

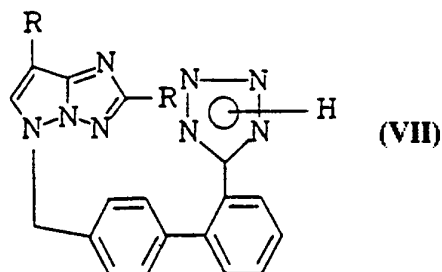


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 487/04, 257/04 // A61K 31/415	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/13675 (43) 国際公開日 1994年6月23日 (23.06.94)
(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01803 (22) 国際出願日 1993年12月13日 (13. 12. 93) (30) 優先権データ 特願平4/353657 1992年12月14日 (14. 12. 92) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11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) 岡崎利夫 (OKAZAKI, Toshio) [JP/JP] 〒301 茨城県竜ヶ崎市長山八丁目6番5号 Ibaraki, (JP) 渡辺俊博 (WATANABE, Toshihiro) [JP/JP] 〒300-03 茨城県稲敷郡阿見町大室13-15 Ibaraki, (JP) 柳沢 勲 (YANAGISAWA, Isao) [JP/JP] 〒177 東京都練馬区石神井台二丁目22番8号 Tokyo, (JP) (74) 代理人 弁理士 長井省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AU, BB, BG, BR, BY, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, KZ, LK, LV, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SK, UA, US, UZ, VN, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : NOVEL PROCESS FOR PRODUCING PYRAZOLOTRIAZOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称 ピラゾロトリアゾール誘導体の新規製造法

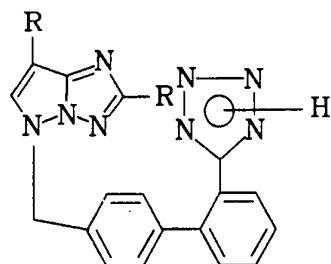


(57) Abstract

A novel process for producing a pyrazolotriazole derivative represented by general formula (VII) and a compound to be used therefor, wherein Rs may be the same or different from each other and each represents hydrogen or lower alkyl.

(57) 要約

下記一般式



(Rは同一又は異なって水素原子又低級アルキル基を意味する。)

で示されるピラゾロトリアゾール誘導体の新規製造法又はその製造法で使用される化合物。

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	DE	ドイツ	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	FI	フィンランド	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナ・ファソ	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SD	スーダン
BG	ブルガリア	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	GB	イギリス	MC	モナコ	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GE	ジョージア	MD	モルドバ	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SN	セネガル
CA	カナダ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャード
CF	中央アフリカ共和国	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CG	コンゴ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CH	スイス	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	JP	日本	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KE	ケニア	NL	オランダ	US	米国
CN	中国	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CS	チェコスロヴァキア	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	VN	ヴェトナム
CZ	チェコ共和国						

明 細 書

ピラゾロトリアゾール誘導体の新規製造法

技術分野

本発明は、アンジオテンシン II（以下 AII と略記する）拮抗作用を有するピラゾロトリアゾール誘導体の新規製造法及び該製造法
5 で使用される新規化合物に関する。

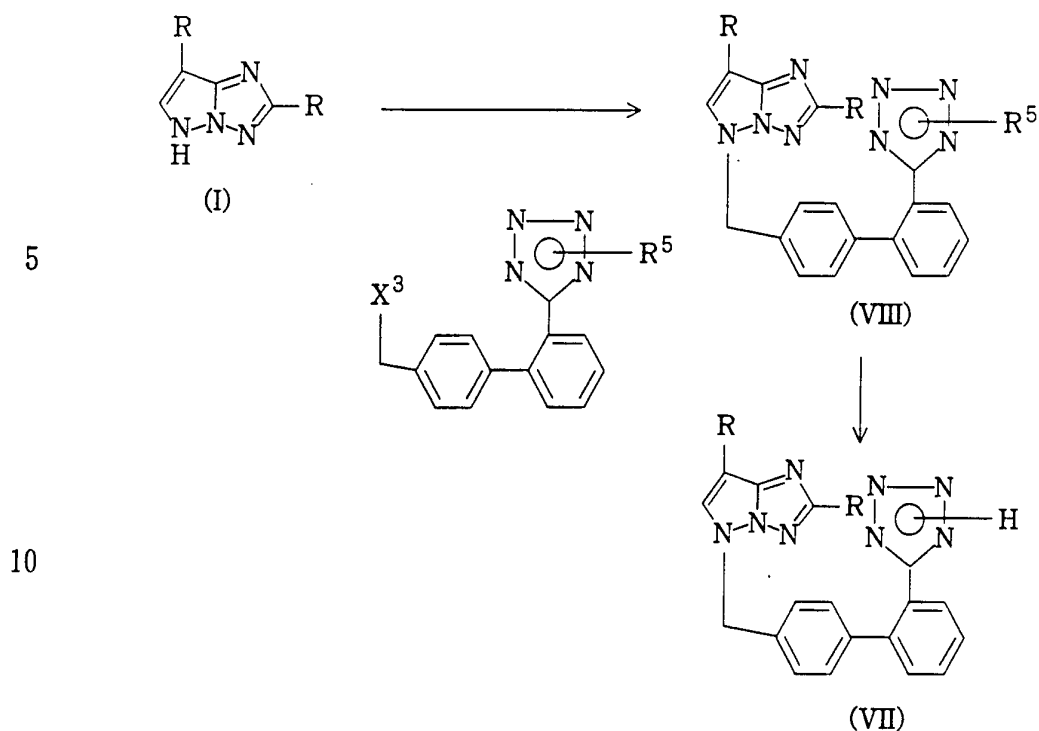
背景技術

AII は、強力な昇圧作用を示す生理活性ペプチドであり、種々の哺乳動物種における高血圧の原因物質とされてきた。
10

生体内において、AII が生成される経路として二、三のものが知られているが、代表的な経路としては、酵素レニンの働きによりアンジオテンシノーゲンからアンジオテンシン I が生成し、ついでこれにアンジオテンシン変換酵素（ACE）が作用して AII に変換する
15 というものである。

本発明で提供するピラゾロトリアゾール誘導体又はその塩は、AII レセプターに作用して、AII の作用発現を抑制するので、医薬、殊に AII 拮抗薬として有用である。

本発明者等は、先に下記の反応式で示される方法によって初めて
20 ピラゾロトリアゾール化合物（VII）を製造し、この化合物について特許出願した（国際公開WO 93 / 05044号）



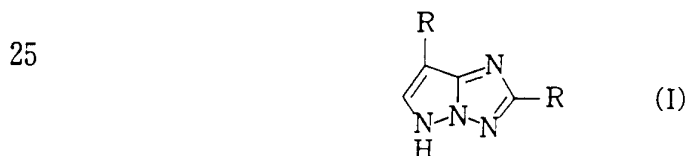
15 (式中、Rは水素原子又は低級アルキル基を、 R^5 はアラルキル基を、 X^3 はハロゲン原子もしくはスルホン酸残基を意味する。)。

その方法はピラゾロトリアゾール化合物 (I) とビフェニルメチルハライド (またはスルホネート) から目的化合物を製造するものであった。

20 発明の開示

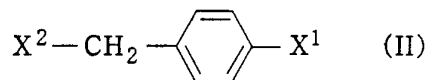
本発明の製造法は上記製造法と異なる経路で目的物を製造する点に特徴を有するものである。

すなわち、本発明は、一般式

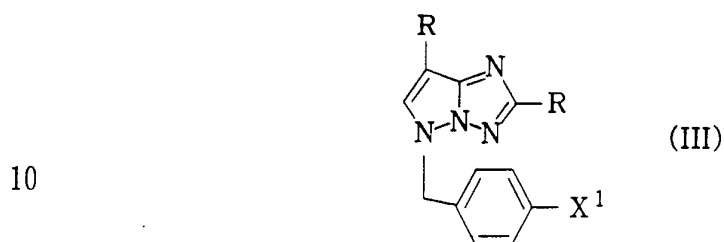


(式中、Rは同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を意味する。)

で示される化合物 (I) と一般式



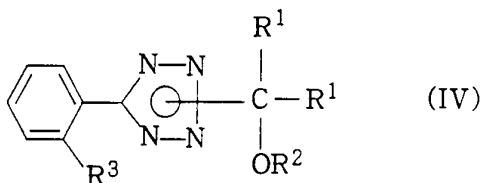
- 5 (式中, X^1 及び X^2 は同一又は異なってハロゲン原子を意味する。)
で示される化合物 (II) とを反応させ, 一般式



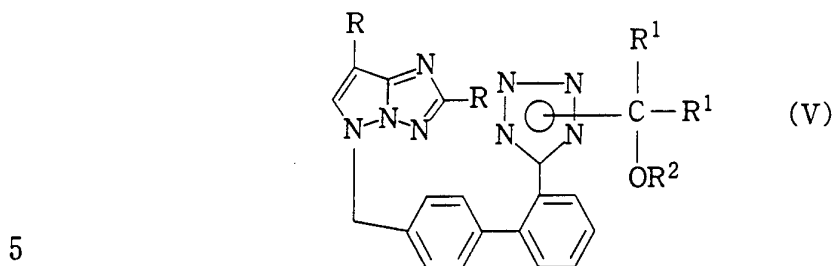
(式中, R 及び X^1 は上記の意味を示す。)

で示される化合物 (III) を得 (第 1 工程), 得られた化合物 (III)
と一般式

15



- 20 (式中, R^1 は同一又は異なって低級アルキル基, もしくは両者一体
となって低級アルキレン基を, R^2 は低級アルキル基を, R^3 は水素
原子又はリチウム原子, $-MX_{n-1}$ 又は $-B(OR^4)_2$ を, M は亜鉛
原子, マグネシウム原子, 銅原子, ホウ素原子, アルミニウム原子
又はカドミウム原子を, 配位子 X はハロゲン原子を, n は金属 M の
25 原子価を, R^4 は水素原子又は低級アルキル基を意味する。) で示さ
れる化合物 (IV) と反応させ, 一般式



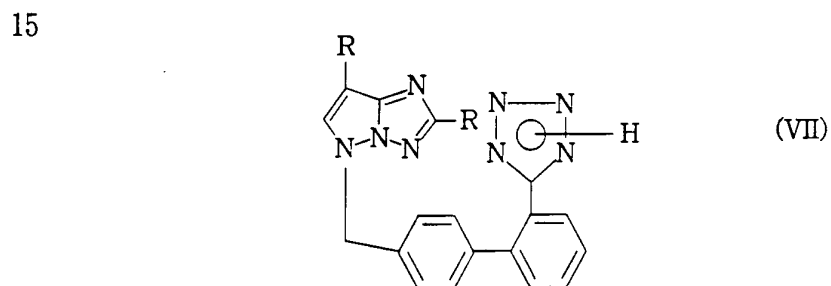
(式中、R、R¹ 又は R² は前記の意味を示す。)

で示される化合物 (V) を製造し (第 2 工程)、最後にこの化合物 (V) から一般式



(式中、R¹ 及び R² は前記の意味を示す。)

で示される基 (VI) を脱離させ、一般式



20 (式中、R は前記の意味を示す。)

で示される化合物 (VII) のピラゾロトリアゾール誘導体又はその塩を得る第 3 工程からなることを特徴とする新規製造法である。

上記本発明の製造方法における化合物 (III)、(IV) 及び (V) は新規であり、本発明の製造法はこれらの新規中間体を経由する点
25 に特徴がある。

従って本願にはこれらの新規化合物及びそれらの製造法に関する下記の発明も包含する。

(a) 化合物 (I) と化合物 (II) とを反応させて化合物 (III) を製造する方法。

(b) 化合物 (III) と化合物 (IV) とを反応させて化合物 (V) を製造する方法。

(c) 化合物 (V) 中の基 (VI) を脱離させる方法。

(d) 化合物 (IV) を製造する方法。

5 ここに上記一般式における記号の意味を更に説明する。

 R, R¹, R² 又は R⁴ における低級アルキル基としては、炭素数 1 乃至 6 個の直鎖又は分枝状の炭素鎖を意味し、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル（アミル）基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。

20 このうち二つのまた、両 R¹ は、両者一体となって低級アルキレン基を形成してもよい。

 この場合に形成される低級アルキレン基としては、炭素数が 2 乃至 7 個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味し、具体的には、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、1-メチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、1-エチルエチレン基、1, 1-ジメチルエチレン基、1, 2-ジメチルエチレン基、ペンタメチレン基、1-メチルテトラメチレン基、2-メチルテトラメチレン基、1, 1-ジメチルトリメチレン基、2, 2-ジメチルトリメチレン基、1, 3-ジメチルトリメチレン基、1, 2-ジメチルトリメチ

レン基, 1, 1, 2-トリメチルエチレン基, ヘキサメチレン基,
1-メチルペンタメチレン基, 2-メチルペンタメチレン基, 3-
メチルペンタメチレン基, 1, 1-ジメチルペンタメチレン基, 3,
3-ジメチルペンタメチレン基, 1, 5-ジメチルペンタメチレン
5 基, 1, 1-ジメチルテトラメチレン基, 2, 2-ジメチルテトラ
メチレン基等が挙げられる。好ましくは, テトラメチレン基, ペン
タメチレン基が挙げられる。

R^3 における $-MX_{n-1}$ としては例えば $-ZnCl$ 基, $-MgCl$
基, $-CuCl$ 基, $-BCl_2$ 基, $-CdCl$ 基, $-ZnBr$ 基, $-$
10 $MgBr$ 基, $-CuBr$ 基, $-BBR_2$ 基, 又 $-B(OR^4)_2$ として
例えば $-B(OH)_2$ 基, $-B(OC_2H_5)_2$ 等を挙げることができる。

X , X^1 又は X^2 におけるハロゲン原子としては, フッ素原子, 塩
素原子, 臭素原子又はヨウ素原子を意味する。

以下, 本発明製造法の各工程につき詳述する。

15 第1工程

第1工程は, ハロゲノフェニルメチルハライド (II) によるピラゾ
ロトリアゾール (I) のN-アラルキル化である。この工程で得ら
れる生成物 (III) は新規化合物である。

このN-アラルキル化は, 化合物 (I) とその反応対応量の化合
20 物 (II) とを不活性溶媒中, 氷冷下乃至室温下で攪拌することにより
行なわれる。

不活性溶媒としては, 例えばジエチルエーテル, テトラヒドロフ
ラン, ジオキサン, ジメトキシエタン, ヘキサン, ベンゼン, ジク
ロロメタン, クロロホルム, N, N-ジメチルホルムアミド, N,
25 N-ジメチルアセトアミド, 水等またはこれらの混合物が挙げられ
る。

この反応を促進するためには塩基を加えるのが好ましい。塩基と
しては, カリウム t-ブトキシド, 炭酸カリウム, 炭酸ナトリウ
ム, 炭酸水素カリウム, 炭酸水素ナトリウム, 水酸化ナトリウム,

ナトリウムヒドリド、金属ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ピリジン、トリエチルアミン、ピコリン、ルチジン等が用いられる。

第2工程

第2工程は、第1工程で得られた化合物(III)とその反應對応量の化合物(IV)とを例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ヘキサン、ベンゼン等の不活性溶媒のなかから選択された1種又は2種以上の適当な溶媒中氷冷下乃至加熱下攪拌することにより化合物(V)を得る方法である。

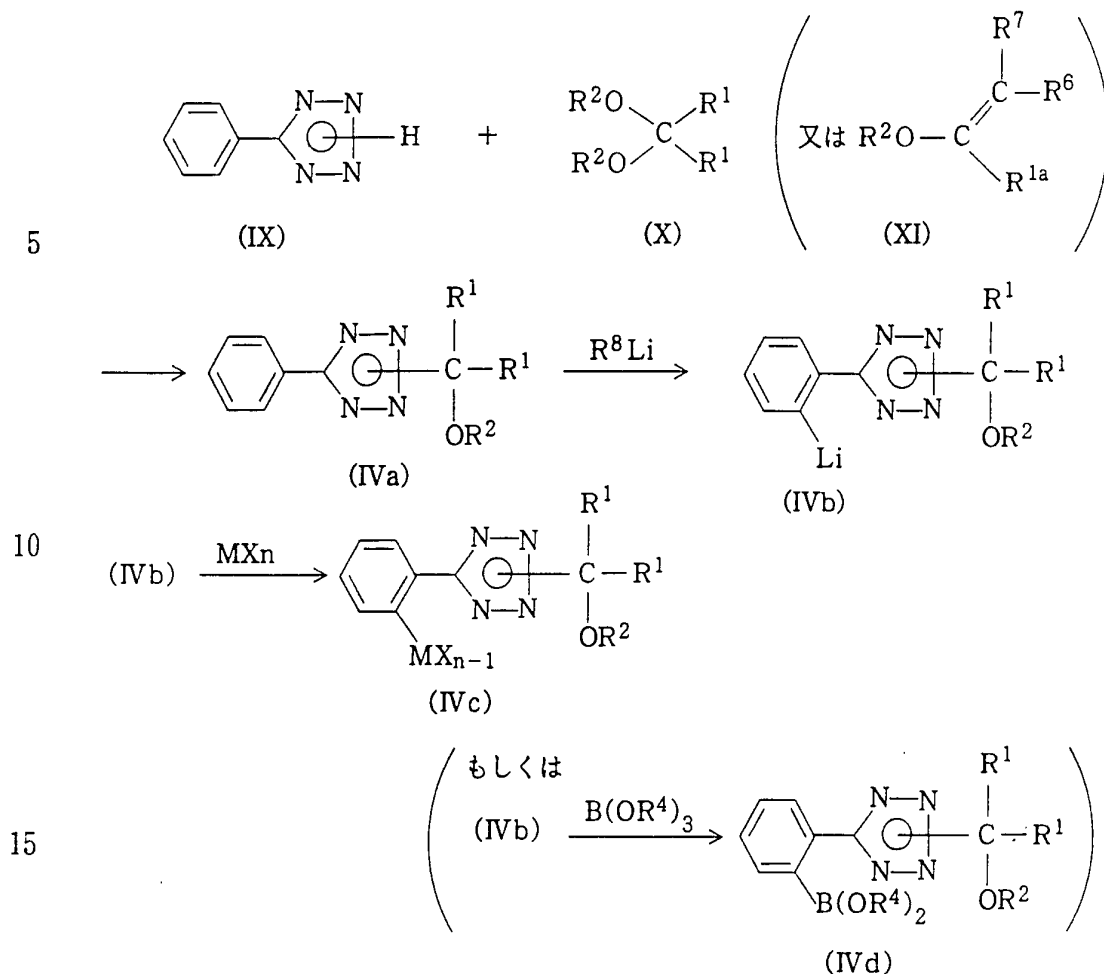
この方法を行うには、反応促進物質として、必要により例えば、臭化メチルマグネシウムなどのグリニャール試薬またはアルミニウムハライド試薬等で活性化したフォスフィン化ニッケルまたはパラジウム触媒を介在させるのが好ましい。

なお、本工程で使用する化合物(IV)は新規化合物であり、以下の如く調製される。

15

20

25



20 (式中、 R^{1a} , R^8 は、前記低級アルキル基を、 R^6 , R^7 は同一又は異って水素原子、前記低級アルキル基を、又は R^{1a} , R^6 は両者一体となって炭素数3乃至6個の低級アルキレン基を意味する。)

R^1 , R^2 , R^4 , M, Xまたはnは前記の通りである。

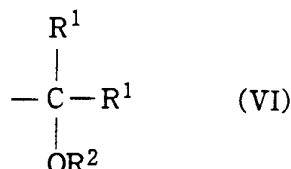
25 この調製法は、まず、化合物(IX)とその反応対応量の化合物(X)又は化合物(XI)とを不活性溶媒中室温乃至加熱下又は加熱還流下反応させ、化合物(IVa)を得、ついで化合物(IVa)にその反応対応量のアルキルリチウム、好ましくはn-ブチルリチウムを反応させて、リチウム化合物(IVb)とし、さらにこの化合物(IVb)と、反応対応量のハロゲン化金属を作用させることにより化合物(IVc)を得、

または化合物 (IVb) と反応対応量のホウ酸トリ低級アルキルエステルを作用させることにより化合物 (IVd) を得るものである。

第3工程

この工程は、第2工程で得られた化合物 (V) における基 (VI)

5



を脱離させる工程である。

10

脱離反応は、化合物 (V) を酸加水分解、又は酸加溶媒分解によって行うことができる。酸加水分解反応又は酸加溶媒分解反応を行うには、化合物 (V) と酸、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、塩酸、硫酸、臭化水素酸-酢酸等をメタノール、エタノール、アセトン等の有機溶媒中水の存在又は非存在下あるいは水中で、室温乃至加温下（又は還流下）で処理する。

15

以上の製法で得られた化合物 (VII) を単離、精製するには、反応液から有機溶媒による抽出、クロマトグラフィー、結晶化等を適宜組み合わせて行えばよい。

20

産業上の利用可能性

本発明は、工業上有用なピラゾロトリアゾール誘導体 (VII) を製造する新しい方法を提供したものである。

また、その製造法で用いられる新規且つ有用な化合物を提供したものである。

25

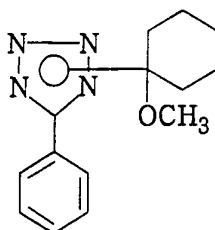
本発明製造法で得られた最終化合物 (VII) は、アンジオテンシン II (AII) 拮抗作用を有することから、AII の生理作用に起因する種々の疾患（高血圧症、慢性心不全、糖尿病性腎症の早期腎症（尿微量アルブミン）の抑制、慢性糸球体腎炎の尿蛋白の抑制等）の治療に有用である。

発明を実施するための最良の形態

以下に、本発明の製造法及び本製造法で使用する化合物についてさらに説明する。

実施例 1

5



- 10 a) 5-フェニルテトラゾール 1. 45 g, 1, 1-ジメトキシシクロヘキサン 1. 57 ml およびトルエン 50 ml の混合物を、発生するメタノールを除去しながら 2 時間加熱還流する。放冷後不溶物を濾別し、溶媒を減圧留去することにより、N-(1-メトキシ-1-シクロヘキシル)-5-フェニル-テトラゾール 2. 47 g
- 15 を無色油状物として得た。本化合物は更に精製する事なく次の反応に用いた。

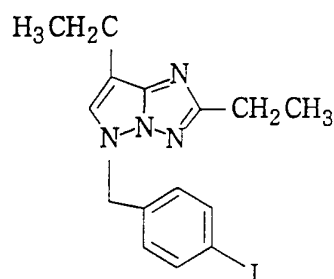
(1) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS)

δ (ppm) :

1. 37-1. 74 (6H, m),
- 20 2. 32-2. 50 (4H, m), 3. 07 (3H, s),
7. 55-7. 60 (3H, m), 8. 12 (2H, d)

(2) 質量分析値 (EI) 258 (M^+)

25



b) 2, 7-ジエチル-1H-ピラゾロ[1, 5-b][1, 2, 4]トリアゾール3. 32 gをN, N-ジメチルホルムアミド100 mlに溶解し、カリウム t-ブトキシド2. 38 gを加えて室温下10分間攪拌する。反応混合物を氷冷し、p-ヨードベンジル ブロミド6. 60 gを加え同温度で1時間攪拌した後、室温にもどして終夜攪拌する。

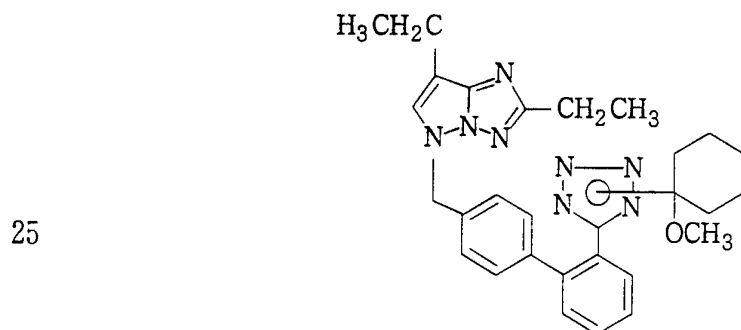
溶媒を減圧留去し、得られる残渣に酢酸エチルを加えて2回水洗する。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-n-ヘキサン(9:11 v/v)で溶出することにより、2, 7-ジエチル-5-(p-ヨードベンジル)-5H-ピラゾロ[1, 5-b][1, 2, 4]トリアゾール3. 13 gを淡黄色油状物として得た。

(1) 核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS)

δ (ppm) :

1. 26 (3H, t), 1. 37 (3H, t),
2. 61 (2H, q), 2. 83 (2H, q),
5. 15 (2H, s), 6. 90 (1H, s),
7. 01 (2H, d), 7. 67 (2H, d)

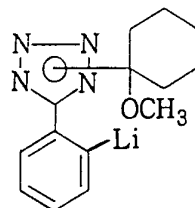
(2) 質量分析値 (EI) 380 (M⁺)



c) N-(1-メトキシ-1-シクロヘキシル)-5-フェニル-テトラゾール2. 47 gをテトラヒドロフラン10 mlに溶解する。

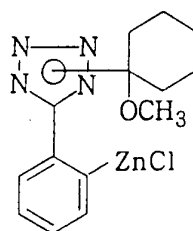
この溶液を冷却し、 $-25^{\circ}\text{C} \sim -15^{\circ}\text{C}$ の範囲でn-ブチルリチウム（1.60Mヘキサン溶液）6.82mlを滴下すると
上記テトラゾリルフェニル誘導体のリチウム塩（下式）が析出し、
赤茶色の懸濁液になる。

5



10 この混合物を -15°C で更に1時間攪拌した後、 4°C 以下の温度を保ちながら塩化亜鉛（1.40Mテトラヒドロフラン溶液）8.50mlを滴下すると、テトラゾリルフェニル誘導体のリチウム塩が反応し、
テトラゾリルの塩化亜鉛物（下式）の淡黄色透明溶液が得られる。

15



20

一方、テトラヒドロフラン10ml中のビス（トリフェニルホスフィン）ニッケル（II）クロライド0.28gに氷冷下、臭化メチルマグネシウム（0.96Mテトラヒドロフラン溶液）0.83mlを加え、ついでテトラヒドロフラン12ml中の2,7-ジエチル-5-（p-ヨードベンジル）-5H-ピラゾロ[1,5-b][1,2,4]トリアゾール3.13gの溶液を加え、活性化ニッケル触媒溶液を調製する。

25

この活性化ニッケル触媒溶液の温度を 20°C 以下に保ちながら前記テトラゾリルフェニル誘導体の塩化亜鉛物溶液を加え、室温で6時間攪拌した後セライト3g、酢酸エチル60mlおよび水20mlを加え、更に20分攪拌する。不溶物を濾別し、有機層を飽和食塩

水で2回洗浄後、5%炭酸水素ナトリウム水溶液60mlを加え、析出する不溶物を濾別する。

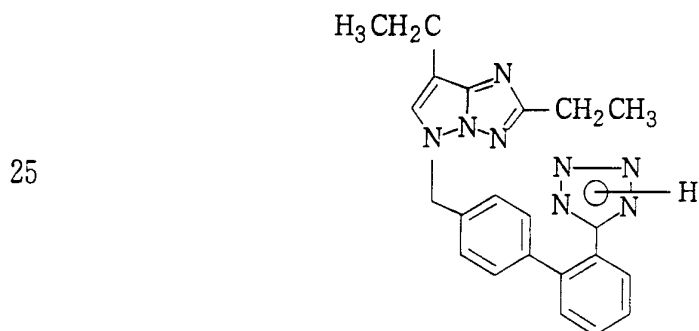
有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-
 5 n-ヘキサン(9:11 v/v)で溶出することにより、2,7-ジエチル-5-[2'-[N-(1-メトキシ-1-シクロヘキシル)テトラゾール-5-イル]ビフェニル-4-イル]メチル]-5H-ピラゾロ[1,5-b][1,2,4]トリアゾール
 2.46gを無色あめ状物として得た。

10 (1) 核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS)

δ (ppm) :

1.10-1.54 (12H, m),
 1.92-2.05 (2H, m),
 2.17-2.28 (2H, m),
 15 2.52 (2H, q), 2.65 (2H, q),
 2.74 (3H, s), 5.34 (2H, s),
 7.09 (2H, d), 7.22 (2H, d),
 7.46 (1H, d), 7.55 (1H, t),
 7.62 (1H, t), 7.66 (1H, s),
 20 7.82 (1H, d)

(2) 質量分析値(FAB) 511 (MH⁺)



- d) 2, 7-ジエチル-5-[[2'-[N-(1-メトキシ-1-シクロヘキシル)テトラゾール-5-イル]ビフェニル-4-イル]メチル]-5H-ピラゾロ[1, 5-b][1, 2, 4]トリアゾール2. 18 g, メタノール50 ml および1規定塩酸5 ml
5 の混合物を4時間加熱還流する。

溶媒を減圧留去し、残渣に1規定水酸化ナトリウム水溶液75 ml, 酢酸エチルおよびセライト3 gを加え、激しく攪拌後不溶物を濾別する。水層を酢酸エチルで洗浄した後、不溶物が析出しはじめるまで減圧濃縮する。氷冷し、1規定塩酸を加えpH 4. 5とする。

- 10 析出する不溶物を濾取し1. 49 gの無色固体を得る。この固体をエタノールで結晶化することにより2, 7-ジエチル-5-[[2'-[N-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-5H-ピラゾロ[1, 5-b][1, 2, 4]トリアゾール1. 32 gを無色結晶として得た。

- 15 (1) 融点 183-185°C

(2) 元素分析値 (C₂₂H₂₂N₈として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	66. 31	5. 56	28. 12
実測値	66. 31	5. 72	27. 91

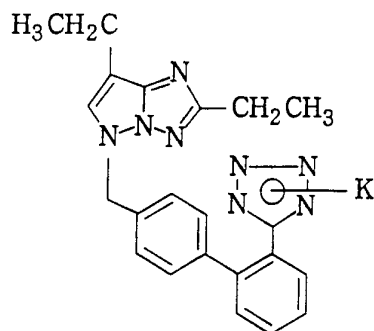
- 20 (3) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS)

δ (ppm) :

1. 21-1. 27 (6H, m), 2. 52 (2H, q),
2. 65 (2H, q), 5. 36 (2H, s),
7. 07 (2H, d), 7. 21 (2H, d),
25 7. 51-7. 58 (2H, m),
7. 64-7. 68 (3H, m)

- (4) 質量分析値 (FAB) 399 (MH⁺)

5



10

e) 2, 7-ジエチル-5-[[2'-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-5H-ピラゾロ[1, 5-b][1, 2, 4]トリアゾール 8.39 g および炭酸カリウム 1.46 g の混合物にメタノール 150 ml を加え、固体が溶解するまで加熱する。溶媒を減圧留去し得られる残渣を酢酸エチルより結晶化する事により、2, 7-ジエチル-5-[[2'-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-5H-ピラゾロ[1, 5-b][1, 2, 4]トリアゾール カリウム塩の粗結晶 8.96 g を得る。

15

20

f) 2, 7-ジエチル-5-[[2'-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-5H-ピラゾロ[1, 5-b][1, 2, 4]トリアゾール カリウム塩の粗結晶 11.8 g を酢酸エチル 90 ml に加熱溶解し、熱時濾過する。濾液を激しく攪拌しながら水 0.49 ml を加える。析出する結晶を濾取することにより、2, 7-ジエチル-5-[[2'-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-5H-ピラゾロ[1, 5-b][1, 2, 4]トリアゾール カリウム塩 11.5 g を得た。

(1) 元素分析値 ($C_{22}H_{21}N_8K \cdot H_2O$ として)

25

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	58.13	5.10	24.65
実測値	58.29	5.13	24.81

(2) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS)

δ (ppm) :

1. 20 - 1. 24 (6H, m),
2. 52 (2H, q), 2. 65 (2H, q),
5 5. 32 (2H, s), 7. 07 (2H, d),
7. 10 (2H, d), 7. 65 (1H, s)

(3) 質量分析値 (FAB) 475 (M+K)⁺

10

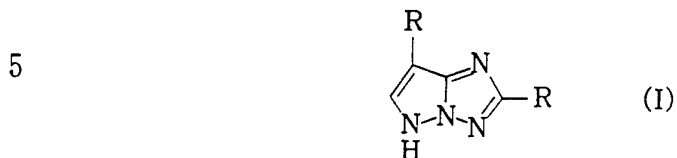
15

20

25

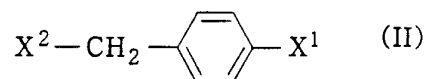
請 求 の 範 囲

1. 一般式



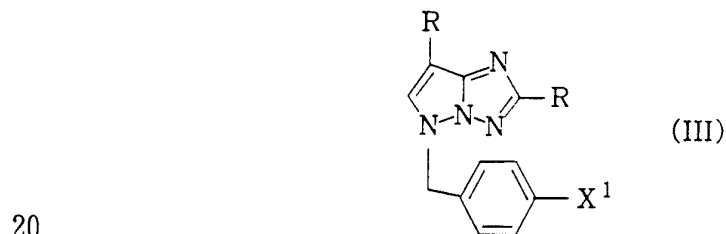
(式中、Rは同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を意味する。)

10 で示される化合物 (I) と一般式



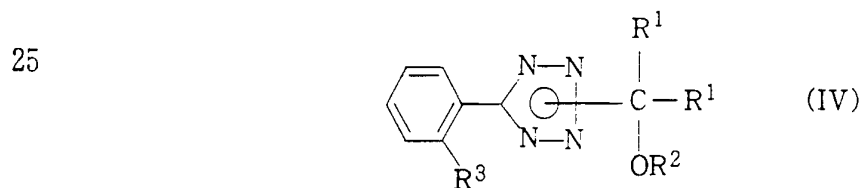
(式中、X¹ 及び X² は同一又は異なってハロゲン原子を意味する。)

15 で示される化合物 (II) とを反応させ、一般式



(式中、R 及び X¹ は前記の意味を示す。)

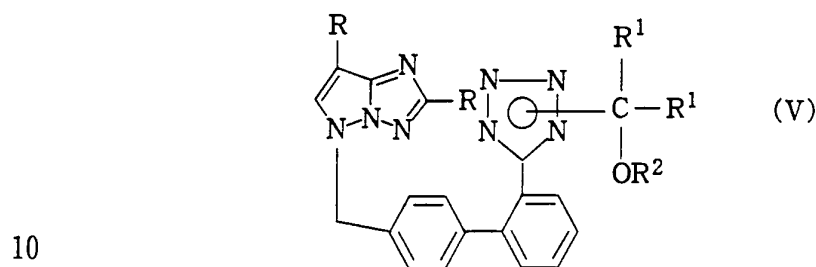
で示される化合物 (III) を得 (第 1 工程)、得られた化合物 (III) と一般式



(式中、R¹ は同一又は異なって低級アルキル基、もしくは両者一体となって低級アルキレン基を、R² は低級アルキル基を、R³は水素

原子又はリチウム原子， $-MX_{n-1}$ 又は $-B(OR^4)_2$ を，Mは亜鉛原子，マグネシウム原子，銅原子，ホウ素原子，アルミニウム原子又はカドミウム原子を，配位子Xはハロゲン原子を，nは金属Mの原子価を， R^4 は水素原子又は低級アルキル基を意味する。）

5 で示される化合物 (IV) と反応させ，一般式



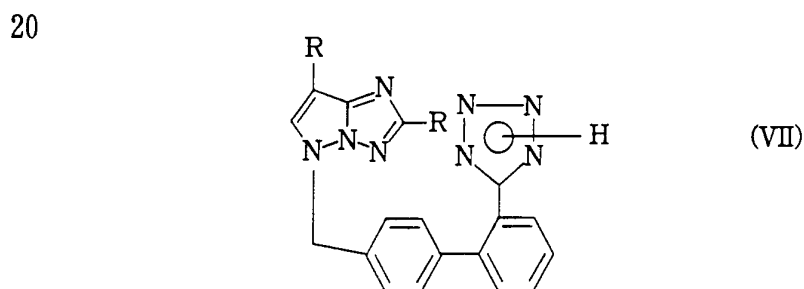
(式中，R， R^1 又は R^2 は前記の意味を示す。)

で示される化合物 (V) を製造し (第2工程)，最後にこの化合物 (V) から一般式



(式中， R^1 及び R^2 は前記の意味を示す。)

で示される基 (VI) を脱離させ，一般式

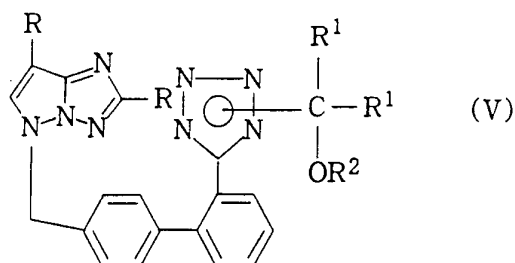


25 (式中，Rは前記の意味を示す。)

で示される化合物 (VII) ピラゾロトリアゾール誘導体又はその塩を得ることを特徴とする製造法。

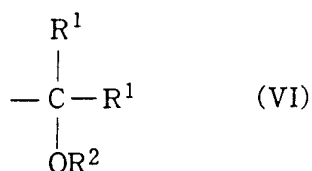
2. 一般式

5



(式中、Rは同一又は異って水素原子又は低級アルキル基を、 R^1 は同一又は異なって低級アルキル基、もしくは両者一体となって低級アルキレン基を、又、 R^2 は低級アルキル基を意味する。)

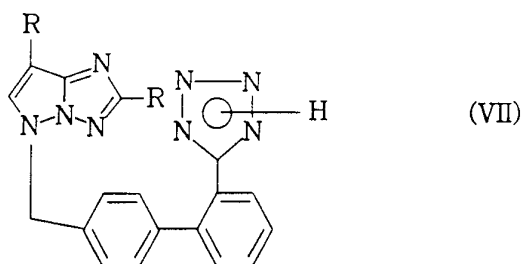
10 以示される化合物 (V) から一般式



15 (式中、 R^1 及び R^2 は前記の意味を示す。)

以示される基 (VI) を脱離させ、一般式

20

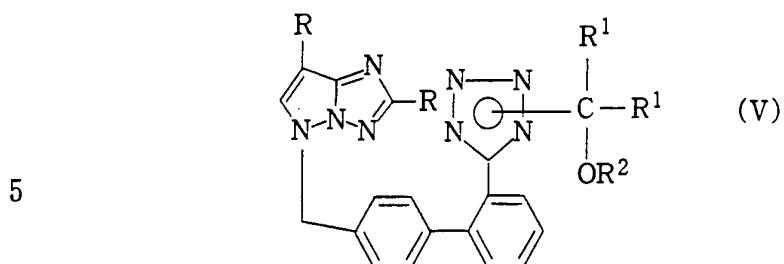


(式中、Rは前記の意味を示す。)

以示される化合物 (VII) ピラゾロトリアゾール誘導体又はその塩を得ることを特徴とする製造法。

25

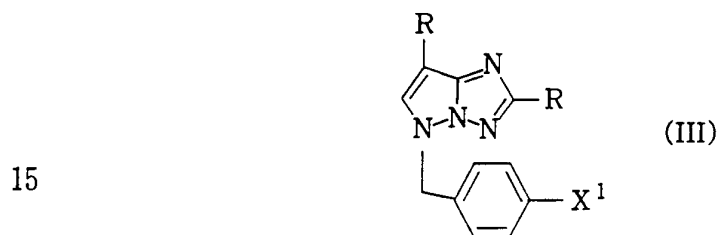
3. 一般式



(式中、Rは同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を、 R^1 は同一又は異なって低級アルキル基、もしくは両者一体となって低級アルキレン基を、又、 R^2 は低級アルキル基を意味する。)で示されるピラゾロトリアゾール誘導体

10

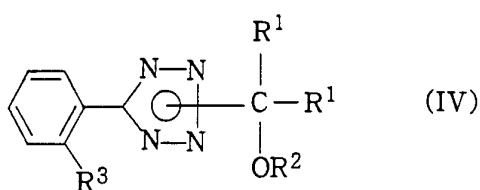
4. 一般式



(式中、Rは同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を及び X^1 はハロゲン原子を意味する。)

で示される化合物 (III) と一般式

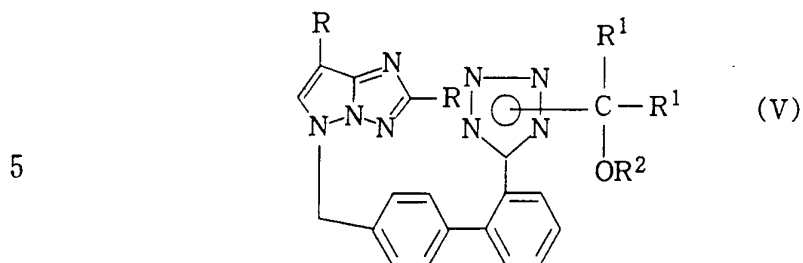
20



(式中、 R^1 は同一又は異なって低級アルキル基、もしくは両者一体となって低級アルキレン基を、 R^2 は低級アルキル基を、 R^3 は水素原子又はリチウム原子、 $-MX_{n-1}$ 又は $-B(OR^4)_2$ を、Mは亜鉛原子、マグネシウム原子、銅原子、ホウ素原子、アルミニウム原子又はカドミウム原子を、配位子Xはハロゲン原子を、nは金属Mの原子価を、 R^4 は水素原子又は低級アルキル基を意味する。)

25

で示される化合物 (IV) と反応させ、一般式

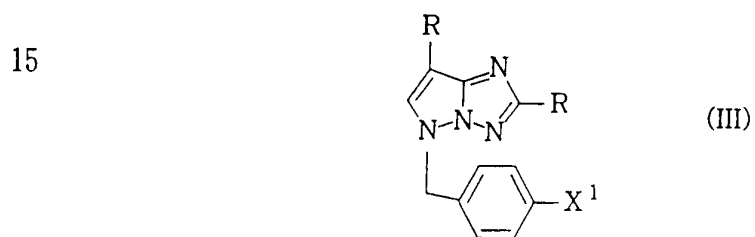


(式中, R, R¹ 又は R² は前記の意味を示す。)

で示される化合物 (V) を 得ることを特徴とする製造法。

10

5. 一般式



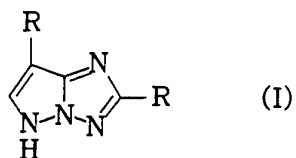
20

25

(式中、Rは同一又は異って水素原子又は低級アルキル基を意味する。 X^1 はハロゲン原子を意味する。) で示されるピラゾロトリアゾール誘導体

6. 一般式

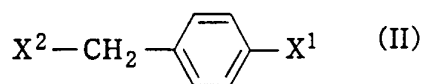
5



10

(式中、Rは同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を意味する。)

で示される化合物 (I) と一般式

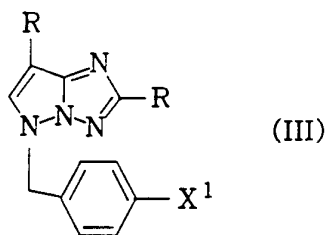


15

(式中、 X^1 及び X^2 は同一又は異なってハロゲン原子を意味する。)

で示される化合物 (II) とを反応させ、一般式

20

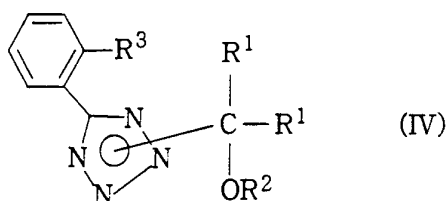


(式中、R及び X^1 は前記の意味を示す。)

で示される化合物 (III) を得ることを特徴とする製造法。

7. 一般式

25

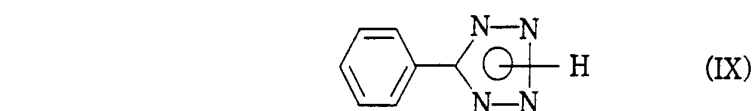


(式中、 R^1 は同一又は異なって低級アルキル基、もしくは両者一体

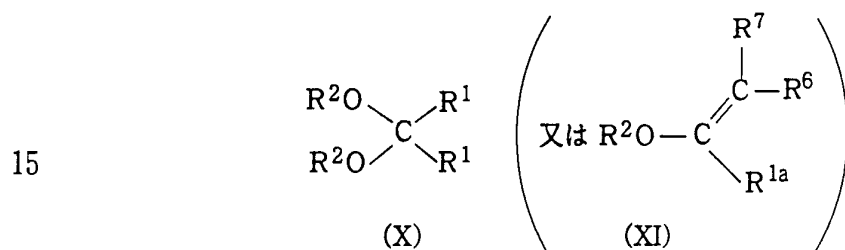
となつて低級アルキレン基を、 R^2 は低級アルキル基を、 R^3 は水素原子又はリチウム原子、 $-MX_n-1$ 又は $-B(OR^4)_2$ を、M は亜鉛原子、マグネシウム原子、銅原子、ホウ素原子、アルミニウム原子又はカドミウム原子を、配位子Xはハロゲン原子を、nは金属Mの原子価を、 R^4 は水素原子又は低級アルキル基を意味する。)

で示されるテトラゾリルフェニル誘導体

8. 5-フェニルテトラゾール

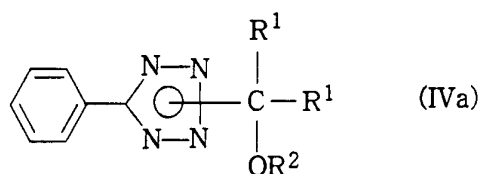


と一般式



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 は同一又は異なつて水素原子、低級アルキル基を、 R^{1a} は低級アルキル基を意味する。)

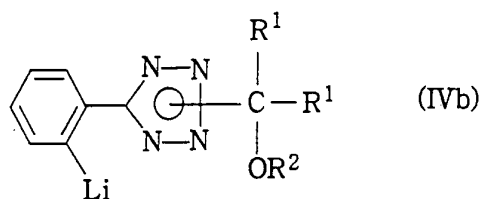
20 とを反応させ、一般式



25

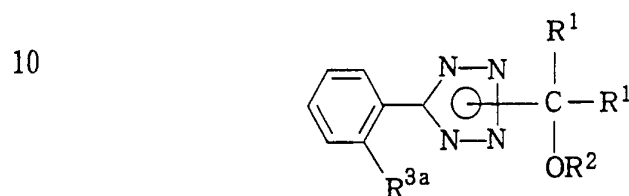
(式中、 R^1 、 R^2 は前記の通りである。)

を得、ついで化合物 (IVa) と低級アルキルリチウム ($R^8 Li$) とを反応させ、リチウム化合物



(式中、 R^1 、 R^2 は前記の通りである。)

を得、さらにこの化合物 (IVa) と MX_n 又は $B(OR^4)_3$ とを反応させることにより、化合物



15 (式中、 R^1 、 R^2 は前記の意味を示し、 R^{3a} は $-MX_{n-1}$ 、 $-B(OR^4)_2$ を意味し、Mは亜鉛原子、マグネシウム原子、銅原子、ホウ素原子、アルミニウム原子又はカドミウム原子等を、配位子Xはハロゲン原子を、nは金属Mの原子価を、 R^4 は水素原子又は低級アルキル基を意味する。)

を得ることを特徴とするテトラゾリルフェニル誘導体の製造法。

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01803

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ C07D487/04, 257/04//A61K31/415

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ C07D487/04, 257/04, A61K31/415

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 60-172982 (Fuji Photo Film Co., Ltd.), October 7, 1985 (07. 10. 85), (Family: none)	1-6
A	JP, A, 62-91948 (Fuji Photo Film Co., Ltd.), April 27, 1987 (27. 04. 87), (Family: none)	1-6
X	JP, A, 60-130572 (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), July 12, 1985 (12. 07. 85), (Family: none)	7
A		8
X	JP, A, 48-98029 (Imperial Chemical Industries Ltd.),	7
A	December 13, 1973 (13. 12. 73) & DE, A, 2310049 & GB, A, 1353699	8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

February 10, 1994 (10. 02. 94)

Date of mailing of the international search report

March 8, 1994 (08. 03. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ³ C07D487/04, 257/04//A61K31/415		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ³ C07D487/04, 257/04, A61K31/415		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
C. 関連すると認められる文献		
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	関連する 請求の範囲の番号
A	JP. A. 60-172982 (富士写真フイルム株式会社), 7. 10月. 1985 (07. 10. 85) (ファミリーなし)	1-6
A	JP. A. 62-91948 (富士写真フイルム株式会社), 27. 4月. 1987 (27. 04. 87) (ファミリーなし)	1-6
X	JP. A. 60-130572 (住友化学工業株式会社), 12. 7月. 1985 (12. 07. 85) (ファミリーなし)	7
A		8
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 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文献		
国際調査を完了した日		国際調査報告の発送日
10. 02. 94		08. 03. 94
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 佐野 整 博 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き). 関連すると認められる文献

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	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP, A, 48-98029 (イムペリアル・ケミカル・インダストリ イス・リミテッド), 13. 12月. 1973 (13. 12. 73) &DE, A, 2310049 & GB, A, 1353699	7 8