

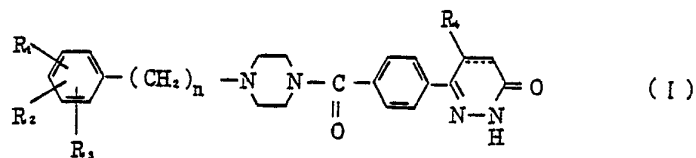


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 ⁴ C07D 237/04, 237/14, 405/12 // A61K 31/50 (C07D 405/12 C07D 237:00, 317:00) (C07D 405/12, 237:00, 319:00)	A1	(11) 国際公開番号 WO 87/05016 (43) 国際公開日 1987年8月27日 (27.08.87)
(21) 国際出願番号 PCT/JP86/00083 (22) 国際出願日 1986年2月21日 (21. 02. 86) (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 三菱化成工業株式会社 (MITSUBISHI CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED) (JP/JP) 〒100 東京都千代田区丸の内二丁目5番2号 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 奥島弘己 (OKUSHIMA, Hiromi) (JP/JP) 〒215 神奈川県川崎市麻生区王禅寺2747-3 Kanagawa, (JP) 成松明博 (NARIMATSU, Akihiro) (JP/JP) 〒227 神奈川県横浜市緑区つつじヶ丘3-3 Kanagawa, (JP) 小林牧生 (KOBAYASHI, Makio) (JP/JP) 〒194 東京都町田市鶴川二丁目1番地18 Tokyo, (JP) 古矢力三 (FURUYA, Rikizo) (JP/JP) 〒194 東京都町田市成瀬二丁目12-1 Tokyo, (JP) 喜多田好 (KITADA, Yoshimi) (JP/JP) 〒227 神奈川県横浜市緑区さつきが丘6-20 Kanagawa, (JP)		(74) 代理人 弁理士 長谷川 一, 外 (HASEGAWA, Hajime et al.) 〒100 東京都千代田区丸の内二丁目5番2号 三菱化成工業株式会社 特許部内 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CH (欧州特許), DE (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), HU, IT (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), SU, US. 添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title: PYRIDAZINONE DERIVATIVES OR SALTS THEREOF

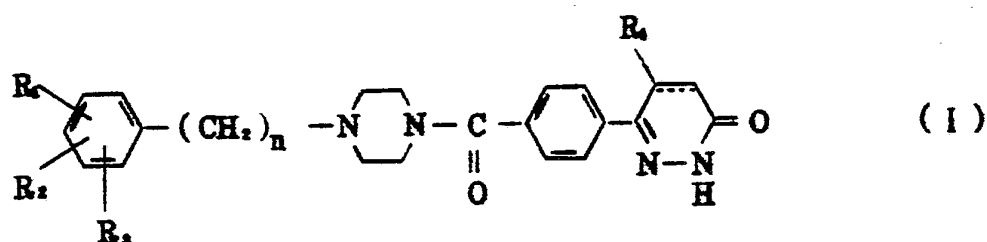
(54) 発明の名称 ビリダジノン誘導体またはその塩類



(57) Abstract

Pyridazinone derivatives of general formula (I), (wherein R₁, R₂, and R₃ each represents hydrogen, hydroxy or alkoxy containing up to 5 carbon atoms, or two of them may be bound to each other to form -O-CH₂-O- or -O-CH₂-CH₂-O-, R₄ represents an alkyl group, n represents an integer of 0 to 4, and dotted line represents a single or double bond) or salts thereof are useful as cardiacs, and have both vasodilating and hypotensive effects.

下配一般式 (I) :



(上配式中で R_1 , R_2 および R_3 は水素原子、水酸基または炭素数 5 以下のアルコキシ基を表わす。なお、 R_1 , R_2 および R_3 のうちの 2 つが一緒になつて、 $-O-CH_2-O-$ または $-O-CH_2-CH_2-O-$ を形成してもよい。 R_4 はアルキル基を示す。また、 n は 0 ~ 4 の整数を表わし、点線は一重結合または二重結合を表わす。) で示されるピリダジノン誘導体またはその塩類。これらは強心剤として有用であり、また血管拡張作用・降圧作用を有する。

情報としての用途のみ

PCT に基づいて公開される国際出願のパンフレット第 1 頁に PCT 加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	FR	フランス	MR	モーリタニア
AU	オーストラリア	GA	ガボン	MW	マラウイ
BB	バルバドス	GB	イギリス	NL	オランダ
BE	ベルギー	HU	ハンガリー	NO	ノルウェー
BG	ブルガリア	IT	イタリア	RO	ルーマニア
BJ	ベナン	JP	日本	SD	スーダン
BR	ブラジル	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SE	スウェーデン
CF	中央アフリカ共和国	KR	大韓民国	SN	セネガル
CG	コンゴ	LI	リヒテンシュタイン	SU	ソビエト連邦
CH	スイス	LK	スリランカ	TD	チャード
CM	カメルーン	LU	ルクセンブルグ	TG	トーゴ
DE	西ドイツ	MC	モナコ	US	米国
DK	デンマーク	MG	マダガスカル		
FI	フィンランド	ML	マリ		

明 細 書

発 明 の 名 称

ピリダジノン誘導体またはその塩類

技 術 分 野

本発明は強心剤として有用であり、かつ血管拡張作用、降圧作用を有する新規なピリダジノン誘導体またはその塩類に関する。

背 景 技 術

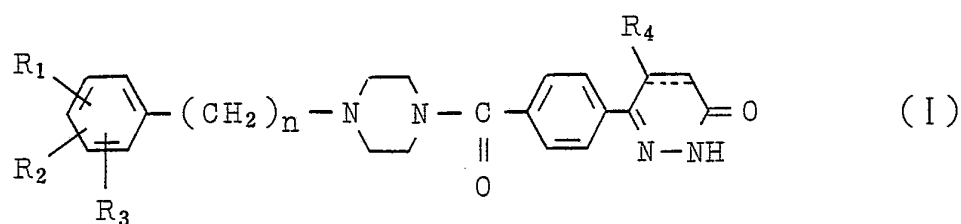
強心剤は心臓に直接作用してその収縮力を強める作用を有し、従来種々の薬剤が心不全の治療に使用されている。

しかしながら、これらの強心剤は安全域が極度に狭く不整脈の原因となつたりあるいはその強心作用が一過性でかつ経口投与に適さないといった不都合を有するものが多い。

本発明者らは強心剤として活性が高くかつ効果の持続性が十分発揮できる化合物の探索を行ない本発明に到達した。

発 明 の 開 示

すなわち本発明の要旨は、下記一般式(I)：

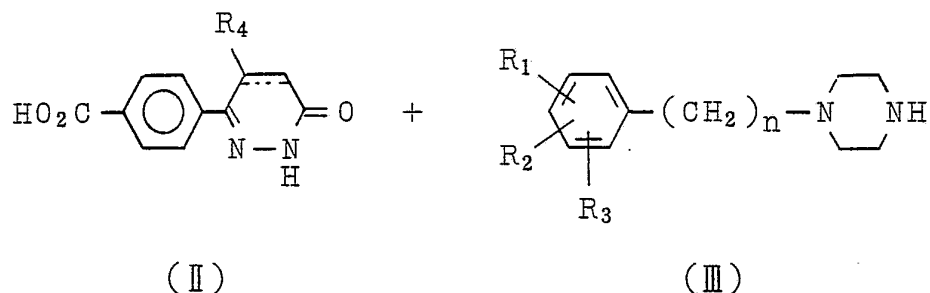


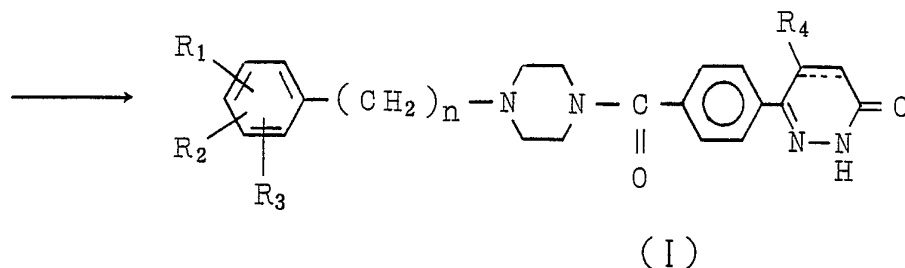
(上記式中で、 R_1 , R_2 および R_3 は水素原子、水酸基または炭素数 5 以下のアルコキシ基 (メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ等) を表わす。なお、 R_1 , R_2 および R_3 のうちの 2 つが一緒になつて、 $-O-CH_2-O-$ または $-O-CH_2-CH_2-O-$ を形成してもよい。 R_4 はアルキル基 (好ましくは炭素数 5 以下のアルキル基) を示す。また、 n は 0 ~ 4 の整数を表わし、点線は一重結合または二重結合を表わす。) で示されるピリダジノン誘導体またはその塩類に存する。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明方法におけるピリダジノン誘導体は例えば次の様な経路で合成できる。





(上記式中で、 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 および点線は既に定義したとおりである。)

すなわちカルボン酸 (Ⅱ) またはその誘導体とアミン (Ⅲ) との通常のアミド結合生成反応により上記一般式 (I) の化合物を製造できる。

例えば (イ) 混合酸無水物法、すなわちカルボン酸 (Ⅱ) にアルキルハロカルボン酸を反応させ、混合酸無水物とし、これにアミン (Ⅲ) を反応させる方法、 (ロ) カルボジイミド法、すなわちカルボン酸 (Ⅱ) とアミン (Ⅲ) をジシクロヘキシルカルボジイミドなどの脱水剤の存在下縮合させる方法、 (ハ) その他、カルボン酸ハライド法、活性エステル法などが挙げられるが、混合酸無水物法が好ましい。

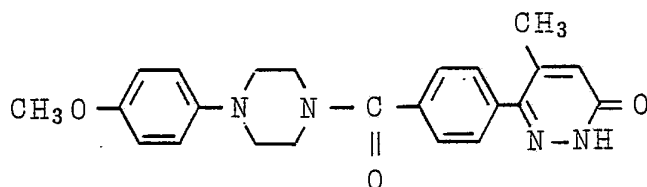
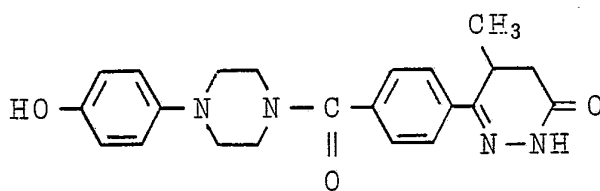
混合酸無水物は、塩基性化合物 (トリエチルアミン、ピリジン、ジアザビスシクロウンデセン (DBU) などの有機塩基 ; 炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基) の存在下カルボン酸 (Ⅱ) とアルキルハロカルボン酸をテトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、クロロホルム、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、

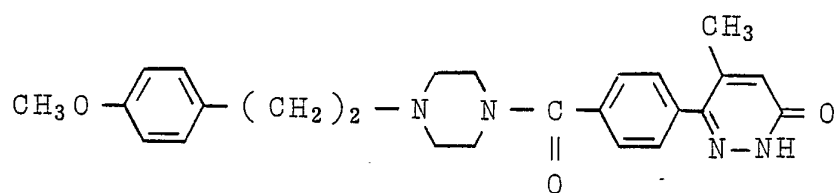
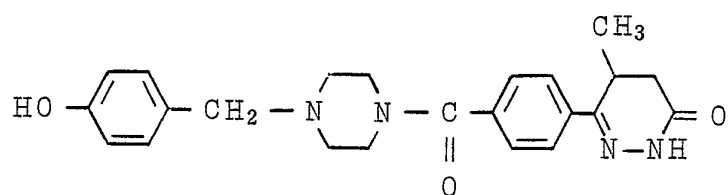
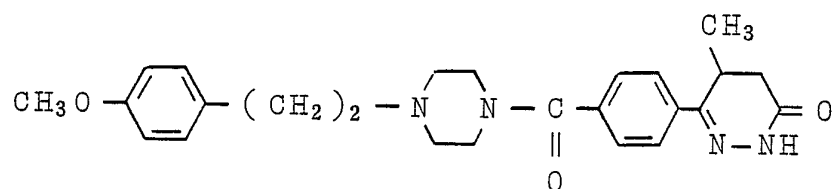
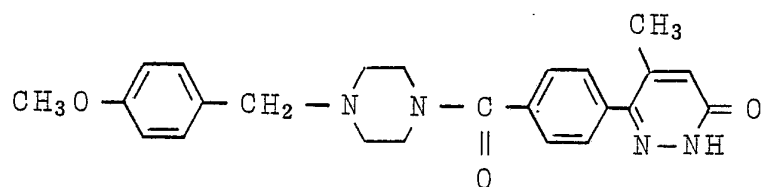
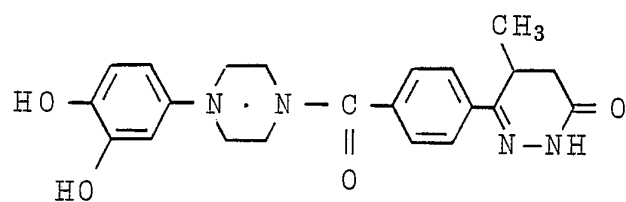
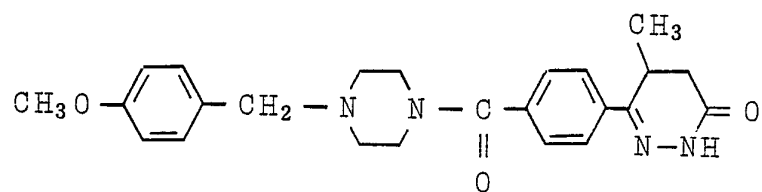
ジメチルアセタミドなど混合酸無水物法に慣用の溶媒中またはそれらの混合溶媒中で反応させることにより製造される。

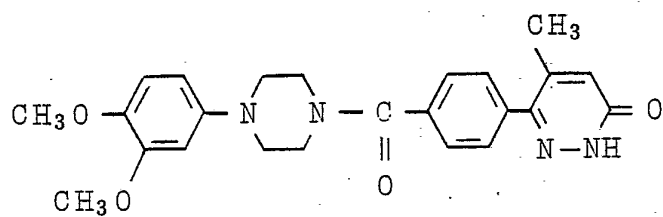
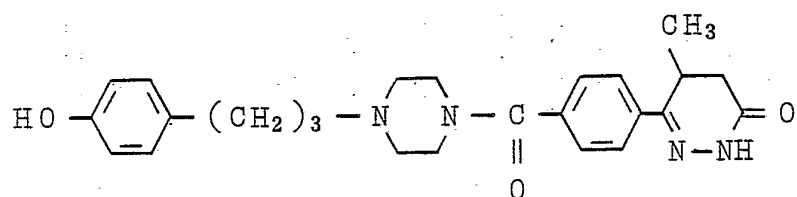
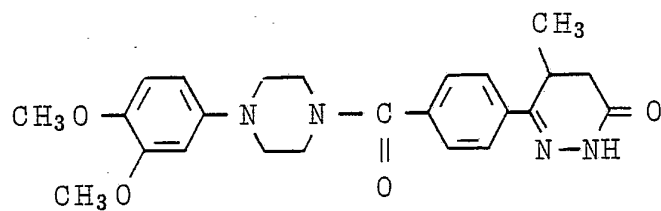
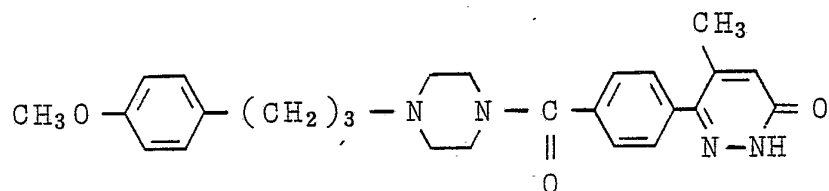
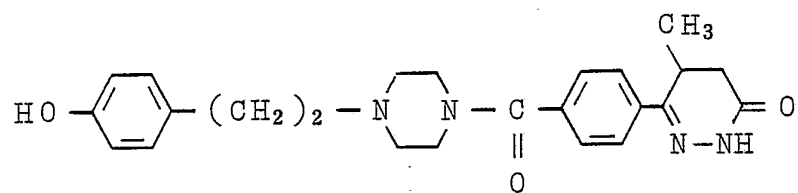
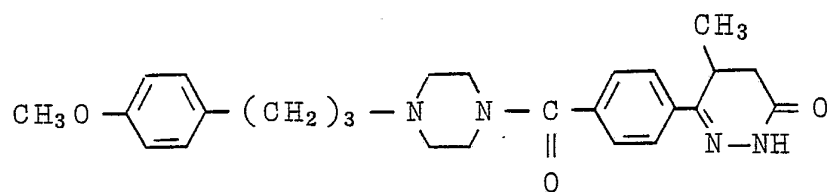
反応温度は、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ 程度、反応時間は5分 $\sim$ 10時間程度である。得られた混合酸無水物は通常単離することなくアミン(Ⅲ)と反応させることができる。アミンとの反応は $-20^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ にて、5分 $\sim$ 10時間程度行なわれる。

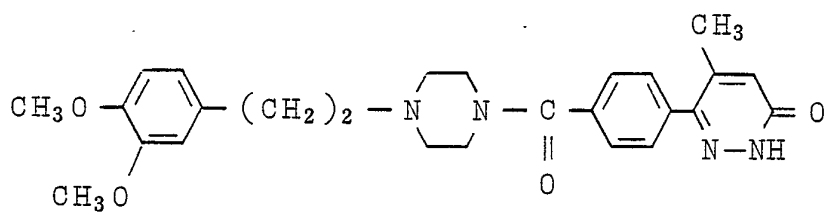
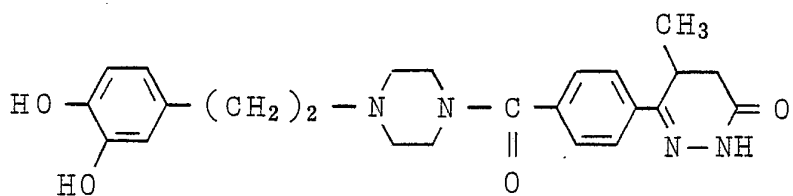
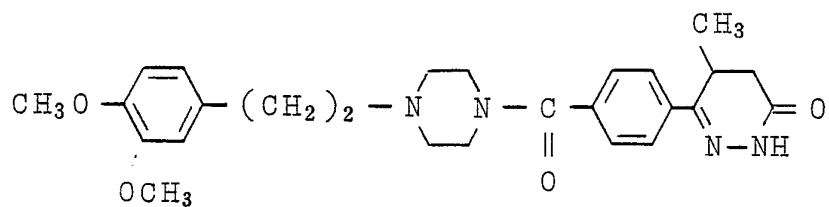
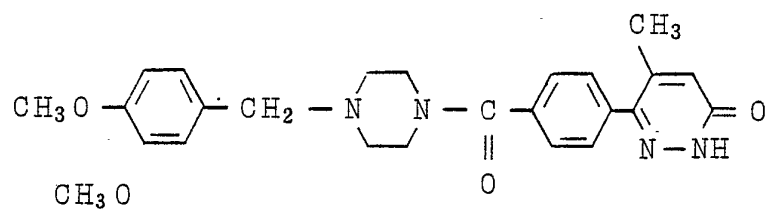
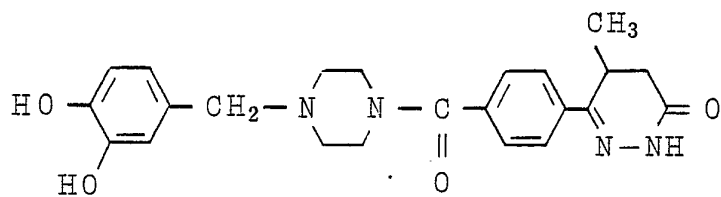
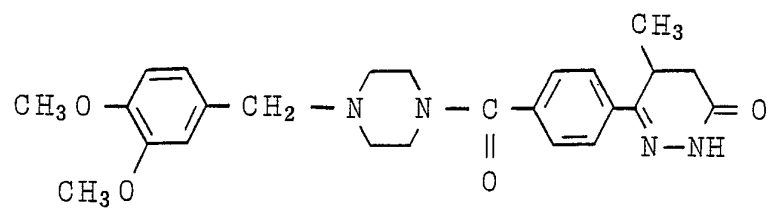
カルボン酸(Ⅱ)は、ジャーナル オブ メジシナルケミストリー (J. Med. Chem.) / 7 巻 281 - 286 頁 (1974 年) によつて公知の化合物である。アミン(Ⅲ)は良く知られたピペラジン誘導体である。

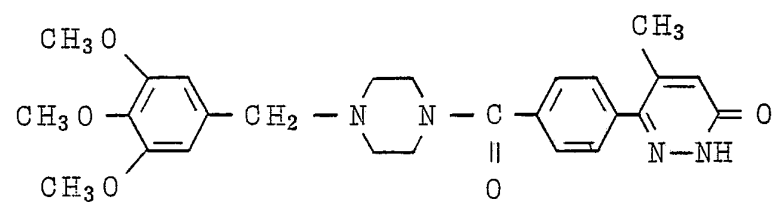
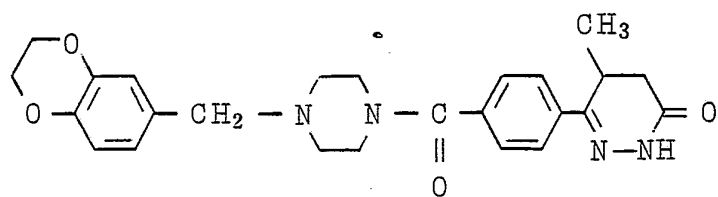
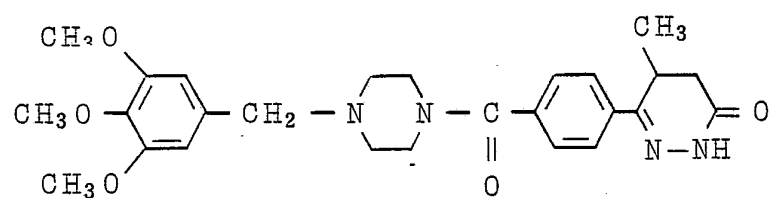
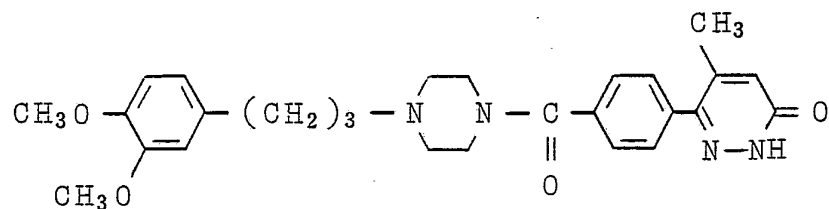
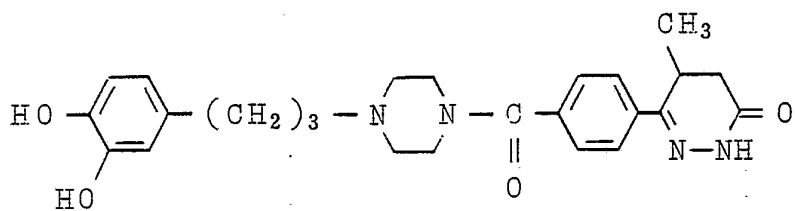
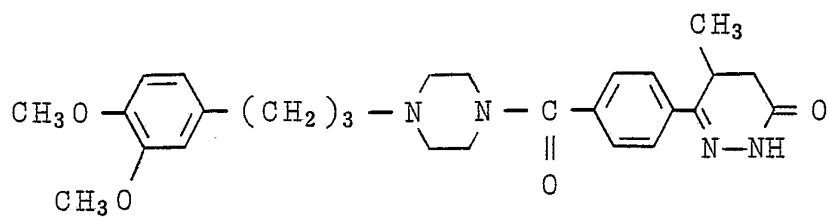
上記反応によつて得られる本発明のピリダジノン誘導体として例えば次のような化合物があげられる。

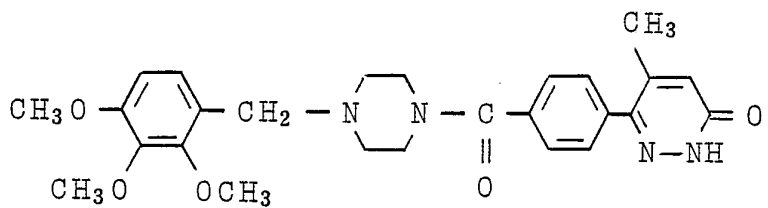
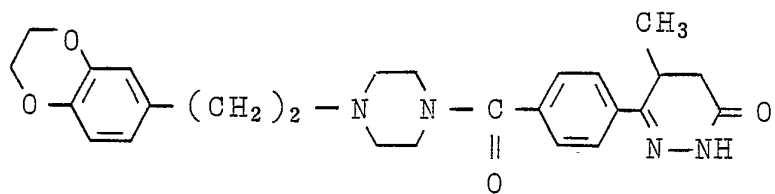
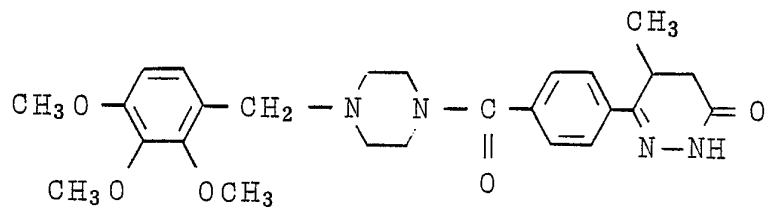
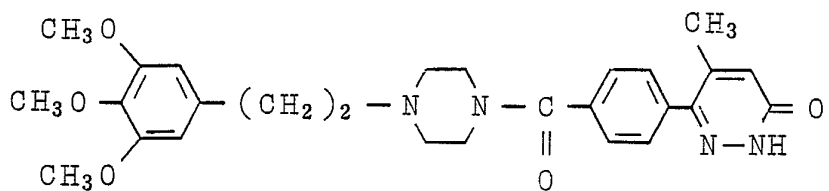
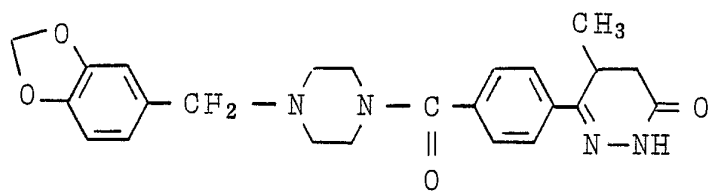
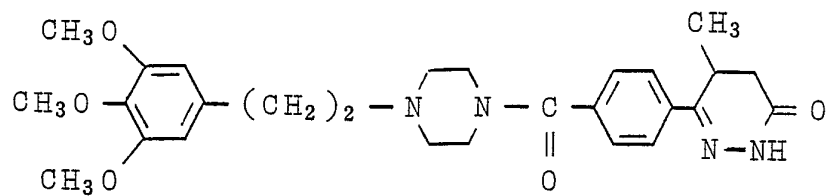


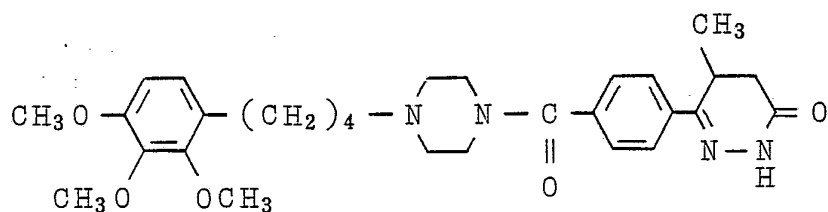
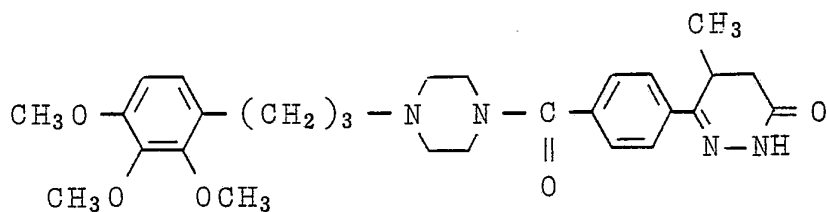
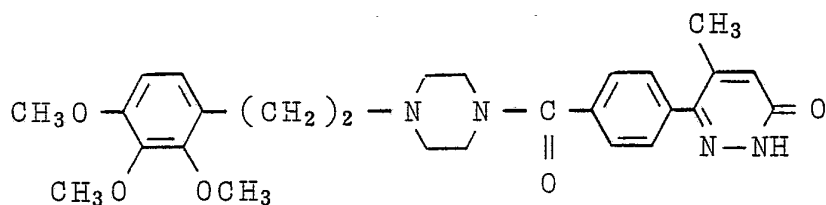
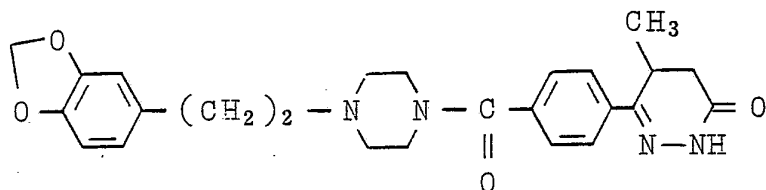
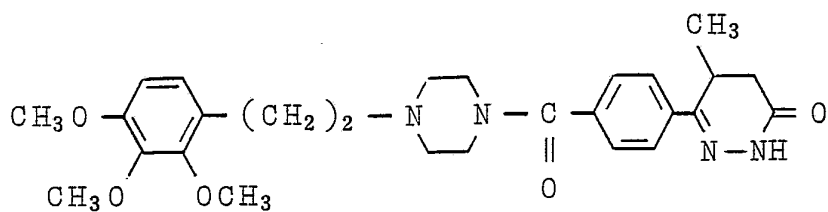












上記化合物は、置換基 R_4 がメチル基の場合であるが、 R_4 がエチル、プロピル、ブチル、ペンチル基等である化合物も、本発明化合物に包含される。

また、上記化合物の薬剂的に許容され得る塩類も本発明の範囲に包含される。上記の塩類としては塩酸、硫酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸等の鉱酸の塩および乳酸、酢酸、シュウ酸等の有機酸の塩が挙げられる。これらの化合物はいずれも強心剤として有用であり、また、血管拡張作用および降圧作用も有する。

本発明に係る化合物を強心剤として用いる場合は、経口、非経口の適当な投与方法により投与することができる。

この場合、提供される形態としては、経口投与用には例えば散剤、顆粒、錠剤、糖衣錠、ピル、カプセル、液剤等、非経口投与用には例えば座剤、懸濁液、液剤、乳剤、アンプルおよび注射液等が挙げられる。勿論これらを組み合わせた形態でも提供しうる。

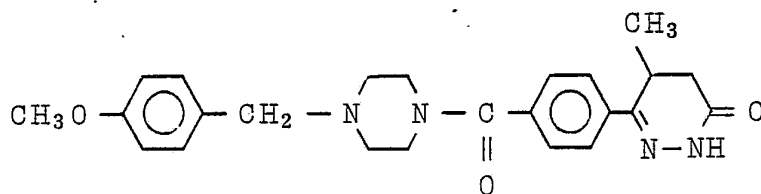
製剤化に際しては、この分野における常法によることができる。

また、本発明化合物を強心薬として投与する量は、年齢、性別、体重、感受性差、投与方法、投与の時期・間隔、病状の程度、体調、医薬製剤の性質・調剤・種類、有効成分の種類などを考慮して、医師により決定される。

例えば、経口投与の場合、体重 / Kg / 日当り、0.1 ~ 10 mg / Kg 程度の投与量が選ばれるが、もちろんこれに制限されない。

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はその要旨を超えない限り、以下の実施例に限定されない。

実施例 / 6 - [4 - [4 - (4 - メトキシベンジル)
- 1 - ピペラジニルカルボニル] フェニル]
- 4,5 - ジヒドロ - 5 - メチル - 3 (2 H)
- ピリダジノン



4 - (1,4,5,6 - テトラヒドロ - 4 - メチル - 6 -
オキソ - 3 - ピリダジニル) ベンゼンカルボン酸
0.23g と トリエチルアミン の テトラヒドロフラン 溶
液 0.5 ml (トリエチルアミン 0.10g 含有)、N,N -
ジメチルホルムアミド 4 ml、テトラヒドロフラン 6 ml
の混合物を -20 ~ -30℃ に冷却する。冷却後、攪
拌しながらクロロギ酸エチルのテトラヒドロフラン溶
液 (クロロギ酸エチル 0.11g 含有) を、約 1 分で添
加する。

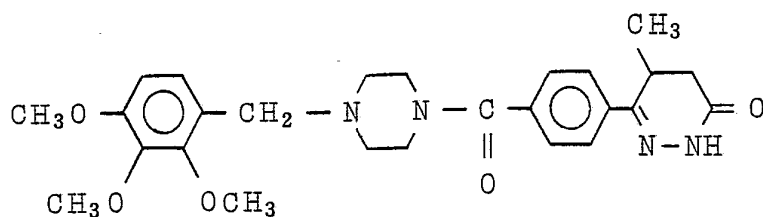
添加後、更に同じ温度で 20 分攪拌した後、同じ温
度で p - メトキシベンジルピペラジン 0.21g のジク
ロロメタン 3 ml 溶液を添加する。

その後、室温まで徐々に温度を上げ、1時間後、反応混合物にテトラヒドロフラン／メタノール＝1/1、10 mlを添加し、均一溶液にし、更にシリカゲル1 gを加えエバポレーターで濃縮乾固する。

得られた目的物を吸着したシリカゲルを、30 gのシリカゲルを充填したカラム上に乗せ、クロロホルム／メタノール系溶媒（クロロホルム単独－10/1まで）でカラムクロマトグラフィ精製を行なった。

目的物を含むフラクションを、蒸発し、得られた目的物をN,N-ジメチルホルムアミド5 mlとエタノール10 mlに溶解し、1N-塩酸／エタノール1.5 mlを加え、更にエチルエーテル50 mlとn-ヘキサン50 mlを加え、析出した結晶を濾取し、乾燥し、目的物6-[4-[4-(4-メトキシベンジル)-1-ピペラジニルカルボニル]フェニル]-4,5-ジヒドロ-5-メチル-3(2H)-ピリダジノンの塩酸塩0.26 gを得た。(収率58%) I.R. : 1635 cm^{-1}

実施例2 6-[4-[4-(2,3,4-トリメトキシベンジル)-1-ピペラジニルカルボニル]フェニル]-4,5-ジヒドロ-5-メチル-3(2H)-ピリダジノン



4-(1,4,5,6-テトラヒドロ-4-メチル-6-オキソ-3-ピリダジニル)ベンゼンカルボン酸
0.23g とトリエチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 0.5 ml (トリエチルアミン 0.10g 含有)、N,N-ジメチルホルムアミド 4 ml、テトラヒドロフラン 6 ml の混合物を -20 ~ -30℃ に冷却する。冷却後、攪拌しながらクロロギ酸エチルのテトラヒドロフラン溶液 (クロロギ酸エチル 0.11g 含有) を、約 1 分で添加する。

添加後、更に同じ温度で 20 分攪拌した後、同じ温度で 2,3,4-トリメトキシベンジルピペラジン 0.27g のジクロロメタン 3 ml 溶液を添加する。

その後、室温まで徐々に温度を上げ、1 時間後、反応混合物にテトラヒドロフラン/メタノール = 1/1 / 10 ml を添加し、均一溶液にし、更にシリカゲル 1g を加えエバポレーターで濃縮乾固する。

得られた目的物を吸着したシリカゲルを、30g のシリカゲルを充填したカラム上に乗せ、クロロホルム/メタノール系溶媒 (クロロホルム単独 - 10/1 まで)

でカラムクロマトグラフィ精製を行なった。

目的物を含むフラクションを、蒸発し、得られた目的物を N,N-ジメチルホルムアミド 5 ml とエタノール 10 ml に溶解し、1N-塩酸 / エタノール 1.5 ml を加え、更にエチルエーテル 50 ml と n-ヘキサン 50 ml を加え、析出した結晶を濾取し、乾燥し、目的物 6-[4-[4-(2,3,4-トリメトキシベンジル)-1-ピペラジニルカルボニル]フェニル]-4,5-ジヒドロ-5-メチル-3(2H)-ピリダジノンの塩酸塩 0.2 / g を得た。(収率 4 / %) I.R. : 1635 cm^{-1}

試験例

実施例 1 および 2 で得られた化合物の強心剤としての有用性を、標準の薬理学試験方法で、例えば犬の摘出乳頭筋及びモルモットの摘出左心房筋の収縮力の有意な増加を起し、また麻酔した犬の心臓収縮力の有意な増加を起す点における有効性により実証する。薬理試験方法につき以下に述べる。

1 犬摘出乳頭筋交叉還流標本を用いる方法

犬摘出乳頭筋交叉還流標本は遠藤と橋本の方法 [アメリカン ジャーナル オブ ファイジオロジー (American J. Physiol.) 2 / 8 巻、1459 - 1463 頁、1970 年、アメリカ参照] に従い作製した。溶媒に溶解した化合物を、標本に近接動注し、乳頭筋の収縮力に対する作用を記録した。

2 モルモット摘出左心房を用いる方法

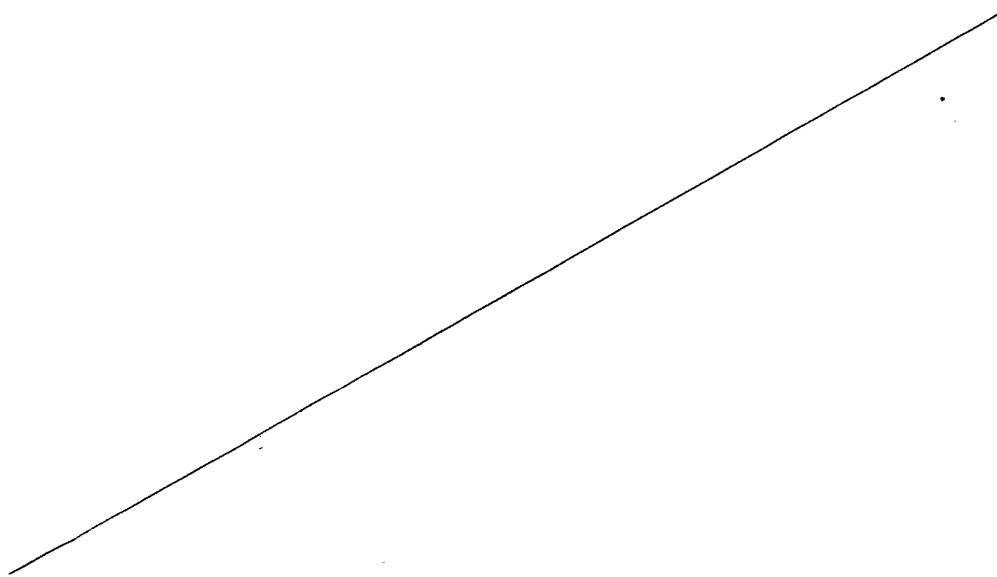
体重 200 ~ 300 g の雄性モルモットの後頭部を殴打し、ただちに左心房を摘出した。左心房室口の部分を、35℃に保温したクレブスーヘンスライト液 30 ml を満した臓器浴の底部に固定した。臓器浴中のクレブスーヘンスライト液には 95% の O_2 と 5% の CO_2 とからなる混合ガスを通気した。左心房の心耳に糸をとりつけその糸の他端をトランスデューサーにつなぎ、等尺性張力を測定した。標本には 0.5 g の静止張力をかけた。標本を 2 本の白金電極を介して持続 1 ミリ秒、閾値の 1.5 倍の電圧の矩形波により 1 秒間に 2 回の割合で電氣的に駆動した。標本作製後 30 分間安定させた後、溶媒に溶解した化合物を臓器浴中に加え、反応を記録した。

3 麻酔した犬を用いる方法

体重 8 ~ 15 Kg の雌雄雑犬を用いた。犬は 30 mg / Kg (静注) のベントバルビタールナトリウムで麻酔し、人工呼吸を行つた。左第四および第五肋骨を開胸し、第五肋骨は切除した。心のう膜を切開し、心臓を露出した。上行大動脈に電磁流量計のプロープをとりつけ大動脈血流量を測定し、それを心拍出量 (CO) の概指数として使用した。左心室にカテ先マノメーターを挿入し、左心室内圧を測定し、それより電氣的に左心室内圧の変化率 (dp/dt) を求

めた。右心室壁に歪測定ゲージをとりつけ、右心室筋の収縮力 (Cont) を測定した。全身血圧は左大腿動脈から測定した。心拍数は心電図 (第Ⅱ誘導) より測定した。溶媒に溶解した化合物は、左大腿静脈より静脈内投与した。

上記した薬理試験を行つたとき、本発明に係る強心剤はいずれも犬乳頭筋、モルモット左心房筋の収縮力を増加させ、また麻酔犬の左心室内圧変化率の最大値 ($dp/dt \max$) , Cont, CO の増加、すなわち心臓収縮性の増加を引き起こした。これらの化合物を $30 \mu g$ を投与したときの犬乳頭筋収縮力の増加率、 $10^{-5} g/ml$ 投与したときのモルモット左心房収縮力の増加率、および 10 および $30 \mu g/Kg$ を投与したときの麻酔犬の $dp/dt \max$ 、Cont、CO の増加率を表 1 に示す。



表

各測定値の増加率(%)

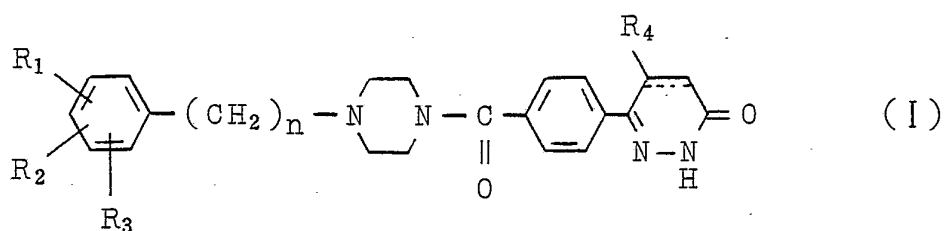
化合物 (実施例No.)	犬乳頭筋 収縮力 (30μg i.a.)	モルモット 左心房収縮力 (10 ⁻⁵ g/ml)	麻酔			犬	
			用量 (μg/Kg i.v.)	dp/dt max	Cont	CO	
1	23.0	41.7	10	28.7	28.7	13.2	
			30	60.2	68.4	21.3	
2	22.1	27.4	10	26.8	31.5	12.1	
			30	70.2	78.6	22.4	

産業上の利用可能性

本発明のピリダジノン誘導体またはその塩類は強心剤として有用であり、また、血管拡張作用および降圧作用も有する。

請 求 の 範 囲

(1) 下記一般式 (I) :



(上記式中で R₁ , R₂ および R₃ は水素原子、水酸基または炭素数 5 以下のアルコキシ基を表わす。なお、R₁ , R₂ および R₃ のうちの 2 つが一緒になつて、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ または $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ を形成してもよい。R₄ はアルキル基を示す。また、n は 0 ~ 4 の整数を表わし、点線は一重結合または二重結合を表わす。) で示されるピリダジノン誘導体またはその塩類

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/JP 86/00083

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ³		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. Cl ⁴ C07D237/04, C07D237/14, C07D405/12 // A61K31/50, (C07D405/12, C07D237: 00, C07D317: 00), (C07D405/12, C07D237: 00, C07D319: 00)		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁴		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	C07D237/04, C07D237/14, C07D405/12, A61K31/50	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁵		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴		
Category ⁶	Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸
X	JP, A, 60-197660 (Mitsubishi Chemical Industries Ltd.) 07. October. 1985 (07. 10. 85) P. 1, lower left column, p. 6, upper left column, line 6 to p. 7, the last line (Family: none)	1
* Special categories of cited documents: ¹⁵ "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search ² May 7, 1986 (07.05.86)		Date of Mailing of this International Search Report ² May 19, 1986 (19.05.86)
International Searching Authority ¹ Japanese Patent Office (ISA/JP)		Signature of Authorized Officer ²⁰

国際調査報告

国際出願番号PC./JP 86 / 00083

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. ⁴ C07D237/04, C07D237/14, C07D405/12/A61K31/50, (C07D405/12, C07D237:00, C07D317:00), (C07D405/12, C07D237:00, C07D319:00)		
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
IPC	C07D237/04, C07D237/14, C07D405/12, A61K31/50	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
X	JP, A, 60-197660 (三菱化成工業株式会社) 07. 10月. 1985 (07. 10. 85) 第1頁左下欄, 第6頁左上欄第6行-第7頁末行 (ファミリーなし)	1
※引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリーの文献		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日 07. 05. 86	国際調査報告の発送日 19.05.86	
国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員 特許庁審査官 大 東 輝 雄	4 C 7 1 6 6