世界知的所有権機関

PCT

国 際 事 務 局

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 237/14, 237/16, 237/22
A61K 31/50

A1

(11) 国際公開番号 WO 94/04510

(43) 国際公開日 1994年3月3日 (03.03.1994)

(21) 国際出願番号 PCT/JP93/00730
(22) 国際出願日 1993年5月31日(31. 05. 93)

(30) 優先権データ
特願平4/224003 1992年8月24日(24. 08. 92) JP

(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について)
日産化学工業株式会社
(NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)〔JP/JP〕
〒101 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1 Tokyo, (JP)
(72) 発明者;および
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ)
瀬戸浄智(SETO, Kiyotomo)〔JP/JP〕
松本浩郎(MATSUMOTO, Hiroo)〔JP/JP〕
上川路益昌(KAMIKAWAJI, Yoshimasa)〔JP/JP〕
生頼一彦(OHRAI, Kazuhiko)〔JP/JP〕
大土井啓祐(OHDOI, Keisuke)〔JP/JP〕
東山 勉(HIGASHIYAMA, Tsutomu)〔JP/JP〕
〒274 千葉県船橋市坪井町722番地1
日産化学工業株式会社 中央研究所内 Chiba, (JP)
増田幸則(MASUDA, Yukinori)〔JP/JP〕
〒349-02 埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1470
日産化学工業株式会社 生物科学研究所内 Saitama, (JP)

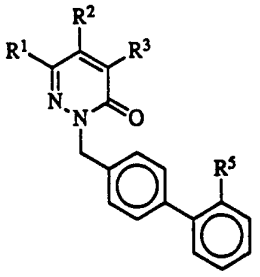
(74) 代理人
弁理士 甞 経夫, 外(HANABUSA, Tuneo et al.)
〒101 東京都千代田区神田駿河台1丁目6番地
お茶の水スクエアB館 甞特許事務所 Tokyo, (JP)

(81) 指定国
AT(欧州特許), AU, BE(欧州特許), CA, CH(欧州特許),
DE(欧州特許), DK(欧州特許), ES(欧州特許), FR(欧州特許),
GB(欧州特許), GR(欧州特許), HU, IE(欧州特許),
IT(欧州特許), KR, LU(欧州特許), MC(欧州特許),
NL(欧州特許), PT(欧州特許), RU, SE(欧州特許), US.

添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : PYRIDAZINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称 ピリダジン誘導体



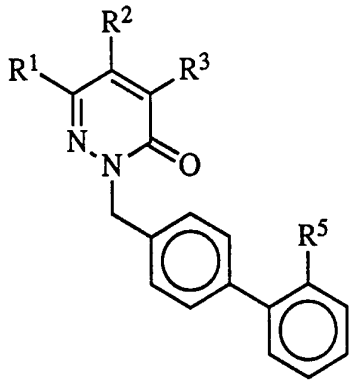
[I]

(57) Abstract

A compound represented by general formula [I], which is useful as a remedy for hypertension, congestive failure and chronic renal diseases, wherein R^1, R^2 and R^3 represent each independently hydrogen, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, phenyl, C_1-C_7 alkoxy, C_3-C_6 cycloalkoxy, amino, C_1-C_6 alkylureido, pyridylmethylamino, benzoylamino, halogen, cyano, nitro, C_2-C_7 alkoxycarbonyl, carboxyl, etc., and R^5 represents 5-tetrazolyl, carboxyl, etc.

(57) 要約

式〔I〕



[I]

〔式中、R^1、R^2及びR^3はそれぞれ独立して、水素原子、C_1～C_6のアルキル基、C_3～C_6のシクロアルキル基、フェニル基、C_1～C_7のアルコキシ基、C_3～C_6のシクロアルコキシ基、アミノ基、C_1～C_6のアルキルウレイド基、ピリジルメチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C_2～C_7のアルコキシカルボニル基、カルボキシル基等を表す。R^5は、5-テトラゾリル基、カルボキシル基等を表す。〕で表される化合物。本発明化合物は、高血圧、うっ血性心不全慢性腎疾患治療薬として有用である。

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

明 細 書

ピリダジン誘導体

技術分野

本発明は、高血圧、うっ血性心不全及び慢性腎疾患の治療においてアンジオテンシンIIの拮抗薬として有用な新規置換ピリダジン化合物に関する。

技術背景

レニン-アンジオテンシン系は通常の血圧調節において中心的な役割を果たしており、高血圧及びうっ血性心不全の発症に大きく関与している。アンジオテンシンIIはオクタペプチドホルモンであり、アンジオテンシン変換酵素(ACE)によりデカペプチドであるアンジオテンシンIを切断することにより主として血液中に生成する。このACEは肺、腎その他多くの器官の血管内皮に局在している。レニン-アンジオテンシン系の最終産物である強力な動脈収縮剤は、細胞膜表面の特異的レセプターに作用する。レニン-アンジオテンシン系を制御する方法の一つは、アンジオテンシンIIレセプターの拮抗である。いくつかのアンジオテンシンIIのペプチドアナログが、拮抗的にレセプターをブロックすることによりこのホルモンの作用を阻害することが知られているが、これらペプチドアナログが部分的アゴニスト活性を示すことや経口吸収性に乏しいことから実験的、臨床的に適用することは制限されていた[M. Antonaccio, Clin. Exp. Hypertens., A4, 27-46 (1982)]。

最近、非ペプチド性化合物のいくつかがアンジオテンシンII拮抗剤として報告されている[米国特許公報4,207,324号、4,340,598号、4,576,958号、4,582,847号及び4,880,804号、欧州特許出願028,834号、245,637号、253,310号及び291,969号等。A. T. Chiu等, Eur. J. Pharm. Exp. Therap., 157, 13-21 (1988)及びP. C. Wong等, J. Pharm. Exp. Therap., 247, 1-7 (1988)等]。

しかし、すべての米国特許明細書、欧州特許出願明細書及びすべての論文

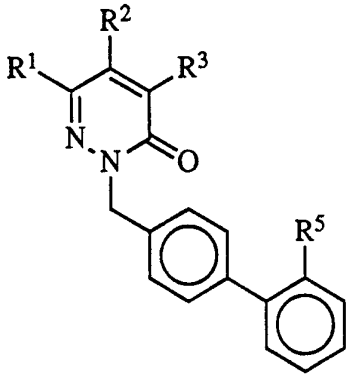
のいずれにも本発明のピリダジン化合物は開示されていない。

発明の開示

本発明化合物を下記一般式で示した。

本発明者は鋭意検討を行った結果、意外にも上記文献に開示されている何れの化合物とも異なる本発明のピリダジン化合物ならびにその誘導体が、アンジオテンシンII拮抗薬として有用であることを見い出し、抗高血圧剤として、さらに優れた化合物であり、上述のうっ血性心不全、慢性腎疾患等の予防又は治療薬の活性成分になり得ることを見い出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は一般式〔I〕



[I]

〔式中、R^1、R^2及びR^3はそれぞれ独立して、水素原子、C_1～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基もしくはC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよいフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルケニル基（該アルケニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキニル基（該アルキニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_3～C_6のシクロアルキル基（該シクロアルキル基は、ハロゲン原子又はフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基又はC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよい。）又

は$(CH_2)_mX$｛式中、mは0、1又は2を示し、Xはハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、$CH(CN)_2$、$CH(CO_2Me)_2$、$CH(CO_2Et)_2$、C_1～C_8の直鎖もしくは分枝したアシル基、C_1～C_4のアルキル基によりエステル化されていてもよいカルボキシル基、スルホン酸基、又は-Y-R^6[YはO、$S(O)_n$（nは0、1又は2を示す。）又はNR（Rは水素原子又はC_1～C_4の直鎖又は分枝したアルキル基を示す。）であり、R^6は、水素原子、C_1～C_7の直鎖もしくは分枝したアルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基もしくはC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよいフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルケニル基（該アルケニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキニル基（該アルキニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_3～C_6のシクロアルキル基（該シクロアルキル基は、ハロゲン原子又はフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基又はC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよい。）、C(O)A（Aは、水素原子、C_1～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基もしくはC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよいフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルケニル基（該アルケニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキニル基（該アルキニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_3～C_6のシクロアルキル基（該シクロアルキル基は、ハロゲン原子又はフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基又はC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよい。）、又はNR^7R^8（R^7及びR^8は、それぞれ独立して水素原子、C_1～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子、

又はハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基もしくは又はC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよいフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルケニル基（該アルケニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキニル基（該アルキニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_3～C_6のシクロアルキル基（該シクロアルキル基は、ハロゲン原子又はフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基又はC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよい。）を意味する。）を意味する。)を意味する。]を意味する。}であり、

R^5は、カルボキシル基（該カルボキシル基はC_1～C_4のアルキル基でエステル化されていてもよい）、スルホン酸基（該スルホン酸基はC_1～C_4のアルキル基でエステル化されていてもよい）、スルホン酸アミド基、PO_2H_2（C_1～C_4のアルキル基でエステル化されていてもよい）、PO_3H_2（C_1～C_4のアルキル基でエステル化されていてもよい）、又はテトラゾリル基（該テトラゾリル基はベンジル基、メトキシメチル基、トリフェニルメチル基で任意に置換されていてもよい。）を示す〕で表される化合物、その互変異性体及び塩並びにこれらを有効成分として含有する医薬組成物に関するものである。

以下、上記一般式〔I〕の本発明化合物におけるR^1、R^2、R^3及びR^5について説明する。

R^1、R^2及びR^3の具体例としては、水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、エチレン基、1-プロピレン基、2-プロピレン基、1-ブチレン基、2-ブチレン基、3-ブチレン基、1-ペンチレン基、2-ペンチレン基、3-ペンチレン基、4-ペンチレン基、1-ヘキシレン基、2-ヘキシレン基、3-ヘキシレン基、4-ヘキシレン基、5-ヘキシレン基、c-プロピル基、c-ブチル基、c-ペンチル基、c-ヘキシル基、フェニル基、ベンジル基、2-フ

ェニルエチル基、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、1-プロピレンオキシ基、2-プロピレンオキシ基、1-ブチレンオキシ基、2-ブチレンオキシ基、3-ブチレンオキシ基、3-ブチレンオキシ基、1-ペンチレンオキシ基、2-ペンチレンオキシ基、3-ペンチレンオキシ基、4-ペンチレンオキシ基、1-ヘキシレンオキシ基、2-ヘキシレンオキシ基、3-ヘキシレンオキシ基、4-ヘキシレンオキシ基、5-ヘキシレンオキシ基、c-プロピルオキシ基、c-ブトキシ基、c-ペンチルオキシ基、c-ヘキシルオキシ基、フェニルオキシ基、ベンジルオキシ基、2-フェニルエトキシ基、チオール基、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、i-プロピルチオ基、n-ブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、t-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、i-プロピルアミノ基、n-ブチルアミノ基、i-ブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、t-ブチルアミノ基、ベンジルアミノ基、3-エトキシ-4-メトキシベンジルアミノ基、2-ピリジルメチルアミノ基、3-ピリジルメチルアミノ基、4-ピリジルメチルアミノ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、ニトロ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、カルボキシル基、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、ヒドロキシカルボニルメチル基、2-メトキシカルボニルメチル基、2-エトキシカルボニルメチル基、ヒドロキシカルボニルエチル基、$CH(CN)_2$、$CH(CO_2Me)_2$、$CH(CO_2Et)_2$、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、i-プロピルカルボニル基、n-プロピルカルボニル基、n-ブチルカルボニル基、i-ブチルカルボニル基、sec-ブチルカルボニル基、t-ブチルカルボニル基、n-ペンチルカルボニル基、c-ペンチルカルボニル基、n-ヘキシルカルボニル基、c-ヘキシルカルボニル基、$NHC(O)NH_2$、NHC(O)NHMe、NHC(O)NHEt、$NHC(O)NH^nPr$、$NHC(O)NH^iPr$、$NHC(O)NH^nBu$、$NHC(O)NH^iBu$、$NHC(O)NH^{sec}Bu$、$NHC(O)NH^tBu$、$NHC(O)NH^nPent$、$NHC(O)NH^nHex$、$NHC(O)NH^cPent$、$NHC(O)NH^cHex$、

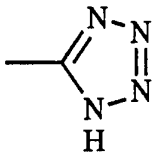
NHC(O)NMe$_2$、NHC(O)N(Et)$_2$、NHC(O)NHPh、NHC(O)NHCH$_2$Ph、NHC(O)Ph、NHC(O)Ph-2-Cl、NHC(O)Ph-2-NO$_2$、NHC(O)Ph-2-CO$_2$H等が挙げられ、好ましくは、水素原子、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、ヒドロキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、アミノ基、n-プロピルアミノ基、n-ブチルアミノ基、3-エトキシ-4-メトキシベンジルアミノ基、2-ピリジルメチルアミノ基、3-ピリジルメチルアミノ基、4-ピリジルメチルアミノ基、シアノ基、ニトロ基、塩素原子、臭素原子、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、カルボキシル基、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、ヒドロキシカルボニルメチル基、CH(CN)$_2$、CH(CO$_2$Me)$_2$、CH(CO$_2$Et)$_2$、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、c-ヘキシルカルボニル基、NHC(O)NHMe、NHC(O)NHEt、NHC(O)NH^{i}Pr、NHC(O)NH^{c}Hex、NHC(O)Ph-2-Cl、NHC(O)Ph-2-NO$_2$、NHC(O)Ph-2-CO$_2$H等を挙げることができる。

R^{5}の具体例としては、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、SO$_3$Me、SO$_3$Et、SO$_3$^{n}Pr、SO$_3$^{n}Bu、SO$_3$H、SO$_2$NH$_2$、PO$_2$Me$_2$、PO$_2$Et$_2$、PO$_2$^{n}Pr$_2$、PO$_2$^{n}Bu$_2$、PO$_2$H$_2$、PO$_3$Me$_2$、PO$_3$Et$_2$、PO$_3$^{n}Pr$_2$、PO$_3$^{n}Bu$_2$、PO$_3$H$_2$、1-トリメチル-5-テトラゾリル基、2-トリメチル-5-テトラゾリル基、1-メトキシメチル-5-テトラゾリル基、2-メトキシメチル-5-テトラゾリル基、1-ベンジル-5-テトラゾリル基、2-ベンジル-5-テトラゾリル基、5-テトラゾリル基等が挙げられ、好ましくは5-テトラゾリル基、カルボキシル基等を挙げることができる。

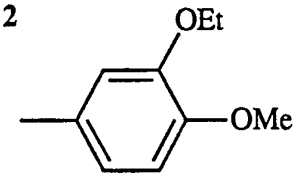
本発明化合物として、後記する製法に関わる実施例に述べた化合物に加えて第1表に記載した化合物及びその薬理学的に許容しうる塩を例示することができる。なお、本明細書中、nはノルマル、iはイソ、cはシクロ、Meはメチル基、Etはエチル基、Prはプロピル基、Buはブチル基、Pentはペンチル基、Hexはヘキシル基、Hepはヘプチル基を示す。また、表中Q1～Q6は以下の置

換基を意味する。

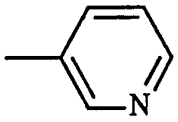
Q1



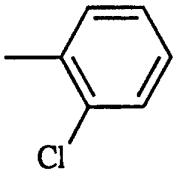
Q2



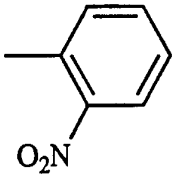
Q3



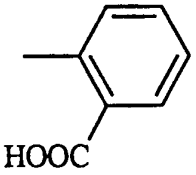
Q4



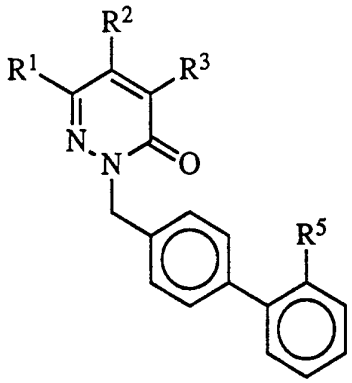
Q5



Q6



第 1 表



R^1	R^2	R^3	R^5
H	H	H	Q1
H	Cl	Cl	Q1
H	NH_2	Cl	Q1
H	Cl	NH_2	Q1
H	$NHCH_2$-Q2	Cl	Q1
H	Cl	$NHCH_2$-Q2	Q1
H	$NHCH_2$-Q3	Cl	Q1
H	Cl	$NHCH_2$-Q3	Q1
H	OH	Cl	Q1
H	Cl	OH	Q1
H	$CH(CO_2Et)_2$	Cl	Q1
H	Cl	$CH(CO_2Et)_2$	Q1
H	CH_2CO_2H	Cl	Q1
H	Cl	CH_2CO_2H	Q1
H	Br	Br	Q1
H	NH_2	Br	Q1
H	Br	NH_2	Q1
H	$NHCH_2$-Q2	Br	Q1
H	Br	$NHCH_2$-Q2	Q1
H	$NHCH_2$-Q3	Br	Q1
H	Br	$NHCH_2$-Q3	Q1
H	OH	Br	Q1
H	Br	OH	Q1
H	$CH(CO_2Et)_2$	Br	Q1
H	Br	$CH(CO_2Et)_2$	Q1
H	CH_2CO_2H	Br	Q1
H	Br	CH_2CO_2H	Q1
Me	H	H	Q1

R^1	R^2	R^3	R^5
Me	Cl	Cl	Q1
Me	NH_2	Cl	Q1
Me	Cl	NH_2	Q1
Me	$NHCH_2$-Q2	Cl	Q1
Me	Cl	$NHCH_2$-Q2	Q1
Me	$NHCH_2$-Q3	Cl	Q1
Me	Cl	$NHCH_2$-Q3	Q1
Me	OH	Cl	Q1
Me	Cl	OH	Q1
Me	$CH(CO_2Et)_2$	Cl	Q1
Me	Cl	$CH(CO_2Et)_2$	Q1
Me	CH_2CO_2H	Cl	Q1
Me	Cl	CH_2CO_2H	Q1
Me	Br	Br	Q1
Me	NH_2	Br	Q1
Me	Br	NH_2	Q1
Me	$NHCH_2$-Q2	Br	Q1
Me	Br	$NHCH_2$-Q2	Q1
Me	$NHCH_2$-Q3	Br	Q1
Me	Br	$NHCH_2$-Q3	Q1
Me	OH	Br	Q1
Me	Br	OH	Q1
Me	$CH(CO_2Et)_2$	Br	Q1
Me	Br	$CH(CO_2Et)_2$	Q1
Me	CH_2CO_2H	Br	Q1
Me	Br	CH_2CO_2H	Q1
OEt	H	H	Q1
OEt	Cl	Cl	Q1
OEt	NH_2	Cl	Q1
OEt	Cl	NH_2	Q1
OEt	$NHCH_2$-Q2	Cl	Q1
OEt	Cl	$NHCH_2$-Q2	Q1
OEt	$NHCH_2$-Q3	Cl	Q1
OEt	Cl	$NHCH_2$-Q3	Q1
OEt	OH	Cl	Q1
OEt	Cl	OH	Q1
OEt	$CH(CO_2Et)_2$	Cl	Q1
OEt	Cl	$CH(CO_2Et)_2$	Q1
OEt	CH_2CO_2H	Cl	Q1
OEt	Cl	CH_2CO_2H	Q1

R^1	R^2	R^3	R^5
OEt	Br	Br	Q1
OEt	NH_2	Br	Q1
OEt	Br	NH_2	Q1
OEt	$NHCH_2$-Q2	Br	Q1
OEt	Br	$NHCH_2$-Q2	Q1
OEt	$NHCH_2$-Q3	Br	Q1
OEt	Br	$NHCH_2$-Q3	Q1
OEt	OH	Br	Q1
OEt	Br	OH	Q1
OEt	$CH(CO_2Et)_2$	Br	Q1
OEt	Br	$CH(CO_2Et)_2$	Q1
OEt	CH_2CO_2H	Br	Q1
OEt	Br	CH_2CO_2H	Q1
O^nPr	H	H	Q1
O^nPr	Cl	Cl	Q1
O^nPr	NH_2	Cl	Q1
O^nPr	Cl	NH_2	Q1
O^nPr	$NHCH_2$-Q2	Cl	Q1
O^nPr	Cl	$NHCH_2$-Q2	Q1
O^nPr	$NHCH_2$-Q3	Cl	Q1
O^nPr	Cl	$NHCH_2$-Q3	Q1
O^nPr	OH	Cl	Q1
O^nPr	Cl	OH	Q1
O^nPr	$CH(CO_2Et)_2$	Cl	Q1
O^nPr	Cl	$CH(CO_2Et)_2$	Q1
O^nPr	CH_2CO_2H	Cl	Q1
O^nPr	Cl	CH_2CO_2H	Q1
O^nPr	Br	Br	Q1
O^nPr	NH_2	Br	Q1
O^nPr	Br	NH_2	Q1
O^nPr	$NHCH_2$-Q2	Br	Q1
O^nPr	Br	$NHCH_2$-Q2	Q1
O^nPr	$NHCH_2$-Q3	Br	Q1
O^nPr	Br	$NHCH_2$-Q3	Q1
O^nPr	OH	Br	Q1
O^nPr	Br	OH	Q1
O^nPr	$CH(CO_2Et)_2$	Br	Q1
O^nPr	Br	$CH(CO_2Et)_2$	Q1
O^nPr	CH_2CO_2H	Br	Q1
O^nPr	Br	CH_2CO_2H	Q1

R^1	R^2	R^3	R^5
O^nPr	H	NHC(O)NHMe	Q1
O^nPr	H	$NHC(O)NH^iPr$	Q1
O^nPr	H	$NHC(O)NH^cHex$	Q1
O^nPr	H	NHC(O)Q4	Q1
O^nPr	H	NHC(O)Q5	Q1
O^nPr	H	NHC(O)Q6	Q1
O^nPr	H	CH_2NO_2	Q1
O^nPr	H	$CH(CN)_2$	Q1
O^nPr	H	$C(O)CH_3$	Q1
O^nPr	H	$C(O)^cHex$	Q1
O^nPr	Cl	NHC(O)NHMe	Q1
O^nPr	Cl	$NHC(O)NH^iPr$	Q1
O^nPr	Cl	$NHC(O)NH^cHex$	Q1
O^nPr	Cl	NHC(O)Q4	Q1
O^nPr	Cl	NHC(O)Q5	Q1
O^nPr	Cl	NHC(O)Q6	Q1
O^nPr	Cl	CH_2NO_2	Q1
O^nPr	Cl	$CH(CN)_2$	Q1
O^nPr	Cl	$C(O)CH_3$	Q1
O^nPr	Cl	$C(O)^cHex$	Q1
O^nPr	Br	NHC(O)NHMe	Q1
O^nPr	Br	$NHC(O)NH^iPr$	Q1
O^nPr	Br	$NHC(O)NH^cHex$	Q1
O^nPr	Br	NHC(O)Q4	Q1
O^nPr	Br	NHC(O)Q5	Q1
O^nPr	Br	NHC(O)Q6	Q1
O^nPr	Br	CH_2NO_2	Q1
O^nPr	Br	$CH(CN)_2$	Q1
O^nPr	Br	$C(O)CH_3$	Q1
O^nPr	Br	$C(O)^cHex$	Q1
O^nPr	NHC(O)NHMe	H	Q1
O^nPr	$NHC(O)NH^iPr$	H	Q1
O^nPr	$NHC(O)NH^cHex$	H	Q1
O^nPr	NHC(O)Q4	H	Q1
O^nPr	NHC(O)Q5	H	Q1
O^nPr	NHC(O)Q6	H	Q1
O^nPr	CH_2NO_2	H	Q1
O^nPr	$CH(CN)_2$	H	Q1
O^nPr	$C(O)CH_3$	H	Q1
O^nPr	$C(O)^cHex$	H	Q1

R^1	R^2	R^3	R^5
O^nPr	NHC(O)NHMe	Cl	Q1
O^nPr	$NHC(O)NH^iPr$	Cl	Q1
O^nPr	$NHC(O)NH^cHex$	Cl	Q1
O^nPr	NHC(O)Q4	Cl	Q1
O^nPr	NHC(O)Q5	Cl	Q1
O^nPr	NHC(O)Q6	Cl	Q1
O^nPr	CH_2NO_2	Cl	Q1
O^nPr	$CH(CN)_2$	Cl	Q1
O^nPr	$C(O)CH_3$	Cl	Q1
O^nPr	$C(O)^cHex$	Cl	Q1
O^nPr	NHC(O)NHMe	Br	Q1
O^nPr	$NHC(O)NH^iPr$	Br	Q1
O^nPr	$NHC(O)NH^cHex$	Br	Q1
O^nPr	NHC(O)Q4	Br	Q1
O^nPr	NHC(O)Q5	Br	Q1
O^nPr	NHC(O)Q6	Br	Q1
O^nPr	CH_2NO_2	Br	Q1
O^nPr	$CH(CN)_2$	Br	Q1
O^nPr	$C(O)CH_3$	Br	Q1
O^nPr	$C(O)^cHex$	Br	Q1
O^iPr	H	H	Q1
O^iPr	Cl	Cl	Q1
O^iPr	NH_2	Cl	Q1
O^iPr	Cl	NH_2	Q1
O^iPr	$NHCH_2$-Q2	Cl	Q1
O^iPr	Cl	$NHCH_2$-Q2	Q1
O^iPr	$NHCH_2$-Q3	Cl	Q1
O^iPr	Cl	$NHCH_2$-Q3	Q1
O^iPr	OH	Cl	Q1
O^iPr	Cl	OH	Q1
O^iPr	$CH(CO_2Et)_2$	Cl	Q1
O^iPr	Cl	$CH(CO_2Et)_2$	Q1
O^iPr	CH_2CO_2H	Cl	Q1
O^iPr	Cl	CH_2CO_2H	Q1
O^iPr	Br	Br	Q1
O^iPr	NH_2	Br	Q1
O^iPr	Br	NH_2	Q1
O^iPr	$NHCH_2$-Q2	Br	Q1
O^iPr	Br	$NHCH_2$-Q2	Q1
O^iPr	$NHCH_2$-Q3	Br	Q1

R^1	R^2	R^3	R^5
O^iPr	Br	$NHCH_2$-Q3	Q1
O^iPr	OH	Br	Q1
O^iPr	Br	OH	Q1
O^iPr	$CH(CO_2Et)_2$	Br	Q1
O^iPr	Br	$CH(CO_2Et)_2$	Q1
O^iPr	CH_2CO_2H	Br	Q1
O^iPr	Br	CH_2CO_2H	Q1
O^nBu	H	H	Q1
O^nBu	Cl	Cl	Q1
O^nBu	NH_2	Cl	Q1
O^nBu	Cl	NH_2	Q1
O^nBu	$NHCH_2$-Q2	Cl	Q1
O^nBu	Cl	$NHCH_2$-Q2	Q1
O^nBu	$NHCH_2$-Q3	Cl	Q1
O^nBu	Cl	$NHCH_2$-Q3	Q1
O^nBu	OH	Cl	Q1
O^nBu	Cl	OH	Q1
O^nBu	$CH(CO_2Et)_2$	Cl	Q1
O^nBu	Cl	$CH(CO_2Et)_2$	Q1
O^nBu	CH_2CO_2H	Cl	Q1
O^nBu	Cl	CH_2CO_2H	Q1
O^nBu	Br	Br	Q1
O^nBu	NH_2	Br	Q1
O^nBu	Br	NH_2	Q1
O^nBu	$NHCH_2$-Q2	Br	Q1
O^nBu	Br	$NHCH_2$-Q2	Q1
O^nBu	$NHCH_2$-Q3	Br	Q1
O^nBu	Br	$NHCH_2$-Q3	Q1
O^nBu	OH	Br	Q1
O^nBu	Br	OH	Q1
O^nBu	$CH(CO_2Et)_2$	Br	Q1
O^nBu	Br	$CH(CO_2Et)_2$	Q1
O^nBu	CH_2CO_2H	Br	Q1
O^nBu	Br	CH_2CO_2H	Q1
O^nPent	H	H	Q1
O^nPent	Cl	Cl	Q1
O^nPent	NH_2	Cl	Q1
O^nPent	Cl	NH_2	Q1
O^nPent	$NHCH_2$-Q2	Cl	Q1
O^nPent	Cl	$NHCH_2$-Q2	Q1

R^1	R^2	R^3	R^5
O^nPent	$NHCH_2$-Q3	Cl	Q1
O^nPent	Cl	$NHCH_2$-Q3	Q1
O^nPent	OH	Cl	Q1
O^nPent	Cl	OH	Q1
O^nPent	$CH(CO_2Et)_2$	Cl	Q1
O^nPent	Cl	$CH(CO_2Et)_2$	Q1
O^nPent	CH_2CO_2H	Cl	Q1
O^nPent	Cl	CH_2CO_2H	Q1
O^nPent	Br	Br	Q1
O^nPent	NH_2	Br	Q1
O^nPent	Br	NH_2	Q1
O^nPent	$NHCH_2$-Q2	Br	Q1
O^nPent	Br	$NHCH_2$-Q2	Q1
O^nPent	$NHCH_2$-Q3	Br	Q1
O^nPent	Br	$NHCH_2$-Q3	Q1
O^nPent	OH	Br	Q1
O^nPent	Br	OH	Q1
O^nPent	$CH(CO_2Et)_2$	Br	Q1
O^nPent	Br	$CH(CO_2Et)_2$	Q1
O^nPent	CH_2CO_2H	Br	Q1
O^nPent	Br	CH_2CO_2H	Q1
O^nHex	H	H	Q1
O^nHex	Cl	Cl	Q1
O^nHex	NH_2	Cl	Q1
O^nHex	Cl	NH_2	Q1
O^nHex	$NHCH_2$-Q2	Cl	Q1
O^nHex	Cl	$NHCH_2$-Q2	Q1
O^nHex	$NHCH_2$-Q3	Cl	Q1
O^nHex	Cl	$NHCH_2$-Q3	Q1
O^nHex	OH	Cl	Q1
O^nHex	Cl	OH	Q1
O^nHex	$CH(CO_2Et)_2$	Cl	Q1
O^nHex	Cl	$CH(CO_2Et)_2$	Q1
O^nHex	CH_2CO_2H	Cl	Q1
O^nHex	Cl	CH_2CO_2H	Q1
O^nHex	Br	Br	Q1
O^nHex	NH_2	Br	Q1
O^nHex	Br	NH_2	Q1
O^nHex	$NHCH_2$-Q2	Br	Q1
O^nHex	Br	$NHCH_2$-Q2	Q1

R^1	R^2	R^3	R^5
O^nHex	$NHCH_2$-Q3	Br	Q1
O^nHex	Br	$NHCH_2$-Q3	Q1
O^nHex	OH	Br	Q1
O^nHex	Br	OH	Q1
O^nHex	$CH(CO_2Et)_2$	Br	Q1
O^nHex	Br	$CH(CO_2Et)_2$	Q1
O^nHex	CH_2CO_2H	Br	Q1
O^nHex	Br	CH_2CO_2H	Q1
O^nHep	H	H	Q1
O^nHep	Cl	Cl	Q1
O^nHep	NH_2	Cl	Q1
O^nHep	Cl	NH_2	Q1
O^nHep	$NHCH_2$-Q2	Cl	Q1
O^nHep	Cl	$NHCH_2$-Q2	Q1
O^nHep	$NHCH_2$-Q3	Cl	Q1
O^nHep	Cl	$NHCH_2$-Q3	Q1
O^nHep	OH	Cl	Q1
O^nHep	Cl	OH	Q1
O^nHep	$CH(CO_2Et)_2$	Cl	Q1
O^nHep	Cl	$CH(CO_2Et)_2$	Q1
O^nHep	CH_2CO_2H	Cl	Q1
O^nHep	Cl	CH_2CO_2H	Q1
O^nHep	Br	Br	Q1
O^nHep	NH_2	Br	Q1
O^nHep	Br	NH_2	Q1
O^nHep	$NHCH_2$-Q2	Br	Q1
O^nHep	Br	$NHCH_2$-Q2	Q1
O^nHep	$NHCH_2$-Q3	Br	Q1
O^nHep	Br	$NHCH_2$-Q3	Q1
O^nHep	OH	Br	Q1
O^nHep	Br	OH	Q1
O^nHep	$CH(CO_2Et)_2$	Br	Q1
O^nHep	Br	$CH(CO_2Et)_2$	Q1
O^nHep	CH_2CO_2H	Br	Q1
O^nHep	Br	CH_2CO_2H	Q1
O^cHex	H	H	Q1
O^cHex	Cl	Cl	Q1
O^cHex	NH_2	Cl	Q1
O^cHex	Cl	NH_2	Q1
O^cHex	$NHCH_2$-Q2	Cl	Q1

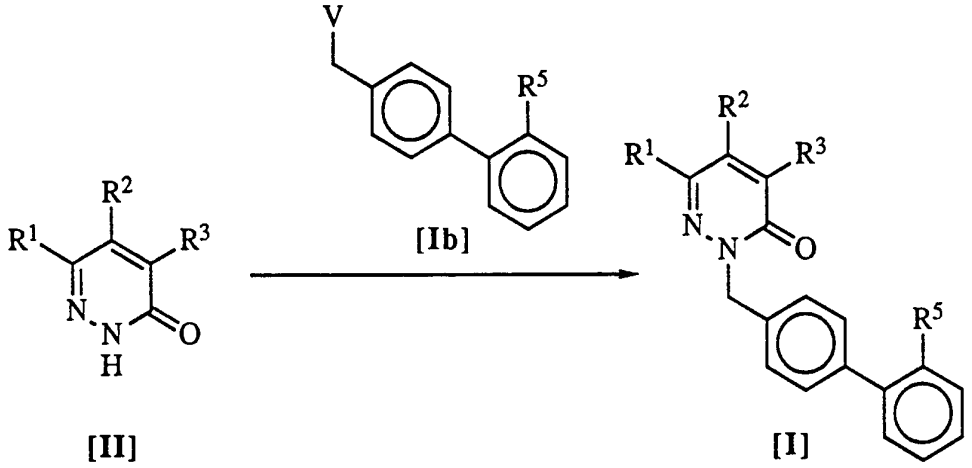
R^1	R^2	R^3	R^5
O^cHex	Cl	$NHCH_2$-Q2	Q1
O^cHex	$NHCH_2$-Q3	Cl	Q1
O^cHex	Cl	$NHCH_2$-Q3	Q1
O^cHex	OH	Cl	Q1
O^cHex	Cl	OH	Q1
O^cHex	$CH(CO_2Et)_2$	Cl	Q1
O^cHex	Cl	$CH(CO_2Et)_2$	Q1
O^cHex	CH_2CO_2H	Cl	Q1
O^cHex	Cl	CH_2CO_2H	Q1
O^cHex	Br	Br	Q1
O^cHex	NH_2	Br	Q1
O^cHex	Br	NH_2	Q1
O^cHex	$NHCH_2$-Q2	Br	Q1
O^cHex	Br	$NHCH_2$-Q2	Q1
O^cHex	$NHCH_2$-Q3	Br	Q1
O^cHex	Br	$NHCH_2$-Q3	Q1
O^cHex	OH	Br	Q1
O^cHex	Br	OH	Q1
O^cHex	$CH(CO_2Et)_2$	Br	Q1
O^cHex	Br	$CH(CO_2Et)_2$	Q1
O^cHex	CH_2CO_2H	Br	Q1
O^cHex	Br	CH_2CO_2H	Q1
O^cPent	H	H	Q1
O^cPent	Cl	Cl	Q1
O^cPent	NH_2	Cl	Q1
O^cPent	Cl	NH_2	Q1
O^cPent	$NHCH_2$-Q2	Cl	Q1
O^cPent	Cl	$NHCH_2$-Q2	Q1
O^cPent	$NHCH_2$-Q3	Cl	Q1
O^cPent	Cl	$NHCH_2$-Q3	Q1
O^cPent	OH	Cl	Q1
O^cPent	Cl	OH	Q1
O^cPent	$CH(CO_2Et)_2$	Cl	Q1
O^cPent	Cl	$CH(CO_2Et)_2$	Q1
O^cPent	CH_2CO_2H	Cl	Q1
O^cPent	Cl	CH_2CO_2H	Q1
O^cPent	Br	Br	Q1
O^cPent	NH_2	Br	Q1
O^cPent	Br	NH_2	Q1
O^cPent	$NHCH_2$-Q2	Br	Q1

R^1	R^2	R^3	R^5
O^cPent	Br	$NHCH_2$-Q2	Q1
O^cPent	$NHCH_2$-Q3	Br	Q1
O^cPent	Br	$NHCH_2$-Q3	Q1
O^cPent	OH	Br	Q1
O^cPent	Br	OH	Q1
O^cPent	$CH(CO_2Et)_2$	Br	Q1
O^cPent	Br	$CH(CO_2Et)_2$	Q1
O^cPent	CH_2CO_2H	Br	Q1
O^cPent	Br	CH_2CO_2H	Q1

以下、本発明化合物の製造法について説明する。

本発明の一般式〔I〕のピリダジン化合物及び可能な場合は薬学的に許容し得るその塩は、以下の方法によって製造することができる。

<反応式(1)>



(式中、R^1、R^2、R^3及びR^5は前記に同じ。Vは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲンを示し、

反応式(1)は、ピリダジンの1位が水素原子である一般式〔II〕で表される化合物と一般式〔Ib〕で表される化合物を反応させ、一般式〔I〕で表される本発明化合物を製造する方法である。又、必要に応じ脱保護反応を行う。

本反応は、通常炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化リチウム等の無機塩基の存在下行なうことができる。

また、上記無機塩基の他水素化ナトリウム、n-ブチルリチウム等の金属水素化物を用いることもできる。

反応溶媒としては、無機塩基を用いる場合にはケトン系溶媒(アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトン等)、アミド系溶媒(ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等)、アルコール系溶媒(メタノール、エタノール等)、水等及びこれらの混合溶媒が好ましく、金属水素化物を用いる場合には通常エーテル系溶媒が好ましい。

反応温度としては、無機塩基を用いる場合には、通常0℃から溶媒の沸点までを採用することができ、金属水素化物を用いるばあいには通常-78℃から60℃までの範囲を採用することができる。

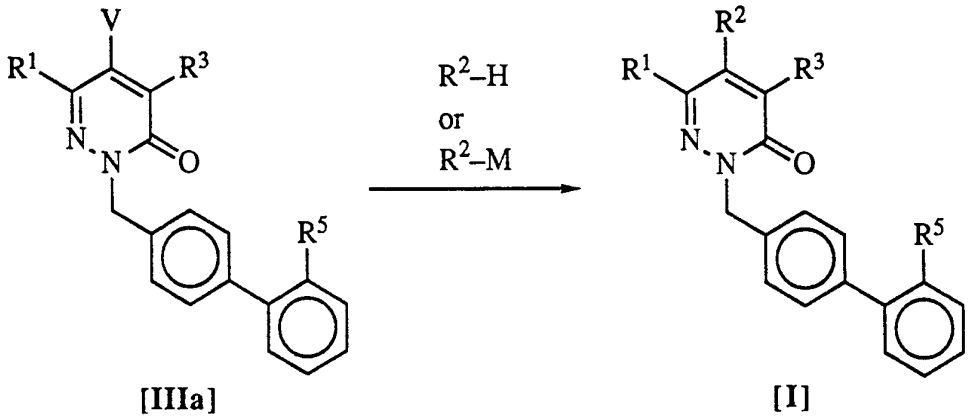
原料のモル比は任意に設定できるが、一般式〔Ib〕で表される化合物を一般式〔II〕の化合物に対して1～5倍モル使用すれば十分である。

脱保護は公知の方法により行なうことができる。例えば、メチルエステル、エチルエステルは水-アルコール溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどを用い、氷冷～室温下、反応させることにより、脱離することができる。

トリフェニルメチル基は水性酢酸か塩酸-エタノールか又はエタノール還流条件で、脱離することができる。

ベンジル基は、Pd-炭素触媒を用いた水素ガスによる加水素分解により脱離することができ、メトキシメチルエーテルは、塩酸-エタノールにより脱離することができる。

<反応式(2)>



(式中、R^1、R^2、R^3、R^5及びVは前記に同じ。Mはリチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属やMgCl、MgBr、ZnCl、ZnBr、ZnIなどのアルカリ土類金属などを意味する。)

反応式(2)は、ピリダジンの4位に脱離基を有する一般式〔IIIa〕で表される化合物を一般式H-R^2又はM-R^2で表される化合物と反応させ、必要ならば脱保護を行なうことにより、本発明化合物を製造する方法である。

本反応でH-R^2を用いる場合は、ハロゲン化水素除去剤を添加すると一般に収率が向上する。好ましいハロゲン化水素除去剤としては反応に関与せず、ハロゲン化水素をトラップしうるものであれば何でも良く、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基を挙げることができる。反応溶媒としてはベンゼン、トルエン、ヘキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド系溶媒、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒、ピリジン、トリエチルアミン等の有機アミン系溶媒、クロロホルム、メチレンクロリド、エチレンジクロリド等のハロゲン系溶媒、水等、或いはこれらの混合溶媒を挙げることができる。

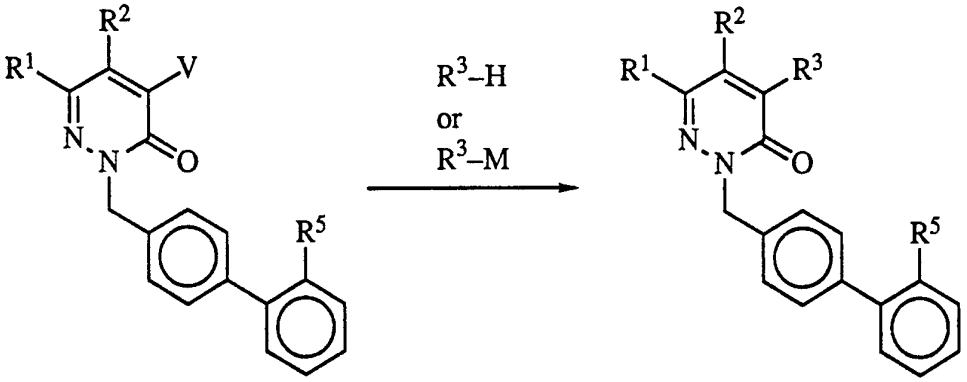
反応温度としては-78℃～反応に使用する溶媒の沸点までの範囲を採用することができる。

好ましいH-R^2としては、メルカプタン酸、アルコール類、アミン類が挙げられ、好ましいM-R^2としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムアミド、グリニア試薬、活性メチレン化合物の金属塩などが挙げられる。

原料のモル比は任意に設定できるが、一般式H-R^2又はM-R^2で表される化合物を一般式〔IIIa〕のピリダジン化合物に対して通常1～10倍モル、好ましくは1.2～5倍モル使用すれば十分である。

脱保護の条件は前述と同様である。

<反応式(3)>



[IIIb] [I]

(式中、R^1、R^2、R^3、R^5及びVは前記に同じ。Mはリチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属やMgCl、MgBr、ZnCl、ZnBr、ZnIなどのアルカリ土類金属などを意味する。)

反応式(3)は、ピリダジンの5位に脱離基を有する一般式〔IIIb〕で表される化合物を一般式H-R^3又はM-R^3で表される化合物と反応させ必要ならば脱保護を行なうことにより、本発明化合物を製造する方法である。

本反応でH-R^3を用いる場合は、ハロゲン化水素除去剤を添加すると一般に収率が向上する。好ましいハロゲン化水素除去剤としては反応に関与せず、ハロゲン化水素をトラップしうるものであれば何でも良く、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基を挙げることができる。反応溶媒としてはベンゼン、トルエン、ヘキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド系溶媒、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒、ピリジン、トリエチルアミン等の有機アミン系溶媒、クロロホルム、メチレンクロリド、エチレンジクロリド等のハロゲン系溶媒、水等、或いはこれらの混合溶媒を挙げることができる。

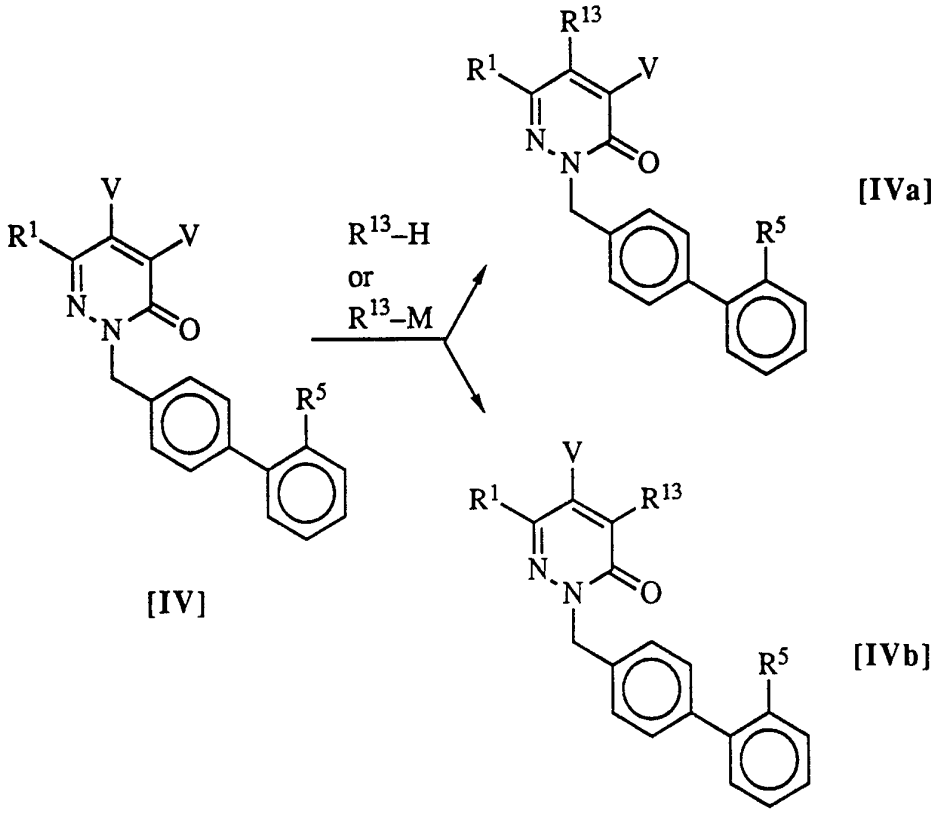
反応温度としては-78℃～反応に使用する溶媒の沸点までの範囲を採用することができる。

好ましいH-R^3としては、メルカプタン酸、アルコール類、アミン類が挙げられ、好ましいM-R^3としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムアミド、グリニア試薬、活性メチレン化合物の金属塩などが挙げられる。

原料のモル比は任意に設定できるが、一般式H-R^2又はM-R^2で表される化合物を一般式〔IIIb〕のピリダジン化合物に対して通常1～10倍モル、好ましくは1.2～5倍モル使用すれば十分である。

脱保護の条件は前述と同様である。

<反応式(4)>



(式中、R^1、R^2、R^3、R^5、V及びMは前記に同じ。R^{13}はR^2、R^3と同意である。)

反応式(4)は、ピリダジンの4位と5位に脱離基を有する一般式〔IV〕で表される化合物を一般式H-R^{13}又はM-R^{13}で表される化合物と反応させ、必要ならば脱保護を行なうことにより、本発明化合物を製造する方法である。

生成する化合物〔IVa〕と〔IVb〕の割合は主として使用する溶媒の極性の

影響を受ける。即ち、極性の高い溶媒を使用すると本発明の〔IVa〕の化合物の生成割合が多くなり、逆に極性の低い溶媒を使用すると一般式〔IVb〕の化合物の生成割合が増加する傾向にある。

したがって、〔IVa〕を効率よく製造するために好適に用いられる溶媒としては、エーテル系溶媒(テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン)、アミド系溶媒(ホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等)、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、アルコール系溶媒(メタノール、エタノール、プロパノール等)、有機アミン系溶媒(ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアミノエタノール、トリエタノールアミン等)、水等、或いはこれらの混合溶媒を挙げることができる。

〔IVb〕を効率よく製造するために好適に用いられる溶媒としては、ベンゼン系溶媒(ベンゼン、トルエン、キシレン、クロルベンゼン、ジクロルベンゼン)、飽和炭化水素系溶媒(ペンタン、ヘキサン、ヘプタン)、或いはこれらの混合溶媒をあげることができる。

〔IVa〕と〔IVb〕を分離精製する方法としては、分別再結晶又はシリカゲルを用いた各種のクロマトグラフィー等の有機合成上公知の手法を採用することができる。

本反応で$H\text{-}R^{13}$を用いる場合は、ハロゲン化水素除去剤を添加すると一般に収率が向上する。好ましいハロゲン化水素除去剤としては反応に関与せず、ハロゲン化水素をトラップしうるものであれば何でも良く、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基を挙げることができる。反応溶媒としてはベンゼン、トルエン、ヘキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド系溶媒、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒、ピリジン、トリエチルアミン等の

有機アミン系溶媒、クロロホルム、メチレンクロリド、エチレンジクロリド等のハロゲン系溶媒、水等、或いはこれらの混合溶媒を挙げることができる。

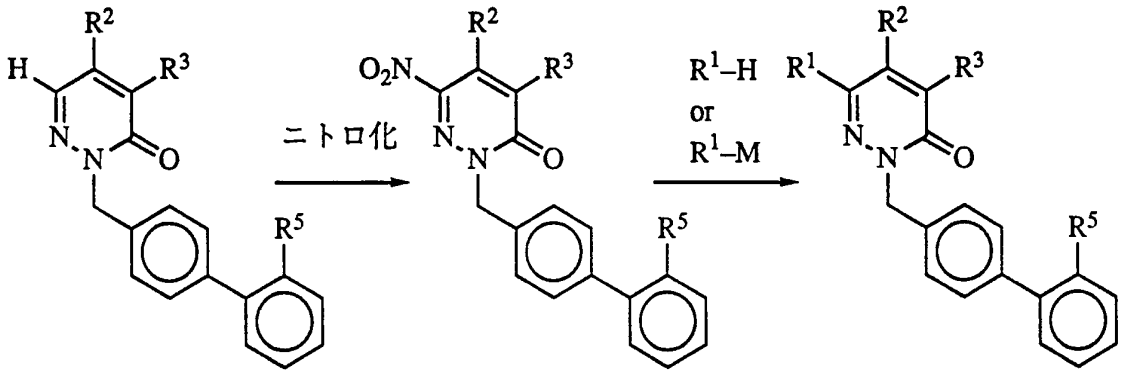
反応温度としては-78℃～反応に使用する溶媒の沸点までの範囲を採用することができる。

好ましいH-R^{13}としては、メルカプタン酸、アルコール類、アミン類が挙げられ、好ましいM-R^{13}としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムアミド、グリニア試薬、活性メチレン化合物の金属塩等が挙げられる。

原料のモル比は任意に設定できるが、一般式H-R^{13}又はM-R^{13}で表される化合物を一般式〔IV〕のピリダジン化合物に対して通常1～10倍モル、好ましくは1.2～5倍モル使用すれば十分である。

脱保護の条件は前述と同様である。

<反応式(5)>



[VI] [VIa] [I]

(式中、R^1、R^2、R^3、R^5及びMは前記に同じ。)

反応式(5)はピリダジン6位が水素原子である一般式〔VI〕で表される化合物をニトロ化し、一般式〔VIa〕で表される化合物へ変換し、これを一般式H-R^1又はM-R^1で表される化合物と反応させ、必要ならば脱保護を行なうことにより本発明化合物を製造する方法である。

ニトロ化は、日本公告特許公報特公昭42-1299号公報、特公昭44-20096号公報、米国特許3661904号公報記載の方法により製造することができる。

本反応でH-R^1を用いる場合は、ハロゲン化水素除去剤を添加すると一般に収率が向上する。好ましいハロゲン化水素除去剤としては反応に関与せず、ハロゲン化水素をトラップしうるものであれば何でも良く、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基を挙げることができる。反応溶媒としてはベンゼン、トルエン、ヘキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド系溶媒、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒、ピリジン、トリエチルアミン等の有機アミン系溶媒、クロロホルム、メチレンクロリド、エチレンジクロリド等のハロゲン系溶媒、水等、或いはこれらの混合溶媒を挙げることができる。

反応温度としては-78℃～反応に使用する溶媒の沸点までの範囲を採用することができる。

好ましいH-R^1としては、メルカプタン酸、アルコール類、アミン類が挙げられ、好ましいM-R^1としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムアミド、グリニア試薬、活性メチレン化合物の金属塩等が挙げられる。

原料のモル比は任意に設定できるが、一般式H-R^1又はM-R^1で表される化合物を一般式〔VIa〕のピリダジン化合物に対して通常1～10倍モル、好ましくは1.2～5倍モル使用すれば十分である。

脱保護の条件は前述と同様である。

母核となるピリダジンはドイツ特許公開公報1670169号公報、日本公開特許公報特開昭58-183675号、特開昭63-301870号、米国特許公報4978665号、欧州特許公開公報275997号等に記載された方法により合成することができる。

本発明の一般式〔I〕で表されるピリダジン化合物及び可能な場合には薬学的に許容し得るその塩の投与形態としては、注射剤(皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内注射)、軟膏剤、坐剤、エアゾール剤等による非経口投与又は錠剤、カ

プセル剤、顆粒剤、丸剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁液剤等による経口投与を挙げることができる。

本発明化合物を含有する上記の薬学的組成物は、全組成物の重量に対して、本発明化合物を約0.1～99.5%、好ましくは約0.5～95%を含有する。

本発明化合物又は本発明化合物を含有する組成物に加えて、他の薬学的に活性な化合物を含ませることができる。又は、これらの組成物は本発明化合物の複数を含ませることができる。

本発明化合物の臨床的投与量は、年令、体重、患者の感受性、症状の程度等により異なるが、通常効果的な投与量は、成人一日0.003～1.5g好ましくは0.01～0.6g程度である。しかし、必要により上記の範囲外の量を用いることもできる。

本発明化合物は製薬の慣用手段によって投与用に製剤化される。

即ち、経口投与用の錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤は賦形剤、例えば白糖、乳糖、ブドウ糖、澱粉、マンニット;結合剤、例えばシロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン;崩壊剤、例えば澱粉、カルボキシメチルセルロース又はそのカルシウム塩、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール;滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウム又はカルシウム、シリカ;潤滑剤、例えばラウリル酸ナトリウム、グリセロール等を使用して調製される。

注射剤、液剤、乳剤、懸濁剤、シロップ剤及びエアゾール剤は、活性成分の溶剤、例えば水、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール;界面活性剤、例えばソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、水素添加ヒマシ油のポリオキシエチレンエーテル、レシチン;懸濁剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム塩、メチルセルロース等のセルロース誘導体、トラガント、アラビアゴム等の天然ゴム類;保存剤、例えばパラオキシ安息香酸のエステル、塩化ベンザルコニウム、ソルビン酸塩等を使用して調製される。坐剤は、例

えばポリエチレングリコール、ラノリン、ココナット油等を使用して調製される。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明について、実施例(合成例、試験例)を挙げて詳述するが、本発明はこれらの実施例に何ら限定されるものではない。

合成例1

4,5-ジクロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2′-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

4,5-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-2H-3-オキソピリダジン153mg、4-ブロモメチル-2′-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル591mgを2-ブタノン10mlに懸濁し、炭酸カリウム382mgを加えた。反応混合物を1時間半還流した後、これに水20mlを加え、ジクロロメタン100mlで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1,Rf=0.3)に付し、表題化合物316mgを得、これをジエチルエーテル-n-ヘキサンから再結晶し、無色結晶(mp 170～172℃)245mgを得た。

合成例2

4,5-ジクロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2′-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例1で得られた4,5-ジクロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2′-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン211mgをメタノール3mlとジクロロメタン2mlに溶解し、35%塩酸5滴を加え、室温で2時間半反応させた。反応混合物に飽和食塩水20mlを加え、酢酸エチル100mlで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)に付し、表題化合物48mgを得、これをジエチルエーテルから再結晶し、無色結晶(mp 105～109℃)38mgを得た。

合成例3

3-n-プロポキシ-4,5-ジクロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2′-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例1と同様な方法で、4,5-ジクロロ-6-n-プロポキシ-2,3-ジヒドロ-2H-3-オキソピリダジン224mgから表題化合物490mgを無色結晶(mp 150～152℃)として得た。

合成例4

3-n-プロポキシ-4,5-ジクロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2′-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例2と同様な方法で、合成例3で得られた3-n-プロポキシ-4,5-ジクロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2′-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン439mgから、表題化合物89mgを無色粉末(mp 154～157℃)として得た。

合成例5

3-n-プロポキシ-4,5-ジクロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2′-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　カリウム塩

合成例4で得られた3-n-プロポキシ-4,5-ジクロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2′-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン42mgをメタノール1mlに溶解し、0.1Nメタノール性水酸化カリウム溶液0.9mlを加え、室温で7時間撹拌した。反応混合物から減圧下、溶媒を留去し、残渣にジエチルエーテルを加え、結晶を析出させ、表題化合物44mgを無色粉末(mp >300℃)として得た。

合成例6

3-n-ブトキシ-4,5-ジクロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2′-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン 合成例1と同様な方法で、4,5-ジクロロ-6-n-ブトキシ-2,3-ジヒドロ-2H-3-オキソピリダジン240mgから表題化合物472mgを無色結晶(mp 133～135℃)

として得た。

合成例7

3-n-ブトキシ-4,5-ジクロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2′-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例2と同様な方法で、合成例6で得られた3-n-ブトキシ-4,5-ジクロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2′-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン434mgから、表題化合物121mgを無色粉末(mp 162～165℃)として得た。

合成例8

3-n-ブトキシ-4,5-ジクロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2′-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　カリウム塩

合成例5と同様な方法で、合成例7で得られた、3-n-ブトキシ-4,5-ジクロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2′-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン68mgから、表題化合物68mgを無色結晶 (mp >300℃) として得た。

合成例9

3-n-プロポキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2′-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例1と同様な方法で、4,5-ジブロモ-6-n-プロポキシ-2,3-ジヒドロ-2H-3-オキソピリダジン327mgから表題化合物617mgを無色結晶(mp 154～157℃)として得た。

合成例10

3-n-プロポキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2′-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例9で得られた3-n-プロポキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2′-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン557mgをエタノール10mlに懸濁し、3時間還流した

後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1→10:1→5:1)に付し、表題化合物278mgを得、これをジエチルエーテルから再結晶し、無色結晶 (mp 128～170℃) 213mgを得た。

合成例11

3-n-プロポキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2′-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　カリウム塩

合成例5と同様な方法で、合成例10で得られた3-n-プロポキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2′-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン169mgから、表題化合物163mgを微黄色結晶(mp >300℃)として得た。

合成例12

3-n-ブトキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2′-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例1と同様な方法で、4,5-ジブロモ-6-n-ブトキシ-2,3-ジヒドロ-2H-3-オキソピリダジン327mgから、表題化合物597mgを無色結晶 (mp 126～129℃)として得た。

合成例13

3-n-ブトキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2′-((1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例2と同様な方法で、合成例12で得られた3-n-ブトキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2′-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン531mgから、表題化合物225mgを無色結晶(mp 178～180℃)として得た。

合成例14

3-n-ブトキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2′-((1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　カリウム塩

合成例5と同様な方法で、合成例13で得られた3-n-ブトキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2′-((1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン168mgから、表題化合物173mgを無色粉末 (mp >300℃)として得た。

合成例15

3-n-プロポキシ-4-アミノ-5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2′-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例1と同様な方法で、4-クロロ-5-アミノ-6-n-プロポキシ-2,3-ジヒドロ-2H-3-オキソピリダジン410mgから、表題化合物977mgを無色結晶(dec.>188℃)として得た。

合成例16

3-n-プロポキシ-4-アミノ-5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2′-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例10と同様な方法で、合成例15で得られた3-n-プロポキシ-4-アミノ-5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2′-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン961mgから、表題化合物545mgを無色結晶(dec.257～263℃)として得た。

合成例17

3-n-プロポキシ-4-アミノ-5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2′-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　カリウム塩

合成例5と同様な方法で、合成例16で得られた3-n-プロポキシ-4-アミノ-5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2′-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン352mgから、表題化合物256mgを潮解性のある無色粉末として得た。

合成例18

3-エトキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2′-(N-トリフェニルメチル(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例1と同様な方法で、4,5-ジブロモ-6-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2H-3-オキソピリダジン2.56gから、表題化合物5.59gを無色結晶 (mp 152～155℃)として得た。

合成例19

3-エトキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2′-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例10と同様な方法で合成例18で得られた3-エトキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2′-(N-トリフェニルメチル(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン507mgから表題化合物306mgを無色結晶(dec. 232～236℃)として得た。

合成例20

3-エトキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2′-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　カリウム塩

合成例5と同様な方法で合成例19で得られた3-エトキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2′-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン144mgから表題化合物148mgを無色粉末 (mp >300℃) として得た。

合成例21

3-i-プロポキシ-4,5-ジクロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例1と同様な方法で、4,5-ジクロロ-6-i-プロポキシ-2,3-ジヒドロ-2H-3-オキソピリダジン227mgから、表題化合物650mgを無色無定形固形物として得た。

合成例22

3-i-プロポキシ-4,5-ジクロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例10と同様な方法で、合成例21で得られた3-i-プロポキシ-4,5-ジクロ

ロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン512mgから、表題化合物307mgを無色結晶(dec. >192℃)として得た。

合成例23

3-i-プロポキシ-4,5-ジクロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　カリウム塩

合成例5と同様な方法で、合成例22で得られた3-i-プロポキシ-4,5-ジクロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン127mgから、表題化合物131mgを無色針状結晶(dec. >150℃)として得た。

合成例24

3-シクロペンチルオキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例1と同様な方法で、4,5-ジブロモ-6-シクロペンチルオキシ-2,3-ジヒドロ-2H-3-オキソピリダジン346mgから、表題化合物673mgを無色粉末(mp.123～126℃)として得た。

合成例25

3-シクロペンチルオキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例10と同様な方法で、合成例24で得られた3-シクロペンチルオキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン596mgから、表題化合物261mgを無色結晶(dec. >217℃)として得た。

合成例26

3-シクロペンチルオキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　カリウム塩

合成例5と同様な方法で、合成例25で得られた3-シクロペンチルオキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン117mgから、表題化合物114mgを微黄色粉末(mp. >300℃)として得た。

合成例27

3-n-ヘプチルオキシ-4,5-ジクロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例1と同様な方法で、4,5-ジクロロ-6-n-ヘプチルオキシ-2,3-ジヒドロ-2H-3-オキソピリダジン284mgから、表題化合物745mgを無色無定形固形物として得た。

合成例28

3-n-ヘプチルオキシ-4,5-ジクロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例10と同様な方法で、合成例27で得られた3-n-ヘプチルオキシ-4,5-ジクロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン665mgから、表題化合物283mgを無色無定形固形物として得た。

合成例29

3-n-ヘプチルオキシ-4,5-ジクロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　カリウム塩

合成例5と同様な方法で合成例28で得られた3-n-ヘプチルオキシ-4,5-ジクロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン142mgから、表題化合物147mgを無色粉末(mp. >300℃)として得た。

合成例30

3-エトキシ-4-ブロモ-5-ビス(エトキシカルボニル)メチル-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)

メチル〕-6-オキソピリダジン

無水THF15mlにナトリウムエチラート228mg、マロン酸ジエチル747mgを加え15分還流後、合成例18で得られた3-エトキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン1.44gを加え14時間還流した。反応混合物を水50mlに注ぎ、ジクロロメタン200mlで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1→3:1)に付し、表題化合物876mgを無色無定形固形物として得た。

合成例31

3-エトキシ-4-ブロモ-5-ビス(エトキシカルボニル)メチル-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例10と同様な方法で、合成例30で得られた3-エトキシ-4-ブロモ-5-ビス(エトキシカルボニル)メチル-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン859mgから、表題化合物590mgを無色無定形固形物として得た。

合成例32

3-エトキシ-4-ブロモ-5-ビス(エトキシカルボニル)メチル-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　カリウム塩

合成例5と同様な方法で、合成例31で得られた3-エトキシ-4-ブロモ-5-ビス(エトキシカルボニル)メチル-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン69mgから、表題化合物57mgを潮解性のある淡黄色粉末として得た。

合成例33

3-n-ペンチルオキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピ

リダジン

合成例1と同様な方法で、4,5-ジブロモ-6-n-ペンチルオキシ-2,3-ジヒドロ-2H-3-オキソピリダジン342mgから、表題化合物708mgを無色無定形固形物として得た。

合成例34

3-n-ペンチルオキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例10と同様な方法で、合成例33で得られた3-n-ペンチルオキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン694mgから、表題化合物278mgを無色結晶(mp.141～145℃)として得た。

合成例35

3-n-ペンチルオキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　カリウム塩

合成例5と同様な方法で、合成例34で得られた3-n-ペンチルオキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン103mgから、表題化合物108mgを無色結晶(mp.>300℃)として得た。

合成例36

3-n-ヘキシルオキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例1と同様な方法で、4,5-ジブロモ-6-n-ヘキシルオキシ-2,3-ジヒドロ-2H-3-オキソピリダジン377mgから、表題化合物878mgを無色無定形固形物として得た。

合成例37

3-n-ヘキシルオキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例10と同様な方法で、合成例36で得られた3-n-ヘキシルオキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン878mgから、表題化合物320mgを無色無定形固形物として得た。

合成例38

3-n-ヘキシルオキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　カリウム塩

合成例5と同様な方法で、合成例37で得られた3-n-ヘキシルオキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン105mgから、表題化合物108mgを無色結晶(mp. >300℃)として得た。

合成例39

3-シクロヘキシルオキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例1と同様な方法で、4,5-ジブロモ-6-シクロヘキシル-2,3-ジヒドロ-2H-3-オキソピリダジン125mgから、表題化合物197mgを無色無定形固形物として得た。

合成例40

3-シクロヘキシルオキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例10と同様な方法で、合成例39で得られた3-シクロヘキシルオキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン195mgから、表題化合物89mgを微黄色粉末(mp.117～123℃)として得た。

合成例41

3-シクロヘキシルオキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　カリウム

塩

合成例5と同様な方法で、合成例40で得られた3-シクロヘキシルオキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン58mgから、表題化合物52mgを微黄色粉末(mp. >300℃)として得た。

合成例42

3-ニトロ-4-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例1と同様な方法で、4-クロロ-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-2H-3-オキソピリダジン2.04gから、表題化合物3.68gを淡黄色無定形固形物として得た。

合成例43

3-ニトロ-4-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例10と同様な方法で、合成例42で得られた3-ニトロ-4-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン223mgから、表題化合物148mgを無色無定形固形物として得た。

合成例44

3-ニトロ-4-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　カリウム塩

合成例5と同様な方法で、合成例43で得られた3-ニトロ-4-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン76mgから、表題化合物80mgを無色粉末(dec. >175℃)として得た。

合成例45

3-エトキシ-4-(3-ピリジルメチルアミノ)-5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

4-クロロ-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-6-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2H-3-オキソピリダジン230mgを無水THF10mlに溶かし、水素化ナトリウム(60%油性)を加え20分還流後、4-ブロモメチル-2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル493mgを加え6時間還流した。反応混合物を水50mlに注ぎ、ジクロロメタン200mlで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=5:1→3:1→1:1)に付し、表題化合物233mgを淡黄色無定形固形物として得た。

合成例46

3-エトキシ-4-(3-ピリジルメチルアミノ)-5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例10と同様な方法で、合成例45で得られた3-エトキシ-4-(3-ピリジルメチルアミノ)-5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン309mgから、表題化合物178mgを微褐色粉末(dec. >192℃)として得た。

合成例47

3-エトキシ-4-(3-ピリジルメチルアミノ)-5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジンカリウム塩

合成例5と同様な方法で、合成例46で得られた3-エトキシ-4-(3-ピリジルメチルアミノ)-5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン129mgから、表題化合物128mgを微黄色粉末(dec. >254℃)として得た。

合成例48

4-アミノ-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例1と同様な方法で、4-ブロモ-5-アミノ-2,3-ジヒドロ-2H-3-オキソピリダジン199mgから、表題化合物255mgを無色無定形固形物として得た。

合成例49

4-アミノ-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例10と同様な方法で、合成例48で得られた4-アミノ-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン248mgから、表題化合物136mgを微黄色粉末(dec. >136℃)として得た。

合成例50

4-アミノ-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジンカリウム塩

合成例5と同様な方法で、合成例49で得られた4-アミノ-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン100mgから、表題化合物102mgを微黄色粉末 (mp. >300℃)として得た。

合成例51

4-メトキシ-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例1と同様な方法で、4-ブロモ-5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-2H-3-オキソピリダジン214mgから、表題化合物576mgを無色結晶(mp.204～206℃)として得た。

合成例52

4-メトキシ-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例10と同様な方法で、合成例51で得られた4-メトキシ-5-ブロモ-1,6-

ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン498mgから、表題化合物184mgを無色粉末(mp.138～142℃)として得た。

合成例53

4-メトキシ-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　カリウム塩

合成例5と同様な方法で、合成例52で得られた4-メトキシ-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン100mgから、表題化合物101mgを無色粉末(dec.>191℃)として得た。

合成例54

4-(N-メチル-(3-エトキシ-4-メトキシ-ベンジル)アミノ)-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例1と同様な方法で、4-ブロモ-5-(N-メチル-(3-エトキシ-4-メトキシベンジル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-2H-3-オキソピリダジン222mgから、表題化合物430mgを無色無定形固形物として得た。

合成例55

4-(N-メチル-(3-エトキシ-4-メトキシベンジル)アミノ)-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例10と同様な方法で、合成例54で得られた4-(N-メチル-(3-エトキシ-4-メトキシベンジル)アミノ)-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン418mgから、表題化合物290mgを無色無定形固形物として得た。

合成例56

4-(N-メチル-(3-エトキシ-4-メトキシベンジル)アミノ)-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキ

ソピリダジン　カリウム塩

合成例5と同様な方法で、合成例55で得られた4-(N-メチル-(3-エトキシ-4-メトキシベンジル)アミノ)-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン241mgから、表題化合物213mgを微黄色粉末(dec.>154℃)として得た。

合成例57

3-n-プロポキシ-4-(3-エトキシ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例1と同様な方法で、4-クロロ-5-(3-エトキシ-4-メトキシベンジルアミノ)-6-n-プロポキシ-2,3-ジヒドロ-2H-3-オキソピリダジン385mgから、表題化合物754mgを無色無定形固形物として得た。

合成例58

3-n-プロポキシ-4-(3-エトキシ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例10と同様な方法で、合成例57で得られた3-n-プロポキシ-4-(3-エトキシ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン622mgから、表題化合物425mgを無色無定形固形物として得た。

合成例59

3-n-プロポキシ-4-(3-エトキシ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　カリウム塩

合成例5と同様な方法で、合成例58で得られた3-n-プロポキシ-4-(3-エトキシ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン85mgから、表

題化合物66mgを潮解性のある微黄色粉末として得た。

合成例60

3-エトキシ-4-(3-エトキシ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例18で得られた3-エトキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン1.04gをジオキサン6ml水4mlに懸濁し、3-エトキシ-4-メトキシベンジルアミン0.97gを加えた。反応混合物を19時間還流した後、これに水30mlを加え酢酸エチル100mlで抽出し、1N-塩酸30mlで洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ベンゼン:酢酸エチル=10:1→5:1→3:1)に付し、高極性化合物(分析用TLC(ベンゼン:酢酸エチル=3:1),Rf=0.16)である表題化合物0.52gを微黄色結晶(mp.115～120℃,ジエチルエーテル-n.ヘキサン再結晶)として得た。

合成例61

3-エトキシ-4-ブロモ-5-(3-エトキシ-4-メトキシベンジルアミノ)-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例60の操作で、低極性化合物(分析用TLC(ベンゼン:酢酸エチル=3:1),Rf=0.36)である表題化合物0.27gを微黄色無定形固形物として得た。

合成例62

3-エトキシ-4-(3-エトキシ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　カリウム塩

合成例5と同様な方法で、合成例60で得られた3-エトキシ-4-(3-エトキシ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン91mgから、表題

化合物82mgを無色粉末(dec.>146℃)として得た。

合成例63

3-エトキシ-4-ブロモ-5-(3-エトキシ-4-メトキシベンジルアミノ)-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　カリウム塩

合成例5と同様な方法で、合成例61で得られた3-エトキシ-4-ブロモ-5-(3-エトキシ-4-メトキシベンジルアミノ)-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン94mgから、表題化合物71mgを無色粉末(dec.>207℃)として得た。

合成例64

3-エトキシ-4-ブロモ-5-アミノ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例61で得られた3-エトキシ-4-ブロモ-5-(3-エトキシ-4-メトキシベンジルアミノ)-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン132mgをメタノール3mlに溶解し、35%塩酸0.15gを加え2時間還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1→10:1→5:1)に付し、表題化合物48mgを得、これをジエチルエーテル-n-ヘキサンから再結晶し、微黄色粉末(mp.170～174℃)38mgを得た。

合成例65

3-エトキシ-4-アミノ-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例64と同様な方法で、合成例60で得られた3-エトキシ-4-(3-エトキシ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン387mgから、表題化合物104mgを微褐色粉末(dec.230～236℃)として得た。

合成例66

3-エトキシ-4-アミノ-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-

イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　カリウム塩

合成例5と同様な方法で、合成例65で得られた3-エトキシ-4-アミノ-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン50mgから、表題化合物18mgを潮解性のある淡褐色粉末として得た。

合成例67

3-エトキシ-4-ブロモ-5-カルボキシメチル-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例31で得られた3-エトキシ-4-ブロモ-5-ビス(エトキシカルボニル)メチル-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン450mgに10%水酸化ナトリウム水溶液754mgと水1.30gを加え、80℃で7時間かくはんした。反応混合物を1N-塩酸10mlに注ぎ、析出した沈澱物を濾取、乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ベンゼン:酢酸エチル:酢酸=3:2:0.04→1:4:0.08)に付し、表題化合物244mgを微褐色無定形固形物として得た。

合成例68

3-エトキシ-4-ブロモ-5-カルボキシメチル-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　2カリウム塩

合成例5と同様な方法で、合成例67で得られた3-エトキシ-4-ブロモ-5-カルボキシメチル-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン184mgから、表題化合物185mgを潮解性のある微褐色粉末として得た。

合成例69

3-n-プロポキシ-4-ブロモ-5-ビス(エトキシカルボニル)メチル-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例30と同様な方法で、合成例9で得られた3-n-プロポキシ-4,5-ジブロ

モ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン2.03gから、低極性化合物(分析用TLC(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1),Rf=0.40)である表題化合物0.97gを無色無定形固形物として得た。

合成例70

3-n-プロポキシ-4-ビス(エトキシカルボニル)メチル-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例69の操作で、高極性化合物(分析用TLC(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1),Rf=0.34)である表題化合物0.23gを無色無定形固形物として得た。

合成例71

3-n-プロポキシ-4-ブロモ-5-ビス(エトキシカルボニル)メチル-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例10と同様な方法で、合成例69で得られた3-n-プロポキシ-4-ブロモ-5-ビス(エトキシカルボニル)メチル-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン0.95gから、表題化合物0.65gを微黄色無定形固形物として得た。

合成例72

3-n-プロポキシ-4-ブロモ-5-ビス(エトキシカルボニル)メチル-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　カリウム塩

合成例5と同様な方法で、合成例71で得られた3-n-プロポキシ-4-ブロモ-5-ビス(エトキシカルボニル)メチル-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン95mgから、表題化合物53mgを潮解性のある淡黄色粉末として得た。

合成例73

3-n-プロポキシ-4-ブロモ-5-カルボキシメチル-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-

テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例67と同様な方法で、合成例71で得られた3-n-プロポキシ-4-ブロモ-5-ビス(エトキシカルボニル)メチル-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン669mgから、高極性化合物(分析用TLC(酢酸エチル:酢酸=50:1),Rf=0.46)である表題化合物243mgを微黄色無定形固形物として得た。

合成例74

3-n-プロポキシ-4-ブロモ-5-メチル-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例73の操作で、低極性化合物(分析用TLC(クロロホルム:メタノール=5:1),Rf=0.52)である表題化合物222mgを無色結晶(mp.232～234℃)として得た。

合成例75

3-n-プロポキシ-4-ブロモ-5-カルボキシメチル-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　2カリウム塩

合成例5と同様な方法で、合成例73で得られた3-n-プロポキシ-4-ブロモ-5-カルボキシメチル-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン83mgから、表題化合物75mgを潮解性のある微黄色粉末として得た。

合成例76

3-エトキシ-4-ブロモ-5-(3-エトキシ-4-メトキシベンジルアミノ)-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例18で得られた3-エトキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン1.02gをトルエン35mlに溶解し、3-エトキシ-4-メトキシベンジルアミノ0.76gを加え8時間還流した。反応混合物に0.01N-塩酸100mlを

加え、ジクロロメタン100mlで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1→5:2→2:1)に付し、低極性化合物(分析用TLC(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1),Rf=0.39)である表題化合物0.44gを微黄色無定形固形物として得た。

合成例77

3-エトキシ-4-(3-エトキシ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例76の操作で、高極性化合物(分析用TLC(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1),Rf=0.21)である表題化合物0.21gを微黄色無定形固形物として得た。

合成例78

3-n-プロポキシ-4-ビス(エトキシカルボニル)メチル-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例10と同様な方法で、合成例70で得られた3-n-プロポキシ-4-ビス(エトキシカルボニル)メチル-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン219mgから、表題化合物155mgを無色無定形固形物として得た。

合成例79

3-n-プロポキシ-4-カルボキシメチル-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例67と同様な方法で、合成例78で得られた3-n-プロポキシ-4-ビス(エトキシカルボニル)メチル-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン141mgから、高極性化合物(分析用TLC(クロロホルム:メタノール:酢酸=50:10:1),Rf=0.63)である表題化合物82mgを無色無定形固形物として得た。

合成例80

3-n-プロポキシ-4-メチル-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例79の操作で、低極性化合物(分析用TLC(クロロホルム:メタノール=5:1),Rf=0.53)である表題化合物31mgを無色結晶(mp.241～244℃)として得た。

合成例81

3-n-プロポキシ-4-カルボキシメチル-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　2カリウム塩

合成例5と同様な方法で、合成例79で得られた3-n-プロポキシ-4-カルボキシメチル-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン69mgから、表題化合物59mgを無色粉末(dec.>161℃)として得た。

合成例82

3-n-プロポキシ-4-ブロモ-5-(3-エトキシ-4-メトキシベンジルアミノ)-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例60と同様な方法で、合成例9で得られた3-n-プロポキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン1.05gから、低極性化合物(分析用TLC(ベンゼン:酢酸エチル=1:5),Rf=0.17)である表題化合物0.26gを微黄色無定形固形物として得た。

合成例83

3-n-プロポキシ-4-(3-エトキシ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例82の操作で、高極性化合物(分析用TLC(ベンゼン:酢酸エチル=1:5),Rf=0.05)である表題化合物0.57gを微黄色無定形固形物として得た。

合成例84

3-n-プロポキシ-4-ブロモ-5-(3-エトキシ-4-メトキシベンジルアミノ)-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　カリウム塩

合成例5と同様な方法で、合成例82で得られた3-n-プロポキシ-4-ブロモ-5-(3-エトキシ-4-メトキシベンジルアミノ)-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン104mgから、表題化合物87mgを無色粉末(dec.>184℃)として得た。

合成例85

3-n-プロポキシ-4-(3-エトキシ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　カリウム塩

合成例5と同様な方法で、合成例83で得られた3-n-プロポキシ-4-(3-エトキシ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン104mgから、表題化合物92mgを微黄色無定形固形物として得た。

合成例86

3-n-プロポキシ-4-ブロモ-5-メチル-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　カリウム塩

合成例5と同様な方法で、合成例74で得られた3-n-プロポキシ-4-ブロモ-5-メチル-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン54mgから、表題化合物51mgを無色粉末(dec.>257℃)として得た。

合成例87

3-n-プロポキシ-4-メチル-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　カリウム塩

合成例5と同様な方法で、合成例80で得られた3-n-プロポキシ-4-メチル-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)

メチル〕-6-オキソピリダジン20mgから、表題化合物19mgを無色粉末(mp.228～232℃)として得た。

合成例88

3-メトキシメチルオキシ-4,5-ジクロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例1と同様な方法で、4,5-ジクロロ-6-メトキシメチルオキシ-2,3-ジヒドロ-2H-3-オキソピリダジン1.2gから表題化合物3.7gを無色油状物質として得た。

合成例89

3-メトキシメチルオキシ-4,5-ジクロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-ベンジル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

4,5-ジクロロ-6-メトキシメチルオキシ-2,3-ジヒドロ-2H-3-オキソピリダジン9.0g,4-ブロモメチル-2'-(N-ベンジル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル16.2gを2-ブタノン200mlに懸濁し、炭酸カリウム30gを加えた。反応混合物を1時間還流した後、減圧下溶媒を留去した。残渣に水200mlを加え酢酸エチル200mlで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2,Rf=0.5)に付し、表題化合物11.0gを淡黄色油状物質として得た。

合成例90

3-ヒドロキシ-4,5-ジクロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-ベンジル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

3-メトキシメチルオキシ-4,5-ジクロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-ベンジル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン10.5gを19.7%HCl.エタノール溶液50mlに溶解し、室温で1時間攪拌した。

析出した結晶をろ取し、エタノール30mlで洗浄後乾燥し、表題化合物7.8g(mp.245.0～250.0℃)を無色結晶として得た。

合成例91

3-n-プロピル-4,5-ジクロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-ベンジル-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

3-ヒドロキシ-4,5-ジクロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-ベンジル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン1.01g、ピリジン320mg、ジクロロメタン40mlよりなる溶液に無水トリフルオロメタンスルホン酸740mg、ジクロロメタン10mlよりなる溶液を室温下で滴下し、室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水40mlを加え、クロロホルム40mlで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下溶媒を留去した。残渣に無水テトラヒドロフラン40mlを加え、氷冷し、n-プロピルマグネシウムクロライド(2mole ジエチルエーテル溶液)1.3mlを滴下し、室温に戻し1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、飽和塩化アンモニウム水溶液40mlを加え、100mlのクロロホルムで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1 Rf=0.5)に付し、表題化合物600mgを黄色油状物質として得た。

合成例92

3-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチルオキシ〕-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

4,5-ジブロモ-2,3-ジヒドロ-2H-3-オキソピリダジンナトリウム塩5.03g,4-ブロモメチル-2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル11.57gをジメチルホルムアミド120mlに懸濁し、110℃で7時間反応させた。溶媒を減圧下留去した後、残渣にジクロロメタン300mlを加え水200mlで洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=5:1→3:1→2:1)に付し、低極性化合物(分析用TLC(クロロホルム:酢酸エチル=2:1), Rf=0.92) である表題化合物5.25gを微黄色無定形固形物として得た。

合成例93

3-ヒドロキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例92の操作で、高極性化合物(分析用TLC(クロロホルム:酢酸エチル=2:1),Rf=0.29)である表題化合物1.57gを微黄色無定形固形物として得た。

合成例94

3-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチルオキシ〕-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例10と同様な方法で、合成例92で得られた3-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチルオキシ〕-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン1.01gから、表題化合物0.10gを微黄色無定形固形物として得た。

合成例95

3-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチルオキシ〕-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　2カリウム塩

合成例5と同様な方法で、合成例94で得られた3-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチルオキシ〕-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン86mgから、表題化合物78mgを微黄色粉末(dec.>141℃)として得た。

合成例96

3-ヒドロキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例93で得られた3-ヒドロキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン1.56gをエタノール100mlに溶解し、35%塩酸10滴を加え、3時間半還流した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1→10:1→5:1)に付し、表題化合物0.71gを得、これをクロロホルム-メタノールから再結晶し、微黄色粉末(dec.>188℃)0.18gを得た。

合成例97

3-ヒドロキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　カリウム塩

合成例5と同様な方法で、合成例96で得られた3-ヒドロキシ-4,5-ジブロモ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン110mgから、表題化合物109mgを微褐色粉末(mp.>300℃)として得た。

合成例98

3-ヒドロキシ-4,5-ジクロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例10と同様な方法で、合成例88で得られた3-メトキシメチルオキシ-4,5-ジクロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン510mgから、高極性化合物(分析用TLC(クロロホルム:メタノール=5:1),Rf=0.20)である表題化合物225mgを無色粉末(dec.>188℃)として得た。

合成例99

3-メトキシメチルオキシ-4,5-ジクロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例98の操作で、低極性化合物(分析用TLC(クロロホルム:メタノール=5:1),Rf=0.53)である表題化合物44mgを無色無定形固形物として得た。

合成例100

3-ヒドロキシ-4,5-ジクロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　カリウム塩

合成例5と同様な方法で、合成例98で得られた3-ヒドロキシ-4,5-ジクロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕

-6-オキソピリダジン189mgから、表題化合物174mgを無色粉末(mp.>300℃)として得た。

合成例101

3-n-プロポキシ-4-クロロ-5-ビス(エトキシカルボニル)メチル-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例30と同様な方法で、合成例3で得られた3-n-プロポキシ-4,5-ジクロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン2.98gから、低極性化合物(分析用TLC(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1),Rf=0.28)である表題化合物0.98gを無色無定形固形物として得た。

合成例102

3-n-プロポキシ-4-ビス(エトキシカルボニル)メチル-5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例101の操作で、高極性化合物(分析用TLC(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1),Rf=0.23)である表題化合物0.93gを無色無定形固形物として得た。

合成例103

3-n-プロポキシ-4-クロロ-5-ビス(エトキシカルボニル)メチル-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例10と同様な方法で、合成例101で得られた3-n-プロポキシ-4-クロロ-5-ビス(エトキシカルボニル)メチル-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン980mgから、表題化合物637mgを無色無定形固形物として得た。

合成例104

3-n-プロポキシ-4-ビス(エトキシカルボニル)メチル-5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソ

ピリダジン

合成例10と同様な方法で、合成例102で得られた3-n-プロポキシ-4-ビス(エトキシカルボニル)メチル-5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(N-トリフェニルメチル-(1H-テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン930mgから、表題化合物456mgを無色無定形固形物として得た。

合成例105

3-n-プロポキシ-4-クロロ-5-ビス(エトキシカルボニル)メチル-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　カリウム塩

合成例5と同様な方法で、合成例103で得られた3-n-プロポキシ-4-クロロ-5-ビス(エトキシカルボニル)メチル-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン31mgから、表題化合物30mgを潮解性のある微黄色粉末として得た。

合成例106

3-n-プロポキシ-4-ビス(エトキシカルボニル)メチル-5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　カリウム塩

合成例5と同様な方法で、合成例104で得られた3-n-プロポキシ-4-ビス(エトキシカルボニル)メチル-5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン31mgから、表題化合物29mgを潮解性のある微黄色粉末として得た。

合成例107

3-メトキシメチルオキシ-4,5-ジクロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　カリウム塩

合成例5と同様な方法で、合成例99で得られた3-メトキシメチルオキシ-4,5-ジクロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン33mgから、表題化合物33mgを無色粉末

(dec.>195℃)として得た。

合成例108

3-n-プロポキシ-4-クロロ-5-メチル-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例67と同様な方法で、合成例103で得られた3-n-プロポキシ-4-クロロ-5-ビス(エトキシカルボニル)メチル-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン694mgから、低極性化合物(分析用TLC(クロロホルム:メタノール=5:1),Rf=0.47)である表題化合物52mgを無色結晶(dec.>209℃)として得た。

合成例109

3-n-プロポキシ-4-クロロ-5-カルボキシメチル-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例108の操作で、高極性化合物(分析用TLC(クロロホルム:メタノール:酢酸=50:10:1),Rf=0.59)である表題化合物440mgを無色粉末(dec.>194℃)として得た。

合成例110

3-n-プロポキシ-4-クロロ-5-カルボキシメチル-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　2カリウム塩

合成例5と同様な方法で、合成例109で得られた3-n-プロポキシ-4-クロロ-5-カルボキシメチル-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン343mgから、表題化合物383mgを無色粉末(dec.>221℃)として得た。

合成例111

3-n-プロポキシ-4-クロロ-5-メチル-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　カリウム塩

合成例5と同様な方法で、合成例108で得られた3-n-プロポキシ-4-クロロ-5-メチル-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)

メチル〕-6-オキソピリダジン37mgから、表題化合物30mgを無色粉末(dec.>257℃)として得た。

合成例112

3-n-プロポキシ-4-メチル-5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例67と同様な方法で、合成例104で得られた3-n-プロポキシ-4-ビス(エトキシカルボニル)メチル-5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン0.45gから、低極性化合物(分析用TLC(クロロホルム:メタノール=5:1),Rf=0.29)である表題化合物0.15gを無色粉末(mp.240～243℃)として得た。

合成例113

3-n-プロポキシ-4-カルボキシメチル-5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン

合成例112の操作で、高極性化合物(分析用TLC(クロロホルム:メタノール:酢酸=50:10:1),Rf=0.56)である表題化合物0.18gを無色無定形固形物として得た。

合成例114

3-n-プロポキシ-4-メチル-5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　カリウム塩

合成例5と同様な方法で、合成例112で得られた3-n-プロポキシ-4-メチル-5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン32mgから、表題化合物23mgを潮解性のある無色粉末として得た。

合成例115

3-n-プロポキシ-4-カルボキシメチル-5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン　2カリウム塩

合成例5と同様な方法で、合成例113で得られた3-n-プロポキシ-4-カルボキ

シメチル-5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-〔(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル〕-6-オキソピリダジン32mgから、表題化合物28mgを潮解性のある無色粉末として得た。

試験例1

アンジオテンシン拮抗作用試験

ウサギをペントバルビタール麻酔下において放血致死させ、直ちに胸部大動脈を摘出した。大動脈はラセン条片とし、37℃に保ち、95%酸素、5%二酸化炭素混合ガスを通気した栄養液(Krebs-Henseleit溶液)に懸垂し、その等尺性収縮を測定した。20分毎に栄養液を交換しながら標本を1時間安定させた後、アンジオテンシンI(AngI:10^{-7}M)による収縮を惹起した。本発明化合物の評価は4回目のAngI投与20分前に本発明化合物(10^{-6}M)を前処置し、3回目のAngIの収縮を100%として抑制率を算出した。なお、本発明化合物はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、対照(DMSO)による補正を加えた。

本発明化合物合成例	抑制率(%)
11	70
16	66
17	75
19	25
20	48

試験例2

アンジオテンシンII結合試験

アンジオテンシンII(AngII)のウシ副腎レセプターに対する結合性に及ぼす化合物の阻害作用をJ. P. Bennett, Jr. らの方法[J. Biol. Chem., 251, 7423-7430, (1976)]に準じて試験した。

一定量のウシ副腎の膜標本と 0.1nM ^{125}I-Ang IIを含む溶液中に本発明化合物 10^{-5} M を加え、37℃、30分インキュベートし、ガラスファイバーフィルターを通して反応を中止した。このフィルターに結合した放射能をγ-カウ

ンターにより測定した。

本発明化合物合成例	抑制率(%)
8	13.6
11	31.5
14	29.8
17	66.4

試験例3

アンジオテンシン拮抗作用試験

ウサギをペントバルビタール麻酔下において放血致死させ、直ちに胸部大動脈を摘出した。大動脈はラセン条片とし、37℃に保ち、95%酸素、5%二酸化炭素混合ガスを通気した栄養液(Krebs-Henseleit溶液)に懸垂し、その等尺性収縮を測定した。20分毎に栄養液を交換しながら標本を1時間安定させた後、アンジオテンシンII(AngII:10^{-8}M)による収縮を惹起した。本発明化合物の評価は4回目のAngII投与20分前に本発明化合物(10^{-6}M又は10^{-7}M)を前処置し、3回目のAngIIの収縮を100%として抑制率を算出した。なお、本発明化合物はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、対照(DMSO)による補正を加えた。

本発明化合物合成例	抑制率(%)	
	1×10^{-6}M	1×10^{-7}M
26	32	
66	41	
67	88	
68	98	28
73	100	43
74	96	
75		47
81	81	
84	39	
86	80	
103	35	
105	40	
107	22	
109	33	
110	69	
111	23	
112	21	
113	71	
114	35	
115	56	

試験例4

アンジオテンシンII結合試験

アンジオテンシンII (AngII) のウシ副腎レセプターに対する結合性に及ぼす化合物の阻害作用をJ. P. Bennett, Jr. らの方法[J. Biol. Chem., 251, 7423-7430, (1976)]に準じて試験した。 一定量のウシ副腎の膜標本と0.1nM ^{125}I-AngIIを含む溶液中に本発明化合物10^{-6}M を加え、37℃、30分インキュベートし、ガラスファイバーフィルターを通して反応を中止した。このフィルターに結合した放射能をγ-カウンターにより測定した。

本発明化合物合成例	抑制率(%)
26	97.2
38	88.6
63	99.7
66	89.5
68	80.9
72	91.9
75	96.8
81	91.1
84	96.5
85	88.0
86	90.0

製剤例1

錠剤

本発明化合物	10g
乳糖	260g
微結晶セルロース	600g
コーンスターチ	350g
ヒドロキシプロピルセルロース	100g
CMC-Ca	150g
ステアリン酸マグネシウム	30g
全量	1,500g

上記成分を常法により混合したのち1錠中に1mgの活性成分を含有する糖衣錠10,000錠を製造する。

製剤例2

カプセル剤

本発明化合物	10g
乳糖	440g
微結晶セルロース	1,000g
ステアリン酸マグネシウム	50g
全量	1,500g

上記成分を常法により混合したのちゼラチンカプセルに充填し、1カプセル中に1mgの活性成分を含有するカプセル剤10,000カプセルを製造する。

製剤例3

軟カプセル剤

本発明化合物	10g
PEG400	479g
飽和脂肪酸トリグリセライド	1,500g
ハッカ油	1g
Polysorbate 80	10g
全量	2,000g

上記成分を混合したのち常法により3号軟ゼラチンカプセルに充填し、1カプセル中に1mgの活性成分を含有する軟カプセル剤10,000カプセルを製造する。

製剤例4

軟膏

本発明化合物	1.0g
流動パラフィン	10.0g
セタノール	20.0g
白色ワセリン	68.4g
エチルパラベン	0.1g
l-メントール	0.5g
全量	100.0g

上記成分を常法により混合し、1%軟膏とする。

製剤例5

坐剤

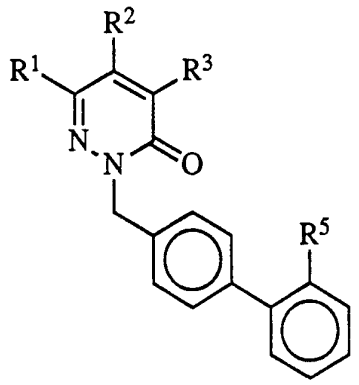
本発明化合物	1g
Witepsol H15*	478g
Witepsol W35*	520g
Polysorbate 80	1g
全量	1,000g

* トリグリセライド系化合物の商標名

上記成分を常法により溶融混合し、坐剤コンテナーに注ぎ冷却固化して1mgの活性成分を含有する1g坐剤1,000個を製造する。

請求の範囲

1. 式〔I〕



[I]

〔式中、R^1、R^2及びR^3はそれぞれ独立して、水素原子、C_1～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基もしくはC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよいフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルケニル基（該アルケニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキニル基（該アルキニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_3～C_6のシクロアルキル基（該シクロアルキル基は、ハロゲン原子又はフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基又はC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよい。）又は$(CH_2)_mX$｛式中、mは0、1又は2を示し、Xはハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、$CH(CN)_2$、$CH(CO_2Me)_2$、$CH(CO_2Et)_2$、C_1～C_8の直鎖もしくは分枝したアシル基、C_1～C_4のアルキル基によりエステル化されていてもよいカルボキシル基、スルホン酸基、又は-Y-R^6[YはO、$S(O)_n$（nは0、1又は2を示す。）又はNR（Rは水素原子又はC_1～C_4の直鎖又は分枝したアルキル基を示す。）であり、R^6は、水素原子、C_1～C_7の直鎖もしくは分枝したアルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子、ニトロ基、カル

ボキシル基、C_1～C_4のアルキル基もしくはC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよいフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルケニル基（該アルケニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキニル基（該アルキニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_3～C_6のシクロアルキル基（該シクロアルキル基は、ハロゲン原子又はフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基又はC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよい。）、C(O)A（Aは、水素原子、C_1～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基もしくはC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよいフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルケニル基（該アルケニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキニル基（該アルキニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_3～C_6のシクロアルキル基（該シクロアルキル基は、ハロゲン原子又はフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基又はC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよい。）、又はNR^7R^8（R^7及びR^8は、それぞれ独立して水素原子、C_1～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基もしくは又はC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよいフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルケニル基（該アルケニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキニル基（該アルキニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_3～C_6のシクロアルキル基（該シクロアルキル基は、ハロゲン原子又はフェニル基で任意に置換されていても

よい。）、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基又はC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよい。）を意味する。）を意味する。)を意味する。]を意味する。]であり、

R^5は、カルボキシル基（該カルボキシル基はC_1～C_4のアルキル基でエステル化されていてもよい）、スルホン酸基（該スルホン酸基はC_1～C_4のアルキル基でエステル化されていてもよい）、スルホン酸アミド基、PO_2H_2（C_1～C_4のアルキル基でエステル化されていてもよい）、PO_3H_2（C_1～C_4のアルキル基でエステル化されていてもよい）、又はテトラゾリル基（該テトラゾリル基はベンジル基、メトキシメチル基、トリフェニルメチル基で任意に置換されていてもよい。）を示す〕で表される化合物、その互変異性体及び塩。

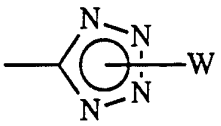
2. R^1が水素原子、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基、n-ヘプチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、ニトロ基、メチル基である請求項1記載の化合物。

3. R^2が水素原子、ハロゲン原子、C_1～C_4のアルキル基、C_1～C_4のアルコキシ基、アミノ基（該アミノ基はC_1～C_4のアルキル基、3-エトキシ-4-メトキシベンジル、3-ピリジルメチル、2-クロロベンゾイル、2-ニトロベンゾイル、2-カルボキシベンゾイル又は$C(O)NR^9R^{10}$（R^9及びR^{10}はそれぞれ独立して水素原子、C_1～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキル基、C_3～C_6のシクロアルキル基、フェニル基又はベンジル基を意味する。）により任意に置換されていてもよい。）、C_1～C_4のアルキル基でエステル化されていてもよいカルボキシメチル基、C_1～C_4のアルキル基でエステル化されていてもよいカルボキシル基、C_1～C_8の直鎖又は分枝したアシル基、$CH(CN)_2$、$CH(CO_2Me)_2$、$CH(CO_2Et)_2$、CH_2NO_2である請求項2記載の化合物。

4. R^3が、水素原子、ハロゲン原子、C_1～C_4のアルキル基、C_1～C_4のアルコキシ基、アミノ基（該アミノ基はC_1～C_4のアルキル基、3-エトキシ-4-メト

キシベンジル、3-ピリジルメチル、2-クロロベンゾイル、2-ニトロベンゾイル、2-カルボキシベンゾイル又は$C(O)NR^{11}R^{12}$（R^{11}及びR^{12}はそれぞれ独立して水素原子、C_1～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキル基、C_3～C_6のシクロアルキル基、フェニル基又はベンジル基を意味する。）により任意に置換されていてもよい。）、C_1～C_4のアルキル基でエステル化されていてもよいカルボキシメチル基、C_1～C_4のアルキル基でエステル化されていてもよいカルボキシル基、C_1～C_8の直鎖又は分枝したアシル基、$CH(CN)_2$、$CH(CO_2Me)_2$、$CH(CO_2Et)_2$、CH_2NO_2である請求項2記載の化合物。

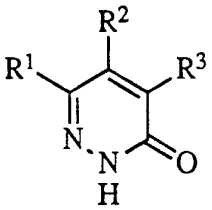
5. R^5が式〔Ia〕



[Ia]

(式中、Wは水素原子、リチウム、カルシウム、ナトリウム又はカリウムを示す。)で表される請求項3及び4記載の化合物。

6. 一般式〔II〕



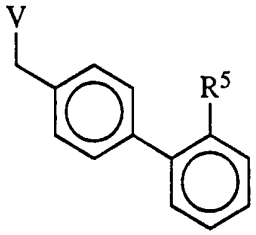
[II]

〔式中、R^1、R^2及びR^3はそれぞれ独立して、水素原子、C_1～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基もしくはC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよいフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルケニル基（該アルケニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキニル基（該アルキニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_3～C_6のシクロアルキル基（該シクロアルキル基は、

ハロゲン原子又はフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基又はC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよい。）又は$(CH_2)_mX$｛式中、mは0、1又は2を示し、Xはハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、$CH(CN)_2$、$CH(CO_2Me)_2$、$CH(CO_2Et)_2$、C_1～C_8の直鎖もしくは分枝したアシル基、C_1～C_4のアルキル基によりエステル化されていてもよいカルボキシル基、スルホン酸基、又は-Y-R^6[YはO、$S(O)_n$（nは0、1又は2を示す。）又はNR（Rは水素原子又はC_1～C_4の直鎖又は分枝したアルキル基を示す。）であり、R^6は、水素原子、C_1～C_7の直鎖もしくは分枝したアルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基もしくはC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよいフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルケニル基（該アルケニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキニル基（該アルキニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_3～C_6のシクロアルキル基（該シクロアルキル基は、ハロゲン原子又はフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基又はC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよい。）、C(O)A（Aは、水素原子、C_1～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基もしくはC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよいフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルケニル基（該アルケニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキニル基（該アルキニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_3～C_6のシクロアルキル基（該シクロアルキル基は、ハロゲン原子又はフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボ

キシル基、C_1～C_4のアルキル基又はC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよい。）、又はNR^7R^8（R^7及びR^8は、それぞれ独立して水素原子、C_1～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基もしくは又はC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよいフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルケニル基（該アルケニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキニル基（該アルキニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_3～C_6のシクロアルキル基（該シクロアルキル基は、ハロゲン原子又はフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基又はC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよい。）を意味する。）を意味する。)を意味する。]を意味する。}を意味する。〕

で表される化合物と一般式〔Ib〕

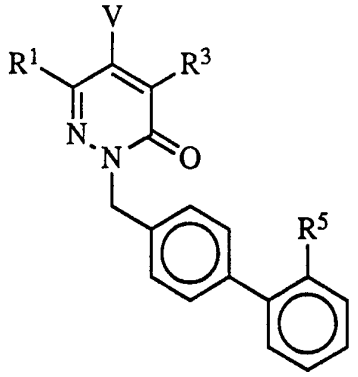


[Ib]

〔式中、R^5は、カルボキシル基（該カルボキシル基はC_1～C_4のアルキル基でエステル化されていてもよい）、スルホン酸基（該スルホン酸基はC_1～C_4のアルキル基でエステル化されていてもよい）、スルホン酸アミド基、PO_2H_2（C_1～C_4のアルキル基でエステル化されていてもよい）、PO_3H_2（C_1～C_4のアルキル基でエステル化されていてもよい）、又はテトラゾリル基（該テトラゾリル基はベンジル基、メトキシメチル基、トリフェニルメチル基で任意に置換されていてもよい。）を表す。Vは、ハロゲン原子を表す。〕

で表される化合物を反応させて本発明化合物〔I〕を得る製造法。

7. 一般式〔IIIa〕



[IIIa]

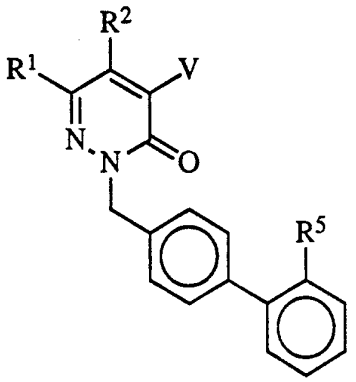
〔式中、R^1及びR^3はそれぞれ独立して、水素原子、C_1～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基もしくはC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよいフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルケニル基（該アルケニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキニル基（該アルキニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_3～C_6のシクロアルキル基（該シクロアルキル基は、ハロゲン原子又はフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、フェニル基(該フェニル基は、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基又はC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよい。）又は$(CH_2)_mX$｛式中、mは0、1又は2を示し、Xはハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、$CH(CN)_2$、$CH(CO_2Me)_2$、$CH(CO_2Et)_2$、C_1～C_8の直鎖もしくは分枝したアシル基、C_1～C_4のアルキル基によりエステル化されていてもよいカルボキシル基、スルホン酸基、又は-Y-R^6[YはO、$S(O)_n$(nは0、1又は2を示す。)又はNR（Rは水素原子又はC_1～C_4の直鎖又は分枝したアルキル基を示す。）であり、R^6は、水素原子、C_1～C_7の直鎖もしくは分枝したアルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基もしくはC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよいフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルケニル基（該アルケニル基は、ハロゲン原子で任意に

置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキニル基(該アルキニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_3～C_6のシクロアルキル基（該シクロアルキル基は、ハロゲン原子又はフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基又はC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよい。）、C(O)A（Aは、水素原子、C_1～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基もしくはC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよいフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルケニル基(該アルケニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキニル基（該アルキニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_3～C_6のシクロアルキル基（該シクロアルキル基は、ハロゲン原子又はフェニル基で任意に置換されていてもよい。)、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基又はC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよい。）、又はNR^7R^8（R^7及びR^8は、それぞれ独立して水素原子、C_1～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子又は、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基もしくは又はC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよいフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルケニル基(該アルケニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキニル基（該アルキニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_3～C_6のシクロアルキル基（該シクロアルキル基は、ハロゲン原子又はフェニル基で任意に置換されていてもよい。)、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基又はC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよい。）を意味する。）を意味する。）を意味する。]を意味する。}を意味

する。

R^5は、カルボキシル基（該カルボキシル基はC_1～C_4のアルキル基でエステル化されていてもよい）、スルホン酸基（該スルホン酸基はC_1～C_4のアルキル基でエステル化されていてもよい）、スルホン酸アミド基、PO_2H_2（C_1～C_4のアルキル基でエステル化されていてもよい）、PO_3H_2（C_1～C_4のアルキル基でエステル化されていてもよい）、又はテトラゾリル基（該テトラゾリル基はベンジル基、メトキシメチル基、トリフェニルメチル基で任意に置換されていてもよい。）を表す。Vは、ハロゲン原子を表す。〕で表される化合物と一般式R^2–H又はR^2–M〔式中、R^2は、R^1と同じ意味を表す。Mは、アルカリ金属又はアルカリ土類金属を表す。〕で表される化合物を反応させて本発明化合物〔I〕を得る製造法。

8. 一般式〔IIIb〕



[IIIb]

〔式中、R^1及びR^2はそれぞれ独立して、水素原子、C_1～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基もしくはC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよいフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルケニル基（該アルケニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキニル基（該アルキニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_3～C_6のシクロアルキル基（該シクロアルキル基は、ハロゲン原子又はフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、フェニル基(該

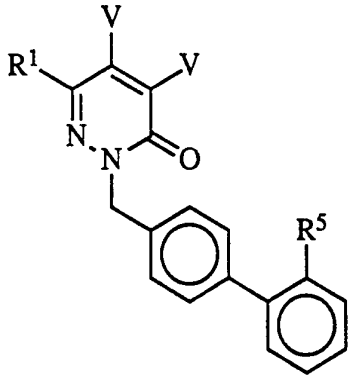
フェニル基は、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基又はC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよい。）又は$(CH_2)_mX$｛式中、mは0、1又は2を示し、Xはハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、$CH(CN)_2$、$CH(CO_2Me)_2$、$CH(CO_2Et)_2$、C_1～C_8の直鎖もしくは分枝したアシル基、C_1～C_4のアルキル基によりエステル化されていてもよいカルボキシル基、スルホン酸基、又は-Y-R^6[YはO、$S(O)_n$(nは0、1又は2を示す。)又はNR（Rは水素原子又はC_1～C_4の直鎖又は分枝したアルキル基を示す。）であり、R^6は、水素原子、C_1～C_7の直鎖もしくは分枝したアルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基もしくはC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよいフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルケニル基（該アルケニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキニル基(該アルキニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_3～C_6のシクロアルキル基（該シクロアルキル基は、ハロゲン原子又はフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基又はC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよい。）、C(O)A（Aは、水素原子、C_1～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基もしくはC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよいフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルケニル基(該アルケニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキニル基（該アルキニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_3～C_6のシクロアルキル基（該シクロアルキル基は、ハロゲン原子又はフェニル基で任意に置換されていてもよい。)、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基又はC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていても

よい。）、又はNR^7R^8（R^7及びR^8は、それぞれ独立して水素原子、C_1～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子又は、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基もしくは又はC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよいフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルケニル基（該アルケニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキニル基（該アルキニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_3～C_6のシクロアルキル基（該シクロアルキル基は、ハロゲン原子又はフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基又はC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよい。）を意味する。）を意味する。）を意味する。]を意味する。}を意味する。

R^5は、カルボキシル基（該カルボキシル基はC_1～C_4のアルキル基でエステル化されていてもよい）、スルホン酸基（該スルホン酸基はC_1～C_4のアルキル基でエステル化されていてもよい）、スルホン酸アミド基、PO_2H_2（C_1～C_4のアルキル基でエステル化されていてもよい）、PO_3H_2（C_1～C_4のアルキル基でエステル化されていてもよい）、又はテトラゾリル基（該テトラゾリル基はベンジル基、メトキシメチル基、トリフェニルメチル基で任意に置換されていてもよい。）を表す。Vは、ハロゲン原子を表す。〕で表される化合物と一般式R^3–H又はR^3–M〔式中、R^3は、R^1と同じ意味を表す。Mは、アルカリ金属又はアルカリ土類金属を表す。〕で表される化合物を反応させて本発明化合物〔I〕を得る製造法。

9. 一般式〔IV〕

9. 一般式〔IV〕



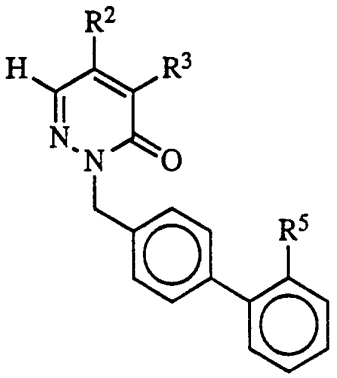
[IV]

〔式中、R^1は、水素原子、C_1～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基もしくはC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよいフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルケニル基（該アルケニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキニル基(該アルキニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_3～C_6のシクロアルキル基（該シクロアルキル基は、ハロゲン原子又はフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基又はC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよい。）又は$(CH_2)_mX${式中、mは0、1又は2を示し、Xはハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、$CH(CN)_2$、$CH(CO_2Me)_2$、$CH(CO_2Et)_2$、C_1～C_8の直鎖もしくは分枝したアシル基、C_1～C_4のアルキル基によりエステル化されていてもよいカルボキシル基、スルホン酸基、又は-Y-R^6[YはO、$S(O)_n$（nは0、1又は2を示す。）又はNR（Rは水素原子又はC_1～C_4の直鎖又は分枝したアルキル基を示す。）であり、R^6は、水素原子、C_1～C_7の直鎖もしくは分枝したアルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基もしくはC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよいフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルケニル基（該アルケニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていても

よい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキニル基（該アルキニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_3～C_6のシクロアルキル基（該シクロアルキル基は、ハロゲン原子又はフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基又はC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよい。）、C(O)A（Aは、水素原子、C_1～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基もしくはC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよいフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルケニル基（該アルケニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキニル基（該アルキニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_3～C_6のシクロアルキル基（該シクロアルキル基は、ハロゲン原子又はフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、フェニル基(該フェニル基は、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基又はC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよい。）、又はNR^7R^8（R^7及びR^8は、それぞれ独立して水素原子、C_1～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子又は、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基もしくは又はC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよいフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルケニル基（該アルケニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキニル基（該アルキニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_3～C_6のシクロアルキル基（該シクロアルキル基は、ハロゲン原子又はフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基又はC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよい。）を意味する。）を意味する。）を意味する。]を意味する。}を意味する。

R^5は、カルボキシル基（該カルボキシル基はC_1～C_4のアルキル基でエステル化されていてもよい）、スルホン酸基（該スルホン酸基はC_1～C_4のアルキル基でエステル化されていてもよい）、スルホン酸アミド基、PO_2H_2（C_1～C_4のアルキル基でエステル化されていてもよい）、PO_3H_2（C_1～C_4のアルキル基でエステル化されていてもよい）、又はテトラゾリル基（該テトラゾリル基はベンジル基、メトキシメチル基、トリフェニルメチル基で任意に置換されていてもよい。）を表す。Vは、ハロゲン原子を表す。〕で表される化合物と一般式R^{13}-H又はR^{13}-M〔式中、R^{13}は、R^1と同じ意味を表す。Mは、アルカリ金属又はアルカリ土類金属を表す。〕で表される化合物を反応させて本発明化合物〔I〕を得る製造法。

10. 一般式〔VI〕



[VI]

〔式中、R^2及びR^3はそれぞれ独立して、水素原子、C_1～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基もしくはC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよいフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルケニル基（該アルケニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキニル基（該アルキニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_3～C_6のシクロアルキル基（該シクロアルキル基は、ハロゲン原子又はフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、フェニル基(該フェニル基は、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキ

ル基又はC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよい。）又は$(CH_2)_mX$｛式中、mは0、1又は2を示し、Xはハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、$CH(CN)_2$、$CH(CO_2Me)_2$、$CH(CO_2Et)_2$、C_1～C_8の直鎖もしくは分枝したアシル基、C_1～C_4のアルキル基によりエステル化されていてもよいカルボキシル基、スルホン酸基、又は-Y-R^6[YはO、$S(O)_n$(nは0、1又は2を示す。)又はNR（Rは水素原子又はC_1～C_4の直鎖又は分枝したアルキル基を示す。）であり、R^6は、水素原子、C_1～C_7の直鎖もしくは分枝したアルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基もしくはC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよいフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルケニル基（該アルケニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキニル基(該アルキニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_3～C_6のシクロアルキル基（該シクロアルキル基は、ハロゲン原子又はフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基又はC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよい。）、C(O)A（Aは、水素原子、C_1～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基もしくはC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよいフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルケニル基(該アルケニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキニル基（該アルキニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_3～C_6のシクロアルキル基（該シクロアルキル基は、ハロゲン原子又はフェニル基で任意に置換されていてもよい。)、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基又はC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよい。）、又はNR^7R^8（R^7及びR^8は、それぞれ独立して水素原子、C_1～C_6

の直鎖もしくは分枝したアルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子又はハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基もしくは又はC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよいフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルケニル基（該アルケニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_2～C_6の直鎖もしくは分枝したアルキニル基（該アルキニル基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、C_3～C_6のシクロアルキル基（該シクロアルキル基は、ハロゲン原子又はフェニル基で任意に置換されていてもよい。）、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、C_1～C_4のアルキル基又はC_1～C_4のアルコキシ基で任意に置換されていてもよい。）を意味する。）を意味する。）を意味する。]を意味する。}を意味する。

R^5は、カルボキシル基（該カルボキシル基はC_1～C_4のアルキル基でエステル化されていてもよい）、スルホン酸基（該スルホン酸基はC_1～C_4のアルキル基でエステル化されていてもよい）、スルホン酸アミド基、PO_2H_2（C_1～C_4のアルキル基でエステル化されていてもよい）、PO_3H_2（C_1～C_4のアルキル基でエステル化されていてもよい）、又はテトラゾリル基（該テトラゾリル基はベンジル基、メトキシメチル基、トリフェニルメチル基で任意に置換されていてもよい。）を表す。〕で表される化合物をニトロ化し、一般式R^1–H又はR^1–M〔式中、R^1は、前記と同じ。Mは、アルカリ金属又はアルカリ土類金属を表す。〕で表される化合物を反応させて本発明化合物〔I〕を得る製造法。

11. 請求項1記載の化合物を含有することを特徴とする抗高血圧薬。

12. 請求項1記載の化合物を含有することを特徴とするうっ血性心不全治療薬。

13. 請求項1記載の化合物を含有することを特徴とする慢性腎疾患治療薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP93/00730

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl^5 C07D237/14, C07D237/16, C07D237/22, A61K31/50

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. Cl^5 C07D237/14, C07D237/16, C07D237/22, A61K31/50

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)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, A2, 445811 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), September 11, 1991 (11. 09. 91), Column of "SUMMARY OF THE INVENTION" & JP, A, 5-155862	1-13

☐ 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	Date of mailing of the international search report
July 21, 1993 (21. 07. 93)	August 10, 1993 (10. 08. 93)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 93/00730

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl⁵ C07D237/14, C07D237/16, C07D237/22, A61K31/50

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. Cl⁵ C07D237/14, C07D237/16, C07D237/22, A61K31/50

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

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAS ONLINE

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	EP, A2, 445811（武田薬品工業株式会社）11. 9月. 1991（11. 09. 91）"SUMMARY OF THE INVENTION"の項 &JP, A, 5-155862	1-13

☐ 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
21. 07. 93

国際調査報告の発送日
10.08.93

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）
内藤伸一 ㊞

4C 8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

様式PCT/ISA/210（第2ページ）（1992年7月）