

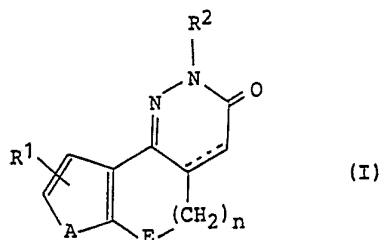


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 495/04, A61K 31/50	A1	(11) 国際公開番号 WO 93/04069 (43) 国際公開日 1993年3月4日 (04.03.1993)
(21) 国際出願番号 PCT/JP92/01067 (22) 国際出願日 1992年8月24日 (24. 08. 92) (30) 優先権データ 特願平3/240378 1991年8月27日 (27. 08. 91) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 吉富製薬株式会社 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) 中尾 達 (NAKAO, Tohru) [JP/JP] 田中 寛 (TANAKA, Hiroshi) [JP/JP] 竹原修造 (TAKEHARA, Shuzo) [JP/JP] 〒871 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉富製薬株式会社 中央研究所内 Fukuoka, (JP) 森本保人 (MORIMOTO, Yasuto) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 吉富製薬株式会社内 Osaka, (JP) (74) 代理人 弁理士 高宮城勝 (TAKAMIYAGI, Masaru) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 吉富製薬株式会社内 Osaka, (JP)		(81) 指定国 AT (欧州特許), 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), SE (欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : FUSED PYRIDAZINE COMPOUND AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

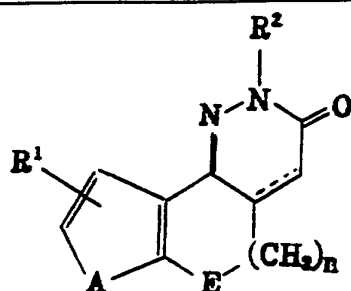
(54) 発明の名称 縮合ピリダジン化合物およびその医薬用途



(57) Abstract

A fused pyridazine compound represented by the general formula (I) and an antianxiety drug containing the same as the active ingredient: wherein R^1 represents carboxyl, formyl, cyano, hydroxy-iminomethyl, acyl, etc.; R^2 represents hydrogen, C_1 to C_8 alkyl, hydroxyalkyl, alkanoyloxyalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, etc.; A represents sulfur or $-CH=CH-$; E represents $-CH_2-$ or $-S(O)_m-$, wherein m represents 0, 1 or 2; n represents 1 or 2; and the bond represented by both solid and broken lines is either a single or a double bond; provided that when A represents sulfur, E represents $-CH_2-$, while when A represents $-CH=CH-$, E represents $-S(O)_m-$, wherein m represents 0, 1 or 2, and n represents 2. This compound is reduced in side effects such as muscular relaxation, anesthesia potentiation, sedation, sleep/alcohol potentiation, etc., thus being useful as an antianxiety drug which selectively acts against anxiety.

(57) 要約 一般式



(I)

〔式中、R¹ はカルボキシル、ホルミル、シアノ、ヒドロキシイミノメチル、アシル等を示す。

R² は水素、炭素数1～8個を有するアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール等を示す。

Aは硫黄原子または $-\text{CH}=\text{CH}-$ を示す。

Eは $-\text{CH}_2-$ または $-\text{S}(\text{O})_m-$ (m は0, 1または2を示す)を示す。

n は1または2を示す。

実線と点線で表される結合は、単結合または二重結合を示す。

ただし、Aは硫黄原子のときEは $-\text{CH}_2-$ を示し、Aが $-\text{CH}=\text{CH}-$ のとき、Eは $-\text{S}(\text{O})_m-$ (m は0, 1または2を示す)を、 n は2を示す。〕

により表される縮合ピリダジン化合物およびこの化合物を有効成分として含有してなる抗不安薬。

本発明化合物は副作用（筋弛緩作用、麻酔増強作用、鎮静作用、睡眠・アルコール増強作用など）が少なく、不安に対して選択的に作用する抗不安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ハフレッツ第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	FI	フィンランド	MR	モーリタニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	MW	マラウイ
BB	バルバドス	GA	ガボン	NL	オランダ
BE	ベルギー	GB	イギリス	NO	ノルウェー
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	NZ	ニュージーランド
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	PL	ポーランド
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	PT	ポルトガル
BR	ブラジル	IE	アイルランド	RO	ルーマニア
CA	カナダ	IT	イタリア	RU	ロシア連邦
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	SD	スーダン
CG	コンゴ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SE	スウェーデン
CH	スイス	KR	大韓民国	SK	スロヴァキア共和国
CI	コート・ジボアール	LI	リヒテンシュタイン	SN	セネガル
CM	カメルーン	LK	スリランカ	SU	ソウエイト連邦
CS	チェコスロヴァキア	LU	ルクセンブルグ	TD	チャード
CZ	チェコ共和国	MC	モナコ	TG	トーゴ
DE	ドイツ	MG	マダガスカル	UA	ウクライナ
DK	デンマーク	ML	マリ	US	米国
ES	スペイン	MN	モンゴル		

明 細 書

縮合ピリダジン化合物およびその医薬用途

「技術分野」

本発明は、選択的抗不安薬として有用な縮合ピリダジン化合物およびその医薬用途に関する。

「背景技術」

ジアゼパムに代表されるベンゾジアゼピン（B Z P）誘導体が抗不安薬などとして用いられている。しかし、B Z P系薬剤は、臨床上優れた抗不安作用を示す一方、常用量において鎮静、筋弛緩、睡眠増強、アルコール増強作用などの副作用を併せ持つことが知られている。そこで、これらの副作用がなく選択的な抗不安作用を示す薬剤の開発が望まれている。

一方、近年の薬理学的研究などにより、B Z P誘導体に特異的な親和性を示す受容体が中枢神経系に存在することが判明した [Science, vol. 198, 848(1977)]。中枢神経系におけるB Z P受容体の発見によりB Z P系薬剤の作用機作についての研究は一段と進歩した。B Z P受容体は γ -aminobutyric acid (G A B A) 受容体及びC l⁻ ionophore との複合体を形成し、B Z P類はG A B Aの作用を介して薬理作用を発現することが示唆されている。すなわち、B Z P受容体に作用する化合物は、G A B Aの作用の増強 (agonist) から抑制 (inverse agonist) に至る連続した作用スペクトラムの内に位置づけることができ、薬理学的性質をも考慮した上でフル・アゴニスト (full agonist), パーシャル・アゴニスト (partial agonist), アンタゴニスト (antagonist), パーシャル・インバース・アゴニスト (partial inverse agonist) およびインバース・アゴニスト (inverse agonist) の分類がなされている。

近年、B Z P系薬剤に関連した鎮静、筋弛緩、アルコール増強作用、依存性などの副作用が少なく、不安に選択的に作用する抗不安薬の探索が進められている。これらの研究の過程で、B Z P構造を持たないにもかかわらず、B Z P受容体に高い親和性を示す化合物が多数見いだされた（特開平1-6278号公報、特開平1-250383号公報、特開平2-167285号公報など）。これらのうち、B Z Pパーシャル・アゴニストとして分類される化合物は、いずれも副作

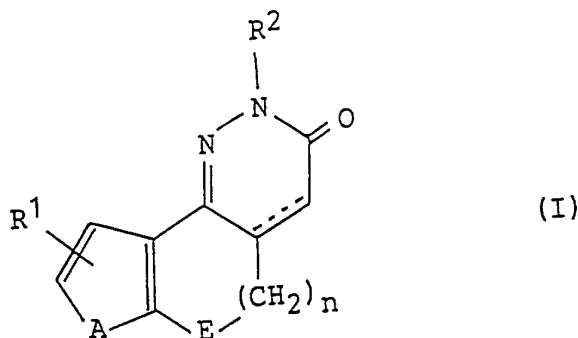
用との分離が大きく、抗不安活性に選択的な薬理作用を示すことから、新しいタイプの抗不安薬として注目されている。

「発明の開示」

本発明者らは、非BZP骨格を有する選択的かつ安全性の高い抗不安薬を開発することを目的として鋭意研究を行ったところ、BZP受容体に対し高い親和性を有し、さらにBZPパーシャル・アゴニストとしての性質を有することから、副作用が少なく、より選択的な抗不安作用を示す新規縮合ピリダジン化合物を見出すに至った。

すなわち、本発明は

1. 一般式



〔式中、 R^1 はカルボキシル、ホルミル、シアノ、ヒドロキシイミノメチル、アシル、アルコキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、ヘテロアリールアルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールアルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、アシルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アシルオキシアルカノイル、アルコキシアルカノイル、ヒドロキシアルカノイル、アリールオキシアルカノイル、ハロアルカノイル、アラルキルオキシアルカノイル、ヘテロアリールアルキルオキシアルカノイルまたはヘテロアリールオキシアルカノイルを示す。

R^2 は水素、炭素数1～8個を有するアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたは芳香環状にハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、炭素数1～4個のアルキ

ル、炭素数 1～4 個のアルコキシ、炭素数 2～5 個のアルカノイルアミノ、ハロアルキル、アシルオキシ、炭素数 2～5 個のアルコキシカルボニルおよびカルボキシルから選ばれる置換基を少なくとも 1 個有しているアリール、アラルキルもしくはヘテロアリールを示す。

A は硫黄原子または $-\text{CH}=\text{CH}-$ を示す。

E は $-\text{CH}_2-$ または $-\text{S}(\text{O})_m-$ (m は 0, 1 または 2 を示す) を示す。

n は 1 または 2 を示す。

実戦と点線で表される結合は、単結合または二重結合を示す。

ただし、A が硫黄原子のとき E は $-\text{CH}_2-$ を示し、A が $-\text{CH}=\text{CH}-$ のとき、E は $-\text{S}(\text{O})_m-$ (m は 0, 1 または 2 を示す) を、 n は 2 を示す。]

により表される縮合ピリダジン化合物、

2. R^2 が芳香環上にハロゲン、炭素数 1～4 個のアルキルおよび炭素数 1～4 個のアルコキシから選ばれる置換基を少なくとも 1 個有しているアリールである前記 1 記載の縮合ピリダジン化合物、

3. A が硫黄原子を示し、E が $-\text{CH}_2-$ である前記 1 記載の縮合ピリダジン化合物、

4. A が $-\text{CH}=\text{CH}-$ を示し、E が $-\text{S}(\text{O})_m-$ (m は 0, 1 または 2 を示す) を示し、 n が 2 である前記 1 記載の縮合ピリダジン化合物、

5. 一般式 (I) の化合物が 8-アセチル-2-(4-クロロフェニル)-4, 4a, 5, 6-テトラヒドロチエノ〔2, 3-h〕シンノリン-3(2H)-オン、

2-(4-クロロフェニル)-4, 4a, 5, 6-テトラヒドロ-8-プロピオニルチエノ〔2, 3-h〕シンノリン-3(2H)-オン、

8-ブチリル-2-(4-クロロフェニル)-4, 4a, 5, 6-テトラヒドロチエノ〔2, 3-h〕シンノリン-3(2H)-オン、

8-ベンゾイル-2-(4-クロロフェニル)-4, 4a, 5, 6-テトラヒドロチエノ〔2, 3-h〕シンノリン-3(2H)-オン、

8-アセチル-4, 4a, 5, 6-テトラヒドロ-2-(4-メチルフェニル)チエノ〔2, 3-h〕シンノリン-3(2H)-オン、

9-アセチル-2-(4-クロロフェニル)-2, 4, 4a, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-3H-チエノ〔2', 3': 6, 7〕シクロヘプタ〔1, 2-c〕ピリダジン-3-オン、

9-アセチル-2-(4-クロロフェニル)-2, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3H-チエノ〔2', 3': 6, 7〕シクロヘプタ〔1, 2-c〕ピリダジン-3-オン、

2-(4-クロロフェニル)-9-ホルミル-2, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3H-チエノ〔2', 3': 6, 7〕シクロヘプタ〔1, 2-c〕ピリダジン-3-オン、

8-(1-ヒドロキシエチル)-4, 4a, 5, 6-テトラヒドロ-2-(4-メチルフェニル)チエノ〔2, 3-h〕シンノリン-3(2H)-オン、

8-アセチル-5, 6-ジヒドロ-2-(4-メチルフェニル)チエノ〔2, 3-h〕シンノリン-3(2H)-オン、

8-(1-ヒドロキシエチル)-5, 6-ジヒドロ-2-(4-メチルフェニル)チエノ〔2, 3-h〕シンノリン-3(2H)-オン、

8-クロロアセチル-4, 4a, 5, 6-テトラヒドロ-2-(4-メチルフェニル)チエノ〔2, 3-h〕シンノリン-3(2H)-オン、

8-アセトキシアセチル-4, 4a, 5, 6-テトラヒドロ-2-(4-メチルフェニル)チエノ〔2, 3-h〕シンノリン-3(2H)-オン、

8-(2-アセトキシエチル)-4, 4a, 5, 6-テトラヒドロ-2-(4-メチルフェニル)チエノ〔2, 3-h〕シンノリン-3(2H)-オン、

4, 4a, 5, 6-テトラヒドロ-8-(2-ヒドロキシエチル)-2-(4-メチルフェニル)チエノ〔2, 3-h〕シンノリン-3(2H)-オン、

10-アセチル-2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジヒドロ-〔1〕ベンゾチエピノ〔5, 4-c〕ピリダジン-3(2H)-オン、

2-(4-クロロフェニル)-10-(1-ヒドロキシエチル)-5, 6-ジヒドロ-〔1〕ベンゾチエピノ〔5, 4-c〕ピリダジン-3(2H)-オン、

10-アセチル-2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジヒドロ-〔1〕ベンゾチエピノ〔5, 4-c〕ピリダジン-3(2H)-オン 7, 7-ジオキサ

イド、

2-(4-クロロフェニル)-10-(1-ヒドロキシエチル)-5,6-ジヒドロ-[1]ベンゾチエピノ[5,4-c]ピリダジン-3(2H)-オン 7-オキサイド、

2-(4-クロロフェニル)-10-(1-ホルミルオキシエチル)-5,6-ジヒドロ-[1]ベンゾチエピノ[5,4-c]ピリダジン-3(2H)-オン 7-オキサイド、

2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-10-プロピオニル-[1]ベンゾチエピノ[5,4-c]ピリダジン-3(2H)-オン、

10-ブチリル-2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-[1]ベンゾチエピノ[5,4-c]ピリダジン-3(2H)-オン、

2-(4-クロロフェニル)-10-(1-ヒドロキシブチル)-5,6-ジヒドロ-[1]ベンゾチエピノ[5,4-c]ピリダジン-3(2H)-オン、

2-(4-クロロフェニル)-10-(1-ヒドロキシエチル)-5,6-ジヒドロ-[1]ベンゾチエピノ[5,4-c]ピリダジン-3(2H)-オン 7,7-ジオキサイド、

10-アセチル-2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-[1]ベンゾチエピノ[5,4-c]ピリダジン-3(2H)-オン 7-オキサイド、

10-クロロアセチル-2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-[1]ベンゾチエピノ[5,4-c]ピリダジン-3(2H)-オン、

2-(4-クロロフェニル)-2,3,5,6-テトラヒドロ-3-オキソ-[1]ベンゾチエピノ[5,4-c]ピリダジン-10-カルボン酸メチルエステルおよび

2-(4-クロロフェニル)-2,3,5,6-テトラヒドロ-3-オキソ-[1]ベンゾチエピノ[5,4-c]ピリダジン-10-カルボン酸から選ばれる前記1記載の縮合ピリダジン化合物、

6. 一般式(I)の化合物が9-アセチル-2-(4-クロロフェニル)-2,4,4a,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-チエノ[2',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-c]ピリダジン-3-オンである前記1記載の縮合ピリ

ダジン化合物、

7. 前記1記載の化合物の治療上有効量と医薬上許容しうる添加剤からなる医薬組成物、および

8. 前記1記載の化合物を有効成分として含有してなる抗不安薬に関する。

上記一般式(I)に関し、 R^1 におけるアシルとは、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなどの炭素数2～5個のアルカノイル基、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル、2-フェニルプロピオニルなどのアルカノイル部の炭素数が2～5個であるアリールアルカノイル基、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどのアリールカルボニル基、2-, 3-または4-ニコチノイル、2-または3-テノイル、2-または3-フロイルなどのヘテロアリールカルボニル基、ピリジルアセチル、ピリジルプロピオニル、チエニルアセチル、チエニルプロピオニル、フリルアセチル、フリルプロピオニルなどのアルカノイル部の炭素数が2～5個であるヘテロアリールアルカノイル基を示す。アルコキシカルボニルのアルコキシ部は炭素数1～4個のアルコキシであって、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルなどを、アラルキルオキシカルボニルとは、ベンジルオキシカルボニル、2-フェニルエトキシカルボニル、3-フェニルプロポキシカルボニルなどを、ヘテロアリールアルキルオキシカルボニルのアルキル部は炭素数1～4個のアルキルであって、ピリジルメトキシカルボニル、ピリジルエトキシカルボニル、チエニルメトキシカルボニル、チエニルエトキシカルボニル、フリルメトキシカルボニル、フリルエトキシカルボニルなどを示す。アリールオキシカルボニルとは、フェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニルなどを、ヘテロアリールオキシカルボニルとは、ピリジルオキシカルボニル、チエニルオキシカルボニル、フリルオキシカルボニルなどを示す。アルコキシアルキルにおけるアルコキシ部およびアルキル部はそれぞれ炭素数1～4個であり、メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、メトキシブチル、エトキシメチル、エトキシエチル、エトキシプロピル、エトキシブチルなどを示す。アリールアルコキシアルキルにおけるアルコキシ部およびアルキル部はそれぞれ炭素数1～4個であり、ベンジルオキシメチル、2

ーフェニルエトキシメチル、3-フェニルプロポキシメチルなどを示す。アリールオキシアルキルのアルキル部は炭素数1~4個のアルキルであって、フェノキシメチル、フェノキシエチル、フェノキシプロピル、フェノキシブチル、1-ナフトキシメチル、1-ナフトキシエチル、1-ナフトキシプロピル、1-ナフトキシブチル、2-ナフトキシメチル、2-ナフトキシエチル、2-ナフトキシプロピル、2-ナフトキシブチルなどを示す。ヘテロアリールオキシアルキルのアルキル部は炭素数1~4個のアルキルであって、ピリジルオキシメチル、チエニルオキシメチル、フリルオキシメチルなどを示す。アシルオキシアルキルとは、1-ホルミルオキシエチル、1-ホルミルオキシプロピル、アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、1-または2-アセトキシエチル、1-または2-プロピオニルオキシエチル、1-または3-アセトキシプロピル、1-または3-プロピオニルオキシプロピルなどのアルカノイル部が炭素数1~5個であり、アルキル部が炭素数1~4個であるアルカノイルオキシアルキル基、ベンゾイルオキシメチル、ベンゾイルオキシエチル、ベンゾイルオキシプロピル、ベンゾイルオキシブチルなどのアルキル部が炭素数1~4個であるアロイルオキシアルキル基、ニコチノイルオキシメチル、テノイルオキシメチル、フロイルオキシメチルなどのアルキル部が炭素数1~4個であるヘテロアリールカルボニルオキシアルキル基、フェニルアセチルオキシメチル、フェニルプロピオニルオキシメチル、フェニルアセチルオキシエチルなどのアルカノイル部が炭素数2~5個であり、アルキル部が炭素数1~4個であるアリールアルカノイルオキシアルキル基、ピリジルアセチルオキシメチル、ピリジルプロピオニルオキシメチル、チエニルアセチルオキシメチル、チエニルプロピオニルオキシメチル、フリルアセチルオキシメチル、フリルプロピオニルオキシメチルなどのアルカノイル部が炭素数2~5個であり、アルキル部が炭素数1~4個であるヘテロアリールアルカノイルオキシアルキル基などを示す。ヒドロキシアルキルのアルキル部は炭素数1~4個のアルキルであって、ヒドロキシメチル、1-または2-ヒドロキシエチル、1-, 2-または3-ヒドロキシプロピル、1-, 2-, 3-または4-ヒドロキシブチルなどを示す。アシルオキシアルカノイルとは、アセトキシアセチル、アセトキシプロピオニル、アセトキシブチリルなどの両アルカノイル部の炭素

数が2～5個であるアルカノイルオキシアルカノイル基、ベンゾイルオキシアセチル、ベンゾイルオキシプロピオニル、ベンゾイルオキシブチリルなどのアルカノイル部の炭素数が2～5個であるアリールカルボニルオキシアルカノイル基、フェニルアセチルオキシアセチル、フェニルアセチルオキシプロピオニルなどの両アルカノイル部の炭素数が2～5個であるアリールアルカノイルオキシアルカノイル基、ニコチノイルオキシアセチル、テノイルオキシアセチル、フロイルオキシアセチルなどのアルカノイル部の炭素数が2～5個であるヘテロアリールカルボニルオキシアルカノイル基、ピリジルアセチルオキシアセチル、チエニルアセチルオキシアセチル、フリルアセチルオキシプロピオニルなどの両アルカノイル部の炭素数が2～5個であるヘテロアリールアルカノイルオキシアルカノイル基を示す。アルコキシアルカノイルのアルコキシ部は炭素数1～4個のアルコキシを、アルカノイル部は炭素数2～5個のアルカノイルであって、メトキシアセチル、エトキシアセチル、プロポキシアセチル、ブトキシアセチル、メトキシプロピオニル、エトキシプロピオニル、プロポキシプロピオニル、ブトキシプロピオニルなどを示す。ヒドロキシアルカノイルのアルカノイル部は炭素数2～5個のアルカノイルであって、ヒドロキシアセチル、ヒドロキシプロピオニル、ヒドロキシブチリルなどを示す。アリールオキシアルカノイルのアルカノイル部は炭素数2～5個のアルカノイルであって、フェノキシアセチル、フェノキシプロピオニル、フェノキシブチリルなどを示す。ハロアルカノイルのアルカノイル部は炭素数2～5個のアルカノイルであって、プロモアセチル、クロロアセチル、ブロモプロピオニル、クロロプロピオニル、ブロモブチリル、クロロブチリル、トリフルオロアセチルなどを示す。アラルキルオキシアルカノイルのアルカノイル部は炭素数2～5個のアルカノイルであって、ベンジルオキシアセチル、ベンジルオキシプロピオニル、2-フェニルエトキシアセチルなどを示す。ヘテロアリールアルキルオキシアルカノイルのアルキル部は炭素数1～4個のアルキルを、アルカノイル部は炭素数2～5個のアルカノイルであって、ピリジルメトキシアセチル、チエニルメトキシアセチル、フリルメトキシアセチル、ピリジルエトキシアセチル、チエニルエトキシプロピオニル、フリルエトキシアセチルなどを示す。ヘテロアリールオキシアルカノイルのアルカノイル部は炭素数2～5個のア

ルカノイルであって、ピリジルオキシアセチル、チエニルオキシアセチル、フリルオキシアセチルなどを示す。

R^2 における炭素数 1～8 個を有するアルキルとは直鎖または分枝鎖状で、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第 2 級ブチル、第 3 級ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、2-エチルヘキシルなどを、ヒドロキシアルキルのアルキル部は炭素数 1～4 個のアルキルであって、ヒドロキシメチル、1-または 2-ヒドロキシエチル、1-, 2-または 3-ヒドロキシプロピル、1-, 2-, 3-または 4-ヒドロキシブチルなどを示す。アルカノイルオキシアルキルのアルカノイル部は炭素数 2～5 個のアルカノイルを、アルキル部は炭素数 1～4 個のアルキルであって、アセトキシメチル、アセトキシエチル、アセトキシプロピル、アセトキシブチル、プロピオニルオキシメチル、プロピオニルオキシエチル、プロピオニルオキシプロピル、プロピオニルオキシブチルなどを、アリールとはフェニル、ナフチルなどを、アラルキルとはアリールが炭素数 1～4 個のアルキルに置換したものであって、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、ナフチルメチル、ナフチルエチル、ナフチルプロピル、ナフチルブチルなどを、ヘテロアリールとはピリジル、チエニル、フリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピリダジニル、ベンズイミダゾリルなどを示す。また、ハロゲンとは塩素、臭素、フッ素、ヨウ素を、炭素数 1～4 個のアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第 3 級ブチルなどを、炭素数 1～4 個のアルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第 3 級ブトキシなどを、アシルオキシとはアセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシなどの炭素数 2～5 個のアルカノイルオキシまたはベンゾイルオキシなどを、ハロアルキルのアルキル部は炭素数 1～4 個のアルキルであって、フルオロメチル、ブロモメチル、クロロメチル、ヨードメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチルなどを、炭素数 2～5 個のアルコシカルボニルとは、メトシカルボニル、エトシカルボニル、プロポシカルボニル、イソプロポシカルボニル、ブトシカルボニル、イソブト

キシカルボニル、第3級ブトキシカルボニルなどを、炭素数2～5個のアルカノイルアミノとは、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、ピバロイルアミノなどを示す。

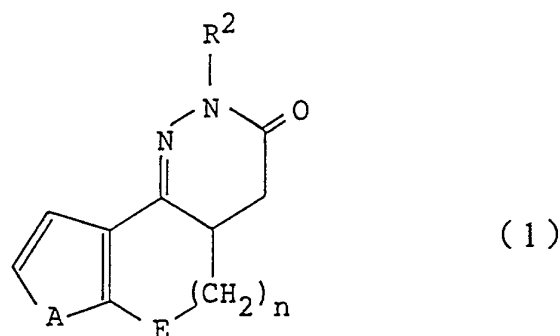
本発明の化合物(I)が不斉原子を有する場合には、ラセミ体混合物または光学異性体の形で得ることができ、さらに少なくとも2個の不斉原子を有する場合には、個々のジアステレオマーまたはそれらの混合物として得られる。本発明はこれらの混合物および個々の異性体をも包含する。また、本発明は立体異性体をも包含する。

一般式(I)の化合物中、カルボキシ基を有する化合物はナトリウム、カリウム、カルシウムなどの金属塩、メチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミンなどとのアミン塩、リジン、オルニチン、アルギニンなどのアミノ酸との塩も含まれる。

本発明化合物は、たとえば以下の方法によって合成することができる。

方法(1)

一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

の化合物と一般式



(式中、 R^3 はアルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アリアルオキシアルキル、アリアル、アラールキル、ヘテロアリアルまたはヘテロアリアルアルキルを示す。)

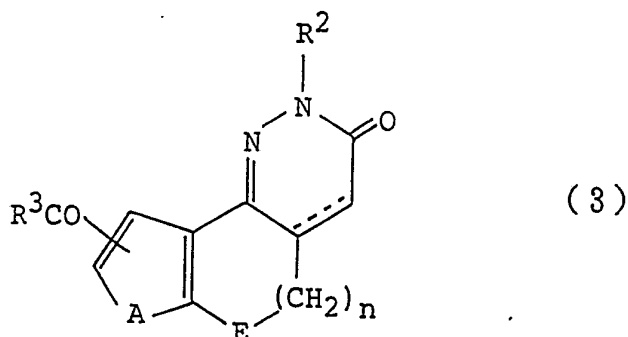
により表されるカルボン酸またはその反応性誘導体(酸ハライド、酸無水物、混

合酸無水物、エステルなど)を反応させる。

一般式(2)の化合物が遊離のカルボン酸である場合、反応はポリリン酸などの脱水剤の存在下、室温から150℃で行なわれる。

一般式(2)の反応性誘導体として酸ハライド(酸塩化物、酸臭素化物、酸ヨウ化物など)を用いる場合、反応は適当な溶媒、たとえばベンゼン、トルエン、クロロホルム、塩化メチレン、ジクロロエタンなどの反応を阻害しない溶媒中、ルイス酸(塩化アルミニウム、塩化スズ、塩化鉄など)の存在下、-10℃から100℃に5分から20時間保つことにより行なわれる。

この方法(1)により一般式

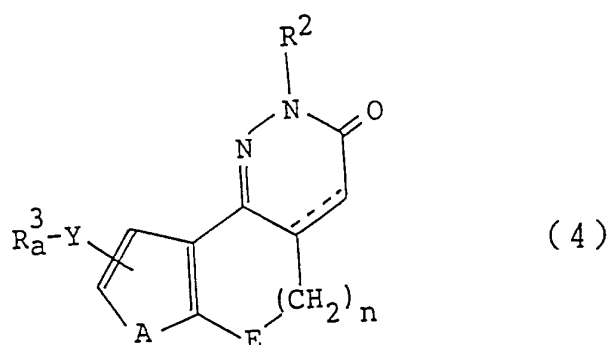


(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

方法(2)

方法(1)で得られる化合物を適当な溶媒、たとえばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、酢酸などの反応を阻害しない溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、トリエチルシランなどの化学的還元法あるいは適当な触媒、たとえばパラジウム、ロジウム、白金などの存在下、接触還元法などで、-10℃から150℃に5分から20時間保つことにより、R¹が1-ヒドロキシアルキル、低級アルコキシアルキル、アリアルオキシアルキルなどである一般式(I)の化合物を得ることができる。これらは一般式

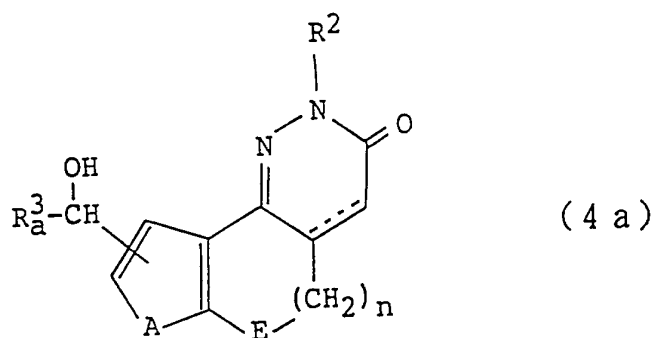


(式中、 R^3 はアルキル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキルまたはヘテロアリールオキシアルキルを示し、 R^3 がアルキルのときYは $-\text{CH}(\text{OH})-$ を、 R^3 がアルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキルのときYは $-\text{CH}_2-$ を示す。他の各記号は前記と同義である。)

により表される。

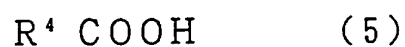
方法(3)

方法(2)で得られる一般式



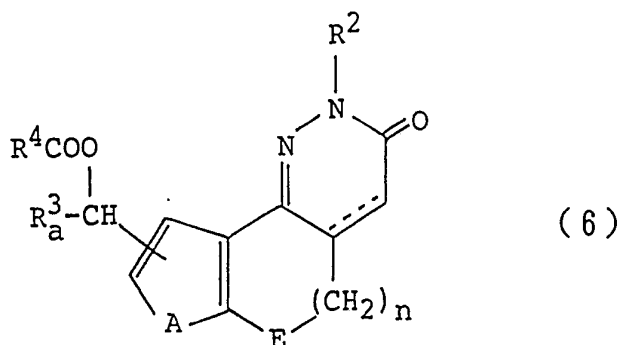
(式中、 R^3 はアルキルを示し、他の各記号は前記と同義である。)

により表される化合物と一般式



(式中、 R^4 は水素、アルキル、アリール、アラルキルまたはヘテロアリールを示す。)

により表されるカルボン酸もしくはその酸無水物とを反応させることによって一般式



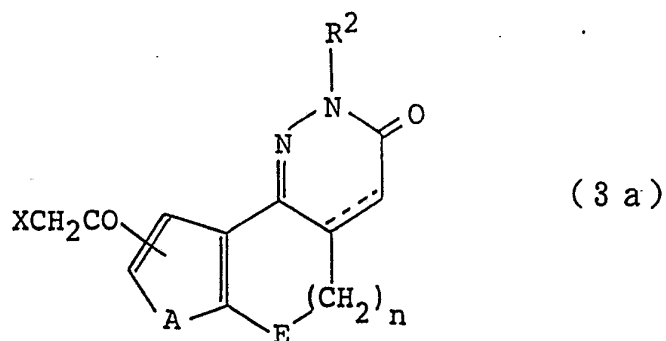
(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

反応は、適当な溶媒（ベンゼン、トルエンなどの反応を阻害しない溶媒）中もしくは無溶媒で、室温から150℃にて進行する。また、本反応は塩基、たとえばトリエチルアミンなどの共存下でも進行する。

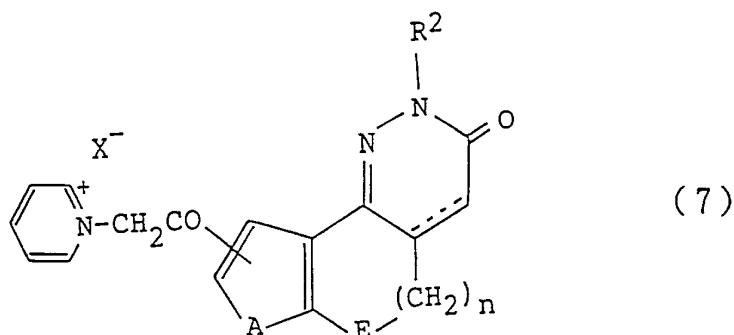
方法(4)

方法(1)で得られる一般式



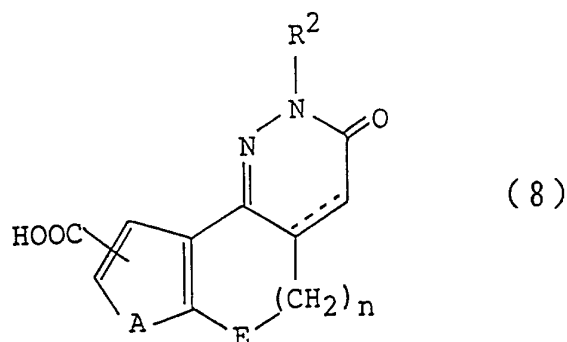
(式中、Xはハロゲンを示し、他の各記号は前記と同義である。)

により表される化合物をピリジンと反応させることにより得られる一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表されるピリジニウム化合物を加水分解することによって、一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

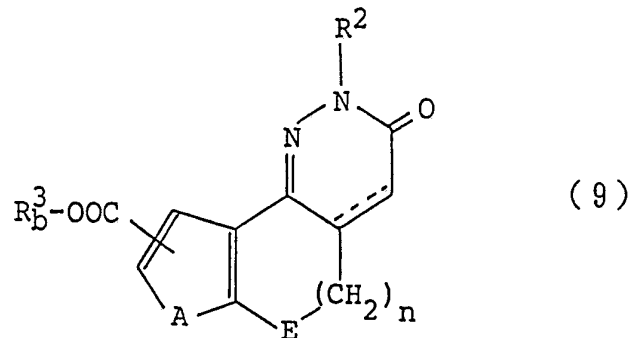
により表される化合物が得られる。

反応は、適当な溶媒、たとえば水、メタノール、エタノール、ブタノールなどの反応を阻害しない溶媒中、アルカリ（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなど）の存在下、室温から溶媒還流温度で1時間から10時間保つことにより進行する。

方法(5)

方法(4)で得られる一般式(8)の化合物をメタノール、エタノール、ブタノールなどのアルコール中、適当な酸触媒（硫酸、塩酸、磷酸、パラトルエンスルホン酸など）下、室温から溶媒還流温度で、1時間から24時間保つことにより、あるいは一般式(8)の化合物の酸ハロゲン化物とフェノール、ナフトール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコールなどを適当な溶媒（ベンゼン、トルエン、メチレンクロライドなど）中、脱酸剤（トリエチルアミン、ピリジン、

炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなど)の存在下、室温から溶媒還流温度で、1時間から24時間保つことにより、一般式

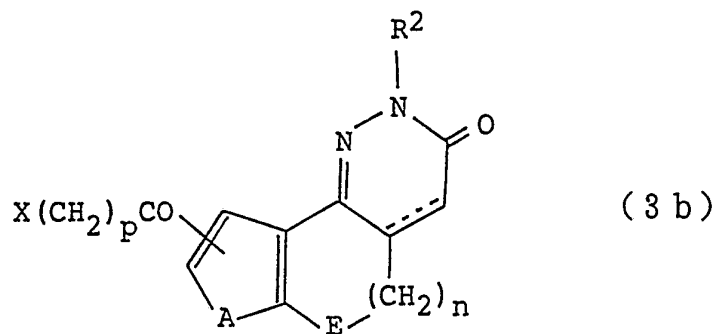


(式中、R³ はアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示し、他の各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

方法(6)

方法(1)で得られる一般式



(式中、pは1から3を示し、他の各記号は前記と同義である。)

より表されるハロアルカノイル化合物と一般式

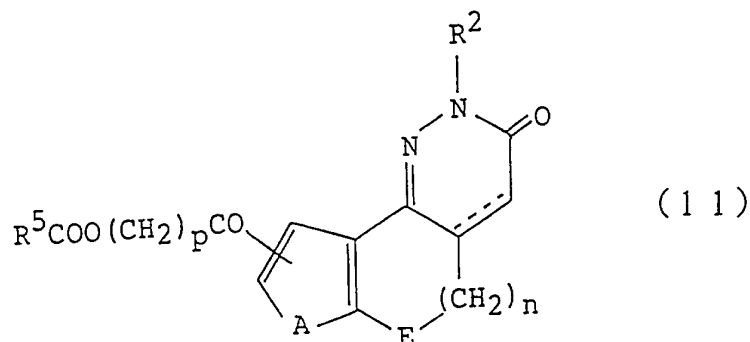


(R⁵ はアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示す。)

により表されるカルボン酸の金属塩(ナトリウム、カリウム、リチウムなど)を反応させる。

反応は適当な溶媒、たとえば酢酸、クロロホルム、塩化メチレン、ベンゼン、

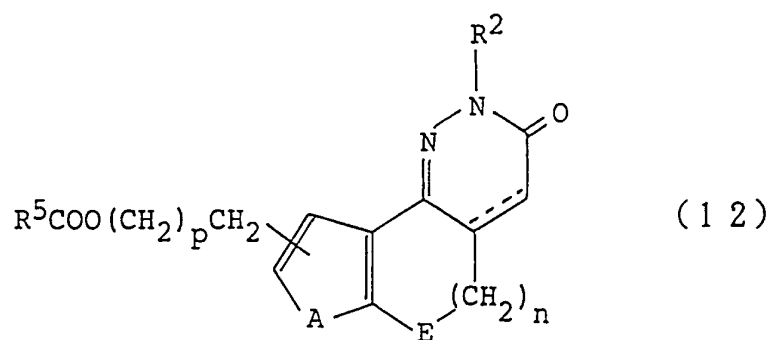
トルエン、N, N-ジメチルホルムアミドなどの反応を阻害しない溶媒中、室温から150℃にて1時間から20時間保つことにより一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

また、一般式(11)の化合物を方法(2)と同様の方法によって還元することにより、一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

方法(7)

一般式(3b)の化合物を一般式

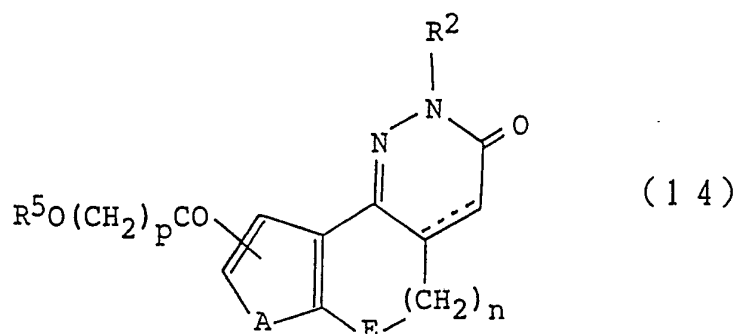


(式中、 R^5 は前記と同義である。)

により表されるアルコールの金属塩(ナトリウム、カリウム、リチウムなど)を反応させる。

反応は適当な溶媒、たとえばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、

ベンゼン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミドなどの反応を阻害しない溶媒中、室温から150℃にて1時間から20時間保つことにより一般式

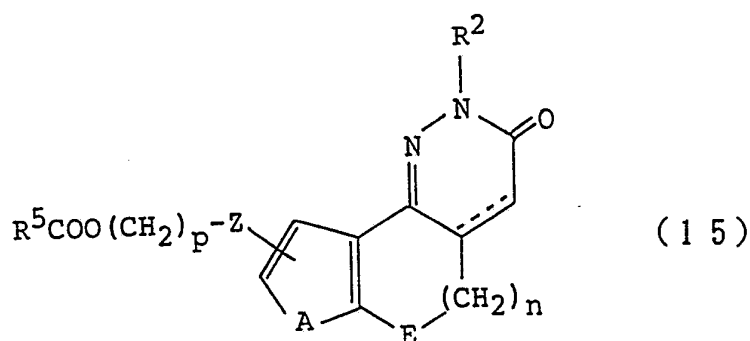


(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

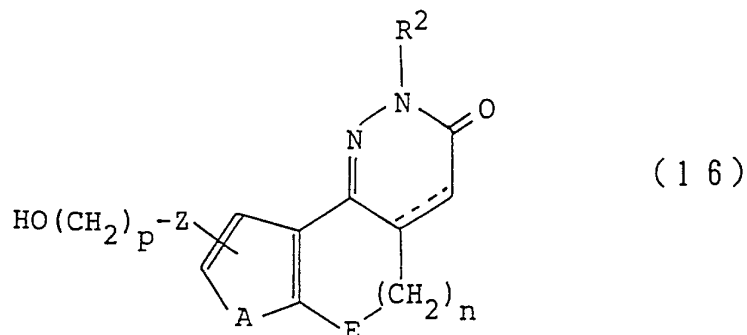
方法(8)

一般式



(式中、ZはCH₂, COを示し、他の各記号は前記と同義である。)

により表される化合物を適当な溶媒、たとえば酢酸、メタノール、エタノール、ブタノール、水などの反応を阻害しない溶媒中、酸、たとえば塩酸、硫酸、磷酸、硝酸など、またはアルカリ、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム、炭酸カリウムなどの水溶液の存在下、-10℃から150℃にて1時間から20時間反応させることにより一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

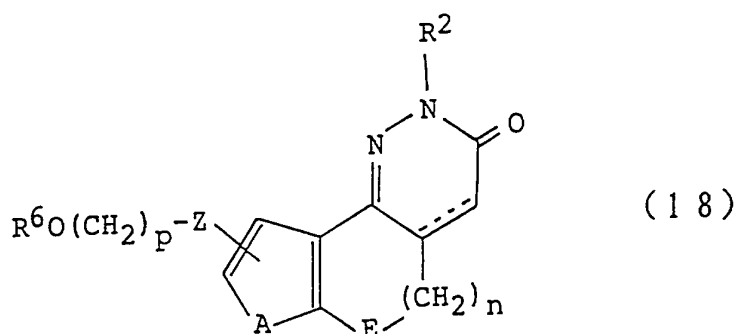
方法(9)

一般式(16)の化合物を適当な溶媒、たとえばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエンなどの反応を阻害しない溶媒中、脱酸剤、たとえば水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどの存在下、一般式



(式中、 R^6 はアルキル、アリールまたはアラルキルを示し、Xは前記と同義である。)

により表される化合物と室温から150℃にて1時間から20時間反応させることにより、一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

方法（１０）

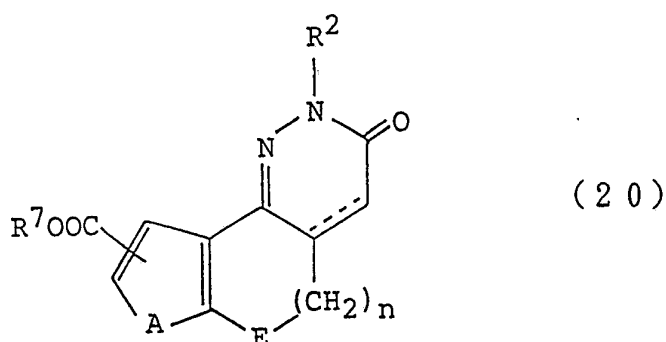
方法（４）で得られる一般式（７）のピリジニウム化合物と一般式



（式中、 R^7 はアルキル、アリール、アラルキルまたはヘテロアリールを示す。

）

により表されるアルコールの金属塩（ナトリウム、カリウム、リチウムなど）を反応させることにより、一般式



（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物が得られる。

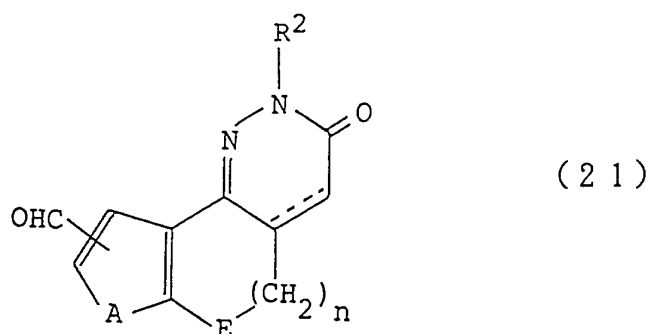
反応は適当な溶媒、たとえばメタノール、エタノール、プロパノール、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどの反応を阻害しない溶媒中、室温から反応溶媒の還流温度で１時間から１０時間保つことにより進行する。

方法（１１）

一般式（１）の化合物において実線と点線で表される結合が二重結合である化合物は、その結合が単結合である化合物に２０℃から６０℃で酢酸溶媒中、１から１．５倍モル量の臭素を滴下する〔ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.) 第１４巻、２６２頁（１９７１年）〕か、またはその結合部位が単結合である化合物をナトリウム-*m*-ニトロベンゼンスルホネートと反応させる方法（Bachmann法、英国特許第１１６８２９１号明細書）によっても合成することができる。

方法（１２）

一般式 (I) の化合物をVilsmeier-Haack 反応に付すことにより、一般式



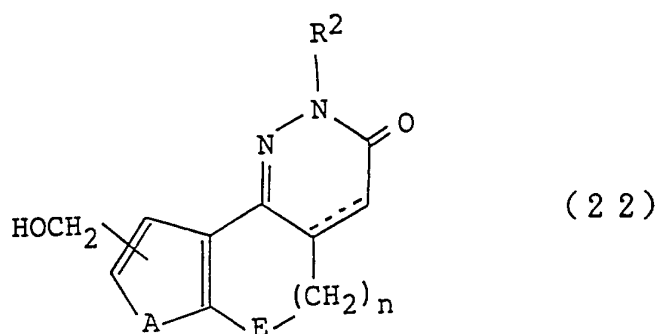
(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

反応は0℃から100℃にてオキシ塩化リンの存在下、N, N-ジメチルホルムアミドあるいはN-メチルホルムアニリドなどのホルミル化剤を10分から10時間反応させることにより行われる。

方法 (13)

一般式 (21) により表される化合物をメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、テトラヒドロフラン、などの反応を阻害しない溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウムなどの還元剤で、-10℃から50℃に5分から3時間保つことにより、一般式

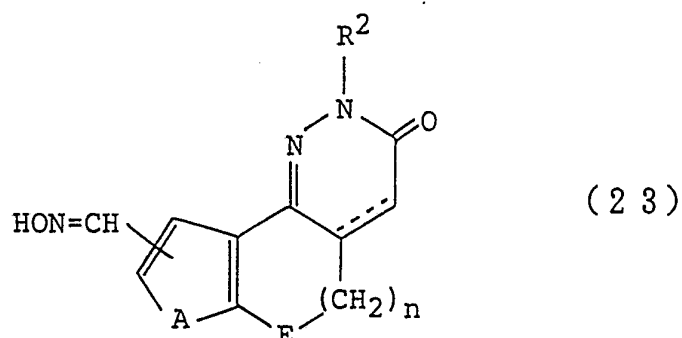


(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

方法 (14)

一般式(21)により表される化合物と塩酸ヒドロキシルアミンを、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミンなどの適当な脱酸剤の存在下に反応させることにより、一般式



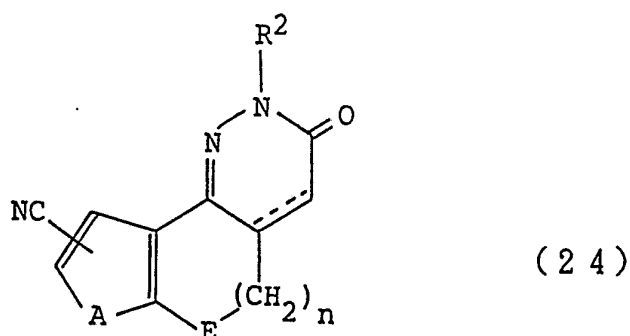
(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

反応は、適当な溶媒、エタノール、メタノール、アセトン、トルエン、ベンゼンなどの反応を阻害しない溶媒中、室温から溶媒沸点にて30分から20時間保つことにより進行する。

方法(15)

一般式(23)により表される化合物を無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸などの脱水剤と反応させることにより一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

反応は、適当な溶媒、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、トルエンなどの反応を阻害しない溶媒中、トリエチルアミンなどの適当な脱酸剤の

存在下あるいは非存在下で -10°C から溶媒沸点付近にて10分から24時間保つことにより進行する。

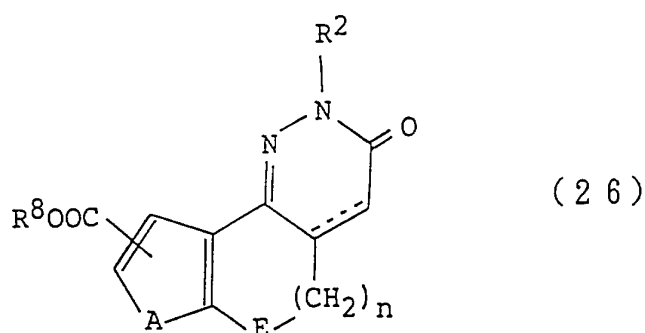
方法(16)

一般式(24)により表される化合物と一般式



(R^8 は、低級アルキルを示す。)

により表されるアルコールとを適当な酸、例えば、塩酸、硫酸、リン酸などの存在下に反応させることにより、一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

反応は、適当な溶媒、例えば、トルエン、ベンゼンなどの反応を阻害しない溶媒中、あるいは無溶媒で室温から 100°C にて1時間から24時間保つことにより進行する。

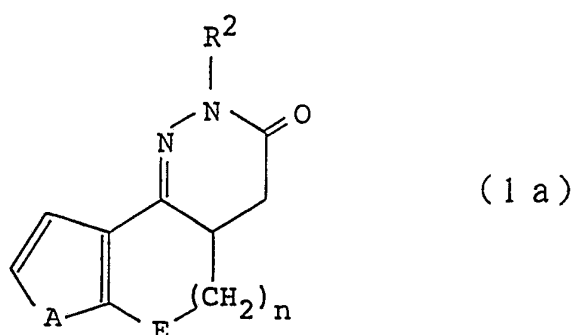
方法(17)

一般式(I)のEが $-\text{S}(\text{O})_m-$ である化合物において $m=1$ あるいは2の化合物は、 $m=0$ の化合物を酸化反応に付すことによって合成することができる。反応は、適当な溶媒、例えば、酢酸、蟻酸、クロロホルム、塩化メチレンなどの反応を阻害しない溶媒中、酸化剤(過酸化水素、過酢酸、過安息香酸、 m -クロロ過安息香酸、次亜臭素酸ナトリウムなど)の存在下、 -10°C から 100°C に5分から20時間保つことにより進行する。

このようにして得られる本発明化合物は再結晶法、カラムクロマト法などの常法により単離精製することができる。

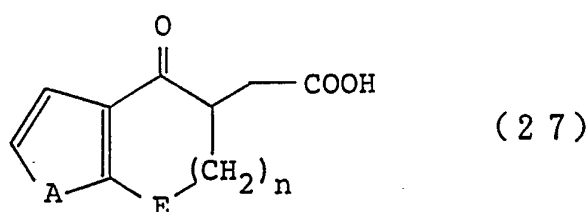
得られる生成物がラセミ体であるときは、たとえば光学活性な酸との塩の分別再結晶により、もしくは光学活性な担体を充填したカラムを通すことにより、所望の光学異性体に分割することができる。個々のジアステレオマーは分別結晶化、クロマトグラフィーなどの手段によって分離することができる。これらは光学活性な原料化合物などを用いることによっても得られる。また、立体異性体は再結晶法、カラムクロマト法などにより単離することができる。

なお、出発化合物である一般式(1)の化合物のうち、実線と点線で表される結合が単結合である化合物、すなわち、一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

の化合物は、一般式



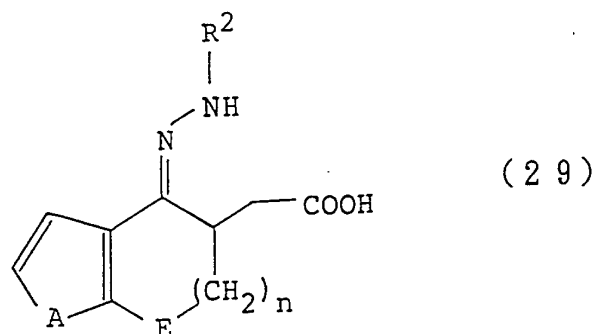
(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物と、一般式



(式中、 R^2 は前記と同義である。)

により表されるヒドラジン誘導体またはその酸付加塩とを反応させ、得られる一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

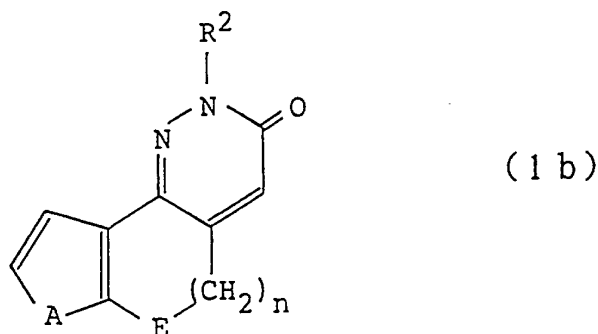
により表される化合物を閉環反応に付すことによって得ることができる。

反応は適当な溶媒、たとえばメタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール系溶媒またはベンゼン、トルエンなどの反応を阻害しない溶媒中、5～20時間加熱還流することにより進行し、一般式(1a)および(29)の化合物を生ずる。

一般式(28)のヒドラジン誘導体が酸付加塩の場合、脱酸剤(酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ピリジン、トリエチルアミンなど)の存在下に反応させる。

一般式(29)の化合物が得られる場合には酢酸中、5～10時間加熱還流することにより、一般式(1a)の化合物を得ることができる。

次に、一般式(1)の化合物において実線と点線で表される結合が二重結合である化合物、すなわち、一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

の化合物は、一般式(1a)の化合物を酸化反応に付すことにより合成することができる。

反応は適当な溶媒、たとえば酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などの酸性溶媒中、適当な酸（臭化水素酸などのハロゲン化水素酸など）の存在下あるいは非存在下に、適当なスルホキシド（ジメチルスルホキシド、ジフェニルスルホキシド、メチルフェニルスルホキシドなど）を添加し、0℃から溶媒の沸点付近で反応させることにより進行し、一般式（1b）の化合物を製造することができる。

実験例1：ベンゾジアゼピン（BZP）受容体に対する置換能

特異的ベンゾジアゼピン受容体結合力試験をライフ・サイエンス(Life Science)第20巻、2101頁（1977年）に記載の方法に準じて行なった。

9～10週令のウイスター系雄性ラットの大脳皮質より粗シナプトソーム画分を分離し、120mM塩化ナトリウムおよび5mM塩化カリウムを含む50mMトリス-塩酸緩衝液（pH7.4）に懸濁して実験に用いた。

次にシナプトソーム懸濁液に数種類の濃度の試験化合物とトリチウム化ジアゼパム（最終濃度2nM）を加え、0℃で20分間反応させた。その後、この懸濁液をホワットマン(Whatman) GF/Bグラスファイバーフィルターで濾過し、上記緩衝液でフィルターを洗った後、フィルター上に残った放射能活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。

特異的結合量は、総結合量から 10^{-6} Mの非放射性ジアゼパムの存在下で得られた結合量を差し引いた値とした。試験化合物のベンゾジアゼピン受容体に対する親和力は、トリチウム化ジアゼパムをその結合部位から置換する能力によって評価されるものであり、 K_i 値で表される。結果を表1に示した。

実験例2：GABA誘発クロロイオン電流に対する作用（Concentration-Clamp法）

ウシガエル後根神経節より単離した知覚神経細胞体を用い赤池らの方法〔ジャーナル・オブ・フィジオロジー（ロンドン）（J.Physiol.(London)), 379, 171(1986)〕に準じて行った。膜電位固定下（ $V_H = -50$ mV）に、GABA（ 3×10^{-6} M）で誘発されるクロロ電流（ I_{Cl} ）を単離し、 I_{Cl} のピーク値に対する被験化合物の効果を調べた。その結果を、GABA 3×10^{-6} M単独で誘発される I_{Cl} 値を1としたときの相対値（relative I_{Cl} ）で示した。結果を表1に示した。

表1

試験化合物 (実施例番号)	BZP受容体結合力 K _i (nM)	Relative I _{c1} ¹⁾
18	4.2	1.38

1) : ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (Br. J. Pharmacol.) 98巻, 735-740(1989)によると、I_{c1}=約2以上はフル・アゴニスト、I_{c1}=約1.3～1.9はパーシャル・アゴニストに分類される。

実験例3

Vogel らの方法[Psychopharmacology, 21, 1(1971)] に準じて行う。体重150～200gの雄性Wistarラットを1群10～14匹として使用する。実験に先立ち72時間絶水する。実験装置は明箱と給水ノズルを備えた暗箱から成り、動物は両箱間を自由に出入りできるようにする。被験化合物を経口投与し1時間後に動物を明箱に入れ、lick数20回ごとに給水ノズルと床グリットを通して電気ショックを与える。動物が最初にショックを受けた直後から3分間の被ショック数を測定し、メチルセルロース投与群との有意差を調べ、t検定により最小有効量(MED)を求める。

実験例4：筋弛緩作用

1群10匹の雄性マウスに試験化合物を経口投与し、1時間後に毎分11回の速さで回転する直径2.8cmの回転棒にのせ、1分以内に落下する動物の匹数を数える。50%の動物を落下させる試験化合物の投与量を50%有効投与量(ED₅₀, mg/kg)としてプロビット法により求める。

実験例5：麻酔増強作用

26℃の恒温室内に入れておいた一群7匹の雄性マウスに試験化合物を経口投与し、1時間後にヘキシバルビタール40mg/kgを腹腔内投与する。ヘキシバルビタール投与15分および30分後に正向反射(righting reflex)の消失を試験する。50%の動物において3秒以上にわたる正向反射を消失させる試験化

化合物の投与量を50%有効投与量(ED_{50} , mg/kg)としてプロビット法により求める。

実験例6：急性毒性

雄性ddYマウスを一群5匹として用い、実施例18の化合物300mg/kgを腹腔内投与したところ、投与後5日間まで死亡例は認められなかった。また同様にして1000mg/kgを経口投与したところ、投与後5日間死亡例は認められなかった。

上記した実験を含む種々の薬理実験から、本発明の一般式(I)の化合物はベンゾジアゼピン(BZP)受容体に対して高い親和性を示し、ビククリンなどの化学的痙攣誘発剤に対する拮抗作用を有する。

特に、本発明化合物はBZP受容体のタイプI受容体に対し親和性が高く、さらに電気生理学的実験よりBZPパーシャル・アゴニストとしての性質を示すことから、筋弛緩作用、麻酔増強作用、鎮静作用、睡眠・アルコール増強作用などの副作用との乖離が大きく、不安に対して選択的に作用する抗不安薬として有用である。また、本発明化合物はin vivoにおける実験系、たとえばVogelらのwater-lick法、elevated plus maze法[Costall et al.(Br.J.Pharmacol., 96, 312(1989)); Meert et al.(Drug.Develop.Res., 18, 119(1989)); Singh et al.(Br.J.Pharmacol., 104, 239(1991))], social interaction法[File et al.(J.Neurosci.Methods, 2, 219(1980))], 明暗箱法[Jones et al.(Br.J.Pharmacol., 93, 985(1988))]などの抗不安モデルにおいても強力な抗不安活性を示し、副作用(筋弛緩作用、麻酔増強作用)との分離が大きいことが認められているため、安全性の高い抗不安薬として用いることができる。

本発明の一般式(I)の化合物を医薬として用いる場合には、治療上有効量の化合物と薬理学上許容される適宜の賦形剤、担体、希釈剤などの添加剤と混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒、シロップ剤、注射剤、坐剤または散剤などの形態で投与できる。投与量は、たとえば経口投与の場合、通常成人1日当たり5~500mg程度であり、これを1回または数回に分けて投与することができる。

以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

実施例 1

2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジヒドロ-[1]ベンゾチエピノ[5, 4-c]ピリダジン-3(2H)-オン 102 g、ジクロロエタン 1000 ml および無水酢酸 102 g の混合物に氷冷下アルミニウムクロライド 306 g を加える。さらに室温下 10 分間攪拌した後、50℃～60℃で 6 時間攪拌する。反応液を氷水にあげ、有機層を分取し硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去し、得られた結晶をクロロホルムとエタノールの混合溶媒から再結晶すると、白色結晶の 10-アセチル-2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジヒドロ-[1]ベンゾチエピノ[5, 4-c]ピリダジン-3(2H)-オン・1/3 水和物 64 g を得る。融点 178～179℃

実施例 2

10-アセチル-2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジヒドロ-[1]ベンゾチエピノ[5, 4-c]ピリダジン-3(2H)-オン 64 g、メタノール 500 ml の混合物にクロロホルム 500 ml 溶液へ氷冷、攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム 6.4 g を加える。室温下 1 時間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮する。残渣に水を加え、クロロホルムで 2 回抽出する。クロロホルム層を集め水洗した後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、得られた結晶をエタノールから再結晶すると、白色結晶の 2-(4-クロロフェニル)-10-(1-ヒドロキシエチル)-5, 6-ジヒドロ-[1]ベンゾチエピノ[5, 4-c]ピリダジン-3(2H)-オン・1/2 水和物 59 g を得る。融点 122～124℃

実施例 3

10-アセチル-2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジヒドロ-[1]ベンゾチエピノ[5, 4-c]ピリダジン-3(2H)-オン 2 g と蟻酸 20 ml の溶液へ 30%過酸化水素水 3 ml を加える。室温で 5 時間攪拌した後、反応液を水にあげ、析出した結晶を濾取する。得られた結晶をジメチルホルムアミドから再結晶すると、白色結晶の 10-アセチル-2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジヒドロ-[1]ベンゾチエピノ[5, 4-c]ピリダジン-3(2H)-オン 7, 7-ジオキサイド 1.9 g を得る。融点 274～275℃

実施例 4

2-(4-クロロフェニル)-10-(1-ヒドロキシエチル)-5,6-ジヒドロ-[1]ベンゾチエピノ[5,4-c]ピリダジン-3(2H)-オン 2.66 g と酢酸 40 ml の溶液へ 30% 過酸化水素水 1.57 ml を加える。室温で 4 時間攪拌した後、反応液を水にあげ、析出した結晶を濾取する。得られた結晶をエタノールとイソプロピルエーテルの混合溶媒から再結晶すると、白色結晶の 2-(4-クロロフェニル)-10-(1-ヒドロキシエチル)-5,6-ジヒドロ-[1]ベンゾチエピノ[5,4-c]ピリダジン-3(2H)-オン 7-オキサイド 2.17 g を得る。融点 194~196℃

実施例 5

2-(4-クロロフェニル)-10-(1-ヒドロキシエチル)-5,6-ジヒドロ-[1]ベンゾチエピノ[5,4-c]ピリダジン-3(2H)-オン 2.5 g と蟻酸 20 ml の溶液へ 30% 過酸化水素水 0.7 ml を加える。室温で 1 時間攪拌した後、反応液を水にあげ、析出した油状物をクロロホルムに溶解し、酸性亜硫酸水素ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて水で洗浄する。クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮する。残査をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、得られた結晶をエタノールから再結晶すると、白色結晶の 2-(4-クロロフェニル)-10-(1-ホルミルオキシエチル)-5,6-ジヒドロ-[1]ベンゾチエピノ[5,4-c]ピリダジン-3(2H)-オン 7-オキサイド 1.1 g を得る。融点 195~196℃

実施例 6

2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-[1]ベンゾチエピノ[5,4-c]ピリダジン-3(2H)-オンとプロピオニルクロライドを用いて実施例 1 と同様に反応および処理を行なうことにより、2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-10-プロピオニル-[1]ベンゾチエピノ[5,4-c]ピリダジン-3(2H)-オンを得る。融点 197~198℃

実施例 7

2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-[1]ベンゾチエピノ[5,4-c]ピリダジン-3(2H)-オンとブチリルクロライドを用いて実施例

1と同様に反応および処理を行なうことにより、10-ブチル-2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-[1]ベンゾチエピノ[5,4-c]ピリダジン-3(2H)-オンを得る。融点179~180℃

実施例8

10-ブチル-2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-[1]ベンゾチエピノ[5,4-c]ピリダジン-3(2H)-オンを用いて実施例2と同様に反応および処理を行なうと、2-(4-クロロフェニル)-10-(1-ヒドロキシブチル)-5,6-ジヒドロ-[1]ベンゾチエピノ[5,4-c]ピリダジン-3(2H)-オンを得る。融点169~170℃

実施例9

2-(4-クロロフェニル)-10-(1-ヒドロキシエチル)-5,6-ジヒドロ-[1]ベンゾチエピノ[5,4-c]ピリダジン-3(2H)-オンを用いて実施例3と同様に反応および処理を行なうと、2-(4-クロロフェニル)-10-(1-ヒドロキシエチル)-5,6-ジヒドロ-[1]ベンゾチエピノ[5,4-c]ピリダジン-3(2H)-オン 7,7-ジオキサイドを得る。融点250~251℃

実施例10

10-アセチル-2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-[1]ベンゾチエピノ[5,4-c]ピリダジン-3(2H)-オンを用いて実施例4と同様に反応および処理を行なうと、10-アセチル-2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-[1]ベンゾチエピノ[5,4-c]ピリダジン-3(2H)-オン 7-オキサイド・1/3水和物を得る。融点231~232℃(分解)

実施例11

2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-[1]ベンゾチエピノ[5,4-c]ピリダジン-3(2H)-オン34gとクロルアセチルクロライド34gをジクロルエタン250ml中に加える。10℃以下に保ちながら無水塩化アルミニウム53.2gを添加する。同温に30分間攪拌した後、50±5℃に5時間攪拌する。次いで反応液を氷水中に注加し一夜放置する。生じた沈殿を濾

取、水洗し、エタノールから再結晶すると、10-クロロアセチル-2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-[1]ベンゾチエピノ[5,4-c]ピリダジン-3(2H)-オン24.5gを得る。融点208~210℃

実施例12

10-クロロアセチル-2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-[1]ベンゾチエピノ[5,4-c]ピリダジン-3(2H)-オン10.0gをピリジン150ml中に加え、80℃にて5時間保つ。減圧下に濃縮し、残査に少量のエタノールを加え、沈殿を濾取し、エタノールから再結晶すると、1-[2-(4-クロロフェニル)-2,3,5,6-テトラヒドロ-3-オキソ-[1]ベンゾチエピノ[5,4-c]ピリダジン-10-イルカルボニルメチル]ピリジニウムクロライド10.1gを得る。融点188~190℃(分解)。1-[2-(4-クロロフェニル)-2,3,5,6-テトラヒドロ-3-オキソ-[1]ベンゾチエピノ[5,4-c]ピリダジン-10-イルカルボニルメチル]ピリジニウムクロライド2.5gをメタノール100mlに溶解し、5℃以下に冷却しながらナトリウムメトキシド0.4gを添加し、同温に30分間保つ。反応液を減圧下に濃縮し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加える。酢酸エチルにて抽出、水洗し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥する。減圧下に濃縮し、得られた粗結晶をエタノールから再結晶し、2-(4-クロロフェニル)-2,3,5,6-テトラヒドロ-3-オキソ-[1]ベンゾチエピノ[5,4-c]ピリダジン-10-カルボン酸メチルエステル0.3gを得る。融点177~178℃(分解)。一方、抽出残液の沈殿物を濾取し、希水酸化ナトリウム水溶液にて抽出する。得られた溶液を希塩酸にて酸性にして得られる結晶を濾取し、水洗し、メタノールから再結晶すると、2-(4-クロロフェニル)-2,3,5,6-テトラヒドロ-3-オキソ-[1]ベンゾチエピノ[5,4-c]ピリダジン-10-カルボン酸0.4gを得る。融点280℃以上

実施例13

塩化アルミニウム5.7gの塩化メチレン100ml懸濁液に氷冷下、アセチルクロライド2.0mlを加える。のち、室温で10分間攪拌後、再び氷冷し、2-(4-クロロフェニル)-4,4a,5,6-テトラヒドロチエノ[2,3

－h〕シンノリン－3（2H）－オン4. 5 gを加え、2時間加熱還流させる。冷後、反応液を氷水中に注ぎ、クロロホルムにて抽出する。水洗し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られる結晶をクロロホルムとエタノールの混合溶媒より再結晶すると、融点155～157℃の白色結晶として8－アセチル－2－（4－クロロフェニル）－4, 4a, 5, 6－テトラヒドロチエノ〔2, 3－h〕シンノリン－3（2H）－オン4. 7 gが得られる。

実施例14

実施例13で用いたアセチルクロライドの代わりにプロピオニルクロライドを用いて同様の反応および処理を行うと、融点135～138℃の白色結晶として2－（4－クロロフェニル）－4, 4a, 5, 6－テトラヒドロ－8－プロピオニルチエノ〔2, 3－h〕シンノリン－3（2H）－オンが得られる。

実施例15

実施例13で用いたアセチルクロライドの代わりにブチリルクロライドを用いて同様の反応および処理を行うと、融点157～159℃の白色結晶として8－ブチリル－2－（4－クロロフェニル）－4, 4a, 5, 6－テトラヒドロチエノ〔2, 3－h〕シンノリン－3（2H）－オンが得られる。

実施例16

実施例13で用いたアセチルクロライドの代わりにベンゾイルクロライドを用いて同様の反応および処理を行うと、融点162～164℃の白色結晶として8－ベンゾイル－2－（4－クロロフェニル）－4, 4a, 5, 6－テトラヒドロチエノ〔2, 3－h〕シンノリン－3（2H）－オンが得られる。

実施例17

実施例13で用いた2－（4－クロロフェニル）－4, 4a, 5, 6－テトラヒドロチエノ〔2, 3－h〕シンノリン－3（2H）－オンの代わりに4, 4a, 5, 6－テトラヒドロ－2－（4－メチルフェニル）チエノ〔2, 3－h〕シンノリン－3（2H）－オンを用いて同様の反応および処理を行うと、融点191～193℃の白色結晶として8－アセチル－4, 4a, 5, 6－テトラヒドロ－2－（4－メチルフェニル）チエノ〔2, 3－h〕シンノリン－3（2H）－オンが得られる。

実施例 18

実施例 13 で用いた 2-(4-クロロフェニル)-4, 4a, 5, 6-テトラヒドロチエノ〔2, 3-h〕シンノリン-3(2H)-オンの代わりに 2-(4-クロロフェニル)-2, 4, 4a, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-3H-チエノ〔2', 3': 6, 7〕シクロヘプタ〔1, 2-c〕ピリダジン-3-オンを用いて同様の反応および処理を行うと、融点 128~130℃の白色結晶として 9-アセチル-2-(4-クロロフェニル)-2, 4, 4a, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-3H-チエノ〔2', 3': 6, 7〕シクロヘプタ〔1, 2-c〕ピリダジン-3-オンが得られる。

実施例 19

9-アセチル-2-(4-クロロフェニル)-2, 4, 4a, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-3H-チエノ〔2', 3': 6, 7〕シクロヘプタ〔1, 2-c〕ピリダジン-3-オン 1.2g の 15%臭化水素-酢酸溶液に攪拌下、室温にてジメチルスルホキシド 0.23ml を加える。同温にて 15 分間反応後、反応液を 0.5%亜硫酸水素ナトリウム水に注ぐ。クロロホルムにて抽出後、水洗し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥する。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトに付す。クロロホルムにて溶出する画分より得られる結晶をエタノールより再結晶すると、融点 164~166℃の白色結晶として 9-アセチル-2-(4-クロロフェニル)-2, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3H-チエノ〔2', 3': 6, 7〕シクロヘプタ〔1, 2-c〕ピリダジン-3-オン 0.4g が得られる。

実施例 20

N-メチルホルムアニリド 0.45g にオキシ塩化リン 0.33ml を加え室温下 1 時間攪拌する。のち、2-(4-クロロフェニル)-2, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3H-チエノ〔2', 3': 6, 7〕シクロヘプタ〔1, 2-c〕ピリダジン-3-オン 0.5g を加え、室温にて 2 時間反応させる。氷水中に注ぎ酢酸エチルにて抽出、水洗し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥する。減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト(SiO₂:40g)に付し、クロロホルムより溶出する画分より得られる結晶をクロロホルム-エタノールの混合溶媒か

ら再結晶すると、融点 $170\sim 172^{\circ}\text{C}$ の淡黄色粉末結晶として2-(4-クロロフェニル)-9-ホルミル-2, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3H-チエノ〔2', 3' : 6, 7〕シクロヘプタ〔1, 2-c〕ピリダジーン-3-オン0. 25 gが得られる。

実施例 2 1

8-アセチル-4, 4a, 5, 6-テトラヒドロ-2-(4-メチルフェニル)チエノ〔2, 3-h〕シンノリン-3(2H)-オン1. 3 gのメタノール懸濁液に、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム300 mgを加え3時間攪拌する。のちメタノールを約半分まで減圧下濃縮し水を加えた後クロロホルムにて抽出、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥する。減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト(SiO_2 :30 g)に付し、クロロホルムおよびメタノールの混合溶媒(98:2)より溶出する画分より得られる結晶を酢酸エチル-ヘキサンの混合溶媒から再結晶すると、融点 $129\sim 145^{\circ}\text{C}$ の淡黄色粉末結晶として8-(1-ヒドロキシエチル)-4, 4a, 5, 6-テトラヒドロ-2-(4-メチルフェニル)チエノ〔2, 3-h〕シンノリン-3(2H)-オン570 mgが得られる。

実施例 2 2

塩化アルミニウム6. 4 gの塩化メチレン懸濁液に、氷冷下塩化アセチル2. 3 mlを加え10分間攪拌したのち、5, 6-ジヒドロ-2-(4-メチルフェニル)チエノ〔2, 3-h〕シンノリン-3(2H)-オン4. 7 gの塩化メチレン溶液を加え30分間室温で攪拌し、さらに1時間加熱還流する。氷水中に注ぎクロロホルムにて抽出、水洗し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥する。減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト(SiO_2 :100 g)に付し、クロロホルムより溶出する画分より得られる結晶をクロロホルム-メタノールの混合溶媒から再結晶すると、融点 $240\sim 242^{\circ}\text{C}$ の白色粉末結晶として8-アセチル-5, 6-ジヒドロ-2-(4-メチルフェニル)チエノ〔2, 3-h〕シンノリン-3(2H)-オン3. 7 gを得る。

実施例 2 3

8-アセチル-5, 6-ジヒドロ-2-(4-メチルフェニル)チエノ〔2,

3-h} シンノリン-3 (2H)-オン 600 mg をメタノール 100 ml に懸濁し、氷冷攪拌下水素化ホウ素ナトリウム 70 mg を加え 3 時間攪拌する。氷水に注ぎクロロホルムにて抽出、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥する。減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト(SiO_2 :20 g) に付し、クロロホルムおよびメタノールの混合溶媒(98:2)より溶出する画分より得られる結晶を酢酸エチル-ヘキサンの混合溶媒から再結晶すると、融点 146~148°C の淡黄色粉末結晶として 8-(1-ヒドロキシエチル)-5, 6-ジヒドロ-2-(4-メチルフェニル)チエノ〔2, 3-h} シンノリン-3 (2H)-オン 300 mg が得られる。

実施例 24

塩化アルミニウム 20.3 g の塩化メチレン懸濁液に、氷冷下塩化クロロアセチル 8.1 ml を加えたのち、4, 4a, 5, 6-テトラヒドロ-2-(4-メチルフェニル)チエノ〔2, 3-h} シンノリン-3 (2H)-オン 15 g の塩化メチレン溶液を加え 8 時間加熱還流する。氷水に注ぎクロロホルムにて抽出、水洗し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥する。減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト(SiO_2 :600 g) に付し、クロロホルムより溶出する最初の画分より原料 7.2 g を得、2 番目の画分から得られる結晶をクロロホルム-エタノールの混合溶媒から再結晶すると、融点 169~171°C の淡黄色粉末結晶として 8-クロロアセチル-4, 4a, 5, 6-テトラヒドロ-2-(4-メチルフェニル)チエノ〔2, 3-h} シンノリン-3 (2H)-オン 6.5 g を得る。

実施例 25

8-クロロアセチル-4, 4a, 5, 6-テトラヒドロ-2-(4-メチルフェニル)チエノ〔2, 3-h} シンノリン-3 (2H)-オン 5.8 g を酢酸 100 ml に懸濁し、酢酸カリウム 12 g を加え 5 時間攪拌する。氷水に注ぎ析出する結晶を濾取した後、濾液を酢酸エチルにて抽出、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥する。減圧濃縮後、得られた残渣を濾取した結晶と合わせシリカゲルカラムクロマト(SiO_2 :200 g) に付し、クロロホルムより溶出する画分より得られる結晶をクロロホルム-メタノールの混合溶媒から再結晶する

と、融点144～145℃の白色粉末結晶として8-アセトキシアセチル-4, 4a, 5, 6-テトラヒドロ-2-(4-メチルフェニル)チエノ〔2, 3-h〕シンノリン-3(2H)-オン4.4gが得られる。

実施例26

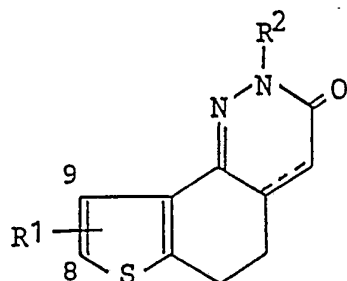
8-アセトキシアセチル-4, 4a, 5, 6-テトラヒドロ-2-(4-メチルフェニル)チエノ〔2, 3-h〕シンノリン-3(2H)-オン3gをトリフルオロ酢酸30mlに溶解し、トリエチルシラン2.7mlを加えた後、室温下24時間攪拌する。氷水に注ぎ炭酸カリウムで中和しクロロホルムにて抽出、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥する。減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト(SiO₂:100g)に付し、クロロホルムより溶出する画分より得られる結晶を酢酸エチル-ヘキサンの混合溶媒から再結晶すると、融点73～75℃の白色粉末結晶として8-(2-アセトキシエチル)-4, 4a, 5, 6-テトラヒドロ-2-(4-メチルフェニル)チエノ〔2, 3-h〕シンノリン-3(2H)-オン2.0gを得る。

実施例27

8-(2-アセトキシエチル)-4, 4a, 5, 6-テトラヒドロ-2-(4-メチルフェニル)チエノ〔2, 3-h〕シンノリン-3(2H)-オン1.5gをメタノール50mlに懸濁し氷冷下、炭酸カリウム0.7gの水溶液5mlを加え1時間攪拌する。氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥する。減圧濃縮後、得られた結晶をクロロホルム-エタノールの混合溶媒から再結晶すると、融点159～160℃の白色粉末結晶として4, 4a, 5, 6-テトラヒドロ-8-(2-ヒドロキシエチル)-2-(4-メチルフェニル)チエノ〔2, 3-h〕シンノリン-3(2H)-オン1.3gを得る。

以下、上記実施例と同様の方法により、次表に示す化合物が得られる。

表 2



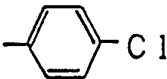
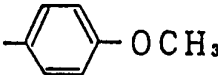
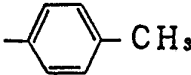
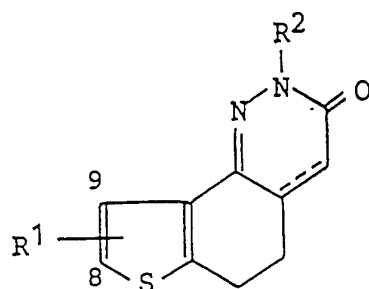
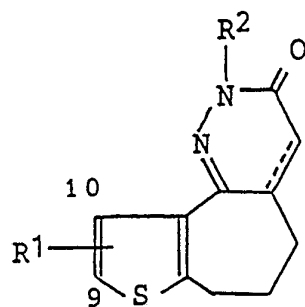
No.	R ¹	R ²	結合
28	8-COOH		単
29	8-COCH ₂ C 1	"	"
30	8- $\begin{array}{c} \text{CHCH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	"	"
31	8-COCH ₂ OCOCH ₃	"	"
32	8-CH ₂ CH ₂ OCOCH ₃	"	"
33	8-COOCH ₃	"	"
34	"	"	二重
35	8-COCF ₃	"	単
36	8-COCH ₃		"
37	8- $\begin{array}{c} \text{CHCH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$		"

表 3



No.	R ¹	R ²	====結合
38	8-CO-	Cl	単
39	8-COCH ₂ -	"	"
40	8-COOCH ₂ -	"	"
41	8-COO-	"	"
42	8-COOCH ₂ CH ₂ -	"	"
43	8-CH ₂ OCH ₃	Br	"
44	8-CHCH ₃ OCHO	"	"
45	8-CH ₂ OCO-	"	"
46	8-CH ₂ OCOCH ₂ -	"	"
47	8-CH ₂ OH	"	二重

表 4



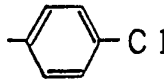
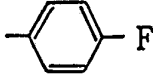
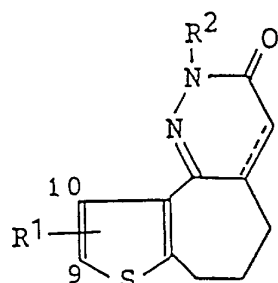
No.	R ¹	R ²	====結合
48	9-COOH	 Cl	単
49	9- $\begin{array}{c} \text{CHCH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	"	"
50	9-COCH ₂ OCOCH ₃	"	"
51	9-CH ₂ CH ₂ OCOCH ₃	"	"
52	9-COOCH ₃	"	"
53	"	"	二重
54	9-COCH ₃	 F	単
55	9-COCH ₂ Cl	"	"
56	9-COO- 	"	"
57	9-CH ₂ OCOCH ₃	"	"

表 5



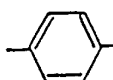
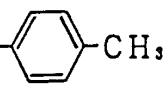
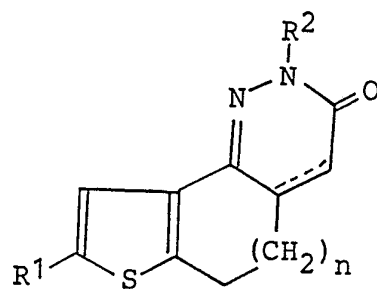
No.	R ¹	R ²	====結合
58	9-CO- 	 -C1	単
59	"	"	二重
60	9-CH ₂ OCO- 	"	単
61	9-COCH ₂ OCOCH ₃	"	"
62	9-COCH ₂ OCOCH ₂ - 	"	"
63	9-COCH ₂ - 	"	"
64	9-COCH ₂ OCOCH ₂ - 	"	"
65	9-CO- 	"	"
66	"	"	二重
67	9-CO- 	"	単

表 6



No.	R ¹	R ²	n	====結合
68	-CH ₂ OH		2	二重
69	$\begin{array}{c} -\text{CHCH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	"	1	単
70	"	"	1	二重
71	-COCH ₃	"	1	"
72	-CHO		1	"
73	-CH=NOH	"	1	"
74	-CN	"	1	"
75	-COCH ₂ OH	"	1	単
76	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	"	1	"

製剤処方例

本発明の一般式 (I) の化合物 10 mg を含有する錠剤は、以下の処方により調製される。

一般式 (I) の化合物	10.0 mg
乳糖	58.5 mg
とうもろこしでんぷん	25.0 mg
結晶セルロース	20.0 mg
ポリビニルピロリドン K-30	2.0 mg
タルク	4.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg

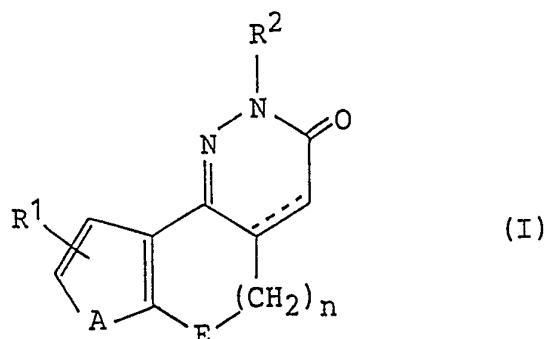
120.0 mg

一般式 (I) の化合物をアトマイザーで粉碎し、平均粒子径が $10\ \mu$ 以下の微粉末にし、これと、乳糖、とうもろこしでんぷんおよび結晶セルロースを練合機中で十分に混合し、ポリビニルピロリドン糊液を用いて練合する。練合物を 200 メッシュの篩に通し、 50°C で乾燥し、さらに 24 メッシュの篩に通す。タルクおよびステアリン酸マグネシウムを混合し直径 8 mm の杵を用いて重量 120.0 mg の錠剤を得る。この錠剤は必要により糖衣またはフィルムコート処理することができる。

本発明を上述の明細書およびそれに含まれる実施例により適切かつ十分に説明したが、それらは本発明の精神および範囲を逸脱することなく変更または修飾することができる。

請求の範囲

1. 一般式



〔式中、 R^1 はカルボキシル、ホルミル、シアノ、ヒドロキシイミノメチル、アシル、アルコキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、ヘテロアリアルキルオキシカルボニル、アリアルオキシカルボニル、ヘテロアリアルオキシカルボニル、アルコシアルキル、アリアルアルコシアルキル、アリアルオキシアルキル、ヘテロアリアルオキシアルキル、アシルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アシルオキシアルカノイル、アルコシアルカノイル、ヒドロキシアルカノイル、アリアルオキシアルカノイル、ハロアルカノイル、アラルキルオキシアルカノイル、ヘテロアリアルアルキルオキシアルカノイルまたはヘテロアリアルオキシアルカノイルを示す。

R^2 は水素、炭素数 1～8 個を有するアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アリアル、アラルキル、ヘテロアリアルまたは芳香環上にハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、炭素数 1～4 個のアルキル、炭素数 1～4 個のアルコキシ、炭素数 2～5 個のアルカノイルアミノ、ハロアルキル、アシルオキシ、炭素数 2～5 個のアルコキシカルボニルおよびカルボキシルから選ばれる置換基を少なくとも 1 個有しているアリアル、アラルキルもしくはヘテロアリアルを示す。

Aは硫黄原子または $-\text{CH}=\text{CH}-$ を示す。

Eは $-\text{CH}_2-$ または $-\text{S}(\text{O})_m-$ (m は0, 1または2を示す)を示す。

n は1または2を示す。

実戦と点線で表される結合は、単結合または二重結合を示す。

ただし、Aが硫黄原子のときEは $-\text{CH}_2-$ を示し、Aが $-\text{CH}=\text{CH}-$ のとき、Eは $-\text{S}(\text{O})_m-$ (m は0, 1または2を示す)を、 n は2を示す。]

により表される縮合ピリダジン化合物。

2. R^2 が芳香環上にハロゲン、炭素数1～4個のアルキルおよび炭素数1～4個のアルコキシから選ばれる置換基を少なくとも1個有しているアリールである請求の範囲第1項記載の縮合ピリダジン化合物。

3. Aが硫黄原子を示し、Eが $-\text{CH}_2-$ である請求の範囲第1項記載の縮合ピリダジン化合物。

4. Aが $-\text{CH}=\text{CH}-$ を示し、Eが $-\text{S}(\text{O})_m-$ (m は0, 1または2を示す)を示し、 n が2である請求の範囲第1項記載の縮合ピリダジン化合物。

5. 一般式(I)の化合物が8-アセチル-2-(4-クロロフェニル)-4, 4a, 5, 6-テトラヒドロチエノ〔2, 3-h〕シンノリン-3(2H)-オン、

2-(4-クロロフェニル)-4, 4a, 5, 6-テトラヒドロ-8-プロピオニルチエノ〔2, 3-h〕シンノリン-3(2H)-オン、

8-ブチル-2-(4-クロロフェニル)-4, 4a, 5, 6-テトラヒドロチエノ〔2, 3-h〕シンノリン-3(2H)-オン、

8-ベンゾイル-2-(4-クロロフェニル)-4, 4a, 5, 6-テトラヒドロチエノ〔2, 3-h〕シンノリン-3(2H)-オン、

8-アセチル-4, 4a, 5, 6-テトラヒドロ-2-(4-メチルフェニル)チエノ〔2, 3-h〕シンノリン-3(2H)-オン、

9-アセチル-2-(4-クロロフェニル)-2, 4, 4a, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-3H-チエノ〔2', 3': 6, 7〕シクロヘプタ〔1, 2-c〕ピリダジン-3-オン、

9-アセチル-2-(4-クロロフェニル)-2, 5, 6, 7-テトラヒドロ

－3H－チエノ〔2′，3′：6，7〕シクロヘプタ〔1，2－c〕ピリダジン
－3－オン、

2－（4－クロロフェニル）－9－ホルミル－2，5，6，7－テトラヒドロ
－3H－チエノ〔2′，3′：6，7〕シクロヘプタ〔1，2－c〕ピリダジン
－3－オン、

8－（1－ヒドロキシエチル）－4，4a，5，6－テトラヒドロ－2－（4
－メチルフェニル）チエノ〔2，3－h〕シンノリン－3（2H）－オン、

8－アセチル－5，6－ジヒドロ－2－（4－メチルフェニル）チエノ〔2，
3－h〕シンノリン－3（2H）－オン、

8－（1－ヒドロキシエチル）－5，6－ジヒドロ－2－（4－メチルフェニ
ル）チエノ〔2，3－h〕シンノリン－3（2H）－オン、

8－クロロアセチル－4，4a，5，6－テトラヒドロ－2－（4－メチルフ
ェニル）チエノ〔2，3－h〕シンノリン－3（2H）－オン、

8－アセトキシアセチル－4，4a，5，6－テトラヒドロ－2－（4－メチ
ルフェニル）チエノ〔2，3－h〕シンノリン－3（2H）－オン、

8－（2－アセトキシエチル）－4，4a，5，6－テトラヒドロ－2－（4
－メチルフェニル）チエノ〔2，3－h〕シンノリン－3（2H）－オン、

4，4a，5，6－テトラヒドロ－8－（2－ヒドロキシエチル）－2－（4
－メチルフェニル）チエノ〔2，3－h〕シンノリン－3（2H）－オン、

10－アセチル－2－（4－クロロフェニル）－5，6－ジヒドロ－〔1〕ベ
ンゾチエピノ〔5，4－c〕ピリダジン－3（2H）－オン、

2－（4－クロロフェニル）－10－（1－ヒドロキシエチル）－5，6－ジ
ヒドロ－〔1〕ベンゾチエピノ〔5，4－c〕ピリダジン－3（2H）－オン、

10－アセチル－2－（4－クロロフェニル）－5，6－ジヒドロ－〔1〕ベ
ンゾチエピノ〔5，4－c〕ピリダジン－3（2H）－オン 7，7－ジオキサ
イド、

2－（4－クロロフェニル）－10－（1－ヒドロキシエチル）－5，6－ジ
ヒドロ－〔1〕ベンゾチエピノ〔5，4－c〕ピリダジン－3（2H）－オン
7－オキサイド、

2-(4-クロロフェニル)-10-(1-ホルミルオキシエチル)-5, 6-ジヒドロ-[1]ベンゾチエピノ[5, 4-c]ピリダジン-3(2H)-オン 7-オキサイド、

2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジヒドロ-10-プロピオニル-[1]ベンゾチエピノ[5, 4-c]ピリダジン-3(2H)-オン、

10-ブチル-2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジヒドロ-[1]ベンゾチエピノ[5, 4-c]ピリダジン-3(2H)-オン、

2-(4-クロロフェニル)-10-(1-ヒドロキシブチル)-5, 6-ジヒドロ-[1]ベンゾチエピノ[5, 4-c]ピリダジン-3(2H)-オン、

2-(4-クロロフェニル)-10-(1-ヒドロキシエチル)-5, 6-ジヒドロ-[1]ベンゾチエピノ[5, 4-c]ピリダジン-3(2H)-オン 7, 7-ジオキサイド、

10-アセチル-2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジヒドロ-[1]ベンゾチエピノ[5, 4-c]ピリダジン-3(2H)-オン 7-オキサイド、

10-クロロアセチル-2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジヒドロ-[1]ベンゾチエピノ[5, 4-c]ピリダジン-3(2H)-オン、

2-(4-クロロフェニル)-2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-3-オキソ-[1]ベンゾチエピノ[5, 4-c]ピリダジン-10-カルボン酸メチルエステルおよび

2-(4-クロロフェニル)-2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-3-オキソ-[1]ベンゾチエピノ[5, 4-c]ピリダジン-10-カルボン酸から選ばれる請求の範囲第1項記載の縮合ピリダジン化合物。

6. 一般式(I)の化合物が9-アセチル-2-(4-クロロフェニル)-2, 4, 4a, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-3H-チエノ[2', 3':6, 7]シクロヘプタ[1, 2-c]ピリダジン-3-オンである請求の範囲第1項記載の縮合ピリダジン化合物。

7. 請求の範囲第1項記載の化合物の治療上有効量と医薬上許容しうる添加剤からなる医薬組成物。

8. 請求の範囲第1項記載の化合物を有効成分として含有してなる抗不安薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/01067

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. Cl⁵ C07D495/04, A61K31/50																	
II. FIELDS SEARCHED Minimum Documentation Searched ⁷ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%; padding: 5px;">Classification System</td> <td style="padding: 5px;">Classification Symbols</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 10px;">IPC</td> <td style="padding: 10px;">C07D495/04, A61K31/495-31/50</td> </tr> </table> Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸			Classification System	Classification Symbols	IPC	C07D495/04, A61K31/495-31/50											
Classification System	Classification Symbols																
IPC	C07D495/04, A61K31/495-31/50																
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; padding: 5px;">Category ¹⁰</th> <th style="width: 60%; padding: 5px;">Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 30%; padding: 5px;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">JP, A, 64-6278 (Yoshitomi Pharmaceutical Co., Ltd.), January 10, 1989 (10. 01. 89), (Family: none)</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-3, 5, 7, 8</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">JP, A, 2-167285 (Yoshitomi Pharmaceutical Co., Ltd.), June 27, 1990 (27. 06. 90), & WO, A1, 9003380 & EP, A1, 394471</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1, 2, 5, 6-8</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">JP, A, 1-250383 (Yoshitomi Pharmaceutical Co., Ltd.), October 5, 1989 (05. 10. 89), & EP, A1, 281045 & US, A, 4849421</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1, 2, 4, 5, 7, 8</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">JP, A, 2-69481 (Yoshitomi Pharmaceutical Co., Ltd.), March 8, 1990 (08. 03. 90), (Family: none)</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1, 2, 4, 5, 7, 8</td> </tr> </table>			Category ¹⁰	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	A	JP, A, 64-6278 (Yoshitomi Pharmaceutical Co., Ltd.), January 10, 1989 (10. 01. 89), (Family: none)	1-3, 5, 7, 8	A	JP, A, 2-167285 (Yoshitomi Pharmaceutical Co., Ltd.), June 27, 1990 (27. 06. 90), & WO, A1, 9003380 & EP, A1, 394471	1, 2, 5, 6-8	A	JP, A, 1-250383 (Yoshitomi Pharmaceutical Co., Ltd.), October 5, 1989 (05. 10. 89), & EP, A1, 281045 & US, A, 4849421	1, 2, 4, 5, 7, 8	A	JP, A, 2-69481 (Yoshitomi Pharmaceutical Co., Ltd.), March 8, 1990 (08. 03. 90), (Family: none)	1, 2, 4, 5, 7, 8
Category ¹⁰	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³															
A	JP, A, 64-6278 (Yoshitomi Pharmaceutical Co., Ltd.), January 10, 1989 (10. 01. 89), (Family: none)	1-3, 5, 7, 8															
A	JP, A, 2-167285 (Yoshitomi Pharmaceutical Co., Ltd.), June 27, 1990 (27. 06. 90), & WO, A1, 9003380 & EP, A1, 394471	1, 2, 5, 6-8															
A	JP, A, 1-250383 (Yoshitomi Pharmaceutical Co., Ltd.), October 5, 1989 (05. 10. 89), & EP, A1, 281045 & US, A, 4849421	1, 2, 4, 5, 7, 8															
A	JP, A, 2-69481 (Yoshitomi Pharmaceutical Co., Ltd.), March 8, 1990 (08. 03. 90), (Family: none)	1, 2, 4, 5, 7, 8															
¹⁰ 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 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family																	
IV. CERTIFICATION <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;">Date of the Actual Completion of the International Search November 10, 1992 (10. 11. 92)</td> <td style="width: 50%; padding: 5px;">Date of Mailing of this International Search Report December 1, 1992 (01. 12. 92)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">International Searching Authority Japanese Patent Office</td> <td style="padding: 5px;">Signature of Authorized Officer</td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search November 10, 1992 (10. 11. 92)	Date of Mailing of this International Search Report December 1, 1992 (01. 12. 92)	International Searching Authority Japanese Patent Office	Signature of Authorized Officer											
Date of the Actual Completion of the International Search November 10, 1992 (10. 11. 92)	Date of Mailing of this International Search Report December 1, 1992 (01. 12. 92)																
International Searching Authority Japanese Patent Office	Signature of Authorized Officer																

国 際 調 査 報 告

国際出願番号PCT/JP92/01067

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl⁵ C07D495/04, A61K31/50		
II. 国際調査を行った分野		
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料		
分 類 体 系	分 類 記 号	
IPC	C07D495/04, A61K31/495-31/50	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
A	JP, A, 64-6278 (吉富製薬株式会社), 10. 1月. 1989 (10. 01. 89), (ファミリーなし)	1-3, 5, 7, 8
A	JP, A, 2-167285 (吉富製薬株式会社), 27. 6月. 1990 (27. 06. 90), &WO, A1, 9003380&EP, A1, 394471	1, 2, 5, 6-8
A	JP, A, 1-250383 (吉富製薬株式会社), 5. 10月. 1989 (05. 10. 89), &EP, A1, 281045&US, A, 4849421	1, 2, 4, 5, 7, 8
A	JP, A, 2-69481 (吉富製薬株式会社), 8. 3月. 1990 (08. 03. 90), (ファミリーなし)	1, 2, 4, 5, 7, 8
※引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリーの文献		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
10. 11. 92	01.12.92	
国際調査機関	権限のある職員	4 C 7 3 2 9
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官	後 藤 圭 次