(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4017214号
(P4017214)
(45)発行日　平成19年12月5日(2007.12.5)　(24)登録日　平成19年9月28日(2007.9.28)

(51)Int.Cl.		F I	
C07D 237/04	(2006.01)	C07D	237/04
A61K 31/50	(2006.01)	A61K	31/50
A61P 29/00	(2006.01)	A61P	29/00
A61P 11/00	(2006.01)	A61P	11/00
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00

請求項の数 8　(全 38 頁)

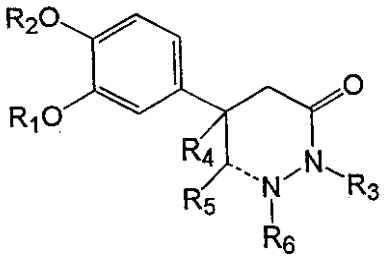
(21)出願番号　特願平9-159273
(22)出願日　平成9年6月3日(1997.6.3)
(65)公開番号　特開平10-59950
(43)公開日　平成10年3月3日(1998.3.3)
審査請求日　平成16年5月25日(2004.5.25)
(31)優先権主張番号　特願平8-170723
(32)優先日　平成8年6月11日(1996.6.11)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

(73)特許権者　000226404
興和創薬株式会社
東京都中央区日本橋本町３丁目４番１４号
(74)代理人　100099759
弁理士　青木　篤
(74)代理人　100077517
弁理士　石田　敬
(74)代理人　100087413
弁理士　古賀　哲次
(74)代理人　100108903
弁理士　中村　和広
(74)代理人　100150810
弁理士　武居　良太郎

最終頁に続く

(54)【発明の名称】５－フェニル－３－ピリダジノン誘導体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
下記一般式（Ｉ）
【化１】



（Ｉ）

（上記式中、R_1は置換基を有してもよいC_1～C_8のアルキル基、C_3～C_7のシクロアルキル基またはインダニル基を表し、R_2はC_1～C_4のアルキル基を表し、R_3は水素原子；置換基を有してもよいC_1～C_5のアルキル基；C_3～C_7のシクロアルキル基または酸素原子、窒素原子、硫黄原子の中から選ばれた１個以上のヘテロ原子を含有してもよいアリール基を表し、R_4およびR_5はそれぞれ独立して、水素原子；C_1～C_6のアルキル基；置換基を有してもよいフェニル基または酸素原子、窒素原子、硫黄原子の中から選ばれた１個以上のヘテロ原子を含有する単環式アリール基を表し、点線は単結合または二重結合を表

す。ただし、点線が単結合の場合、R_6は水素原子またはC_1～C_6のアルキル基を表す。）で表される５－フェニル－３－ピリダジノン誘導体、その光学異性体またはそれらの医薬上許容される塩もしくはこれらの水和物または溶媒和物。

【請求項２】

R_1がC_1～C_6のアルキル基；フェニル基を置換基として有するC_1～C_5のアルキル基；C_1～C_3のアルキル基を置換基として有してもよいC_3～C_7のシクロアルキル基を置換基として有するC_1～C_5のアルキル基；C_4～C_6のシクロアルキル基もしくはインダニル基であり、R_2がメチル基またはエチル基であり、R_3が水素原子、C_1～C_3のアルキル基、アリール基または置換基としてアリール基を有するC_1～C_2のアルキル基であり、R_4およびR_5は、それぞれ独立して水素原子、メチル基、エチル基、フェニル基、ピリジル基であることを特徴とする請求項１記載の化合物。

【請求項３】

R_1がメチル基、ブチル基、イソブチル基、置換基としてフェニル基を有するC_1～C_5のアルキル基、シクロペンチル基、シクロプロピルメチル基、（１－メチルシクロプロピル）メチル基または２－インダニル基であり、R_3が水素原子、メチル基、エチル基、フェニル基またはベンジル基であり、R_4が水素原子、メチル基、エチル基、フェニル基、ピリジル基であることを特徴とする請求項１または請求項２に記載の化合物。

【請求項４】

R_2がメチル基であり、R_5が水素原子であることを特徴とする請求項１～請求項３のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項５】

点線が二重結合であることを特徴とする請求項１～請求項４のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項６】

請求項１～請求項５のいずれか一つに記載の化合物および薬理学的に許容される担体を含有してなることを特徴とする医薬組成物。

【請求項７】

請求項１～請求項５のいずれか一つに記載の化合物および薬理学的に許容される担体を含有してなることを特徴とする炎症性疾患の予防または治療薬。

【請求項８】

請求項１～請求項５のいずれか一つに記載の化合物および薬理学的に許容される担体を含有してなることを特徴とする抗喘息薬。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】

本発明はホスホジエステラーゼ（ＰＤＥ）IV阻害作用を有する新規な５－フェニル－３－ピリダジノン誘導体に関する。

【０００２】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】

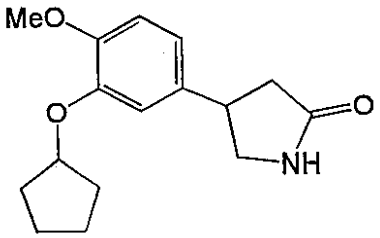
気道平滑筋の弛緩および炎症細胞の機能の調節には、細胞内セカンドメッセンジャーであるｃＡＭＰが関与しており、このｃＡＭＰはホスホジエステラーゼ（ＰＤＥ）によって分解され不活性な５’－ＡＭＰとなる。ＰＤＥによる分解を抑制することによりｃＡＭＰの濃度を上昇させれば、気管支拡張作用および抗炎症作用が得られ、喘息のごとき炎症性疾患に対する治療効果を示すものと考えられる［Ｅｕｒ．Ｒｅｓｐｉｒ．Ｊ．，７，５７９（１９９４）］。現在までに、ＰＤＥは５種類のアイソザイム（ＰＤＥⅠ～Ⅴ）に分類されており、それらの分布状態は組織に応じて異なっている［Ｔｒｅｎｄｓ　Ｐｈａｒｍ．，Ｓｃｉ．，１２，１９（１９９１）］。これは、ＰＤＥの各アイソザイムに対する特異的な阻害剤が、様々な組織中において相異なるｃＡＭＰの上昇をもたらす可能性を示唆している。

【０００３】

ＰＤＥアイソザイムのうちIV型の特異的な阻害剤は、炎症細胞の機能を抑制することが報告され［Ｔｈｏｒａｘ，４６，５１２（１９９１）］、喘息［Ｊ.Ｐｈａｒｍａｃｏｌ.Ｅｘｐ.Ｔｈｅｒ.，２６６，３０６（１９９３）］、皮膚炎［Ｂｒ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ.，１１２，３３２（１９９４）］などの炎症性疾患、多発性硬化症［Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，１，２４４（１９９４）］やリューマチ［Ｃｌｉｎ．Ｅｘｐ．Ｉｍｍｕｎｏｌ.，１００，１２６（１９９５）］などの自己免疫疾患に有用と考えられている。また、ＰＤＥのうちIV型のみを阻害することによってテオフィリン等の非選択的ＰＤＥ阻害剤でみられる心臓等の副作用を低減することができると考えられる。ＰＤＥIVに特異的な阻害作用を有する化合物としては、下記式のロリプラム（特開昭５０－１５７３６０号公報）が知られている。

【０００４】

【化２】



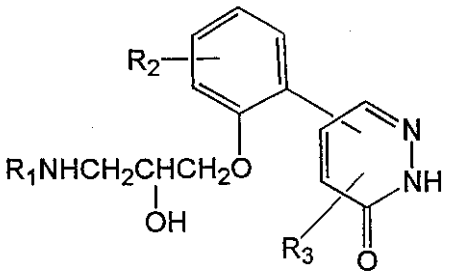
【０００５】

これ以外にも、ＰＤＥIVに特異的な阻害を示す化合物が公知であるが（ＷＯ９４／１０１１８号公報、ＷＯ９４／１２４６１号公報、特開平５－１１７２３９号公報、特開平７－１０１８６１号公報、ＷＯ９５／０３７９４号公報、ＷＯ９５／０８５３４号公報等）、現在までに臨床上適用されるには至っておらず、更に有用な化合物の開発が望まれている。

特開昭６０－８９４２１号公報には、下記一般式（II）

【０００６】

【化３】



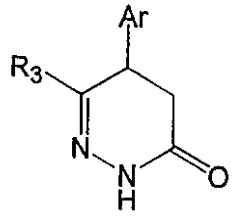
（ＩＩ）

【０００７】

（上記式中、R_1はイソプロピル基またはｔ－ブチル基を、R_2は水素原子、C_1～C_4のアルキル基、C_1～C_4のアルコキシ基、ヒドロキシ基またはアミノ基を、R_3は水素原子またはメチル基を表す。）で表される化合物が、ベーターアドレナリン受容体拮抗剤として記載されている。特開平４－２３４３６９号公報には、下記一般式（III）

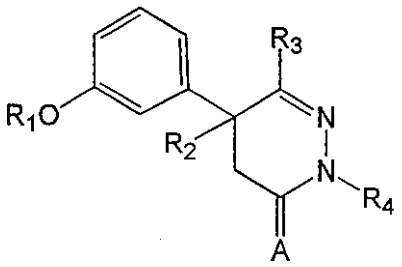
【０００８】

【化４】



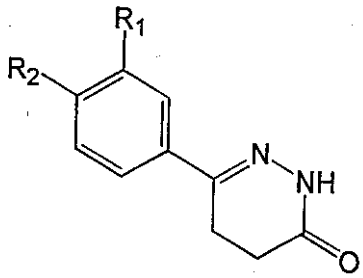
（ＩＩＩ）

【０００９】
（上記式中、Ａｒは二置換フェニル基、ピリジル基またはチエニル基を、R_3はC_1～C_5のアルキル基、－CH_2Ｐｈ基または－CH_2CH_2Ｐｈ基を表す。）で表される化合物が、医薬組成物の合成中間体として記載されている。特開昭５０－３７８００号公報には、下記一般式（IV）
【００１０】
【化５】



（ＩＶ）

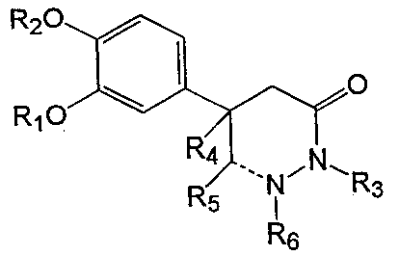
【００１１】
（上記式中、R_1、R_2、R_3およびR_4は、水素原子または低級アルキル基を、Ａは水素原子または酸素原子を表す。）で表される化合物が、鎮痛作用を示す化合物の合成中間体として記載されている。ＷＯ９２／０６９６３号公報には、下記一般式（Ｖ）
【００１２】
【化６】



（Ｖ）

【００１３】
（上記式中、R_1およびR_2はメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、エトキシ基、C_4～C_7のシクロアルコキシ基またはC_3～C_7のシクロアルキルメトキシ基を表す。）で表される化合物が、気管支痙れん緩和作用を示す化合物の合成中間体として記載されている。しかし、上記一般式（Ｖ）の化合物自体が気管支痙れん緩和作用を示すことは全く記載されていない。
【００１４】
【課題を解決するための手段】

本発明者らは、ＰＤＥIV阻害作用を有する新規な化合物の探索を行った結果、本発明の５－フェニル－３－ピリダジノン誘導体が強い気管支拡張作用および抗炎症作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。
即ち、本発明の要旨は、下記一般式（Ｉ）
【００１５】
【化７】



（Ｉ）

【００１６】
（上記式中、R_1は置換基を有してもよいC_1～C_8のアルキル基、C_3～C_7のシクロアルキル基またはインダニル基を表し、R_2はC_1～C_4のアルキル基を表し、R_3は水素原子；置換基を有してもよいC_1～C_5のアルキル基；C_3～C_7のシクロアルキル基または酸素原子、窒素原子、硫黄原子の中から選ばれた１個以上のヘテロ原子を含有してもよいアリール基を表し、R_4およびR_5はそれぞれ独立して、水素原子；C_1～C_6のアルキル基；置換基を有してもよいフェニル基または酸素原子、窒素原子、硫黄原子の中から選ばれた１個以上のヘテロ原子を含有する単環式アリール基を表し、点線は単結合または二重結合を表す。ただし、点線が単結合の場合、R_6は水素原子またはC_1～C_6のアルキル基を表す。）で表される５－フェニル－３－ピリダジノン誘導体、その光学異性体またはそれらの医薬上許容される塩もしくはこれらの水和物または溶媒和物に存する。
【００１７】
【発明の実施の形態】
以下に本発明を詳細に説明する。
上記一般式（Ｉ）のR_1としては、C_1～C_8の直鎖または分岐鎖アルキル基（メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、１，１－ジメチルプロピル基、２，２－ジメチルプロピル基、２－エチルブチル基、ｎ－ヘキシル基、１－メチルペンチル基、１，１－ジメチルブチル基、ｎ－ヘプチル基、ｎ－オクチル基等）が挙げられ、これらは置換基（フェニル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等のシクロアルキル基；メチル基、エチル基、プロピル基等のアルキル基を置換基として有するシクロアルキル基等）を有していてもよく、具体的に置換基を有するC_1～C_8のアルキル基としては、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、ベンジル基、フェネチル基、３－フェニルプロピル基、４－フェニルブチル基、（１－メチルシクロプロピル）メチル基、（１－フェニルシクロプロピル）メチル基等が挙げられる。さらにR_1としては、C_3～C_7のシクロアルキル基（シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等）、インダニル基が挙げられる。R_1として好ましくは、C_1～C_6のアルキル基；置換基としてフェニル基、C_3～C_7のシクロアルキル基またはC_1～C_3のアルキル基を置換基として有するC_3～C_7のシクロアルキル基を有するC_1～C_5のアルキル基；C_4～C_6のシクロアルキル基もしくはインダニル基が挙げられ、更に好ましくは、シクロペンチル基、シクロプロピルメチル基または２－インダニル基が挙げられる。
【００１８】
R_2としては、C_1～C_4の直鎖または分岐鎖アルキル基（メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔ－ブチル基等）が挙げら

れ、好ましくはメチル基またはエチル基、更に好ましくはメチル基が挙げられる。

【００１９】

R_3としては、水素原子；C_1～C_5の直鎖もしくは分岐鎖アルキル基（メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔ－ブチル基、ｎ－ペンチル基等）が挙げられ、これらは置換基として酸素原子、窒素原子、硫黄原子の中から選ばれた１個以上のヘテロ原子を含有してもよいアリール基（フェニル基、ピリジル基、チアゾリル基、フリル基、チエニル基、ナフチル基、キノリル基等）を有していてもよく、具体的に置換基を有していてもよいC_1～C_5のアルキル基としては、ベンジル基、フェネチル基、３－フェニルプロピル基、４－フェニルブチル基、５－フェニルペンチル基、ピリジルメチル基、フリルメチル基、チアゾリルメチル基、１－ナフチルメチル基、４－キノリルメチル基等が挙げられる。さらにR_3としては、C_3～C_7のシクロアルキル基（シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等）；酸素原子、窒素原子、硫黄原子の中から選ばれた１個以上のヘテロ原子を含有してもよいアリール基（フェニル基、ピリジル基、チアゾリル基、フリル基、チエニル基、ナフチル基、キノリル基等）が挙げられる。R_3として好ましくは、水素原子、C_1～C_3のアルキル基、アリール基、置換基としてアリール基を有するC_1～C_2のアルキル基が挙げられ、更に好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基、フェニル基またはベンジル基が挙げられる。

【００２０】

R_4およびR_5は、それぞれ独立して水素原子；C_1～C_6の直鎖または分岐鎖アルキル基（メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔ－ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等）；置換基を有していても良いフェニル基（フェニル基、４－メチルフェニル基、４－クロロフェニル基等）；酸素原子、窒素原子、硫黄原子の中から選ばれた１個以上のヘテロ原子を含有する単環式アリール基（ピリジル基、チアゾリル基、チエニル基、フリル基等）が挙げられ、好ましくはR_4およびR_5は、それぞれ独立して水素原子、メチル基、エチル基、フェニル基、ピリジル基が挙げられ、更に好ましくはR_5は水素原子が挙げられる。

【００２１】

点線は単結合または二重結合を表す。ただし、点線が単結合の場合、R_6は水素原子またはC_1～C_6のアルキル基（メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等）を表す。点線は好ましくは二重結合を表す。

【００２２】

上記一般式（Ｉ）の化合物は不斉炭素原子を有しており、光学異性体が存在する。この光学異性体も本発明に含まれる。また、上記一般式（Ｉ）の化合物およびその光学異性体の塩も本発明に含まれ、その塩としては、薬理学的に許容され得る塩が好ましく、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、およびシュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、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等の有機酸塩が挙げられる。

【００２３】

さらに、本発明には、上記一般式（Ｉ）の化合物、その光学異性体およびそれらの塩の水和物および溶媒和物も含まれ、溶媒和物の溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、アセトン、酢酸エチル、クロロホルム等が挙げられる。

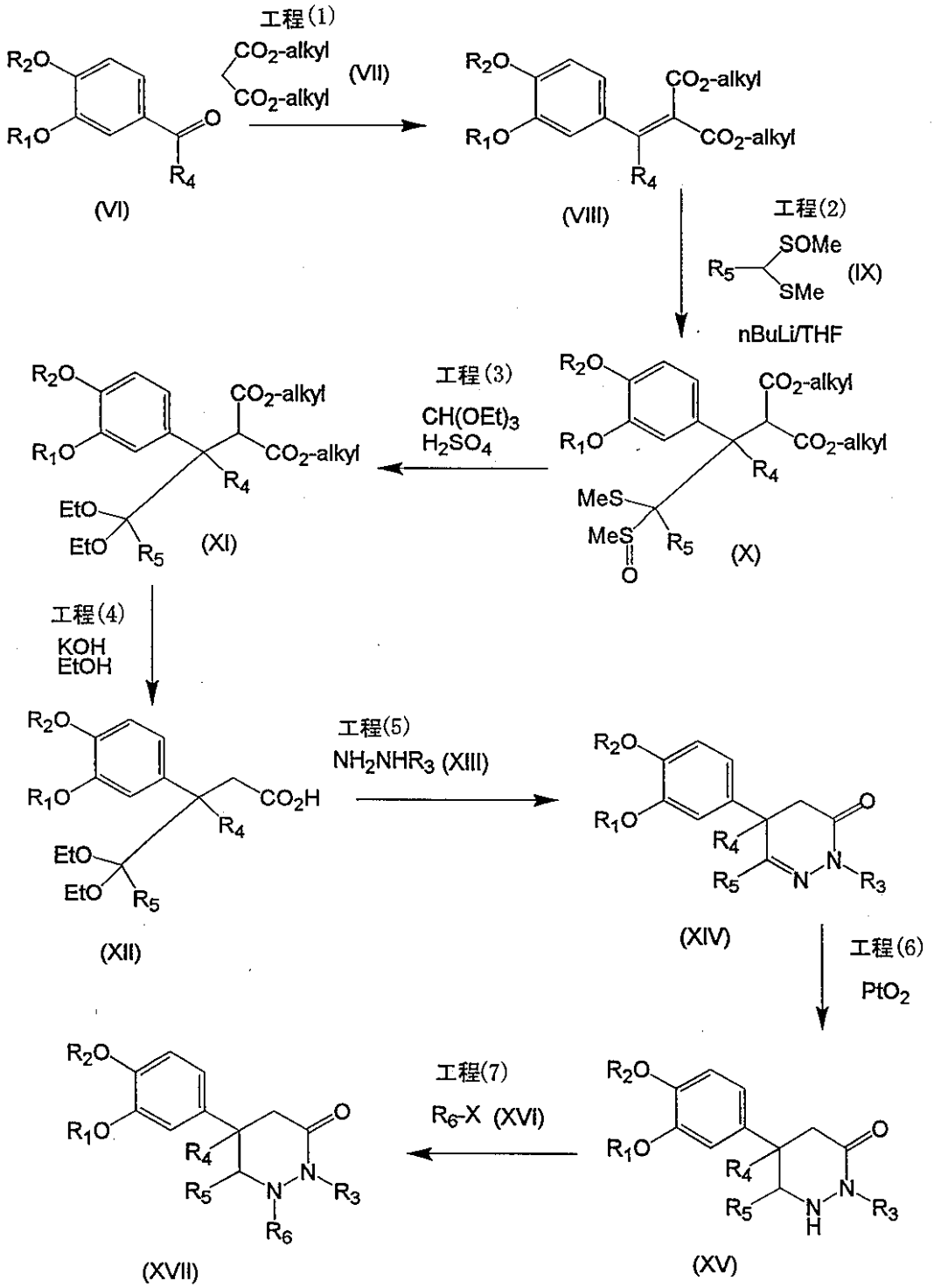
【００２４】

上記一般式（Ｉ）の化合物は、公知の方法（特開昭５０－３７８００号公報、特開昭６０－８９４２１号公報、特開平４－２３４３６９号公報）で製造できるが、製造方法の例を下記の反応図にて説明する。

【００２５】

製造方法１

【化８】



【００２６】
上記反応図中の化合物（XIV）、（XV）および（XVII）は，いずれも上記一般式（Ｉ）の化合物に相当する。
【００２７】
工程(1)：まず、α，β－不飽和ジアルキルエステル（VIII）は、ケトン誘導体（R_4が水素原子の場合はアルデヒド誘導体）（VI）とマロン酸ジアルキルエステル誘導体（VII）とからクネベネーゲル反応によって合成される。一般的に反応は、ピペリジン等のアミン、アミンの有機酸塩または酢酸アンモニウム等の塩基の存在下、無溶媒または反応を阻害しないベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素の溶媒中で行われる。この反応によって得

られた生成物は、既知の方法によって単離されるが、更なる精製は行わずに次の工程に用いる。

【００２８】

工程(2)：α，β－不飽和ジアルキルエステル（VIII）にｎ－ブチルリチウムのような塩基存在下、メチル　メチルスルフィニル－メチルスルフィド（IX）を反応させ、チオエーテル（Ｘ）を合成する［Ｊ．Ｌ．Ｈｅｒｍａｎｎ　ｅｔ　ａｌ．,Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔｅｒｓ　４７，４７０７，(１９７３)］。　一般的に反応溶媒としては、ジエチルエーテルやテトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒を用い、反応温度は０℃以下で行われる。また、ここで用いられるメチル　メチルスルフィニル－メチルスルフィド（IX）は、公知の方法［Ｏｇｕｒａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔｅｒｓ，６５９，（１９７４）］で製造される。

【００２９】

工程(3)：チオエーテル（Ｘ）をエタノール中、触媒量の硫酸等の酸の存在下、オルトぎ酸トリエチルと反応させ、ジエチルアセタール（XI）を合成する。この反応によって得られた生成物は、既知の方法によって単離される。

【００３０】

工程(4)：ジエチルアセタール（XI）を塩基により加水分解、次いで脱炭酸を行い、更に酸処理することにより、３－フェニル酪酸（XII）へと変換する。ここで用いられる塩基は例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等であり、溶媒としては水またはアルコール類（エタノール、メタノールなど）等が挙げられる。

【００３１】

工程(5)：３－フェニル酪酸（XII）とヒドラジン類（XIII）を反応させ、２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン（XIV）を合成する。この反応は無溶媒下または溶媒下行われる。溶媒としては、反応を阻害しないものであればどのようなものでもよく、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、デカリン、テトラリン、酢酸、水等が挙げられる。反応温度は通常０～１２０℃程度である。この反応によって得られた化合物は、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等の公知の方法で精製される。

【００３２】

工程(6)：２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン（XIV）を還元剤によりヘキサヒドロピリダジン－３（２Ｈ）－オン（XV）へと変換する。ここで用いられる還元剤としては、酸化白金が好ましい。この反応によって得られた化合物は、公知の方法で精製される。

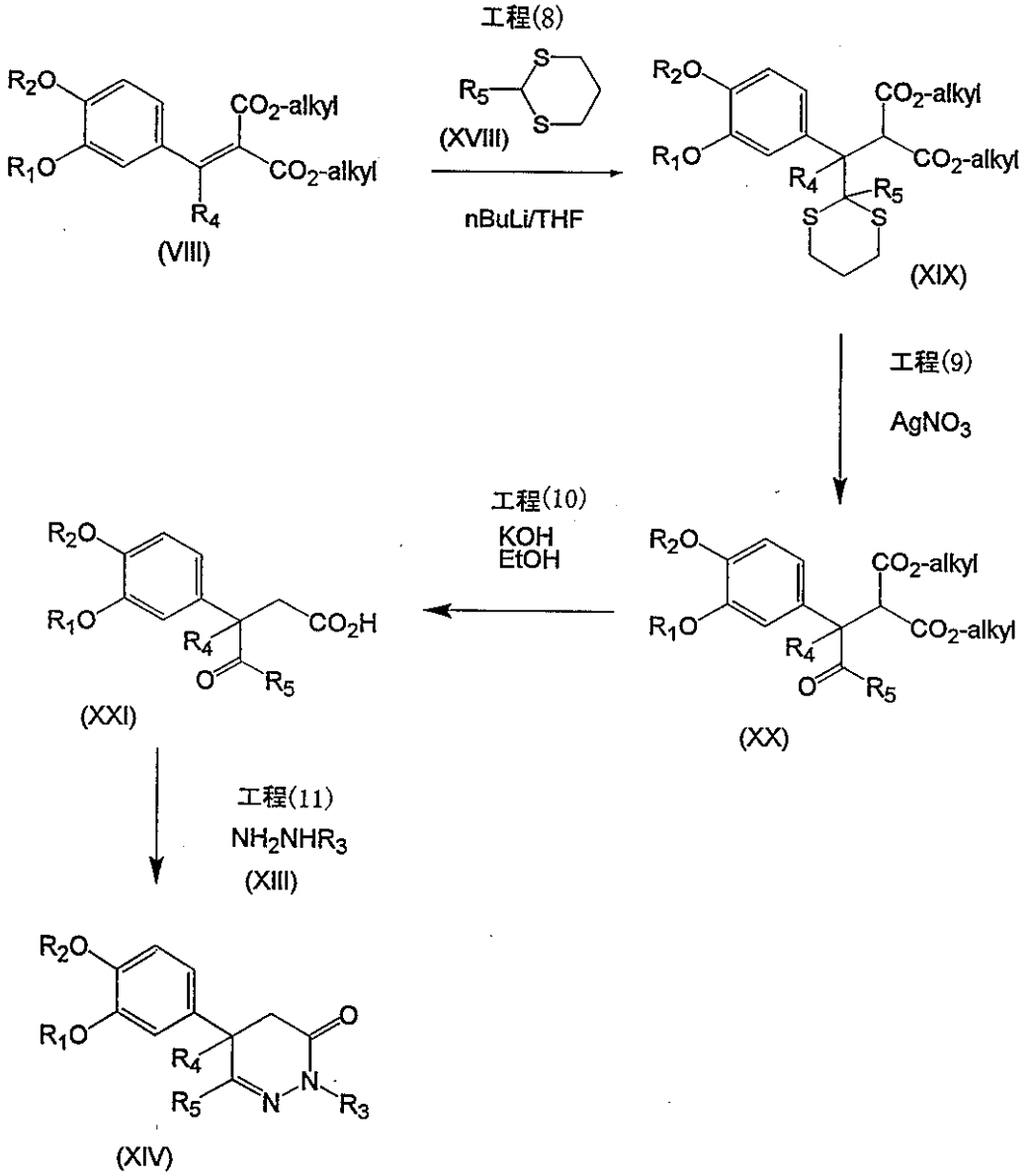
【００３３】

工程(7)：ヘキサヒドロピリダジン－３－オン（XV）にアルキルハライド類（XVI）を塩基存在下反応させ、化合物（XVII）を合成する。化合物（XVI）の式中のＸは、ハロゲン原子（塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等）を表す。この反応に使用する塩基としては例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどが挙げられる。この反応は無溶媒下または溶媒下行われる。溶媒としては、反応を阻害しないものであればどのようなものでもよく、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、クロロホルム等が挙げられる。この反応によって得られた化合物は、公知の方法で精製される。

【００３４】

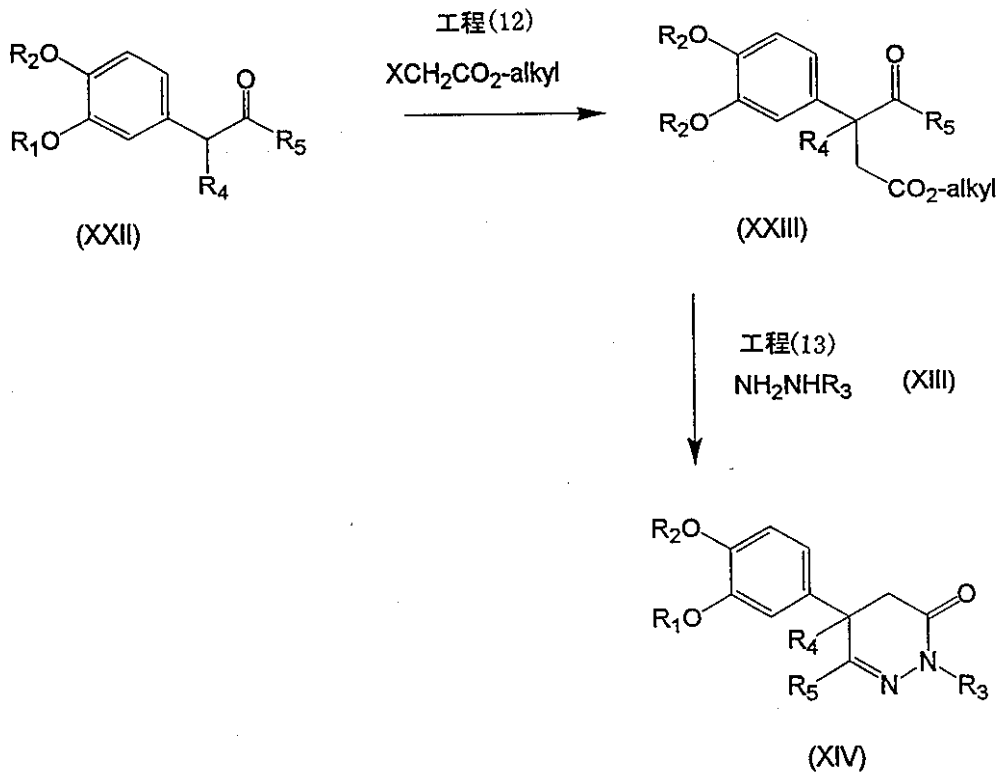
製造方法２

【化９】



【００３５】
上記反応図中の化合物（XIV）は、上記一般式（Ｉ）の化合物に相当する。
【００３６】
工程(8)：α，β－不飽和ジアルキルエステル（VIII）にｎ－ブチルリチウムのような塩基存在下１，３－ジチアン類（XVIII）を反応させ１，３－ジチアン体（XIX）を合成する。
【００３７】
工程(9)：１，３－ジチアン体（XIX）を公知の方法により脱保護し４－ケト酪酸エステル（XX）を合成する。
【００３８】
工程(10)：４－ケト酪酸エステル（XX）を工程(4)と同様の方法により４－ケト酪酸（XXI）へと変換する。
【００３９】
工程(11)：工程(5)と同様の方法により４－ケト酪酸（XXI）とヒドラジン類（XIII）を反応させ２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン（XIV）を合成する。

【００４０】
製造方法３
【化１０】



【００４１】
上記反応図中の化合物（XIV）は、上記一般式（Ｉ）の化合物に相当する。
【００４２】
工程(12)：ケトン誘導体（R_5が水素の場合はアルデヒド誘導体）（XXII）を塩基の存在下ハロゲン化酢酸エステル類を反応させ４－ケト酪酸エステル（XXIII）を合成する。
【００４３】
工程(13)：工程(5)と同様の方法により４－ケト酪酸エステル（XXIII）とヒドラジン類（XIII）を反応させ２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン（XIV）を合成する。
【００４４】
上記反応工程において用いられる出発物質は、商業的に入手可能な化合物または既知の化合物から公知の方法に基づいて合成される。出発物質であるケトン誘導体（VI）は、ＷＯ９４／１０１１８号公報に記載されている方法により製造できる。
【００４５】
本発明化合物を治療剤として用いる場合、単独または薬学的に可能な担体と複合して投与する。その組成は、化合物の溶解度、化学的性質、投与経路、投与計画等によって決定される。
【００４６】
例えば、顆粒剤、散剤、錠剤、丸剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤または液剤等の剤型にして、経口投与してもよいし、注射剤（静脈内、筋肉内、皮下）、軟膏剤、坐剤、エアゾール剤等の非経口投与してもよい。また、注射用の粉末にして用時調製して使用してもよい。経口、経腸、非経口、局所投与等に適した医薬用の有機または無機の固体または液体の担体若しくは希釈剤を本発明化合物と共に用いることができる。例えば、経口剤の場合には乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ショ糖などの賦形剤

、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロースなどの崩壊剤、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、硬化油などの滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ゼラチン、アラビアゴムなどの湿潤剤、その他必要に応じて界面活性剤、矯味剤などを使用して所望の投与剤型に調製することができる。

【００４７】

また、非経口剤の場合には、水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、寒天、トラガントガムなどの希釈剤を用いて、必要に応じて溶解補助剤、緩衝剤、保存剤、香料、着色剤などを使用することができる。製剤の調製法は常法によればよい。

【００４８】

臨床投与量は、経口投与により用いる場合には、成人に対し本発明の化合物として、一般には、１日量０．０１～１０００ｍｇであり、好ましくは０．０１～１００ｍｇであるが、年令、病状、症状、同時投与の有無等により適宜増減することが更に好ましい。前記１日量の薬剤（本発明化合物）は、１日１回、または適当間隔をおいて１日に２もしくは３回に分けて投与してもよいし、間欠投与してもよい。また、注射剤として用いる場合には、成人に対し本発明の化合物として、１回量０．００１～１００ｍｇを連続投与又は間欠投与することが好ましい。

【００４９】

【実施例】

以下に、本発明を実施例および試験例により具体的に説明するが、本発明はその要旨を越えない限り以下の実施例および試験例に限定されるものではない。

【００５０】

＜実施例１＞

５－（３，４－ジメトキシフェニル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン（表１化合物Ｎｏ．１）の合成

（１）３，４－ジメトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステル

３，４－ジメトキシベンズアルデヒド（ベラトルアルデヒド）９．１３ｇ（５５ｍＭ）をマロン酸ジエチルエステル８．００ｇ（５０ｍＭ）、酢酸０．２９ｍｌおよびピペリジン０．７４ｍｌと共にベンゼン１００ｍｌ中で５０ｍＭの水が分離するまで、水分離管（ディーン　スターク管）を装着した装置内で加熱する。ベンゼン溶液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。乾燥後、ベンゼンを減圧留去し、粗生成物１５．４０ｇを得る。ここで得られた粗生成物は精製せずとも十分な純度であるため、このまま次反応に用いることができる。

【００５１】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）　δ　１．３３（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３２Ｈｚ）、１．３３（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３２Ｈｚ）、３．８７（３Ｈ，ｓ）、３．９１（３Ｈ，ｓ）、４．２９（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３２Ｈｚ）、４．３５（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３５Ｈｚ）、６．８６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９５Ｈｚ）、７．０９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，１．９５Ｈｚ）、７．６６（１Ｈ，ｓ）

【００５２】

（２）３－（３，４－ジメトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル酪酸エチルエステル

メチル　メチルスルフィニル－メチルスルフィド２．３４ｇ（１８．８１ｍＭ）の乾燥テトラヒドロフラン２４ｍｌ溶液を０℃に冷却し、この溶液にブチルリチウムのヘキサン溶液（１８．８１ｍＭ）を滴下し、そのままの温度で３０分程度撹拌する。次いで、この溶液を－７８℃に冷却し、３，４－ジメトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステル５．００ｇ（１５．４７ｍＭ）の乾燥テトラヒドロフラン２ｍｌ溶液を添加する。得られた溶液を徐々に室温まで加温し、塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出し

、有機抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を除去し、褐色油状の３－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－エトキシカルボニル－４－メチルスルフィニル－４－メチルチオ酪酸エチルエステル６．７０ｇの粗生成物を得る。これを無水エタノール２５ｍｌに溶解し、オルトギ酸エチル３．０９ｇ（２０．８８ｍＭ）及び硫酸０．２５ｍｌを加え、室温で３日間撹拌する。この溶液を氷冷下、炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出し、有機抽出液を乾燥後、減圧下で溶媒を除去し、褐色油状の粗生成物を得る。この粗生成物をクロマトグラフィーにより精製する。真空下にて濃縮乾燥し、黄色油状の３－（３，４－ジメトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル酪酸エチルエステル５．０８ｇ（収率７９．５％）を得る。

【００５３】

（３）５－（３，４－ジメトキシフェニル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン

３－（３，４－ジメトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル酪酸エチルエステル３．０７ｇ（７．４４ｍＭ）及び水酸化カリウム３．４１ｇをエタノール４０ｍｌ中で４時間還流する。この溶液を水に注ぎ、濃塩酸で酸性にし、ジエチルエーテルで抽出する。有機抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を除去し、褐色油状の３－（３，４－ジメトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ酪酸１．９８ｇを得る。ここで得られた褐色油状物１．９８ｇとヒドラジン水和物０．９０ｍｌを酢酸８．３ｍｌ及び水６．３ｍｌの混合溶液に加え、５時間還流し、炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、塩化メチレンで抽出、乾燥し、減圧下で溶媒を除去し、黄色固体の残渣を得る。この残渣をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2：６０％酢酸エチル／ヘキサンから７０％酢酸エチル／ヘキサンの範囲のグラジェントで溶出）により精製する。真空下にて溶媒を除去、乾燥し、淡黄色固体の標記化合物０．９２ｇ（収率５３．０％）を得る。

【００５４】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$，４００ＭＨｚ）　δ　２．６３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．０９，１１．２３Ｈｚ）、２．８２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．０９，７．８１Ｈｚ）、３．８１（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１１．２３，７．８１，２．４４Ｈｚ）、３．８９（３Ｈ，ｓ）、３．８９（３Ｈ，ｓ）、６．７１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９６Ｈｚ）、６．７７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，１．９６Ｈｚ）、６．８７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．１８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４４Ｈｚ）、８．４８（１Ｈ，ｂｒｏａｄ　ｓ）

【００５５】

＜実施例２＞

５－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－フェニル－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン（表１化合物Ｎｏ．２）の合成

実施例１（３）で得られた３－（３，４－ジメトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ酪酸３．２８ｇ（１２．３２ｍＭ）とフェニルヒドラジン３．３３ｇ（３０．７９ｍＭ）を酢酸１６ｍｌ及び水１１ｍｌの混合溶液に加え、５時間還流し、炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、塩化メチレンで抽出する。有機抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を除去し、褐色油状物を得る。これをフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2：２０％酢酸エチル／ヘキサンから５０％酢酸エチル／ヘキサンの範囲のグラジェントで溶出）により精製する。真空下にて溶媒を除去、乾燥し、黄色固体の標記化合物０．３５ｇ（収率９．１％）を得る。

【００５６】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$，４００ＭＨｚ）　δ　２．８３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６０，１１．２３Ｈｚ）、３．００（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６０，７．３３Ｈｚ）、３．８９（６Ｈ，ｓ）、３．９３（１Ｈ，ｍ）、６．７６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９５Ｈｚ）、６．８２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，１．９５Ｈｚ）、６．８９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．２９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ）、７．４０－７．４４（３Ｈ，ｍ）、７．５０－７．５２（２Ｈ，ｍ）

【００５７】

＜実施例３＞
５－（３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン（表１化合物Ｎｏ．３）の合成
（１）３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステル
実施例１（１）と同様の手法を用い、３，４－ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシベンズアルデヒドを使用し、３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを得る。
【００５８】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）　δ　１．３３（６Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．８３Ｈｚ）、１．５８－１．６４（２Ｈ，ｍ）、１．７９－２．００（６Ｈ，ｍ）、３．８７（３Ｈ，ｓ）、４．２９（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．８３Ｈｚ）、４．３５（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．８３Ｈｚ）、４．７２（１Ｈ，ｍ）、６．８４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．０４－７．０７（２Ｈ，ｍ）、７．６４（１Ｈ，ｓ）
【００５９】
（２）３－（３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル酪酸エチルエステル
実施例１（２）と同様の手法を用い、３，４－ジメトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルのかわりに、３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを使用し、３－（３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル酪酸エチルエステル（収率８９．４％）を得る。
【００６０】
（３）５－（３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン
実施例１（３）と同様の手法を用い、３－（３，４－ジメトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル酪酸エチルエステルのかわりに、３－（３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル酪酸エチルエステルを使用し、３－（３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ酪酸を経由した後、淡黄色固体の標記化合物（収率６８．９％）を得る。
【００６１】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）　δ　１．５８－１．６５（２Ｈ，ｍ）、１．８１－１．９６（６Ｈ，ｍ）、２．６１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．０９，７．８２Ｈｚ）、２．８１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．０９，１１．７２Ｈｚ）、３．７５－３．８０（１Ｈ，ｍ）、３．８４（６Ｈ，ｓ）、４．７４－４．７７（１Ｈ，ｍ）、６．７１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９４Ｈｚ）、６．７４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，１．９４Ｈｚ）、６．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．１７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４５Ｈｚ）、８．５４（１Ｈ，ｂｒｏａｄｓ）
【００６２】
＜実施例４＞
５－（３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル）ヘキサヒドロピリダジン－３－オン（表１化合物Ｎｏ．４）の合成
実施例３で得られた５－（３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン０．４０ｇ（１．３９ｍＭ）をエタノール８ｍｌ、酢酸０．１２ｍｌの溶液に溶解し、この溶液に酸化白金（Ⅳ）０．１３ｇを加え、水素気流下、常圧・常温で撹拌する。６時間後、この溶液を濾過し、濾液を減圧濃縮した後、得られる残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出する。有機抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を得る。この粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2：２％メタノール／塩化メチレンから５％メタノール／塩化メチレンの範囲のグラジェントで溶出）により精製する。真空下にて

溶媒を除去、乾燥し、白色固体の標記化合物０．３５ｇ（収率８５．９％）を得る。

【００６３】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）　δ　１．５７－１．６５（２Ｈ，ｍ）、１．７９－１．９６（６Ｈ，ｍ）、２．６７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１８．０７，７．３２Ｈｚ）、２．８６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１８．０７，７．３２Ｈｚ）、２．９７－３．０２（１Ｈ，ｍ）、３．２０－３．３４（２Ｈ，ｍ）、３．８４（３Ｈ，ｓ）、４．０７（１Ｈ，ｂｒｏａｄ　ｓ）、４．７６（１Ｈ，ｍ）、６．７０－６．７３（２Ｈ，ｍ）、６．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８１Ｈｚ）、７．１１（１Ｈ，ｂｒｏａｄ　ｓ）

【００６４】

＜実施例５＞

５－（３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル）－２－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン（表１化合物Ｎｏ．５）の合成

実施例３（３）で得られる３－（３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ酪酸１．４８ｇ（４．６２ｍＭ）とメチルヒドラジン０．４３ｇ（９．２４ｍＭ）を酢酸４ｍｌ、水２．５ｍｌの溶液中５時間還流する。後の操作は、実施例１（３）と同様の手法を用い、黄褐色固体の標記化合物０．６８ｇ（収率４８．８％）を得る。

【００６５】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）　δ　１．６０－１．６５（２Ｈ，ｍ）、１．８１－１．９５（６Ｈ，ｍ）、２．６０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６０，１１．７２Ｈｚ）、２．７９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６０，７．８１Ｈｚ）、３．４０（３Ｈ，ｓ）、３．７５（１Ｈ，ｍ）、３．８４（３Ｈ，ｓ）、４．７５（１Ｈ，ｍ）、６．６９－６．７３（２Ｈ，ｍ）、６．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８２Ｈｚ）、７．１９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９５Ｈｚ）

【００６６】

＜実施例６＞

２－ベンジル－５－（３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン（表１化合物Ｎｏ．６）の合成

実施例３（３）で得られる３－（３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ酪酸０．７３ｇ（２．２８ｍＭ）とベンジルヒドラジン塩酸塩０．３６ｇ（２．２８ｍＭ）を酢酸２ｍｌ、水１．３ｍｌの溶液中５時間還流する。後の操作は、実施例１（３）と同様の手法を用い、褐色固体の標記化合物０．３４ｇ（収率３９．５％）を得る。

【００６７】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）　δ　１．５５－１．６１（２Ｈ，ｍ）、１．６４－１．９２（６Ｈ，ｍ）、２．６５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６０，１１．７２Ｈｚ）、２．８３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６０，７．３３Ｈｚ）、３．７５（１Ｈ，ｍ）、３．８３（３Ｈ，ｓ）、４．６７（１Ｈ，ｍ）、４．９６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．６５Ｈｚ）、５．００（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．６５Ｈｚ）、６．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９５Ｈｚ）、６．６７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，１．９５Ｈｚ）、６．８１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．２２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４４Ｈｚ）、７．２７－７．３８（５Ｈ，ｍ）

【００６８】

＜実施例７＞

５－（３－ベンジルオキシ－４－メトキシフェニル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン（表１化合物Ｎｏ．７）の合成

（１）３－ベンジルオキシ－４－メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステル

実施例１（１）と同様の手法を用い、３，４－ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、３－ベンジルオキシ－４－メトキシベンズアルデヒドを使用し、３－ベンジルオキシ－４－メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを得る。

【００６９】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ） δ １．２９（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ）、１．３２（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．８３Ｈｚ）、４．２７（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．８３Ｈｚ）、４．２８（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ）、３．９１（３Ｈ，ｓ）、５．１２（２Ｈ，ｓ）、６．８８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９５Ｈｚ）、７．１０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，１．９５Ｈｚ）、７．３１（１Ｈ，ｍ）、７．３８（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８２，６．８３Ｈｚ）、７．４３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８１Ｈｚ）、７．６１（１Ｈ，ｓ）

【００７０】
（２）３－（３－ベンジルオキシ－４－メトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル酪酸エチルエステル

実施例１（２）と同様の手法を用い、３，４－ジメトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルのかわりに３－ベンジルオキシ－４－メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを使用し、３－（３－ベンジルオキシ－４－メトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル酪酸エチルエステル（収率６７．３％）を得る。

【００７１】
（３）５－（３－ベンジルオキシ－４－メトキシフェニル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン

実施例１（３）と同様の手法を用い、３－（３，４－ジメトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル酪酸エチルエステルのかわりに、３－（３－ベンジルオキシ－４－メトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル酪酸エチルエステルを使用し、３－（３－ベンジルオキシ－４－メトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ酪酸を経由した後、淡黄色固体の標記化合物（収率７７．１％）を得る。

【００７２】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ） δ ２．５３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．０９，１１．２３Ｈｚ）、２．７５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．０９，７．８１Ｈｚ）、３．７３（１Ｈ，ｍ）、３．８９（３Ｈ，ｓ）、５．１５（２Ｈ，ｓ）、６．７１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９５Ｈｚ）、６．７７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，１．９５Ｈｚ）、６．８９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．１０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４４Ｈｚ）、７．３１（１Ｈ，ｍ）、７．３７（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８１，７．８１Ｈｚ）、７．４２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８１Ｈｚ）、８．３７（１Ｈ，ｂｒｏａｄ ｓ）

【００７３】
＜実施例８＞

５－（４－メトキシ－３－フェネチルオキシフェニル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン（表１化合物Ｎｏ．８）の合成

（１）４－メトキシ－３－フェネチルオキシベンズアルデヒド

イソバニリン２．００ｇ（１３．１４ｍＭ）、フェネチルアルコール１．６１ｇ（１３．１４ｍＭ）及びトリフェニルホスフィン４．１４ｇ（１５．７７ｍＭ）を乾燥テトラヒドロフラン５０ｍｌに溶解し、この溶液にジエチル アゾジカルボキシレート２．７５ｇ（１５．７７ｍＭ）を室温にて注意深く滴下する。室温で一晩撹拌した後、この溶液をジエチルエーテル１００ｍｌを加えて希釈し、水酸化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄する。有機溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を除去し、淡黄色油状の残渣を得る。この残渣をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2：２５％ヘキサン／酢酸エチルで溶出）により精製する。真空下にて溶媒を除去、乾燥し、淡黄色油状の４－メトキシ－３－フェネチルオキシベンズアルデヒド２．８８ｇ（収率８５．５％）を得る。

【００７４】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ） δ ３．１９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ）、４．２８（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ）、６．９８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．２３－７．３５（５Ｈ，ｍ）、７．４０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９６Ｈｚ）、７．４６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，１．９６Ｈｚ）、９．８３（１Ｈ，ｓ）

【００７５】
（２）４－メトキシ－３－フェネチルオキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステル
実施例１（１）と同様の手法を用い、３，４－ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、４－メトキシ－３－フェネチルオキシベンズアルデヒドを使用し、４－メトキシ－３－フェネチルオキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを得る。
【００７６】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）　δ　１．２５（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３２Ｈｚ）、１．３２（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３２Ｈｚ）、３．１６（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．８２Ｈｚ）、３．９０（３Ｈ，ｓ）、４．１８（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．８２Ｈｚ）、４．２７（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３２Ｈｚ）、４．２８（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３２Ｈｚ）、６．８６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９５Ｈｚ）、７．０９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，１．９５Ｈｚ）、７．２３－７．３５（５Ｈ，ｍ）、７．６２（１Ｈ，ｓ）
【００７７】
（３）４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル－３－（４－メトキシ－３－フェネチルオキシフェニル）酪酸エチルエステル
実施例１（２）と同様の手法を用い、３，４－ジメトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルのかわりに、４－メトキシ－３－フェネチルオキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを使用し、４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル－３－（４－メトキシ－３－フェネチルオキシフェニル）酪酸エチルエステル（収率６４．６％）を得る。
【００７８】
（４）５－（４－メトキシ－３－フェネチルオキシフェニル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン
実施例１（３）と同様の手法を用い、３－（３，４－ジメトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル酪酸エチルエステルのかわりに、４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル－３－（４－メトキシ－３－フェネチルオキシフェニル）酪酸エチルエステルを使用し、４，４－ジエトキシ－３－（４－メトキシ－３－フェネチルオキシフェニル）酪酸を経由した後、淡黄色固体の標記化合物（収率５１．４％）を得る。
【００７９】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）　δ　２．５８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．０９，１１．７２Ｈｚ）、２．７８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．０９，７．８１Ｈｚ）、３．１７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ）、３．７５（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１１．７２，７．８１，２．４５Ｈｚ）、３．８７（３Ｈ，ｓ）、４．２１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ）、６．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９５Ｈｚ）、６．７６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，１．９５Ｈｚ）、６．８７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．１３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４５Ｈｚ）、７．２８－７．３５（５Ｈ，ｍ）、８．４１（１Ｈ，ｂｒｏａｄ　ｓ）
【００８０】
＜実施例９＞
５－［３－（２－インダニルオキシ）－４－メトキシフェニル］－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン（表１化合物Ｎｏ．９）の合成
（１）３－（２－インダニルオキシ）－４－メトキシベンズアルデヒド
実施例８（１）と同様の手法を用い、フェネチルアルコールのかわりに、２－インダノールを使用し、淡黄色固体の３－（２－インダニルオキシ）－４－メトキシベンズアルデヒド（収率６２．６％）を得る。
【００８１】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）　δ　３．２５（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６０，３．４２Ｈｚ）、３．４６（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６０，６．３５Ｈｚ）、３．９０（３Ｈ，ｓ）、５．２６（１Ｈ，ｍ）、６．９８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．１７－７．２１（２Ｈ，ｍ）、７．２２－７．２５（２Ｈ，ｍ）、７．４６－７．４９（２Ｈ，ｍ）、９．８７（１Ｈ，ｓ）

【００８２】
（２）３－（２－インダニルオキシ）－４－メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステル
実施例１（１）と同様の手法を用い、３，４－ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、３－（２－インダニルオキシ）－４－メトキシベンズアルデヒドを使用し、３－（２－インダニルオキシ）－４－メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを得る。
【００８３】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）　δ　１．３２（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ）、１．３３（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ）、３．２２（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６０，３．９０Ｈｚ）、３．４０（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６０，６．８４Ｈｚ）、３．８５（３Ｈ，ｓ）、４．３０（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ）、４．３５（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ）、５．１４（１Ｈ，ｍ）、６．８６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７９Ｈｚ）、７．１０－７．１１（２Ｈ，ｍ）、７．１７－７．２５（４Ｈ，ｍ）、７．６６（１Ｈ，ｓ）
【００８４】
（３）４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル－３－［３－（２－インダニルオキシ）－４－メトキシフェニル］酪酸エチルエステル
実施例１（２）と同様の手法を用い、３，４－ジメトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルのかわりに、３－（２－インダニルオキシ）－４－メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを使用し、４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル－３－［３－（２－インダニルオキシ）－４－メトキシフェニル］酪酸エチルエステル（収率７４．６％）を得る。
【００８５】
（４）５－［３－（２－インダニルオキシ）－４－メトキシフェニル］－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン
実施例１（３）と同様の手法を用い、３－（３，４－ジメトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル酪酸エチルエステルのかわりに、４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル－３－［３－（２－インダニルオキシ）－４－メトキシフェニル］酪酸エチルエステルを使用し、４，４－ジエトキシ－３－［３－（２－インダニルオキシ）－４－メトキシフェニル］酪酸を経由した後、白色固体の標記化合物（収率５３．６％）を得る。
【００８６】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）　δ　２．６３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．０９，１１．２３Ｈｚ）、２．８３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．０９，７．８１Ｈｚ）、３．２３（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６０，３．９０Ｈｚ）、３．３６（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６０，６．３５Ｈｚ）、３．８０（１Ｈ，ｍ）、３．８２（３Ｈ，ｓ）、５．１８（１Ｈ，ｍ）、６．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９５Ｈｚ）、６．８０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，１．９５Ｈｚ）、６．８８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．１７－７．２６（５Ｈ，ｍ）、８．４１（１Ｈ，ｂｒｏａｄ　ｓ）
【００８７】
＜実施例１０＞
５－（３－シクロプロピルメチルオキシ－４－メトキシフェニル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン（表１化合物Ｎｏ．１０）の合成
（１）３－シクロプロピルメチルオキシ－４－メトキシベンズアルデヒド
実施例８（１）と同様の手法を用い、フェネチルアルコールのかわりに、シクロプロピルカルビノールを使用し、白色固体の３－シクロプロピルメチルオキシ－４－メトキシベンズアルデヒド（収率７７．４％）を得る。
【００８８】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）　δ　０．３６－０．４０（２Ｈ，ｍ）、０．６５－０．７０（２Ｈ，ｍ）、１．３４－１．３８（１Ｈ，ｍ）、３．９２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８４Ｈｚ）、３．９７（３Ｈ，ｓ）、６．９８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）

、７．３９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９５Ｈｚ）、７．４５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，１．９５Ｈｚ）、９．８４（１Ｈ，ｓ）

【００８９】

（２）３－シクロプロピルメチルオキシ－４－メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステル

実施例１（１）と同様の手法を用い、３，４－ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、３－シクロプロピルメチルオキシ－４－メトキシベンズアルデヒドを使用し、３－シクロプロピルメチルオキシ－４－メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを得る。

【００９０】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$，４００ＭＨｚ）　δ　０．３４－０．３８（２Ｈ，ｍ）、０．６３－０．６８（２Ｈ，ｍ）、１．３２（６Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ）、１．３０－１．３５（１Ｈ，ｍ）、３．８３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３２Ｈｚ）、３．９０（３Ｈ，ｓ）、４．２９（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３２Ｈｚ）、４．３４（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３２Ｈｚ）、６．８６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．０２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９５Ｈｚ）、７．０８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，１．９５Ｈｚ）、７．６３（１Ｈ，ｓ）

【００９１】

（３）３－（３－シクロプロピルメチルオキシ－４－メトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル酪酸エチルエステル

実施例１（２）と同様の手法を用い、３，４－ジメトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルのかわりに、３－シクロプロピルメチルオキシ－４－メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを使用し、３－（シクロプロピルメチルオキシ－４－メトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル酪酸エチルエステル（収率９０．６％）を得る。

【００９２】

（４）５－（３－シクロプロピルメチルオキシ－４－メトキシフェニル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン

実施例１（３）と同様の手法を用い、３－（３，４－ジメトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル酪酸エチルエステルのかわりに、３－（３－シクロプロピルメチルオキシ－４－メトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル酪酸エチルエステルを使用し、３－（３－シクロプロピルメチルオキシ－４－メトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ酪酸を経由した後、黄色固体の標記化合物（収率４３．０％）を得る。

【００９３】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$，４００ＭＨｚ）　δ　０．３４－０．３８（２Ｈ，ｍ）、０．６３－０．６８（２Ｈ，ｍ）、１．２８－１．３５（１Ｈ，ｍ）、２．６１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．０９，１１．７２Ｈｚ）、２．８０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．０９，７．８１Ｈｚ）、３．７７（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１１．７２，７．８１，２．４４Ｈｚ）、３．８５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３２Ｈｚ）、３．８７（３Ｈ，ｓ）、６．７１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４４Ｈｚ）、６．７７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，２．４４Ｈｚ）、６．８７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．１６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４４Ｈｚ）、８．４６（１Ｈ，ｂｒｏａｄ　ｓ）

【００９４】

＜実施例１１＞

５－［４－メトキシ－３－［（１－メチルシクロプロピル）メチルオキシ］フェニル］－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン（表１化合物Ｎｏ．１１）の合成

（１）４－メトキシ－３－［（１－メチルシクロプロピル）メチルオキシ］ベンズアルデヒド

実施例８（１）と同様の手法を用い、フェネチルアルコールのかわりに、（１－メチルシクロプロピル）カルビノールを使用し、黄色オイルの４－メトキシ－３－［（１－メチルシクロプロピル）メチルオキシ］ベンズアルデヒド（収率６５．０％）を得る。

【００９５】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ） δ ０．４５－０．４７（２Ｈ，ｍ）、０．５６－０．５７（２Ｈ，ｍ）、１．２７（３Ｈ，ｓ）、３．８４（２Ｈ，ｓ）、３．９５（３Ｈ，ｓ）、６．９７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．３７（１Ｈ，ｂｒｏａｄ）、７．４５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，１．４６Ｈｚ）、９．８３（１Ｈ，ｓ）
【００９６】
（２）４－メトキシ－３－［（１－メチルシクロプロピル）メチルオキシ］ベンジリデンマロン酸ジエチルエステル
実施例１（１）と同様の手法を用い、３，４－ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、４－メトキシ－３－［（１－メチルシクロプロピル）メチルオキシ］ベンズアルデヒドを使用し、４－メトキシ－３－［（１－メチルシクロプロピル）メチルオキシ］ベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを得る。
【００９７】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ） δ ０．４４（２Ｈ，ｍ）、０．５４（２Ｈ，ｍ）、１．２６（３Ｈ，ｓ）、１．３２（６Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３２Ｈｚ）、３．７４（２Ｈ，ｓ）、３．８９（３Ｈ，ｓ）、４．２９（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３２Ｈｚ）、４．３４（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３２Ｈｚ）、６．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、６．９９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９５Ｈｚ）、７．０８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，１．９５Ｈｚ）、７．６３（１Ｈ，ｓ）
【００９８】
（３）４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル－３－［４－メトキシ－３－［（１－メチルシクロプロピル）メチルオキシ］フェニル］酪酸エチルエステル
実施例１（２）と同様の手法を用い、３，４－ジメトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルのかわりに、４－メトキシ－３－［（１－メチルシクロプロピル）メチルオキシ］ベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを使用し、４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル－３－［４－メトキシ－３－［（１－メチルシクロプロピル）メチルオキシ］フェニル］酪酸エチルエステル（収率５３．８％）を得る。
【００９９】
（４）５－［４－メトキシ－３－［（１－メチルシクロプロピル）メチルオキシ］フェニル］－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン
実施例１（３）と同様の手法を用い、３－（３，４－ジメトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル酪酸エチルエステルのかわりに、４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル－３－［４－メトキシ－３－［（１－メチルシクロプロピル）メチルオキシ］フェニル］酪酸エチルエステルを使用し、４，４－ジエトキシ－３－［４－メトキシ－３－［（１－メチルシクロプロピル）メチルオキシ］フェニル］酪酸を経由した後、白色固体の標記化合物（収率４８．８％）を得る。
【０１００】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ） δ ０．４３－０．４５（２Ｈ，ｍ）、０．５３－０．５６（２Ｈ，ｍ）、１．２６（３Ｈ，ｓ）、２．６１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．０９，１１．２３Ｈｚ）、２．８０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．０９，７．３２Ｈｚ）、３．７４－３．８０（１Ｈ，ｍ）、３．７７（２Ｈ，ｓ）、３．８６（３Ｈ，ｓ）、６．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９５Ｈｚ）、６．７６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，１．９５Ｈｚ）、６．８７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．１６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９６Ｈｚ）、８．５２（１Ｈ，ｂｒｏａｄ ｓ）
【０１０１】
＜実施例１２＞
５－［４－メトキシ－３－（２－メチルプロポキシ）フェニル］－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン（表１化合物Ｎｏ．１２）の合成
（１）４－メトキシ－３－（２－メチルプロポキシ）ベンズアルデヒド
実施例８（１）と同様の手法を用い、フェネチルアルコールのかわりに、イソブチルアル

コールを使用し、黄色オイルの４－メトキシ－３－（２－メチルプロポキシ）ベンズアルデヒド（収率７５．８％）を得る。

【０１０２】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）　δ　１．０５（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８３Ｈｚ）、２．１９（１Ｈ，ｍ，Ｊ＝６．８３Ｈｚ）、３．８３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８３Ｈｚ）、３．９５（３Ｈ，ｓ）、６．９７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８１Ｈｚ）、７．４０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．４６Ｈｚ）、７．４４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８１，１．４６Ｈｚ）、９．８４（１Ｈ，ｓ）

【０１０３】

（２）４－メトキシ－３－（２－メチルプロポキシ）ベンジリデンマロン酸ジエチルエステル

実施例１（１）と同様の手法を用い、３，４－ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、４－メトキシ－３－（２－メチルプロポキシ）ベンズアルデヒドを使用し、４－メトキシ－３－（２－メチルプロポキシ）ベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを得る。

【０１０４】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）　δ　１．０３（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．３４Ｈｚ）、１．３３（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．８３Ｈｚ）、１．３３（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．８３Ｈｚ）、２．１６（１Ｈ，ｍ）、３．７４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８４Ｈｚ）、３．８９（３Ｈ，ｓ）、４．２９（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．８３Ｈｚ）、４．３５（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．８３Ｈｚ）、６．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．０２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９５Ｈｚ）、７．０７（１Ｈ，ｄｄ、Ｊ＝８．３０，１．９５Ｈｚ）、７．６４（１Ｈ，ｓ）

【０１０５】

（３）４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル－３－［４－メトキシ－３－（２－メチルプロポキシ）フェニル］酪酸エチルエステル

実施例１（２）と同様の手法を用い、３，４－ジメトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルのかわりに、４－メトキシ－３－（２－メチルプロポキシ）ベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを使用し、４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル－３－［４－メトキシ－３－（２－メチルプロポキシ）フェニル］酪酸エチルエステル（収率５５．１％）を得る。

【０１０６】

（４）５－［４－メトキシ－３－（２－メチルプロポキシ）フェニル］－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン

実施例１（３）と同様の手法を用い、３－（３，４－ジメトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル酪酸エチルエステルのかわりに、４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル－３－［４－メトキシ－３－（２－メチルプロポキシ）フェニル］酪酸エチルエステルを使用し、４，４－ジエトキシ－３－［４－メトキシ－３－（２－メチルプロポキシ）フェニル］酪酸を経由した後、淡黄色固体の標記化合物（収率４８．６％）を得る。

【０１０７】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）　δ　１．０４（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８３Ｈｚ）、２．１６（１Ｈ，ｍ，Ｊ＝６．８３Ｈｚ）、２．６２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．０９，１１．７２Ｈｚ）、２．８１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．０９，７．８１Ｈｚ）、３．７６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８３Ｈｚ）、３．７８（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１１．７２，７．８１，１．９５Ｈｚ）、３．８６（３Ｈ，ｓ）、６．７１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４４Ｈｚ）、６．７５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，２．４４Ｈｚ）、６．８７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．１７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９５Ｈｚ）、８．４４（１Ｈ，ｂｒｏａｄ　ｓ）

【０１０８】

＜実施例１３＞

５－（３－ブトキシ－４－メトキシフェニル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジ

ン－３－オン（表１化合物Ｎｏ．１３）の合成
（１）３－ブトキシ－４－メトキシベンズアルデヒド
実施例８（１）と同様の手法を用い、フェネチルアルコールのかわりに、ブタノールを使用し、３－ブトキシ－４－メトキシベンズアルデヒド（収率９９．０％）を得る。
【０１０９】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）　δ　０．９９（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３２Ｈｚ）、１．４６－１．５５（２Ｈ，ｍ）、１．８２－１．８９（２Ｈ，ｍ）、３．９５（３Ｈ，ｓ）、４．０８（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．８３Ｈｚ）、６．９８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８１Ｈｚ）、７．４０－７．４６（２Ｈ，ｍ）
【０１１０】
（２）３－ブトキシ－４－メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステル
実施例１（１）と同様の手法を用い、３，４－ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、３－ブトキシ－４－メトキシベンズアルデヒドを使用し、３－ブトキシ－４－メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを得る。
【０１１１】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）　δ　０．９８（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３２Ｈｚ）、１．３３（６Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３２Ｈｚ）、１．４９（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３２Ｈｚ）、１．８３（２Ｈ，ｍ，Ｊ＝７．３２Ｈｚ）、３．８９（３Ｈ，ｓ）、３．９９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３２Ｈｚ）、４．２９（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ）、４．３５（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ）、６．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９５Ｈｚ）、７．０７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，１．９５Ｈｚ）、７．６４（１Ｈ，ｓ）
【０１１２】
（３）３－（３－ブトキシ－４－メトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル酪酸エチルエステル
実施例１（２）と同様の手法を用い、３，４－ジメトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルのかわりに、３－ブトキシ－４－メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを使用し、３－（３－ブトキシ－４－メトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル酪酸エチルエステル（収率６４．２％）を得る。
【０１１３】
（４）５－（３－ブトキシ－４－メトキシフェニル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン
実施例１（３）と同様の手法を用い、３－（３，４－ジメトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル酪酸エチルエステルのかわりに、３－（３－ブトキシ－４－メトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル酪酸エチルエステルを使用し、３－（３－ブトキシ－４－メトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ酪酸を経由した後、黄色固体の標記化合物（収率４７．５％）を得る。
【０１１４】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）　δ　０．９８（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ）、１．５０（２Ｈ，ｍ）、１．８３（２Ｈ，ｍ）、２．６２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．０９，１１．７２Ｈｚ）、２．８１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．０９，７．８２Ｈｚ）、３．７９（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１１．７２，７．８２，１．９５Ｈｚ）、３．８６（３Ｈ，ｓ）、４．０１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．８４Ｈｚ）、６．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９５Ｈｚ）、６．７６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，１．９５Ｈｚ）、６．８６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．１８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９５Ｈｚ）、８．６３（１Ｈ，ｂｒｏａｄ　ｓ）、
【０１１５】
＜実施例１４＞
５－［３－（２－エチルブトキシ）－４－メトキシフェニル］－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン（表１化合物Ｎｏ．１４）の合成

（１）３－（２－エチルブトキシ）－４－メトキシベンズアルデヒド
実施例８（１）と同様の手法を用い、フェネチルアルコールのかわりに、２－エチルブタノールを使用し、無色オイルの３－（２－エチルブトキシ）－４－メトキシベンズアルデヒド（収率７８．４％）を得る。
【０１１６】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）　δ　０．９４（６Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３２Ｈｚ）、１．４３－１．５６（４Ｈ，ｍ）、１．８０（１Ｈ，ｍ）、３．９４（３Ｈ，ｓ）、３．９４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．３５Ｈｚ）、６．９７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８２Ｈｚ）、７．４１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９５Ｈｚ）、７．４４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８２，１．９５Ｈｚ）、９．８５（１Ｈ，ｓ）
【０１１７】
（２）３－（２－エチルブトキシ）－４－メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステル
実施例１（１）と同様の手法を用い、３，４－ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、３－（２－エチルブトキシ）－４－メトキシベンズアルデヒドを使用し、３－（２－エチルブトキシ）－４－メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを得る。
【０１１８】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）　δ　０．９３（６Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３２Ｈｚ）、１．３３（６Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３２Ｈｚ）、１．４２－１．５５（４Ｈ，ｍ）、１．７７（１Ｈ，ｍ）、３．８５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．３５Ｈｚ）、３．８８（３Ｈ，ｓ）、４．２９（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３２Ｈｚ）、４．３５（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３２Ｈｚ）、６．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９５Ｈｚ）、７．０７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，１．９５Ｈｚ）、７．６５（１Ｈ，ｓ）
【０１１９】
（３）４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル－３－［３－（２－エチルブトキシ）－４－メトキシフェニル］酪酸エチルエステル
実施例１（２）と同様の手法を用い、３，４－ジメトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルのかわりに、３－（２－エチルブトキシ）－４－メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを使用し、４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル－３－［３－（２－エチルブトキシ）－４－メトキシフェニル］酪酸エチルエステル（収率６８．５％）を得る。
【０１２０】
（４）５－［３－（２－エチルブトキシ）－４－メトキシフェニル］－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン
実施例１（３）と同様の手法を用い、３－（３，４－ジメトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル酪酸エチルエステルのかわりに、４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル－３－［３－（２－エチルブトキシ）－４－メトキシフェニル］酪酸エチルエステルを使用し、４，４－ジエトキシ－３－［３－（２－エチルブトキシ）－４－メトキシフェニル］酪酸を経由した後、黄色固体の標記化合物（収率３６．９％）を得る。
【０１２１】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）　δ　０．９４（６Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３２Ｈｚ）、１．４２－１．５４（４Ｈ，ｍ）、１．７６（１Ｈ，ｍ，Ｊ＝６．３５Ｈｚ）、２．６３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．０９，１１．７１Ｈｚ）、２．８１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．０９，７．３３Ｈｚ）、３．７８（１Ｈ，ｍ）、３．８５（３Ｈ，ｓ）、３．８７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．３５Ｈｚ）、６．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９５Ｈｚ）、６．７５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，１．９５Ｈｚ）、６．８７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．１８（１Ｈ，ｂｒｏａｄ　ｓ）、８．４４（１Ｈ，ｂｒｏａｄ　ｓ）
【０１２２】
＜実施例１５＞

５－［３－（２，２－ジメチルプロポキシ）－４－メトキシフェニル］－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン（表１化合物Ｎｏ．１５）の合成
（１）３－（２，２－ジメチルプロポキシ）－４－メトキシベンズアルデヒド
実施例８（１）と同様の手法を用い、フェネチルアルコールのかわりに、２，２－ジメチルプロパノールを使用し、黄色オイルの３－（２，２－ジメチルプロポキシ）－４－メトキシベンズアルデヒド（収率３４．８％）を得る。
【０１２３】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）　δ　１．０７（９Ｈ，ｓ）、３．７０（２Ｈ，ｓ）、３．９４（３Ｈ，ｓ）、６．９６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．３９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９５Ｈｚ）、７．４３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，１．９５Ｈｚ）、９．８４（１Ｈ，ｓ）
【０１２４】
（２）３－（２，２－ジメチルプロポキシ）－４－メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステル
実施例１（１）と同様の手法を用い、３，４－ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、３－（２，２－ジメチルプロポキシ）－４－メトキシベンズアルデヒドを使用し、３－（２，２－ジメチルプロポキシ）－４－メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを得る。
【０１２５】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）　δ　１．０５（９Ｈ，ｓ）、１．３３（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ）、１．３４（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ）、３．６０（２Ｈ，ｓ）、３．８８（３Ｈ，ｓ）、４．２９（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ）、４．３５（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ）、６．８４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．００（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９５Ｈｚ）、７．０６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，１．９５Ｈｚ）、７．６４（１Ｈ，ｓ）
【０１２６】
（３）３－［３－（２，２－ジメチルプロポキシ）－４－メトキシフェニル］－４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル酪酸エチルエステル
実施例１（２）と同様の手法を用い、３，４－ジメトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルのかわりに、３－（２，２－ジメチルプロポキシ）－４－メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを使用し、３－［３－（２，２－ジメチルプロポキシ）－４－メトキシフェニル］－４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル酪酸エチルエステル（収率６２．６％）を得る。
【０１２７】
（４）５－［３－（２，２－ジメチルプロポキシ）－４－メトキシフェニル］－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン
実施例１（３）と同様の手法を用い、３－（３，４－ジメトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル酪酸エチルエステルのかわりに、３－［３－（２，２－ジメチルプロポキシ）－４－メトキシフェニル］－４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル酪酸エチルエステルを使用し、３－［３－（２，２－ジメチルプロポキシ）－４－メトキシフェニル］－４，４－ジエトキシ酪酸を経由した後、淡黄色固体の標記化合物（収率６８．７％）を得る。
【０１２８】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）　δ　１．０６（９Ｈ，ｓ）、２．６２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．０９，１１．７２Ｈｚ）、２．８１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．０９，７．８２Ｈｚ）、３．６２（２Ｈ，ｓ）、３．７８（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１１．７２，７．８２，２．４４Ｈｚ）、３．８５（３Ｈ，ｓ）、６．７１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９５Ｈｚ）、６．７４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，１．９５Ｈｚ）、６．８７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．１７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４４Ｈｚ）、８．４３（１Ｈ，ｂｒｏａｄ　ｓ）

【０１２９】
＜実施例１６＞
５－［４－メトキシ－３－（５－フェニルペンチルオキシ）フェニル］－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン（表１化合物Ｎｏ．１６）の合成
（１）４－メトキシ－３－（５－フェニルペンチルオキシ）ベンズアルデヒド
実施例８（１）と同様の手法を用い、フェネチルアルコールのかわりに、５－フェニルペンタノールを使用し、淡黄色固体の４－メトキシ－３－（５－フェニルペンチルオキシ）ベンズアルデヒド（収率８１．４％）を得る。
【０１３０】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）　δ　１．４７－１．５９（２Ｈ，ｍ）、１．６７－１．７５（２Ｈ，ｍ）、１．８７－１．９４（２Ｈ，ｍ）、２．６５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．８１Ｈｚ）、３．９４（３Ｈ，ｓ）、４．０７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．８３Ｈｚ）、６．９６－７．５６（８Ｈ，ｍ）、９．８４（１Ｈ，ｓ）
【０１３１】
（２）４－メトキシ－３－（５－フェニルペンチルオキシ）ベンジリデンマロン酸ジエチルエステル
実施例１（１）と同様の手法を用い、３，４－ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、４－メトキシ－３－（５－フェニルペンチルオキシ）ベンズアルデヒドを使用し、４－メトキシ－３－（５－フェニルペンチルオキシ）ベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを得る。
【０１３２】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）　δ　１．２９－１．３４（６Ｈ，ｍ）、１．４７－１．５５（２Ｈ，ｍ）、１．６６－１．７４（２Ｈ，ｍ）、１．８４－１．９２（２Ｈ，ｍ）、２．６５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．８１Ｈｚ）、３．８８（３Ｈ，ｓ）、３．９８（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．８３Ｈｚ）、４．２７－４．３６（４Ｈ，ｍ）、６．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．０１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９５Ｈｚ）、７．０８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，１．９５Ｈｚ）、７．１７－７．３６（５Ｈ，ｍ）、７．６４（１Ｈ，ｓ）
【０１３３】
（３）４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル－３－［４－メトキシ－３－（５－フェニルペンチルオキシ）フェニル］酪酸エチルエステル
実施例１（２）と同様の手法を用い、３，４－ジメトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルのかわりに、４－メトキシ－３－（５－フェニルペンチルオキシ）ベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを使用し、４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル－３－［４－メトキシ－３－（５－フェニルペンチルオキシ）フェニル］酪酸エチルエステル（収率６１．４％）を得る。
【０１３４】
（４）５－［４－メトキシ－３－（５－フェニルペンチルオキシ）フェニル］－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン
実施例１（３）と同様の手法を用い、３－（３，４－ジメトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル酪酸エチルエステルのかわりに、４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル－３－［４－メトキシ－３－（５－フェニルペンチルオキシ）フェニル］酪酸エチルエステルを使用し、４，４－ジエトキシ－３－［３－（５－フェニルペンチルオキシ）－４－メトキシフェニル］酪酸を経由した後、淡黄色固体の標記化合物（収率５８．６％）を得る。
【０１３５】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）　δ　１．５０－１．５８（２Ｈ，ｍ）、１．６７－１．７４（２Ｈ，ｍ）、２．５８－２．６７（３Ｈ，ｍ）、２．８１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．０９，７．８１Ｈｚ）、３．７５－３．８０（１Ｈ，ｍ）、３．８５（３Ｈ，ｓ）、３．９９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．８３Ｈｚ）、６．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９５

Ｈｚ）、６．７６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，１．９５Ｈｚ）、６．８６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．１７－７．３０（６Ｈ，ｍ）、８．４３（１Ｈ，ｂｒｏａｄｓ）

【０１３６】

＜実施例１７＞

５－［３－（２－インダニルオキシ）－４－メトキシフェニル］－２－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン（表１化合物Ｎｏ．１７）の合成

実施例５と同様の手法を用い、３－(３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ酪酸のかわりに、実施例９（４）で得られる４，４－ジエトキシ－３－［３－（２－インダニルオキシ）－４－メトキシフェニル］酪酸を使用し、淡褐色固体の標記化合物（収率４５．７％）を得る。

【０１３７】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）　δ　２．６２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６０，１１．７２Ｈｚ）、２．８１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６０，７．３２Ｈｚ）、３．２２（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６０，３．９０Ｈｚ）、３．３６（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６０，６．８４Ｈｚ）、３．４１（３Ｈ，ｓ）、３．７７（１Ｈ，ｍ）、３．８１（３Ｈ，ｓ）、５．１７（１Ｈ，ｍ）、６．７５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９６Ｈｚ）、６．７８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，１．９６Ｈｚ）、６．８７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．１７－７．２６（５Ｈ，ｍ）

【０１３８】

＜実施例１８＞

５－（３－シクロプロピルメチルオキシ－４－メトキシフェニル）－２－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン（表１化合物Ｎｏ．１８）の合成

実施例５と同様の手法を用い、３－（３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ酪酸のかわりに、実施例１０（４）で得られる３－（３－シクロプロピルメチルオキシ－４－メトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ酪酸を使用し、淡黄色固体の標記化合物（収率５６．１％）を得る。

【０１３９】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）　δ　０．３４－０．３８（２Ｈ，ｍ）、０．６３－０．６８（２Ｈ，ｍ）、１．３２（１Ｈ，ｍ）、２．６０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６０，１２．７１Ｈｚ）、２．７９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６０，７．３３Ｈｚ）、３．４０（３Ｈ，ｓ）、３．７５（１Ｈ，ｍ）、３．８４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３２Ｈｚ）、３．８７（３Ｈ，ｓ）、６．６９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４４Ｈｚ）、６．７５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，２．４４Ｈｚ）、６．８７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．１８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．４７Ｈｚ）

【０１４０】

＜実施例１９＞

５－（４－メトキシ－３－フェネチルオキシフェニル）－２－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン（表１化合物Ｎｏ．１９）の合成実施例５と同様の手法を用い、３－（３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ酪酸のかわりに、実施例８（４）で得られる４，４－ジエトキシ－３－（４－メトキシ－３－フェネチルオキシフェニル）酪酸を使用し、黄色固体の標記化合物（収率５５．６％）を得る。

【０１４１】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）　δ　２．５７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６０，１２．２１Ｈｚ）、２．７６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６０，７．３２Ｈｚ）、３．１６（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３２Ｈｚ）、３．３９（３Ｈ，ｓ）、３．７２（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１２．２１，７．３２，２．４４Ｈｚ）、３．８６（３Ｈ，ｓ）、４．２０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３２Ｈｚ）、６．６６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９６Ｈｚ）、６．７４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，１．９６Ｈｚ）、６．８７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．

１５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４４Ｈｚ）、７．２３－７．３４（５Ｈ，ｍ）

【０１４２】

＜実施例２０＞

５－［４－メトキシ－３－（２－メチルプロポキシ）フェニル］－２－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン（表１化合物Ｎｏ．２０）の合成

実施例５と同様の手法を用い、３－（３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ酪酸のかわりに、実施例１２（４）で得られる４，４－ジエトキシ－３－［４－メトキシ－３－（２－メチルプロポキシ）フェニル］酪酸を使用し、白色固体の標記化合物（収率５４．２％）を得る。

【０１４３】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）　δ　１．０３（３Ｈ，ｓ）、１．０５（３Ｈ，ｓ）、２．１２－２．１９（１Ｈ，ｍ）、２．６１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６０，１２．２０Ｈｚ）、２．７９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６０，７．３２Ｈｚ）、３．４０（３Ｈ，ｓ）、３．７３－３．７９（３Ｈ，ｍ）、３．８６（３Ｈ，ｓ）、６．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９５Ｈｚ）、６．７３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，１．９５Ｈｚ）、６．８６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．１９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９５Ｈｚ）

【０１４４】

＜実施例２１＞

５－［３－（２，２－ジメチルプロポキシ）－４－メトキシフェニル］－２－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン（表１化合物Ｎｏ．２１）の合成

実施例５と同様の手法を用い、３－（３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ酪酸のかわりに、実施例１５（４）で得られる３－［３－（２，２－ジメチルプロポキシ）－４－メトキシフェニル］－４，４－ジエトキシ酪酸を使用し、白色固体の標記化合物（収率５５．０％）を得る。

【０１４５】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）　δ　１．０６（９Ｈ，ｓ）、２．６０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６０，１２．２１Ｈｚ）、２．７８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６０，７．３２Ｈｚ）、３．４０（３Ｈ，ｓ）、３．６１（２Ｈ，ｓ）、３．７５（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１２．２１，７．３２，２．４４Ｈｚ）、３．８５（３Ｈ，ｓ）、６．６９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４４Ｈｚ）、６．７３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，１．９５Ｈｚ）、６．８６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．１９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９５Ｈｚ）

【０１４６】

＜実施例２２＞

５－［４－メトキシ－３－［（１－メチルシクロプロピル）メチルオキシ］フェニル］－２－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン（表１化合物Ｎｏ．２２）の合成

実施例５と同様の手法を用い、３－（３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ酪酸のかわりに、実施例１１（４）で得られる４，４－ジエトキシ－３－［４－メトキシ－３－［（１－メチルシクロプロピル）メチルオキシ］フェニル］酪酸を使用し、黄色固体の標記化合物（収率６１．６％）を得る。

【０１４７】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）　δ　０．４４（２Ｈ，ｍ）、０．５４（２Ｈ，ｍ）、１．２６（３Ｈ，ｓ）、２．５９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６０，１２．２１Ｈｚ）、２．７８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６０，７．３３Ｈｚ）、３．４０（３Ｈ，ｓ）、３．７５（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１２．２１，７．３３，２．４５Ｈｚ）、３．７７（２Ｈ，ｓ）、３．８６（３Ｈ，ｓ）、６．６９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９５Ｈｚ）、６．７４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，１．９５Ｈｚ）、６．８６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．１８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４５Ｈｚ）

【０１４８】

＜実施例２３＞

５－（３－ブトキシ－４－メトキシフェニル）－２－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン（表１化合物Ｎｏ．２３）の合成
実施例５と同様の手法を用い、３－（３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ酪酸のかわりに、実施例１３（４）で得られる３－（３－ブトキシ－４－メトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ酪酸を使用し、黄色固体の標記化合物（収率５９．８％）を得る。
【０１４９】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）　δ　０．９８（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ）、１．５０（２Ｈ，ｍ）、１．８３（２Ｈ，ｍ）、２．６１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６０，１１．７２Ｈｚ）、２．７９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６０，７．３２Ｈｚ）、３．４０（３Ｈ，ｓ）、３．７６（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１１．７２，７．３２，１．９５Ｈｚ）、３．８６（３Ｈ，ｓ）、４．００（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．８３Ｈｚ）、６．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９５Ｈｚ）、６．７３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，１．９５Ｈｚ）、６．８６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．１９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９５Ｈｚ）
【０１５０】
＜実施例２４＞
５－［４－メトキシ－３－（２－エチルブトキシ）フェニル］－２－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン（表１化合物Ｎｏ．２４）の合成
実施例５と同様の手法を用い、３－（３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ酪酸のかわりに、実施例１４（４）で得られる４，４－ジエトキシ－３－［３－（２－エチルブトキシ）－４－メトキシフェニル］酪酸を使用し、白色固体の標記化合物（収率５２．５％）を得る。
【０１５１】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）　δ　０．９４（６Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３２Ｈｚ）、１．４０－１．５５（４Ｈ，ｍ）、１．６４－１．７９（１Ｈ，ｍ）、２．６１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６０，１２．２１Ｈｚ）、２．７９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６０，７．８２Ｈｚ）、３．４１（３Ｈ，ｓ）、３．７６（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１２．２１，７．８２，２．４５Ｈｚ）、３．８５（３Ｈ，ｓ）、３．８７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．８６Ｈｚ）、６．７１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９５Ｈｚ）、６．７３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８１，１．９５Ｈｚ）、６．８７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８１Ｈｚ）、７．２０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４５Ｈｚ）
【０１５２】
＜実施例２５＞
５－［４－メトキシ－３－［（１－フェニルシクロプロピル）メチルオキシ］フェニル］－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン（表１化合物Ｎｏ．２５）の合成
（１）４－メトキシ－３－［（１－フェニルシクロプロピル）メチルオキシ］ベンズアルデヒド
実施例８（１）と同様の手法を用い、フェネチルアルコールのかわりに、１－フェニルシクロプロピルメタノールを使用し、黄色油状の４－メトキシ－３－［（１－フェニルシクロプロピル）メチルオキシ］ベンズアルデヒド（収率７４．８％）を得る。
【０１５３】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）　δ１．００－１．０２（２Ｈ，ｍ）、１．０４－１．０７（２Ｈ，ｍ）、３．９０（３Ｈ，ｓ）、４．１３（２Ｈ，ｓ）、６．９３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８１Ｈｚ）、７．１９－７．２３（１Ｈ，ｍ）、７．２８－７．３１（３Ｈ，ｍ）、７．４１－７．４５（３Ｈ，ｍ）、９．７９（１Ｈ，ｓ）
【０１５４】
（２）４－メトキシ－３－［（１－フェニルシクロプロピル）メチルオキシ］ベンジリデンマロン酸ジエチルエステル
実施例１（１）と同様の手法を用い、３，４－ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに４－メトキシ－３－［（１－フェニルシクロプロピル）メチルオキシ］ベンズアルデヒドを

使用し、４－メトキシ－３－［（１－フェニルシクロプロピル）メチルオキシ）］ベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを得る。

【０１５５】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）　δ０．９８－１．０５（４Ｈ，ｍ）、１．２８（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ）、１．３２（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ）、３．８４（３Ｈ，ｓ）、４．０５（２Ｈ，ｓ）、４．２８（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ）、４．２９（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ）、６．８１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、６．９２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９５Ｈｚ）、７．０６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，１．９５Ｈｚ）、７．１９－７．２３（１Ｈ，ｍ）、７．２８－７．３１（２Ｈ，ｍ）、７．４１－７．４４（２Ｈ，ｍ）、７．５８（１Ｈ，ｓ）

【０１５６】

（３）４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル－３－［４－メトキシ－３－［（１－フェニルシクロプロピル）メチルオキシ］フェニル］酪酸エチルエステル

実施例１（２）と同様の手法を用い、３，４－ジメトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルのかわりに、４－メトキシ－３－［（１－フェニルシクロプロピル）メチルオキシ］ベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを使用し、４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル－３－［４－メトキシ－３－［（１－フェニルシクロプロピル）メチルオキシ］フェニル］酪酸エチルエステル（収率７３．２％）を得る。

【０１５７】

（４）５－［４－メトキシ－３－［（１－フェニルシクロプロピル）メチルオキシ］フェニル］－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン

実施例１（３）と同様の手法を用い、３－（３，４－ジメトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル酪酸エチルエステルのかわりに、４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル－３－［４－メトキシ－３－［（１－フェニルシクロプロピル）メチルオキシ］フェニル］酪酸エチルエステルを使用し、４，４－ジエトキシ－３－［４－メトキシ－３－［（１－フェニルシクロプロピル）メチルオキシ］フェニル］酪酸を経由した後、黄色固体の標記化合物（収率６５．１％）を得る。

【０１５８】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）　δ　０．９７－１．００（２Ｈ，ｍ）、１．０３－１．０６（２Ｈ，ｍ）、２．５２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．０９，１１．７２Ｈｚ）、２．７３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．０９，７．８１Ｈｚ）、３．６９（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１１．７２，７．８１，２．４４Ｈｚ）、３．８０（３Ｈ，ｓ）、４．０９（２Ｈ，ｓ）、６．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９６Ｈｚ）、６．７３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，１．９６Ｈｚ）、６．８３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．０８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４４Ｈｚ）、７．１９－７．２３（１Ｈ，ｍ）、７．２８－７．３１（２Ｈ，ｍ）、７．４２－７．４５（２Ｈ，ｍ）、８．４５（１Ｈ，ｂｒｏａｄ　ｓ）

【０１５９】

＜実施例２６＞

５－［４－メトキシ－３－［（１－フェニルシクロプロピル）メチルオキシ］フェニル］－２－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン（表１化合物Ｎｏ．２６）の合成

実施例５と同様の手法を用い、３－（３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ酪酸のかわりに、実施例２５（４）で得られる４，４－ジエトキシ－３－［４－メトキシ－３－［（１－フェニルシクロプロピル）メチルオキシ］フェニル］酪酸を使用し、黄色固体の標記化合物（収率５９．５％）を得る。

【０１６０】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）　δ　０．９７－１．００（２Ｈ，ｍ）、１．０２－１．０５（２Ｈ，ｍ）、２．５１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６０，１２．２１Ｈｚ）、２．７１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６０，７．３２Ｈｚ）、３．３９（３Ｈ，ｓ）、３．６６（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１２．２１，７．３２，２．４４Ｈｚ）、３．７９（３Ｈ

，ｓ）、４．０９（２Ｈ，ｓ）、６．５３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９５Ｈｚ）、６．７０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，１．９５Ｈｚ）、６．８２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、７．０９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４４Ｈｚ）、７．１８－７．２２（１Ｈ，ｍ）、７．２７－７．３１（２Ｈ，ｍ）、７．４２－７．４４（２Ｈ，ｍ）

【０１６１】

＜実施例２７＞

５－（３，４－ジメトキシフェニル）－６－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン（表１化合物Ｎｏ．２７）の合成

（１）３－（３，４－ジメトキシフェニル）－４－オキソ吉草酸イソプロピルエステルナトリウム０．１２ｇ（５．３０ｍＭ）を２－プロパノール５ｍｌに溶解し、一晩室温で撹拌する。この溶液中に、３，４－ジメトキシフェニルアセトン１．００ｇ（５．１５ｍＭ）を２－プロパノール１ｍｌに溶解して滴下する。次いで、この溶液を０℃に冷却しブロモ酢酸エチルエステル０．８９ｇ（５．３０ｍＭ）を２－プロパノール１ｍｌに溶解して滴下し、そのままの温度で2時間程度撹拌する。得られた溶液を水に注ぎ、塩化メチレンで抽出し、有機抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を除去し、黄色油状の粗生成物を得る。この粗生成物をクロマトグラフィー（SiO_2：２０％酢酸メチル／ヘキサンから２５％酢酸メチル／ヘキサンのグラジュエントで溶出）により精製する。真空下にて溶媒を除去、乾燥し、無色油状の３－（３，４－ジメトキシフェニル）－４－オキソ吉草酸イソプロピルエステル０．６７ｇ（収率４４．４％）を得る。

【０１６２】

（２）５－（３，４－ジメトキシフェニル）－６－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン

３－（３，４－ジメトキシフェニル）－４－オキソ吉草酸イソプロピルエステル０．６７ｇ（２．２８ｍＭ）とヒドラジン水和物０．２８ｍｌ（５．６９ｍＭ）を酢酸２ｍｌ及び水１．３ｍｌの混合溶液の加え、５時間還流し、炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、塩化メチレンで抽出、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を除去し、黄色固体の残渣を得る。この残渣をクロマトグラフィー（SiO_2：２％メタノール／塩化メチレンで溶出）により精製する。真空下にて溶媒を除去、乾燥し、淡黄色固体の標記化合物０．４７ｇ（収率８３．９％）を得る。

【０１６３】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$，４００ＭＨｚ）　δ　１．９６（３Ｈ，ｓ）、２．６５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６０，５．８６Ｈｚ）、２．８４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６０，７．８１Ｈｚ）、３．６７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８１，５．８６Ｈｚ）、３．８７（３Ｈ，ｓ）、３．８７（３Ｈ，ｓ）、６．６６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９５Ｈｚ）、６．７２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３０，１．９５Ｈｚ）、６．８３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３０Ｈｚ）、８．５７（１Ｈ，ｂｒｏａｄ　ｓ）

【０１６４】

＜実施例２８＞

５－（３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル）－６－フェニル－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン（表１化合物Ｎｏ．２８）の合成

（１）３－（３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル）－２－エトキシカルボニル－３－［２－（２－フェニル－１，３－ジチアニル）］プロピオン酸エチルエステル２－フェニル－１，３－ジチアン０．７２ｇ（３．６５ｍＭ）の乾燥テトラヒドロフラン３ｍｌ溶液を０℃に冷却し、この溶液にブチルリチウムのヘキサン溶液（３．６５ｍＭ）を滴下し、そのままの温度で３０分程度撹拌する。次いで、この溶液を－７８℃に冷却し、３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステル１．００ｇ（２．７６ｍＭ）の乾燥テトラヒドロフラン７ｍｌ溶液を添加する。得られた溶液を徐々に室温まで加温し塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出し、有機抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下で溶媒を除去し粗生成物を得る。この粗生成物をクロマトグラフィー（SiO_2：１０％ヘキサン／塩化メチレンから塩化メチ

レンを経て２％メタノール／塩化メチレンのグラジュエントで溶出）により精製する。真空下にて溶媒を除去、乾燥し、黄色油状の３－（３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル）－２－エトキシカルボニル－３－［２－（２－フェニル－１，３－ジチアニル）］プロピオン酸エチルエステル０．９４ｇ（収率６１．２％）を得る。

【０１６５】

（２）３－ベンゾイル－３－（３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル）－２－エトキシカルボニルプロピオン酸エチルエステル

Ｎ－ブロモコハク酸イミド１．０７ｇ（６．０１ｍＭ）と硝酸銀１．１５ｇ（６．７６ｍＭ）をアセトニトリル４６ｍｌ及び水９ｍｌの混合溶液に溶解し０℃冷却下、２，６－ルチジンを滴下し、次いで、３－（３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル）－２－エトキシカルボニル－３－［２－（２－フェニル－１，３－ジチアニル）］プロピオン酸エチルエステルのアセトニトリル及び水の混合溶液を滴下し、そのままの温度で３０分程度撹拌する。この溶液に亜硫酸ナトリウム水溶液５０ｍｌを注ぎ、次いで、炭酸水素ナトリウム水溶液５０ｍｌを注ぎ、更に、ヘキサン／塩化メチレン（１：１）溶液５０ｍｌを注ぎ、得られた溶液を室温で３０分程度撹拌した後セライト濾過する。得られた濾液の有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を除去し粗生成物を得る。この粗生成物をクロマトグラフィー(SiO_2：塩化メチレンで溶出)により精製する。真空下にて溶媒を除去、乾燥し黄色油状の３－ベンゾイル－３－（３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル）－２－エトキシカルボニルプロピオン酸エチルエステル０．４８ｇ（６８．６％）を得る。

【０１６６】

（３）５－（３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル）－６－フェニル－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン

実施例１（３）と同様の手法を用い、３－（３，４－ジメトキシフェニル）－４，４－ジエトキシ－２－エトキシカルボニル酪酸エチルエステルのかわりに、３－ベンゾイル－３－（３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル）－２－エトキシカルボニルプロピオン酸エチルエステルを使用し、３－ベンゾイル－３－（３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル）プロピオン酸を経由した後、白色固体の標記化合物（収率３７．８％）を得る。

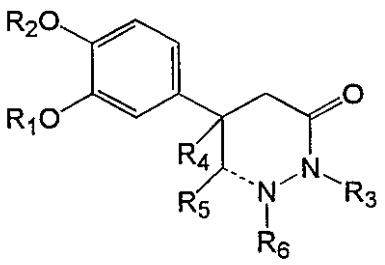
【０１６７】

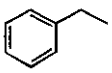
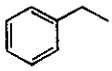
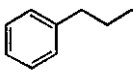
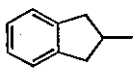
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$，４００ＭＨｚ）　δ　１．５３－１．６１（２Ｈ，ｍ）、１．７５－１．８８（６Ｈ，ｍ）、２．８０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１６．６０Ｈｚ）、２．９９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６０，７．８１Ｈｚ）、３．８０（３Ｈ，ｓ）、４．４１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８１Ｈｚ）、４．６５（１Ｈ，ｍ）、６．７０－６．８０（３Ｈ，ｍ）、７．３３－７．３７（３Ｈ，ｍ）、７．６８－７．７１（２Ｈ，ｍ）、８．５７（１Ｈ，ｂｒｏａｄ　ｓ）

【０１６８】

【表１】

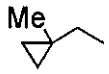
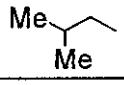
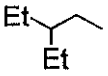
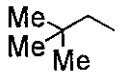
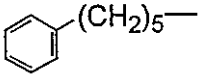
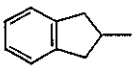
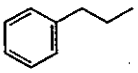
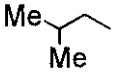
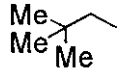
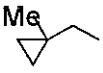
表１



化合物No.	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	点線
1	Me	Me	H	H	H	-	二重結合
2	Me	Me	Ph	H	H	-	二重結合
3		Me	H	H	H	-	二重結合
4		Me	H	H	H	H	単結合
5		Me	Me	H	H	-	二重結合
6		Me		H	H	-	二重結合
7		Me	H	H	H	-	二重結合
8		Me	H	H	H	-	二重結合
9		Me	H	H	H	-	二重結合
10		Me	H	H	H	-	二重結合

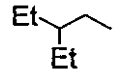
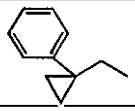
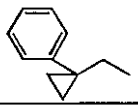
【０１６９】
【表２】

表１の続き

化合物No.	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	点線
11		Me	H	H	H	-	二重結合
12		Me	H	H	H	-	二重結合
13	n-Bu	Me	H	H	H	-	二重結合
14		Me	H	H	H	-	二重結合
15		Me	H	H	H	-	二重結合
16		Me	H	H	H	-	二重結合
17		Me	Me	H	H	-	二重結合
18		Me	Me	H	H	-	二重結合
19		Me	Me	H	H	-	二重結合
20		Me	Me	H	H	-	二重結合
21		Me	Me	H	H	-	二重結合
22		Me	Me	H	H	-	二重結合

【０１７０】
【表３】

表１の続き

化合物No.	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	点線
23	n-Bu	Me	Me	H	H	-	二重結合
24		Me	Me	H	H	-	二重結合
25		Me	H	H	H	-	二重結合
26		Me	Me	H	H	-	二重結合
27	Me	Me	H	H	Me	-	二重結合
28		Me	H	H	Ph	-	二重結合

【０１７１】
＜実施例２９＞
錠剤の製造
３０ｇの５－（３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン（表１の化合物Ｎｏ．３）、乳糖２５３ｇ、トウモロコシデンプン６３ｇ、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース４０ｇ、ステアリン酸カルシウム４ｇを混和し、通常の方法で圧縮して各錠剤が前記化合物１０ｍｇを含むようにする。
【０１７２】
＜実施例３０＞
カプセル剤の製造
３０ｇの５－（３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン（表１の化合物Ｎｏ．３）、乳糖２６０ｇ、トウモロコシデンプン６６ｇ、ステアリン酸カルシウム４ｇを混和した後、通常の方法でゼラチンカプセルに充填し各カプセルが前記化合物１０ｍｇを含むようにする。
【０１７３】
＜実施例３１＞
吸入剤の製造
５－（３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリダジン－３－オン（表１の化合物Ｎｏ．３）をよく粉砕し、粒子径を１～５μｍ径としたもの０．１５ｇと乳糖（３２５メッシュ、ディー・エム・ブイ社製）６０ｇを混和する。通常の方法でカプセルに充填し、各カプセルが前記化合物５０μｇを含むようにする。吸入は、粉末吸入容器にカプセルを装填して行う。
【０１７４】
＜試験例１＞
フォスフォジエステラーゼ（ＰＤＥ）の分離およびＰＤＥ阻害活性の測定
本発明の化合物のＰＤＥ阻害活性および選択性を調べるために、Ｉ型、III型、IV型およ

びＶ型の４種類のＰＤＥアイソザイムを準備した［Ｔｒｅｎｄｓ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｓｃｉ．，１２，１９－２７．（１９９２）］。Ｉ型ＰＤＥはシグマ社より購入したものを用いた。また、III型およびＶ型のＰＤＥアイソザイムはラットより採取した血小板から、IV型のＰＤＥアイソザイムは同じく好中球から部分精製した。各酵素源を２０ｍＭビストリス、ＥＤＴＡ（エチレンジアミン四酢酸）２ｍＭ、ＰＭＳＦ（フェニルメチルスルフォニルフルオライド）０．１ｍＭ、２－メルカプトエタノール５ｍＭ、ペプスタチン０．００１ｍＭ、ロイペプチン０．０１ｍＭを含む緩衝液（ｐＨ６．５）中でホモジナイズし、３００００Ｇで３０分間遠心して得られた遠心上清をイオン交換樹脂（Ｑセファロースファーストフロー、ファルマシア社製）を充填したカラム（１．５×２０ｃｍ）にかけ、０～１Ｍの酢酸ナトリウムで溶離した。部分精製したアイソザイムは各々既知の選択的阻害剤の効果を調べることによって同定した。

【０１７５】

被検物質はＤＭＳＯ（ジメチルスルホキシド）中に溶解し、５ｍＭの塩化マグネシウムを含む５０ｍＭトリス塩酸緩衝液中に添加した。この反応液に上記のＰＤＥアイソザイムおよび^{3}Ｈ－ｃＡＭＰ（III型、IV型ＰＤＥのとき）または^{3}Ｈ－ｃＧＭＰ（Ｉ型、Ｖ型ＰＤＥのとき）を基質として加え、３０℃で３０分間反応させた。反応は１００℃の沸騰液中に５分間つけることによって停止した。ＰＤＥによって生成したヌクレオチドを５’－ヌクレオチダーゼで^{3}Ｈ－アデノシンまたは^{3}Ｈ－グアノシンに分解し、未反応の基質と反応生成物をイオン交換樹脂（ＱＡＥセファデックス）を充填したカラムに通して分離した。溶出した^{3}Ｈ－ヌクレオシドの放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。本発明化合物のＩ型、III型、Ｖ型に対する阻害活性はIV型に対する阻害活性の１０分の１以下であった。IV型に対する阻害活性を表２に示す。

【０１７６】

【表４】

表２

化合物 No.	ＰＤＥⅣ阻害作用　ＩＣ50（Ｍ）
１	９．３×１０$^{-6}$
２	４．２×１０$^{-6}$
３	４．２×１０$^{-7}$
４	２．５×１０$^{-6}$
５	６．７×１０$^{-7}$
６	１．８×１０$^{-7}$
７	８．７×１０$^{-6}$
８	１．６×１０$^{-6}$
９	１．７×１０$^{-7}$
１０	１．６×１０$^{-6}$
１１	１．２×１０$^{-6}$
１２	１．１×１０$^{-6}$
１３	３．４×１０$^{-6}$
１４	２．３×１０$^{-6}$
１５	４．８×１０$^{-6}$
１６	３．３×１０$^{-7}$
１７	６．３×１０$^{-7}$
１８	４．６×１０$^{-6}$
１９	２．７×１０$^{-6}$
２０	２．３×１０$^{-6}$
２１	３．９×１０$^{-6}$
２２	２．７×１０$^{-6}$
２３	６．３×１０$^{-6}$
２４	３．４×１０$^{-7}$
２５	７．５×１０$^{-7}$
２６	１．４×１０$^{-6}$
２７	１．８×１０$^{-5}$
２８	１．９×１０$^{-5}$

【０１７７】
【表５】

表３

化合物 No.	ラット好中球からのスーパーオキサイドアニオン放出抑制作用　ＩＣ50（Ｍ）
１	１．４×１０$^{-5}$
２	１．７×１０$^{-6}$
３	３．０×１０$^{-8}$
５	４．３×１０$^{-7}$
６	１．３×１０$^{-7}$
２７	１．５×１０$^{-5}$

【０１７８】
＜試験例２＞
ラット好中球の活性化抑制作用
炎症性白血球である好中球の活性化抑制作用を調べるためにスーパーオキサイドアニオンの放出量を測定した。
エーテル麻酔下のウィスター系ラットから採血し、得られた血液を血球分離液（ポリモルフォプレップ１．１１３、ナイコメット社製）に重層して好中球を遠心分離した。好中球はハンクス液中で０．５×１０^{4}ｃｅｌｌｓ／ｍｌに調整し、この細胞浮遊液２ｍｌにルシゲニン０．１ｍＭおよびＤＭＳＯに溶解した被検物質を添加した。カルシウムイオノフォアーＡ２３１８７　０．３μＭの刺激によって発生する化学発光をケモルミネッセンスリーダーで測定し、スーパーオキサイドアニオン放出量を算出した。本発明化合物の効果をIC_{50}値で表し、表３に示す。
【０１７９】
【表６】

表４

化合物 No.	抗原誘発気道収縮抑制作用　ＥＤ50（mg/kg）
３	０．４
４	２．１
６	３．２
８	４．２
１０	０．０７４
１１	０．８２
１２	１．０５
１３	１．４０
１８	０．１２
２０	０．９７
２２	２．３７
２３	０．５３

【０１８０】
＜試験例３＞
抗原誘発気道収縮抑制作用（抗喘息作用）
ハートレイ系雄性モルモットに卵白アルブミン（ＯＡ）を３５ｍｇ筋肉内投与して感作し、４日後に同様に追加感作を行った。初回感作から２５～２９日後、ペントバルビタール麻酔したモルモットに気管カニューレを挿入して人工呼吸を施した。Ｋｏｎｚｅｔｔ－Ｒｏｅｓｓｌｅｒ法により気道抵抗をモニターし、ＯＡ０．２ｍｇ／ｋｇ静脈内投与で惹起される気道抵抗の増加を調べた。被験物質をポリエチレングリコール４００に溶解して抗原投与の１０分前に静脈内投与した。本発明化合物の効果をED_{50}値で表し、表４に示す。

【０１８１】
【表７】
【０１８２】
＜試験例４＞　急性毒性
本発明の化合物Ｎｏ．１～Ｎｏ．２８を０．５％カルボキシルメチルセルロースーナトリウムを含む生理食塩水に懸濁してｄｄＹ系雄性マウスに腹腔内投与し、翌日生死を観察した。３０ｍｇ／ｋｇの投与量で死亡例が認められた化合物はなかった。
【０１８３】
【発明の効果】
本発明の化合物は、優れたＰＤＥⅣ阻害作用を有しており喘息、皮膚炎などの炎症性疾患、多発性硬化症やリューマチなどの自己免疫疾患などの治療に有用である。

フロントページの続き

(72)発明者 稲 真嗣
埼玉県大宮市北袋町１－３４６ 日研化学株式会社大宮研究所内
(72)発明者 山名 研司郎
埼玉県大宮市北袋町１－３４６ 日研化学株式会社大宮研究所内
(72)発明者 野田 恭二
埼玉県大宮市北袋町１－３４６ 日研化学株式会社大宮研究所内

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 特表平６－５０１９４１（ＪＰ，Ａ）
Pinna,G A. et al., Synthesis and pharmacological activity of 4-carbamoyl-5-aryl-6-methyl-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones, Farmaco, １９９２年, Vol.47,No.4, pp.449-63

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
A61K 31/00
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)