

ANEXO A

DOCUMENT MADE AVAILABLE UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

International application number:	PCT/JP2018/032797
International filing date:	05 September 2018 (05.09.2018)
Document type:	Certified copy of priority document
Document details:	Country/Office: JP
	Number: 2017-172169
	Filing date: 07 September 2017 (07.09.2017)
Date of receipt at the International Bureau:	20 September 2018 (20.09.2018)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a),(b) or (b-bis)

CERTIFICATE OF AVAILABILITY OF A CERTIFIED PATENT DOCUMENT IN A DIGITAL LIBRARY

The International Bureau certifies that a copy of the patent application indicated below has been available to the WIPO Digital Access Service since the date of availability indicated, and that the patent application has been available to the indicated Office(s) as of the date specified following the relevant Office code:

Document details: Country/Office: JP

Filing date: 07 Sep 2017 (07.09.2017)

Application number: 2017-172169

Date of availability of document: 08 Sep 2017 (08.09.2017)

The following Offices can retrieve this document by using the access code:

JP, US, SE, NZ, KR, EA, IN, BR, GB, AU, ES, NL, IB, EE, CN, MA,
FI, DK

Date of issue of this certificate: 20 Sep 2018 (20.09.2018)

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2017年 9月 7日

出 願 番 号
Application Number: 特願2017-172169

パリ条約による外国への出願
に用いる優先権の主張の基礎
となる出願の国コードと出願
番号

The country code and number
of your priority application,
to be used for filing abroad
under the Paris Convention, is

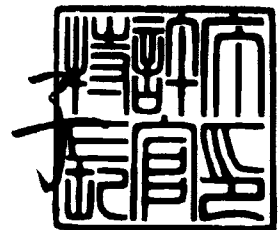
J P 2017-172169

出 願 人
Applicant(s): エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

2018年 9月20日

宗 像 直



【書類名】	特許願
【整理番号】	16-010JP2
【提出日】	平成29年 9月 7日
【あて先】	特許庁長官 殿
【国際特許分類】	A61P 25/28
【発明者】	
【住所又は居所】	茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波 研究所内
【氏名】	大橋 芳章
【発明者】	
【住所又は居所】	茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波 研究所内
【氏名】	乗嶺 吉彦
【発明者】	
【住所又は居所】	茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波 研究所内
【氏名】	星川 環
【発明者】	
【住所又は居所】	茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波 研究所内
【氏名】	吉田 融
【発明者】	
【住所又は居所】	東京都文京区小石川四丁目6番10号 エーザイ株式会社内
【氏名】	小林 義久
【発明者】	
【住所又は居所】	茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波 研究所内
【氏名】	佐藤 信裕
【発明者】	
【住所又は居所】	茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波 研究所内
【氏名】	萩原 幸司
【特許出願人】	
【識別番号】	506137147
【氏名又は名称】	エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社
【代理人】	
【識別番号】	100088155
【弁理士】	
【氏名又は名称】	長谷川 芳樹
【選任した代理人】	
【識別番号】	100128381
【弁理士】	
【氏名又は名称】	清水 義憲
【選任した代理人】	
【識別番号】	100126653
【弁理士】	
【氏名又は名称】	木元 克輔
【電話番号】	03-6738-8002
【連絡先】	担当

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 014708

【納付金額】 14,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 特許請求の範囲 1

【物件名】 要約書 1

【書類名】明細書

【発明の名称】五環式化合物

【技術分野】

【0001】

本発明は、コリン作動性神経細胞賦活作用を有する、五環式化合物又はその薬剤学的に許容される塩及びその医薬用途に関するものである。本発明はまた、前記化合物を有効成分として含有する医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

アセチルコリンを伝達物質とするコリン作動性神経細胞は、前脳では前脳基底部のマイネルト基底核や中隔核から海馬、扁桃核、そして大脳皮質へ広く投射し、記憶・学習や認知・注意の調節を担っている（非特許文献1）。また、脳幹の脚橋被蓋核と背外側被蓋核のコリン作動性神経細胞は線条体、側坐核、黒質や視床へ投射し、動機付けや覚醒状態の調節に関与すると考えられている（非特許文献2－4）。

【0003】

特に、前脳基底部のコリン作動性神経細胞の役割については、多くの障害モデル動物等を用いた解析により明らかとなってきた。中でも、コリン作動性神経細胞の機能障害と記憶学習の低下が相関することが障害モデル動物において示され（非特許文献5－7）、コリンエステラーゼ阻害剤によりアセチルコリン量を増加させコリン作動性神経細胞の機能を上げることにより認知機能が改善されることが示されてきた（非特許文献8、9）。

【0004】

さらに、認知機能障害を伴う多くの神経疾患では、コリン作動性神経細胞の機能障害が見られる（非特許文献10）。中でも、アルツハイマー型認知症やレビー小体型認知症ではコリン作動性神経細胞の機能障害と認知機能低下が相関することが知られ（非特許文献11－13）、障害モデル動物同様にコリンエステラーゼ阻害剤により認知機能が改善されることが示されてきた（非特許文献14、15）。

【0005】

したがって、これらの知見より、臨床においてもコリン作動性神経細胞自身の機能賦活を達成することで、コリン作動性神経細胞の機能低下によって起こる認知機能低下の改善が期待できる。

【0006】

上記の疾患以外にも、認知機能障害とコリン作動性神経細胞の機能低下の関連が報告されている疾患としてハンチントン舞踏病、ダウン症候群、筋委縮性側索硬化症（ALS）、パーキンソン病、大うつ病性障害、統合失調症等が挙げられる。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Everitt BJ et al. “Central cholinergic systems and cognition.” Annu. Rev. Psychol. 48 (1997) 649-684

【非特許文献2】Gullledge AT. et al. “Cholinergic inhibition of neocortical pyramidal neurons.” J. Neurosci. 25(2005) 10308-20

【非特許文献3】Daniel Dautan D. et al. “A major external source of cholinergic innervation of the striatum and nucleus accumbens originates in the brainstem.” J. Neurosci. 34 (2014) 4509-18

【非特許文献4】M Steriade M. et al. “Neuronal activities in brain-stem cholinergic nuclei related to tonic activation processes in thalamocortical systems.” J. Neurosci. 10 (1990) 2541-59

【非特許文献5】Fischer W. et al. “Progressive decline in spatial learning and integrity of forebrain cholinergic neurons in rats during aging.” Neurobiol. Aging 13 (1992) 9-23

【非特許文献6】Leanza G. et al. "Selectivelesioning of the basal forebrain cholinergic system by intraventricular 192IgG-saporin: behavioural, biochemical and stereological studies in the rat." Eur. J. Neurosci. 7 (1995) 329-43

【非特許文献7】Leanza G. et al. "Selectiveimmunolesioning of the basal fore brain cholinergic system disrupts short-term memory in rats." Eur. J. Neurosci. 8 (1996) 1535-44

【非特許文献8】Ogura H. et al. "Donepezil, acentrally acting acetylcholinesterase inhibitor, alleviates learning deficits in hypocholinergic models in rats." Methods Find Exp Clin Pharmacol. 22 (2000)89-95.

【非特許文献9】Spowart-Manning L. et al. "Spatial discrimination deficits by excitotoxic lesions in the Morris waterescape task." Behav Brain Res. 156 (2005) 269-76.

【非特許文献10】Mufson EJ. et al. "Human cholinergic basal forebrain : chemical anatomy and neurologic dysfunction." J. Chem. Neuroanat. 26 (2003) 233-242

【非特許文献11】Mufson EJ. et al. "Cholinergic system during the progression of Alzheimer's disease : therapeutic implication." Expert. Rev. Neurother. 8 (2008) 1703-1718

【非特許文献12】Schliebs R. et al. "The significance of the cholinergic system in the brain during aging and in Alzheimer's disease." J. Neural. Transm. 113 (2006) 1625-1644

【非特許文献13】Bruce AP. et al. "Choline acetyltransferase activity and cognitive domain score of Alzheimer's patients." Neurobiol. Aging. 21 (2000) 11-17

【非特許文献14】Rogers SL. et al. "The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. The Donepezil Study Group." Dementia. 7 (1996) 293-303

【非特許文献15】Mori E. et al. "Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial." Ann Neurol. 72 (2012) 41-52

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明の課題は、コリン作動性神経細胞賦活作用を有し、認知機能障害治療剤としての利用可能性を有する化合物またはその薬剤学的に許容される塩を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者らは、上記課題を解決すべく、精力的に研究を重ねた結果、コリン作動性神経細胞賦活作用を有する、五環式化合物又はその薬剤学的に許容される塩を見出した。

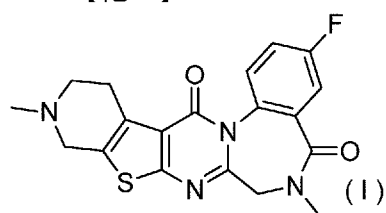
【0010】

すなわち、本発明は以下<1>から<14>に関する。

<1>以下の群から選ばれる化合物またはその薬剤学的に許容される塩：

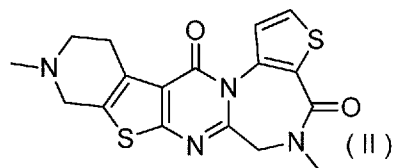
3-フルオロ-6, 11-ジメチル-6, 7, 10, 11, 12, 13-ヘキサヒドロベンゾ[f]ピリド[4', 3' : 4', 5']チエノ[2', 3' : 4, 5]ピリミド[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-5, 14-ジオン：

【化1】



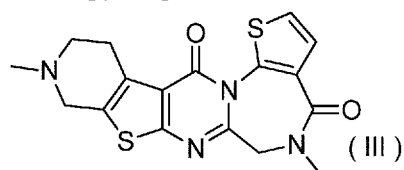
5, 10-ジメチル-5, 6, 9, 10, 11, 12-ヘキサヒドロピリド [4' ', 3' ' : 4' , 5'] チエノ [2' , 3' : 4, 5] ピリミド [1, 2-a] チエノ [2, 3-f] [1, 4] ジアゼピン-4, 13-ジオン:

【化2】



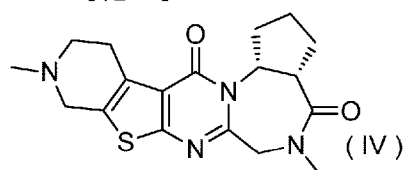
5, 10-ジメチル-5, 6, 9, 10, 11, 12-ヘキサヒドロピリド [4' ', 3' ' : 4' , 5'] チエノ [2' , 3' : 4, 5] ピリミド [1, 2-a] チエノ [3, 2-f] [1, 4] ジアゼピン-4, 13-ジオン:

【化3】



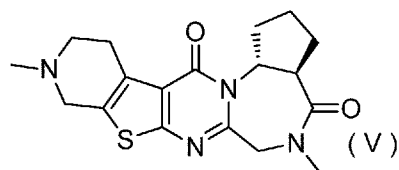
(3 a S, 14 a R) -5, 10-ジメチル-3, 3 a, 5, 6, 9, 10, 11, 12-オクタヒドロ-1 H-シクロペンタ [f] ピリド [4' ', 3' ' : 4' , 5'] チエノ [2' , 3' : 4, 5] ピリミド [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4, 13 (2 H, 14 a H) -ジオン:

【化4】



(3 a R, 14 a R) -5, 10-ジメチル-3, 3 a, 5, 6, 9, 10, 11, 12-オクタヒドロ-1 H-シクロペンタ [f] ピリド [4' ', 3' ' : 4' , 5'] チエノ [2' , 3' : 4, 5] ピリミド [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4, 13 (2 H, 14 a H) -ジオン:

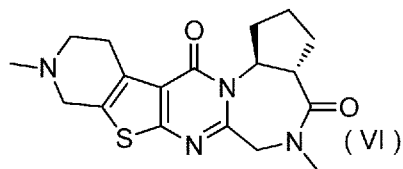
【化5】



および

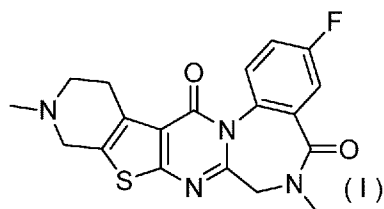
(3 a S, 14 a S) —5, 10—ジメチル—3, 3 a, 5, 6, 9, 10, 11, 12—オクタヒドロ—1 H—シクロペンタ [f] ピリド [4' ', 3' ' : 4', 5'] チエノ [2', 3' : 4, 5] ピリミド [1, 2—a] [1, 4] ジアゼピン—4, 13 (2 H, 14 a H) —ジオン:

【化6】



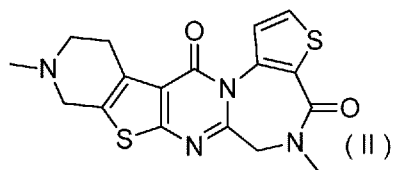
。<2>3—フルオロ—6, 11—ジメチル—6, 7, 10, 11, 12, 13—ヘキサヒドロベンゾ [f] ピリド [4' ', 3' ' : 4', 5'] チエノ [2', 3' : 4, 5] ピリミド [1, 2—a] [1, 4] ジアゼピン—5, 14—ジオンまたはその薬剤学的に許容される塩:

【化7】



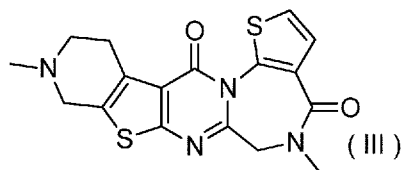
。<3>5, 10—ジメチル—5, 6, 9, 10, 11, 12—ヘキサヒドロピリド [4' ', 3' ' : 4', 5'] チエノ [2', 3' : 4, 5] ピリミド [1, 2—a] チエノ [2, 3—f] [1, 4] ジアゼピン—4, 13—ジオンまたはその薬剤学的に許容される塩:

【化8】



。<4>5, 10—ジメチル—5, 6, 9, 10, 11, 12—ヘキサヒドロピリド [4' ', 3' ' : 4', 5'] チエノ [2', 3' : 4, 5] ピリミド [1, 2—a] チエノ [3, 2—f] [1, 4] ジアゼピン—4, 13—ジオンまたはその薬剤学的に許容される塩:

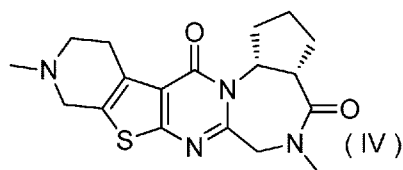
【化9】



。

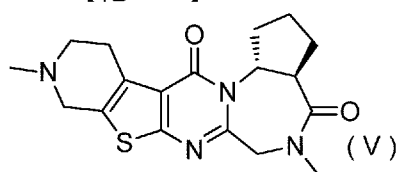
<5> (3 a S, 14 a R) —5, 10—ジメチル—3, 3 a, 5, 6, 9, 10, 11, 12—オクタヒドロ—1 H—シクロペンタ [f] ピリド [4' ', 3' ' : 4', 5'] チエノ [2', 3' : 4, 5] ピリミド [1, 2—a] [1, 4] ジアゼピン—4, 13 (2 H, 14 a H) —ジオンまたはその薬剤学的に許容される塩:

【化10】



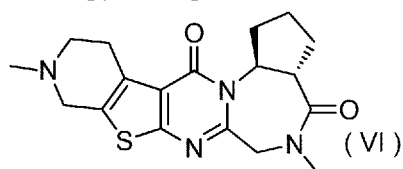
°
<6> (3 a R, 14 a R) —5, 10—ジメチル—3, 3 a, 5, 6, 9, 10, 11, 12—オクタヒドロ—1 H—シクロペンタ [f] ピリド [4' ', 3' ' : 4', 5'] チエノ [2', 3' : 4, 5] ピリミド [1, 2—a] [1, 4] ジアゼピン—4, 13 (2 H, 14 a H) —ジオンまたはその薬剤学的に許容される塩:

【化11】



°
<7> (3 a S, 14 a S) —5, 10—ジメチル—3, 3 a, 5, 6, 9, 10, 11, 12—オクタヒドロ—1 H—シクロペンタ [f] ピリド [4' ', 3' ' : 4', 5'] チエノ [2', 3' : 4, 5] ピリミド [1, 2—a] [1, 4] ジアゼピン—4, 13 (2 H, 14 a H) —ジオンまたはその薬剤学的に許容される塩:

【化12】



°
<8><1>—<7>のいずれか一項に記載の化合物またはその薬剤学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

<9>神経細胞賦活剤である<8>記載の医薬組成物。

<10>認知機能障害の治療のための<8>記載の医薬組成物。

<11><1>—<7>のいずれか一項に記載の化合物またはその薬剤学的に許容される塩を含有してなる認知機能障害の治療剤。

<12><1>—<7>のいずれか一項に記載の化合物またはその薬剤学的に許容される塩を患者に投与する、認知機能障害の治療方法。

<13>認知機能障害の治療に使用される、<1>—<7>のいずれか一項に記載の化合物またはその薬剤学的に許容される塩。

<14>認知機能障害の治療剤を製造するための、<1>—<7>のいずれか一項に記載の化合物またはその薬剤学的に許容される塩。

【発明の効果】

【0011】

本発明に係る式（Ⅰ）～（ⅤⅠ）で表される五環式化合物（以下、化合物（Ⅰ）～（ⅤⅠ）という。）またはその薬剤学的に許容される塩は、下記の薬理試験例における活性データにて示されているように神経細胞賦活作用を有している。本発明の化合物（Ⅰ）～（ⅤⅠ）は、神経細胞賦活作用により認知機能の改善につながることから、認知機能障害の治療剤としての利用可能性を有している。

【発明を実施するための形態】

【0012】

以下、本発明の内容について詳細に説明する。

【0013】

本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずるすべての幾何異性体、光学異性体、回轉異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも、各異性体を任意の比率で含む混合物でもよい。したがって例えば、本発明の化合物には、光学異性体およびラセミ体が存在することがありえるが、本発明においてはいずれにも限定されず、ラセミ体であっても、各光学活性体のいずれかであっても、各光学活性体を任意の比率で含む混合物でもよい。しかしながら、異性体、ラセミ体、異性体混合物のうち、あるものは、他のものよりも活性を示す可能性があると考えられている。

【0014】

また、結晶多形が存在することもあるが同様にいずれにも限定されず、いずれかの結晶形の単一物であっても混合物であってもよく、また、本発明には非晶質体も含まれ、そして、本発明に係る化合物には、無水物と溶媒和物（特に水和物）とが包含される。

【0015】

本発明には、化合物（Ⅰ）～（ⅤⅠ）の同位体標識された化合物も含まれる。同位体標識された化合物は1つまたはそれ以上の原子が自然界に通常見出される原子質量か質量数と異なった原子質量か質量数を有する原子で置き換えられていること以外、化合物（Ⅰ）～（ⅤⅠ）と同一である。本発明の化合物に組み入れることができる同位元素は、例えば、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素、リン、硫黄、沃素、および塩素の同位元素であり、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{123}I 、および ^{125}I 等が含まれる。

【0016】

上記同位体標識化合物、例えば、 ^3H および／または ^{14}C などの放射性同位元素が組み入れられた化合物は医薬および／または基質の組織分布アッセイに有用である。 ^3H と ^{14}C はそれらの調製と検出の容易さのため有用と考えられている。同位元素 ^{11}C および ^{18}F はPET（陽電子放射断層撮影）で有用と考えられており、同位元素 ^{125}I はSPECT（単光子放出コンピュータ断層撮影）で有用と考えられており、脳イメージングですべて有用である。 ^2H などのより重い同位元素による置換は、より高い代謝的安定性による生体内半減期を増加または必要用量の減少等のある種の治療上の利点を生じさせ、それ故に、ある状況下では有用と考えられている。上記同位体標識化合物は容易に利用可能な同位体標識された試薬を同位体標識されていない試薬の代わりに用いて、以下の実施例に開示された手順を行うことによって一様に調製することができる。

【0017】

本明細書における「薬剤学的に許容される塩」とは、本発明に係る化合物と塩を形成されるものであれば特に限定されず、具体的には例えば、無機酸塩、有機酸塩または酸性アミノ酸塩等の酸付加塩が挙げられる。

【0018】

本明細書における「薬剤学的に許容される塩」とは、特に限定する記載がない限り、適宜な比で塩を形成しさえすれば、形成された塩において、当該化合物1分子に対する酸の分子数は特に限定されないが、好ましくは該化合物1分子に対して酸は約0.5～約2分子であり、より好ましくは、当該化合物1分子に対して酸は、約0.5、約1、または約

2分子である。

【0019】

無機酸塩の好ましい例としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等が挙げられ、有機酸塩の好ましい例としては、例えば、酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、ステアリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩等が挙げられる。

【0020】

酸性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えば、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などが挙げられる。

【0021】

本発明に係る化合物(I)～(VI)がフリー体として得られる場合、前記の化合物(I)～(VI)が形成していてもよい塩またはそれらの水和物の状態に常法に従って変換することができる。

【0022】

本発明に係る化合物(I)～(VI)が化合物(I)～(VI)の塩または化合物(I)～(VI)の水和物として得られる場合、前記の化合物(I)～(VI)のフリー体に常法に従って変換することができる。

【0023】

また、本発明に係る化合物(I)～(VI)について得られる種々の異性体(例えば光学異性体、回転異性体、立体異性体等)は、通常分離手段、例えば、再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー(例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー等)を用いることにより精製し、単離することができる。

【0024】

[製剤]

本発明に係る医薬組成物は、薬剤学的に許容される添加物を化合物群(I)～(VI)から選ばれる化合物またはその薬剤学的に許容される塩と混和することにより製造することができる。本発明に係る医薬組成物は、例えば、第十七改正日本薬局方の製剤総則に記載の方法など既知の方法に従って製造することができる。

【0025】

本発明に係る医薬組成物は、その剤形に応じて適切に患者に投与することができる。

【0026】

本発明に係る化合物(I)～(VI)またはその薬剤学的に許容される塩の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の具体的な種類等に応じて異なるが、通常、成人の場合は1日あたり経口投与で約30 μ g～10g、好ましくは100 μ g～5g、さらに好ましくは100 μ g～1gを、注射投与で約30 μ g～1g、好ましくは100 μ g～500mg、さらに好ましくは100 μ g～300mgをそれぞれ1回または数回に分けて投与する。

【0027】

本発明の化合物は生理活性低分子化合物の標的タンパクを捕捉するためのケミカルプローブとすることができる。すなわち、本発明の化合物は、当該化合物の活性発現に必須な構造部分とは異なる部分に、J. Mass Spectrum, Soc. Jpn., Vol. 51, No. 5 2003, p492-498またはWO2007/139149等に記載の手法で標識基、リンカー等を導入することでアフィニティークロマトグラフィー、フォトアフィニティープローブ等に変換することができる。

【0028】

ケミカルプローブに用いる標識基、リンカー等は、例えば以下の(1)ないし(5)からなる群に示される基が挙げられる。

(1) 光親和性標識基(例えば、ベンゾイル基、ベンゾフェノン基、アジド基、カルボニ

ルアジド基、ジアジリジン基、エノン基、ジアゾ基およびニトロ基等）および化学親和性基（例えば、アルファ炭素原子がハロゲン原子で置換されたケトン基、カルバモイル基、エステル基、アルキルチオ基、 α 、 β -不飽和ケトン、エステル等のマイケル受容体、およびオキシラン基等）等のタンパク質標識基、

（２）-S-S-、-O-S i-O-、単糖（グルコース基、ガラクトース基等）または二糖（ラクトース等）等の開裂可能なリンカー、および酵素反応で開裂可能なオリゴペプチドリンカー、

（３）ビオチン、3-（4, 4-ジフルオロ-5, 7-ジメチル-4H-3a, 4a-ジアザ-4-ボラー-s-インダセン-3-イル）プロピオニル基等のフィッシングタグ基、

（４） ^{125}I 、 ^{32}P 、 ^3H 、 ^{14}C などの放射性標識基；フルオレセイン、ローダミン、ダンシル、ウンベリフェロン、7-ニトロフラザニル、3-（4, 4-ジフルオロ-5, 7-ジメチル-4H-3a, 4a-ジアザ-4-ボラー-s-インダセン-3-イル）プロピオニル基等の蛍光標識基；ルミフェリン、ルミノール等の化学発光基；ランタノイド金属イオン、ラジウムイオン等の重金属イオン等の検出可能なマーカーまたは

（５）ガラスビーズ、ガラスベットの、マイクロタイタープレート、アガロースビーズ、アガロースベット、ポリスチレンビーズ、ポリスチレンベット、ナイロンビーズ、ナイロンベット等の固相担体と結合させる基等。

【００２９】

上記の（１）ないし（５）からなる群より選択される標識基等を上記文献に記載の方法等に準じて本発明の化合物に導入して調製されるプローブは、新たな創薬ターゲットの探索等に有用な標識タンパクの同定のためのケミカルプローブとして用いることができる。

【実施例】

【００３０】

本発明の化合物（Ⅰ）～（Ⅵ）は、例えば、以下の実施例に記載した方法により製造することができ、また、当該化合物の効果は、以下の試験例に記載した方法により確認することができる。ただし、これらは例示的なものであって、本発明は、如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

【００３１】

文献名等が記載されている化合物は、その文献等に従って製造したことを示す。

【００３２】

また、本明細書に使用される略号は当業者に周知の慣用的な略号である。本明細書においては以下の略号を使用する。

DCE：1, 2-ジクロロエタン

DCM：ジクロロメタン

DIPEA：N, N-ジイソプロピルエチルアミン

DMT-MM：4-（4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル）-4-メチルモルホリニウム クロリド

DMSO：ジメチルスルホキシド

EDC：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

HATU：O-（7-アザベンゾトリアゾール-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ホスフェート

HOBT：1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

n-：ノルマル

NMM：N-メチルモルホリン

t-：ターシャリー

TBD：1, 3, 4, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-2H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン

TBME：ターシャリーブチルメチルエーテル

TEA：トリエチルアミン

THF：テトラヒドロフラン

¹H-NMR：プロトン核磁気共鳴スペクトルメトリー

MS：マスマスペクトルメトリー

HPLC：高速液体クロマトグラフィー

【0033】

以下の実施例及び製造例中の「室温」は通常約10℃から約35℃を示す。％は特記しない限り重量パーセントを示す。

【0034】

プロトン核磁気共鳴スペクトルの化学シフトは、テトラメチルシランに対するδ単位（ppm）で記録、カップリング定数はヘルツ（Hz）で記録されている。パターンは、s：シングレット、d：ダブルット、t：トリプレット、q：カルテット、m：マルチプレット、br：ブロード、br. s：ブロードシングレット。

【0035】

化合物の光学分割には、Biotage社製Parallel Flex™（カラム：DAICEL社製CHIRALPAK（登録商標）AD-H, IA, IB, IC, DAICEL社製CHIRALCEL（登録商標）OD-H, OJ-Hのいずれか）を用いた。

【0036】

製造例、参考例および実施例においてマイクロウェーブ反応装置を用いた反応は、Biotage社製initiator™またはinitiator+™を用いた。

【0037】

クロマトグラフィーに関して、シリカゲルは、Merck社製Silica Gel 60（70-230 mesh、もしくは、230-400 mesh ASTM）または富士シリシア化学社製PSQ60Bを用いるか、プレパックカラム {カラム：YAMAZEN社製Hi-Flash™ Column（Silicagel）、サイズ；S（16×60 mm）、M（20×75 mm）、L（26×100 mm）、2L（26×150 mm）、3L（46×130 mm）のいずれか、またはBiotage社製Biotage TMSNAP Ultra Silica Cartridge、サイズ：10 g、25 g、50 gのいずれか} を用いた。

【0038】

NHシリカゲルは、富士シリシア化学社製CHROMATOREX NH-DM2035を用いるか、プレパックカラム {カラム：YAMAZEN社製Hi-Flash™ Column（Amino）、サイズ；S（16×60 mm）、M（20×75 mm）、L（26×100 mm）、2L（26×150 mm）、3L（46×130 mm）のいずれか、もしくは和光純薬工業社製 プレセップ™（ルアーロック）NH2（HC）、サイズ：タイプM（14 g／25 mL）、タイプL（34 g／70 mL）、タイプ2L（50 g／100 mL）、タイプ3L（110 g／200 mL）のいずれか} を用いた。

【0039】

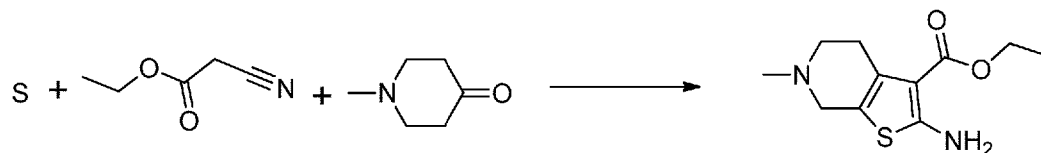
以下に示す化合物の命名は、一般的に用いられる試薬を除き、「E-ノートブック」バージョン12（パーキンエルマー社）で表示されたものを用いた。

【0040】

製造例1

エチル 2-アミノ-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボキシレート の合成

【化13】



1-メチル-4-ピペリドン (CAS No. 1445-73-4) (51.5 mL, 442 mmol)、エチルシアノアセテート (CAS No. 105-56-6) (47.2 mL, 442 mmol)、硫黄 (CAS No. 7704-34-9) (14.2 g, 442 mmol) およびエタノール (800 mL) の混合物に室温で TEA (61.6 mL, 442 mmol) を加えた。反応混合物を 40℃ で 15 時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH シリカゲル、酢酸エチル) で精製した。得られた濃縮残渣を酢酸エチルでトリチュレーションした。沈殿物をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、そして減圧下に乾燥して、標記化合物 (58.4 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.33 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.62–2.70 (m, 2H), 2.79–2.88 (m, 2H), 3.37 (t, $J=2.0$ Hz, 2H), 4.26 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 5.97 (br. s, 2H).

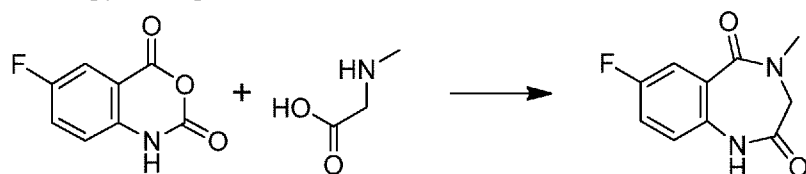
MS (ESI) m/z : 241 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0041】

製造例 2

7-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン-2, 5-ジオンの合成

【化 14】



6-フルオロ-1H-ベンゾ [d] [1, 3] オキサジン-2, 4-ジオン (CAS No. 321-69-7) (10.0 g, 55.2 mmol) のピリジン (100 mL) 溶液へ、サルコシン (CAS No. 107-97-1) (5.16 g, 58.0 mmol) を室温に加え、反応混合物を 100℃ で 8 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。沈殿物をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄した。得られた固体を減圧下に乾燥し、標記化合物 (5.34 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.30 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 6.97 (dd, $J=8.8$, 4.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, $J=8.6$, 7.6, 2.9 Hz, 1H), 7.67 (dd, $J=9.0$, 3.1 Hz, 1H), 7.99 (br. s, 1H).

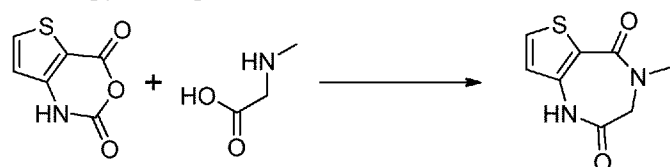
MS (ESI) m/z : 209 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0042】

製造例 3

4-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-チエノ [3, 2-e] [1, 4] ジアゼピン-2, 5-ジオンの合成

【化 15】



1H, 2H, 4H-チエノ [3, 2-d] [1, 3] オキサジン-2, 4-ジオン (CAS No. 78756-28-2) (300 mg, 1.77 mmol)、サルコシン (395 mg, 4.43 mmol) と水 (10 mL) の混合物を 2 時間加熱還流した。反応混合物を 0℃ まで冷却した。沈殿物をろ取し、水およびジエチルエーテルで順次洗浄した。

得られた固体を減圧下に乾燥して、標記化合物 (165 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3.24 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 6.72 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.96 (br. s, 1H).

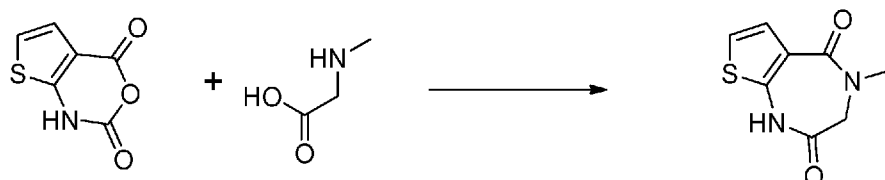
MS (ESI) m/z : 197 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0043】

製造例4

4-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-チエノ [2, 3-e] [1, 4] ジアゼピン-2, 5-ジオンの合成

【化16】



サルコシン (790 mg, 8.87 mmol) の水 (12 mL) 溶液へ、1H, 2H, 4H-チエノ [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-2, 4-ジオン (CAS No. 103979-54-0) (600 mg, 3.55 mmol) を加えた。反応混合物を1.5時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した。反応混合物ヘクロロホルムを加え、有機層を分離した。水層をクロロホルム (2回)、酢酸エチル (3回) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた固体を乾燥し、標記化合物 (430 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3.23 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 6.90 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.39 (br. s, 1H).

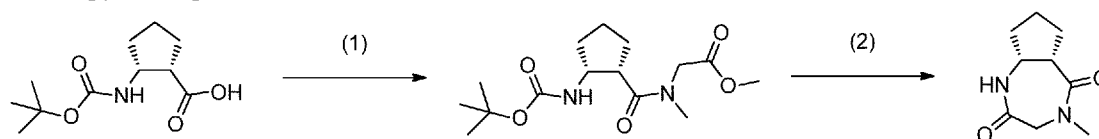
MS (ESI) m/z : 197 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0044】

製造例5

(5aS, 8aR)-4-メチルオクタヒドロシクロペンタ [e] [1, 4] ジアゼピン-2, 5-ジオンの合成

【化17】



(1) メチル 2-((1S, 2R)-2-((t-ブトキシカルボニル)アミノ)-N-メチルシクロペンタンカルボキサミド) アセテートの合成

(1S, 2R)-2-((t-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロペンタン-1-カルボン酸 (CAS No. 137170-89-9) (14.6 g, 63.6 mmol)、サルコシンメチルエステル塩酸塩 (CAS No. 13515-93-0) (10.7 g, 76.3 mmol) および THF (150 mL) の混合物へ、TEA (22.2 mL, 159 mmol)、HOBT・一水和物 (11.7 g, 76.3 mmol)、および EDC (14.6 g, 76.3 mmol) を氷冷下に順次加えた。反応混合物を室温で15時間攪拌したのち、酢酸エチルと水を加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、25-30%酢酸エチル/n-ヘプタン) で2回精製して、標記化合物 (16.1 g) を得た。

MS (ESI) m/z : 337 [M+Na]⁺

(2) (5a S, 8a R) —4—メチルオクタヒドロシクロペンタ [e] [1, 4] ジアゼピン—2, 5—ジオンの合成

メチル 2—((1 S, 2 R)—2—((*t*-ブトキシカルボニル) アミノ)—*N*-メチルシクロペンタンカルボキサミド) アセテート (16.1 g, 51.3 mmol) へ、4 N 塩化水素/1, 4—ジオキサン溶液 (160 mL, 640 mmol) を氷冷下に加えた。反応混合物を同温で30分間攪拌し、ついで室温で45分室温で攪拌した後、減圧下に濃縮した。残渣のメタノール (130 mL) 溶液へ、水冷下に、TBD (8.57 g, 61.6 mmol) を加えた。反応混合物を水冷下に3時間攪拌したのち、0℃に冷却した。生じた固体をろ取り、氷冷したメタノールで3回洗浄し、減圧下に乾燥して標記化合物 (5.22 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.41—1.59 (m, 2 H), 1.78—1.98 (m, 2 H), 2.00—2.15 (m, 1 H), 2.36—2.53 (m, 1 H), 3.08 (s, 3 H), 3.18—3.32 (m, 1 H), 3.49 (dd, *J* = 15.5, 1.7 Hz, 1 H), 3.91—4.04 (m, 1 H), 4.51 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H), 5.54 (br. s, 1 H).

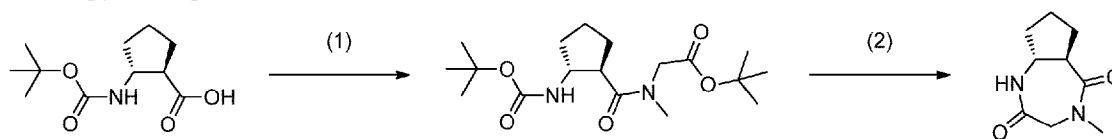
MS (ESI) m/z : 183 [M+H]⁺

【0045】

製造例6

(5a R, 8a R) —4—メチルオクタヒドロシクロペンタ [e] [1, 4] ジアゼピン—2, 5—ジオンの合成

【化18】



(1) *t*-ブチル 2—((1 R, 2 R)—2—((*t*-ブトキシカルボニル) アミノ)—*N*-メチルシクロペンタンカルボキサミド) アセテートの合成

(1 R, 2 R)—*t*-ブトキシカルボニル—2—アミノシクロペンタンカルボン酸 (CAS No. 245115-25-7) (1.00 g, 4.36 mmol)、サルコシン *t*-ブチルエステル塩酸塩 (CAS No. 136088-69-2) (872 mg, 4.80 mmol) および DCM (10 mL) の混合物へ、DIPEA (1.81 mL, 10.5 mmol) および HATU (1.99 g, 5.23 mmol) を室温で順次加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、30—50% 酢酸エチル/*n*-ヘプタン) で精製して、標記化合物 (1.61 g) を得た。

MS (ESI) m/z : 357 [M+H]⁺

(2) (5a R, 8a R) —4—メチルオクタヒドロシクロペンタ [e] [1, 4] ジアゼピン—2, 5—ジオンの合成

t-ブチル 2—((1 R, 2 R)—2—((*t*-ブトキシカルボニル) アミノ)—*N*-メチルシクロペンタンカルボキサミド) アセテート (1.61 g, 4.52 mmol) へ 4 N 塩化水素/1, 4—ジオキサン溶液 (16 mL, 64 mmol) を室温に加え、20時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣に炭酸水素ナトリウム (0.911 g, 10.8 mmol)、メタノール (24 mL)、NMM (0.099 mL, 0.90 mmol)、および DMT-MM (12.3% H₂O, 1.80 g, 5.70 mmol) を室温で順次加え、20時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を DCM で洗浄した。洗浄液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、5—20% メタノール/酢酸エチル) で精製して、標記化合物 (745 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.56—1.88 (m, 3

H), 1.91–2.02 (m, 1H), 2.13–2.23 (m, 1H), 2.26–2.39 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.08–3.16 (m, 1H), 3.51–3.62 (m, 1H), 3.79 (d, J=18.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J=18.0 Hz, 1H), 6.76 (br. s, 1H).

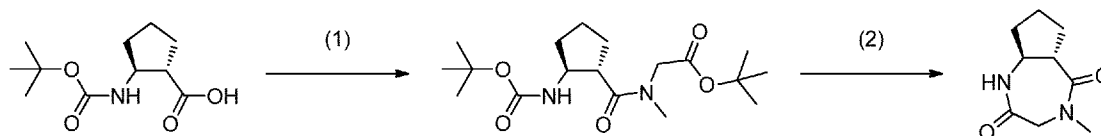
MS (ESI) m/z : 183 [M+H]⁺

【0046】

製造例7

(5aS, 8aS)–4–メチルオクタヒドロシクロペンタ [e] [1, 4] ジアゼピン–2, 5–ジオンの合成

【化19】



(1) t–ブチル 2–((1S, 2S)–2–((t–ブトキシカルボニル) アミノ)–N–メチルシクロペンタンカルボキサミド) アセテートの合成

(1S, 2S)–t–ブトキシカルボニル–2–アミノシクロペンタンカルボン酸 (CAS No. 143679–80–5) (1.00 g, 4.36 mmol)、サルコシン t–ブチルエステル塩酸塩 (872 mg, 4.80 mmol)、DIPEA (1.81 mL, 10.5 mmol) および DCM (10 mL) の混合物へ、HATU (1.99 g, 5.23 mmol) を室温で加えた。反応混合物を室温にて終夜攪拌した後、直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、30–50% 酢酸エチル/n–ヘプタン) で精製して、標記化合物 (1.55 g) を得た。

MS (ESI) m/z : 357 [M+H]⁺

(2) (5aS, 8aS)–4–メチルオクタヒドロシクロペンタ [e] [1, 4] ジアゼピン–2, 5–ジオンの合成

t–ブチル 2–((1S, 2S)–2–((t–ブトキシカルボニル) アミノ)–N–メチルシクロペンタンカルボキサミド) アセテート (1.55 g, 4.35 mmol) へ 4N 塩化水素/1, 4–ジオキサン溶液 (16 mL, 64 mmol) を室温で加え、16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣に炭酸水素ナトリウム (0.877 g, 10.4 mmol)、メタノール (24 mL)、NMM (0.096 mL, 0.87 mmol)、および DMT–MM (12.3% H₂O, 1.73 g, 5.48 mmol) を室温で順次加え、3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を DCM で洗浄した。洗浄液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0–20% メタノール/酢酸エチル) で精製して、標記化合物 (753 mg) を得た。

¹H–NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.55–1.88 (m, 3H), 1.91–2.02 (m, 1H), 2.11–2.22 (m, 1H), 2.25–2.40 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.07–3.16 (m, 1H), 3.51–3.62 (m, 1H), 3.78 (d, J=18.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J=18.0 Hz, 1H), 6.54 (br. s, 1H).

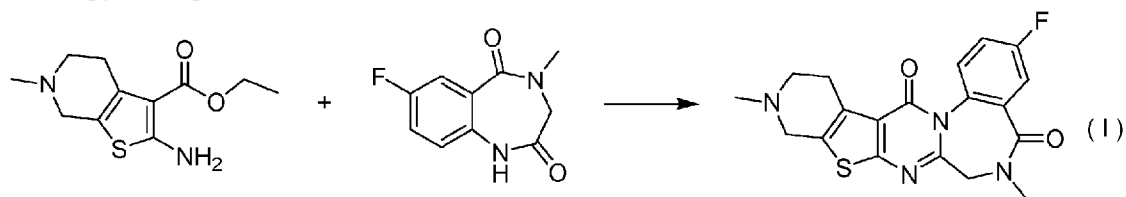
MS (ESI) m/z : 183 [M+H]⁺

【0047】

実施例1

3–フルオロ–6, 11–ジメチル–6, 7, 10, 11, 12, 13–ヘキサヒドロベンゾ [f] ピリド [4', 3' : 4', 5'] チエノ [2', 3' : 4, 5] ピリミド [1, 2–a] [1, 4] ジアゼピン–5, 14–ジオンの合成

【化20】



製造例1で得たエチル 2-アミノ-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボキシレート (6. 00 g, 25. 0 mmol)、製造例2で得た7-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン-2, 5-ジオン (5. 20 g, 25. 0 mmol) およびDCE (300 mL) の混合物へ、オキシ塩化リン (4. 65 mL, 49. 9 mmol) を室温に加えた。反応混合物を80℃で20時間攪拌した。氷冷攪拌下、反応混合物にナトリウム エトキシド (20%エタノール溶液、80 mL, 207 mmol) を加えた。反応混合物を室温で20分攪拌した。反応混合物へ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (NHシリカゲル、50-100%酢酸エチル/n-ヘプタン)、(シリカゲル、0-50%メタノール/酢酸エチル) で順次精製した。得られた固体をTBMEでトリチュレーションし、沈殿物をろ取した。得られた固体をTBMEで洗浄し、減圧下に乾燥して、標記化合物 (4. 56 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2. 51 (s, 3H), 2. 66-2. 76 (m, 1H), 2. 77-2. 88 (m, 1H), 3. 04-3. 18 (m, 2H), 3. 25 (s, 3H), 3. 57-3. 75 (m, 2H), 4. 09 (d, $J=15. 2\text{ Hz}$, 1H), 4. 47 (d, $J=14. 8\text{ Hz}$, 1H), 7. 25-7. 31 (m, 1H), 7. 60-7. 64 (m, 1H), 7. 67 (dd, $J=9. 0$, 4. 7 Hz, 1H) .

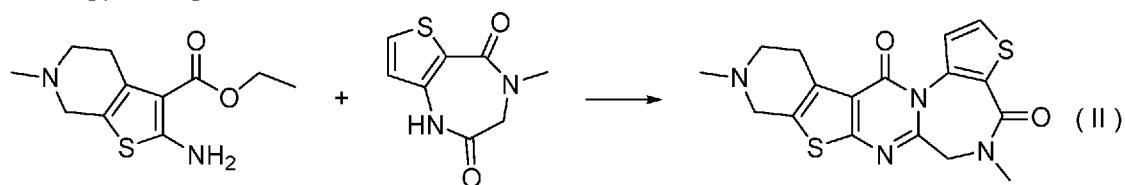
MS (ESI) m/z : 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0048】

実施例2

5, 10-ジメチル-5, 6, 9, 10, 11, 12-ヘキサヒドロピリド [4', ' , 3' : 4', 5'] チエノ [2', 3' : 4, 5] ピリミド [1, 2-a] チエノ [2, 3-f] [1, 4] ジアゼピン-4, 13-ジオンの合成

【化21】



製造例1で得たエチル 2-アミノ-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボキシレート (303 mg, 1. 26 mmol)、製造例3で得た4-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-チエノ [3, 2-e] [1, 4] ジアゼピン-2, 5-ジオン (165 mg, 0. 841 mmol)、および1, 4-ジオキサン (10 mL) の混合物へ、オキシ塩化リン (0. 157 mL, 1. 68 mmol) を、室温に加えた。反応混合物を70℃で2時間攪拌した後、90℃で5時間攪拌した。室温まで冷却した反応混合物へ、ナトリウム エトキシド (20%エタノール溶液、2. 60 mL, 6. 73 mmol) を加えた。反応混合物を室温で40分攪拌した。反応混合物へ酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離した。水層を酢酸エ

チルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、50%メタノール／酢酸エチル）で精製し、標記化合物（90.0mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.51 (s, 3H), 2.66–2.87 (m, 2H), 3.07–3.20 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.56–3.74 (m, 2H), 4.21 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 4.56 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H).

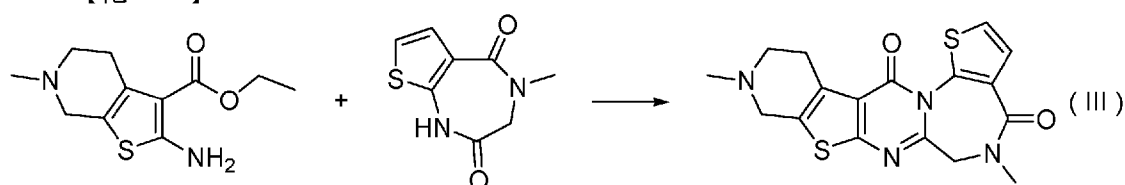
MS (ESI) m/z : 373 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0049】

実施例3

5, 10-ジメチル-5, 6, 9, 10, 11, 12-ヘキサヒドロピリド [4'', 3'' : 4', 5'] チエノ [2', 3' : 4, 5] ピリミド [1, 2-a] チエノ [3, 2-f] [1, 4] ジアゼピン-4, 13-ジオンの合成

【化22】



製造例4で得た4-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-チエノ [2, 3-e] [1, 4] ジアゼピン-2, 5-ジオン (1.00g, 5.10mmol)、製造例1で得たエチル 2-アミノ-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボキシレート (1.84g, 7.64mmol)、および1, 4-ジオキサソ (30mL) の混合物へ、オキシ塩化リン (1.43mL, 15.3mmol) を室温で加えた。反応混合物を室温で5分攪拌し、90℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した反応混合物に、ナトリウム エトキシド (20%エタノール溶液、21.7mL, 56.1mmol) を5分かけて加えた。反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、そして水を順次加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出した。合せた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、20%–50%メタノール／酢酸エチル）で精製した。得られた固体をエタノールでトリチュレーションし、沈殿物をろ取した。得られた個体をエタノールで洗浄し、減圧下に乾燥して標記化合物 (712mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.52 (s, 3H), 2.71–2.87 (m, 2H), 3.05–3.30 (m, 5H), 3.59–3.75 (m, 2H), 4.23 (d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H), 4.57 (d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H).

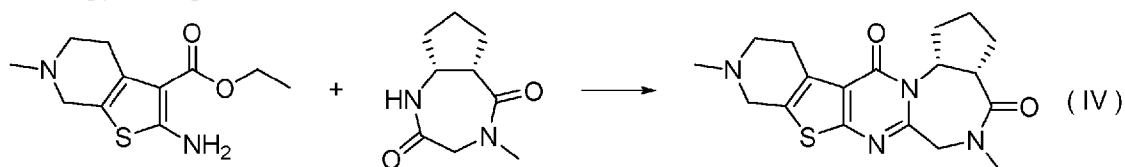
MS (ESI) m/z : 373 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0050】

実施例4

(3a S, 14a R) -5, 10-ジメチル-3, 3a, 5, 6, 9, 10, 11, 12-オクタヒドロ-1H-シクロペンタ [f] ピリド [4'', 3'' : 4', 5'] チエノ [2', 3' : 4, 5] ピリミド [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4, 13 (2H, 14a H) -ジオンの合成

【化23】



製造例5－(2)で得た(5 a S, 8 a R)－4－メチルオクタヒドロシクロペンタ[e][1, 4]ジアゼピン－2, 5－ジオン(3.10 g, 17.0 mmol)、製造例1で得たエチル 2－アミノ－6－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチエノ[2, 3－c]ピリジン－3－カルボキシレート(8.18 g, 34.0 mmol)およびDCE(300 mL)の混合物へ、オキシ塩化リン(7.93 mL, 85.1 mmol)を室温に加えた。反応混合物を80℃で14.5時間攪拌した。反応混合物へ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃に加え、室温で3.5時間攪拌した後、有機層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル、30－60%酢酸エチル/n－ヘプタン)で精製した。得られた濃縮残渣をTBMEでトリチュレーションし、沈殿物をろ取した。得られた固体をTBMEで3回洗浄し、減圧下に乾燥して、標記化合物(3.70 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.51－1.73 (m, 2H), 1.94－2.18 (m, 2H), 2.30－2.41 (m, 1H), 2.44－2.59 (m, 4H), 2.71－2.82 (m, 2H), 3.04－3.19 (m, 5H), 3.42－3.54 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 4.17 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 5.69－5.82 (m, 1H).

MS (ESI) m/z : 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$

比旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -146.0$ (c 0.50, CHCl_3)

HPLCによる分析;

(分析条件) カラム: CHIRALPAK IB (ダイセル化学工業社製) (0.46 cm ϕ $\times$ 15 cm), 40℃, 溶離液: エタノール/ヘキサン=20/80 (v/v), 流速: 1 mL/min., 検出: UV (254 nm)

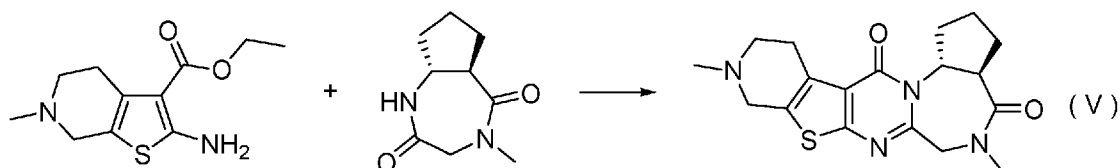
(分析結果) 標記化合物を上記分析条件で分析したところ、保持時間は10.38分であり、光学純度は>98% ee、旋光性は(－)であった。エナンチオマーの保持時間は、ラセミ体の出発原料を用いて同様に合成して確認した。

【0051】

実施例5

(3 a R, 14 a R)－5, 10－ジメチル－3, 3 a, 5, 6, 9, 10, 11, 12－オクタヒドロ－1 H－シクロペンタ[f]ピリド[4', ', 3', ': 4', 5']チエノ[2', 3': 4, 5]ピリミド[1, 2－a][1, 4]ジアゼピン－4, 13(2 H, 14 a H)－ジオンの合成

【化24】



製造例6－(2)で得た(5 a R, 8 a R)－4－メチルオクタヒドロシクロペンタ[e][1, 4]ジアゼピン－2, 5－ジオン(310 mg, 1.70 mmol)、製造例1

で得たエチル 2-アミノ-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボキシレート (613 mg, 2.55 mmol) および DCE (16 mL) の混合物へ、オキシ塩化リン (0.793 mL, 8.51 mmol) を室温で加えた。反応混合物を 70℃ にて 2.5 時間攪拌した後、室温に戻し、酢酸エチル (15 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) を加えた。反応混合物を室温で 5 日間攪拌し、酢酸エチルを加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出した。合せた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH シリカゲル、50-70% 酢酸エチル/n-ヘプタン) で精製した。得られた生成物をジエチルエーテルで 3 回洗浄したのち、TBME で洗浄し、減圧下に乾燥して標記化合物 (143 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.29-1.49 (m, 1H), 1.68-1.83 (m, 1H), 1.82-2.21 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.76 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.98-3.23 (m, 6H), 3.40-3.54 (m, 1H), 3.57-3.68 (m, 2H), 4.17-4.34 (m, 2H), 5.30 (d, $J=17.4$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z : 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC による分析;

(分析条件) カラム: CHIRALPAK IC (ダイセル化学工業社製) (0.46 cm ϕ $\times$ 15 cm), 40℃, 溶離液: エタノール, 流速: 1 mL/min., 検出: UV (254 nm)

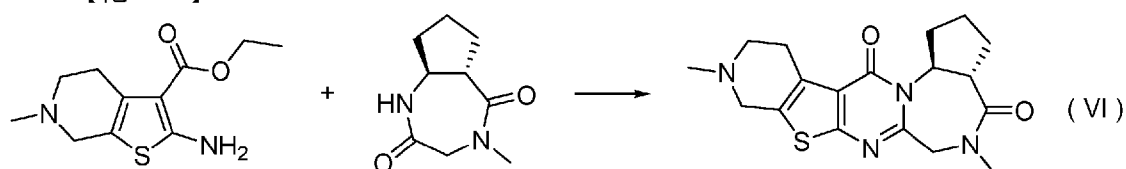
(分析結果) 標記化合物の保持時間は 6.64 分であり、光学純度は $>99\%$ ee、旋光性は (−) であった。

【0052】

実施例 6

(3aS, 14aS) -5, 10-ジメチル-3, 3a, 5, 6, 9, 10, 11, 12-オクタヒドロ-1H-シクロペンタ [f] ピリド [4', 3': 4', 5'] チエノ [2', 3': 4, 5] ピリミド [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4, 13 (2H, 14aH) -ジオンの合成

【化25】



製造例 7-(2) で得た (5aS, 8aS) -4-メチルオクタヒドロシクロペンタ [e] [1, 4] ジアゼピン-2, 5-ジオン (336 mg, 1.84 mmol)、製造例 1 で得たエチル 2-アミノ-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボキシレート (665 mg, 2.77 mmol) および DCE (17 mL) の混合物へ、オキシ塩化リン (0.859 mL, 9.22 mmol) を室温で加えた。反応混合物を 60℃ にて 3.5 時間攪拌した後、室温に戻した。反応混合物へ、酢酸エチル (15 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) を加えた。反応混合物を室温で 5 日間攪拌し、酢酸エチルを加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出した。合せた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH シリカゲル、40-80% 酢酸エチル/n-ヘプタン) で精製した。得られた生成物をジエチルエーテルで 3 回洗浄し、減圧下に乾燥して標記化合物 (166 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.31-1.50 (m, 1H), 1.69-1.83 (m, 1H), 1.84-1.97 (m, 1H), 1.97-2.20 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.73-2.80 (m, 2H), 3.

0.2—3.23 (m, 6H), 3.41—3.55 (m, 1H), 3.57—3.69 (m, 2H), 4.19—4.34 (m, 2H), 5.30 (d, $J=17.2$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z : 359 [M+H]⁺

(分析条件) カラム: CHIRALPAK IC (ダイセル化学工業社製) ($0.46\text{ cm}\phi\times 15\text{ cm}$), 40°C , 溶離液: エタノール, 流速: $1\text{ mL}/\text{min}$, 検出: UV (254 nm)

(分析結果) 標記化合物の保持時間は8.34分であり、光学純度は $>99\%$ ee、旋光性は(+)であった。

【0053】

薬理試験例

実施例1—6の化合物を用いて、以下の薬理試験を行った。

【0054】

ラット胎仔脳由来神経細胞培養系におけるAcetylcholine (ACh) 放出量の測定

(1) ラット初代神経細胞培養

胎生18日齢のWistar系ラット(日本チャールズリバー社)より中隔野を単離し培養に供した。具体的には、イソフルラン麻酔下、妊娠ラットより無菌的に胎仔を摘出した。胎仔より脳を摘出し、氷冷L-15 medium (11415-064, Thermo Fisher Scientific) に浸した。その摘出脳から、実体顕微鏡下で中隔野を採取した。採取した中隔野を、0.25% trypsin (15050-065, Thermo Fisher Scientific) および0.01% DNase (D5025-150KU, Sigma) を含有した酵素溶液中、 37°C 下30分間の酵素処理することにより、細胞を分散させた。この際、酵素反応は非働化済みウマ血清 (26050-088, Thermo Fisher Scientific) を加えることで停止させた。この酵素処理溶液を 1000 rpm にて3分間遠心分離し、上清を除いた。得られた細胞塊に培地を 10 mL 加えた。培地にはDulbecco's Modified Eagle's Medium (044-29765, WAKO) にN2 サプリメント (17502-048, Thermo Fisher Scientific) と 1 mM Sodium pyruvate (11360-070, Thermo Fisher Scientific) およびPenicillin streptomycin (15140-1221, Thermo Fisher Scientific) を用いた。培地が加えられた細胞塊を、緩やかなピペッティング操作により細胞を再分散後、再度 1000 rpm にて3分間遠心分離し、上清を除いた。得られた細胞塊に培地を 10 mL 加え、この細胞分散液を $40\text{ }\mu\text{m}$ ナイロンメッシュ (Cell Strainer) でろ過し、細胞塊を除くことにより神経細胞懸濁液を得た。この神経細胞懸濁液を培地にて希釈し、10%非働化済みウシ血清 (26140-079, Thermo Fisher Scientific) と10%非働化済みウマ血清を加えた。その後、予めpoly-D-lysineにてコーティングされた96well培養器 (354461, CORNING) に初期培養密度が $1.4\times 10^5\text{ cells}/\text{cm}^2$ になるように $100\text{ }\mu\text{L}/\text{well}$ にて播種した。播種した細胞は5% CO_2 —95%air下、 37°C インキュベータ中にて二日培養した後、培地全量を新鮮な培地 $120\text{ }\mu\text{L}$ と交換し、引き続き5日間培養した。

(2) 化合物添加

培養7日目に薬物添加を以下の通りに行った。試験化合物のDMSO液を培地にて最終濃度の10倍になるように希釈した。Nerve growth factor (450-01, PEPRO TECH, INC.) を $0.3\text{ ng}/\text{mL}$ に調製した。これらの2つの溶液をそれぞれ $15\text{ }\mu\text{L}/\text{well}$ 添加し、よく混和した。最終DMSO濃度は0.1%以下とした。また、対象群にはDMSO及びNGFのみを添加した。

(3) ACh放出量測定

薬物添加1日後に、以下の方法でHPLCにてACh放出量を測定した。培地回収後のwellに温めたバッファーを100μL/well加え、直ぐにバッファーを除いた。その後、10μM choline、10μM physostigmineと6mM KClを加えたバッファーを120μL/well加えた。バッファーは、125mM NaCl、25mM 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazine ethanesulfonic acid、1.2mM KH₂PO₄、1.2mM MgSO₄、2.2mM CaCl₂ (2H₂O)、10mM Glucoseに滅菌水にて調製し、溶液の最終pHを7.4にした。バッファーを加えた96well培養器を5%CO₂-95%air下、37℃インキュベータ中にて40分間インキュベートした後、80μLを回収した。回収したバッファーに内部標準液IPHC (5×10⁻⁷M)を6μL加え、HPLC測定用チューブにバッファーを移し、HPLC測定に供した。結果は、対照群のバッファー中ACh濃度に対する百分率(% of control)にて化合物の作用を示し、対照群のバッファー中ACh濃度に対して20%の上昇を示した化合物濃度を以下の表1に示す。

【0055】

【表1】

実施例	Control群のACh量に対して、 20%以上増加作用を示す濃度 (μM)
1	0.1
2	0.1
3	0.1
4	0.1
5	0.1
6	0.03

【0056】

ラット中隔野におけるcholine acetyltransferase (ChAT) mRNA発現量の測定

(1) 化合物投与

本試験では体重約250-350gのSprague-Dawley系雄性ラット（日本チャールズリバー社）を使用した。試験化合物は0.01規定塩酸に溶解し、経口投与した。

(2) サンプルリング

試験化合物投与24時間目に、ペントバルビタール麻酔下で脳組織を摘出した。氷冷下で中隔野を分画し、液体窒素で凍結後-80℃にて保管した。

(3) ChAT mRNA発現量の測定

RNA精製にはRNeasy（登録商標）Plus Mini Kit（#74136：QIAGEN社）を使用した。RNA精製はキットの添付文書に記載の方法にて実施した。RNA精製後、total RNA濃度はQIAxpert Instrument（QIAGEN社）で測定した。cDNAはSuperScript（登録商標）VILLOTM cDNA Synthesis Kit（#11754：Thermo Fisher Scientific）を使用して調製した。cDNAの調製はキットの添付文書に記載の方法で実施した。調製したcDNAをRNase free waterで4倍希釈し、希釈したcDNA溶液をサンプルとした。Taqman（登録商標）Universal PCR Master Mix（#4304437：Thermo Fisher Scientific）、Taqman（登録商標）Gene Expression Assays, INVENTORIED（#4331182：Thermo Fisher Scientific）、RNase free waterおよびcDNA溶液をそれぞれ10μl、1μl、4μlおよび5μlずつ混和し、測定サンプル溶液とした。Quantitative polymerase chain rea

ction (qPCR) はABI PRISM (登録商標) 7900HT (Thermo Fisher Scientific) を使用し、蛍光プローブ法で実施した。解析はSDS 2.4 (Thermo Fisher Scientific) で実施した。結果はvehicle投与群のChAT mRNA発現量に対しての試験化合物投与群のChAT mRNA発現量の増加量を百分率で算出した。結果を以下の表2に示す。

【0057】

【表2】

実施例	投与量	Vehicle投与群のChAT mRNA発現量に対する増加量 (%)
1	10mg/kg	73.3
2	3mg/kg	38.0
3	10mg/kg	56.4
4	10mg/kg	42.4
5	3mg/kg	33.6
6	10mg/kg	32.0

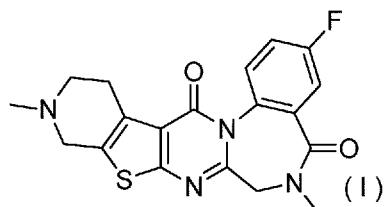
【書類名】特許請求の範囲

【請求項1】

以下の群から選ばれる化合物またはその薬剤学的に許容される塩：

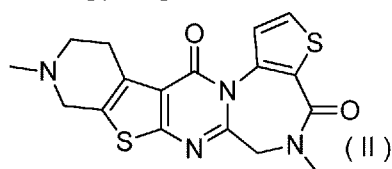
3-フルオロ-6, 11-ジメチル-6, 7, 10, 11, 12-ヘキサヒドロベンゾ[f]ピリド[4' ', 3' ' : 4', 5']チエノ[2', 3' : 4, 5]ピリミド[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-5, 14-ジオン：

【化1】



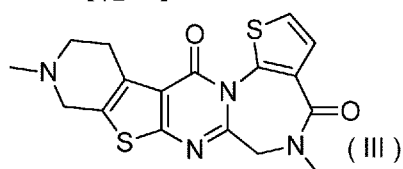
5, 10-ジメチル-5, 6, 9, 10, 11, 12-ヘキサヒドロピリド[4' ', 3' ' : 4', 5']チエノ[2', 3' : 4, 5]ピリミド[1, 2-a]チエノ[2, 3-f][1, 4]ジアゼピン-4, 13-ジオン：

【化2】



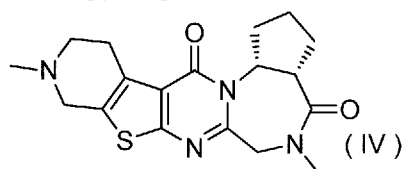
5, 10-ジメチル-5, 6, 9, 10, 11, 12-ヘキサヒドロピリド[4' ', 3' ' : 4', 5']チエノ[2', 3' : 4, 5]ピリミド[1, 2-a]チエノ[3, 2-f][1, 4]ジアゼピン-4, 13-ジオン：

【化3】



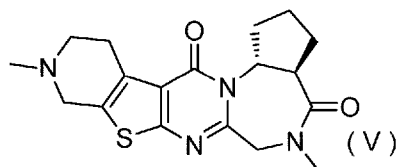
(3 a S, 14 a R)-5, 10-ジメチル-3, 3 a, 5, 6, 9, 10, 11, 12-オクタヒドロ-1 H-シクロペンタ[f]ピリド[4' ', 3' ' : 4', 5']チエノ[2', 3' : 4, 5]ピリミド[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-4, 13 (2 H, 14 a H)-ジオン：

【化4】



(3 a R, 14 a R)-5, 10-ジメチル-3, 3 a, 5, 6, 9, 10, 11, 12-オクタヒドロ-1 H-シクロペンタ[f]ピリド[4' ', 3' ' : 4', 5']チエノ[2', 3' : 4, 5]ピリミド[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-4, 13 (2 H, 14 a H)-ジオン：

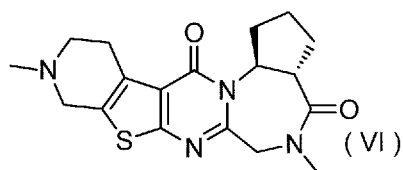
【化5】



および

(3aS, 14aS) -5, 10-ジメチル-3, 3a, 5, 6, 9, 10, 11, 12-オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[f]ピリド[4'', 3'':4', 5']チエノ[2', 3':4, 5]ピリミド[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-4, 13(2H, 14aH)-ジオン:

【化6】

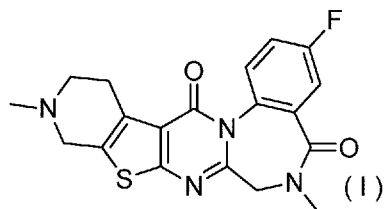


。

【請求項2】

3-フルオロ-6, 11-ジメチル-6, 7, 10, 11, 12, 13-ヘキサヒドロベンゾ[f]ピリド[4'', 3'':4', 5']チエノ[2', 3':4, 5]ピリミド[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-5, 14-ジオンまたはその薬剤学的に許容される塩:

【化7】

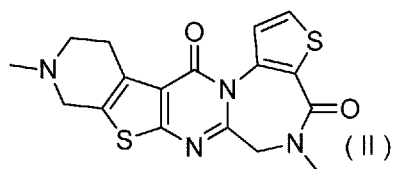


。

【請求項3】

5, 10-ジメチル-5, 6, 9, 10, 11, 12-ヘキサヒドロピリド[4'', 3'':4', 5']チエノ[2', 3':4, 5]ピリミド[1, 2-a]チエノ[2, 3-f][1, 4]ジアゼピン-4, 13-ジオンまたはその薬剤学的に許容される塩:

【化8】



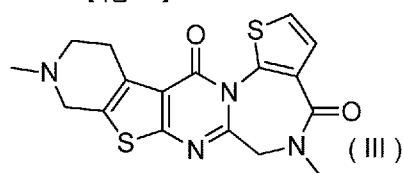
。

【請求項4】

5, 10-ジメチル-5, 6, 9, 10, 11, 12-ヘキサヒドロピリド[4'', 3'':4', 5']チエノ[2', 3':4, 5]ピリミド[1, 2-a]チエノ[3

， 2-f] [1, 4] ジアゼピン-4, 13-ジオンまたはその薬剤学的に許容される塩：

【化9】

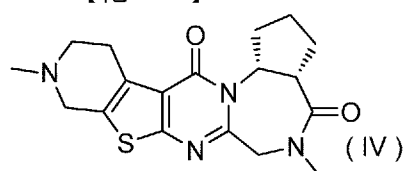


。

【請求項5】

(3a S, 14a R)-5, 10-dimethyl-3, 3a, 5, 6, 9, 10, 11, 12-octahydro-1H-cyclopenta[f]pyrido[4', 3': 4', 5']thieno[2', 3': 4, 5]pyrimido[1, 2-a][1, 4]diazepine-4, 13(2H, 14aH)-ジオンまたはその薬剤学的に許容される塩：

【化10】

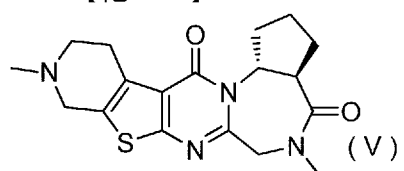


。

【請求項6】

(3a R, 14a R)-5, 10-dimethyl-3, 3a, 5, 6, 9, 10, 11, 12-octahydro-1H-cyclopenta[f]pyrido[4', 3': 4', 5']thieno[2', 3': 4, 5]pyrimido[1, 2-a][1, 4]diazepine-4, 13(2H, 14aH)-ジオンまたはその薬剤学的に許容される塩：

【化11】

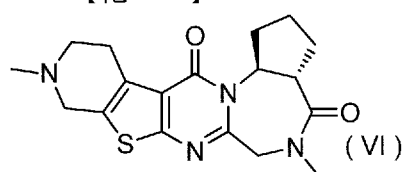


。

【請求項7】

(3a S, 14a S)-5, 10-dimethyl-3, 3a, 5, 6, 9, 10, 11, 12-octahydro-1H-cyclopenta[f]pyrido[4', 3': 4', 5']thieno[2', 3': 4, 5]pyrimido[1, 2-a][1, 4]diazepine-4, 13(2H, 14aH)-ジオンまたはその薬剤学的に許容される塩：

【化12】



。

【請求項8】

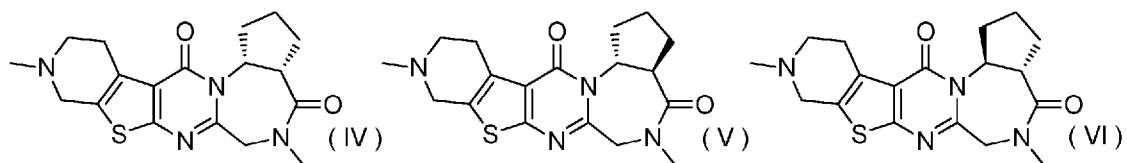
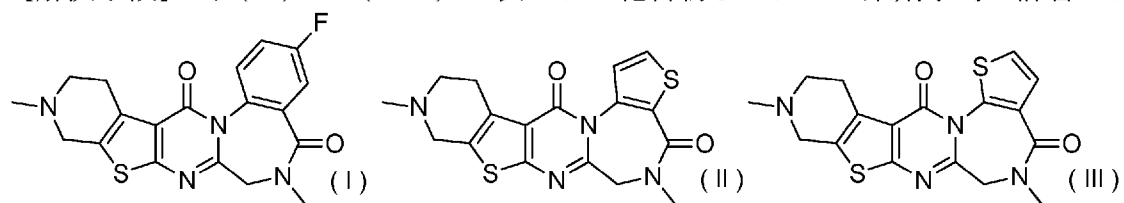
請求項 1 — 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬剤学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

【書類名】要約書

【要約】

【課題】コリン作動性神経細胞賦活作用を有し、認知機能障害治療剤としての利用可能性を有する化合物またはその薬剤学的に許容される塩の提供。

【解決手段】式（Ⅰ）～（Ⅵ）で表される化合物またはその薬剤学的に許容される塩。



【選択図】なし

出願人履歴

5 0 6 1 3 7 1 4 7

20060420

新規登録

東京都文京区小石川四丁目 6 番 1 0 号

エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社