(2-Cl) pyridin 2-yl
N=CH-CH=CH	NHCO(4)	1	結合手	(2-Cl) pyridin 2-yl
N=CH-CH=CH	NHCO(4)	0	結合手	(2-Me) pyridin 2-yl
CH=CH-N=CH	NHCO(4)	0	結合手	(2-Cl) pyridin 3-yl

[0096] 代表化合物例 1 O

[0097]

[化31]



[0098] (式中、I = I I - I I I = I V、B a (置換位置)、n、E a 及びG a はは表 2 0 記載のとおり)

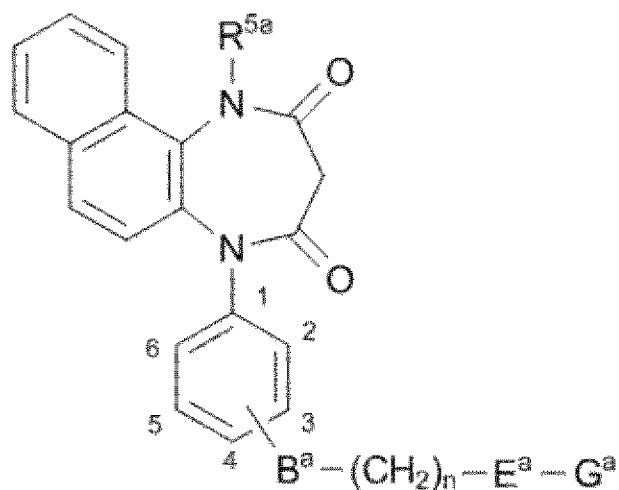
[0099]

[表20]

I = II - III = IV	Ba(置換位置)	n	Ea	Ga
NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	NHCO(4)	0	結合手	(2-I)Phenyl
CH ₂ -NH-CH ₂ -CH ₂	NHCO(4)	0	結合手	(2-I)Phenyl
CH ₂ -CH ₂ -NH-CH ₂	NHCO(4)	0	結合手	(2-I)Phenyl
CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH	NHCO(4)	0	結合手	(2-I)Phenyl
CH ₂ -CH ₂ -NH-CH ₂	NHCO(4)	1	O	Phenyl
CH ₂ -CH ₂ -NH-CH ₂	NHCO(3)	0	結合手	(2-I)Phenyl
CH ₂ -CH ₂ -NH-CH ₂	NHCO(4)	0	結合手	(2-Cl)Phenyl
CH ₂ -CH ₂ -NH-CH ₂	NHCO(4)	0	結合手	(2-Cl) pyridin 3-yl
CH ₂ -CH ₂ -NH-CH ₂	NHCO(4)	0	結合手	(2-OH)Phenyl
CH ₂ -CH ₂ -NH-CH ₂	NHC(=O)NH(4)	0	結合手	(2-OH)Phenyl
CH ₂ -CH ₂ -NH-CH ₂	NHCO(4)	1	O	(2-OH,6-Me)Phenyl
CH ₂ -CH ₂ -NH-CH ₂	NHCO(4)	0	結合手	(2-OH,6-Cl)Phenyl
CH ₂ -CH ₂ -NH-CH ₂	NHCO(3)	0	結合手	(2-OH,6-Cl)Phenyl
CH ₂ -CH ₂ -NH-CH ₂	NHCO(4)	0	結合手	(2-Cl) pyridin 2-yl
CH ₂ -CH ₂ -NH-CH ₂	NHCO(4)	1	結合手	(2-Cl) pyridin 2-yl
CH ₂ -CH ₂ -NH-CH ₂	NHCO(4)	0	結合手	(2-Me) pyridin 2-yl
CH ₂ -CH ₂ -NH-CH ₂	NHCO(4)	0	結合手	(2-Cl) pyridin 3-yl

[0100] 代表化合物例 1 1

[0101] [化32]

[0102] (式中、R^{5a}、B^a(置換位置)、n、E^a及びG^aは表21記載のとおり)

[0103]

[表21]

R ^{5a}	B ^a (置換位置)	n	E ^a	G ^a
Bn	NBnSO ₂ (4)	0	結合手	(2-NO ₂)Phenyl
Me	NBnSO ₂ (4)	0	結合手	(2-NO ₂)Phenyl
Et	NBnSO ₂ (4)	0	結合手	(2-NO ₂)Phenyl

[0104] 次に本発明の薬理効果について述べる。

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。

A T P 受容体(ヒト P 2 X 4)を 1 3 2 1 N 1 細胞に導入し、安定 A T P 受容体発現系として使用した。P 2 X 4 発現 1 3 2 1 N 1 細胞を 9 6 ウェルプレートに播種し、3 7℃、5 % C O₂ 条件下で 2 4 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 F u r a - 2 A M 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 4 5 分間静置することで細胞内に f u r a - 2 A M 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 F l u o s t a r o p t i m a (B M G L a b t e c h) を使用した。キセノンランプから照射される光を 3 4 0 n m および 3 8 0 n m 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 5 1 0 n m 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、A T P 最終濃度 1 μ M になるように各ウェルに添加し、A T P 誘発 C a²⁺ 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 A T P 添加 1 5 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 2 1 5、2 1 6 から明らかなように本発明化合物は優れた P 2 X 4 受容体拮抗作用を示した。(表 2 2、2 3)

実施例 2 1 7 から明らかなように本発明化合物は優れた鎮痛作用を示した。

従って、上記一般式 (I) 及び (I I) で表されるジアゼピン誘導体又はその薬理学的に許容される塩は、P 2 X 4 受容体拮抗作用を有することから

侵害受容性疼痛、炎症性疼痛及び神経因性疼痛における痛みの予防又は治療剤として有用であると考えられる。即ち各種癌による痛み、糖尿病の神経障害に伴う痛み、ヘルペスなどのウイルス性疾患に伴う痛み、変形性関節症等の予防又は治療剤として有用である。また、本発明の予防又は治療剤は必要に応じて他の薬剤と併用されても良く、例えばオピオイド鎮痛薬(モルヒネ、フェンタニル)、ナトリウムチャンネル遮断剤(ノボカイン、リドカイン)、NSAIDs (アスピリン、イブプロフェン)等との併用が挙げられる。また、癌性疼痛に使用するときは、化学療法剤等の抗ガン剤との併用が挙げられる。

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。

[0105] 投与量は通常成人においては、注射剤で有効成分である本発明化合物を1日約0.01mg～100mg、経口投与で1日1mg～2000mgであるが、年齢、症状等により増減することができる。

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

[0106] 5-(4-ベンゾイルアミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1

， 4] ジアゼピン-2， 4 (3 H， 5 H) -ジオン

(1) 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

1-ニトロ-2-ナフチル トリフルオロメタンスルホネート (20.2 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。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.54 (9H, s), 6.53 (1H, s), 7.21 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.37 (1H, t, $J=7\text{ Hz}$), 7.44 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.62 (1H, dt, $J=1\text{ Hz}$, 9 Hz), 7.68 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 8.61 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 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。

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

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

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 (3.00 g, 8.58 mmol) および重曹 (2.16 g, 25.7 mmol) をクロロホルム (60 mL) に懸濁し、氷冷撹拌下にエチルマロニルクロリド (1.22 mL, 9.5 mmol) を1分要して滴下した。この反応混合物を氷冷下1時間撹拌後、水を加え、10分間撹拌し、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 (172 mL) に溶解し、氷冷撹拌下に60%水素化ナトリウム (1.72 g, 42.9 mmol) を1分要して加え、氷冷下30分間、続いて室温で3時間撹拌した。この反応混合物に氷冷撹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)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-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 (176 mL) に懸濁し、氷冷撹拌下にトリフルオロ酢酸 (13.1 mL, 176 mL) を10分要して滴下後、氷冷下に1時間、続いて室温で16時間撹拌した。溶媒を室温下留去し、残留物に飽和重層水および酢酸エチルを加え、室温で2時間撹拌した。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 (1.23 g, 収率45%) を褐色結晶として得た。

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

(4) 5-(4-ベンゾイルアミノフェニル)-1H-チアゾル[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン

5-(4-アミノフェニル)-1H-チアゾル[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン (30 mg, 0.095 mmol) を乾燥ピリジン (3 mL) および塩化ベンゾイル (35 μL , 0.3 mmol) を混合し、室温で4時間半撹拌した。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、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 (36 mg, 収率91%) を白色粉末として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 3.15 (1H, d, J=12 Hz), 3.70 (1H, d, J=12 Hz), 7.02 (1H, d, J=9 Hz), 7.21 (2H, d, J=9 Hz), 7.5-7.7 (6H, m), 7.85 (2H, d, J=9 Hz), 7.9-8.0 (3H, m), 8.25 (1H, d, J=9 Hz), 10.38 (1H, s), 10.90 (1H, s).

実施例 2

[0107] 5-[4-(2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)アミノフェニル]-1H-チアゾル[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン

実施例 1 (3) で得た 5- (4-アミノフェニル) -1H-ナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン (16mg, 0.050mmol) および 2- (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (16mg, 0.077mmol) を用い実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (20mg, 収率 81%) を灰白色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.57 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 3.60 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.2-7.4 (2H, m), 7.5-7.8 (10H, m), 7.87 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.61 (1H, s).

実施例 3

[0108] 5- [4- (3-ブロモベンゾイル) アミノフェニル] -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) で得た 5- (4-アミノフェニル) -1H-ナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン (16mg, 0.050mmol) および 3-ブロモベンゾイルクロリド (17mg, 0.077mmol) を用い実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (15mg, 収率 60%) を灰白色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.61 (2H, s), 7.04 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.38 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.5-7.7 (6H, m), 7.79 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.93 (1H, s), 8.01 (1H, br t, $J=1\text{Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.30 (1H, br s).

実施例 4

[0109] 5- [4- [4- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノフェニル] -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) で得た 5- (4-アミノフェニル) -1H-ナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン (16mg, 0.050mmol)、4- (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (16mg, 0.077mmol) を用い実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (10mg, 収率 41%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 3.15 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.71 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.59 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.91 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.15 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.58 (1H, s), 10.88 (1H, br s).

実施例 5

[0110] 5- [4- (2-メチルベンゾイル) アミノフェニル] -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) で得た 5- (4-アミノフェニル) -1H-ナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン (16mg, 0.050mmol) および 2-メチルベンゾイルクロリド (16mg, 0.100mmol) を用い実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (13mg, 収率 59%) を灰白色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl $_3$, 400MHz) δ : 2.94 (3H, s), 3.60 (2H, s), 7.06 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.2-7.3 (3H, m), 7.36 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.6-7.8 (6H, m), 7.86 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.52 (1H, s).

実施例 6

[0111] 5- [4- (2, 6-ジメチルベンゾイルアミノ) フェニル] -1H-ナフ

ト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3 H, 5 H) -ジオン
実施例 1 (3) で得た 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 (30 mg, 0.095 mmol) および 2, 6 - ジメチルベンゾイルクロリド (0.143 mmol) を用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (12 mg, 収率 18%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.34 (6 H, s), 3.55 (1 H, d, $J=12$ Hz), 3.59 (1 H, d, $J=12$ Hz), 7.01 (2 H, d, $J=8$ Hz), 7.07 (1 H, d, $J=9$ Hz), 7.16 (1 H, t, $J=7$ Hz), 7.2-7.3 (2 H, m), 7.5-7.8 (6 H, m), 7.85 (1 H, d, $J=8$ Hz), 8.16 (1 H, d, $J=9$ Hz), 9.23 (1 H, s).

実施例 7

[0112] 5 - [4 - (2, 6 - ジクロロベンゾイル) 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
実施例 1 (3) で得た 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 (20 mg, 0.063 mmol) および 2, 6 - ジクロロベンゾイルクロリド (20 mg, 0.095 mmol) を用い実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (20 mg, 収率 64%) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.56 (1 H, d, $J=12$ Hz), 3.59 (1 H, d, $J=12$ Hz), 5.9-6.1 (1 H, br), 7.06 (1 H, d, $J=9$ Hz), 7.2-7.4 (5 H, m), 7.5-7.7 (5 H, m), 7.86 (1 H, d, $J=8$ Hz), 8.08 (1 H, d, $J=8$ Hz), 8.57 (1 H, s).

実施例 8

[0113] 5 - [4 - (3 - クロロベンゾイル) 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

実施例 1 (3) で得た 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 (20 mg, 0.063 mmol) および 3 - クロロベンゾイルクロリド (17 mg, 0.095 mmol) を用い実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (15 mg, 収率 52%) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.15 (1 H, d, $J=12$ Hz), 3.71 (1 H, d, $J=12$ Hz), 7.01 (1 H, d, $J=9$ Hz), 7.22 (2 H, d, $J=9$ Hz), 7.56 (1 H, d, $J=8$ Hz), 7.5-7.7 (4 H, m), 7.84 (2 H, d, $J=8$ Hz), 7.91 (2 H, d, $J=9$ Hz), 8.00 (1 H, s), 8.25 (1 H, d, $J=9$ Hz), 10.46 (1 H, s), 10.89 (1 H, br s).

実施例 9

[0114] 5 [4 - (2 - 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

実施例 1 (3) で得た 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 (30 mg, 0.095 mmol) および フェニルアセチルクロリド (40 μL , 0.303 mmol) を用い、実施例 1 と同様の手法により標題化合物 (15 mg, 収率 36%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.14 (1 H, d, $J=12$ Hz), 3.65 (2 H, s), 3.68 (1 H, d, $J=12$ Hz), 6.97 (1 H, d, $J=9$ Hz), 7.16 (2 H, d, $J=9$ Hz), 7.2-7.4 (6 H, m), 7.5-7.7 (4 H, m), 7.91 (1 H, d, $J=8$ Hz), 8.25 (1 H, d, $J=8$ Hz), 10.31 (1 H, s), 10.87 (1 H, s).

実施例 10

[0115] 1 - [4 - (2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフト [1

、2-b] [1, 4] ジアゼピン-5-イル) フェニル]-3-フェニルチ

才尿素

実施例 1 (3) で得た 5- (4-アミノフェニル) -1H-チフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン (190 mg, 0.6 mmol)、イソチオシアネート酸フェニル (243 mg, 1.8 mmol) およびトリブチルアンモニウム (76 mL) を混合し、24 時間加熱還流した。室温まで放冷後、不溶物を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。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) により精製して、標題化合物 (114 mg, 収率 42%) を微黄色結晶として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3.15 (1H, d, J=12 Hz), 3.78 (1H, d, J=12 Hz), 7.01 (1H, d, J=9 Hz), 7.1-7.2 (3H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.4-7.5 (2H, m), 7.5-7.7 (5H, m), 7.92 (1H, d, J=8 Hz), 8.26 (1H, d, J=8 Hz), 9.89 (2H, s), 10.90 (1H, s)。

実施例 11

[0116] 5- [4- (2, 3-ジメトキシベンゾイルアミノ) フェニル]-1H-チフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン
実施例 1 (3) で得た 5- (4-アミノフェニル) -1H-チフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン (100 mg, 0.315 mmol) および 2, 3-ジメトキシベンゾイルクロリド (0.473 mmol) を用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (83 mg, 収率 55%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.62 (2H, s), 3.93 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.0-7.2 (2H, m), 7.21 (1H, t, J=8 Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 7.69 (1H, t, J=7 Hz), 7.7-7.7.

8 (3 H, m), 7.84 (1 H, d, $J=8$ Hz), 8.15 (1 H, d, $J=8$ Hz), 9.17 (1 H, br s), 10.10 (1 H, br s).

実施例 12

[0117] 5-〔4-(2-メトキシベンゾイルアミノ)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) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト〔1, 2-b〕〔1, 4〕ジアゼピン-2, 4(3H, 5H)-ジオン (100 mg, 0.315 mmol) および 2-メトキシベンゾイルクロリド (63 μ L, 0.473 mmol) を用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (65 mg, 収率 46%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.61 (2 H, s), 4.05 (3 H, s), 7.02 (1 H, d, $J=8$ Hz), 7.05 (1 H, d, $J=9$ Hz), 7.11 (1 H, t, $J=7$ Hz), 7.24 (2 H, d, $J=9$ Hz), 7.4-7.5 (1 H, m), 7.5-7.6 (2 H, m), 7.6-7.8 (3 H, m), 7.84 (1 H, d, $J=8$ Hz), 8.15 (1 H, d, $J=8$ Hz), 8.24 (1 H, dd, $J=1$ Hz, 8 Hz), 9.1-9.3 (1 H, m), 9.85 (1 H, br s).

実施例 13

[0118] 5-〔4-〔(2-クロロフェニルアセチル)アミノ〕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

2-クロロフェニル酢酸 (51 mg, 0.3 mmol) を酢酸エチル (1.5 mL) に溶解し、塩化チオニル (26 μ L, 0.36 mmol) を加え、4 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、2-クロロフェニルアセチルクロリドを得た。これと実施例 1 (3) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト〔1, 2-b〕〔1, 4〕ジアゼピン-2, 4(3H, 5H)-ジオン (190 mg, 0.6 mmol) を用い、実施例 1 (4) と同様に

して標題化合物（10mg，収率11%）を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 3.14 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.69 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.85 (2H, s), 7.00 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.17 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.3–7.4 (2H, m), 7.4–7.5 (2H, m), 7.5–7.7 (5H, m), 7.91 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 10.36 (1H, s), 10.88 (1H, s).

実施例 14

[0119] 5-[4-(2,3-ジメチルベンゾイルアミノ)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)で得た5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン(30mg, 0.095mmol)および2,3-ジメチルベンゾイルクロリド(0.143mmol)を用い、実施例1(4)と同様にして標題化合物(4.5mg, 収率11%)を得た。

^1H NMR (CDCl $_3$, 400MHz) δ : 2.31 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.58 (2H, s), 7.06 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.2–7.3 (4H, m), 7.42 (1H, br s), 7.5–7.7 (5H, m), 7.84 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.23 (1H, br s).

実施例 15

[0120] 5-[4-(2,5-ジメチルベンゾイルアミノ)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)で得た5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン(30mg, 0.095mmol)および2,5-ジメチルベンゾイルクロリド(0.143mmol)を用い、実施例1(4)と同様にして標題化合物(14mg

，収率33％）を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 2.33 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.59 (2H, s), 7.05 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.12 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.2–7.3 (3H, m), 7.5–7.8 (6H, m), 7.85 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 9.00 (1H, br s).

実施例 16

[0121] 5-[4-(5-ブロモ-2-クロロベンゾイルアミノ)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)で得た5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン(20mg, 0.063mmol)、5-ブロモ-2-クロロベンゾイルクロリド(0.0945mmol)を用い実施例1(4)と同様にして標題化合物(8mg, 収率24％)を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.61 (2H, s), 7.05 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.33 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.55 (1H, dd, $J=2\text{ Hz}$, 9 Hz), 7.6–7.8 (6H, m), 7.8–7.9 (3H, m), 8.04 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 8.11 (1H, s).

実施例 17

[0122] 5-[4-(2,4-ジクロロベンゾイルアミノ)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)で得た5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン(25mg, 0.078mmol)、2,4-ジクロロベンゾイルクロリド(25mg, 0.118mmol)を用い実施例1(4)と同様にして標題化合物(20

美施例 18

[1, 2-b] [1, 4] シアゼレン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン

実施例 12 で得た 5- [4- (2-メトキシベンゾイルアミノ) 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 (56 mg, 0.124 mmol) をジクロロメタン (1.2 mL) に溶解し、氷浴下にて 1M 三臭化ホウ素-ジクロロメタン溶液 (0.37 mL, 0.37 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応終了後、反応液に 25% アセトニク水を加え、クロロホルムで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後、有機層を減圧下にて溶媒を留去した。得られた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=100/1) により精製し、標題化合物 (39 mg, 収率 72%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3.16 (1H, d, J = 12 Hz), 3.70 (1H, d, J = 12 Hz), 6.89 (1H, t, J = 7 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8 Hz), 7.02 (1H, d, J = 9 Hz), 7.22 (2H, d, J = 9 Hz), 7.39 (1H, t, J = 8 Hz), 7.59 (1H, t, J = 8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8 Hz), 7.70 (1H, d, J = 9 Hz), 7.78 (2H, d, J = 9 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8 Hz), 8.25 (1H, d, J = 9 Hz), 10.89 (2H, br s).

美施例 19

[0124] 5-[4-(2,3-ジヒドロキシベンゾイルアミノ)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11で得た5-[4-(2,3-ジメトキシベンゾイルアミノ)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(71mg, 0.147mmol)を用い、実施例18と同様にして標題化合物(4.9mg, 収率7%)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 3.15 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.71 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 6.6-6.8 (1H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.01 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.22 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.59 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.76 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.89 (1H, s).

実施例 20

[0125] 1-[4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル]-3-フェニル尿素

実施例1(3)で得た5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン(32mg, 0.10mmol)の無水テトラヒドロフラン(10mL)懸濁液にフェニルイソシアネート(27 μL , 0.25mmol)を添加し、65℃で4時間加熱還流した。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)に処し、白色粉末として標題化合物(9mg, 収率21%)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 3.15 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.69 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 6.97 (1H, t

, $J=8\text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.28 (2H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.45 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.59 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.6–7.7 (2H, m), 7.91 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.68 (1H, s), 8.81 (1H, s), 10.86 (1H, s).

実施例 21

[0126] 5-[4-[(2,6-ジクロロフェニルアセチル)アミノ]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

2,6-ジクロロフェニル酢酸 (62 mg, 0.3 mmol) を実施例 13 と同様に塩化チオニルで処理後、実施例 1 (3) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン (63 mg, 0.2 mmol) を用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (32 mg, 収率 32%) を淡褐色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.15 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 3.69 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 4.07 (2H, s), 7.00 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.17 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.34 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.5–7.7 (5H, m), 7.92 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 10.45 (1H, s), 10.88 (1H, s).

実施例 22

[0127] 5-[4-[(2-メトキシフェニルアセチル)アミノ]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

2-メトキシフェニル酢酸 (75 mg, 0.45 mmol) を実施例 13 と

同様に塩化チオニルで処理後、実施例 1 (3) で得た 5- (4-アミノフェニル)-1H-ナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H)-ジオン (95 mg, 0.3 mmol) を用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (83 mg, 収率 60%) を淡黄色結晶として得た。

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

実施例 23

[0128] 5- [4- [(2-ヒドロキシフェニルアセチル) アミノ] 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 22 で得た 5- [4- [(2-メトキシフェニルアセチル) アミノ] 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 (50 mg, 0.11 mmol) を乾燥ジクロロメタン (20 mL) に溶解し、1M 三臭化ホウ素-ジクロロメタン溶液 (0.22 mL) を加え、室温で 24 時間攪拌した。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で洗浄して標題化合物 (14 mg, 収率 28%) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.14 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 3.61 (2H, s), 3.69 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 6.7-6.9 (2H, m), 6.9-7.2 (3H, m), 7.16 (2H, d, $J=7\text{ Hz}$), 7.4-7.7 (3H, m), 7.67 (2H, d, $J=7\text{ Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$), 8.25 (1H

, d, J = 8 Hz), 9.48 (1H, s), 10.19 (1H, s), 10.88 (1H, s).

実施例 24

[0129] 1-(2-クロロフェニル)-3-[4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル]チオ尿素

実施例 1 (3) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン (190 mg, 0.60 mmol) および 2-クロロフェニルイソチオシアネート (196 μ L, 1.50 mmol) を用い、実施例 20 と同様の手法により標題化合物 (127 mg, 収率 44%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.61 (2H, s), 7.01 (1H, d, J = 9 Hz), 7.19 (1H, t, J = 8 Hz), 7.2-7.4 (3H, m), 7.4-7.5 (3H, m), 7.5-7.7 (2H, m), 7.69 (1H, t, J = 8 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8 Hz), 7.9-8.0 (2H, m), 8.08 (1H, br s), 8.12 (1H, d, J = 9 Hz), 8.89 (1H, br s).

実施例 25

[0130] 5-[4-[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルアミノ]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) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン (30 mg, 0.095 mmol) および 3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド (17 μ L, 0.114 mmol) を用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (6 mg, 収率 13%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.58 (1H, d, J = 12 Hz), 3.61 (1H, d, J = 12 Hz), 7.01 (1H, d, J

=9 Hz), 7.13 (2H, d, J=8 Hz), 7.5–7.7 (6H, m), 7.79 (1H, d, J=8 Hz), 7.83 (1H, d, J=8 Hz), 8.10 (2H, t, J=8 Hz), 8.18 (1H, s), 8.40 (1H, br s), 8.86 (1H, br s).

実施例 26

[0131] 5 – [4 – [2 – [(2-トリフルオロメチル)フェニル]アセチルアミノ]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) で得た 5 – (4-アミノフェニル) – 1H-ナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン – 2, 4 (3H, 5H) – ジオン (30 mg, 0.095 mmol) および 2 – (トリフルオロメチル) フェニルアセチルクロリド (29 μ L, 0.143 mmol) を用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (6 mg, 収率 13%) を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.58 (2H, s), 3.89 (2H, s), 6.99 (1H, d, J=9 Hz), 7.16 (2H, d, J=8 Hz), 7.30 (1H, br s), 7.4–7.6 (7H, m), 7.66 (1H, d, J=8 Hz), 7.71 (1H, d, J=8 Hz), 7.84 (1H, d, J=8 Hz), 8.06 (1H, t, J=8 Hz), 8.54 (1H, br s).

実施例 27

[0132] 1 – (2-クロロフェニル) – 3 – [4 – (2, 4-ジオキソ – 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン – 5-イル)フェニル] 尿素

実施例 1 (3) で得た 5 – (4-アミノフェニル) – 1H-ナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン – 2, 4 (3H, 5H) – ジオン (32 mg, 0.10 mmol) および 2-クロロフェニルイソシアネート (30 μ L, 0.25 mmol) を用い、実施例 20 と同様の手法により標題化合物 (19 mg, 収率 40%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 3.15 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 3.69 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 7.0–7.1 (2H, m), 7.16 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.30 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.4–7.8 (6H, m), 7.92 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.16 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.34 (1H, s), 9.58 (1H, s), 10.89 (1H, s).

実施例 28

[0133] 5-[4-[(2-フェニルプロピオニル)アミノ]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
2-フェニルプロピオン酸 (30mg, 0.2mmol) を実施例13と同様に塩化チオニルで処理後、実施例1(3)で得た5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン (32mg, 0.1mmol) を用い、実施例1(4)と同様にして標題化合物 (10mg, 収率22%) を淡褐色結晶として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 1.42 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.13 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.68 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.84 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.2–7.4 (5H, m), 7.5–7.7 (5H, m), 7.90 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.19 (1H, s), 10.87 (1H, s).

実施例 29

[0134] 5-[4-(2-クロロ-3-メトキシベンゾイルアミノ)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)で得た5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン (150mg

, 0.47 mmol) および 2-クロロ-3-メトキシベンゾイルクロリド (0.71 mmol) を用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (119 mg, 収率 52%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.15 (1H, d, $J=12$ Hz), 3.71 (1H, d, $J=12$ Hz), 3.90 (3H, s), 7.01 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.20 (2H, d, $J=7$ Hz), 7.26 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.42 (1H, t, $J=7$ Hz), 7.59 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.6–7.7 (2H, m), 7.76 (2H, d, $J=7$ Hz), 7.92 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.25 (1H, d, $J=8$ Hz), 10.61 (1H, s), 10.89 (1H, s).

実施例 30

[0135] 5-[4-(3-フェニルプロピオニルアミノ)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) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン (50 mg, 0.16 mmol) および 3-フェニルプロピオニルクロリド (28 μL , 0.19 mmol) を用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (21 mg, 収率 29%) を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.64 (2H, t, $J=7$ Hz), 3.02 (2H, t, $J=7$ Hz), 3.57 (2H, s), 6.98 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.05 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.1–7.3 (5H, m), 7.38 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.5–7.6 (3H, m), 7.68 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.83 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.13 (1H, d, $J=8$ Hz), 9.14 (1H, br s).

実施例 31

[0136] 5-[4-[(1H-インドール-3-カルボニル)アミノ]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

インドール-3-カルボン酸 (51 mg, 0.316 mmol) を定法により酸クロリドとした。実施例 1 (3) で得た 5- (4-アミノフェニル) -1H-ナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン (50 mg, 0.158 mmol) および上述のインドール-3-カルボン酸クロリドを用い、実施例 1 (4) と同様の手法にて標題化合物 (40 mg, 収率 55%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3.16 (1H, d, J = 12 Hz), 3.70 (1H, d, J = 12 Hz), 7.05 (1H, d, J = 9 Hz), 7.1-7.2 (4H, m), 7.47 (1H, d, J = 7 Hz), 7.59 (1H, t, J = 8 Hz), 7.6-7.7 (2H, m), 7.85 (2H, d, J = 9 Hz), 7.92 (1H, d, J = 8 Hz), 8.19 (1H, d, J = 8 Hz), 8.2-8.3 (2H, m), 9.84 (1H, s), 10.89 (1H, br s), 11.73 (1H, br s).

実施例 32

[0137] 5- [4- (2-クロロ-3-ヒドロキシベンゾイルアミノ) 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 29 で得た 5- [4- (2-クロロ-3-メトキシベンゾイルアミノ) フェニル] -1H-ナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H) -ジオンを用い、実施例 18 と同様にして標題化合物 (53 mg, 収率 56%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3.15 (1H, d, J = 12 Hz), 3.70 (1H, d, J = 12 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8 Hz), 7.01 (1H, d, J = 9 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8 Hz), 7.1-7.3 (3H, m), 7.59 (1H, t, J =

8 Hz), 7.65 (1H, d, J=8 Hz), 7.69 (1H, d, J=8 Hz), 7.77 (2H, d, J=8 Hz), 7.91 (1H, d, J=8 Hz), 8.24 (1H, d, J=9 Hz), 10.42 (1H, s), 10.56 (1H, s), 10.88 (1H, s).

実施例 33

[0138] 5-[4-[(2-メチル-2-フェニルプロピオニル)アミノ]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

2-メチル-2-フェニルプロピオン酸 (33 mg, 0.2 mmol) を実施例 13 と同様に塩化チオニルで処理後、実施例 1 (3) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン (32 mg, 0.1 mmol) を用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (23 mg, 収率 50%) を微褐色粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1.57 (6H, s), 3.14 (1H, d, J=12 Hz), 3.68 (1H, d, J=12 Hz), 6.98 (1H, d, J=9 Hz), 7.13 (2H, d, J=8 Hz), 7.2-7.3 (1H, m), 7.3-7.4 (4H, m), 7.5-7.7 (5H, m), 7.91 (1H, d, J=7 Hz), 8.24 (1H, d, J=8 Hz), 9.23 (1H, s), 10.86 (1H, s).

実施例 34

[0139] 5-[4-(2-フェノキシアセチルアミノ)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) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン (50 mg, 0.157 mmol)、2-フェノキシアセチルクロリド (27 mg, 0.315 mmol) を用い実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (13 mg, 収率 18%) を淡茶色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.60 (2H, s), 4.62 (2H, s), 6.9–7.1 (4H, m), 7.2–7.3 (2H, m), 7.3–7.4 (2H, m), 7.5–7.7 (5H, m), 7.86 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.25 (1H, br s), 8.33 (1H, s).

実施例 35

[0140] 5-[4-[2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)アセチルアミノ]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)で得た5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン(50mg, 0.158mmol)および2-クロロ-4-メトキシフェニルアセチルクロリド(0.237mmol)を用い、実施例1(4)と同様にして標題化合物(76mg, 収率48%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.58 (2H, s), 3.78 (2H, s), 3.81 (3H, s), 6.84 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$, 9Hz), 6.9–7.0 (2H, m), 7.16 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.29 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.34 (1H, br s), 7.49 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.5–7.6 (2H, m), 7.68 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.68 (1H, br s).

実施例 36

[0141] 5-[4-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニル)アミノ]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-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(40mg, 0.317mmol)を定法により酸クロリドとした。実施例1(3)で得た5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-

2, 4 (3 H, 5 H) –ジオン (50 mg, 0.158 mmol) および上述の1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸クロリドを用い、実施例1と同様の手法により標題化合物 (9 mg, 収率13%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.60 (2 H, s), 4.11 (3 H, s), 7.0–7.1 (3 H, m), 7.2–7.3 (2 H, m), 7.5–7.7 (2 H, m), 7.6–7.8 (3 H, m), 7.86 (1 H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.06 (1 H, d, $J=9\text{ Hz}$), 8.38 (1 H, s), 9.33 (1 H, s).

実施例 37

[0142] 5-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)アセチルアミノ]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

2,4-ジクロロフェニル酢酸 (65 mg, 0.317 mmol) を定法にて酸クロリドとした。実施例1(3)で得た5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン (50 mg, 0.158 mmol) および上述の2,4-ジクロロフェニル酢酸クロリドを用い、実施例1と同様の手法により標題化合物 (27 mg, 収率34%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 3.14 (1 H, d, $J=12\text{ Hz}$), 3.69 (1 H, d, $J=12\text{ Hz}$), 3.85 (2 H, s), 6.99 (1 H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.17 (2 H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.3–7.5 (2 H, m), 7.5–7.7 (6 H, m), 7.91 (1 H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.25 (1 H, d, $J=8\text{ Hz}$), 10.38 (1 H, s), 10.88 (1 H, s).

実施例 38

[0143] 5-[4-[2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)アセチルアミノ]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 35 で得た 5- [4- [2- (2-クロロ-4-メトキシフェニル) アセチルアミノ] 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 (40mg, 0.08mmol) を用い、実施例 18 と同様にして標題化合物 (10mg, 収率 26%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 3.13 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.6-3.7 (3H, m), 6.70 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.81 (1H, s), 6.98 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.15 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.5-7.7 (5H, m), 7.90 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.23 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 9.75 (1H, s), 10.26 (1H, s), 10.87 (1H, s).

実施例 39

[0144] 5- [4- (3-フェニルプロペニルアミノ) 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) で得た 5- (4-アミノフェニル) -1H-ナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン (50mg, 0.158mmol) およびけい皮酸クロリド (32mg, 0.19mmol) を用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (622mg, 収率 31%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 3.15 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.70 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 6.83 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.3-7.5 (3H, m), 7.5-7.7 (6H, m), 7.76 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 10.35 (1H, s), 10.89 (1H, br s).

実施例 40

[0145] 5-[4-[(3-ピリジルアセチル)アミノ]フェニル]-1H-チアゾ

[1, 2-b] [1, 4] ジアセピソ-2, 4 (3H, 5H) -ジオン 塩

酸塩

(1) 5-[4-[(3-ピリジルアセチル)アミノ]フェニル]-1H-

チアゾ [1, 2-b] [1, 4] ジアセピソ-2, 4 (3H, 5H) -ジオン

塩

3-ピリジル酢酸 (41 mg, 0.3 mmol) を乾燥ジクロロメタン (1

mL) に溶解し、ジメチルホルムアミド (1滴) およびオキザリルクロリド

(0.03 mL, 0.36 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。減圧

下溶媒を留去して、3-ピリジルアセチルクロリド 塩酸塩を得た。これと

実施例 1 (3) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-チアゾ [1, 2

-b] [1, 4] ジアセピソ-2, 4 (3H, 5H) -ジオン (63 mg,

0.2 mmol) を用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (6.2

mg, 収率7%) を黄色アモルファスとして得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.5-3.7 (4H, m)

, 6.9-7.1 (3H, m), 7.2-7.3 (1H, m), 7.38 (

2H, d, J=8 Hz), 7.5-7.6 (2H, m), 7.66 (1H,

t, J=7 Hz), 7.73 (1H, d, J=7 Hz), 7.80 (1H,

d, J=8 Hz), 8.17 (1H, d, J=9 Hz), 8.47 (1H,

s), 8.5-8.7 (2H, m), 9.57 (1H, s).

(2) 5-[4-[(3-ピリジルアセチル)アミノ]フェニル]-1H-

チアゾ [1, 2-b] [1, 4] ジアセピソ-2, 4 (3H, 5H) -ジオン

塩酸塩

5-[4-[(3-ピリジルアセチル)アミノ]フェニル]-1H-チアゾ

[1, 2-b] [1, 4] ジアセピソ-2, 4 (3H, 5H) -ジオン (6

.2 mg, 0.014 mmol) をクロロホルム (6 mL) に溶解し、4M

塩化水素-酢酸エチル溶液 (0.01 mL) を加え、減圧下溶媒を留去した

。残留物を酢酸エチルから減圧下濃縮後、酢酸エチルで洗浄して標題化合物

(4.8 mg, 収率71%)を淡褐色粉末として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 3.14 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.69 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.89 (2H, s), 6.97 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.5–7.8 (6H, m), 7.91 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.18 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.67 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.73 (1H, s), 10.47 (1H, s), 10.88 (1H, s).

実施例 41

[0146] 5-[4-(1H-ベンズイミダゾール-2-カルボニルアミノ)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

1H-ベンズイミダゾール-2-カルボン酸一水和物(14mg, 0.077mmol)、実施例1(3)で得た5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン(23mg, 0.072mmol)、ジメチルホルムアミド(1.4mL)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(11mg, 0.08mmol)を混合し、室温で3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た。酢酸エチル層を飽和重曹水、次いで飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、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(15mg, 収率43%)を微黄色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 3.16 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.71 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.3–7.4 (2H, m), 7.5–7.8 (5H, m), 7.92 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.98 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(¹H, s), 10.90 (1H, s), 11.04 (1H, s), 13.42 (1H, s).

実施例 42

[0147] 1-[4-(2,3-ジメチルベンゾイルアミノ)フェニル]-7-メトキシ-1H-インдол-2,4(3H,5H)-ジオン (1) tert-ブチル 4-(7-メトキシ-2,4-ジオキソ-2,3-ジ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン-4,5-ジトライトロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-1-イル) フェニルカルバマート

4-メトキシ-2-ニトロフェニルを出発原料として用い、実施例 1 と同様にして合成した tert-ブチル 4-(2-アミノ-4-メトキシフェニルアミノ) フェニルカルバマート (500 mg, 1.52 mmol) を無水チトライトロ (30 mL) に溶解し、氷浴下でクロロロリド (0.178 mL, 1.82 mmol) を滴下した。室温で 16 時間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層をクロロホルムで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後、有機層を減圧下にて溶媒を留去した。得られた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=100/1) により精製し、標題化合物 (230 mg, 収率 38%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.51 (9H, s), 3.53 (2H, s), 3.80 (3H, s), 6.6-6.7 (3H, m), 6.83 (1H, d, J=9 Hz), 7.11 (2H, d, J=9 Hz), 7.37 (2H, d, J=9 Hz), 9.24 (1H, s). (2) 1-(4-アミノフェニル)-7-メトキシ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン

上記で得た tert-ブチル 4-(7-メトキシ-2,4-ジオキソ-2,3-ジ-1H-1,5-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-4,5-ジトライトロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-1-イル) フェニルカルバマート (230 mg, 0.58 mmol) を原料として用い、実施例 1 と同様にして標題化合物 (125 mg, 収率 72%)

を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 3.03 (1H, br s), 3.53 (1H, br s), 3.72 (3H, s), 5.19 (2H, s), 6.53 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.6–6.7 (2H, m), 6.74 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.4 (1H, s).

(3) 1-[4-(2,3-ジメチルベンゾイルアミノ)フェニル]-7-メトキシ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン

上記で得た1-(4-アミノフェニル)-7-メトキシ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン(60mg, 0.4mmol)および2,3-ジメチルベンゾイルクロリド(0.6mmol)を用い、実施例1(4)と同様にして標題化合物(23mg, 収率13%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 2.31 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.53 (2H, s), 3.81 (3H, s), 6.62 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 6.68 (1H, dd, $J=2\text{Hz}, 9\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.1–7.3 (5H, m), 7.55 (1H, s), 7.65 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.17 (1H, s).

実施例 43

[0148] 5-[4-[(ベンゾイルアミノ)メチル]フェニル]-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン

(1) tert-ブチル 4-(1-アミノナフタレン-2-イルアミノ)ベンジルカルバメート

tert-ブチル 4-(1-ニトロナフタレン-2-イルアミノ)ベンジルカルバメートを用い、実施例1(2)と同様にして標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.45 (9H, s), 4.

2.0 (2H, s), 6.74 (2H, d, J=9 Hz), 7.12 (2H, d, J=8 Hz), 7.32 (2H, d, J=8 Hz), 7.4–7.6 (3H, m), 7.81 (1H, d, J=8 Hz), 7.87 (1H, d, J=8 Hz).

(2) tert-ブチル 4-[2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロ-1H-ナフト[2, 1-b][1, 4]ジアゼピン-5(2H)-イル]ベンジルカルバメート

tert-ブチル 4-(1-アミノナフタレン-2-イルアミノ)ベンジルカルバメートを用い、実施例42(1)と同様にして標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.46 (9H, s), 3.60 (2H, s), 4.34 (2H, s), 4.89 (1H, br s), 7.01 (1H, d, J=9 Hz), 7.22 (2H, d, J=8 Hz), 7.33 (2H, d, J=8 Hz), 7.5–7.7 (2H, m), 7.69 (1H, t, J=8 Hz), 7.84 (1H, d, J=8 Hz), 8.09 (1H, d, J=9 Hz), 8.70 (1H, br s).

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

tert-ブチル 4-[2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロ-1H-ナフト[2, 1-b][1, 4]ジアゼピン-5(2H)-イル]ベンジルカルバメートを用い、実施例1(3)と同様にして標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.61 (2H, s), 3.91 (2H, s), 7.03 (1H, d, J=9 Hz), 7.2–7.3 (2H, m), 7.38 (2H, d, J=8 Hz), 7.59 (1H, d, J=9 Hz), 7.60 (1H, t, J=7 Hz), 7.69 (1H, t, J=7 Hz), 7.85 (1H, d, J=8 Hz), 8.06 (1H, d, J=9 Hz), 8.32 (1H, br s).

(4) 5-[4-[(ベンゾイルアミノ)メチル]フェニル]-1H-ナフ

ト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン

5-[4-(アミノメチル)フェニル]-1H-ナフト [2, 1-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H) -ジオンを用い、実施例 1 (4)

と同様にして標題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 3.14 (1H, d, J=1.2Hz), 3.70 (1H, d, J=1.2Hz), 4.51 (2H, d, J=6Hz), 6.97 (1H, d, J=9Hz), 7.18 (2H, d, J=8Hz), 7.39 (2H, d, J=8Hz), 7.4-7.7 (6H, m), 7.89 (3H, d, J=8Hz), 8.24 (1H, d, J=8Hz), 9.07 (1H, t, J=6Hz), 10.87 (1H, s).

実施例 44

[0149] 5-[4-(2-クロロベンゾイルアミノ)メチル]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

ン

実施例 43 (3) で得た 5-[4-(アミノメチル)フェニル]-1H-ナフト [2, 1-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H) -ジオンおよび 2-クロロベンゾイルクロリドを用い、実施例 43 (5) と同様にし

て標題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 3.14 (1H, d, J=1.2Hz), 3.70 (1H, d, J=1.2Hz), 4.48 (2H, d, J=6Hz), 6.97 (1H, d, J=9Hz), 7.21 (2H, d, J=8Hz), 7.3-7.7 (9H, m), 7.90 (1H, d, J=8Hz), 8.25 (1H, d, J=9Hz), 9.00 (1H, t, J=6Hz), 10.89 (1H, s).

実施例 45

[0150] 1-[4-(2, 3-ジメチルベンゾイルアミノ)フェニル]-7-ヒドロ

キシ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン

実施例 42 で得た 1-[4-(2, 3-ジメチルベンゾイルアミノ)フェニ

ル] - 7 - メトキシ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 2, 4 (3 H, 5 H) - ジオン (20 mg, 0.047 mmol) を用い、実施例 18 と同様にして標題化合物 (7 mg, 収率 36%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.24 (3 H, s), 2.28 (3 H, s), 3.0-3.1 (1 H, m), 3.5-3.7 (1 H, m), 6.52 (1 H, dd, $J=3\text{ Hz}$, 9 Hz), 6.61 (1 H, d, $J=2\text{ Hz}$), 6.68 (1 H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.09 (2 H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.1-7.3 (3 H, m), 7.74 (2 H, d, $J=9\text{ Hz}$), 9.74 (1 H, s), 10.38 (1 H, s), 10.42 (1 H, s).

実施例 46

[0151] 5 - [4 - (2 - クロロベンゾイルアミノ) 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

実施例 1 (3) で得た 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 (30 mg, 0.095 mmol) および 2 - クロロベンゾイルクロリド (14 μL , 0.114 mmol) を用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (13 mg, 収率 30%) を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.59 (2 H, s), 7.06 (1 H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.2-7.3 (2 H, m), 7.3-7.5 (3 H, m), 7.5-7.7 (5 H, m), 7.76 (1 H, dd, $J=2\text{ Hz}$, 7 Hz), 7.85 (1 H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.93 (1 H, br s), 8.03 (1 H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.07 (1 H, s).

実施例 47

[0152] 5 - [4 - (2 - ブロモベンゾイルアミノ) 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

実施例 1 (3) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H)-ジオン (30mg, 0.095mmol) および 2-ブロモベンゾイルクロリド (0.143mmol) を用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (10mg, 収率 21%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 3.15 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.70 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.42 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.50 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.6-7.7 (3H, m), 7.77 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 10.63 (1H, s), 10.88 (1H, br s).

実施例 48

[0153] 5-[4-(2-ヨードベンゾイルアミノ)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) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H)-ジオン (30mg, 0.095mmol) および 2-ヨードベンゾイルクロリド (0.143mmol) を用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (16mg, 収率 31%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 3.15 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.70 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.1-7.3 (3H, m), 7.4-7.5 (2H, m), 7.59 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.77 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.92 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.57 (1H, s), 10.89 (1H, s).

実施例 49

[0154] 5-〔4-(2,3-ジメチルベンゾイルアミノ)-3-フルオロフェニル〕-1H-ナフト〔1,2-b〕〔1,4〕ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン

(1) N²-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)ナフタレン-1,2-ジアミン

2-フルオロ-4-ニトロアニリンを出発原料として用い、実施例1と同様にして標題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.51 (9H, s), 4.36 (2H, br s), 5.22 (1H, br s), 6.37 (2H, dd, J=2Hz, 13Hz), 6.50 (1H, d, J=9Hz), 7.23 (1H, d, J=9Hz), 7.30 (1H, d, J=9Hz), 7.4-7.5 (2H, m), 7.73 (1H, br s), 7.81 (2H, m).

(2) 5-〔4-(2,3-ジメチルベンゾイルアミノ)-3-フルオロフェニル〕-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N²-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)ナフタレン-1,2-ジアミンを用いて、実施例42(1)(2)と同様にして得た5-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-1H-ナフト〔1,2-b〕〔1,4〕ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン(20mg, 0.06mmol)および2,3-ジメチルベンゾイルクロリド(0.09mmol)を用い、実施例1(4)と同様にして標題化合物(18mg, 収率64%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 2.33 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.61 (2H, s), 7.06 (2H, d, J=9Hz), 7.1-7.2 (2H, m), 7.2-7.4 (2H, m), 7.6-7.8 (4H, m), 7.87 (1H, d, J=8Hz), 8.16 (1

H, d, J = 9 Hz), 8.55 (1H, t, J = 8 Hz), 9.17 (1H, s).

実施例 50

[0155] 5-[4-[2-(2-メチルフェニル)アセチルアミノ]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

o-トリルアセチルクロリドを用い、実施例1(4)と同様にして標題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 2.29 (3H, s), 3.13 (1H, d, J = 12 Hz), 3.68 (2H, s), 3.68 (1H, d, J = 12 Hz), 6.98 (1H, d, J = 9 Hz), 7.1-7.3 (6H, m), 7.5-7.7 (5H, m), 7.90 (1H, d, J = 8 Hz), 8.24 (1H, d, J = 9 Hz), 10.28 (1H, s), 10.87 (1H, s).

実施例 51

[0156] 5-[4-[(キノキサリン-2-イル)カルボニルアミノ]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)で得た5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン(32mg, 0.101mmol)、キノキサリン-2-カルボン酸(35mg, 0.202mmol)、O-(ベンゾトリアゾル-1-イル)-N,N,N'-N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(42mg, 0.111mmol)をDMF(2.0mL)に溶解した後、トリエチルアミン(20mg, 0.202mmol)を加え一晩攪拌した。反応混合物を定法に従い処理する事で標題化合物(10mg, 収率21%)を黄色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.63 (2H, s), 7.07 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.62 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.71 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.8–8.0 (5H, m), 8.09 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.1–8.3 (2H, m), 8.50 (1H, s), 9.75 (1H, s), 9.91 (1H, s).

実施例 52

[0157] 5-[4-[(5-メチルチオフエン-2-イル)カルボニルアミノ]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)で得た5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン(16mg, 0.050mmol)、5-メチルチオフエン-2-カルボン酸(14mg, 0.101mmol)、O-(ベンゾトリアゾル-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(21mg, 0.055mmol)をDMF(2.0mL)に溶解した後、トリエチルアミン(10mg, 0.101mmol)を加え一晩攪拌した。反応混合物を定法に従い処理する事で標題化合物(10mg, 収率45%)を白色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 2.54 (3H, s), 3.60 (2H, s), 6.79 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.25 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.5–7.8 (7H, m), 7.86 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.26 (1H, s).

実施例 53

[0158] 5-[3-[(2-クロロフェニルアセチル)アミノ]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

ン

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

1-ニトロ-2-ナフチル トリフルオロメタンスルホネート (5.94 g, 18.5 mmol) および tert-ブチル (3-アミノフェニル) カルバメートを用い、実施例1(1)(2)(3)と同様にして標題化合物 (1.02 g, 収率17%) を褐色結晶として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 3.11 (1H, d, J=12Hz), 3.66 (1H, d, J=12Hz), 5.23 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.39 (1H, d, J=8Hz), 6.52 (1H, d, J=8Hz), 7.0-7.1 (2H, m), 7.58 (1H, t, J=8Hz), 7.65 (1H, t, J=8Hz), 7.70 (1H, d, J=8Hz), 7.91 (1H, d, J=8Hz), 8.23 (1H, d, J=8Hz), 10.86 (1H, s).

(2) 5-[3-[(2-クロロフェニルアセチル)アミノ]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

2-クロロフェニル酢酸 (31 mg, 0.18 mmol) を実施例13と同様に塩化チオニルで処理後、5-(3-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン (28 mg, 0.088 mmol) を用い、実施例1(4)と同様にして標題化合物 (10 mg, 収率24%) を黄色結晶として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 3.14 (1H, d, J=12Hz), 3.72 (1H, d, J=12Hz), 3.79 (2H, s), 7.0-7.1 (2H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 7.3-7.5 (3H, m), 7.47 (1H, s), 7.5-7.7 (4H, m), 7.92 (1H, d, J=8Hz), 8.24 (1H, d, J=8Hz), 10.33 (1H, s), 10.90 (1H, s).

実施例 54

[0159] 5- [4- (2, 4, 6-トリメチルベンゾイル) アミル] フェニル] -

1H-ナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピソ-2, 4 (3H, 5H)

-ジオソ

2, 4, 6-トリメチル安息香酸 (25 mg, 0.15 mmol) を実施例

13と同様に塩化チオニルで処理後、実施例 1 (3) で得た 5- (4-アミ

ルフェニル) -1H-ナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピソ-2, 4

(3H, 5H) -ジオソ (32 mg, 0.1 mmol) を用い、実施例 1 (

4) と同様にして標題化合物 (6 mg, 収率 13%) を微褐色結晶として得

た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2.25 (6H, s),

2.27 (3H, s), 3.16 (1H, d, J=12 Hz), 3.70 (

1H, d, J=12 Hz), 6.93 (2H, s), 7.04 (1H, d,

J=9 Hz), 7.20 (2H, d, J=8 Hz), 7.5-7.7 (3H

, m), 7.79 (2H, d, J=9 Hz), 7.92 (1H, d, J=7

Hz), 8.26 (1H, d, J=8 Hz), 10.45 (1H, s), 1

0.87 (1H, s).

実施例 55

[0160] 5- [4- (シクロヘキシルカルボニル) アミル] -1, 2, 3,

4, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロナフト [1, 2-b] [1, 4] ジ

アゼピソ-2, 4 (3H, 5H) -ジオソ

(1) 1-ニトロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフトイル トリフ

ルオロメタンスルホネート

1-ニトロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフトール (6.95 g

, 36 mmol) をジクロロメタン (70 mL) に溶解し、トリエチルアミ

ン (5.52 mL, 39.6 mmol) を加えた。これに氷冷攪拌下トリフ

ルオロメタンスルホ酸無水物 (6.2 mL, 38 mmol) を 15 分要し

て滴下後、氷冷下 1 時間半攪拌した。この反応混合物に冷水を加え 10 分間

攪拌した。ジクロロメタン層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。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（ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）により精製して標題化合物（10.15g, 収率87%）を黄色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.8-1.9 (4H, m), 2.7-2.9 (4H, m), 7.21 (1H, d, J=9Hz), 7.29 (1H, d, J=9Hz).
 (2) tert-ブチル [4-[(1-ニトロ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノ]フェニル]カルバメート

1-ニトロ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル トリフルオロメタンスルホネート (2.23g, 6.86mmol)、及び tert-ブチル (4-アミノフェニル)カルバメート (1.43g, 6.86mmol) を用い、実施例1(1)と同様にして標題化合物 (2.30g, 収率87%) を赤色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.52 (9H, s), 1.7-1.9 (4H, m), 2.6-2.9 (4H, m), 6.41 (1H, s), 6.97 (1H, d, J=9Hz), 7.01 (1H, d, J=9Hz), 7.04 (2H, d, J=9Hz), 7.31 (2H, d, J=9Hz).
 (3) tert-ブチル [4-[(1-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロ-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-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノ]フェニル]カルバメート (7.66g, 20mmol) をテトラヒドロフラン (77mL)、及びメタノール (77mL) に溶解し、10%パラジウム-炭素 (0.77g) を加え、水素雰囲気下室温で42時間攪拌した。触媒を濾別後、減圧下溶媒を留去し、残留物をヘキサンで洗浄して標題化合物 (6.71g, 収率95%) を淡褐色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.50 (9H, s), 1.7–1.9 (4H, m), 2.4–2.6 (2H, m), 2.7–2.8 (2H, m), 6.24 (1H, s), 6.52 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.63 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=8\text{Hz}$).

(4) 3-[[2-[[4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル]アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチル]アミノ]-3-オキソプロピオン酸エチル

tert-ブチル [4-[(1-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノ]フェニル]カルバメート (6.01g, 17.4mmol) を用い、実施例1(3)と同様にして粗体 (9.7g) を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) により精製して、標題化合物 (3.48g, 収率44%) を淡褐色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.31 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.50 (9H, s), 1.7–1.9 (4H, m), 2.6–2.8 (4H, m), 3.51 (2H, s), 4.25 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 6.08 (1H, s), 6.31 (1H, s), 6.89 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.66 (1H, s).

(5) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-1,2,3,4,8,9,10,11-オクタヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン

3-[[2-[[4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル]アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチル]アミノ]-3-オキソプロピオン酸エチル (3.48g, 7.44mmol) を用い、実施例1(3)と同様にして粗体 (4.6g) を得た。シリカゲルカラムクロ

マトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝１／２）により精製して、標題化合物（２．０７ｇ，収率６６％）を淡褐色アモルファスとして得た。

（６）５－（４－アミノフェニル）－１，２，３，４，８，９，１０，１１－オクタヒドロナフト〔１，２－ｂ〕〔１，４〕ジアゼピン－２，４（３Ｈ，５Ｈ）－ジオン

５－〔４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノフェニル〕－１，２，３，４，８，９，１０，１１－オクタヒドロナフト〔１，２－ｂ〕〔１，４〕ジアゼピン－２，４（３Ｈ，５Ｈ）－ジオン（２．０７ｇ，４．９１ｍｍｏｌ）を用い、実施例１（３）と同様にして標題化合物（１．２１ｇ，収率７７％）を淡褐色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : １．６－１．９（４Ｈ，ｍ），２．２９（３Ｈ，ｓ），２．５－２．８（３Ｈ，ｍ），２．９－３．０（１Ｈ，ｍ），２．９８（１Ｈ，ｄ， $J=12\text{Hz}$ ），３．４７（１Ｈ，ｄ， $J=12\text{Hz}$ ），５．２０（２Ｈ，ｓ），６．５４（２Ｈ，ｄ， $J=9\text{Hz}$ ），６．６６（１Ｈ，ｄ， $J=9\text{Hz}$ ），６．７６（２Ｈ，ｄ， $J=9\text{Hz}$ ），６．８５（１Ｈ，ｄ， $J=9\text{Hz}$ ），９．７９（１Ｈ，ｓ）．

（７）５－〔４－（シクロヘキシルカルボニルアミノ）フェニル〕－１，２，３，４，８，９，１０，１１－オクタヒドロナフト〔１，２－ｂ〕〔１，４〕ジアゼピン－２，４（３Ｈ，５Ｈ）－ジオン

５－（４－アミノフェニル）－８，９，１０，１１－テトラヒドロ－１Ｈ－ナフト〔２，１－ｂ〕〔１，４〕ジアゼピン－２，４（３Ｈ，５Ｈ）－ジオンおよびシクロヘキサンカルボニルクロリドを用い、実施例１（４）と同様にして標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl $_3$, 400MHz) δ : １．２－１．４（４Ｈ，ｍ），１．４－２．０（１０Ｈ，ｍ），２．２－２．３（１Ｈ，ｍ），２．６－２．８（４Ｈ，ｍ），３．４６（１Ｈ，ｄ， $J=12\text{Hz}$ ），３．５１（１Ｈ，ｄ， $J=12\text{Hz}$ ），６．６７（１Ｈ，ｄ， $J=9\text{Hz}$ ），６．８１（１Ｈ，ｄ， $J=8\text{Hz}$ ），７．０８（２Ｈ，ｄ， $J=9\text{Hz}$ ），７．４９（

2 H, d, J = 9 Hz), 7.59 (1 H, s), 8.25 (1 H, s).

実施例 56

[0161] 1-[4-(2,3-ジメチルベンゾイル)アミノフェニル]-6-メチル-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン

(1) tert-ブチル-4-(2-アミノ-3-メチルフェニルアミノ)フェニルカルバメート

2-メチル-6-ヒドロキシニトロベンゼンを用い実施例1と同様の手法を用いる事で標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.50 (9 H, s), 2.22 (3 H, s), 3.75 (2 H, br s), 5.04 (1 H, br s), 6.27 (1 H, br s), 6.6-6.7 (3 H, m), 6.8-7.0 (2 H, m), 7.17 (2 H, d, J = 8 Hz).

(2) 1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)-6-メチル-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン

tert-ブチル-4-(2-アミノ-3-メチルフェニルアミノ)フェニルカルバメート (294 mg, 0.938 mmol) を THF (30 mL) に溶解させた後、氷冷下でマロニルクロリド (91 μL , 0.938 mmol) を滴下した。原料の消失を確認した後、重層水および酢酸エチルを加え有機層を分取した。有機層を食塩水ならびに水で洗浄した後、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 (クロロホルム〜クロロホルム/メタノール = 100/1) により精製し、標題化合物 (119 mg, 収率 33%) を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.51 (9 H, s), 2.41 (3 H, s), 3.50 (2 H, s), 6.53 (1 H, br s), 6.80 (1 H, d, J = 7 Hz), 6.99 (1 H, t, J = 8 Hz), 7.0-7.2 (3 H, m), 7.38 (2 H, d, J = 9 Hz), 7.63 (1 H, br s).

(3) 1-(4-アミノフェニル)-6-メチル-1H-1,5-ベンゾジ

アゼピン-2, 4 (3 H, 5 H) -ジオン

実施例 1 (3) と同様の手法を用いる事で標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.40 (3 H, s), 3.48 (2 H, s), 3.74 (2 H, br s), 6.67 (2 H, d, $J=9$ Hz), 6.86 (1 H, d, $J=8$ Hz), 6.9–7.1 (4 H, m), 7.74 (1 H, br s).

(4) 1 – [4 – (2, 3-ジメチルベンゾイル) アミノフェニル] – 6-メチル-1 H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2, 4 (3 H, 5 H) -ジオン
2, 3-ジメチル安息香酸 (21 mg, 0.140 mmol) を定法にて酸クロリドとした。上記の 1 – (4-アミノフェニル) – 6-メチル-1 H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2, 4 (3 H, 5 H) -ジオン (20 mg, 0.071 mmol) および上述の 2, 3-ジメチルベンゾイルクロリドを用い、実施例 1 と同様の手法により標題化合物 (27 mg, 収率 92%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 2.26 (3 H, s), 2.29 (3 H, s), 2.38 (3 H, s), 3.06 (1 H, d, $J=12$ Hz), 3.57 (1 H, d, $J=12$ Hz), 6.75 (1 H, d, $J=8$ Hz), 7.0–7.3 (7 H, m), 7.78 (2 H, d, $J=8$ Hz), 10.01 (1 H, s), 10.40 (1 H, s).

実施例 57

[0162] 5 – [4 – [(2-エチルベンゾイル) 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

2-エチル安息香酸 (23 mg, 0.15 mmol) を実施例 13 と同様に塩化チオニルで処理後、実施例 1 (3) で得た 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 (32 mg, 0.1 mmol) を用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (26 mg, 収率 58%) を微褐色結晶として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 1.18 (3 H, t, J

= 7 Hz), 2.75 (2H, q, J = 7 Hz), 3.16 (1H, d, J = 11 Hz), 3.71 (1H, d, J = 11 Hz), 7.03 (1H, d, J = 9 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8 Hz), 7.3–7.5 (4H, m), 7.6–7.7 (3H, m), 7.81 (2H, d, J = 8 Hz), 7.93 (1H, d, J = 7 Hz), 8.26 (1H, d, J = 8 Hz), 10.49 (1H, s), 10.89 (1H, s).

実施例 58

[0163] 5-[4-[(6-メチルピリジン-2-イル)カルボニルアミノ]フェニル]-1,2,3,4,8,9,10,11-オクタヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン

6-メチルピリジン-2-カルボン酸 (17 mg, 0.124 mmol) を定法により酸クロリドとした。実施例 55 で得た 5-(4-アミノフェニル)-1,5,8,9,10,11-ヘキサヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4-ジオン (20 mg, 0.062 mmol) および上述の 6-メチルピリジン-2-カルボン酸クロリドを用い、実施例 1 と同様の手法により標題化合物 (9 mg, 収率 33%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.7–2.1 (4H, m), 2.63 (3H, s), 2.6–2.8 (4H, m), 3.4–3.6 (2H, m), 6.73 (1H, d, J = 8 Hz), 6.85 (1H, d, J = 9 Hz), 7.22 (2H, d, J = 9 Hz), 7.33 (1H, d, J = 7 Hz), 7.7–7.9 (4H, m), 8.08 (1H, d, J = 8 Hz), 10.11 (1H, s).

実施例 59

[0164] 5-[4-[(2-メチルピリジン-3-イル)カルボニルアミノ]フェニル]-1,2,3,4,8,9,10,11-オクタヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン

2-メチルピリジン-3-カルボン酸 (17 mg, 0.124 mmol) を定法により酸クロリドとした。実施例 55 で得た 5-(4-アミノフェニル)

) - 1, 5, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4-ジオン (20 mg, 0.062 mmol) および上述の2-メチルピリジン-3-カルボン酸クロリドを用い、実施例1と同様の手法により標題化合物 (20 mg, 収率73%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.6-1.9 (4 H, m), 2.57 (3 H, s), 2.5-2.8 (3 H, m), 2.8-3.0 (1 H, m), 3.03 (1 H, d, $J=12$ Hz), 3.55 (1 H, d, $J=12$ Hz), 6.65 (1 H, d, $J=8$ Hz), 6.88 (1 H, d, $J=9$ Hz), 7.14 (2 H, d, $J=9$ Hz), 7.3-7.4 (1 H, m), 7.76 (2 H, d, $J=8$ Hz), 7.86 (1 H, d, $J=8$ Hz), 8.55 (1 H, d, $J=5$ Hz), 9.87 (1 H, s), 10.54 (1 H, s).

実施例 60

[0165] 1-[4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-5-イル) フェニル]-3-(2-メチルフェニル) チオ尿素

5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3 H, 5 H)-ジオン (150 mg, 0.473 mmol) およびオートリルイソチオシアネート (159 μL , 1.183 mmol) を用い、実施例24と同様の手法により標題化合物 (66 mg, 収率30%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.25 (3 H, s), 3.15 (1 H, d, $J=12$ Hz), 3.69 (1 H, d, $J=12$ Hz), 7.00 (1 H, d, $J=9$ Hz), 7.1-7.3 (6 H, m), 7.5-7.8 (5 H, m), 7.92 (1 H, d, $J=8$ Hz), 8.25 (1 H, d, $J=8$ Hz), 9.42 (1 H, s), 9.76 (1 H, s), 10.89 (1 H, s).

実施例 61

[0166] 5-〔4-(2-メトキシ-3-メチルベンゾイル)アミノフェニル〕-1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロナフト〔1, 2-b〕〔1, 4〕ジアゼピン-2, 4(3H, 5H)-ジオン

2-メトキシ-3-メチル安息香酸(25mg, 0.15mmol)を実施例13と同様に塩化チオニルで処理後、実施例55で得た5-(4-アミノフェニル)-1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロナフト〔1, 2-b〕〔1, 4〕ジアゼピン-2, 4(3H, 5H)-ジオン(39mg, 0.12mmol)を用い、実施例1(4)と同様にして標題化合物(52mg, 収率92%)を微褐色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 1.6-1.9 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.5-2.8 (3H, m), 2.9-3.0 (1H, m), 3.04 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.56 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.75 (3H, s), 6.66 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.1-7.2 (3H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.77 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 9.86 (1H, s), 10.36 (1H, s).

実施例 62

[0167] 5-〔4-(2, 3-ジクロロベンゾイル)アミノフェニル〕-1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロナフト〔1, 2-b〕〔1, 4〕ジアゼピン-2, 4(3H, 5H)-ジオン

実施例55(6)で得た5-(4-アミノフェニル)-1, 5, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロナフト-1H-ナフト〔1, 2-b〕〔1, 4〕ジアゼピン-2, 4-ジオン(40mg, 0.124mmol)、2, 3-ジクロロベンゾイルクロリド(40mg, 0.187mmol)を用い実施例1(4)と同様にして標題化合物(50mg, 収率81%)を白色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 1.6-1.9 (4H, m), 2.5-2.9 (4H, m), 3.01 (1H, d, $J=12\text{Hz}$)

, 3.55 (1H, d, J=12Hz), 6.64 (1H, d, J=8Hz), 6.87 (1H, d, J=8Hz), 7.14 (2H, d, J=8Hz), 7.48 (1H, t, J=8Hz), 7.56 (1H, d, J=8Hz), 7.72 (2H, d, J=9Hz), 7.76 (1H, d, J=8Hz), 9.86 (1H, s), 10.69 (1H, s).

実施例 63

[0168] 5-[4-(2,3-ジメチルベンゾイルアミノ)-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) tert-ブチル 4-(1-アミノナフタレン-2-イルアミノ)-2-メトキシフェニルカルバメート

tert-ブチル 2-メトキシ-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を用い、実施例1(2)と同様にして標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.51 (9H, s), 3.72 (3H, s), 4.35 (2H, br s), 5.14 (1H, br s), 6.27 (1H, d, J=2Hz), 6.34 (1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 6.77 (1H, br s), 7.27 (1H, d, J=8Hz), 7.30 (1H, d, J=9Hz), 7.4-7.5 (2H, m), 7.7-7.9 (2H, m).

(2) tert-ブチル 4-[2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-1H-ナフト[2,1-b][1,4]ジアゼピン-5(2H)-イル]-2-メトキシフェニルカルバメート

tert-ブチル 4-(1-アミノナフタレン-2-イルアミノ)-2-メトキシフェニルカルバメートを用い、実施例42(1)と同様にして標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.52 (9H, s), 3.5-3.7 (2H, m), 3.83 (3H, s), 6.7-6.8 (2H,

m), 7.07 (1H, d, J=9Hz), 7.10 (1H, br s), 7.5-7.7 (2H, m), 7.69 (1H, t, J=8Hz), 7.85 (1H, d, J=7Hz), 8.05 (1H, d, J=9Hz), 8.11 (1H, d, J=9Hz), 8.25 (1H, br s).

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

tert-ブチル 4-[2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロ-1H-ナフト[2, 1-b][1, 4]ジアゼピン-5(2H)-イル]-2-メトキシフェニルカルバメートを用い、実施例1(3)と同様にして標題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 3.56 (1H, d, J=12Hz), 3.60 (1H, d, J=12Hz), 3.79 (3H, s), 3.90 (2H, br s), 6.6-6.8 (3H, m), 7.12 (1H, d, J=9Hz), 7.5-7.6 (2H, m), 7.6-7.7 (1H, m), 7.84 (1H, d, J=8Hz), 8.09 (1H, d, J=9Hz), 8.68 (1H, br s).

(4) 5-[4-(2, 3-ジメチルベンゾイルアミノ)-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

5-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-1H-ナフト[2, 1-b][1, 4]ジアゼピン-2, 4(3H, 5H)-ジオンおよび2, 3-ジメチルベンゾイルクロリドを用い、実施例1(4)と同様にして標題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 2.33 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.61 (2H, s), 3.82 (3H, s), 6.8-6.9 (2H, m), 7.11 (1H, d, J=9Hz), 7.18 (1H, t, J=8Hz), 7.2-7.3 (1H, m), 7.32 (1H, d, J=7Hz), 7.5-7.7 (2H, m), 7.70 (1H, t, J=

7 Hz)), 7.86 (1 H, d, J=8 Hz) , 8.0–8.1 (2 H, m) , 8.50 (1 H, br s) , 8.61 (1 H, d, J=9 Hz) .

(5) 5-[4-(2,3-ジメチルベンゾイルアミノ)-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-[4-(2,3-ジメチルベンゾイルアミノ)-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)-ジオンを用い、実施例18と同様にして標題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 2.28 (6 H, s) , 3.14 (1 H, d, J=12 Hz) , 3.69 (1 H, d, J=12 Hz) , 6.66 (1 H, d, J=8 Hz) , 6.77 (1 H, s) , 7.07 (1 H, d, J=9 Hz) , 7.17 (1 H, t, J=7 Hz) , 7.27 (1 H, d, J=7 Hz) , 7.28 (1 H, d, J=7 Hz) , 7.59 (1 H, t, J=7 Hz) , 7.66 (1 H, t, J=7 Hz) , 7.71 (1 H, d, J=9 Hz) , 7.80 (1 H, d, J=9 Hz) , 7.91 (1 H, d, J=8 Hz) , 8.23 (1 H, d, J=8 Hz) , 9.34 (1 H, br s) , 10.88 (1 H, s) .

実施例 64

[0169] 5-[4-(2-クロロ-3-メトキシベンゾイルアミノ)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

(1) 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(3H)-オン (380 mg, 1.04 mmol) 、ベンゾフェノンイミン (349 mg, 2.08 mmol) 、ナトリウム *tert*-ブトキシド (200 mg, 2.08 mmol) 、酢酸パラジウム (II) (23 mg, 0.104 mmol) 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 (60 mg, 0.208 mmol) を無水ジ

オキサソ (5 mL) に溶解し、110°C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=100/1) により精製し、標題化合物を得た (154 mg, 収率49%)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 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)。

(2) 5-[4-(2-クロロ-3-メトキシベンゾイルアミノ)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

上記で得た5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト [1,2-e] [4]ジアゼピン-2 (3H)-オン (90 mg, 0.3 mmol) および2-クロロ-3-メトキシベンゾイルクロリド (0.45 mmol) を用い、実施例1 (4) と同様にして標題化合物 (78 mg, 収率55%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ: 3.79 (1H, d, J=10Hz), 3.91 (3H, s), 4.56 (1H, d, J=10Hz), 7.15 (1H, d, J=7Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.43 (1H, t, J=8Hz), 7.55 (2H, d, J=8Hz), 7.7-7.8 (5H, m), 8.03 (1H, d, J=9Hz), 8.37 (1H, d, J=9Hz), 10.71 (1H, s), 10.85 (1H, s)。

実施例 65

[0170] 5-[4-(4-ジメチルアミノベンゾイル)フェニル]フェニル-1H

ーナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアセピン-2, 4 (3H, 5H) -ジ

オン

4-ジメチルアミノ安息香酸 (33 mg, 0.2 mmol) を実施例 40 と同様にしてオキサリルクロリドで処理後、実施例 1 (3) で得た 5- (4-アミノフェニル) -1H-ナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアセピン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン (32 mg, 0.1 mmol) を用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (12 mg, 収率 26%) を淡褐色結晶として得た。NMR、MS により構造を確認した。

MS (FAB) m/z : 465, 929.

実施例 66

[0171] 5- [4- [2- (2, 4-ジクロロフェノキシ) アセチルアミノ] フェニル] -1H-ナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアセピン-2, 4 (3H,

5H) -ジオン

2, 4-ジクロロフェノキシ酢酸 (42 mg, 0.190 mmol) を定法により酸クロリドとした。実施例 1 (3) で得た 5- (4-アミノフェニル) -1H-ナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアセピン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン (30 mg, 0.095 mmol) および上述の 2, 4-ジクロロフェノキシ酢酸クロリドを用い、実施例 1 と同様の手法により標題化合物 (11 mg, 収率 22%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.15 (1H, d, J = 12 Hz), 3.71 (1H, d, J = 12 Hz), 4.88 (2H, s, = 12 Hz), 6.99 (1H, d, J = 9 Hz), 7.11 (1H, d, J = 9 Hz), 7.20 (2H, d, J = 9 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 2 Hz, J = 9 Hz), 7.5-7.7 (6H, m), 7.92 (1H, d, J = 9 Hz), 8.25 (1H, d, J = 9 Hz), 10.36 (1H, s), 10.92 (1H, s).

実施例 67

[0172] 5- [4- [2- (2-メチルフェノキシ) アセチルアミノ] 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

(2-メチルフェノキシ) 酢酸 (32 mg, 0.193 mmol) を定法により酸クロリドとした。実施例1で得た5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン (30 mg, 0.095 mmol) および上述の(2-メチルフェノキシ) 酢酸クロリドを用い、実施例1と同様の手法により標題化合物 (21 mg, 収率48%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2.25 (3H, s), 3.15 (1H, d, J=12 Hz), 3.71 (1H, d, J=12 Hz), 4.74 (2H, s), 6.8-6.9 (2H, m), 6.99 (1H, d, J=9 Hz), 7.1-7.3 (4H, m), 7.60 (1H, t, J=9 Hz), 7.6-7.8 (5H, m), 7.92 (1H, d, J=9 Hz), 8.25 (1H, d, J=9 Hz), 10.23 (1H, s), 10.92 (1H, s).

実施例 68

[0173] N-[4-(2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-5-イル) ブチル]-2-クロロ-3-メトキシベンズアミド

N-(tert-ブトキシカルボニル)-1, 4-ジアミノブタンを出発原料として用い、実施例42(1)(2)と同様にして5-(4-アミノブチル)-1H-ナフト [2, 1-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H) -ジオンを得た。5-(4-アミノブチル)-1H-ナフト [2, 1-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン (30 mg, 0.1 mmol) および2-クロロ-3-メトキシベンゾイルクロリド (0.15 mmol) を用い、実施例1(4)と同様にして標題化合物 (26 mg, 収率56%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 1.4-1.5 (3H,

m), 1.5-1.6 (1H, m), 3.08 (1H, d, J=12Hz), 3.1-3.2 (2H, m), 3.53 (1H, d, J=12Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.3-4.4 (1H, m), 6.86 (1H, d, J=8Hz), 7.21 (1H, d, J=8Hz), 7.2-7.3 (1H, m), 7.6-7.7 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=9Hz), 7.94 (1H, d, J=9Hz), 8.05 (1H, d, J=8Hz), 8.25 (1H, d, J=9Hz), 8.34 (1H, t, J=6Hz), 10.78 (1H, br s).

実施例 69

[0174] 5-[4-(2-クロロ-3-ヒドロキシベンゾイルアミノ)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
 実施例64で得た5-[4-(2-クロロ-3-メトキシベンゾイルアミノ)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(65mg, 0.138mmol)を用い、実施例18と同様にして標題化合物(18mg, 収率29%)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ: 3.92 (1H, d, J=10Hz), 4.69 (1H, d, J=10Hz), 7.09 (1H, d, J=7Hz), 7.19 (1H, d, J=8Hz), 7.36 (1H, t, J=8Hz), 7.44 (1H, d, J=9Hz), 7.67 (2H, d, J=9Hz), 7.8-7.9 (5H, m), 8.16 (1H, d, J=9Hz), 8.50 (1H, d, J=9Hz), 10.77 (1H, s), 10.96 (1H, br s).

実施例 70

[0175] 5-[4-(2-アセチルベンゾイルアミノ)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)で得た5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオンおよび2-アセチルベンゾイルクロリドを用い、実施例1(4)と同様にして標題化合物

(収率27%)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 1.65 (3H, s), 3.25 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.82 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 6.94 (1H, s), 7.1–7.2 (1H, m), 7.40 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.6–7.9 (9H, m), 8.01 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 11.02 (1H, br s).

実施例 71

[0176] 5-[4-(2-tert-ブチルベンゾイルアミノ)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)で得た5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン(30mg, 0.095mmol)および2-tert-ブチルベンゾイルクロリド(0.143mmol)を用い、実施例1(4)と同様にして標題化合物(20mg, 収率44%)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz) δ : 1.52 (9H, s), 3.28 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.83 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.42 (2H, s), 7.54 (1H, br s), 7.66 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.72 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.7–7.8 (2H, m), 7.91 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.38 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 10.69 (1H, s), 11.03 (1H, s).

実施例 72

[0177] 5-[2-(2-ヨードベンゾイル)アミノエチル]-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン
(1) tert-ブチル [2-[(1-ニトロ-2-ナフチル)アミノ]

エチル]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 (1.61 g, 5 mmol)、N-(tert-ブチルカルボニル) エチレンジアミン (0.80 g, 5 mmol)、炭酸カリウム (0.69 g, 5 mmol) およびトルエン (20 mL) を混合し、16時間加熱還流した。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て黄色結晶を得、ヘキサン (20 mL) で2回洗浄して標題化合物 (1.50 g, 収率91%) を黄色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.46 (9H, s), 3.4-3.5 (2H, m), 3.5-3.7 (2H, m), 4.82 (1H, br s), 7.17 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.34 (1H, t, $J=7$ Hz), 7.60 (1H, ddd, $J=1$ Hz, 7 Hz, 8 Hz), 7.68 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.82 (1H, d, $J=9$ Hz), 8.69 (1H, d, $J=9$ Hz), 8.76 (1H, br s)。

(2) tert-ブチル [2-[(1-アミノ-2-ナフチル)アミノ]エチル]カルバメート

tert-ブチル [2-[(1-ニトロ-2-ナフチル)アミノ]エチル]カルバメート (746 mg, 2.25 mmol) をナトリウムフロソ (7.5 mL) およびメタノール (7.5 mL) に溶解し、酸化白金 (7.5 mg) を加え、水素雰囲気下室温で7時間攪拌した。触媒を濾別後、減圧下に溶媒留去し、残留物をヘキサンで洗浄して標題化合物 (646 mg, 収率95%) を褐色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.46 (9H, s), 3.1-3.6 (5H, m), 3.80 (2H, br s), 4.88 (1H, br s), 7.11 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.2-7.3 (1H, m), 7.41 (2H, t, $J=8$ Hz), 7.73 (2H, d, $J=8$ Hz)。

(3) 5-[2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノエチル]-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン

tert-ブチル [2-[(1-アミノ-2-ナフチル)アミノ]エチル]カルバメート (646 mg, 2.14 mmol) を乾燥テトラヒドロフラン (65 mL) に溶解し、氷冷攪拌下でマロニルクロリド (0.23 mL, 2.3 mmol) を加え、氷冷下 1 時間、続いて室温で 2 時間攪拌した。この反応混合物に飽和重曹水および水を加え、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。減圧下に溶媒留去して褐色油状物 (1.1 g) を得、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 = 1/20) により精製して褐色油状物 (0.5 g) を得た。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) により精製して標題化合物 (16 mg, 収率 2%) を白色粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.21 (9H, s), 3.3-3.5 (4H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 4.3-4.4 (1H, m), 4.96 (1H, br s), 7.51 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.59 (1H, t, $J=7$ Hz), 7.67 (1H, t, $J=7$ Hz), 7.79 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.88 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.07 (1H, d, $J=7$ Hz), 8.79 (1H, br s).

(4) 5-[2-(2-ヨードベンゾイル)アミノエチル]-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン

5-[2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノエチル]-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン (16 mg, 0.043 mmol) をジクロロメタン (4 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.1 mL) を加え、室温で 19 時間攪拌した。この反応混合物に氷冷攪拌下飽和重曹水 (8 mL) を加え、5 分間攪拌した。さらに 2-ヨードベンゾイルクロリド (0.22 mmol) をジクロロメタン (4

mL) に溶解して、氷冷攪拌下加えた。この反応混合物を氷冷下30分間、続いて室温で30分間攪拌した。ジクロロメタン層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。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) により精製後、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42%) を白色結晶として得た。NMR、MSにより構造を確認した。

MS (FAB) m/z : 500, 999.

実施例 73

[0178] 5-[3-[(2-ヨードベンゾイル) アミノ] 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

2-ヨード安息香酸 (50 mg, 0.2 mmol) を実施例13と同様に塩化チオニルで処理後、実施例53(1)で得た5-(3-アミノフェニル)-1H-ナフト[1, 2-b][1, 4]ジアゼピン-2, 4(3H, 5H)-ジオン (32 mg, 0.1 mmol) を用い、実施例1(4)と同様にして標題化合物 (21 mg, 収率38%) を淡褐色結晶として得た。NMR、MSにより構造を確認した。

MS (FAB) m/z : 548, 1095.

実施例 74

[0179] 6, 7-ジメチル-1-[4-(2-ヨードベンゾイル) アミノフェニル]-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2, 4(3H, 5H)-ジオン

2-ヨード安息香酸 (34 mg, 0.137 mmol) を用い定法により酸クロリドとした。実施例56で得た1-(4-アミノフェニル)-6, 7-ジメチル-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2, 4(3H, 5H)-ジオン (20 mg, 0.068 mmol) および上述の2-ヨードベンゾイルクロリドを用い、実施例1と同様の手法により標題化合物 (31 mg, 収率87%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.24 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.03 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 3.56 (

1 H, d, J = 12 Hz), 6.66 (1 H, d, J = 9 Hz), 6.98 (1 H, d, J = 9 Hz), 7.13 (2 H, d, J = 9 Hz), 7.2-7.3 (1 H, m), 7.4-7.6 (2 H, m), 7.7-7.8 (2 H, m), 7.94 (1 H, d, J = 9 Hz), 10.07 (1 H, s), 10.56 (1 H, s).

実施例 75

[0180] 5-[4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)カルボニルアミノ]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 塩酸塩

(1) 5-[4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)カルボニルアミノ]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) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオンおよび 1-メチルピペリジン-4-カルボニルクロリドを用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (収率 100%) を得た。

(2) 5-[4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)カルボニルアミノ]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 塩酸塩

5-[4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)カルボニルアミノ]フェニル]-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオンを用い、実施例 40 (2) と同様にして標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.8-2.1 (4 H, m), 2.5-2.7 (1 H, m), 2.75 (3 H, s), 2.95 (2 H, t, J = 11 Hz), 3.14 (1 H, dd, J = 1 Hz, 12 Hz), 3.4-3.5 (2 H, m), 3.70 (1 H, d, J = 12 Hz), , 6.97 (1 H, d, J = 9 Hz), 7.17 (2 H, d, J = 9 Hz)

, 7.5–7.8 (5H, m), 7.92 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 10.31 (1H, br s), 10.91 (1H, br s).

実施例 76

[0181] 5-[4-[(ベンゾフラン-2-イル)カルボニルアミノ]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

ベンゾフラン-2-カルボン酸 (31 mg, 0.189 mmol) を用い、定法に従い酸クロリドとした。実施例 1 で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン (40 mg, 0.126 mmol) および上記のベンゾフラン-2-カルボン酸クロリドを用い、実施例 1 と同様にして標題化合物 (59 mg, 収率 100%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.16 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 3.72 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.36 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.50 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.5–7.8 (4H, m), 7.8–8.0 (5H, m), 8.25 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 10.69 (1H, s), 10.93 (1H, s).

実施例 77

[0182] 5-[4-[(1-メチル-1H-インドール-3-イル)カルボニルアミノ]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-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 (55 mg, 0.314 mmol) を用い定法により酸クロリドとした。実施例 1 で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン (50 mg, 0.158 mmol) および上述の 1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸クロリドを用い、実施例 1

と同様の手法により標題化合物 (11 mg, 収率15%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 3.16 (1H, d, J = 12 Hz), 3.71 (1H, d, J = 12 Hz), 3.89 (3H, s), 7.04 (1H, d, J = 9 Hz), 7.1–7.3 (4H, m), 7.5–7.8 (4H, m), 7.8–7.9 (2H, m), 7.93 (1H, d, J = 8 Hz), 8.20 (1H, d, J = 7 Hz), 8.2–8.3 (2H, m), 9.90 (1H, s), 10.93 (1H, s).

実施例 78

[0183] 5-[4-(2-プロペニルベンゾイルアミノ)フェニル]-1H-チフト
[1, 2-b] [1, 4] ジアゼレン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン

5-[4-(2-ヨートベンゾイルアミノ)フェニル]-1H-チフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼレン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン (70 mg, 0.128 mmol)、アリルトリチルすず (98 mg, 0.32 mmol) およびチトラキストリフエニルホスフィンテラジウム (0) (15 mg, 12.8 μmol) を無水トルエン (0.6 mL) に溶解し、110°Cで16時間攪拌した。放冷後、反応混合物にアセトニトリルを加え、石油エーテルにて洗浄し、アセトニトリル層を減圧下にて溶媒を留去した。得られた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 = 100/1) により精製し、標題化合物 (40 mg, 収率68%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 3.15 (1H, d, J = 12 Hz), 3.54 (2H, d, J = 6 Hz), 3.70 (1H, d, J = 12 Hz), 4.9–5.1 (2H, m), 5.8–6.0 (1H, m), 7.02 (1H, d, J = 9 Hz), 7.19 (2H, d, J = 9 Hz), 7.3–7.4 (2H, m), 7.4–7.5 (2H, m), 7.59 (1H, t, J = 8 Hz), 7.6–7.7 (2H, m), 7.79 (2H, d, J = 9 Hz), 7.92 (1H, d, J = 7 Hz), 8.25 (1H, d, J = 9 Hz), 10.47 (1H, s), 10.86 (1H, br

実施例 79

s).

[0184] 5-[4-(2-プロピルペンゾイルアミノ)フェニル]-1H-チアゾ

1, 2-b] [1, 4] ジアセレン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン

5-[4-(2-プロピルペンゾイルアミノ)フェニル]-1H-チアゾ

[1, 2-b] [1, 4] ジアセレン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン (3

0 mg, 0.065 mmol) をメタノール (0.3 mL) とチトラビド

フラソ (0.3 mL) の混合液に溶解し、アルゴン置換後、10%パラジウ

ム炭素 (3 mg) を加え、水素雰囲気下で16時間攪拌した。反応終了後、

反応混合液をセライトろ過し減圧下にて溶媒を留去した。得られた残留物を

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=100

/1) により精製し、標題化合物 (14 mg, 収率46%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 0.86 (3H, t, J

=7 Hz), 1.58 (2H, q, J=7 Hz), 2.71 (2H, t, J

=7 Hz), 3.15 (1H, d, J=12 Hz), 3.70 (1H, d,

J=12 Hz), 7.02 (1H, d, J=9 Hz), 7.20 (2H, d

, J=9 Hz), 7.31 (2H, d, J=8 Hz), 7.3-7.5 (2

H, m), 7.59 (1H, t, J=8 Hz), 7.6-7.7 (2H, m

), 7.79 (2H, d, J=9 Hz), 7.92 (1H, d, J=8 Hz

), 8.25 (1H, d, J=8 Hz), 10.46 (1H, s), 10.

88 (1H, br s).

実施例 80

[0185] 5-[3-フルオロ-4-(2-ヨードベンゾイルアミノ)フェニル]-1

H-チアゾ [1, 2-b] [1, 4] ジアセレン-2, 4 (3H, 5H) -

ジオン

実施例 1 (3) と同様の手法にて合成した5-(4-アミノ-3-フルオロ

フェニル)-1H-チアゾ [1, 2-b] [1, 4] ジアセレン-2, 4 (

3H, 5H) -ジオン (30 mg, 0.09 mmol) および2-ヨードベ

ンゾイルクロリド (0.134 mmol) を用い、実施例 1 (4) と同様に
して標題化合物 (19 mg, 収率 38%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.17 (1H, d, J
= 12 Hz), 3.71 (1H, d, J = 12 Hz), 7.00 (1H, d,
 J = 9 Hz), 7.07 (1H, d, J = 9 Hz), 7.2–7.3 (1
H, m), 7.37 (1H, d, J = 11 Hz), 7.49 (2H, s),
7.6–7.8 (3H, m), 7.8–8.0 (3H, m), 8.27 (1
H, d, J = 8 Hz), 10.40 (1H, s), 10.90 (1H, s)
.

実施例 81

[0186] 5-[4-(2-ヒドロキシ-3-メチルベンゾイル)アミノフェニル]-
1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロナフト [1, 2-b]
[1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H)-ジオン

実施例 61 で得た 5-[4-(2-メトキシ-3-メチルベンゾイル)アミ
ノフェニル]-1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロナフト
[1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H)-ジオン (2
4 mg, 0.051 mmol) を実施例 23 と同様に 1 M 三臭化ホウ素-ジ
クロロメタン溶液で処理して標題化合物 (10 mg, 収率 43%) を白色結
晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.6–1.9 (4H,
m), 2.19 (3H, s), 2.5–2.8 (3H, m), 2.9–3.
0 (1H, m), 3.04 (1H, d, J = 12 Hz), 3.57 (1H,
d, J = 12 Hz), 6.66 (1H, d, J = 8 Hz), 6.8–6.9
(2H, m), 7.17 (2H, d, J = 9 Hz), 7.37 (1H, d,
 J = 7 Hz), 7.74 (2H, d, J = 9 Hz), 7.90 (1H, d,
 J = 8 Hz), 9.89 (1H, s), 10.53 (1H, br s), 1
2.44 (1H, s).

実施例 82

[0187] 5-〔4-〔(2-イソプロポキシベンゾイル)アミノ〕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

2-イソプロポキシ安息香酸(36mg, 0.2mmol)を実施例13と同様にして塩化チオニルで処理後、5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト〔1, 2-b〕〔1, 4〕ジアゼピン-2, 4(3H, 5H)-ジオン(32mg, 0.1mmol)を用い、実施例1(4)と同様にして標題化合物(36mg, 収率75%)を白色結晶として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.37 (6H, d, J=6Hz), 3.16 (1H, d, J=12Hz), 3.71 (1H, d, J=12Hz), 4.7-4.8 (1H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 7.2-7.3 (3H, m), 7.50 (1H, t, J=7Hz), 7.60 (1H, t, J=7Hz), 7.6-7.8 (2H, m), 7.78 (2H, d, J=9Hz), 7.93 (1H, d, J=8Hz), 8.26 (1H, d, J=8Hz), 10.27 (1H, s), 10.91 (1H, s).

実施例 83

[0188] 5-〔4-〔(3-メチルチオフェン-2-イル)カルボニルアミノ〕フェニル〕-1H-ナフト〔1, 2-b〕〔1, 4〕ジアゼピン-2, 4(3H, 5H)-ジオン

3-メチル-2-チオフェンカルボン酸(28mg, 0.2mmol)を実施例13と同様にして塩化チオニルで処理後、実施例1(3)で得た5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト〔1, 2-b〕〔1, 4〕ジアゼピン-2, 4(3H, 5H)-ジオン(32mg, 0.1mmol)を用い、実施例1(4)と同様にして標題化合物(42mg, 収率95%)を白色結晶として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 2.46 (3H, s), 3.16 (1H, d, J=12Hz), 3.70 (1H, d, J=12Hz)

), 7.0–7.1 (2H, m), 7.20 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.60 (1H, t, $J=7\text{ Hz}$), 7.6–7.8 (3H, m), 7.75 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 10.11 (1H, s), 10.90 (1H, s).

実施例 84

[0189] 5-[4-(2-フェノキシプロピオニルアミノ)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
2-フェノキシプロピオン酸 (32 mg, 0.193 mmol) を定法により酸クロリドとした。実施例 1 (3) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1, 2-b][1, 4]ジアゼピン-2, 4(3H, 5H)-ジオン (30 mg, 0.095 mmol) および上述の 2-フェノキシプロピオン酸クロリドを用い、実施例 1 と同様の手法により標題化合物 (39 mg, 収率 88%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.56 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$), 3.14 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 3.68 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 4.87 (1H, q, $J=7\text{ Hz}$), 6.9–7.0 (4H, m), 7.17 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.2–7.4 (2H, m), 7.5–7.7 (5H, m), 7.91 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 10.27 (1H, s), 10.88 (1H, br s).

実施例 85

[0190] 5-[4-[2-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)アセチルアミノ]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

(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)酢酸 (38 mg, 0.189 mmol) を定法により酸クロリドとした。実施例 1 で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1, 2-b][1, 4]ジアゼピン-2, 4(3H

, 5 H) –ジオン (30 mg, 0.095 mmol) および上述の (4-クロロ-2-メチルフェノキシ) 酢酸クロリドを用い、実施例 1 と同様の手法により標題化合物 (47 mg, 収率 99%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.24 (3 H, s), 3.15 (1 H, d, $J=12$ Hz), 3.69 (1 H, d, $J=12$ Hz), 4.74 (2 H, s), 6.89 (1 H, d, $J=9$ Hz), 6.99 (1 H, d, $J=9$ Hz), 7.1–7.3 (4 H, m), 7.59 (1 H, t, $J=8$ Hz), 7.5–7.7 (5 H, m), 7.91 (1 H, d, $J=8$ Hz), 8.25 (1 H, d, $J=8$ Hz), 10.22 (1 H, s), 10.88 (1 H, br s).

実施例 86

[0191] 5 – [4 – (4-フルオロ-2-トリフルオロメチルベンゾイル) 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

実施例 1 (3) で得た 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) –ジオンおよび 4-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリドを用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (収率 52%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.15 (1 H, d, $J=12$ Hz), 3.70 (1 H, d, $J=12$ Hz), 7.01 (1 H, d, $J=9$ Hz), 7.22 (2 H, d, $J=9$ Hz), 7.5–7.9 (8 H, m), 7.91 (1 H, d, $J=8$ Hz), 8.24 (1 H, d, $J=8$ Hz), 10.72 (1 H, s), 10.88 (1 H, br s).

実施例 87

[0192] 5 – [4 – (4-フルオロ-2-メトキシベンゾイル) 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

実施例 1 (3) で得た 5 – (4-アミノフェニル) – 1 H-ナフト [1, 2

ー b] [1, 4] ジアゼピンー 2, 4 (3 H, 5 H) – ジオンおよび 4 – フルオロー 2 – メトキシベンゾイルクロリドを用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (収率 62%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.15 (1 H, d, $J = 12$ Hz), 3.69 (1 H, d, $J = 12$ Hz), 3.90 (3 H, s), 6.89 (1 H, dt, $J = 2$ Hz, 9 Hz), 7.01 (1 H, d, $J = 9$ Hz), 7.09 (1 H, dd, $J = 2$ Hz, 9 Hz), 7.19 (2 H, d, $J = 8$ Hz), 7.5–7.7 (3 H, m), 7.77 (2 H, d, $J = 9$ Hz), 7.91 (1 H, d, $J = 8$ Hz), 8.24 (1 H, d, $J = 9$ Hz), 10.18 (1 H, s), 10.88 (1 H, br s).

実施例 88

[0193] 5 – [4 – (4 – フルオロー 2 – ヒドロキシベンゾイル) アミノフェニル] – 1 H – ナフト [1, 2 – b] [1, 4] ジアゼピンー 2, 4 (3 H, 5 H) – ジオン

実施例 87 で得た 5 – [4 – (4 – フルオロー 2 – メトキシベンゾイル) アミノフェニル] – 1 H – ナフト [1, 2 – b] [1, 4] ジアゼピンー 2, 4 (3 H, 5 H) – ジオンを用い、実施例 18 と同様にして標題化合物 (収率 49%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.15 (1 H, d, $J = 12$ Hz), 3.71 (1 H, d, $J = 12$ Hz), 6.7–6.9 (2 H, m), 7.01 (1 H, d, $J = 9$ Hz), 7.23 (2 H, d, $J = 9$ Hz), 7.59 (1 H, t, $J = 7$ Hz), 7.65 (1 H, d, $J = 7$ Hz), 7.69 (1 H, d, $J = 9$ Hz), 7.76 (1 H, d, $J = 9$ Hz), 7.91 (1 H, d, $J = 8$ Hz), 8.01 (1 H, t, $J = 8$ Hz), 8.25 (1 H, d, $J = 9$ Hz), 10.50 (1 H, br s), 10.89 (1 H, s).

実施例 89

[0194] 5-〔3-〔(2-ヨードフェニルアセチル) アミノ〕 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

2-ヨードフェニル酢酸(39mg, 0.15mmol)を実施例13と同様に塩化チオニルで処理後、実施例53(1)で得た5-(3-アミノフェニル)-1H-ナフト〔1, 2-b〕〔1, 4〕ジアゼピン-2, 4(3H, 5H)-ジオン(32mg, 0.1mmol)を用い、実施例1(4)と同様にして標題化合物(13mg, 収率23%)を淡褐色粉末として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 3.14 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.72 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.79 (2H, s), 7.0-7.1 (3H, m), 7.3-7.5 (3H, m), 7.47 (1H, s), 7.5-7.7 (4H, m), 7.82 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 10.33 (1H, s), 10.90 (1H, s).

実施例 90

[0195] 5-〔4-(2-メチル-2-フェノキシプロピオニルアミノ) 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

2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸(34mg, 0.189mmol)を定法により酸クロリドとした。実施例1(3)で得た5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト〔1, 2-b〕〔1, 4〕ジアゼピン-2, 4(3H, 5H)-ジオン(30mg, 0.095mmol)および上述の2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸クロリドを用い、実施例1と同様の手法により標題化合物(46mg, 収率100%)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 1.54 (6H, s), 3.15 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.69 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 6.93 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.9-7.1 (2H, m), 7.16 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.2-7.4 (2H, m), 7.59

(1 H, t, J = 8 Hz), 7.5–7.7 (3 H, m), 7.76 (2 H, d, J = 9 Hz), 7.91 (1 H, d, J = 8 Hz), 8.25 (1 H, d, J = 8 Hz), 10.16 (1 H, s), 10.88 (1 H, br s).

実施例 91

[0196] 5-[4-(2-tert-ブチルベンゾイルアミノ)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-tert-ブチル安息香酸 (24 mg, 0.135 mmol) を定法により酸クロリドとした。実施例 64 で得た 5-(4-アミノフェニル)-1,3-ジヒドロナフト[1,2-e]-1,4-ジアゼピン-2-オン (20 mg, 0.066 mmol) および上述の 2-tert-ブチルベンゾイルクロリド (24 mg, 0.135 mmol) を用い実施例 1 と同様の手法により標題化合物 (30 mg, 収率 99%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1.39 (9 H, s), 3.78 (1 H, d, J = 10 Hz), 4.56 (1 H, d, J = 10 Hz), 7.2–7.4 (3 H, m), 7.3–7.5 (1 H, m), 7.54 (3 H, d, J = 9 Hz), 7.6–7.8 (5 H, m), 8.0–8.1 (1 H, m), 8.3–8.4 (1 H, m), 10.61 (1 H, s), 10.81 (1 H, s).

実施例 92

[0197] 5-[4-[(3-ジメチルアミノベンゾイル)アミノ]フェニル]-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン

3-ジメチルアミノ安息香酸 (50 mg, 0.3 mmol) を実施例 40 と同様にしてオキサリルクロリドで処理後、実施例 1 (3) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン (32 mg, 0.1 mmol) を用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (17 mg, 収率 37%) を淡褐色結晶と

して得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 2.97 (6H, s), 3.16 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.70 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.1–7.3 (4H, m), 7.32 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.60 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.84 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.25 (1H, s), 10.89 (1H, s).

実施例 93

[0198] 5-[4-(4-ヨード-2-メトキシベンゾイルアミノ)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)で得た5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオンおよび4-ヨード-2-メトキシベンゾイルクロリドを用い、実施例1(4)と同様にして標題化合物(収率93%)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 3.15 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.69 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.89 (3H, s), 7.00 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.51 (1H, s), 7.58 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.6–7.7 (2H, m), 7.76 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.22 (1H, br s), 10.88 (1H, br s).

実施例 94

[0199] 5-[4-(6-フルオロ-2-メトキシベンゾイルアミノ)フェニル]-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-

ージオン

実施例 1 (3) で得た 5- (4-アミノフェニル) -1H-ナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H) -ージオンおよび 2-フルオロ-6-メトキシベンゾイルクロリドを用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (収率 78%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 3.15 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.70 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.82 (3H, s), 6.90 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.20 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.4-7.5 (1H, m), 7.59 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.6-7.7 (2H, m), 7.75 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.64 (1H, s), 10.88 (1H, br s).

実施例 95

[0200] 5- [4- (2-ヒドロキシ-4-ヨードベンゾイルアミノ) フェニル] -1H-ナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H) -ージオン

実施例 93 で得た 5- [4- (4-ヨード-2-メトキシベンゾイルアミノ) フェニル] -1H-ナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H) -ージオンを用い、実施例 18 と同様にして標題化合物 (収率 26%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 3.15 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.70 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.22 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.33 (1H, dd, $J=2\text{Hz}, 8\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.5-7.7 (4H, m), 7.76 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.43 (1H, s), 10.89 (1H, s), 11.82 (1H, br s).

実施例 96

[0201] 5-[4-(6-フルオロ-2-ヒドロキシアミノ)フェニル]-1H-ナフト
フト[1, 2-b][1, 4]ジアゼピン-2, 4(3H, 5H)-ジオン
 実施例94で得た5-[4-(6-フルオロ-2-メトキシベンゾイルアミ
 ノ)フェニル]-1H-ナフト[1, 2-b][1, 4]ジアゼピン-2,
 4(3H, 5H)-ジオンを用い、実施例18と同様にして標題化合物(収
 率98%)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 3.15 (1H, d, J
 =12Hz), 3.70 (1H, d, J =12Hz), 6.70 (1H, t
 , J =9Hz), 6.75 (1H, d, J =8Hz), 7.01 (1H, d
 , J =9Hz), 7.19 (2H, d, J =9Hz), 7.2-7.3 (1
 H, m), 7.58 (1H, t, J =7Hz), 7.6-7.7 (2H, m
), 7.76 (2H, d, J =9Hz), 7.91 (1H, d, J =8Hz
), 8.25 (1H, d, J =9Hz), 10.34 (1H, br s),
 10.57 (1H, s), 10.88 (1H, s).

実施例 97

[0202] 5-[4-(2-フルオロベンゾイル)アミノフェニル]-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)で得た5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1, 2
 -b][1, 4]ジアゼピン-2, 4(3H, 5H)-ジオン(32mg,
 0.101mmol)、2-フルオロベンゾイルクロリド(32mg, 0.
 202mmol)を用い実施例1(4)と同様にして標題化合物(30mg
 , 収率67%)を白色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 3.15 (1H, d, J
 =12Hz), 3.72 (1H, d, J =12Hz), 7.03 (1H, d
 , J =9Hz), 7.2-7.4 (4H, m), 7.5-7.7 (5H, m
), 7.79 (2H, d, J =9Hz), 7.93 (1H, d, J =8Hz
), 8.25 (1H, d, J =8Hz), 10.59 (1H, s), 10.

9.3 (1 H, s).

実施例 98

[0203] 5-〔4-〔(2-ジメチルアミノベンゾイル)アミノ〕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

2-ジメチルアミノ安息香酸 (50 mg, 0.3 mmol) を実施例 40 と同様にしてオキサリルクロリドで処理後、実施例 1 (3) で得た 5-〔4-アミノフェニル〕-1H-ナフト〔1, 2-b〕〔1, 4〕ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H)-ジオン (32 mg, 0.1 mmol) を用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (38 mg, 収率 82%) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.79 (6H, s), 3.16 (1H, d, $J=12$ Hz), 3.71 (1H, d, $J=12$ Hz), 7.04 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.09 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.2-7.3 (3H, m), 7.46 (1H, dt, $J=2$ Hz, 8 Hz), 7.60 (1H, t, $J=7$ Hz), 7.6-7.8 (3H, m), 7.80 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.93 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.26 (1H, d, $J=9$ Hz), 10.89 (1H, s), 11.37 (1H, s).

実施例 99

[0204] 5-〔4-(2-メトキシ-6-メチルベンゾイルアミノ)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) で得た 5-〔4-アミノフェニル〕-1H-ナフト〔1, 2-b〕〔1, 4〕ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H)-ジオンおよび 2-メトキシ-6-メチルベンゾイルクロリドを用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (収率 61%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.23 (3H, s),

3. 15 (1 H, d, J=12 Hz), 3. 70 (1 H, d, J=12 Hz), 3. 76 (3 H, s), 6. 87 (1 H, d, J=8 Hz), 6. 94 (1 H, d, J=9 Hz), 7. 03 (1 H, d, J=9 Hz), 7. 18 (2 H, d, J=8 Hz), 7. 29 (1 H, t, J=8 Hz), 7. 5-7. 7 (3 H, m), 7. 78 (2 H, d, J=8 Hz), 7. 92 (1 H, d, J=8 Hz), 8. 25 (1 H, d, J=9 Hz), 10. 43 (1 H, br s), 10. 87 (1 H, br s).

実施例 100

[0205] 5-[4-(2-ヒドロキシ-6-メチルベンゾイルアミノ)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

5-[4-(2-メトキシ-6-メチルベンゾイルアミノ)フェニル]-1H-ナフト[1, 2-b][1, 4]ジアゼピン-2, 4(3H, 5H)-ジオンを用い、実施例 18と同様にして標題化合物(収率67%)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 2. 22 (3 H, s), 3. 15 (1 H, d, J=12 Hz), 3. 69 (1 H, d, J=12 Hz), 6. 68 (1 H, d, J=7 Hz), 6. 73 (1 H, d, J=8 Hz), 7. 02 (1 H, d, J=9 Hz), 7. 10 (1 H, t, J=8 Hz), 7. 17 (2 H, d, J=9 Hz), 7. 58 (1 H, t, J=8 Hz), 7. 66 (1 H, t, J=7 Hz), 7. 69 (1 H, d, J=9 Hz), 7. 79 (2 H, d, J=9 Hz), 7. 91 (1 H, d, J=8 Hz), 8. 25 (1 H, d, J=9 Hz), 9. 65 (1 H, br s), 10. 37 (1 H, br s), 10. 87 (1 H, br s).

実施例 101

[0206] 5-[4-[3-(2-メチルフェニル)プロピオニルアミノ]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) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1, 2

ーb] [1, 4] ジアゼピンー2, 4 (3H, 5H) –ジオン (30mg, 0.095mmol)、3-(2-メチルフェニル) プロピオン酸クロリド (0.114mmol) を用い実施例1 (4) と同様にして標題化合物 (28mg, 収率64%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 2.29 (3H, s), 2.58 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 2.88 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.12 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.67 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.0–7.2 (6H, m), 7.5–7.7 (5H, m), 7.90 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.23 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.07 (1H, br s), 10.89 (1H, br s).

実施例 102

[0207] 5-(4-フェニルカルバモイルフェニル)-1H-ナフト [1, 2-b]

[1, 4] ジアゼピンー2, 4 (3H, 5H) –ジオン

(1) 4-(1-アミノナフタレンー2-イルアミノ) 安息香酸エチル

4-(1-ニトロナフタレンー2-イルアミノ) 安息香酸エチルを用い、実施例1 (2) と同様にして標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.35 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.32 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.36 (2H, br s), 5.62 (1H, br s), 6.66 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.2–7.4 (2H, m), 7.4–7.6 (2H, m), 7.8–7.9 (4H, m).

(2) 4-[1-(3-エトキシ-3-オキソプロパンアミド) ナフタレンー2-イルアミノ] 安息香酸エチル

4-(1-アミノナフタレンー2-イルアミノ) 安息香酸エチルを用い、実施例1 (3) と同様にして標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.36 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.37 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.66 (2H, s), 4.

3.3 (2H, q, $J=7$ Hz), 4.33 (2H, q, $J=7$ Hz), 6.9–7.0 (2H, m), 7.06 (1H, s), 7.45 (1H, t, $J=7$ Hz), 7.56 (1H, dt, $J=1$ Hz, 8 Hz), 7.63 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.78 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.91 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.96 (1H, d, $J=8$ Hz), 9.62 (1H, s).

(3) 4-[2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-1H-ナフト[2,1-b][1,4]ジアゼピン-5(2H)-イル]安息香酸エチル

4-[1-(3-エトキシ-3-オキソプロパンアミド)ナフタレン-2-イルアミノ]安息香酸エチルを用い、実施例1(3)と同様にして標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.39 (3H, t, $J=7$ Hz), 3.63 (2H, s), 4.39 (2H, q, $J=7$ Hz), 6.96 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.3–7.4 (2H, m), 7.5–7.8 (3H, m), 7.87 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.0–8.2 (3H, m), 8.68 (1H, s).

(4) 4-[2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-1H-ナフト[2,1-b][1,4]ジアゼピン-5(2H)-イル]安息香酸

実施例102(3)で得た4-[2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-1H-ナフト[2,1-b][1,4]ジアゼピン-5(2H)-イル]安息香酸エチル(1.19 g, 3.18 mmol)および8N水酸化ナトリウム水溶液(1.00 mL, 8.00 mmol)をエタノール(10 mL)–水(5 mL)中で室温下撹拌した。原料の消失を確認後、定法に従い後処理する事で標題化合物(905 mg, 収率82%)を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 3.17 (1H, d, $J=12$ Hz), 3.75 (1H, d, $J=12$ Hz), 6.95 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.35 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.5–7.8 (3H, m), 7.93 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.99 (2H, d, $J=$

9 Hz), 8.27 (1 H, d, J=8 Hz), 10.93 (1 H, s).

(5) 5-(4-フェニルカルバモイルフェニル)-1H-ナフト[1, 2-b][1, 4]ジアゼピン-2, 4(3H, 5H)-ジオン

実施例102(4)で得た4-[2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロ-1H-ナフト[2, 1-b][1, 4]ジアゼピン-5(2H)-イル]安息香酸(50 mg, 0.144 mmol)、WSC·HCl(39 mg, 0.202 mmol)、HOBt(31 mg, 0.202 mmol)、N-メチルモルホリン(47 μ L, 0.432 mmol)およびアニリン(14 μ L, 0.158 mmol)を無水DMF(1.5 mL)中、室温下16時間攪拌した。反応混合物を定法に従い後処理する事で標題化合物(30 mg, 収率49%)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.18 (1 H, d, J=12 Hz), 3.75 (1 H, d, J=12 Hz), 6.98 (1 H, d, J=9 Hz), 7.10 (1 H, t, J=7 Hz), 7.3-7.4 (4 H, m), 7.5-7.8 (5 H, m), 7.93 (1 H, d, J=8 Hz), 8.01 (2 H, d, J=8 Hz), 8.27 (1 H, d, J=8 Hz), 10.30 (1 H, br s), 10.93 (1 H, br s).

実施例 103

[0208] 5-(4-ベンジルカルバモイルフェニル)-1H-ナフト[1, 2-b][1, 4]ジアゼピン-2, 4(3H, 5H)-ジオン

実施例102(4)で得た4-[2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロ-1H-ナフト[2, 1-b][1, 4]ジアゼピン-5(2H)-イル]安息香酸およびベンジルアミンを用い、実施例102(5)と同様にして標題化合物(収率56%)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.16 (1 H, d, J=12 Hz), 3.74 (1 H, d, J=12 Hz), 4.48 (2 H, d, J=6 Hz), 6.95 (1 H, d, J=9 Hz), 7.2-7.4 (7 H, m), 7.5-7.7 (3 H, m), 7.9-8.0 (3 H, m), 8

. 2.7 (1H, d, J=8 Hz), 9.09 (1H, t, J=6 Hz), 10.91 (1H, br s).

実施例 104

[0209] 5-[4-[3-(2-メチルフェニル)プロペノイルアミノ]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) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン (30 mg, 0.095 mmol)、2-メチルけい皮酸クロリド (0.114 mmol) を用い実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (18 mg, 収率 41%) を白色結晶として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2.42 (3H, s), 3.17 (1H, d, J=12 Hz), 3.71 (1H, d, J=12 Hz), 6.80 (1H, d, J=16 Hz), 7.02 (1H, d, J=9 Hz), 7.20 (2H, d, J=8 Hz), 7.2-7.3 (3H, m), 7.6-7.7 (4H, m), 7.7-7.9 (3H, m), 7.92 (1H, d, J=8 Hz), 8.26 (1H, d, J=8 Hz), 10.50 (1H, br s), 10.93 (1H, br s).

実施例 105

[0210] 5-[4-[3-(2-クロロフェニル)プロピオニルアミノ]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) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン (35 mg, 0.110 mmol)、3-(2-クロロフェニル)プロピオン酸クロリド (0.132 mmol) を用い実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (30 mg, 収率 56%) を白色結晶として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2.67 (2H, t, J

=8 Hz), 3.03 (2H, t, J=8 Hz), 3.14 (1H, d, J=12 Hz), 3.70 (1H, d, J=12 Hz), 6.98 (1H, d, J=9 Hz), 7.16 (2H, d, J=9 Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.4-7.5 (1H, m), 7.5-7.7 (5H, m), 7.92 (1H, d, J=8 Hz), 8.22 (1H, d, J=8 Hz), 10.16 (1H, br s), 10.92 (1H, br s).

実施例 106

[0211] 5-[4-(2-ヨードベンゾイル)アミノフェニル]-1,2,3,4,8,9,10,11-オクタヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン

2-ヨード安息香酸 (74 mg, 0.3 mmol) を実施例 13 と同様に塩化チオニルで処理後、実施例 55 (6) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1,2,3,4,8,9,10,11-オクタヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン (64 mg, 0.2 mmol) を用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (45 mg, 収率 41%) を灰白色結晶として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1.6-1.9 (4H, m), 2.5-2.8 (3H, m), 2.8-3.0 (1H, m), 3.04 (1H, d, J=12 Hz), 3.56 (1H, d, J=12 Hz), 6.66 (1H, d, J=8 Hz), 6.88 (1H, d, J=8 Hz), 7.14 (2H, d, J=9 Hz), 7.23 (1H, ddd, J=2 Hz, 7 Hz, 8 Hz), 7.4-7.6 (2H, m), 7.54 (2H, d, J=9 Hz), 7.93 (1H, d, J=8 Hz), 9.86 (1H, s), 10.52 (1H, s).

実施例 107

[0212] 5-[4-[(1-メチル-1H-ピロール-2-イルアセチル)アミノ]フェニル]-1,2,3,4,8,9,10,11-オクタヒドロナフト[

1, 2-b] [1, 4] ジアセレン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン

1-メチルピロール-2-酢酸 (14 mg, 0.1 mmol)、実施例 55 (6) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアセレン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン (16 mg, 0.05 mmol)、ジメチルホルムアミド (1 mL)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (14 mg, 0.1 mmol) および 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 (19 mg, 0.1 mmol) を混合し、室温で 24 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た。酢酸エチル層を飽和重曹水、次いで飽和食塩水で洗い、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 (メタノール/クロロホルム = 1/50) により精製後、酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (6 mg, 収率 28%) を微褐色結晶として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1.6-1.9 (4H, m), 2.5-2.8 (3H, m), 2.8-3.0 (1H, m), 3.0-3.2 (1H, d, J=12 Hz), 3.54 (1H, d, J=12 Hz), 3.56 (3H, s), 3.64 (2H, s), 5.8-6.0 (2H, m), 6.6-6.7 (2H, m), 6.86 (1H, d, J=8 Hz), 7.08 (2H, d, J=9 Hz), 7.61 (2H, d, J=9 Hz), 9.85 (1H, s), 10.16 (1H, s) .

実施例 108

[0213] 5-[4-(2-クロロベンジル)カルバモイルフェニル]-1H-ナフト

[1, 2-b] [1, 4] ジアセレン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン
 実施例 102 (4) で得た 4-[2, 4-ジオキノ-3, 4-ジヒドロ-1H-ナフト [2, 1-b] [1, 4] ジアセレン-5 (2H) -イル] 安息香酸および 2-クロロベンジルアミンを用い、実施例 102 (5) と同様にして標題化合物 (収率 15%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3.17 (1H, d, J

= 12 Hz), 3.74 (1H, d, J=12 Hz), 4.54 (2H, d, J=6 Hz), 6.96 (1H, d, J=9 Hz), 7.2-7.7 (9H, m), 7.92 (1H, d, J=7 Hz), 7.97 (2H, d, J=9 Hz), 8.27 (1H, d, J=8 Hz), 9.09 (1H, t, J=6 Hz), 10.91 (1H, br s).

実施例 109

[0214] 5-[4-[3-(2-クロロフェニル)プロペノイルアミノ]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) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン (40 mg, 0.126 mmol)、2-クロロけい皮酸クロリド (0.151 mmol) を用い実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (30 mg, 収率 50%) を白色結晶として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3.17 (1H, d, J=12 Hz), 3.71 (1H, d, J=12 Hz), 6.9-7.1 (2H, m), 7.21 (2H, d, J=9 Hz), 7.4-7.5 (2H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 7.6-7.7 (2H, m), 7.80 (3H, t, J=9 Hz), 7.8-7.9 (2H, m), 8.26 (1H, d, J=8 Hz), 10.72 (1H, br s), 10.94 (1H, br s).

実施例 110

[0215] 5-[4-(2-クロロフェニル)カルバモイルフェニル]-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン

実施例 102 (4) で得た 4-[2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-1H-ナフト[2,1-b][1,4]ジアゼピン-5(2H)-イル]安息香酸および 2-クロロアニリンを用い、実施例 102 (5) と同様にして標題化合物 (収率 15%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 3.18 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.76 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.30 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.3–7.8 (8H, m), 7.93 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.05 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.13 (1H, br s), 10.93 (1H, br s).

実施例 111

[0216] 5-〔4-(6-ブロモ-2,3-メチレンジオキシベンゾイルアミノ)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)で得た5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト〔1,2-b〕〔1,4〕ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオンおよび5-ブロモ-1,3-ベンゾジオキソール-4-カルボニルクロリドを用い、実施例1(4)と同様にして標題化合物(収率64%)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 3.15 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.70 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 6.13 (2H, s), 6.98 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.22 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.5–7.8 (5H, m), 7.92 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 10.77 (1H, br s), 10.87 (1H, br s).

実施例 112

[0217] 5-〔4-(6-ブロモ-2-メトキシベンゾイルアミノ)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)で得た5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト〔1,2-b〕〔1,4〕ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオンおよび2-ブロモ-6-メトキシベンゾイルクロリドを用い、実施例1(4)と同様にし

て標題化合物（収率76%）を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 3.15 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.70 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.81 (3H, s), 7.03 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.25 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.36 (1H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.59 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.6–7.8 (4H, m), 7.92 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 10.60 (1H, br s), 10.88 (1H, br s).

実施例 113

[0218] 5-[4-[(2-tert-ブチルベンゾイル)アミノ]フェニル]-1,2,3,4,8,9,10,11-オクタヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン

2-tert-ブチル安息香酸(43mg, 0.24mmol)を実施例13と同様に塩化チオニルで処理後、実施例55(6)で得た5-(4-アミノフェニル)-1,2,3,4,8,9,10,11-オクタヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン(64mg, 0.2mmol)を用い、実施例1(4)と同様にして標題化合物(81mg, 収率85%)を微褐色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 1.39 (9H, s), 1.6–1.9 (4H, m), 2.5–2.8 (3H, m), 2.8–3.0 (1H, m), 3.04 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.55 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 6.66 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.2–7.4 (2H, m), 7.40 (1H, dt, $J=2\text{Hz}, 8\text{Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.74 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 9.85 (1H, s), 10.50 (1H, s).

実施例 114

[0219] 5-〔2-(2-ヨードベンゾイル)アミノピリジン-5-イル〕-1H-ナフト〔1, 2-b〕〔1, 4〕ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H)-ジオン

(1) t e r t -ブチル 5-(2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロ-1H-ナフト〔2, 1-b〕〔1, 4〕ジアゼピン-5 (2H)-イル)ピリジン-2-イルカルバメート

2-アミノ-5-ニトロピリジンを出発原料として用い、実施例42(1)と同様にして標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.49 (9H, s), 3.62 (2H, s), 6.99 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.5-7.8 (4H, m), 7.8-8.0 (1H, m), 8.03 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.1-8.2 (2H, m), 9.06 (1H, br s).

(2) 5-〔2-(2-ヨードベンゾイル)アミノピリジン-5-イル〕-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 t e r t -ブチル 5-(2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロ-1H-ナフト〔2, 1-b〕〔1, 4〕ジアゼピン-5 (2H)-イル)ピリジン-2-イルカルバメートを用いて、実施例42(2)と同様にして得た5-(6-アミノピリジン-3-イル)-1H-ナフト〔2, 1-b〕〔1, 4〕ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H)-ジオン (15mg, 0.047mmol) および2-ヨードベンゾイルクロリド (0.07mmol) を用い、実施例1(4)と同様にして標題化合物 (3mg, 収率38%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.63 (2H, s), 7.01 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.13 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.42 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.52 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.6-7.7 (2H, m), 7.7-7.8 (2H, m), 7.8-8.0 (2H, m), 8.10 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.46 (1H, d, J

= 9 Hz), 8.5–8.7 (2H, m).

実施例 115

[0220] 5-[4-(6-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイルアミノ)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 112 で得た 5-[4-(6-ブロモ-2-メトキシベンゾイルアミノ)フェニル]-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオンを用い、実施例 18 と同様にして標題化合物 (収率 32%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.15 (1H, d, $J=12$ Hz), 3.69 (1H, d, $J=12$ Hz), 6.91 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.1–7.2 (2H, m), 7.15 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.19 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.58 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.6–7.7 (2H, m), 7.91 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.76 (2H, d, $J=9$ Hz), 8.25 (1H, d, $J=9$ Hz), 10.24 (1H, br s), 10.60 (1H, br s), 10.86 (1H, br s).

実施例 116

[0221] 5-[4-(6-クロロ-2-メトキシベンゾイルアミノ)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) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオンおよび 2-クロロ-6-メトキシベンゾイルクロリドを用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (収率 76%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.15 (1H, d, $J=12$ Hz), 3.70 (1H, d, $J=12$ Hz), 3.81 (3H, s), 7.03 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.11 (1H, d, $J=8$ Hz)

), 7.12 (1H, d, J=8 Hz), 7.20 (2H, d, J=9 Hz), 7.43 (1H, t, J=8 Hz), 7.59 (1H, t, J=7 Hz), 7.66 (1H, t, J=8 Hz), 7.69 (1H, d, J=9 Hz), 7.69 (1H, d, J=9 Hz), 7.75 (2H, d, J=9 Hz), 7.92 (1H, d, J=8 Hz), 8.25 (1H, d, J=8 Hz), 10.61 (1H, br s), 10.86 (1H, br s).

実施例 117

[0222] 5-[4-(2-ヨードベンゾイルアミノ)フェニル]-1H-[1,4]ジアゼピノ[2,3-h]キノリン2,4(3H,5H)-ジオン

(1) 5-(4-アミノフェニル)-1H-[1,4]ジアゼピノ[2,3-h]キノリン2,4(3H,5H)-ジオン

7-ヒドロキシ-8-ニトロキノリンを出発原料として用い、実施例42(1)(2)と同様にして標題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 3.61 (2H, s), 3.81 (2H, br s), 6.69 (2H, d, J=9 Hz), 6.99 (2H, d, J=9 Hz), 7.13 (1H, d, J=9 Hz), 7.45 (2H, d, J=9 Hz), 7.50 (1H, dd, J=4 Hz, 8 Hz), 8.12 (1H, dd, J=1 Hz, 8 Hz), 8.91 (1H, dd, J=1 Hz, 4 Hz), 9.51 (1H, br s).

(2) 5-[4-(2-ヨードベンゾイルアミノ)フェニル]-1H-[1,4]ジアゼピノ[2,3-h]キノリン2,4(3H,5H)-ジオン

上記で得た5-(4-アミノフェニル)-1H-[1,4]ジアゼピノ[2,3-h]キノリン2,4(3H,5H)-ジオン(30mg, 0.097mmol)および2-ヨードベンゾイルクロリド(0.14mmol)を用い、実施例1(4)と同様にして標題化合物(10mg, 収率19%)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 3.2-3.5 (2H, m), 7.11 (1H, d, J=9 Hz), 7.2-7.4 (3H, m),

7. 4 – 7. 6 (2 H, m), 7. 6 – 7. 7 (1 H, m), 7. 71 (1 H, d, J = 9 Hz), 7. 78 (2 H, d, J = 8 Hz), 7. 93 (1 H, d, J = 8 Hz), 8. 39 (1 H, d, J = 8 Hz), 9. 00 (1 H, d, J = 5 Hz), 10. 25 (1 H, s), 10. 56 (1 H, s).

実施例 118

[0223] 5 – [4 – (6 – クロロ – 2 – ヒドロキシベンゾイルアミノ) 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

実施例 116 で得た 5 – [4 – (6 – クロロ – 2 – メトキシベンゾイルアミノ) 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) – ジオンを用い、実施例 18 と同様にして標題化合物 (収率 80%) を得た。

¹H NMR (DMSO – d₆, 400 MHz) δ : 3. 15 (1 H, d, J = 12 Hz), 3. 69 (1 H, d, J = 12 Hz), 6. 88 (1 H, d, J = 8 Hz), 6. 92 (1 H, d, J = 8 Hz), 7. 02 (1 H, d, J = 9 Hz), 7. 19 (2 H, d, J = 9 Hz), 7. 23 (1 H, t, J = 8 Hz), 7. 59 (1 H, t, J = 7 Hz), 7. 6 – 7. 7 (2 H, m), 7. 76 (2 H, d, J = 9 Hz), 7. 92 (1 H, d, J = 8 Hz), 8. 25 (1 H, d, J = 9 Hz), 10. 25 (1 H, br s), 10. 62 (1 H, br s), 10. 87 (1 H, br s).

実施例 119

[0224] 5 – [4 – (2 – ヒドロキシ – 6 – メトキシベンゾイルアミノ) 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) 5 – [4 – (2, 6 – ジメトキシベンゾイルアミノ) 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

実施例 1 (3) で得た 5- (4-アミノフェニル) -1H-ナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H) -ジオンおよび 2, 6-ジメトキシベンゾイルクロリドを用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (収率 71%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 3.15 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.69 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.76 (3H, s), 3.76 (3H, s), 6.73 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.35 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.5-7.7 (3H, m), 7.76 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.34 (1H, br s), 10.86 (1H, br s).

(2) 5- [4- (2-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾイルアミノ) 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

5- [4- (2, 6-ジメトキシベンゾイルアミノ) フェニル] -1H-ナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H) -ジオンを用い、実施例 18 と同様にして標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 3.15 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.69 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.80 (3H, s), 6.53 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.55 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.22 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.59 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.66 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.76 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.36 (1H, br s), 10.65 (1H, br s), 10.87 (1H, br s).

実施例 120

[0225] 5-〔4-〔2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイルアミノ〕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)で得た5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト〔1, 2-b〕〔1, 4〕ジアゼピン-2, 4(3H, 5H)-ジオンおよび2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドを用い、実施例1(4)と同様にして標題化合物(収率74%)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 3.15 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.69 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.86 (3H, s), 7.03 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.5-7.8 (6H, m), 7.91 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.61 (1H, br s), 10.87 (1H, br s).

実施例 121

[0226] 5-〔4-〔2-ヒドロキシ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイルアミノ〕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

5-〔4-〔2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイルアミノ〕フェニル〕-1H-ナフト〔1, 2-b〕〔1, 4〕ジアゼピン-2, 4(3H, 5H)-ジオンを用い、実施例18と同様にして標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 3.15 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.70 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.1-7.3 (4H, m), 7.45 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.59 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.6-7.8 (4H, m), 7.92 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.43 (1H, br s), 10.56 (1H, br s), 10

. 87 (1 H, br s).

実施例 122

[0227] 5-[4-[(2-イソプロペニルベンゾイル)アミノ]フェニル]-1,2,3,4,8,9,10,11-オクタヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン

実施例 106 で得た 5-[4-(2-ヨードベンゾイル)アミノフェニル]-1,2,3,4,8,9,10,11-オクタヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン (55 mg, 0.1 mmol)、イソプロペニルボロン酸ピナコールエステル (20 mg, 0.12 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体 (1:1) (0.8 mg, 1 μ mol)、炭酸セシウム (65 mg, 0.2 mmol) および乾燥ジメチルホルムアミド (1 mL) を混合し、窒素雰囲気下 90°C 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、飽和食塩水で洗い、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 (メタノール/クロロホルム = 1/50) 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 (5 mg, 収率 11%) を淡黄色粉末として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.6-1.9 (4 H, m), 2.07 (3 H, s), 2.5-2.8 (3 H, m), 2.8-3.0 (1 H, m), 3.03 (1 H, d, $J=12$ Hz), 3.55 (1 H, d, $J=12$ Hz), 4.97 (1 H, s), 5.09 (1 H, s), 6.65 (1 H, d, $J=9$ Hz), 6.88 (1 H, d, $J=9$ Hz), 7.10 (2 H, d, $J=9$ Hz), 7.3-7.5 (4 H, m), 7.70 (2 H, d, $J=9$ Hz), 9.85 (1 H, s), 10.34 (1 H, s).

実施例 123

[0228] 5-[4-[(2-イソプロピルベンゾイル)アミノ]フェニル]-1,2

3, 4, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン

実施例 122 で得た 5-[4-(2-イソプロピルペンチル) アミノ
[フェニル]-1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロナフト
[1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン (2
0 mg, 43 μmol) をナトリウムフロライド (1 mL) -メタノール (0.5 mL) に溶解し、酸化白金 (0.1 mg) を加え、水素雰囲気下室温
で 24 時間攪拌した。減圧下に溶媒除去し、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=1/100) により精製して
、標題化合物 (1.5 mg, 収率 74%) を淡褐色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.28 (6H, d, J=7
Hz), 1.7-2.1 (4H, m), 2.5-2.9 (4H, m), 3.
39 (1H, m), 3.50 (2H, s), 6.73 (1H, d, J=8H
z), 6.85 (1H, d, J=9Hz), 7.1-7.3 (4H, m),
7.3-7.6 (5H, m), 7.65 (1H, d, J=8Hz) .

実施例 124

[0229] 5-[4-[2-クロロ-5-(メチルチオ)ペンチルアミノ]フェニル
]-1H-ナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5
H) -ジオン

実施例 1 (3) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト [1, 2
-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン (50 mg,
0.16 mmol) および 2-クロロ-5-メチルチオペンチルクロリド
(0.24 mmol) を用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (3
9 mg, 収率 49%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2.52 (3H, s),
3.15 (1H, d, J=12Hz), 3.70 (1H, d, J=12Hz
, 7.01 (1H, d, J=9Hz), 7.21 (2H, d, J=9Hz
, 7.3-7.4 (1H, m), 7.4-7.5 (2H, m), 7.59

(1 H, t, J = 8 Hz), 7.6–7.7 (2 H, m), 7.77 (2 H, d, J = 9 Hz), 7.92 (1 H, d, J = 8 Hz), 8.25 (1 H, d, J = 8 Hz), 10.64 (1 H, s), 10.87 (1 H, s).

実施例 125

[0230] 5-[4-[2-(メチルチオ)ベンゾイルアミノ]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) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン (30 mg, 0.095 mmol) および 2-メチルチオベンゾイルクロリド (0.24 mmol) を用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (22 mg, 収率 20%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2.49 (3 H, s), 3.15 (1 H, d, J = 12 Hz), 3.70 (1 H, d, J = 12 Hz), 7.02 (1 H, d, J = 9 Hz), 7.20 (2 H, d, J = 9 Hz), 7.26 (1 H, t, J = 7 Hz), 7.42 (1 H, d, J = 7 Hz), 7.4–7.5 (2 H, m), 7.59 (1 H, t, J = 7 Hz), 7.6–7.7 (2 H, m), 7.78 (2 H, d, J = 8 Hz), 7.92 (1 H, d, J = 8 Hz), 8.25 (1 H, d, J = 8 Hz), 10.45 (1 H, s), 10.87 (1 H, s).

実施例 126

[0231] 5-[4-[3-(メチルチオ)ベンゾイルアミノ]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) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン (30 mg, 0.095 mmol) および 3-メチルチオベンゾイルクロリド (0.24 mmol) を用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (69 mg, 収率 92%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2.54 (3 H, s),

3. 15 (1 H, d, $J=12\text{ Hz}$), 3. 70 (1 H, d, $J=12\text{ Hz}$), 7. 01 (1 H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7. 22 (2 H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7. 4–7. 5 (2 H, m), 7. 59 (1 H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7. 6–7. 7 (3 H, m), 7. 7–7. 9 (3 H, m), 7. 91 (1 H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8. 25 (1 H, d, $J=8\text{ Hz}$), 10. 39 (1 H, s), 10. 88 (1 H, s).

実施例 127

[0232] 5 – [4 – [2 – エチル – 6 – メトキシベンゾイルアミノ] 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

実施例 1 (3) で得た 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 (50 mg, 0. 16 mmol) および 2 – エチル – 5 – メトキシベンゾイルクロリド (0. 24 mmol) を用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (69 mg, 収率 90%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1. 16 (3 H, t, $J=8\text{ Hz}$), 2. 57 (2 H, q, $J=8\text{ Hz}$), 3. 15 (1 H, d, $J=12\text{ Hz}$), 3. 70 (1 H, d, $J=12\text{ Hz}$), 3. 77 (3 H, s), 6. 9–7. 0 (2 H, m), 7. 03 (1 H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7. 18 (2 H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7. 33 (1 H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7. 59 (1 H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7. 6–7. 7 (2 H, m), 7. 78 (2 H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7. 92 (1 H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8. 25 (1 H, d, $J=9\text{ Hz}$), 10. 43 (1 H, s), 10. 86 (1 H, s).

実施例 128

[0233] 5 – [4 – (3 – メタンスルホニルベンゾイルアミノ) 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

実施例 126 で得た 5- [4- [3- (メチルチオ) ベンゾイルアミノ] 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 (20mg, 0.043mmol) をジメチルホルムアミド (0.4mL) に溶解し、m-クロロ過安息香酸 (16mg, 0.065mmol) を加え、室温で5分間攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチルを加え、有機層を飽和重層水、水および飽和食塩水にて洗浄した。有機層を減圧下にて溶媒を留去し、得られた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=100/1) により精製し、標題化合物 (13mg, 収率61%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.10 (3H, s), 3.5-3.6 (2H, m), 6.9-7.1 (3H, m), 7.4-7.6 (4H, m), 7.6-7.7 (2H, m), 7.79 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.16 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.21 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.51 (1H, s), 9.02 (1H, br s), 9.44 (1H, br s).

実施例 129

[0234] 6-エチル-1- [4- (2-ヨードベンゾイル) アミノフェニル] -1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン

(1) tert-ブチル 4- (2-アミノ-3-エチルフェニルアミノ) フェニルカルバメート

tert-ブチル 4- (3-エチル-2-ニトロフェニルアミノ) フェニルカルバメートを用い、実施例 1 (2) と同様にして標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.28 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.50 (9H, s), 2.57 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.75 (2H, br s), 5.04 (1H, br s), 6.26 (1H, br s), 6.6-6.8 (3H, m), 6.9-7.0 (2H, m), 7.17 (2H, d, $J=8\text{Hz}$).

(2) 3- [2- [4- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) フェニル

アミノ] - 6 - エチルフェニルアミノ] - 3 - オキソプロピオン酸エチル

tert - ブチル 4 - (2 - アミノ - 3 - エチルフェニルアミノ) フェニルカルバメートを用い、実施例 1 (3) と同様にして標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1. 22 (3 H, t, $J = 7$ Hz), 1. 32 (3 H, t, $J = 7$ Hz), 1. 51 (9 H, s), 2. 64 (2 H, q, $J = 7$ Hz), 3. 53 (2 H, s), 4. 26 (2 H, q, $J = 7$ Hz), 6. 21 (1 H, s), 6. 33 (1 H, br s), 6. 8 - 6. 9 (1 H, m), 6. 96 (2 H, d, $J = 9$ Hz) 7. 0 - 7. 3 (4 H, m), 8. 73 (1 H, s).

(3) tert - ブチル 4 - (6 - エチル - 2, 4 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン - 1 - イル) フェニルカルバメート

3 - [2 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) フェニルアミノ] - 6 - エチルフェニルアミノ] - 3 - オキソプロピオン酸エチルを用い、実施例 1 (3) と同様にして標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1. 30 (3 H, t, $J = 7$ Hz), 1. 51 (9 H, s), 2. 7 - 2. 8 (2 H, m), 3. 49 (2 H, s), 6. 51 (1 H, s), 6. 82 (1 H, d, $J = 7$ Hz), 7. 0 - 7. 2 (4 H, m), 7. 38 (2 H, d, $J = 9$ Hz), 7. 48 (1 H, s).

(4) 1 - (4 - アミノフェニル) - 6 - エチル - 1 H - ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン - 2, 4 (3 H, 5 H) - ジオン

tert - ブチル 4 - (6 - エチル - 2, 4 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン - 1 - イル) フェニルカルバメートを用い、実施例 1 (3) と同様にして標題化合物を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 1. 14 (3 H, t, $J = 7$ Hz), 2. 64 (1 H, dq, $J = 8$ Hz, 7 Hz), 2. 89 (1

H, d q, J = 8 Hz, 7 Hz), 3.00 (1H, d, J = 12 Hz), 3.46 (1H, d, J = 12 Hz), 5.20 (2H, br s), 6.54 (2H, d, J = 8 Hz), 6.77 (3H, d, J = 8 Hz), 7.0–7.1 (2H, m), 9.93 (1H, s).

(5) 6-エチル-1-[4-(2-ヨードベンゾイル)アミノフェニル]-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン
1-(4-アミノフェニル)-6-エチル-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオンおよび2-ヨードベンゾイルクロリドを用い、実施例1(4)と同様にして標題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.16 (3H, t, J = 7 Hz), 2.6–3.0 (2H, m), 3.06 (1H, d, J = 12 Hz), 3.55 (1H, d, J = 12 Hz), 6.77 (1H, d, J = 7 Hz), 7.0–7.3 (5H, m), 7.4–7.6 (2H, m), 7.75 (2H, d, J = 9 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8 Hz), 10.02 (1H, s), 10.53 (1H, s).

実施例 130

[0235] 5-[4-[2-エチル-6-ヒドロキシベンゾイルアミノ]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127で得た5-[4-[2-エチル-6-メトキシベンゾイルアミノ]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(20mg, 0.042mmol)を用い、実施例18と同様にして標題化合物(12mg, 収率61%)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.15 (3H, t, J = 8 Hz), 2.55 (2H, q, J = 8 Hz), 3.15 (1H, d, J = 12 Hz), 3.69 (1H, d, J = 12 Hz), 6.73 (2H, t, J = 8 Hz), 7.03 (1H, d, J = 9 Hz), 7.1–7.2 (3H, m), 7.59 (1H, t, J = 8 Hz), 7.6–7.7 (2H, m)

), 7.79 (2H, d, J=9 Hz), 7.92 (1H, d, J=8 Hz), 8.24 (1H, d, J=9 Hz), 9.58 (1H, br s), 10.37 (1H, s), 10.86 (1H, br s).

実施例 131

[0236] 5-[4-(3-メタンスルフィニルベンゾイルアミノ)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 126 で得た 5-[4-[3-(メチルチオ)ベンゾイルアミノ]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 (20 mg, 0.043 mmol) をジメチルホルムアミド (0.4 mL) に溶解し、-20℃下、m-クロロ過安息香酸 (11 mg, 0.03 mmol) を加え 30 分間攪拌した。反応終了後、-20℃にて反応混合物に酢酸エチルを加え、有機層を飽和重層水、水および飽和食塩水にて洗浄した。有機層を減圧下にて溶媒を留去し、得られた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=100/1) により精製し、標題化合物 (8 mg, 収率 38%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.77 (3H, s), 3.57 (2H, s), 7.00 (1H, d, J=9 Hz), 7.1-7.2 (2H, m), 7.5-7.8 (7H, m), 7.82 (1H, d, J=8 Hz), 8.06 (1H, d, J=7 Hz), 8.15 (1H, d, J=8 Hz), 8.25 (1H, s), 8.92 (1H, br s), 9.27 (1H, br s).

実施例 132

[0237] 5-[4-(2-クロロ-5-メタンスルフィニルベンゾイルアミノ)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 124 で得た 5-[4-[2-クロロ-5-(メチルチオ)ベンゾイルアミノ]フェニル]-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン

ー2, 4 (3 H, 5 H)ージオン (20 mg, 0.04 mmol) を用い、実施例 131 と同様にして標題化合物 (7 mg, 収率 34%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.75 (3 H, s), 3.55 (1 H, d, $J=11$ Hz), 3.59 (1 H, d, $J=11$ Hz), 7.04 (1 H, d, $J=9$ Hz), 7.23 (2 H, d, $J=8$ Hz), 7.5–7.8 (7 H, m), 7.86 (1 H, d, $J=8$ Hz), 7.89 (1 H, d, $J=2$ Hz), 8.11 (1 H, d, $J=8$ Hz), 8.46 (1 H, s), 8.69 (1 H, s).

実施例 133

[0238] 5ー[4ー(2ーメタンスルフィニルベンゾイルアミノ)フェニル]ー1 Hーナフト[1, 2ーb][1, 4]ジアゼピンー2, 4 (3 H, 5 H)ージオン

実施例 125 で得た 5ー[4ー[2ー(メチルチオ)ベンゾイルアミノ]フェニル]ー1 Hーナフト[1, 2ーb][1, 4]ジアゼピンー2, 4 (3 H, 5 H)ージオン (20 mg, 0.043 mmol) を用い、実施例 131 と同様にして標題化合物 (9 mg, 収率 43%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.92 (3 H, s), 3.59 (2 H, s), 6.99 (1 H, dd, $J=3, 9$ Hz), 7.15 (2 H, t, $J=8$ Hz), 7.5–7.7 (5 H, m), 7.71 (2 H, q, $J=8$ Hz), 7.84 (2 H, dd, $J=8$ Hz), 8.12 (1 H, dd, $J=4, 9$ Hz), 8.22 (1 H, dd, $J=4$ Hz, 8 Hz), 8.7–8.9 (1 H, m), 9.0–9.1 (1 H, m).

実施例 134

[0239] 5ー[4ー[[2ー(4ーモルホリニル)アセチル]アミノ]フェニル]ー1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11ーオクタヒドロナフト[1, 2ーb][1, 4]ジアゼピンー2, 4 (3 H, 5 H)ージオン 塩酸塩

(1) 5ー[4ー[(2ークロロアセチル)アミノ]フェニル]ー1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11ーオクタヒドロナフト[1, 2ーb][1, 4]

1,2,4-ジアゼピレン-2,4(3H,5H)-ジオン

実施例55(6)で得た5-(4-アミノフェニル)-1,2,3,4,8,9,10,11-オクタヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピレン-2,4(3H,5H)-ジオン(64mg, 0.2mmol)および重曹(50mg, 0.6mmol)をクロロホルム(6.4mL)に懸濁し、塩化クロロアセチル(38 μ L, 0.48mmol)を加え、室温で7時間攪拌した。この反応混合物に水を加え、10分間攪拌後、クロロホルム層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒留去し、残留物を酢酸エチル、続いてヘキサンで洗浄して、標題化合物(74mg, 収率41%)を灰白色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 1.6-1.9 (4H, m), 2.5-2.8 (3H, m), 2.8-3.0 (1H, m), 3.0, 3 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.55 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 4, 25 (2H, s), 6.62 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.62 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 9.86 (1H, s), 10.39 (1H, s).
 (2) 5-[4-[2-(4-モルホリニル)アセチル]フェニル]-1,2,3,4,8,9,10,11-オクタヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピレン-2,4(3H,5H)-ジオン 塩酸塩

5-[4-[2-(4-モルホリニル)アセチル]フェニル]-1,2,3,4,8,9,10,11-オクタヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピレン-2,4(3H,5H)-ジオン(27mg, 0.068mmol)、モルホリン(30mg, 0.34mmol)およびエタノール(6.8mL)を混合し、8時間加熱還流した。減圧下に溶媒留去し、残留物を水で数回洗浄して、5-[4-[2-(4-モルホリニル)アセチル]フェニル]-1,2,3,4,8,9,10,11-オクタヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピレン-2,4(3H,5H)-ジオン(28mg, 0.062mmol)を得た。

これをクロロホルム（3 mL）－メタノール（1 mL）に溶解し、4 M塩化水素－酢酸エチル溶液（0.03 mL）を加えた。減圧下に溶媒留去し、残留物を酢酸エチルから2回減圧下濃縮後、酢酸エチルで洗浄して、標題化合物（30 mg，収率91%）を灰色アモルファスとして得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.6–1.9 (4 H, m), 2.5–2.8 (3 H, m), 2.8–3.0 (1 H, m), 3.03 (1 H, d, $J=12$ Hz), 3.2–3.6 (4 H, m), 3.55 (1 H, d, $J=12$ Hz), 3.7–4.1 (4 H, m), 4.21 (2 H, s), 6.61 (1 H, d, $J=8$ Hz), 6.87 (1 H, d, $J=8$ Hz), 7.15 (2 H, d, $J=9$ Hz), 7.65 (2 H, d, $J=9$ Hz), 9.88 (1 H, s), 10.67 (1 H, br s), 11.01 (1 H, s).

実施例 135

[0240] 5－[4－（2－クロロ－6－メトキシベンゾイルアミノ）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

実施例64で得た5－（4－アミノフェニル）－1, 3－ジヒドロナフト[1, 2－e]－1, 4－ジアゼピン－2－オン（40 mg，0.13 mmol）および2－クロロ－6－メトキシベンゾイルクロリド（0.2 mmol）を用い、実施例1（4）と同様にして標題化合物（51 mg，収率54%）を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.78 (1 H, d, $J=10$ Hz), 3.81 (3 H, s), 4.55 (1 H, d, $J=10$ Hz), 7.1–7.2 (2 H, m), 7.31 (1 H, d, $J=9$ Hz), 7.43 (1 H, t, $J=8$ Hz), 7.53 (2 H, d, $J=8$ Hz), 7.6–7.8 (5 H, m), 8.0–8.1 (1 H, m), 8.36 (1 H, d, $J=9$ Hz), 10.69 (1 H, s), 10.80 (1 H, s).

実施例 136

[0241] 5－[4－[（3－クロロピリジン－2－イル）カルボニル]アミノ]フ

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

3 - クロロピリジン - 2 - カルボン酸 (47 mg, 0.3 mmol) をジクロロエタン中で塩化チオニル処理後、実施例 1 (3) で得た 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 (63 mg, 0.2 mmol) を用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (41 mg, 収率 45%) を淡褐色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.61 (2 H, s), 7.03 (1 H, d, $J=9$ Hz), 7.25 (2 H, d, $J=9$ Hz), 7.41 (1 H, dd, $J=4$ Hz, 8 Hz), 7.5 - 7.6 (2 H, m), 7.68 (1 H, t, $J=8$ Hz), 7.77 (2 H, d, $J=9$ Hz), 7.8 - 7.9 (2 H, m), 8.24 (1 H, d, $J=8$ Hz), 8.51 (1 H, dd, $J=1$ Hz, 4 Hz), 9.94 (1 H, s), 9.99 (1 H, s).

実施例 137

[0242] 5 - [4 - (2 - クロロ - 6 - ヒドロキシベンゾイルアミノ) 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

実施例 135 で得た 5 - [4 - (2 - クロロ - 6 - メトキシベンゾイルアミノ) 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 (46 mg, 0.098 mmol) を用い、実施例 18 と同様にして標題化合物 (36 mg, 収率 81%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 3.78 (1 H, d, $J=10$ Hz), 4.55 (1 H, d, $J=10$ Hz), 6.89 (1 H, d, $J=8$ Hz), 6.94 (1 H, d, $J=8$ Hz), 7.24 (1 H, t, $J=8$ Hz), 7.31 (1 H, d, $J=9$ Hz), 7.52 (2 H, d, $J=9$ Hz), 7.6 - 7.8 (5 H, m), 8.0 - 8.1 (1 H, m), 8.36 (1 H, d, $J=10$ Hz), 10.27 (1 H, s), 10

実施例 138

[0243] 5-[4-(3-クロロ-2-メトキシベンゾイルアミノ)フェニル]-1

H-ナフト[1, 2-b][1, 4]ジアゼピン-2, 4(3H, 5H)-

ジオリ

実施例 1 (3) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1, 2-b][1, 4]ジアゼピン-2, 4(3H, 5H)-ジオリおよび 3-クロロ-2-メトキシベンゾイルクロリドを用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (収率 9%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 3.15 (1H, d, J=12Hz), 3.70 (1H, d, J=12Hz), 3.84 (3H, s), 7.02 (1H, d, J=9Hz), 7.21 (2H, d, J=8Hz), 7.26 (1H, t, J=8Hz), 7.4-7.7 (5H, m), 7.78 (2H, d, J=9Hz), 7.92 (1H, d, J=8Hz), 8.25 (1H, d, J=8Hz), 10.54 (1H, s), 10.88 (1H, br s) .

実施例 139

[0244] 5-[4-(3-メチルピリジン-2-イル)カルボニルアミノ]フェニ

ル]-1H-ナフト[1, 2-b][1, 4]ジアゼピン-2, 4(3H,

5H)-ジオリ

実施例 1 (3) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1, 2-b][1, 4]ジアゼピン-2, 4(3H, 5H)-ジオリおよび 3-メチルピリジン酸クロリドを用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (収率 87%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 2.57 (3H, s), 3.15 (1H, d, J=12Hz), 3.70 (1H, d, J=12Hz), 7.02 (1H, d, J=9Hz), 7.21 (2H, d, J=9Hz), 7.51 (1H, dd, J=4Hz, 7Hz), 7.59 (1H, t,

J = 8 Hz), 7.6–7.7 (3H, m), 7.81 (1H, d, J = 8 Hz), 7.8–8.0 (3H, m), 8.25 (1H, d, J = 8 Hz), 8.54 (1H, d, J = 4 Hz), 10.68 (1H, s), 10.89 (1H, s).

実施例 140

[0245] 5-[4-[[(3-クロロピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]フェニル]-1,2,3,4,8,9,10,11-オクタヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン

3-クロロピリジン-2-カルボン酸 (47 mg, 0.3 mmol) をジクロロエタン中で塩化チオニル処理後、実施例 55 (6) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1,2,3,4,8,9,10,11-オクタヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン (64 mg, 0.2 mmol) を用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (72 mg, 収率 53%) を淡褐色粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1.6–1.9 (4H, m), 2.5–2.8 (3H, m), 2.8–3.0 (1H, m), 3.04 (1H, d, J = 12 Hz), 3.57 (1H, d, J = 12 Hz), 6.66 (1H, d, J = 8 Hz), 6.89 (1H, d, J = 9 Hz), 7.16 (2H, d, J = 9 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 4 Hz, 8 Hz), 7.78 (2H, d, J = 9 Hz), 8.11 (1H, dd, J = 1 Hz, 8 Hz), 8.63 (1H, dd, J = 1 Hz, 4 Hz), 9.89 (1H, s), 10.78 (1H, s).

実施例 141

[0246] 5-[4-(3-クロロ-2-ヒドロキシベンゾイルアミノ)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 138 で得た 5-[4-(3-クロロ-2-メトキシベンゾイルアミノ)フェニル]-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,

4 (3 H, 5 H) –ジオンを用い、実施例 18 と同様にして標題化合物 (収率 77%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.16 (1 H, d, $J=12$ Hz), 3.72 (1 H, d, $J=12$ Hz), 7.01 (2 H, d, $J=9$ Hz), 7.26 (2 H, d, $J=9$ Hz), 7.59 (1 H, t, $J=7$ Hz), 7.6–7.7 (3 H, m), 7.77 (2 H, d, $J=9$ Hz), 7.92 (1 H, d, $J=7$ Hz), 8.00 (1 H, dd, $J=1$ Hz, 8 Hz), 8.26 (1 H, d, $J=8$ Hz), 10.68 (1 H, br s), 10.90 (1 H, s).

実施例 142

[0247] 5 – [4 – [[(3 –ヒドロキシピリジン – 2 –イル) 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

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 (63 mg, 0.2 mmol)、3 – ヒドロキシピリジン – 2 – カルボン酸 (33 mg, 0.24 mmol)、乾燥ジメチルアセタミド (6 mL)、トリエチルアミン (0.07 mL, 0.5 mmol) および O – (7 – アザベンゾトリアゾール – 1 – イル) – N, N', N' – テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩 (95 mg, 0.25 mmol) を混合し、室温で 24 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、飽和食塩水で洗い、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 (メタノール/クロロホルム = 1/100) により精製後、酢酸エチルで数回洗浄して標題化合物 (37 mg, 収率 42%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.18 (1 H, d, $J=12$ Hz), 3.72 (1 H, d, $J=12$ Hz), 7.03 (1 H, d, $J=9$ Hz), 7.26 (2 H, d, $J=8$ Hz), 7.50 (1 H, d

, $J=8\text{ Hz}$), 7.5–7.7 (2H, m), 7.67 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.9–8.0 (3H, m), 8.2–8.3 (2H, m), 10.91 (1H, s), 11.03 (1H, s), 12.03 (1H, s).

実施例 143

[0248] 5 – [4 – [(3 – ビニルピリジン – 2 – イル) カルボニルアミノ] 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) で得た 5 – (4 – アミノフェニル) – 1H – ナフト [1, 2 – b] [1, 4] ジアゼピン – 2, 4 (3H, 5H) – ジオンおよび 3 – ビニルピコリン酸クロリドを用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (収率 35%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 3.15 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 3.70 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 5.46 (1H, d, $J=11\text{ Hz}$), 5.91 (1H, d, $J=17\text{ Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.22 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.39 (1H, dd, $J=11\text{ Hz}$, 17 Hz), 7.5–7.8 (4H, m), 7.87 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.20 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.61 (1H, dd, $J=1\text{ Hz}$, 5 Hz), 10.74 (1H, s), 10.89 (1H, s).

実施例 144

[0249] 5 – [4 – [(3 – エチルピリジン – 2 – イル) カルボニルアミノ] 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) で得た 5 – (4 – アミノフェニル) – 1H – ナフト [1, 2 – b] [1, 4] ジアゼピン – 2, 4 (3H, 5H) – ジオン (100mg, 0.315mmol)、HATU (180mg, 0.473mmol)、

トリエチルアミン (132 μ L, 0.945 mmol) および 3-エチルピコリン酸 (71 mg, 0.473 mmol) を無水ジメチルアセタミド (10 mL) 中、室温下 2 時間撹拌した。反応混合物を定法に従い後処理する

事で標題化合物 (98 mg, 収率 69%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 1.20 (3H, t, J = 7 Hz), 2.94 (2H, q, J = 7 Hz), 3.15 (1H, d, J = 12 Hz), 3.70 (1H, d, J = 12 Hz), 7.02 (1H, d, J = 9 Hz), 7.21 (2H, d, J = 9 Hz), 7.53 (1H, d, J = 4 Hz, 8 Hz), 7.59 (1H, t, J = 7 Hz), 7.6–7.8 (2H, m), 7.8–8.0 (4H, m), 8.25 (1H, d, J = 8 Hz), 8.53 (1H, dd, J = 1 Hz, 4 Hz), 10.67 (1H, s), 10.89 (1H, br s)。

実施例 145

[0250] N-[4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-チトラクロナフト-1,2-b] [1,4]-ジアゼピン-5-イル)フェニル]-2-ニトロ

ベンゼンスルホアミド

実施例 1 (3) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト [1,2-b] [1,4] ジアゼピン-2,4 (3H, 5H)-ジオン (40 mg, 0.13 mmol) および 2-ニトロベンゼンスルホクロリド (42 mg, 0.19 mmol) を無水ピリジン (1 mL) 中、80°C で撹拌した。原料の消失を確認後、定法に従い後処理する事で標題化合物 (45 mg, 収率 71%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.57 (2H, s), 6.93 (1H, d, J = 9 Hz), 7.1–7.2 (4H, m), 7.45 (1H, s), 7.5–7.8 (5H, m), 7.86 (1H, d, J = 8 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 1 Hz, 8 Hz), 7.93 (1H, d, J = 1 Hz, 8 Hz), 8.65 (1H, br s)。

実施例 146

[0251] N- [4- (2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-5-イル) フェニル] ベンゼンスルホンアミド

実施例 1 (3) で得た 5- (4-アミノフェニル) -1H-ナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン (10mg, 0.0315mmol)、ベンゼンスルホニルクロリド (8.3mg, 0.0473mmol) をピリジン (1.0mL) 中で加熱処理した。原料の消失を確認後、実施例 145 と同様の処理を行う事で標題化合物 (14mg, 収率 97%) を微褐色アモルファスとして得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.57 (2H, s), 6.78 (1H, br s), 6.93 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.09 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.47 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.5-7.8 (3H, m), 7.69 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.81 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.34 (1H, br s).

実施例 147

[0252] 3-ブロモ-N- [4- (2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-5-イル) フェニル] ベンゼンスルホンアミド

実施例 1 (3) で得た 5- (4-アミノフェニル) -1H-ナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン (15mg, 0.047mmol)、3-ブロモベンゼンスルホニルクロリド (24mg, 0.095mmol) をピリジン (1.0mL) 中で加熱処理した。原料の消失を確認後、実施例 145 と同様の処理を行う事で標題化合物 (15mg, 収率 60%) を微褐色アモルファスとして得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.58 (2H, s), 6.81 (1H, br s), 6.94 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.10 (

実施例 148

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.2 (1H, br s), 7.1 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.3 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.5 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.8 (5H, m), 8.0 (1H, t, $J=2\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.9 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 9.2 (1H, t, $J=2\text{Hz}$), 9.5 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.8 (1H, br s).

[0253] N-[4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-チトラレクロフト-1,2-ビフェニル)-5-イル]フェニル-3-メトキシベンゾイルホシアミド

実施例 1 (3) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-チフト [1, 2

-b] [1, 4] ジアセピレン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン (10mg,

0.032mmol), 3-メトキシベンゾイルクロリド (13mg,

0.063mmol) をピリジン (1.0mL) 中で加熱処理した。原

料の消失を確認後、実施例 145 と同様の処理を行う事で標題化合物 (9mg,

収率 59%) を微褐色アモルファスとして得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.5 (2H, s), 3.7 (3H, s), 6.5 (1H, s), 6.9 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.0-7.2 (5H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.5-7.7 (3H, m), 7.8 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.0 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.1 (1H, s).

実施例 149

[0254] N-[3-(2-オキソ-2,3-ジレクロ-1H-チフト [1, 2-e]

[1, 4] ジアセピレン-5-イル)フェニル]ベンゾイルホシアミド

(1) 5-(3-アモルフェニル)-1,3-ジレクロチフト [1, 2-e]

[1, 4-ジアセピレン-2-オン]

1-ニトロ-2-チフトアルデヒド及び 1-アモ-3-ヨートベンゼン

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。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.2-5.6 (2H, m)

, 7. 2–7. 4 (2 H, m), 7. 49 (1 H, d, $J=8$ Hz), 7. 60 (1 H, d, $J=8$ Hz), 7. 6–7. 8 (3 H, m), 7. 78 (1 H, s), 7. 95 (1 H, m), 8. 13 (1 H, m), 8. 44 (1 H, s).

(2) 5 – (3 – アミノフェニル) – 1, 3 – ジヒドロナフト [1, 2 – e] – 1, 4 – ジアゼピン – 2 – オン

5 – (3 – ブロモフェニル) – 1, 3 – ジヒドロナフト [1, 2 – e] – 1, 4 – ジアゼピン – 2 – オン (50 mg, 0. 14 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、ナトリウム *tert* – ブトキシド (26 mg, 0. 27 mmol)、ベンゾフェノンイミン (46 μ L, 0. 27 mmol)、2, 2' – ビス (ジフェニルホスフィノ) – 1, 1' – ビナフチル (5 mg, 8 μ mol) 及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (8 mg, 8 μ mol) を加え、窒素雰囲気下 5 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残留物にメタノール (1 mL) 及び 2 M 塩酸 (3 mL) を加え、室温で 10 分間攪拌した。飽和重層水を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製し、標題化合物 (30 mg, 収率 71%) を黄色アモルファスとして得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3. 49 (2 H, s), 3. 72 (2 H, s), 6. 78 (1 H, dd, $J=2$ Hz, 8 Hz), 6. 85 (1 H, d, $J=8$ Hz), 6. 99 (1 H, t, $J=2$ Hz), 7. 16 (1 H, t, $J=8$ Hz), 7. 37 (1 H, d, $J=9$ Hz), 7. 62 (1 H, d, $J=9$ Hz), 7. 6–7. 7 (2 H, m), 7. 92 (1 H, m), 8. 15 (1 H, m), 8. 63 (1 H, s).

(3) N – [3 – (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] ベンゼンスルホンアミド

5 – (3 – アミノフェニル) – 1, 3 – ジヒドロナフト [1, 2 – e] – 1

、4-ジアゼピン-2-オン (10 mg, 0.033 mmol)、ベンゼンスルホニルクロリド (13 μ L, 0.1 mmol) をピリジン (1.0 mL) 中で加熱処理した。定法に従い後処理して標題化合物 (14 mg, 収率 95%) を白色アモルファスとして得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.56 (1H, s), 7.1–7.2 (2H, m), 7.2–7.5 (5H, m), 7.54 (1H, t, $J=7\text{ Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.6–7.8 (4H, m), 7.9–8.0 (1H, m), 8.0–8.1 (1H, m), 8.18 (1H, s).

実施例 150

[0255] N-[3-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフト-1,2-b)[1,4]-ジアゼピン-5-イル)フェニル]-2-ニトロベンゼンスルホンアミド

実施例 53 (1) で得た 5-(3-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4 (3H, 5H)-ジオンおよび 2-ニトロベンゼンスルホニルクロリドを用い、実施例 145 と同様にして標題化合物を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 3.12 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 3.69 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 6.94 (1H, s), 6.98 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.0–7.1 (1H, m), 7.34 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.6–7.7 (4H, m), 7.77 (1H, dt, $J=1\text{ Hz}, 8\text{ Hz}$), 7.8–8.0 (3H, m), 8.24 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 10.76 (1H, br s), 10.90 (1H, s).

実施例 151

[0256] N-[4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4,8,9,10,11-オクタヒドロ-ナフト[1,2-b][1,4]-ジアゼピン-5-イル)フェニル]-2-ニトロベンゼンスルホンアミド

実施例 55 (6) で得た 5- (4-アミノフェニル)-1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロナフト [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 145 と同様にして標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.7–2.1 (4 H, m), 2.6–2.8 (4 H, m), 3.44 (1 H, d, $J=12\text{ Hz}$), 3.49 (1 H, d, $J=12\text{ Hz}$), 6.60 (1 H, d, $J=8\text{ Hz}$), 6.83 (1 H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.12 (2 H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.22 (2 H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.47 (1 H, s), 7.62 (1 H, dt, $J=2\text{ Hz}$, 8 Hz), 7.71 (1 H, dt, $J=2\text{ Hz}$, 8 Hz), 7.80 (1 H, br s), 7.86 (1 H, dd, $J=2\text{ Hz}$, 8 Hz), 7.91 (1 H, dd, $J=2\text{ Hz}$, 8 Hz).

実施例 152

[0257] N- [4- (2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-ナフト [1, 2-b] [1, 4]-ジアゼピン-5-イル) フェニル]-N-メチル-2-ニトロベンゼンスルホンアミド

実施例 151 で得た N- [4- (2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-ナフト [1, 2-b] [1, 4]-ジアゼピン-5-イル) フェニル]-2-ニトロ-ベンゼンスルホンアミド (150 mg, 0.30 mmol)、ヨードメタン (22 μL , 0.36 mmol) および炭酸カリウム (45 mg, 0.33 mmol) を無水 DMF (3 mL) 中で 16 時間攪拌した。原料の消失を確認後、定法に従い後処理する事で標題化合物 (112 mg, 収率 73%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 1.6–1.9 (4 H, m), 2.4–3.0 (4 H, m), 3.04 (1 H, d, $J=12\text{ Hz}$), 3.2–3.4 (3 H, m), 3.57 (1 H, d, $J=12\text{ Hz}$), 6.62 (1 H, d, $J=8\text{ Hz}$), 6.90 (1 H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.16 (2 H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.27 (2 H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.

実施例 153

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.2 (1H, d, $J=1\text{ Hz}$, 8.0 (1H, dt, $J=1\text{ Hz}$, 8.8 Hz), 7.91 (1H, dt, $J=1\text{ Hz}$, 8 Hz), 7.97 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 9.90 (1H, br s).

[0258] N-[3-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-チトラビロナフト-1,2-ビロ) -5-イル] -N-メチル

2-ニトロベンゼンホルミアミド

実施例 150 で得た N-[3-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-チトラビロナフト-1,2-ビロ) -5-イル] -N-メチル

2-ニトロベンゼンホルミアミドを用い、実施例 152 と同様に

して標題化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.39 (3H, s), 3.58 (2H, s), 7.00 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.1-7.2 (1H, m), 7.19 (1H, d, $J=2\text{ Hz}$), 7.2-7.3 (2H, m), 7.38 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.4-7.7 (6H, m), 7.87 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.0-8.1 (1H, m), 8.61 (1H, br s).

実施例 154

[0259] 4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4,8,9,10,11-オクタヒ

ドロナフト [1,2-ビロ] [1,4] -ジアゼピソ-5-イル) -N-フェニ

ルベンゼンホルミアミド

4-アミノ-N-フェニルベンゼンホルミアミドを用い、実施例 42 および実施例 55 を参考に標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.6-1.9 (4H, m), 2.6-3.0 (4H, m), 3.03 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 3.57 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 6.32 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 6.83 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 6.9-7.1 (3H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.41 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.45

(1 H, s), 7.56 (1 H, t, J=8 Hz), 7.64 (1 H, d, J=8 Hz), 9.92 (1 H, s), 10.24 (1 H, br s).

実施例 155

[0260] N-[3-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフト[1,2-b]-[1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル]-2-ナフトレンスルホンアミド

実施例 53 (1) で得た 5-(3-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオンおよびナフトレン-2-スルホニルクロリドを用い、実施例 150 と同様にして標題化合物 (収率 100%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.50 (2 H, s), 6.34 (1 H, s), 6.63 (1 H, d, J=9 Hz), 7.09 (1 H, d, J=8 Hz), 7.18 (2 H, d, J=9 Hz), 7.30 (1 H, t, J=8 Hz), 7.39 (1 H, br s), 7.5-7.9 (9 H, m), 8.12 (1 H, d, J=8 Hz), 8.26 (1 H, s), 9.20 (1 H, br s).

実施例 156

[0261] N-[3-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフト[1,2-b]-[1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル]-1-ナフトレンスルホンアミド

実施例 53 (1) で得た 5-(3-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオンおよびナフトレン-1-スルホニルクロリドを用い、実施例 150 と同様にして標題化合物 (収率 100%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.48 (2 H, s), 5.82 (1 H, br s), 6.47 (1 H, d, J=9 Hz), 7.0-7.1 (3 H, m), 7.17 (1 H, t, J=8 Hz), 7.29 (1 H, t, J=8 Hz), 7.35 (1 H, d, J=9 Hz), 7.48 (2 H,

実施例 157

[0262] N-[4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-チトラビロチン-1

,2-b] [1,4] ジアゼピソ-5(1 μ ル) フェニル] シクロヘキサニル

ホシアミド

実施例 1 (3) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-チアゾ[1,2

-b] [1,4] ジアゼピソ-2,4 (3H, 5H) -ジオン (30 mg,

0.095 mmol)、シクロヘキサニルホルクロリド (69 μ L, 0

.47 mmol) をピリジン (3 mL) 中で加熱処理した。定法に従い後処

理して標題化合物 (15 mg, 収率 34%) を褐色アモルファスとして得た

。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.1-1.4 (4H, m)

, 1.5-1.8 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 2.1-2

.3 (2H, m), 3.0-3.1 (1H, m), 3.60 (2H, s),

7.01 (1H, d, J=9 Hz), 7.2-7.4 (5H, m), 7.5

-7.7 (2H, m), 7.70 (1H, t, J=7 Hz), 7.85 (1

H, d, J=8 Hz), 8.17 (1H, d, J=9 Hz), 9.25 (1

H, br s) .

実施例 158

[0263] N-[4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-チトラビロチン-1

,2-b] [1,4] ジアゼピソ-5(1 μ ル) フェニル]-3-ピリジニル

ホシアミド 塩酸塩

実施例 1 (3) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-チアゾ[1,2

-b] [1,4] ジアゼピソ-2,4 (3H, 5H) -ジオン (30 mg,

0.095 mmol)、3-ピリジニルホルクロリド (20 mg, 0.

11 mmol) をピリジン (3 mL) 中で加熱処理した。定法に従い後処理して N- [4- (2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-5-イル) フェニル] -3-ピリジンスルホンアミド (40 mg) を得た。

これをクロロホルム (1 mL) -メタノール (1 mL) に溶解し、4 M 塩化水素-酢酸エチル溶液 (1 mL) を加えた。減圧下溶媒を留去して、標題化合物 (43 mg, 収率 87%) を白色アモルファスとして得た。

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 3.3-3.4 (1 H, m), 3.68 (1 H, d, $J=12\text{ Hz}$), 6.96 (1 H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.1-7.3 (4 H, m), 7.5-7.7 (3 H, m), 7.8-7.9 (2 H, m), 7.5-7.6 (4 H, m), 8.20 (1 H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.49 (1 H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.87 (1 H, dd, $J=1\text{ Hz}$, 5 Hz), 9.04 (1 H, d, $J=2\text{ Hz}$).

実施例 159

[0264] N- [4- (2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-5-イル) フェニル] -4-イソプロピルベンゼンスルホンアミド

実施例 1 (3) で得た 5- (4-アミノフェニル) -1H-ナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3 H, 5 H) -ジオン (32 mg, 0.102 mmol)、4-イソプロピルベンゼンスルホニルクロリド (33 mg, 0.150 mmol) をピリジン (2.0 mL) 中で加熱処理した。原料の消失を確認後、実施例 145 と同様の処理を行う事で標題化合物 (29 mg, 収率 58%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.24 (6 H, d, $J=7\text{ Hz}$), 2.95 (1 H, m), 3.57 (2 H, s), 6.75 (1 H, br s), 6.94 (1 H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.10 (2 H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.14 (2 H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.32 (2 H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.5-7.7 (3 H, m), 7.74 (2 H, d, $J=8$

H z), 7.86 (1 H, d, J=8 Hz), 8.05 (1 H, d, J=8 Hz), 8.32 (1 H, br s).

実施例 160

[0265] N-[4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル]フェニルメタンスルホンアミド

実施例 1 (3) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン (32 mg, 0.102 mmol)、フェニルメタンスルホンクロリド (29 mg, 0.150 mmol) をピリジン (2.0 mL) 中で加熱処理した。原料の消失を確認後、実施例 145 と同様の処理を行う事で標題化合物 (13 mg, 収率 27%) を微褐色アモルファスとして得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.60 (2 H, s), 4.29 (2 H, s), 6.32 (1 H, s), 7.01 (1 H, d, J=9 Hz), 7.14 (2 H, d, J=9 Hz), 7.2-7.3 (4 H, m), 7.3-7.4 (3 H, m), 7.6-7.8 (3 H, m), 7.87 (1 H, d, J=9 Hz), 8.04 (1 H, d, J=9 Hz), 8.11 (1 H, br s).

実施例 161

[0266] N-[4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル]-3-ピリジンスルホンアミド

実施例 1 (3) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン (30 mg, 0.095 mmol)、2-チオフェンスルホンクロリド (26 mg, 0.14 mmol) をピリジン (3 mL) 中で加熱処理した。定法に従い後処理して、標題化合物 (27 mg, 収率 61%) を白色アモルファスとして得た。

実施例 162

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 3.59 (2H, s), 6.95 (1H, d, J=9Hz), 7.01 (1H, dd, J=1Hz, 5Hz), 7.16 (4H, s), 7.38 (1H, s), 7.5-7.6 (4H, m), 7.69 (1H, t, J=7Hz), 7.85 (1H, d, J=8Hz), 8.14 (1H, d, J=8Hz), 9.03 (1H, s).

[0267] N-[4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-チトラクロフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル]-2-チトラクロフト

ルホミアミド

実施例 1 (3) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-チフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン (30mg, 0.095mmol)、2-チトラクロフト (32mg, 0.14mmol) をピリジン (3mL) 中で加熱処理した。定法に従い後処理して、標題化合物 (31mg, 収率64%) を白色アモルファスとして得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 3.56 (2H, s), 6.86 (1H, d, J=9Hz), 7.0-7.2 (4H, m), 7.24 (1H, s), 7.5-7.7 (5H, m), 7.7-8.0 (5H, m), 8.08 (1H, d, J=9Hz), 8.38 (1H, d, J=1Hz), 8.76 (1H, s).

実施例 163

[0268] 4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4,8,9,10,11-オクタクロフト-1,2-b[1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル

3-アゾベンゼン-スルホネート

(1) N₂-(4-メトキシフェニル)-5,6,7,8-チトラクロフト

クロフト-1,2-ジアミン

N-(4-メトキシフェニル)-1-ニトロ-5,6,7,8-チトラクロフト

クロフト-2-アミンを用い、実施例 55 (3) と同様にして標題化合

物を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.7–1.8 (2H, m), 1.8–2.0 (2H, m), 2.51 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.7–2.8 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.7–3.8 (2H, m), 4.86 (1H, br s), 6.51 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.66 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.7–6.8 (2H, m), 6.85 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

(2) 5-(4-メトキシフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-1H-ナフト[2,1-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン

N^2 -(4-メトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1,2-ジアミンを用い、実施例42(1)と同様にして標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.7–2.1 (4H, m), 2.5–2.8 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.81 (3H, s), 6.72 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.90 (2H, dt, $J=2\text{Hz}$, 9Hz), 7.12 (2H, dt, $J=2\text{Hz}$, 9Hz), 7.44 (1H, br s).

(3) 5-(4-ヒドロキシフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-1H-ナフト[2,1-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン

5-(4-メトキシフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-1H-ナフト[2,1-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオンを用い、実施例18と同様にして標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.6–1.9 (4H, m), 2.5–3.0 (4H, m), 3.00 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.50 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.76 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=9\text{Hz}$),

6.93 (2H, d, $J=9$ Hz), 9.60 (1H, br s), 9.82 (1H, br s).

(4) 4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4,8,9,10,11-オクタヒドロナフト-[1,2-b][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル 3-ブロモベンゼンスルホネート

5-(4-ヒドロキシフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-1H-ナフト[2,1-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオンを用い、実施例145と同様にして標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.7-2.1 (4H, m), 2.6-2.8 (4H, m), 3.46 (1H, d, $J=12$ Hz), 3.51 (1H, d, $J=12$ Hz), 6.63 (1H, d, $J=8$ Hz), 6.87 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.02 (1H, dt, $J=2$ Hz, 5 Hz), 7.17 (1H, dt, $J=2$ Hz, 5 Hz), 7.42 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.62 (1H, br s), 7.7-7.9 (1H, m), 7.99 (1H, t, $J=2$ Hz).

実施例 164

[0269] N-ベンジル-N-[4-(1-ベンジル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフト-[1,2-b][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル]-2-ニトロベンゼンスルホンアミド

実施例145で得たN-[4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル]-2-ニトロベンゼンスルホンアミド(110mg, 0.22mmol)、ジメチルホルムアミド(1mL)、炭酸カリウム(91mg, 0.66mmol)及びベンジルブロミド(31 μ L, 0.26mmol)を混合し、室温で2時間半攪拌した。この反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、次いで飽和食塩水で洗い、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=3/1~3/2)により精製してN-ベンジル-

N- [4- (1-ベンジル-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-5イル) フェニル] -2-ニトロベンゼンスルホンアミド (47 mg, 収率31%) を白色アモルファスとして得、N-ベンジル-N- [4- (2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-5イル) フェニル] -2-ニトロベンゼンスルホンアミド (54 mg, 収率41%) を白色アモルファスとして得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.50 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.58 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 4.52 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 4.82 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.10 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 6.20 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.66 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.8-7.0 (7H, m), 7.2-7.4 (4H, m), 7.5-7.8 (7H, m), 7.89 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=8\text{Hz}$) .

実施例 165

[0270] N-ベンジル-N- [4- (2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-5イル) フェニル] -2-ニトロベンゼンスルホンアミド

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.56 (2H, s), 4.96 (2H, s), 6.85 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.12 (4H, s), 7.2-7.3 (5H, m), 7.5-7.7 (7H, m), 7.86 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.60 (1H, s) .

実施例 166

[0271] 3-ブロモ-N- [4- (2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-5イル) フェニル] -N-メチルベンゼンスルホンアミド

実施例 147 で得た 3-プロモ-N-[4-(2,4-ジオキソ-1,2,

3,4-チトラクロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピソ-5-イル)フエニル]ベンゼンスルホニアミド (78 mg, 0.145 mmol)

、炭酸カリウム (22 mg, 0.159 mmol) およびヨウ化メチル (1

1 μ L, 0.177 mmol) を用い、実施例 152 と同様にして標題化合

物 (58 mg, 収率 73%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.20 (3H, s), 3.61 (2H, s), 7.01 (1H, d, J=9 Hz), 7.15 (2H, d, J=9 Hz), 7.24 (2H, d, J=9 Hz), 7.36 (1H, t, J=8 Hz), 7.52 (1H, d, J=8 Hz), 7.6-7.8 (5H, m), 7.88 (1H, d, J=8 Hz), 8.09 (1H, d, J=8 Hz), 8.58 (1H, s).

実施例 167

[0272] N-[4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-チトラクロナフト-

1,2-b)[1,4]ジアゼピソ-5-イル)フエニル]-N-メチル

-2-ニトロベンゼンスルホニアミド

実施例 145 で得た N-[4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-チトラクロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピソ-5-イル)フエニル]-2-ニトロベンゼンスルホニアミドを用い、実施例 152 と同様に

して標題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.40 (3H, s), 3.61 (2H, s), 7.03 (1H, d, J=9 Hz), 7.2-7.3 (4H, m), 7.5-7.8 (7H, m), 7.88 (1H, d, J=8 Hz), 8.10 (1H, d, J=8 Hz), 8.65 (1H, br s).

実施例 168

[0273] N-[4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-チトラクロナフト-

1,2-b)[1,4]ジアゼピソ-5-イル)フエニル]-N-(2-

ヒドロキシエチル)-2-ニトロベンゼンスルホニアミド

実施例 145 で得た N- [4- (2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト- [1, 2-b] [1, 4]-ジアゼピン-5-イル) フェニル]-2-ニトロベンゼンスルホンアミドおよび 2-ヨードエタノールを用い、実施例 152 と同様にして標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.15 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 3.4-3.5 (2H, m), 3.70 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 3.78 (2H, t, $J=6\text{ Hz}$), 4.8-4.9 (1H, m), 6.93 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.22 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.60 (1H, t, $J=7\text{ Hz}$), 7.66 (1H, t, $J=7\text{ Hz}$), 7.7-7.8 (3H, m), 7.8-8.0 (3H, m), 8.25 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 10.90 (1H, br s).

実施例 169

[0274] N- [4- (7-クロロ-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-1-イル) フェニル] ベンゼンスルホンアミド

(1) N- [4- (2-アミノ-4-クロロフェニルアミノ) フェニル] ベンゼンスルホンアミド

4-クロロ-2-ニトロフェノール及び 4-アミノ-N-フェニルベンゼンスルホンアミドを用い、実施例 1 と同様にして標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 3.81 (2H, br s), 5.06 (1H, br s), 6.14 (1H, br s), 6.56 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 6.69 (1H, dd, $J=2\text{ Hz}$, 8 Hz), 6.77 (1H, d, $J=2\text{ Hz}$), 6.86 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.44 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.7-7.8 (2H, m).

(2) N- [4- (7-クロロ-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-1-イル) フェニル]

】ベンゼンスルホンアミド

上記で得たN-[4-(2-アミノ-4-クロロフェニルアミノ)フェニル]
】ベンゼンスルホンアミドを用い、実施例42と同様にして標題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 6.73 (1H, d, J=9 Hz), 7.02 (2H, d, J=9 Hz), 7.09 (2H, d, J=9 Hz), 7.13 (1H, dd, J=2 Hz, 9 Hz), 7.23 (1H, d, J=2 Hz), 7.5-7.7 (3H, m), 7.77 (2H, d, J=7 Hz), 10.47 (1H, br s), 10.60 (1H, br s).

実施例 170

[0275] N-[4-(7-ブロモ-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-1-イル)フェニル]ベンゼンスルホンアミド

(1) N-[4-(2-アミノ-4-クロロフェニルアミノ)フェニル]ベンゼンスルホンアミド

4-ブロモ-2-ニトロフェノール及び4-アミノ-N-フェニルベンゼンスルホンアミドを用い、実施例1と同様にして標題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 3.73 (2H, br s), 5.12 (1H, br s), 5.92 (1H, br s), 6.54 (2H, d, J=9 Hz), 6.7-7.0 (5H, m), 7.3-7.5 (2H, m), 7.5-7.6 (1H, m), 7.6-7.8 (2H, m).

(2) N-[4-(7-ブロモ-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-1-イル)フェニル]ベンゼンスルホンアミド

上記で得たN-[4-(2-アミノ-4-ブロモフェニルアミノ)フェニル]
】ベンゼンスルホンアミドを用い、実施例42と同様にして標題化合物を得た。

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 3.2–3.7 (2H, m), 6.76 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.06 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.17 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$, 9Hz), 7.41 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.4–7.6 (3H, m), 7.7–7.9 (2H, m).

実施例 171

[0276] N-[4-[(2,4-ジオキソ-7-(トリフルオロメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-1-イル)] フェニル] ベンゼンスルホンアミド

(1) N-[4-[2-アミノ-4-(トリフルオロメチル) フェニルアミノ] フェニル] ベンゼンスルホンアミド

2-ニトロ-4-トリフルオロフェノール及び4-アミノ-N-フェニルベンゼンスルホンアミドを用い、実施例1と同様にして標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.80 (2H, br s), 5.38 (1H, br s), 6.69 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.9–7.0 (4H, m), 7.09 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.42 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.53 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.73 (2H, d, $J=8\text{Hz}$).

(2) N-[4-[(2,4-ジオキソ-7-(トリフルオロメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-1-イル)] フェニル] ベンゼンスルホンアミド

上記で得たN-[4-[2-アミノ-4-(トリフルオロメチル) フェニルアミノ] フェニル] ベンゼンスルホンアミドを用い、実施例42と同様にして標題化合物を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 6.91 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.08 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.42 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$, 9Hz), 7.5–7.7 (4H, m), 7.7–7.8 (2H, m), 10.50 (1H, br

s), 10.71 (1H, s).

実施例 172

[0277] N-[4-(2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-1-イル)フェニル]ベンゼンスルホンアミド

実施例 169 で得た N-[4-(7-クロロ-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-1-イル)フェニル]ベンゼンスルホンアミド (28 mg, 0.06 mmol) をメタノール (0.6 mL) 及びテトラヒドロフラン (0.6 mL)、水 (0.6 mL) に溶解し、ギ酸アンモニウム (38 mg, 0.6 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応終了後、反応混合液をセライトろ過し減圧下にて溶媒を留去した。得られた残留物に水を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒留去し、得られ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=100/1) により精製し、標題化合物 (19 mg, 収率 77%) を得た。

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 3.2–3.7 (2H, m), 6.84 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$), 7.0–7.3 (7H, m), 7.4–7.6 (3H, m), 7.79 (2H, dd, $J=2\text{ Hz}$, 7 Hz), 7.8–7.9 (1H, m).

実施例 173

[0278] 1-(2-クロロフェニル)-N-[4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル]メタンスルホンアミド

実施例 1 (3) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4 (3H, 5H)-ジオンおよび (2-クロロフェニル)メタンスルホンクロリドを用い、実施例 145 と同様にして標題化合物 (収率 72%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.56 (2H, s), 4.

6.3 (2 H, s), 6.96 (1 H, d, J=9 Hz), 7.1–7.3 (6 H, m), 7.42 (1 H, t, J=4 Hz), 7.5–7.7 (4 H, m), 7.83 (1 H, d, J=8 Hz), 8.17 (1 H, d, J=9 Hz), 9.39 (1 H, br s).

実施例 174

[0279] 1-(3-ブロモフェニル)-N-[4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル]メタンスルホンアミド

実施例 1 (3) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオンおよび(3-ブロモフェニル)メタンスルホニルクロリドを用い、実施例 145 と同様にして標題化合物(収率 92%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.57 (2 H, s), 4.30 (2 H, s), 6.99 (1 H, d, J=9 Hz), 7.1–7.2 (5 H, m), 7.42 (2 H, s), 7.52 (1 H, s), 7.5–7.7 (2 H, m), 7.70 (1 H, t, J=8 Hz), 7.83 (1 H, d, J=8 Hz), 8.17 (1 H, d, J=8 Hz), 9.33 (1 H, br s).

実施例 175

[0280] N-[4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル]-2-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド

実施例 1 (3) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオンおよび 2-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1-スルホニルクロリドを用い、実施例 145 と同様にして標題化合物(収率 94%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.56 (2 H, s), 6.89 (1 H, d, J=9 Hz), 7.1–7.2 (4 H, m), 7.29 (

1 H, b r s), 7. 5 – 7. 7 (5 H, m), 7. 84 (1 H, d, J = 8 H z), 7. 88 (1 H, d, J = 8 H z), 8. 11 (1 H, d, J = 8 H z), 8. 13 (1 H, d, J = 8 H z), 9. 15 (1 H, b r s).

実施例 176

[0281] N – [4 – (7 – ブロモ – 6 – メチル – 2, 4 – ジオキソ – 2, 3, 4, 5 – テトラヒドロ – 1 H – ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン – 1 – イル) フェニル] ベンゼンスルホンアミド

4 – ブロモ – 3 – メチル – 2 – ニトロフェノールを用い合成した N – [4 – (2 – アミノ – 4 – ブロモ – 3 – メチルフェニルアミノ) フェニル] ベンゼンスルホンアミド (100 mg, 0. 231 mmol) を THF 中、マロニルクロリド (22 μ L, 0. 226 mmol) にて処理する事で標題化合物 (12 mg, 収率 10%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2. 52 (3 H, s), 3. 48 (2 H, s), 6. 60 (1 H, d, J = 9 H z), 6. 95 (1 H, s), 7. 0 – 7. 1 (4 H, m), 7. 30 (1 H, d, J = 9 H z), 7. 46 (2 H, t, J = 8 H z), 7. 56 (1 H, t, J = 7 H z), 7. 80 (2 H, d, J = 8 H z), 7. 96 (1 H, s).

実施例 177

[0282] 1 – (2 – クロロフェニル) – N – [4 – (2, 4 – ジオキソ – 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11 – オクタヒドロナフト [1, 2 – b] [1, 4] ジアゼピン – 5 – イル) フェニル] メタンズルホンアミド

実施例 55 (6) で得た 5 – (4 – アミノフェニル) – 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11 – オクタヒドロナフト [1, 2 – b] [1, 4] ジアゼピン – 2, 4 (3 H, 5 H) – ジオン (64 mg, 0. 2 mmol)、2 – クロロフェニルメタンズルホンクロリド (50 mg, 0. 22 mmol) をピリジン (0. 4 mL) 中で加熱処理した。定法に従い後処理して、標題化合物 (80 mg, 収率 80%) を淡褐色粉末として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 1.6–1.9 (4 H, m), 2.5–2.8 (3 H, m), 2.8–3.0 (1 H, m), 3.02 (1 H, d, $J=12\text{ Hz}$), 3.54 (1 H, d, $J=12\text{ Hz}$), 4.65 (2 H, s), 6.59 (1 H, d, $J=9\text{ Hz}$), 6.90 (1 H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.06 (2 H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.19 (2 H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.3–7.4 (2 H, m), 7.4–7.5 (2 H, m), 9.99 (1 H, s), 10.17 (1 H, br s).

実施例 178

[0283] 3-ブロモ-N-[4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4,8,9,10,11-オクタヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル]ベンゼンスルホンアミド

実施例55で得た5-(4-アミノフェニル)-1,5,8,9,10,11-ヘキサヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4-ジオン (65 mg, 202 mmol)、3-ブromoベンゼンスルホニルクロリド (78 mg, 0.305 mmol) をピリジン (2.0 mL) 中で加熱処理した。原料の消失を確認後、実施例145と同様の処理を行う事で標題化合物 (47 mg, 収率43%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.6–2.1 (4 H, m), 2.5–2.9 (4 H, m), 3.4–3.5 (2 H, br), 6.61 (1 H, d, $J=8\text{ Hz}$), 6.84 (1 H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.01 (2 H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.09 (2 H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.33 (1 H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.6–7.8 (2 H, m), 7.89 (1 H, s).

実施例 179

[0284] N-[4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4,8,9,10,11-オクタヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル]-3-メトキシベンゼンスルホンアミド

実施例55で得た5-(4-アミノフェニル)-1,5,8,9,10,11-

1-ヘキサヒドロナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4-ジオン (65 mg, 0.202 mmol)、3-メトキシベンゼンスルホニルクロリド (63 mg, 0.305 mmol) をピリジン (2.0 mL) 中で加熱処理した。原料の消失を確認後、実施例 145 と同様の処理を行う事で標題化合物 (48 mg, 収率 48%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.8–2.1 (4 H, m), 2.5–2.8 (4 H, m), 3.47 (1 H, d, $J=11$ Hz), 3.49 (1 H, d, $J=11$ Hz), 3.76 (3 H, s), 6.60 (1 H, d, $J=8$ Hz), 6.77 (1 H, s), 6.83 (1 H, d, $J=8$ Hz), 7.0–7.2 (5 H, m), 7.22 (1 H, t, $J=1$ Hz), 7.3–7.4 (2 H, m), 7.58 (1 H, s).

実施例 180

[0285] 1-(2-ブロモフェニル)-N-[4-(2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-5-イル)フェニル]メタンスルホンアミド

実施例 1 (3) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3 H, 5 H)-ジオンおよび (2-ブロモフェニル)メタンスルホニルクロリドを用い、実施例 145 と同様にして標題化合物 (収率 46%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.59 (2 H, s), 4.69 (2 H, s), 6.69 (1 H, s), 6.97 (1 H, d, $J=9$ Hz), 7.1–7.2 (5 H, m), 7.30 (1 H, t, $J=8$ Hz), 7.49 (1 H, d, $J=8$ Hz), 7.53 (1 H, d, $J=8$ Hz), 7.5–7.8 (3 H, m), 7.87 (1 H, d, $J=8$ Hz), 8.07 (1 H, d, $J=8$ Hz), 8.43 (1 H, br s).

実施例 181

[0286] N-[4-(2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-5-イル)フェニル]-1-(2-メチ

ルフエニル)メタンスルホンアミド

実施例 1 (3) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H)-ジオンおよびオートルイルメタンスルホニルクロリドを用い、実施例 145 と同様にして標題化合物 (収率 37%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 2.37 (3H, s), 3.60 (2H, s), 4.47 (2H, s), 6.45 (1H, br s), 7.00 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.1-7.3 (8H, m), 7.5-7.7 (2H, m), 7.71 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.24 (1H, br s).

実施例 182

[0287] N-[4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-5-イル)フェニル]-1-(2-ニトロフェニル)メタンスルホンアミド

実施例 1 (3) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H)-ジオンおよび (2-ニトロフェニル)メタンスルホニルクロリドを用い、実施例 145 と同様にして標題化合物 (収率 41%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.59 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.89 (1H, s), 7.00 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.5-7.7 (3H, m), 7.71 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.44 (1H, s).

実施例 183

[0288] N-[4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフト [1

， 2-b] [1, 4] ジアゼピン-5-イル) フェニル] -2-フェニルエ
タンスルホンアミド

実施例 1 (3) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H) -ジオンおよび 2-フェニルエタンスルホニルクロリドを用い、実施例 145 と同様にして標題化合物 (収率 22%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 3.16 (2H, t, J=8 Hz), 3.41 (2H, t, J=8 Hz), 3.60 (2H, s), 6.20 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=9 Hz), 7.02 (2H, d, J=9 Hz), 7.1-7.4 (7H, m), 7.5-7.7 (2H, m), 7.70 (1H, t, J=8 Hz), 7.86 (1H, d, J=8 Hz), 8.05 (1H, d, J=8 Hz), 8.24 (1H, s).

実施例 184

[0289] 1-(2, 3-ジクロロフェニル)-N-[4-(2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-5-イル) フェニル] メタンスルホンアミド

実施例 55 で得た 5-(4-アミノフェニル)-1, 5, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4-ジオン (32mg, 0.100mmol) および (2, 3-ジクロロフェニル) メタンスルホニルクロライド (31mg, 0.119mmol) を用い、実施例 145 と同様にして標題化合物 (50mg, 収率 92%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.6-1.9 (4H, m), 2.4-2.8 (3H, m), 2.8-3.0 (1H, m), 3.02 (1H, d, J=12 Hz), 3.54 (1H, d, J=12 Hz), 4.74 (2H, s), 6.60 (1H, d, J=8 Hz), 6.90 (1H, d, J=8 Hz), 7.07 (2H, d, J=9 Hz), 7.19 (2H, d, J=9 Hz), 7.36 (1H, t, J=8 Hz), 7.43 (1H, dd, J=1 Hz, J=8 Hz), 7.62 (1H, d, J=8 Hz),

9. 87 (1 H, s), 10. 21 (1 H, br s).

実施例 185

[0290] 1-(2-クロロフェニル)-N-[4-(2,4-ジオキソ-7-メトキシ-1H-ベンゾ[1,2-b][1,4]ジアゼピン-1-イル)フェニル]メタンスルホンアミド

1-(4-アミノフェニル)-7-メトキシ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン(65 mg, 0.22 mmol)および2-クロロベンジルスルホニルクロリド(74 μ L, 0.33 mmol)を用い、実施例145と同様にして標題化合物(23 mg, 収率13%)を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.51 (2 H, s), 3.82 (3 H, s), 4.64 (2 H, s), 6.62 (1 H, d, $J=2$ Hz), 6.68 (1 H, dd, $J=2$ Hz, 9 Hz), 6.80 (1 H, d, $J=9$ Hz), 6.94 (1 H, br s), 7.09 (2 H, d, $J=9$ Hz), 7.12 (2 H, d, $J=9$ Hz), 7.2-7.5 (4 H, m), 8.37 (1 H, br s).

実施例 186

[0291] 1-(2-クロロフェニル)-N-[4-(2,4-ジオキソ-7-ヒドロキシ-1H-ベンゾ[1,2-b][1,4]ジアゼピン-1-イル)フェニル]メタンスルホンアミド

1-(2-クロロフェニル)-N-[4-(2,4-ジオキソ-7-メトキシ-1H-ベンゾ[1,2-b][1,4]ジアゼピン-1-イル)フェニル]メタンスルホンアミド(83 mg, 0.17 mmol)を用い、実施例18と同様にして標題化合物(14 mg, 収率17%)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.0-3.1 (1 H, m), 3.5-3.6 (1 H, m), 4.64 (2 H, s), 6.5-6.7 (3 H, m), 7.03 (2 H, d, $J=9$ Hz), 7.17 (2 H, d, $J=9$ Hz), 7.3-7.5 (4 H, m), 9.73 (1 H, s), 1

実施例 187

[0292] 1-(4-クロロフェニル)-N-[4-(2,4-ジオキソ-1,2,3-

,4-チトラヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-5-イル

)フェニル]メタンホルホニアミド

実施例 1 (3) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2

-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオンおよび 4-ク

ロロベンジルスルホニルクロリドを用い、実施例 145 と同様にして標題化

合物 (収率 56%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.60 (2H, s), 4.

35 (2H, s), 6.50 (1H, br s), 7.00 (1H, d, J

= 9 Hz), 7.15 (2H, d, J = 9 Hz), 7.2-7.3 (4H,

m), 7.33 (2H, d, J = 8 Hz), 7.6-7.7 (2H, m),

7.71 (1H, t, J = 8 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8 Hz),

8.07 (1H, d, J = 8 Hz), 8.39 (1H, s) .

実施例 188

[0293] 1-(2-クロロフェニル)-N-[4-(2,4-ジオキソ-1,2,3-

,4-チトラヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-5-イル

)ベンジル]メタンホルホニアミド

実施例 45 (4) で得た 5-[4-(アミノメチル)フェニル]-1H-

ナフト[2,1-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオ

ンおよび 2-クロロベンジルスルホニルクロリドを用い、実施例 145 と同

様にして標題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3.14 (1H, d, J

= 12 Hz), 3.70 (1H, d, J = 12 Hz), 4.18 (2H, s

), 4.50 (2H, s), 6.95 (1H, d, J = 9 Hz), 7.20

(2H, d, J = 8 Hz), 7.3-7.4 (4H, m), 7.4-7.5

(2H, m), 7.58 (1H, t, J = 7 Hz), 7.6-7.7 (2H

実施例 189

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.60 (2H, s), 3.77 (3H, s), 4.62 (2H, s), 6.74 (1H, dd, $J=2$ Hz, 9 Hz), 6.83 (1H, d, $J=2$ Hz), 6.90 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.2–7.4 (3H, m), 7.46 (1H, dd, $J=2$ Hz, 7 Hz), 7.49 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.5–7.7 (2H, m), 7.6–7.8 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.10 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.60 (1H, s).

[0294] 1-(2-クロロフェニル)-N-(4-ジオキソ-1,2,3

4-チトラヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-5-イル
)-2-メトキシフェニル]メタンサルホニアミド

実施例 63 (3) で得た 5-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-1H-チナフト[2,1-b][1,4]ジアゼピン-2,4 (3H, 5H)-ジ
オキソおよび 2-クロロベンジルサルホニルクロリドを用い、実施例 145 と
同様にして標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.60 (2H, s), 3.77 (3H, s), 4.62 (2H, s), 6.74 (1H, dd, $J=2$ Hz, 9 Hz), 6.83 (1H, d, $J=2$ Hz), 6.90 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.2–7.4 (3H, m), 7.46 (1H, dd, $J=2$ Hz, 7 Hz), 7.49 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.5–7.7 (2H, m), 7.6–7.8 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.10 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.60 (1H, s).

実施例 190

[0295] 1-(2-クロロフェニル)-N-(4-ジオキソ-1,2,3
4-チトラヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-5-イル
)-2-メトキシフェニル]メタンサルホニアミド

実施例 189 で得た 1-(2-クロロフェニル)-N-(4-ジ
オキソ-1,2,3,4-チトラヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジ
アゼピン-5-イル)-2-メトキシフェニル]メタンサルホニアミドを用
い、実施例 18 と同様にして標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 3.13 (1H, d, J
= 12 Hz), 3.69 (1H, d, $J=12$ Hz), 4.64 (2H, s

), 6.61 (1H, d, J=8 Hz), 6.77 (1H, s), 7.02 (1H, d, J=9 Hz), 7.19 (1H, d, J=9 Hz), 7.2–7.4 (2H, m), 7.4–7.8 (5H, m), 7.93 (1H, d, J=8 Hz), 8.24 (1H, d, J=8 Hz), 9.09 (1H, br s), 10.22 (1H, br s), 10.90 (1H, s).

実施例 191

[0296] 1 – (2, 6–ジクロロフェニル) – N – [4 – (2, 4–ジオキソ–1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11–オクタヒドロナフト [1, 2–b] [1, 4] ジアゼピン–5–イル) フェニル] メタンスルホンアミド

実施例 55 で得た 5 – (4–アミノフェニル) – 1, 5, 8, 9, 10, 11 – ヘキサヒドロナフト [1, 2–b] [1, 4] ジアゼピン–2, 4 – ジオン (50 mg, 0.156 mmol) および 2, 6–ジクロロベンジルスルホニルクロリド (81 mg, 0.312 mmol) を用い、実施例 145 と同様にして標題化合物 (25 mg, 収率 29%) を得た。

¹H NMR (DMSO–d₆, 400 MHz) δ: 1.6–1.9 (4H, m), 2.5–2.8 (3H, m), 2.8–3.0 (1H, m), 3.02 (1H, d, J=12 Hz), 3.54 (1H, d, J=12 Hz), 4.80 (2H, s), 6.57 (1H, d, J=8 Hz), 6.89 (1H, d, J=8 Hz), 7.07 (2H, d, J=9 Hz), 7.22 (2H, d, J=9 Hz), 7.38 (1H, dd, J=1 Hz, J=8 Hz), 7.49 (2H, d, J=8 Hz), 9.87 (1H, s), 10.35 (1H, s).

実施例 192

[0297] 1 – (2–クロロフェニル) – N – [4 – (2, 4–ジオキソ–6–メチル–1H–ベンゾ [1, 2–b] [1, 4] ジアゼピン–1–イル) フェニル] メタンスルホンアミド

1 – (4–アミノフェニル) – 6–メチル–1H–1, 5–ベンゾジアゼピン–2, 4 (3H, 5H) – ジオン (20 mg, 0.071 mmol) およ

び2-クロロベンジルアルコールクロリド (19 mg, 0.084 mmol) を用い、実施例 145 と同様にして標題化合物 (32 mg, 収率 96%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.38 (3H, s), 3.04 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 3.55 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 4.66 (2H, s), 6.68 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.0-7.1 (3H, m), 7.14 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$), 7.20 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.3-7.4 (2H, m), 7.4-7.5 (2H, m), 10.01 (1H, s), 10.18 (1H, br s).

実施例 193

[0298] 1-(2-クロロフェニル)-N-[4-(2,4-ジオキシ-1,2,3,4-テトラクロロナフト[1,4]ジアセレン-5-イル)フェニル]メタンスルホニアミド

(1) 5-(4-アミノフェニル)-1H-チフト [1,2-b] [1,4ジアセレン-2,4(3H,5H)-ジオン]

N-(tert-ブトキシカルボニル)-1,4-ジアミノフェニルを用い、実施例 1 および実施例 42 を参考に標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl $_3$ +CD $_3$ OD, 400 MHz) δ : 1.5-1.8 (2H, m), 2.5-2.7 (2H, m), 3.38 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 3.45 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 3.7-3.9 (1H, m), 4.5-4.7 (1H, m), 7.50 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.60 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.68 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$).

(2) 1-(2-クロロフェニル)-N-[4-(2,4-ジオキシ-1,2,3,4-テトラクロロナフト[1,2-b] [1,4]ジアセレン-5-イル)フェニル]メタンスルホニアミド

上記で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-チフト [1,2-b] [1

, 4] ジアゼピン-2, 4 (3 H, 5 H) -ジオン (20 mg, 0.063 mmol) および 2-クロロベンジルスルホニルクロリド (17 mg, 0.076 mmol) を用い、実施例 145 と同様にして標題化合物 (10 mg, 収率 35%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.5–1.6 (1 H, m), 1.7–1.8 (1 H, m), 2.7–3.0 (2 H, m), 3.37 (1 H, d, $J=12$ Hz), 3.42 (1 H, d, $J=12$ Hz), 3.7–3.8 (1 H, m), 4.43 (2 H, s), 4.4–4.6 (1 H, m), 4.98 (1 H, t, $J=7$ Hz), 7.2–7.3 (2 H, m), 7.3–7.4 (1 H, m), 7.4–7.5 (2 H, m), 7.61 (1 H, t, $J=7$ Hz), 7.69 (1 H, t, $J=7$ Hz), 7.79 (1 H, d, $J=9$ Hz), 7.90 (1 H, d, $J=8$ Hz), 8.06 (1 H, d, $J=8$ Hz), 8.56 (1 H, br s).

実施例 194

[0299] 1-(2-クロロフェニル)-N-[2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-5-イル)エチル]メタンスルホンアミド

実施例 72 (3) で得た 5-[2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノエチル]-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4 (3 H, 5 H) -ジオン (10 mg, 0.027 mmol) を実施例 72 (4) と同様にしてトリフルオロ酢酸で処理して、5-(2-アミノエチル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4 (3 H, 5 H) -ジオンの飽和重曹水-ジクロロメタン溶液を得た。これに氷冷攪拌下 2-クロロベンジルスルホニルクロリド (7 mg, 0.03 mmol) を加え、氷冷下 1 時間、続いて室温で 2 時間攪拌した。この反応混合物に水を加え、ジクロロメタン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、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 (7 mg, 収率 56%) を淡褐色結晶として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 3.02 (1H, d, J = 12 Hz), 3.0-3.2 (2H, m), 3.46 (1H, d, J = 12 Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 4.4-4.5 (2H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.4-7.6 (3H, m), 7.6-7.7 (3H, m), 7.88 (1H, d, J = 9 Hz), 7.99 (1H, d, J = 7 Hz), 8.20 (1H, d, J = 8 Hz), 10.67 (1H, s).

実施例 195

[0300] N-[4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4,8,9,10,11-オ

クタレフロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピソ-5-イル)フエニル]-1-(2-ヨートフエニル)メタンスルホニアミド

実施例 55 (6) で得た 5-(4-アミノフエニル)-1,2,3,4,8,9,10,11-オクタレフロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピソ-2,4(3H,5H)-ジオンおよび 2-ヨートベシジルスルホニルクロリドを用い、実施例 145 と同様にして標題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.7-2.1 (4H, m), 2.5-2.8 (4H, m), 3.48 (1H, s), 3.48 (1H, s), 4.67 (2H, s), 6.6-6.7 (1H, m), 6.65 (1s), 4.67 (2H, s), 6.6-6.7 (1H, m), 6.65 (1H, d, J = 8 Hz), 6.85 (1H, d, J = 8 Hz), 7.02 (1H, t, J = 8 Hz), 7.11 (4H, s), 7.33 (1H, t, J = 7 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8 Hz), 7.59 (1H, br s), 7.81 (1H, d, J = 8 Hz).

実施例 196

[0301] 1-(2-クロロフエニル)-N-[4-(2,4-ジオキソ-1,2,3

,4,8,9,10,11-オクタレフロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピソ-5-イル)フエニル]-N-メチルメタンスルホニアミド

(1) 5-[4-(メチルアミノ)フエニル]-8,9,10,11-オクタレフロ-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピソ-2,4(3

H, 5 H) -ジオン

実施例 152 で得た N- [4- (2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロナフト [1, 2-b] [1, 4]-ジアゼピン-5-イル) フェニル] -N-メチル-2-ニトロベンゼンスルホンアミド (99 mg, 0.190 mmol)、チオフェノール (23 μ L, 0.228 mmol)、炭酸カリウム (79 mg, 0.570 mmol) および無水 DMF を混合し、室温で 16 時間攪拌した。原料の消失を確認後、定法に従い後処理する事で標題化合物 (35 mg, 収率 55%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.6–2.1 (4 H, m), 2.5–2.8 (4 H, m), 2.83 (3 H, s), 3.47 (2 H, s), 3.81 (1 H, br s), 6.58 (2 H, d, $J=9$ Hz), 6.77 (1 H, d, $J=9$ Hz), 6.83 (1 H, d, $J=9$ Hz), 6.99 (2 H, d, $J=8$ Hz), 7.43 (1 H, br s).

(2) 1- (2-クロロフェニル) -N- [4- (2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロナフト [1, 2-b] [1, 4]-ジアゼピン-5-イル) フェニル] -N-メチルメタンスルホンアミド

上述の 5- [4- (メチルアミノ) フェニル] -8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-1H-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 145 と同様にして標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.7–2.1 (4 H, m), 2.5–2.8 (4 H, m), 3.48 (1 H, s), 3.48 (1 H, s), 4.56 (2 H, s), 6.64 (1 H, d, $J=8$ Hz), 6.86 (1 H, d, $J=8$ Hz), 7.11 (2 H, d, $J=9$ Hz), 7.19 (2 H, d, $J=9$ Hz), 7.2–7.3 (2 H, m), 7.41 (1 H, dd, $J=1$ Hz, 8 Hz), 7.48 (1 H, s), 7.53 (1 H, dd, $J=2$ Hz, 7 Hz).

実施例 197

[0302] 1 - (2-クロロフェニル) - N - [4 - (2-オキソ-2, 3-ジハイドロ-1H-ナフト [1, 2-e] [1, 4] ジアゼピン-5-イル) フェニル] メタンスルホンアミド

実施例 64 (1) で得た 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 (30 mg, 0.1 mmol) および (2-クロロフェニル) メタンスルホニルクロライド (34 mg, 0.15 mmol) を用い、実施例 145 と同様にして標題化合物 (20 mg, 収率 27%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 3.84 (1H, d, $J = 10\text{ Hz}$), 4.61 (1H, d, $J = 10\text{ Hz}$), 4.74 (2H, s), 7.26 (2H, d, $J = 8\text{ Hz}$), 7.35 (1H, d, $J = 9\text{ Hz}$), 7.4-7.5 (2H, m), 7.5-7.6 (4H, m), 7.7-7.8 (2H, m), 7.83 (1H, d, $J = 9\text{ Hz}$), 8.10 (1H, d, $J = 9\text{ Hz}$), 8.43 (1H, d, $J = 9\text{ Hz}$), 10.48 (1H, br s), 10.89 (1H, s).

実施例 198

[0303] 1 - [(2-トリフルオロメチル) フェニル] - N - [4 - (2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-5-イル) フェニル] フェニル-N-メチルメタンスルホンアミド
 (1) 5 - [4 - (メチルアミノ) 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 145 で得た N - [4 - (2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト - [1, 2-b] [1, 4] -ジアゼピン-5-イル) フェニル] - 2-ニトロベンゼンスルホンアミドを用い、実施例 151 および実施例 152 を参考に表題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 2.85 (3H, s), 3.55 (1H, d, $J = 12\text{ Hz}$), 3.60 (1H, d, $J = 12\text{ Hz}$), 3.87 (1H, br s), 6.61 (2H, d, $J = 9\text{ Hz}$), 7.0

5 (2 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 7.11 (1 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 7.5–7.7 (3 H, m), 7.84 (1 H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 8.04 (1 H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 8.31 (1 H, s).

(2) 1 – [(2-トリフルオロメチル)フェニル] – N – [4 – (2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-5-イル) フェニル] フェニル-N-メチルメタンスルホンアミド

上述の5 – [4 – (メチルアミノ) フェニル] – 1H-ナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3 H, 5 H) – ジオン (30 mg, 0.091 mmol)、2 – (トリフルオロメチル) ベンジルスルホニルクロリド (35 mg, 0.137 mmol) をピリジン (2.0 mL) 中で加熱処理した。原料の消失を確認後、実施例 145 と同様の処理を行う事で標題化合物 (25 mg, 収率 50%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.17 (1 H, d, $J = 12 \text{ Hz}$), 3.73 (1 H, d, $J = 12 \text{ Hz}$), 4.69 (2 H, s), 6.96 (1 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 7.27 (2 H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.49 (2 H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.6–7.8 (6 H, m), 7.79 (1 H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.95 (1 H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 8.27 (1 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 10.95 (1 H, br s).

実施例 199

[0304] 1 – (2-エチルフェニル) – N – [4 – (2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-5-イル) フェニル] フェニル-N-メチルメタンスルホンアミド

実施例 198 (1) で得た 5 – [4 – (メチルアミノ) フェニル] – 1H-ナフト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3 H, 5 H) – ジオン (40 mg, 0.121 mmol)、2-エチルベンジルスルホニルクロリド (132 mg, 0.605 mmol) をピリジン (1.0 mL) 中で加熱処理した。原料の消失を確認後、実施例 145 と同様の処理を行う事で標

題化合物 (10 mg, 収率 16%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1.16 (3H, t, $J=8$ Hz), 2.69 (2H, q, $J=8$ Hz), 3.3–3.4 (4H, m), 3.72 (1H, d, $J=12$ Hz), 4.50 (2H, s), 7.05 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.1–7.2 (1H, m), 7.2–7.3 (4H, m), 7.3–7.4 (1H, m), 7.4–7.5 (2H, m), 7.5–7.6 (1H, m), 7.6–7.7 (2H, m), 7.90 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.22 (1H, d, $J=8$ Hz).

実施例 200

[0305] 1-(2,3-ジメチルフェニル)-N-[4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル]フェニル-N-メチルメタンスルホンアミド

実施例 198 (1) で得た 5-[4-(メチルアミノ)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 (40 mg, 0.121 mmol)、2,3-ジメチルベンジルスルホニルクロリド (132 mg, 0.605 mmol) をピリジン (1.0 mL) 中で加熱処理した。原料の消失を確認後、実施例 145 と同様の処理を行う事で標題化合物 (20 mg, 収率 32%) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 2.17 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.15 (1H, d, $J=12$ Hz), 3.29 (3H, s), 3.71 (1H, d, $J=12$ Hz), 4.59 (2H, s), 6.96 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.0–7.1 (1H, m), 7.1–7.2 (2H, m), 7.2–7.3 (2H, m), 7.3–7.4 (2H, m), 7.60 (1H, t, $J=7$ Hz), 7.67 (1H, t, $J=7$ Hz), 7.72 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.92 (1H, t, $J=8$ Hz), 8.25 (1H, d, $J=8$ Hz), 10.93 (1H, br s).

実施例 201

[0306] 2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル]フェニル-N-メチルエタンスルホンアミド

実施例198(1)で得た5-[4-(メチルアミノ)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(40mg, 0.121mmol)、(2-クロロフェニル)エタンスルホンクロリド(132mg, 0.605mmol)をピリジン(1.0mL)中で加熱処理した。原料の消失を確認後、実施例145と同様の処理を行う事で標題化合物(13mg, 収率20%)を白色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 3.15 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.3-3.5 (2H, m), 3.71 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.2-7.3 (4H, m), 7.4-7.5 (2H, m), 7.51 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.5-7.6 (1H, m), 7.6-7.7 (2H, m), 7.91 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 10.92 (1H, br s).

実施例 202

[0307] 1-(2-ニトロフェニル)-N-[4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル]フェニル-N-メチルメタンスルホンアミド

実施例198(1)で得た5-[4-(メチルアミノ)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(80mg, 0.240mmol)、2-ニトロベンジルスルホンクロリド(112mg, 0.480mmol)をピリジン(3.0mL)中で加熱処理した。原料の消失を確認後、実施例145と同様の処理を行う事で標題化合物(40mg, 収率31%)を白色結晶として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 3.33 (3H, s), 3.36 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.72 (1H, d, $J=12\text{Hz}$),

[0308]

1-(2-アミノフェニル)-N-[4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,

4-チトラクロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-5-イル

)フェニル]フェニル-N-メチルメタンスルホニド

上述の1-(2-ニトロフェニル)-N-[4-(2,4-ジオキソ-1,

2,3,4-チトラクロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-5

-イル)フェニル]フェニル-N-メチルメタンスルホニド(33 mg

, 0.062 mmol)をジクロロメタン(0.5 mL)および酢酸エチル

(1.5 mL)の混合溶媒に溶かした後、塩化スズ(11)二水和物(70

mg, 0.310 mmol)を加え30°Cで16時間攪拌した。原料の消

失を確認後、定法に従い処理する事で標題化合物(26 mg, 収率31%)

を白色結晶として得た。

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 3.27 (3H, s), 3.

29 (1H, d, J=12 Hz), 3.65 (1H, d, J=12 Hz),

4.39 (2H, s), 6.66 (1H, d, J=7 Hz), 6.73 (1

H, d, J=7 Hz), 6.97 (1H, d, J=9 Hz), 7.0-7.

1 (2H, m), 7.17 (2H, d, J=2 Hz, 7 Hz), 7.35

(2H, d, J=2 Hz, 7 Hz), 7.55 (1H, t, J=7 Hz)

, 7.5-7.7 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=8 Hz), 8.

16 (1H, d, J=8 Hz).

実施例 204

[0309]

1-(2-ジメチルアミノフェニル)-N-[4-(2,4-ジオキソ-1,

2,3,4-チトラクロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-

5-イル) フェニル] フェニル-N-メチルメタンスルホンアミド

上述の1-(2-アミノフェニル)-N-[4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル]フェニル-N-メチルメタンスルホンアミド(18mg, 0.036mmol)、塩化亜鉛(12mg, 0.090mmol)、ホルマリン(2.7mg, 0.090mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(5.7mg, 0.090mmol)をメタノールに溶かし窒素雰囲気下で5時間加熱環流した。原料の消失を確認後、定法に従い処理する事で標題化合物(8mg, 収率42%)を白色結晶として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 2.54 (6H, s), 3.20 (3H, s), 3.28 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.65 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 4.61 (2H, s), 6.9-7.0 (2H, m), 7.1-7.2 (3H, m), 7.2-7.3 (3H, m), 7.45 (1H, dd, $J=1\text{Hz}$, 8Hz), 7.5-7.6 (1H, m), 7.6-7.7 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

実施例 205

[0310] 5-[4-[(ピリジン-4-イル)カルボニルアミノ]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 塩酸塩

実施例1(3)で得た5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン(63mg, 0.2mmol)、及び塩化イソニコチノイル塩酸塩(71mg, 0.4mmol)を用い、実施例1(4)と同様にして5-[4-[(ピリジン-4-イル)カルボニルアミノ]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(43mg, 収率50%)を淡緑色結晶として得た。

これをクロロホルム(3mL)-メタノール(1mL)に溶解し、4M塩化

水素－酢酸エチル（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浄して表題化合物（43 mg，収率94%）を黄色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.17 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 3.72 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.26 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.60 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.68 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.86 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.93 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.97 (2H, d, $J=6\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.85 (2H, d, $J=6\text{ Hz}$), 10.72 (1H, s), 10.91 (1H, s).

実施例 206

[0311] 5－[4－[2－[(ピリジン－3－イル) オキシ] アセチルアミノ] 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 塩酸塩

実施例1(3)で得た5－(4－アミノフェニル)－1H－ナフト[1, 2－b][1, 4]ジアゼピン－2, 4(3H, 5H)－ジオン(32 mg, 0.1 mmol)、ピリジン－3－イルオキシ酢酸 塩酸塩(23 mg, 0.12 mmol)、WSC・HCl(23 mg, 0.12 mmol)及び乾燥ピリジン(1 mL)を混合し、室温で4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－ヘキサンで洗浄して5－[4－[2－[(ピリジン－3－イル) オキシ] アセチルアミノ] 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(41 mg, 収率91%)を黄色結晶として得た。

これをクロロホルム(3 mL)－メタノール(1 mL)に溶解し、4 M塩化水素－酢酸エチル(0.05 mL)を加えた。減圧下溶媒を留去し、残留物

を酢酸エチルで洗浄して表題化合物（30 mg，収率67%）を赤色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.15 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 3.70 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 4.98 (2H, s), 6.98 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.20 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.6–7.8 (6H, m), 7.92 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.93 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.42 (1H, d, $J=5\text{ Hz}$), 8.63 (1H, s), 10.43 (1H, s), 10.89 (1H, s).

実施例 207

[0312] 5-[4-[(ピリジン-3-イル)カルボニルアミノ]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 塩酸塩

実施例1(3)で得た5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン(95 mg, 0.3 mmol)、及び塩化ニコチノイル塩酸塩(64 mg, 0.36 mmol)を用い、実施例1(4)と同様にして5-[4-[(ピリジン-3-イル)カルボニルアミノ]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(116 mg, 収率92%)を白色結晶として得た。

これをクロロホルム(6 mL)-メタノール(6 mL)に溶解し、4 M塩化水素-酢酸エチル(0.1 mL)を加え、減圧下溶媒を留去して表題化合物(129 mg)を淡黄色粉末として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.17 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 3.72 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.26 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.60 (1H, t, $J=7\text{ Hz}$), 7.6–7.8 (3H, m), 7.87 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.93 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=8$

H_z), 8.50 (1H, d, J=8 Hz), 8.85 (1H, d, J=4 Hz), 9.21 (1H, d, J=1 Hz), 10.72 (1H, s), 10.91 (1H, s).

実施例 208

[0313] 5-[4-[(2-メチルピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ]ピリジン-1-イル] -1H-チアゾル-2,4 (3H, 5H)-ジオン 塩酸塩

2-メチルニコチン酸 (55 mg, 0.4 mmol) を乾燥ジクロロメタン (4 mL) に懸濁し、DMF (0.08 mL) 及び二塩化オキサル (0.05 mL, 0.6 mmol) を加え、室温で21時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残留物を乾燥ジクロロメタン (1 mL) から2回減圧下濃縮した。これに、実施例 1 (3) で得た 5-[4-アミノピリジン-1-イル] -1H-チアゾル-2,4 (3H, 5H)-ジオン (4 mL) 及びトリクロロエタン (4 mL) を加え、室温で24時間攪拌した。この反応混合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=1/20) により精製して 5-[4-[(2-メチルピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ]ピリジン-1-イル] -1H-チアゾル-2,4 (3H, 5H)-ジオン (68 mg, 収率80%) を白色結晶として得た。

これをクロロホルム (7 mL) -メタノール (7 mL) に溶解し、4 M塩化水素-酢酸エチル (0.08 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浄して表題化合物 (60 mg, 収率81%) を淡褐色結晶として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2.69 (3H, s), 3.16 (1H, d, J=12 Hz), 3.72 (1H, d, J=12 Hz).

, 7.02 (1H, d, J=9 Hz), 7.25 (2H, d, J=9 Hz), 7.5-7.7 (3H, m), 7.71 (1H, d, J=9 Hz), 7.80 (2H, d, J=9 Hz), 7.93 (1H, d, J=8 Hz), 8.2-8.3 (2H, m), 8.71 (1H, d, J=5 Hz), 10.77 (1H, s), 10.90 (1H, s).

実施例 209

[0314] 5-[4-[(2-クロロピリジン-3-イル)カルボニルアミノ]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

2-クロロニコチン酸 (63 mg, 0.4 mmol) を乾燥ジクロロメタン (2 mL) に懸濁し、DMF (0.08 mL) 及び二塩化オキサリル (0.05 mL, 0.6 mmol) を加え、室温で20時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残留物を乾燥ジクロロメタン (1 mL) から2回減圧下濃縮した。これに、実施例1(3)で得た5-(4-アミノフェニル)-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン (63 mg, 0.2 mmol)、乾燥テトラヒドロフラン (4 mL) 及びトリエチルアミン (0.11 mL) を加え、室温で22時間攪拌後、4時間加熱還流した。この反応混合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、残留物をクロロホルムより再結晶して表題化合物 (56 mg, 収率60%) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.16 (1H, d, J=12 Hz), 3.72 (1H, d, J=12 Hz), 7.02 (1H, d, J=9 Hz), 7.24 (2H, d, J=9 Hz), 7.58 (1H, dd, J=5 Hz, 8 Hz), 7.60 (1H, t, J=7 Hz), 7.67 (1H, t, J=7 Hz), 7.71 (1H, d, J=9 Hz), 7.77 (2H, d, J=9 Hz), 7.93 (1H, d, J=7 Hz), 8.09 (1H, dd, J=2 Hz, 8 Hz), 8.26 (1H, d, J=8 Hz),

実施例 210

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.14 (1H, d, J = 8.54 (1H, d, J = 2 Hz, 5 Hz), 10.80 (1H, s), 10.90 (1H, s).

[0315] 5-[4-[2-(ピリジン-2-イル)オキシ]アセチルアミノ]フェニル-1H-チアゾト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン

実施例 1 (3) で得た 5-(4-アミノフェニル)-1H-チアゾト [1, 2

-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン (32 mg,

0.1 mmol), 2-(ピリジン-2-イルオキシ) 酢酸 (23 mg, 0

.15 mmol), HATU (23 mg, 0.15 mmol), トリエチル

アミン (0.04 mL) 及び乾燥ジメチルホルムアミド (1 mL) を混合し

、室温で 2 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

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ー (メタノ

ール/クロロホルム = 1/50) により精製して表題化合物 (22 mg, 収

率 49%) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.14 (1H, d, J = 1.2 Hz), 3.69 (1H, d, J = 1.2 Hz), 4.92 (2H, s), 6.9-7.1 (3H, m), 7.17 (2H, d, J = 9 Hz), 7.59 (1H, t, J = 7 Hz), 7.6-7.8 (5H, m), 7.91 (1H, d, J = 8 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2 Hz, 5 Hz), 8.25 (1H, d, J = 9 Hz), 10.24 (1H, s), 10.88 (1H, s).

実施例 211

[0316] 5-[4-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]カルボニルアミノ]フェニル-1H-チアゾト [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン

4-(トリフルオロメチル) ニコチン酸 (76 mg, 0.4 mmol) 及び

、実施例 1 (3) で得た 5- (4-アミノフェニル) -1H-チアゾ [1, 2-b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン (63 mg, 0.2 mmol) を用い、実施例 149 と同様にして表題化合物 (59 mg, 収率 60%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.17 (1H, d, J = 12 Hz), 3.72 (1H, d, J = 12 Hz), 7.03 (1H, t, J = 9 Hz), 7.25 (2H, d, J = 9 Hz), 7.60 (1H, t, J = 7 Hz), 7.67 (1H, t, J = 7 Hz), 7.71 (1H, d, J = 9 Hz), 7.76 (2H, d, J = 9 Hz), 7.91 (1H, d, J = 5 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8 Hz), 8.26 (1H, d, J = 8 Hz), 8.99 (1H, d, J = 5 Hz), 9.03 (1H, s), 10.91 (1H, s), 10.92 (1H, s)。

実施例 212

[0317] 5- [4- (2-クロロピリジン-3-イル) カルボニルアミノ] フェニル] -1H- [1, 4] ジアゼピン [2, 3-f] イソキノリン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン

(1) 5-ニトロイソキノリン-6-イル トリフルオロメタンスルホネー

ト

6-メトキシ-5-ニトロイソキノリン [WO2007-109182] (1.02 g, 5 mmol)、及び 48% 臭化水素酸 (20 mL) を混合し、16 時間加熱還流した。室温まで冷却後、析出結晶を濾取、水洗し、二番晶と併せて減圧乾燥して黄色結晶 (0.64 g) を得た。

この粗 5-ニトロ-6-イソキノリン臭化水素酸塩 (0.64 g) を乾燥ジクロロメタン (6.4 mL)、及び トリエチルアミン (1 mL) に溶解し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.58 mL, 3.54 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。この反応混合物に水を加え、ジクロロメタン層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。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 (酢酸エチル/ヘキサ

ン＝1／2）により精製して表題化合物（0.26g，収率14％）を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7.71 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.80 (1H, d, $J=6$ Hz), 8.32 (1H, d, $J=9$ Hz), 8.82 (1H, d, $J=6$ Hz), 9.44 (1H, s).

(2) tert-ブチル [4-[(5-ニトロイソキノリン-6-イル)アミノ]フェニル]カルバメート

5-ニトロイソキノリン-6-イル トリフルオロメタンスルホネート (258mg, 0.8mmol)、及びtert-ブチル 4-アミノフェニルカルバメート (250mg, 1.2mmol) を用い、実施例1(1)と同様にして表題化合物 (80mg, 収率26％) を赤色結晶として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 1.49 (9H, s), 7.2-7.3 (3H, m), 7.54 (2H, d, $J=9$ Hz), 8.07 (1H, d, $J=9$ Hz), 8.14 (1H, d, $J=6$ Hz), 8.55 (1H, d, $J=6$ Hz), 9.08 (1H, s), 9.48 (1H, s), 9.98 (1H, s).

(3) 3-[[6-[[4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル]アミノ]イソキノリン-5-イル]アミノ]-3-オキソプロピオン酸エチル

tert-ブチル [4-[(5-ニトロイソキノリン-6-イル)アミノ]フェニル]カルバメート (80mg, 0.21mmol) を用い、実施例1(2)と同様にして、tert-ブチル [4-[(5-アミノイソキノリン-6-イル)アミノ]フェニル]カルバメートの粗体を暗褐色油状物として得た。

この粗体を用い、実施例1(3)と同様にして、標題化合物 (60mg, 収率61％) を黄色粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.30 (3H, t, $J=7$

H z), 1. 51 (9 H, s), 3. 63 (2 H, s), 4. 26 (2 H, q, J = 7 H z), 6. 84 (1 H, s), 6. 95 (1 H, s), 7. 02 (2 H, d, J = 9 H z), 7. 28 (2 H, d, J = 9 H z), 7. 42 (1 H, d, J = 9 H z), 7. 51 (1 H, d, J = 6 H z), 7. 64 (1 H, d, J = 9 H z), 8. 34 (1 H, d, J = 6 H z), 8. 93 (1 H, s), 9. 28 (1 H, s).

(4) 5-(4-アミノフェニル)-1H-[1, 4]ジアゼピノ[2, 3-f]イソキノリン-2, 4(3H, 5H)-ジオン

3-[[6-[[4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル]アミノ]イソキノリン-5-イル]アミノ]-3-オキソプロピオン酸エチル (59 mg, 0. 13 mmol) を用い、実施例 1 (3) と同様にして、標題化合物 (7 mg, 収率 17%) を淡褐色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3. 53 (1 H, d, J = 11 Hz), 3. 64 (1 H, d, J = 11 Hz), 3. 80 (2 H, s), 6. 71 (2 H, d, J = 9 Hz), 7. 01 (2 H, d, J = 9 Hz), 7. 23 (1 H, d, J = 9 Hz), 7. 71 (1 H, d, J = 9 Hz), 7. 82 (1 H, d, J = 6 Hz), 8. 19 (1 H, s), 8. 71 (1 H, d, J = 6 Hz), 9. 22 (1 H, s).

(5) 5-[4-[(2-クロロピリジン-3-イル)カルボニルアミノ]フェニル]-1H-[1, 4]ジアゼピノ[2, 3-f]イソキノリン-2, 4(3H, 5H)-ジオン

2-クロロニコチン酸 (32 mg, 0. 2 mmol)、及び 5-(4-アミノフェニル)-1H-[1, 4]ジアゼピノ[2, 3-f]イソキノリン-2, 4(3H, 5H)-ジオン (6 mg, 0. 02 mmol) を用い、実施例 149 と同様にして、標題化合物 (8 mg, 収率 85%) を淡褐色粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3. 19 (1 H, d, J = 12 Hz), 3. 75 (1 H, d, J = 12 Hz), 7. 16 (1 H, d,

J = 9 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 5 Hz, 7 Hz), 7.78 (2H, d, J = 8 Hz), 7.88 (1H, d, J = 9 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8 Hz), 8.13 (1H, d, J = 6 Hz), 8.54 (1H, d, J = 5 Hz), 8.64 (1H, d, J = 6 Hz), 9.27 (1H, s), 10.80 (1H, s), 11.01 (1H, bs).

実施例 213

[0318] 5-[4-[(2-クロロピリジン-3-イル)カルボニルアミノ]フェニル]-8,9,10,11-テトラヒドロ-1H-[1,4]ジアゼピノ[2,3-f]イソキノリン-2,4(3H,5H)-ジオン

5-[4-[(2-クロロピリジン-3-イル)カルボニルアミノ]フェニル]-1H-[1,4]ジアゼピノ[2,3-f]イソキノリン-2,4(3H,5H)-ジオン (10 mg, 0.022 mmol) を酢酸 (0.4 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (64 mg, 0.11 mmol) を加え、室温で2時間攪拌後、さらに、水素化ホウ素ナトリウム (64 mg, 0.11 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。この反応混合物に水を加え、炭酸ナトリウムで塩基性とし、クロロホルムで3回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルで洗浄して表題化合物 (7 mg, 収率68%) を淡褐色結晶として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.8-3.0 (2H, m), 3.0-3.1 (2H, m), 3.05 (1H, d, J = 11 Hz), 3.56 (1H, d, J = 11 Hz), 3.79 (1H, s), 6.67 (1H, d, J = 8 Hz), 6.84 (1H, d, J = 8 Hz), 7.16 (2H, d, J = 9 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 5 Hz, 8 Hz), 7.73 (2H, d, J = 9 Hz), 7.78 (2H, d, J = 8 Hz), 8.08 (1H, dd, J = 2 Hz, 8 Hz), 8.54 (1H, dd, J = 2 Hz, 5 Hz), 8.64 (1H, d, J = 6 Hz), 9.93 (1H, s), 10.75 (1H, s).

実施例 214

[0319] 5-〔4-〔(2-イソプロピルベンゾイル) アミノ〕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) で得た 5- (4-アミノフェニル) -1H-ナフト〔1, 2-b〕〔1, 4〕ジアゼピン-2, 4 (3H, 5H)-ジオン (32 mg, 0.10 mmol) および 2-イソプロピルベンゾイルクロリド (0.20 mmol) を用い、実施例 1 (4) と同様にして標題化合物 (16 mg, 収率 35%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.23 (6H, d, $J=6$ Hz), 3.16 (1H, d, $J=12$ Hz), 3.2-3.3 (1H, m), 3.70 (1H, d, $J=12$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.20 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.2-7.5 (4H, m), 7.5-7.8 (3H, m), 7.81 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.92 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.26 (1H, d, $J=8$ Hz), 10.51 (1H, s), 10.88 (1H, s).

実施例 215

[0320] (P2X4 受容体拮抗作用)

(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。

ヒト P2X4 受容体を安定発現させた 1321N1 細胞を 96 ウェルプレートに播種し、37℃、5% CO_2 条件下で 24 時間培養して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 15 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）

[0321] [表22]

試験化合物	阻害作用 IC_{50} (μM)
実施例 13	0.54
実施例 20	1.2
実施例 48	0.43
実施例 106	1.8
実施例 173	0.064
実施例 196	0.97
実施例 197	0.44
パロキセチン	4.0

[0322] 表22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。

実施例 216

[0323] 実施例215と同様にして、実施例118、208～210の実施例化合物につきP2X4受容体拮抗作用の試験を行い、表23の結果を得た。

[0324] [表23]

試験化合物	阻害作用 IC_{50} (μM)
実施例 118	1.1
実施例 208	1.3
実施例 209	0.94
実施例 210	1.4

[0325] 表23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。

実施例 217

[0326] （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。

神経因性疼痛モデル（Chung modelの変法）の作成

神経因性疼痛モデル（Chung modelの変法）の作成は非特許文献9に従い行った。すなわち、イソフルラン麻酔下に、背部の毛を広範に刈り消毒用アルコールで清拭してラットを保温器上に伏臥位固定し、仙腸骨の上下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、その後靱帯を剥離した。仙腸骨縁とその上方を錐体に沿って切開し、L5神経を結紮し、末梢側を切断した。術創を縫合し、術後はルイネシン注を腹腔内投与し、感染予防を行った。

疼痛閾値（paw withdrawal threshold (g)）の算出はvon Frey filament（Stoelting Co. : TOUCH-TEST SENSORY EVALUATOR）で足底を刺激し、逃避反応の有無によりUp Down法にて行った。尚、von Frey filament 試験にて50%疼痛閾値が5g以下をアロディニアとした。

[0327] Up Down法及び50%閾値算出法

Von Frey filamentは刺激強度の異なる7本のフィラメントを用いた。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Up down法により算出した。

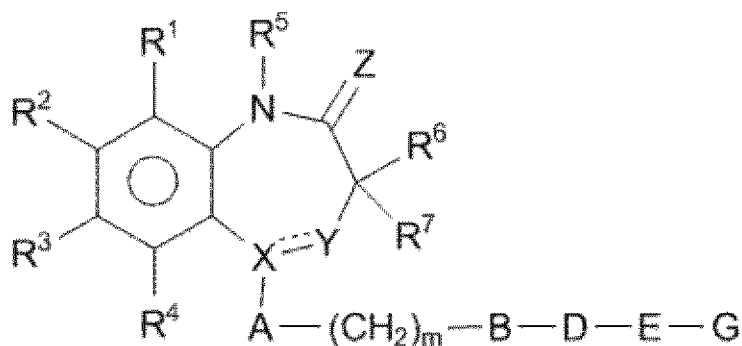
[0328] 評価手順および結果

薬効の評価は、Chung変法手術後9日目に、ラット用経口投与ゾンデを介して実施例48および実施例118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することで行った。その結果、実施例48および実施例118は50mg/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。

請求の範囲

[請求項1] 次の一般式（I）で表される化合物、又はその薬理的に許容される塩。

[化1]



(I)

（式中、 R^1 及び R^2 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）を表すか、

又は

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、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又はテトラヒ

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 R^1 と R^2 が一緒になって、 R^1 と R^2 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。）、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）から選択される置換基で置換されていても良く、

R^3 及び R^4 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、

R^5 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、

R^6 及び R^7 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、C H 又は N を表し、

Y は N、N H 又は C (=O) を表し、

但し、X が N の時、Y は N、N H でなく、

また、X が C、C H の時、Y は C (=O) でなく、

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 は酸素原子又は硫黄原子を表し、

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、炭素数 2 ～ 8 のジアルキルアミノ基、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）、フェニル基又はピリジ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 ～ 4 個有していても良いベンゼン環、ピリジン環、チオフェン環、ピリミジン環、ナフタレン環、キノリン環、若しくはインドール環を表すか、又は結合手を表し、

B は $N(R^8)C(=O)$ 、 $NHCONH$ 、 $CON(R^9)$ 、 $NHC(=S)NH$ 、 $N(R^{10})SO_2$ 、 $SO_2N(R^{11})$ 又は OSO_2 を表し、

ここで、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} は、水素原子、炭素数 1 ～ 8 のアルキル基、1 ～ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ～ 8 のアルキル基、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）を表し、

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、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）から選択される同一又は異なっても良い置換基を1～4個有していても良く、更に二重結合を有していても良い炭素数1～6のアルキレン鎖、又は結合手を表し、

Eは、O、S、NR¹²、又は結合手を表し、

ここで、R¹²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、

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、炭素数2～8のアシル基、メチレンジオキシ基、カルボキシル基、炭素数1～6のアルキルスルフィニル基、炭素数1～6のアルキルチオ基、炭素数1～6のアルキルスルフォニル基、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）、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、置換基を有していても良いイミダゾリル基、置換基を有していても良いオキサゾリル基、又は置換基を有していても良いチアゾリル基から選択される同一

又は異なる置換基を1～4個有していても良いピペラジン、ピペリジン、モルホリン、シクロヘキサン、ベンゼン、ナフタレン、キノリン、キノキサリン、ベンズイミダゾール、チオフェン、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、インドール、ベンゾフラン、ピロール、ピリジン又はピリミジンを表し、

そして、 m は0～5の整数を表す。

但し、 R^1 と R^2 が一緒になって環を形成しない場合で、 X がC、 Y がNで、実線と破線からなる二重線が二重結合で、 Z が酸素原子で、 A がベンゼン環で、 m が0で、 B がC(=O)NHで、 E が結合手で G がフェニル基の場合を除く。)

[請求項2]

R^1 及び R^2 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、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、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）である請求項1記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

[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、又はテトラヒドロナフタレン環を形成し、そして R^1 と R^2 が一緒になって、 R^1 と R^2 がそれぞれ結合している炭素原子から形成されるベンゼン環又はシクロヘキセン環は、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）から選択される1～4個の同一又は異なっても良い置換基で置換されていても良い請求項1記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項4] 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、そして R^1 と R^2 が一緒になって、 R^1 と R^2 がそれぞれ結合している炭素原子から形成されるベンゼン環は、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、アミノ基から選択される1～4個の同一又は異なっても良い置換基で置換されていても良い請求項1記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項5] 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、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）である請求項1～4の何れかの項に記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項6] R^5 が水素原子、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）である請求項1～5の何れかの項に記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

- [請求項7] R^5 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、又はその薬理学的に許容される塩。
- [請求項8] R^6 及び R^7 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、又は1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基である請求項1～7の何れかの項に記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。
- [請求項9] R^6 及び R^7 が共に水素原子である請求項1～7の何れかの項に記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。
- [請求項10] XがNで、YがC(=O)で、実線と破線からなる二重線が、単結合である請求項1～9の何れかの項に記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。
- [請求項11] XがCで、YがNで、実線と破線からなる二重線が、二重結合である請求項1～9の何れかの項に記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。
- [請求項12] Zが酸素原子である請求項1～11の何れかの項に記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。
- [請求項13] 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、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）、フェニル基又はピリジル基から選択される同一又は異なっても良い置換基を1～4個有していてもフェニル基、又はピリジル基である請求項1～12の何れかの項に記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

- [請求項14] 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、又は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1～4個有していてもフェニル基である請求項1～12の何れかの項に記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。
- [請求項15] Aが結合手である請求項1～12の何れかの項に記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。
- [請求項16] Bが $\text{NHC}(=\text{O})$ 、 NHCONH 、 CONH 、 $\text{NHC}(=\text{S})\text{NH}$ 、 NHSO_2 、 SO_2NH 又は OSO_2 である請求項1～15の何れかの項に記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。
- [請求項17] Bが $\text{NHC}(=\text{O})$ 、 NHCONH 又は NHSO_2 である請求項1～15の何れかの項に記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。
- [請求項18] 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1～4個有していても良く、更に二重結合を有していても良い炭素数1～6のアルキレン鎖である請求項1～17の何れかの項に記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。
- [請求項19] Dが結合手である請求項1～17の何れかの項に記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。
- [請求項20] Eが結合手である請求項1～19の何れかの項に記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。
- [請求項21] 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

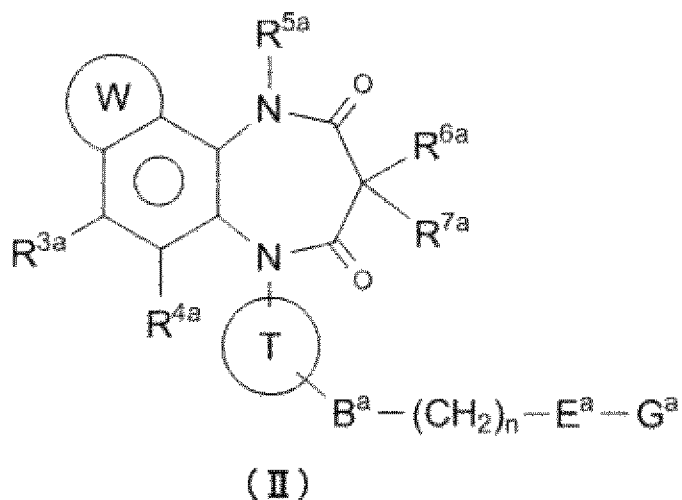
換された炭素数 1～8 のアルキル基、1～3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数 1～8 のアルキルアミノ基、炭素数 2～8 のジアルキルアミノ基、炭素数 2～8 のアシル基、メチレンジオキシ基、カルボキシル基、炭素数 1～6 のアルキルスルフィニル基、炭素数 1～6 のアルキルチオ基、又は炭素数 1～6 のアルキルスルフォニル基から選択される同一又は異なる置換基を 1～4 個有していても良いピペラジン、ピペリジン、モルホリン、シクロヘキサン、ベンゼン、ナフタレン、キノリン、キノキサリン、ベンズイミダゾール、チオフェン、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、インドール、ベンゾフラン、ピロール、ピリジン又はピリミジンである請求項 1～20 の何れかの項に記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項22] 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、炭素数 2～8 のアシル基、メチレンジオキシ基、カルボキシル基、炭素数 1～6 のアルキルスルフィニル基、炭素数 1～6 のアルキルチオ基、又は炭素数 1～6 のアルキルスルフォニル基から選択される同一又は異なる置換基を 1～4 個有していても良いベンゼンである請求項 1～20 の何れかの項に記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項23] mが0である請求項 1～22 の何れかの項に記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

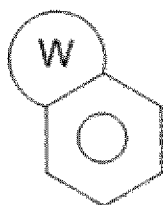
[請求項24] 次の一般式 (I I) で表される化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

[化2]



(式中、

[化3]



は、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又はテトラヒドロイソキノリン環を表し、

そしてこれらの環は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）から選択される置換基で置換さ

れていても良く

R^{3a} 及び R^{4b} 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 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）を表し、

R^{5a} 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、

R^{6a} 及び R^{7a} 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 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、

[化4]



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、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）、フェニル基、又はピリジル基から選択される同一又は異なっても良い置換基を1～4個有していても良いベンゼン環、ピリジン環、チオフェン環、ピリミジン環、ナフタレン環、キノリン環、又はインドール環を表し、

B^a は $N(R^{8a})C(=O)$ 、 $NHCONH$ 、 $CON(R^{9a})$ 、 $NHC(=S)NH$ 、 $N(R^{10a})SO_2$ 、 $SO_2N(R^{11a})$ 、又は OSO_2 を表し、

ここで、 R^{8a} 、 R^{9a} 、 R^{10a} 及び R^{11a} は、水素原子、炭素数1～8のアルキル基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、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）を表し、

E^a は、O、S、 NR^{12a} 又は結合手を表し、

ここで、 R^{12a} 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、

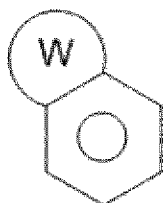
G^a は、置換基として炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数1～8のアルキルアミノ基、炭素数2～8のジアルキルアミノ基、炭素数2～8のアシル基、メチレンジオキシ基、カルボキシ基、炭素数1～6のアルキルスル

フィニル基、炭素数 1～6 のアルキルチオ基、炭素数 1～6 のアルキルスルフォニル基、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）、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、置換基を有していても良いイミダゾリル基、置換基を有していても良いオキサゾリル基、又は置換基を有していても良いチアゾリル基から選択される同一又は異なる置換基を 1～4 個有していても良いピペラジン、ピペリジン、モルホリン、シクロヘキサン、ベンゼン、ナフタレン、キノリン、キノキサリン、ベンズイミダゾール、チオフェン、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、インドール、ベンゾフラン、ピロール、ピリジン又はピリミジンを表し、

そして、 n は 0～5 の整数を表す。）

[請求項25]

[化5]

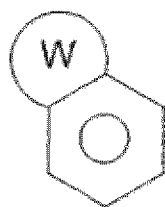


が、置換基として炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 2～8 のアルケニル基、炭素数 1～8 のアルコキシ基、1～3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、1～3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数 1～8 のアルキルアミノ基、炭素数 2～8 のジアルキルアミノ基、炭素数 2～8 のアシルアミノ基、カルボキシル基、炭素数 2～8 のアシル基、アルコキシカルボニル基（アルコキシ部分の炭素数は 1～8。）、又はアラルキル基（アリアル部分の炭素数は、6～10 で、アルキレン部分の炭素数は 1～8）から選択される 1～4 個の同一又は異なっても良い置換基で置換されていても良いナフタレン環又はテトラヒドロナフタレン環である請

求項 2 4 記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項26]

[化6]



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、アミノ基から選択される 1 ～ 4 個の同一又は異なっても良い置換基で置換されていても良いナフタレン環である請求項 2 4 記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項27]

R^{3a} 及び R^{4a} 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、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）である請求項 2 4 ～ 2 6 の何れかの項に記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項28]

R^{5a} が水素原子、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）である請求項 2 4 ～ 2 7 の何れかの項に記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項29]

R^{5a} が水素原子である請求項 2 4 ～ 2 7 の何れかの項に記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項30]

R^{6a} 及び R^{7a} 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、又は1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基である請求項24～29の何れかの項に記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項31] R^{6a} 及び R^{7a} が共に水素原子である請求項24～29の何れかの項に記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項32] [化7]



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、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）、フェニル基又はピリジル基から選択される同一又は異なっても良い置換基を1～4個有していてもフェニル基、又はピリジル基である請求項24～31の何れかの項に記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項33] [化8]



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、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、又はアミノ基から選択される同一又は異なってい

ても良い置換基を1～4個有していてもフェニル基である請求項24～31の何れかの項に記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項34] [化9]



が結合手である請求項24～31の何れかの項に記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項35] B^aがNHC(=O)、NHCONH、CONH、NHC(=S)NH、NH₂SO₂、SO₂NH又はOSO₂である請求項24～34の何れかの項に記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項36] B^aがNHC(=O)、NHCONH又はNH₂SO₂である請求項24～34の何れかの項に記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項37] E^aが結合手である請求項24～36の何れかの項に記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項38] 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、炭素数2～8のアシル基、メチレンジオキシ基、カルボキシル基、炭素数1～6のアルキルスルフィニル基、炭素数1～6のアルキルチオ基、又は炭素数1～6のアルキルスルフォニル基から選択される同一又は異なる置換基を1～4個有していても良いピペラジン、ピペリジン、モルホリン、シクロヘキサン、ベンゼン、ナフタレン、キノリン、キノキサリン、ベンズイミダゾール、チオフェン、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、

インドール、ベンゾフラン、ピロール、ピリジン又はピリミジンである請求項24～37の何れかの項に記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項39] 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、炭素数2～8のアシル基、メチレンジオキシ基、カルボキシル基、炭素数1～6のアルキルスルフィニル基、炭素数1～6のアルキルチオ基、又は炭素数1～6のアルキルスルフォニル基から選択される同一又は異なる置換基を1～4個有していても良いベンゼンである請求項24～37の何れかの項に記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項40] n が0である請求項24～39の何れかの項に記載の化合物、又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項41] 請求項1～40の何れかの項に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するP2X4受容体拮抗剤。

[請求項42] 請求項1～40の何れかの項に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する神経因性疼痛の予防又は治療剤。