

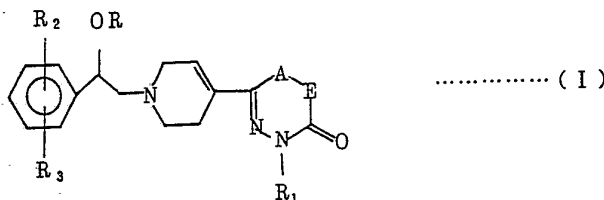


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 5 C07D 401/04, 405/14, 417/04 C07D 417/14, A61K 31/50 A61K 31/53, 31/54</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 93/11123 (43) 国際公開日 1993年6月10日 (10.06.1993)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP92/01548 (22) 国際出願日 1992年11月27日(27. 11. 92) (30) 優先権データ 特願平3/340273 1991年11月29日(29. 11. 91) JP (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 全薬工業株式会社 (ZENYAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋室町3丁目2番9号 Tokyo, (JP) (72) 発明者;および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 小林英司(KOBAYASHI, Hideshi)[JP/JP] 〒165 東京都中野区上鷲宮3丁目16番17号 Tokyo, (JP) 吉岡君友(YOSHIOKA, Kimitomo)[JP/JP] 〒204 東京都清瀬市下清戸1丁目17番47-104号 グリーンタウン清戸 Tokyo, (JP) 山崎宏亮(YAMAZAKI, Hiroaki)[JP/JP] 〒300-15 茨城県北相馬郡藤代町宮和田926-39 Ibaragi, (JP) (74) 代理人 弁理士 山田恒光, 外(YAMADA, Tsunemitsu et al.) 〒101 東京都千代田区内神田三丁目5番3号 矢萩第二ビル Tokyo, (JP)</p>	<p>(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), IE(欧州特許), IT(欧州特許), JP, KR, LU(欧州特許), MC(欧州特許), NL(欧州特許), PT(欧州特許), SE(欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54) Title : HETEROCYCLIC COMPOUND AND CARDIOTONIC CONTAINING THE SAME AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称 ヘテロ環式化合物及びそれを有効成分とする強心剤

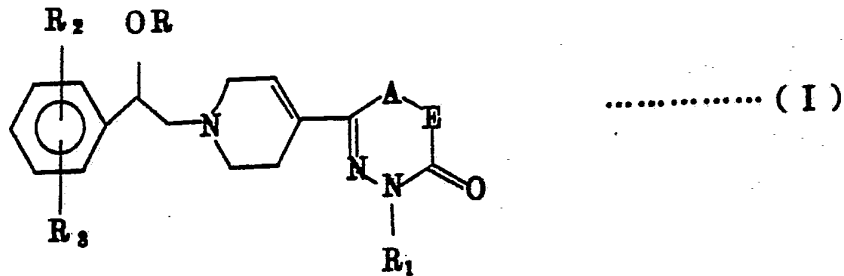


(57) Abstract

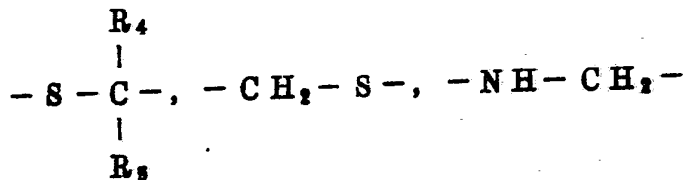
A heterocyclic compound represented by general formula (I), which has an excellent positive inotropic action as a cardiotonic and inhibits the rise of heart rate, and a cardiotonic containing the same as the active ingredient, wherein group A-E represents -S-CR₄R₅-, -CH₂-S-, -NH-CH₂- or -CH₂-CH₂-.

(57) 要約

本発明は強心剤として優れた陽性変力作用を有しかつ心拍数の上昇を抑制する一般式 I



[式中、A - E は式



又は $-CH_2CH_2-$ を表す。] で表わされるヘテロ環式化合物及びそれを有効成分とする強心剤に関する。

情報としての用途のみ

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

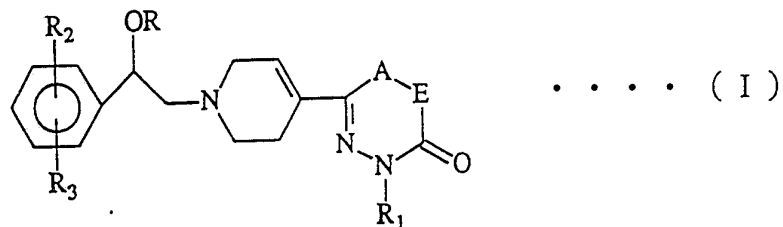
AT	オーストリア	FR	フランス	MW	マラウイ
AU	オーストラリア	GA	ガボン	NL	オランダ
BB	バルバドス	GB	イギリス	NO	ノルウェー
BE	ベルギー	GN	ギニア	NZ	ニュージーランド
BF	ブルキナ・ファソ	GR	ギリシャ	PL	ポーランド
BG	ブルガリア	HU	ハンガリー	PT	ポルトガル
BJ	ベナン	IE	アイルランド	RO	ルーマニア
BR	ブラジル	IT	イタリア	RU	ロシア連邦
CA	カナダ	JP	日本	SD	スーダン
CF	中央アフリカ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SE	スウェーデン
CG	コンゴ	KR	大韓民国	SK	スロヴァキア共和国
CH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

明 細 書

ヘテロ環式化合物及びそれを有効成分とする強心剤

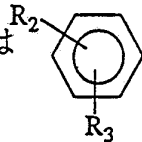
技術分野

本発明は一般式 I

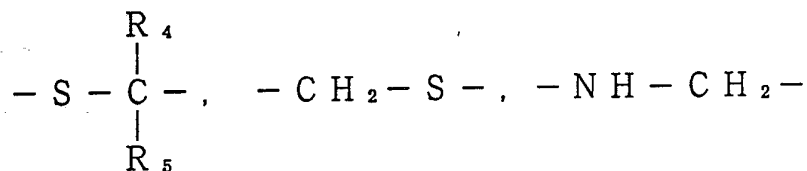


〔式中、R, R₁は水素原子又は低級アルキル基を表す。

R₂, R₃は各々独立して同じか又は異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、シアノ基又は水酸基を表すか或いはR₂とR₃が結合してメチレンジオキシ基を形成するか又は



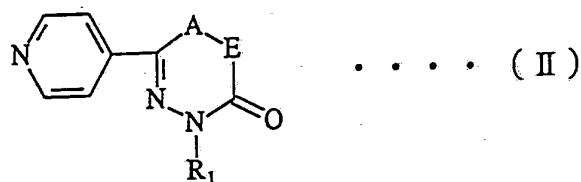
A - Eは式



又は $-CH_2CH_2-$ を表す。(但し、R₄, R₅は水素原子又は低級アルキル基を表す)〕で表されるヘテロ環式化合物又はその薬学的に許容される酸付加塩、並びにそのヘテロ環式化合物を有効成分とする強心剤に関する。

背景技術

強心作用を有するヘテロ環式化合物としては、特開昭57-2284号、特開昭58-131981号、特公昭61-53350号等の公報記載の下記一般式Ⅱの化合物が知られている。



(式中、 R_1 , A - E は前記の通り)

これらのヘテロ環式化合物はいずれも強心作用を有するものの、その作用が強くないこと及び心拍数を上昇させることから、臨床応用には好ましくなかった。

本発明者らは、鋭意研究の結果、一般式Ⅱの化合物のピリジル基を修飾することで強心剤として優れた陽性変力作用を有しかつ心拍数の上昇を抑制する新規ヘテロ環式化合物の合成に成功し、本発明を完成した。即ち、本発明は前記一般式Ⅰで表されるようなテトラヒドロピリジン誘導体又はその薬学的に許容される酸付加塩並びにそれらを有効成分とする強心剤にかかるものである。

発明の開示

本発明の化合物は前記一般式で示されるが、この式中の各記号の定義に使用する語句の意味と例を以下に説明する。

「低級」とは限定がなければ炭素数1～6個を有する基を意味する。

「低級アルキル基」としてはメチル、エチル、n-プロピル、

iso-プロピル、n-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等の直鎖又は分枝状のアルキル基が挙げられる。

「低級アルコキシ基」としてはメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、iso-プロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキシルオキシ等の直鎖又は分枝状のアルコキシ基が挙げられる。

「ハロゲン原子」としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

本発明の化合物としては例えば、

- ・ 2-[1-[2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン
- ・ 2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(2-メチルフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン
- ・ 2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(3-メチルフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン
- ・ 2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチルフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン
- ・ 2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(2,4-ジメチルフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン
- ・ 2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-イソプロピルフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

・ 2-[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

・ 2-[1-[2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

・ 2-[1-[2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

・ 2-[1-[2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

・ 2-[1-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

・ 2-[1-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

・ 2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

・ 2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

・ 2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン

ン-5-オン

・ 2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(2-メトキシフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

・ 2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

・ 2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

・ 2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(2,5-ジメトキシフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

・ 2-[1-[2-ヒドロキシ-2-[3,4-(メチレンジオキシ)フェニル]エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

・ 2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(2-ニトロフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

・ 2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(3-ニトロフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

・ 2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-ニトロフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

・ 2-[1-[2-(4-アミノフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,

6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

・ 2-[1-[2-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

・ 2-[1-[2-ヒドロキシ-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

・ 2-[1-[2-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

・ 2-[1-[2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4-メチル-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

・ 2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4-メチル-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

・ 2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチルフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-6-メチル-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

・ 2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチルフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-6,6-ジメチル-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

・ 6-エチル-2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチルフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

・ 2-[1-[2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-6-メチル-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

・ 2-[1-[2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-6-メチル-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

・ 2-[1-[2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-6,6-ジメチル-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

・ 2-[1-[2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-6-エチル-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

・ 2-[1-[2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-6-エチル-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

・ 2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-6-メチル-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

・ 2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-6,6-ジメチル-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

・ 6-エチル-2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

・ 2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-ニトロフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-6-メチル-4H,6H-1,3,4-チア

ジアジン-5-オン

・ 2-[1-[2-イソプロポキシ-2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

・ 2-[1-[2-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

・ 5-[1-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-3H,6H-1,3,4-チアジアジン-2-オン

・ 5-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチルフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-3H,6H-1,3,4-チアジアジン-2-オン

・ 5-[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-3H,6H-1,3,4-チアジアジン-2-オン

・ 5-[1-[2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-3H,6H-1,3,4-チアジアジン-2-オン

・ 5-[1-[2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-3H,6H-1,3,4-チアジアジン-2-オン

・ 5-[1-[2-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-3H,6H-1,3,4-チアジアジン-2-オン

・ 5-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-3H,6H-1,3,4-チアジアジン-

2-オン

・ 5-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-ニトロフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-3H,6H-1,3,4-チアジアジン-2-オン

・ 5-[1-[2-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-3H,6H-1,3,4-チアジアジン-2-オン

・ 5-[1-[2-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-3H,6H-1,3,4-チアジアジン-2-オン

・ 5-[1-[2-ヒドロキシ-2-(2-ナフチル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-3H,6H-1,3,4-チアジアジン-2-オン

・ 5-[1-[2-メトキシ-2-(4-ニトロフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-3H,6H-1,3,4-チアジアジン-2-オン

・ 4,5-ジヒドロ-3-[1-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン

・ 4,5-ジヒドロ-3-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチルフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン

・ 3-[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン

・ 3-[1-[2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジ

ン-6(1H)-オン

・ 4,5-ジヒドロ-3-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン

・ 4,5-ジヒドロ-3-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン

・ 4,5-ジヒドロ-3-[1-[2-ヒドロキシ-2-[3,4-(メチレンジオキシ)フェニル]エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン

・ 4,5-ジヒドロ-3-[1-[2-ヒドロキシ-2-(2-ニトロフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン

・ 4,5-ジヒドロ-3-[1-[2-ヒドロキシ-2-(3-ニトロフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン

・ 4,5-ジヒドロ-3-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-ニトロフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン

・ 3-[1-[2-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン

・ 4,5-ジヒドロ-3-[1-[2-ヒドロキシ-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン

・ 3-[1-[2-(4-アミノフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,

6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン

・ 3-[1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メトキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン

・ 4,5-ジヒドロ-3-[1-[2-メトキシ-2-(4-ニトロフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン

・ 4,5-ジヒドロ-6-[1-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]ピリダジン-3(2H)-オン

・ 4,5-ジヒドロ-6-[1-[2-ヒドロキシ-2-(2-メチルフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]ピリダジン-3(2H)-オン

・ 6-[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4,5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-オン

・ 6-[1-[2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4,5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-オン

・ 4,5-ジヒドロ-6-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]ピリダジン-3(2H)-オン

・ 4,5-ジヒドロ-6-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-ニトロフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]ピリダジン-3(2H)-オン

・ 6-[1-[2-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,

6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4,5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-
オン

・ 4,5-ジヒドロ-6-[1-[2-ヒドロキシ-2-[2-(トリフルオロメ
チル)フェニル]エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]
ピリダジン-3(2H)-オン

・ 6-[1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メトキシエチル]-1,2,5,6-
テトラヒドロピリド-4-イル]-4,5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-
オン

等が挙げられる。

前記一般式 I 中の基 R_1 としては水素原子が好ましく、A -
E としては $-S-CH_2-$, $-CH_2-S-$, $-NH-CH_2-$
又は $-CH_2CH_2-$ が好ましい。

本発明の化合物は、その構造中に不斉炭素原子を有すること
から、不斉炭素原子由来の異性体及びそれらの混合物（ラセミ
体）が存在するが、それらはいずれも本発明の化合物に含むも
のとする。

一般式 I で表される本発明の化合物は、例えば、以下のよう
な方法で製造することができる。

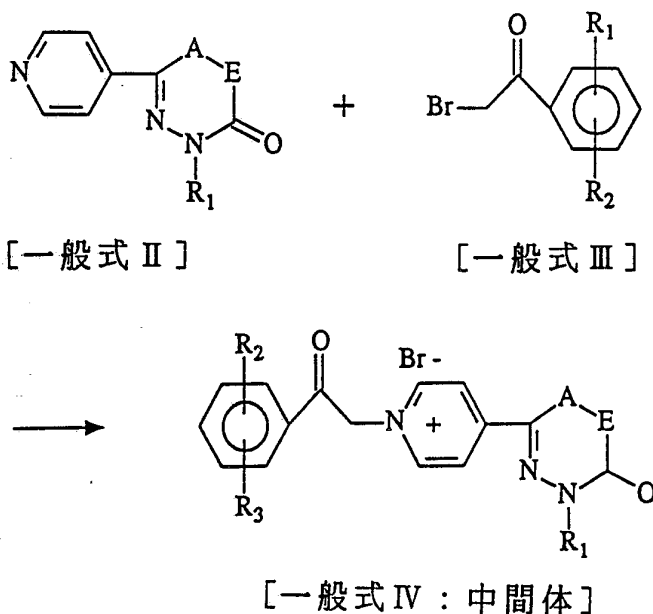
まず、一般式 II の化合物と等モル以上の置換又は非置換のフ
ェナシルブロミド（一般式 III の化合物）とをメタノール、エタ
ノール、iso-プロパノール等の低級アルコール、ジクロロエタ
ン又はトルエン中で、室温下一日或いは加熱還流下 1 ~ 8 時間
反応させて一般式 IV のピリジニウム塩（以下中間体とする）を
得る。この中間体は新規の化合物である。なお、得られた中間
体は次の工程にそのまま利用できるほど純度の高いものである
が、必要に応じて一般的な精製方法、例えば、メタノール、エ

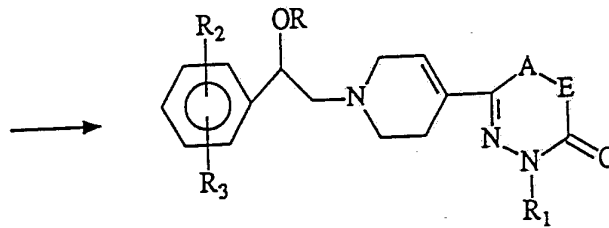
タノール、無水エタノール等による再結晶法或いはカラムクロマトグラフィー等で精製してもよい。

次に前記工程で得られた中間体をメタノール、エタノール、iso-プロパノール等の低級アルコール、水又はそれらの混合液に溶かし、等モルから15倍モルの還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウムを冷却下、徐々に加えた後、室温下1～24時間反応させることにより一般式Iの本発明の化合物を製造することができる。(下記反応式) なお、一般式IでRが低級アルキルの化合物は、一般式IでRが水素原子の化合物を原料として低級アルコール中で、濃硫酸、濃塩酸、p-トルエンスルホン酸等の強酸の存在下、室温から加熱還流までの温度で1～8時間反応させることにより製造することができる。なお、必要に応じてベンゼンを加えた混合液中で反応させてもよい。

本発明の化合物も前記中間体と同様の一般的な精製方法で精製できる。

反応式





[一般式 I : 本発明の化合物]

(式中、 R , R_1 , R_2 , R_3 , 及び $A-E$ は前記の通り)

上記製造方法によって、一般式 I の化合物は通常ラセミ体として得られるが、既知の方法によって機械的に又は化学的にその光学的対掌体に分割することができる。

一般式 I の化合物は適当な酸により薬学的に許容される酸付加塩に変換できる。適当な酸としては、無機酸では例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸、硝酸、リン酸等、有機酸では例えば酢酸、シュウ酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸等が用いられる。

なお、前記製造工程の出発物質である一般式 II の化合物は、特公昭 61-53350 号、特開昭 57-2284 号又は特開昭 58-131981 号公報記載の公知化合物である。

次に、一般式 I で表される本発明の化合物の薬理効果を説明する。

なお、薬理試験 1、2 における化合物番号は後記実施例の化合物番号に対応する。

薬理試験 1

ハートレイ (Hartley) 系雄性モルモット (体重約 400g 前後)

より心臓を摘出し、右心室乳頭筋及び右心房を単離して標本とした。これらの標本を15mlのマグナス槽中に0.5g（右心室乳頭筋標本）或いは1.0g（右心房標本）の負荷で懸垂し、右心室乳頭筋標本からは電気刺激（1 Hz、5msec、 $1.5 \times$ いき値電圧）時の収縮を、右心房標本からは自発収縮をトランスデューサー（オリエンテック社製、T7-8-240）を介してポリグラフシステム（日本光電社製、RMP-6008及びWT-685G）にて記録した。

栄養液は、クレブス-ヘンゼライト（Krebs-Henseleit）液を用い、試験中、 $95\% \text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$ 混合ガスで通気し、 30°C に保った。試料は各々 $3 \times 10^{-5} \text{M}$ の濃度となるように注入した。結果を表1に示す。なお、変力作用の数値はイソプロテレノール（ $1 \times 10^{-8} \text{M}$ ）による乳頭筋収縮力増加分を100%とした時の各試料での収縮力増加分の割合であり、変時作用の数値は各試料注入前の右心房拍動数を100%とした時の注入後の拍動数の割合である。

【表1】

化合物番号	変力作用	変時作用	化合物番号	変力作用	変時作用
1	55.7	87.6	43	57.2	85.2
7	54.0	95.2	44	39.9	100.8
8	50.4	89.0	45	99.5	79.1
12	51.0	93.8	46	61.9	81.6
13	72.2	93.4	47	81.4	78.2
14	26.3	73.5	48	45.4	77.7
17	45.0	85.8	49	27.7	87.6
18	52.2	97.8	50	38.9	98.6
20	65.7	87.5	51	36.8	91.4
21	92.6	84.5	53	102.9	87.8
22	30.4	76.7	54	25.2	97.3
25	58.5	65.2	57	46.8	94.9
27	63.1	98.7	60	43.8	92.6
29	79.3	101.1	64	23.8	93.0
30	113.9	100.4	69	28.6	79.7
31	74.7	90.4	70	56.0	99.2
32	63.9	93.1	71	25.3	98.7
34	49.9	98.1	a	22.2	158.8
35	63.5	90.7	b	36.2	116.9
39	28.3	75.7	c	7.3	110.0
40	35.3	98.1	d	4.6	112.0
42	71.0	85.9			

(単位：%)

上記試験結果から明らかなように、本発明の化合物は心拍数の増大を生じることなく心筋収縮力を選択的に上昇させることから、強心剤として急性及び慢性心不全の治療と予防に有用である。

なお、表1の化合物番号a～dは一般式IIの化合物（本発明の合成出発物質）の代表例であり、その化合物は以下に示す通りである。

a : 2-(4-ピリジル)-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン

(特開昭58-131981号記載の代表化合物)

b : 5-(4-ピリジル)-3H,6H-1,3,4-チアジアジン-2-オン

(特開昭58-131981号記載の代表化合物)

c : 4,5-ジヒドロ-6-(4-ピリジル)-ピリダジン-3(2H)-オン

(特公昭61-53350号記載の代表化合物)

d : 4,5-ジヒドロ-3-(4-ピリジル)-1,2,4-トリアジン-6(1H)-

オン (特開昭58-131981号記載の代表化合物)

薬理試験2

急性毒性試験はddY系マウス（5週齢、体重25～28g）に生理食塩水にて調製した試料を尾静脈内投与して行い、上げ下げ（up and down）法にてLD₅₀を求めた。結果を表2に示す。

【表2】

化 合 物	急性毒性値
化合物13の塩酸塩	101
化合物20の塩酸塩	173
化合物21の塩酸塩	226
化合物25の塩酸塩	135
化合物30の塩酸塩	160
化合物35の塩酸塩	226
化合物60の塩酸塩	226

(単位: mg/kg)

本発明の化合物を人体に投与するに当たっては、経口投与、注射（皮下、筋肉、静脈）、その他の方法が用いられる。

経口投与の際、固形製剤として用いる場合は錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等にする事ができ、製剤上一般に使用される糖類、セルロース調合物のような結合剤、増量剤、崩壊剤等の添加物を包含しても良い。又、経口用液体製剤として用いる場合は内用水剤、懸濁液剤、乳剤、シロップ剤等の形態であっても良く、又、使用する前に再溶解させる乾燥生成物の形態であっても良い。

注射の場合は、水溶液、懸濁剤、油性又は水溶性乳剤の形態であってもよいが、通常滅菌水又は生理食塩水等の溶媒に溶解又は懸濁することにより調製される。必要に応じて一般に使用される溶解剤、安定化剤、保存剤、等張化剤を加えても良い。

投与量は患者の症状、年齢、体重などに応じて異なるが、成人（体重60kg）に対する1日量として6～600mgを1～3回に分けて投与することができる。

発明を実施するための最良の形態

〔製造例・実施例〕

次に、本発明化合物の製造例、実施例を示し更に具体的に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

製造例 1)

1-(4-メトキシフェニルカルボニルメチル)-4-(4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン-2-イル)ピリジニウムブロミド (中間体 1) の製造

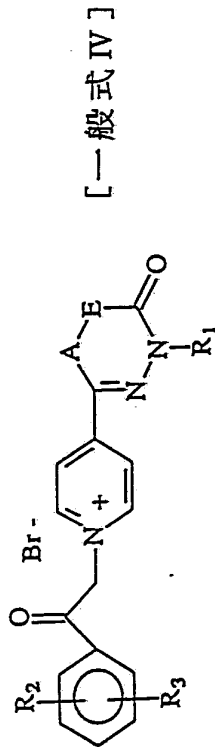
2-(4-ピリジル)-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン (1.88g, 9.74mmol) と 4'-メトキシフェナシルブロミド (2.23g, 9.74 mmol) を無水エタノール (40ml) に溶かし、室温で一日攪拌した。析出した結晶を濾取し無水エタノールで洗浄して題記化合物を黄色粉末として 3.84g 得た。

収率：93%

融点：174-178 °C (分解)

製造例 1) と同様にして、相当する出発原料から表 3、表 4 に示す一般式 IV の中間体を製造した。

表 3



中間体	R ₁	R ₂	R ₃	A - E	収率(%)	融点(°C)	性状
2	H	H	H	-S-CH ₂ -	98.7	> 182(分解)	白色粉末
3	H	4-OCH ₃	H	-S-CH(CH ₃)-	92.9	172.0-175.0(分解)	白色粉末
4	H	4-OCH ₃	H	-S-CH(C ₂ H ₅)-	92.9	> 147.5(分解)	白色粉末
5	H	4-OCH ₃	H	-S-C(CH ₃) ₂ -	93.6	> 145(分解)	黄色粉末
6	H	2-OCH ₃	H	-S-CH ₂ -	91	> 250(分解)	淡黄色粉末
7	H	3-OCH ₃	H	-S-CH ₂ -	85	230-233(分解)	黄色粉末
8	H	2-OCH ₃	5-OCH ₃	-S-CH ₂ -	83	> 250(分解)	黄色粉末
9	H	2-Cl	H	-S-CH ₂ -	63	258-260(分解)	黄色粉末
10	H	2-Cl	H	-S-CH(CH ₃)-	85	236-237(分解)	黄色粉末
11	H	2-Cl	H	-S-CH(C ₂ H ₅)-	94.6	236-237(分解)	黄色粉末
12	H	3-Cl	H	-S-CH ₂ -	87	236-237(分解)	黄色粉末
13	H	4-Cl	H	-S-CH ₂ -	98	202-207(分解)	黄色粉末
14	H	4-Cl	H	-S-CH(CH ₃)-	93	> 171(分解)	白色粉末
15	H	4-Cl	H	-S-CH(C ₂ H ₅)-	98.5	> 145(分解)	白色粉末
16	H	4-Cl	H	-S-C(CH ₃) ₂ -	95.2	> 167(分解)	淡黄色粉末

表 4

中間体	R ₁	R ₂	R ₃	A - E	収率 (%)	融点 (°C)	性 状
17	H	2-C1	4-C1	-S-CH ₂ -	74	225-227(分解)	黄土色粉末
18	H	3-C1	4-C1	-S-CH ₂ -	83	223-225(分解)	黄色粉末
19	H	2-CH ₃	H	-S-CH ₂ -	88	246-248(分解)	淡绿色板状晶
20	H	3-CH ₃	H	-S-CH ₂ -	80	162-166(分解)	黄色粉末
21	H	4-CH ₃	H	-S-CH ₂ -	87	193-196(分解)	黄色板状晶
22	H	4-CH ₃	H	-S-CH(CH ₃)-	92.6	> 141(分解)	淡黄色粉末
23	H	4-CH ₃	H	-S-CH(C ₂ H ₅)-	94.9	> 137(分解)	黄色粉末
24	H	4-CH ₃	H	-S-C(CH ₃) ₂ -	81.8	> 152(分解)	黄色粉末
25	H	2-CH ₃	4-CH ₃	-S-CH ₂ -	70		方状
26	H	2-OH	H	-S-CH ₂ -	85	228-230(分解)	茶色粉末
27	H	3-OH	H	-S-CH ₂ -	91	> 250(分解)	黄色粉末
28	H	4-OH	H	-S-CH ₂ -	89		黄色粉末
29	H	2-NO ₂	H	-S-CH ₂ -	77	242(分解)	黄色粉末
30	H	3-NO ₂	H	-S-CH ₂ -	93	111-120(分解)	黄色粉末
31	H	4-NO ₂	H	-S-CH ₂ -	30		方状
63	H	4-NH ₂	H	-S-CH ₂ -	97.8	217.0-219.0(分解)	橙色粉末
32	H	3-O-CH ₂ -O-4	H	-S-CH ₂ -	80	245-249(分解)	淡褐色粉末
33	H	2-CF ₃	H	-S-CH ₂ -	45	240-245(分解)	黄色粉末
34	H	3-CF ₃	H	-S-CH ₂ -	82		方状
35	H	4-F	H	-S-CH ₂ -	94	156-158(分解)	黄色粉末
36	H	4-CH(CH ₃) ₂	H	-S-CH ₂ -	63		方状
37	CH ₃	4-OCH ₃	H	-S-CH ₂ -	67	237-243(分解)	黄色粉末
38	CH ₃	2-C1	H	-S-CH ₂ -	67	200-202(分解)	黄色粉末

製造例 2)

1-(4-メトキシフェニルカルボニルメチル)-4-(3H,6H-1,3,4-チアジアジン-2-オン-5-イル)ピリジニウムブロミド (中間体 39) の製造

5-(4-ピリジル)-3H,6H-1,3,4-チアジアジン-2-オン(386mg, 2mmol)と4'-メトキシフェナシルブロミド(550mg, 2.4mmol)を無水エタノール(6ml)に溶かし、3時間加熱還流し、更に室温で一晩攪拌した。析出した結晶を濾取し無水エタノールで洗浄して、題記化合物を淡褐色粉末として814mg得た。

収率：96.4%

融点：223.5-224 °C (分解)

製造例 2)と同様にして、相当する出発原料から表 5 に示す一般式 IV の中間体を製造した。

表 5

中間体	R ₁	R ₂	R ₃	A - E	収率(%)	融点(°C)	性 状
40	H	H	H	-CH ₂ -S-	98	224-224.5(分解)	黄色粉末
41	H	2-Cl	H	-CH ₂ -S-	94	226.3(分解)	淡褐色粉末
42	H	4-Cl	H	-CH ₂ -S-	99.1	> 153(分解)	肌色粉末
43	H	4-CH ₃	H	-CH ₂ -S-	92.1	> 153(分解)	淡褐色粉末
44	H	3-OH	H	-CH ₂ -S-	93.6	217(分解)	淡褐色粉末
45	H	4-NO ₂	H	-CH ₂ -S-	90.3	—	褐色吸湿性物質
46	H	4-F	H	-CH ₂ -S-	97.6	> 152.5(分解)	淡橙色粉末
47	H	4-CN	H	-CH ₂ -S-	88.5	—	吸湿性物質
48	H	3-CF ₃	H	-CH ₂ -S-	92.3	—	黄色粉末
69	H	3-CH=CH-CH=CH-4	3-CH=CH-CH=CH-4	-CH ₂ -S-	97.5	244.5(分解)	黄色粉末

製造例 3)

1-(4-メトキシフェニルカルボニルメチル)-4-(4,5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-オン-6-イル)ピリジニウムブロミド (中間体 49) の製造

4,5-ジヒドロ-6-(4-ピリジル)-ピリダジン-3(2H)-オン (175 mg, 1mmol) と 4'-メトキシフェナシルブロミド (252mg, 1.1mmol) を無水エタノール (5ml) に溶かし、2時間加熱還流し、更に室温で一晩攪拌した。析出した結晶を濾取し無水エタノールで洗浄して、題記化合物を褐色柱状晶として350mg得た。

収率：87%

融点：250-255 °C (分解)

製造例 3) と同様にして、相当する出発原料から表 6 に示す一般式 IV の中間体を製造した。

表 6

中間体	R ₁	R ₂	R ₃	A - E	収率 (%)	融点 (°C)	性 状
50	H	2-Cl	H	-CH ₂ CH ₂ -	81	233-236 (分解)	黄色粉末
51	H	4-F	H	-CH ₂ CH ₂ -	89	190-196 (分解)	黄褐色粉末
52	H	2-CH ₃	H	-CH ₂ CH ₂ -	75	226-229 (分解)	黄褐色粉末
53	H	4-NO ₂	H	-CH ₂ CH ₂ -	75	239-241 (分解)	褐色粉末
54	H	2-CF ₃	H	-CH ₂ CH ₂ -	74	237-238 (分解)	黄色粉末
55	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ -	64	150-154 (分解)	黄褐色粉末

製造例 4)

1-(4-メトキシフェニルカルボニルメチル)-4-(4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン-3-イル) ピリジニウムブロミド

(中間体56) の製造

4,5-ジヒドロ-3-(4-ピリジル)-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン (176mg, 1mmol) と 4'-メトキシフェナシルブロミド (252mg, 1.1 mmol) を無水エタノール (5ml) に溶かし、2時間加熱還流し、更に室温で一日攪拌した。析出した結晶を濾取し無水エタノールで洗浄し題記化合物を黄褐色粉末として374mg得た。

収率：92%

融点：220-225 °C (分解)

製造例 4) と同様にして、相当する出発原料から表 7 に示す一般式 IV の中間体を製造した。

表 7

中間体	R ₁	R ₂	R ₃	A - E	収率 (%)	融点 (°C)	性 状
57	H	4-Cl	H	-NH-CH ₂ -	84	264-266 (分解)	黄色粉末
58	H	4-CH ₃	H	-NH-CH ₂ -	84	277-281 (分解)	黄色粉末
59	H	4-F	H	-NH-CH ₂ -	96	200-203 (分解)	黄褐色粉末
60	H	4-NO ₂	H	-NH-CH ₂ -	98	200-203 (分解)	黄褐色粉末
61	H	2-CF ₃	H	-NH-CH ₂ -	81	223-228 (分解)	黄色粉末
62	H	H	H	-NH-CH ₂ -	88	259-262 (分解)	黄褐色粉末
64	H	4-CN	H	-NH-CH ₂ -	96	263-265 (分解)	黄色粉末
65	H	4-NH ₂	H	-NH-CH ₂ -	98	> 300 (分解)	黄褐色粉末
66	H	2-NO ₂	H	-NH-CH ₂ -	66	223-226 (分解)	黄褐色粉末
67	H	3-NO ₂	H	-NH-CH ₂ -	89	217-220 (分解)	黄色粉末
68	H	3-O-CH ₂ -O-4	H	-NH-CH ₂ -	94	235-238 (分解)	黄色粉末
72	H	4-OH	H	-NH-CH ₂ -	90	294-297 (分解)	黄色粉末

実施例 1)

2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン (化合物 1)

1-(4-メトキシフェニルカルボニルメチル)-4-(4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン-2-イル)ピリジニウムブロミド(3.84g, 9.09mmol) をメタノール-水(1:1v/v %)(50ml)に溶かし、氷水冷却下、水素化ホウ素ナトリウム(3.43g, 90.9mmol)を徐々に加え、室温に戻し終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去し残渣にジクロロメタンを加え水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去すると題記化合物を白色結晶として2.44g得た。

収率：70%

融点：197-198. °C (アセトン-メタノールより再結晶)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3454, 3217, 3096, 1671

NMR(CDC1₃-DMSO-d₆) δ : 2.50-2.70(6H, m), 3.20-3.50(2H, m), 3.29(2H, s), 3.80(3H, s), 4.15(1H, brs), 4.75(1H, m), 6.45(1H, s), 6.87(2H, d, J=8Hz), 7.30(2H, d, J=8Hz), 10.75(1H, s)

MS m/z 347(M⁺)

実施例 1) と同様にして、相当する出発原料から下記化合物を製造した。

・ 2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-6-メチル-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン (化合物 3)

収率：74.2%

性状：無色針状晶 (エタノールより再結晶)

融点：182.5-184.5 °C

IR(KBr)cm⁻¹ : 3196, 3099, 1672

NMR(DMSO-d₆) δ : 1.28(3H, d, J=7Hz), 2.40(2H, s), 2.44-2.65(4H, m), 3.22(2H, s), 3.59(1H, q, J=7 Hz), 3.73(3H, s), 4.68(1H, m), 4.92(1H, d, J=3.7Hz), 6.38(1H, s), 6.86(2H, d, J=8.8Hz), 7.26(2H, d, J=8.8Hz), 11.37(1H, s)

MS m/z 361(M⁺)

・6-エチル-2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジジン-5-オン (化合物4)

収率：59.2%

性状：乳白色針状晶 (エタノールより再結晶)

融点：148-149 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3188, 3104, 1664, 1612

NMR(DMSO-d₆) δ : 0.94(3H, t, J=7.3Hz), 1.43(1H, m), 1.69(1H, m), 2.35-2.64(6H, m), 3.22(2H, s), 3.45(1H, m), 3.73(3H, s), 4.69(1H, m), 4.94(1H, d, J=3.7Hz), 6.41(1H, s), 6.87(2H, d, J=8.4Hz), 7.26(2H, d, J=8.4Hz), 11.39(1H, s)

MS m/z 375(M⁺)

・2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-6,6-ジメチル-4H,6H-1,3,4-チアジジン-5-オン (化合物5)

収率：46.5%

性状：淡黄褐色粒状晶 (エタノールより再結晶)

融点：179.5-181.5 °C (分解)

IR(KBr) cm^{-1} : 3231, 3196, 3091, 1658

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.32(6H, s), 2.40(2H, s), 2.43-2.67(4H, m), 3.22(2H, s), 3.73(3H, s), 4.68(1H, m), 4.95(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 6.35(1H, s), 6.87(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.23(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 11.38(1H, s)

MS m/z 375(M^+)

・ 2-[1-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン
(化合物 2)

収率 : 77.8%

性状 : 無色板状晶 (エタノールより再結晶)

融点 : 179.5-181.5 $^{\circ}\text{C}$ (分解)

IR(KBr) cm^{-1} : 3176, 3085, 3018, 1666

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.39(2H, s), 2.47-2.68(4H, m), 3.24(2H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 3.41 (2H, s), 4.74(1H, m), 5.05(1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 6.40(1H, s), 7.20-7.36(5H, m), 11.37(1H, s)

MS m/z 317(M^+)

・ 2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(2-メトキシフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン (化合物 6)

収率 : 78%

性状 : 白色粉末 (クロロホルム-メタノールより再結晶)

融点 : 194-196 $^{\circ}\text{C}$ (分解)

IR(KBr) cm^{-1} : 3443, 3167, 3079, 3008, 1671

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.40(2H, s), 2.40-2.55(2H, m), 2.66(2H, s), 3.15-3.35(2H, m), 3.41(2H, s), 3.78(3H, s), 4.91(1H,

d, $J=4.4\text{Hz}$), 5.08(1H, brs), 6.42(1H, s), 6.90-6.95(2H, m), 7.20(1H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 11.39 (1H, s)

MS m/z 347(M^+)

・2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル) エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン (化合物7)

収率 : 59%

性状 : 白色粉末 (ジクロロメタン-ヘキサンより再結晶)

融点 : 152-153 °C (分解)

IR(KBr) cm^{-1} : 3178, 3087, 3016, 1667

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.38(2H, s), 2.51-2.66(4H, m), 3.23(2H, s), 3.41(2H, s), 3.73(3H, s), 4.71(1H, brs), 5.05(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 6.40(1H, s), 6.78(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.91(2H, s+d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.21(1H, m), 11.37(1H, s)

MS m/z 347(M^+)

・2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(2,5-ジメトキシフェニル) エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン (化合物8)

収率 : 82%

性状 : 淡黄色粉末 (ジクロロメタン-ヘキサンより再結晶)

融点 : 176-178 °C (分解)

IR(KBr) cm^{-1} : 3182, 3095, 1670

NMR(CDCl_3) δ : 2.50-2.95(6H, m), 3.15-3.50(2H, m), 3.31(2H, s), 3.80(6H, s), 3.85(1H, brs), 5.15(1H, m), 6.50(1H, s), 6.80(2H, ABq, $J=9\text{Hz}$), 7.15(1H, s), 9.05(1H, s)

MS m/z 377(M⁺)

・ 2-[1-[2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジジン-5-オン (化合物9)

収率：76%

性状：淡桃色粉末 (クロロホルム-メタノールより再結晶)

融点：193-195 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3433, 3168, 3075, 3009, 1664

NMR(DMSO-d₆) δ : 2.40(2H, s), 2.52-2.54(2H, m), 2.68(2H, m), 3.20-3.30(2H, m), 3.41(2H, s), 5.10(1H, brs), 5.33(1H, d, J=4.4Hz), 6.42(1H, s), 7.25-7.29(1H, m), 7.34-7.38(2H, m), 7.60(1H, d, J=5.9Hz), 11.38(1H, s)

MS m/z 352(M⁺)

・ 2-[1-[2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-6-エチル-4H,6H-1,3,4-チアジジン-5-オン (化合物11)

収率：89.3%

性状：白色粉末 (エタノールより再結晶)

融点：154.5-156.5 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3202, 1674

NMR(DMSO-d₆) δ : 0.94(3H, t, J=7.3Hz), 1.43(1H, m), 1.70(1H, m), 2.30-2.74(6H, m), 3.27(2H, m), 3.46(1H, m), 5.12(1H, m), 5.33(1H, d, J=4Hz), 6.42(1H, s), 7.24-7.61(4H, m), 11.39(1H, s)

MS m/z 379(M⁺)

・ 2-[1-[2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,

6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン (化合物12)

収率 : 70%

性状 : 黄色粉末 (クロロホルムより再結晶)

融点 : 195-198 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3459, 3179, 3080, 1659

NMR(DMSO-d₆) δ : 2.37(2H, s), 2.51-2.70(2H, m), 3.23(2H, s), 4.77(1H, brs), 5.26(1H, d, J=4.4Hz), 6.40(1H, s), 7.26-7.36(4H, m), 7.40(1H, s), 11.39(1H, s)

MS m/z 351(M⁺)

・ 2-[1-[2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン (化合物13)

収率 : 70%

性状 : 黄色粉末 (テトラヒドロフランより再結晶)

融点 : 218-220 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3449, 3179, 3079, 1660

NMR(DMSO-d₆) δ : 2.38(2H, brs), 2.56-2.75(4H, m), 3.22(2H, s), 3.41(2H, s), 4.75-4.80(1H, brs), 5.20(1H, d, J=4Hz), 6.39(1H, s), 7.36(4H, ABq, J=9Hz), 11.37(1H, s)

MS m/z 351(M⁺)

・ 2-[1-[2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-6-メチル-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン (化合物14)

収率 : 90.9%

性状 : 乳白色粒状晶 (エタノールより再結晶)

融点：179.5-180.5 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3359, 3063, 3018, 1662

NMR(DMSO-d₆) δ : 1.27(3H, d, J=7Hz), 2.39(2H, s), 2.46-2.69(4H, m), 3.22(2H, s), 3.60(1H, q, J=7Hz), 4.74(1H, m), 5.18(1H, d, J=4Hz), 6.39(1H, s), 7.33-7.39(4H, m), 11.38(1H, s)

MS m/z 365(M⁺)

・ 2-[1-[2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-6-エチル-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン (化合物15)

収率：90%

性状：乳白色板状晶 (エタノールより再結晶)

融点：150.5-153.5 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3190, 3089, 1668

NMR(DMSO-d₆) δ : 0.94(3H, t, J=7.3Hz), 1.43(1H, m), 1.69(1H, m), 2.31-2.67(6H, m), 3.22(2H, s), 3.45(1H, m), 4.74(1H, m), 5.18(1H, d, J=4Hz), 6.40(1H, s), 7.33-7.39(4H, m), 11.38(1H, s)

MS m/z 379(M⁺)

・ 2-[1-[2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-6,6-ジメチル-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン (化合物16)

収率：78.7%

性状：黄色粉末 (エタノールより再結晶)

融点：190-192.5 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3454, 3237, 3089, 1655

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.33(6H, s), 2.39(2H, s), 2.46-2.69(4H, m), 3.21(2H, s), 4.74(1H, m), 5.18(1H, d, J=4Hz), 6.35(1H, s), 7.33-7.39(4H, m), 11.37(1H, s)

MS m/z 379(M⁺)

・ 2-[1-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン (化合物17)

収率 : 64%

性状 : 黄色粉末 (クロロホルムより再結晶)

融点 : 198-201 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3182, 3095, 3008, 1671

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.39(2H, s), 2.51-2.55(2H, m), 2.67(2H, m), 3.23-3.30(2H, m), 3.41(2H, s), 5.08(1H, brs), 5.47(1H, d, J=4.4Hz), 6.41(1H, brs), 7.44(1H, d, J=8.4Hz), 7.53(1H, s), 7.60(1H, d, J=8.4Hz), 11.39(1H, s)

MS m/z 385(M⁺)

・ 2-[1-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン (化合物18)

収率 : 51%

性状 : 黄色粉末 (クロロホルム-メタノールより再結晶)

融点 : 204-207 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3446, 3175, 3075, 1656

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.37(2H, s), 2.52-2.67(4H, m), 3.22(2H, s), 3.41(2H, s), 4.76(1H, brs), 5.35(1H, s), 7.34(1H, d, J=8.4Hz), 7.58(2H, dd, J=1.8Hz, 8.4Hz), 11.37(1H, s)

MS m/z 385(M⁺)

・ 2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(2-メチルフェニル) エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン (化合物19)

収率 : 73%

性状 : 白色粉末 (クロロホルム-メタノールより再結晶)

融点 : 180-182 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3197, 3111, 1676

NMR(DMSO-d₆) δ : 2.29(3H, s), 2.40-2.60(4H, m), 2.65-2.67(2H, m), 3.20-3.30(2H, m), 3.41(2H, s), 4.97(2H, m), 6.41 (1H, s), 7.10-7.25(3H, m), 7.45(1H, d, J=7.3Hz), 11.39 (1H, s)

MS m/z 331(M⁺)

・ 2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(3-メチルフェニル) エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン (化合物20)

収率 : 70%

性状 : 白色粉末 (ジクロロメタン-メタノールより再結晶)

融点 : 183-184 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3458, 3176, 3076, 1663

NMR(CDCl₃-DMSO-d₆) δ : 2.35(3H, s), 2.60-2.70(5H, m), 2.90-3.00(1H, m), 3.20-3.30(2H+2H, m+s), 4.00(1H, brs), 4.77 (1H, t, J=6.8Hz), 6.46(1H, s), 7.07-7.24(4H, m), 9.92 (1H, s)

MS m/z 331(M⁺)

・ 2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチルフェニル) エチル]-1,2,

5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン (化合物21)

収率 : 33%

性状 : 白色粉末 (テトラヒドロフランより再結晶)

融点 : 205-208 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3453, 3179, 3080, 1663

NMR(DMSO-d₆) δ : 2.27(3H, s), 2.73(2H, s), 2.55-2.65(4H, m), 3.22(2H, s), 3.40(2H, s), 4.69(1H, brs), 4.97(1H, d, J=3.7Hz), 6.39(1H, s), 7.11(2H, d, J=8Hz), 7.22(2H, d, J=8Hz), 11.38(1H, s)

MS m/z 331(M⁺)

・ 2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチルフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-6-メチル-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン (化合物22)

収率 : 78.5%

性状 : 無色粉末 (エタノールより再結晶)

融点 : 174.5-176.5 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3191, 3090, 1671

NMR(DMSO-d₆) δ : 1.27(3H, d, J=7Hz), 2.27(3H, s), 2.39(2H, s), 2.45-2.65(4H, m), 3.22(2H, s), 3.60(1H, q, J=7Hz), 4.69(1H, m), 4.95(1H, d, J=3.7Hz), 6.38(1H, s), 7.11(2H, d, J=8.1Hz), 7.22(2H, d, J=8.1Hz), 11.37(1H, s)

MS m/z 345(M⁺)

・ 6-エチル-2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチルフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン (化合物23)

収率：80.2%

性状：白色プリズム状晶（エタノールより再結晶）

融点：160-162 °C（分解）

IR(KBr)cm⁻¹：3189, 3086, 1633

NMR(DMSO-d₆) δ：0.94(3H, t, J=7.3Hz), 1.43(1H, m), 1.69(1H, m), 2.28(3H, s), 2.35-2.67(6H, m), 3.23(2H, s), 3.45(1H, m), 4.69(1H, m), 4.96(1H, d, J=4Hz), 6.41(1H, s), 7.11(2H, d, J=8.1Hz), 7.22(2H, d, J=8.1Hz), 11.38(1H, s)

MS m/z 359(M⁺)

・2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチルフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-6,6-ジメチル-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン（化合物24）

収率：47.7%

性状：淡黄色板状晶（エタノールより再結晶）

融点：182-184 °C（分解）

IR(KBr)cm⁻¹：3235, 3198, 3089, 1656

NMR(DMSO-d₆) δ：1.33(6H, s), 2.27(3H, s), 2.40(2H, s), 2.44-2.66(4H, m), 3.22(2H, s), 4.70(1H, m), 4.98(1H, d, J=3.7Hz), 6.35(1H, s), 7.11(2H, d, J=8.1Hz), 7.22(2H, d, J=8.1Hz), 11.38(1H, s)

MS m/z 359(M⁺)

・2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(2,4-ジメチルフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン（化合物25）

収率：49%

性状：白色粉末（メタノールより再結晶）

融点 : 178-182 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3191, 3109, 1675

NMR(DMSO-d₆) δ : 2.23(3H, s), 2.25(3H, s), 2.35-2.45(4H, m), 2.60-2.70(2H, m), 3.20-3.30(2H, m), 3.36(2H, s), 4.90-4.95(2H, m), 6.91(1H, s), 6.97(1H, d, J=7.9Hz), 7.32(1H, d, J=7.9Hz), 11.39(1H, s)

MS m/z 345(M⁺)

・ 2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジジン-5-オン (化合物26)

収率 : 51%

性状 : 淡桃色粉末 (クロロホルムより再結晶)

融点 : 193-195 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3176, 3063, 3007, 1643

NMR(DMSO-d₆) δ : 2.42(2H, s), 2.51-2.60(2H, m), 2.68-2.70(2H, m), 3.29(2H, s), 3.42(2H, s), 5.00-5.10(2H, m), 6.42(1H, s), 6.75-6.85(2H, m), 7.05-7.10(1H, m), 7.31-7.33(1H, m), 10.10(1H, brs), 11.40(1H, s)

MS m/z 333(M⁺)

・ 2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジジン-5-オン (化合物27)

収率 : 48%

性状 : 白色粉末 (クロロホルムより再結晶)

融点 : 148-150 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3179, 1662, 1602

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.38(2H, s), 2.50-2.70(4H, m), 3.23(2H, s), 3.41(2H, s), 4.65(1H, brs), 4.98(1H, d, J=3.6Hz), 6.40(1H, s), 6.60(1H, d, J=8Hz), 6.73-6.77(2H, m), 7.08(1H, t, J=7.7Hz), 9.25(1H, s), 11.38(1H, s)

MS m/z 333(M⁺)

・2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(2-ニトロフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン (化合物29)

収率 : 58%

性状 : 黄色粉末 (エタノールより再結晶)

融点 : 207-210 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3217, 1674

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.37(2H, s), 2.54-2.70(4H, m), 3.18(2H, s), 3.41(2H, s), 5.31(1H, brs), 5.54(1H, d, J=4.4Hz), 6.38(1H, s), 7.50(1H, m), 7.72(1H, m), 7.85-7.90(2H, m), 11.38(1H, s)

MS m/z 362(M⁺)

・2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(3-ニトロフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン (化合物30)

収率 : 66%

性状 : 黄色粉末 (クロロホルム-メタノールより再結晶)

融点 : 200-202 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3445, 3178, 3080, 1654

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.37(2H, s), 2.50-2.80(4H, m), 3.15-3.30(2H, m), 3.41(2H, s), 4.90(1H, brs), 5.50(1H, d, J=4.4

Hz), 6.39(1H, s), 7.61(1H, t, J=8Hz), 7.81(1H, d, J=8Hz),
8.10(1H, d, J=8Hz), 8.23(1H, s), 11.38(1H, s)

MS m/z 362(M⁺)

・2-[1-[2-ヒドロキシ-2-[3,4-(メチレンジオキシ)フェニル]
エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-
チアジアジン-5-オン (化合物32)

収率 : 58%

性状 : 淡黄色粉末 (ジクロロメタン-メタノールより再結晶)

融点 : 180-183 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3243, 1662

NMR(CDC1₃-DMSO-d₆) δ : 2.50-2.70(5H, m), 2.80-2.90(1H, m),
3.15-3.45(2H+2H, m), 4.06(1H, s), 4.71(1H, t, J=6.8Hz),
5.95 (2H, s), 6.45(1H, s), 6.77-6.83(2H, m), 6.90(1H, m),
10.37(1H, s)

MS m/z 361(M⁺)

・2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1,
2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4-メチル-4H,6H-1,3,4-チ
アジアジン-5-オン (化合物37)

収率 : 80%

性状 : 黄色粉末 (クロロホルム-メタノールより再結晶)

融点 : 135-137 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 1660

NMR(CDC1₃) δ : 2.55-2.70(5H, m), 2.90-3.00(1H, m), 3.25-
3.50(2H, m), 3.30(2H, m), 3.45(3H, s), 3.80(3H, s), 3.84
(1H, d, J=4.3Hz), 4.74(1H, t, J=6.9Hz), 6.46(1H, s),
6.89(2H, d, J=8.6Hz), 7.30(2H, d, J=8.6Hz)

MS m/z 361(M⁺)

・ 2-[1-[2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4-メチル-4H,6H-1,3,4-チアジジン-5-オン (化合物38)

収率 : 72%

性状 : 黄色粉末 (ジクロロメタン-ジエチルエーテルより再結晶)

融点 : 147-150 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3160, 1660

NMR(CDC1₃) δ : 2.40-3.00(6H, m), 3.31(2H, s), 3.46(2H, s), 3.23-3.60(2H, m), 3.92(1H, brs), 5.22(1H, d, J=4.2Hz), 6.47(1H, s), 7.20-7.40(3H, m), 7.68(1H, d, J=7.2Hz)

MS m/z 365(M⁺)

・ 2-[1-[2-ヒドロキシ-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジジン-5-オン (化合物33)

収率 : 60%

性状 : 淡黄色粉末 (クロロホルム-メタノールより再結晶)

融点 : 205-210 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3191, 3088, 1661

NMR(DMSO-d₆) δ : 2.40-2.55(3H, m), 2.60-2.70(3H, m), 3.20-3.30(2H, m), 3.41(2H, s), 5.08(1H, brs), 5.41(1H, d, J=4 Hz), 6.42(1H, s), 7.46(1H, t, J=7.9Hz), 7.65-7.75(2H, m), 7.81(1H, d, J=7.9Hz), 11.38(1H, s)

MS m/z 385(M⁺)

・ 2-[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,

5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン (化合物35)

収率 : 54%

性状 : 白色粉末 (クロロホルム-メタノールより再結晶)

融点 : 185-190 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3171, 3089, 1665

NMR(DMSO-d₆) δ : 2.37(2H, s), 2.51-2.67(4H, m), 3.22(2H, s), 3.41(2H, s), 4.74(1H, brs), 5.14(1H, d, J=4Hz), 6.39(1H, s), 7.10-7.15(2H, m), 7.40-7.45(2H, m), 11.38(1H, s)

MS m/z 335(M⁺)

・ 2-[1-[2-(4-アミノフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン (化合物63)

収率 : 8.5%

性状 : 淡黄白色粒状結晶 (エタノールより再結晶)

融点 : 183.0-183.5°C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3428, 3341, 3231, 3004, 1662, 1615

NMR(DMSO-d₆) δ : 2.37-2.63(6H, m), 3.21(2H, s), 3.40(2H, s), 4.55(1H, m), 4.67(1H, d, J=3.3Hz), 4.88(2H, s), 6.40(1H, s), 6.50(2H, d, J=8.4Hz), 6.98(2H, d, J=8.4Hz), 11.36(1H, s)

MS m/z 332(M⁺)

実施例 2)

5-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-3H,6H-1,3,4-チアジアジン-2-オン (化合物39)

1-(4-メトキシフェニルカルボニルメチル)-4-(3H,6H-1,3,4-チアジアジン-2-オン-5-イル)ピリジニウムブロミド(760mg, 1.8mmol) をメタノール(8ml) に溶かし、氷水冷却下、水素化ホウ素ナトリウム(680mg, 18mmol) を徐々に加え、室温に戻し終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去し残渣にジクロロメタンを加え水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、残渣をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン-メタノール=20:1)により精製すると題記化合物を白色結晶として423mg得た。

収率: 67.7%

融点: 191.5 °C (分解) (エタノールより再結晶)

IR(KBr) cm^{-1} : 3345, 3022, 1635

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.35(2H, s), 2.44-2.64(4H, m), 3.23(2H, s), 3.73(3H, s), 3.92(2H, s), 4.69(1H, m), 4.93(1H, d, J=4Hz), 6.41(1H, s), 6.87(2H, d, J=8.8Hz), 7.26(2H, d, J=8.8Hz), 11.36(1H, s)

MS m/z 347(M^+)

実施例2)と同様にして、相当する出発原料から下記化合物を製造した。

・5-[1-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-3H,6H-1,3,4-チアジアジン-2-オン
(化合物40)

収率: 81.1%、性状: 無色板状晶 (エタノールより再結晶)

融点: 177.5-178 °C (分解)

IR(KBr) cm^{-1} : 3168, 3076, 1642

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.35(2H, s), 2.48-2.68(4H, m), 3.24(2H, d, J=2.9Hz), 3.92(2H, s), 4.75(1H, m), 5.05(1H, d, J=4Hz),

6.41(1H, s), 7.20-7.36(5H, m), 11.37(1H, s)

MS m/z 317(M⁺)

・5-[1-[2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-3H,6H-1,3,4-チアジアジン-2-オン (化合物41)

収率：97.9%

性状：褐色粒状晶 (エタノールより再結晶)

融点：181.5-182.0 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3210, 3067, 1637

NMR(DMSO-d₆) δ : 2.37(2H, s), 2.53-2.69(4H, m), 3.27(2H, m), 3.93(2H, s), 5.13(1H, m), 5.32(1H, d, J=4.4Hz), 6.42(1H, s), 7.24-7.62(4H, m), 11.37(1H, s)

MS m/z 351(M⁺)

・5-[1-[2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-3H,6H-1,3,4-チアジアジン-2-オン (化合物42)

収率：84.7%

性状：無色雲母状晶 (エタノールより再結晶)

融点：187-188 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3505, 3202, 3056, 1633

NMR(DMSO-d₆) δ : 2.42(2H, s), 2.47-2.68(4H, m), 3.22(2H, s), 3.92(2H, s), 4.75(1H, m), 4.77(1H, d, J=4.8Hz), 6.40(1H, s), 7.34-7.39(4H, m), 11.36 (1H, s)

MS m/z 351(M⁺)

・5-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチルフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-3H,6H-1,3,4-チアジアジン-2-

オン (化合物43)

収率 : 81.3%

性状 : 白色微細針状晶 (エタノールより再結晶)

融点 : 176-176.5 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3194, 3063, 1645

NMR(DMSO-d₆) δ : 2.27(3H, s), 2.35(2H, s), 2.45-2.64(4H, m), 3.23(2H, s), 3.92(2H, s), 4.70(1H, m), 4.95(1H, d, J=4Hz), 6.41(1H, s), 7.11(2H, d, J=8.1Hz), 7.23(2H, d, J=8.1Hz), 11.36(1H, s)

MS m/z 331(M⁺)

・ 5-[1-[2-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-3H,6H-1,3,4-チアジジン-2-オン (化合物44)

収率 : 80.3%

性状 : 乳白色プリズム状晶 (エタノールより再結晶)

融点 : 188.5-189 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3261, 3057, 1629

NMR(DMSO-d₆) δ : 2.36(2H, s), 2.45-2.66(4H, m), 3.23(2H, s), 3.92(2H, s), 4.66(1H, m), 4.95(1H, d, J=3.7Hz), 6.41(1H, s), 6.59-7.10(4H, m), 9.22(1H, s), 11.36(1H, s)

MS m/z 333(M⁺)

・ 5-[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-3H,6H-1,3,4-チアジジン-2-オン (化合物46)

収率 : 80.5%

性状 : 無色雲母状晶 (エタノールより再結晶)

融点：184.5-185.5 °C (分解)

IR(KBr) cm^{-1} : 3507, 3198, 3058, 1635

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.34(2H, s), 2.46-2.70(4H, m), 3.22(2H, s), 3.92(2H, s), 4.75(1H, m), 5.11(1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 6.41(1H, s), 7.12(2H, dd, $J=2.7\text{Hz}, 5.9\text{Hz}$), 7.38(2H, dd, $J=2.7\text{Hz}, 5.9\text{Hz}$), 11.36(1H, s)

MS m/z 335(M^+)

・5-[1-[2-ヒドロキシ-2-(2-ナフチル) エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-3H,6H-1,3,4-チアジアジン-2-オン (化合物69)

収率：81.9%

性状：乳色粉末 (DMFより再結晶)

融点：189.5-191°C (分解)

IR(KBr) cm^{-1} : 3355, 3199, 3054, 1654, 1636

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.36(2H, s), 2.60-2.74(4H, m), 3.27(2H, s), 3.92(2H, s), 4.93(1H, m), 5.22(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 6.41(1H, s), 7.44-7.55(3H, m), 7.84-7.96(4H, m), 11.37(1H, s)

MS m/z 367(M^+)

実施例3)

4,5-ジヒドロ-6-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル) エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-ピリダジン-3(2H)-オン (化合物49)

1-(4-メトキシフェニルカルボニルメチル)-4-(4,5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-オン-6-イル) ピリジニウムブロミド (300 mg, 0.74mmol) をメタノール(5ml) に溶かし、氷水冷却下、水素化ホウ素ナトリウム(280mg, 7.4mmol)を徐々に加え、室温に

戻し終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去し残渣にジクロロメタンを加え水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去すると題記化合物を無色結晶として145mg得た。

収率：60%

融点：187-189 °C (分解) (エタノールより再結晶)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3304, 1678, 1657

NMR(CDCl₃) δ : 2.47-2.93(6H, m), 3.21(1H, d, J=16Hz), 3.44 (1H, d, J=16Hz), 3.81(1H, s), 4.75(1H, m), 6.16(1H, brs), 6.89(2H, d, J=8.5Hz), 7.31(2H, d, J=8.5Hz), 8.41 (1H, s)

MS m/z 329(M⁺)

実施例3)と同様にして、相当する出発原料から下記化合物を製造した。

・6-[1-[2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4,5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-オン (化合物50)

収率：90%

性状：無色板状晶 (エタノールより再結晶)

融点：195-202 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3231, 3134, 3066, 1686

NMR(CDCl₃) δ : 2.39-2.98(10H, m), 3.24(1H, d, J=18Hz), 3.47(1H, d, J=18Hz), 3.95(1H, br), 5.22(1H, dd, J=2Hz, 10Hz), 6.16(1H, brs), 7.18-7.34 (3H, m), 7.68(1H, d, J=7 Hz), 8.50(1H, s)

MS m/z 333(M⁺)

・6-[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,

5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4,5-ジヒドロピリダジン-3
(2H)-オン (化合物51)

収率 : 78%

性状 : 無色板状晶 (エタノールより再結晶)

融点 : 172-180 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3358, 3058, 1673

NMR(CDC1₃) δ : 2.47-2.96(10H, m), 3.21(1H, d, J=18Hz),
3.44(1H, d, J=18Hz), 3.95(1H, br), 4.77(1H, m), 6.15(1H,
brs), 7.04(2H, m), 7.35(2H, m), 8.43(1H, s)

MS m/z 317(M⁺)

・ 4,5-ジヒドロ-6-[1-[2-ヒドロキシ-2-(2-メチルフェニル)
エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-ピリダジン-3
(2H)-オン (化合物52)

収率 : 76%

性状 : 無色板状晶 (エタノールより再結晶)

融点 : 181-188 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3226, 3134, 3071, 1685

NMR(CDC1₃) δ : 2.34(3H, s), 2.50-2.95(10H, m), 3.24(1H, d,
J=18Hz), 3.46 (1H, d, J=18Hz), 3.84(1H, br), 5.06(1H, m),
6.16(1H, brs), 7.11-7.26(3H, m), 7.57(1H, d, J=8Hz), 8.51
(1H, s)

MS m/z 313(M⁺)

・ 4,5-ジヒドロ-6-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-ニトロフェニル)
エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-ピリダジン-3
(2H)-オン (化合物53)

収率 : 69%

性状：淡黄色粉末（エタノールより再結晶）

融点：180-183.5 °C（分解）

IR(KBr) cm^{-1} : 3488, 3220, 3083, 1659

NMR(CDCl_3) δ : 2.47-2.79(9H, m), 2.92(1H, m), 3.23(1H, d, $J=18\text{Hz}$), 3.45(1H, d, $J=18\text{Hz}$), 4.13(1H, br), 7.57(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.22(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.49(1H, s)

MS m/z 344(M^+)

・4,5-ジヒドロ-6-[1-[2-ヒドロキシ-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]ピリダジン-3(2H)-オン（化合物54）

収率：80%

性状：無色板状晶（エタノールより再結晶）

融点：219-221 °C（分解）

IR(KBr) cm^{-1} : 3239, 3146, 3066, 1691

NMR(DMSO-d_6) δ : 2.28-2.34(4H, m), 2.45(1H, m), 2.58-2.67(5H, m), 3.14-3.31(2H, m), 5.09(1H, m), 5.39(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 6.24(1H, s), 7.46(1H, m), 7.67(2H, m), 7.82(1H, m), 10.71(1H, s)

MS m/z 367(M^+)

・4,5-ジヒドロ-6-[1-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-ピリダジン-3(2H)-オン（化合物55）

収率：78%

性状：淡褐色板状晶（エタノールより再結晶）

融点：147-155 °C（分解）

IR(KBr) cm^{-1} : 3422, 3218, 3059, 1671

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.09(2H, s), 2.28-2.32(4H, m), 2.51-2.67(4H, m), 3.20(2H, d, J=3Hz), 4.74(1H, m), 5.03(1H, d, J=4Hz), 6.22(1H, brs), 7.20-7.36(5H, m), 10.70(1H, s)

MS m/z 299(M⁺)

実施例 4)

4,5-ジヒドロ-3-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン (化合物56)

1-(4-メトキシフェニルカルボニルメチル)-4-(4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン-3-イル) ピリジニウムブロミド (300mg, 0.74mmol) をメタノール (5ml) に溶かし、氷水冷却下、水素化ホウ素ナトリウム (280mg, 7.4mmol) を徐々に加え、室温に戻し終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去し残渣にジクロロメタンを加え水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去すると題記化合物を無色板状晶として165mg得た。

収率 : 68%

融点 : 190-194 °C (分解) (エタノールより再結晶)

IR(KBr) cm^{-1} : 3299, 3200, 1655, 1610

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.26(2H, br), 2.41-2.60(4H, m), 3.13(2H, br), 3.65(2H, br), 3.73(3H, s), 4.67(1H, m), 4.90(1H, d, J=4Hz), 6.20(1H, brs), 6.77(1H, s), 6.86(2H, d, J=8.5Hz), 7.27(2H, d, J=8.5Hz), 10.23(1H, s)

MS m/z 330(M⁺)

実施例 4) と同様にして、相当する出発原料から下記化合物を製造した。

・ 3-[1-[2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,

6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン (化合物57)

収率 : 75%

性状 : 無色板状晶 (エタノールより再結晶)

融点 : 193-198 °C (分解)

IR(KBr) cm^{-1} : 3310, 3185, 1655, 1607

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.25(2H, br), 2.44-2.62(4H, m), 3.13(2H, d, $J=3\text{Hz}$), 3.65(2H, s), 4.74(1H, m), 5.16(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 6.20(1H, brs), 6.77(1H, s), 7.33-7.39(4H, s), 10.24(1H, s)

MS m/z 334(M^+)

・ 4,5-ジヒドロ-3-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチルフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン (化合物58)

収率 : 87%

性状 : 無色板状晶 (メチルセロソルブより再結晶)

融点 : 200-205 °C (分解)

IR(KBr) cm^{-1} : 3301, 3186, 1656, 1608

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.27(3H+2H, brs), 2.42-2.61(4H, m), 3.13(2H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 3.65(2H, s), 4.69(1H, m), 4.92(1H, m), 6.20(1H, brs), 6.76(1H, s), 7.10(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.22(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.23(1H, s)

MS m/z 314(M^+)

・ 3-[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン (化合物59)

収率：62%

性状：無色板状晶（エタノールより再結晶）

融点：203-206 °C（分解）

IR(KBr)cm⁻¹：3307, 3197, 3031, 1656, 1604

NMR(DMSO-d₆) δ：2.25(2H, brs), 2.43-2.62(4H, m), 3.13(2H, d, J=3Hz), 3.66(2H, d, J=1.5Hz), 4.74(1H, m), 5.10(1H, m), 6.20(1H, brs), 6.77(1H, s), 7.09-7.14(2H, m), 7.35-7.39(2H, m), 10.24(1H, s)

MS m/z 318(M⁺)

・4,5-ジヒドロ-3-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-ニトロフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン（化合物60）

収率：70%

性状：淡黄色粉末（メチルセロソルブより再結晶）

融点：193-197 °C（分解）

IR(KBr)cm⁻¹：3321, 3198, 1654

NMR(DMSO-d₆) δ：2.25(2H, brs), 2.50-2.66(4H, m), 3.14(2H, brs), 3.66(2H, s), 4.89(1H, m), 5.46(1H, d, J=4Hz), 6.20(1H, s), 6.78(1H, s), 7.64(2H, d, J=8.8Hz), 8.19(2H, d, J=8.8Hz), 10.25(1H, s)

MS m/z 345(M⁺)

・4,5-ジヒドロ-3-[1-[2-ヒドロキシ-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン（化合物61）

収率：77%

性状：無色板状晶（エタノールより再結晶）

融点：210-214 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3338, 3259, 1663, 1608

NMR(DMSO-d₆) δ : 2.28(2H, brs), 2.43(1H, m), 2.51-2.62(3H, m), 3.09-3.21 (2H, m), 3.66(2H, s), 5.08(1H, m), 5.39 (1H, d, J=4Hz), 6.21(1H, s), 6.78(1H, s), 7.46(1H, m), 7.64-7.70(2H, m), 7.81(1H, m), 10.25(1H, s)

MS m/z 368(M⁺)

・ 4,5-ジヒドロ-3-[1-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン (化合物62)

収率：79%

性状：無色板状晶 (エタノールより再結晶)

融点：204-208 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3294, 3169, 3031, 1655, 1609

NMR(DMSO-d₆) δ : 2.26(2H, brs), 2.44-2.62(4H, m), 3.14 (2H, d, J=3Hz), 3.66(2H, s), 4.73(1H, m), 5.04(1H, d, J=4Hz), 6.21(1H, s), 6.78(1H, s), 7.20-7.36(5H, m), 10.25 (1H, s)

MS m/z 300(M⁺)

・ 3-[1-[2-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン (化合物64)

収率：91%

性状：黄色結晶 (エタノールより再結晶)

融点：206-209 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3336, 3253, 2226, 1663, 1607

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.23(2H, brs), 2.44-2.74(4H, m), 3.12(2H, brs), 3.64(2H, s), 4.82(1H, m), 3.53(1H, d, J=4.3Hz), 6.18(1H, brs), 6.76(1H, s), 7.54 (2H, d, J=8.6Hz), 7.77 (2H, d, J=8.6Hz), 10.23(1H, s)

MS m/z 325(M⁺)

・ 3-[1-[2-(4-アミノフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン (化合物65)

収率 : 67%

性状 : 乳色結晶 (エタノールより再結晶)

融点 : 213-216°C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3364, 3039, 1643, 1615

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.26(2H, brs), 2.37-2.79(4H, m), 3.12(2H, brs), 3.66(2H, s), 4.56(1H, m), 4.64(1H, d, J=3.6Hz), 4.88(2H, s), 6.20(1H, brs), 6.49(2H, d, J=8.2Hz), 6.76 (1H, s), 6.98(2H, d, J=8.2Hz), 10.23(1H, s)

MS m/z 315(M⁺)

・ 4,5-ジヒドロ-3-[1-[2-ヒドロキシ-2-(2-ニトロフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン (化合物66)

収率 : 75%

性状 : 淡黄褐色結晶 (エタノールより再結晶)

融点 : 195-197°C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3333, 3258, 3102, 1663, 1611

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.24(2H, brs), 2.45-2.76(4H, m), 3.10(2H, brs), 3.66(2H, s), 5.28(1H, m), 5.52(1H, d, J=4.3Hz),

6.18(1H, brs), 6.76(1H, s), 7.46-7.93(4H, m), 10.23(1H, s)

MS m/z 345(M⁺)

・4,5-ジヒドロ-3-[1-[2-ヒドロキシ-2-(3-ニトロフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン (化合物67)

収率：85%

性状：淡褐色結晶 (エタノールより再結晶)

融点：185-187.5℃ (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3329, 3070, 1655, 1602

NMR(DMSO-d₆) δ : 2.26(2H, brs), 2.45-3.10(4H, m), 3.16(2H, brs), 3.66(2H, s), 4.91(1H, m), 5.48(1H, d, J=4.0Hz), 6.20 (1H, brs), 6.77(1H, s), 7.58-8.23(4H, m), 10.24(1H, s)

MS m/z 345(M⁺)

・4,5-ジヒドロ-3-[1-[2-ヒドロキシ-2-[3,4-(メチレンジオキシ)フェニル]エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン (化合物68)

収率：92%

性状：無色細鱗片結晶 (エタノールより再結晶)

融点：198.5-201.5℃ (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3317, 3223, 3052, 1653, 1612

NMR(DMSO-d₆) δ : 2.26(2H, brs), 2.39-2.62(4H, m), 3.13(2H, d, J=2.6Hz), 3.66(2H, d, J=1.0Hz), 4.65(1H, m), 4.96(1H, d, J=4.0Hz), 5.96(2H, s), 6.20(1H, brs), 6.76(1H, s), 6.81(2H, s), 6.89(1H, s), 10.23(1H, s)

MS m/z 344(M⁺)

・4,5-ジヒドロ-3-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン (化合物72)

収率：29%

性状：白色粉末 (エタノールより再結晶)

融点：211-213°C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹: 3309, 3230, 1663, 1617

NMR(DMSO-d₆) δ: 2.26(2H, brs), 2.37-2.59(4H, m), 3.12(2H, d, J=2.0Hz), 3.66(2H, s), 4.62(1H, m), 4.80(1H, d, J=3.6Hz), 6.20(1H, brs), 6.68(2H, d, J=8.6Hz), 6.77(1H, s), 7.12(2H, d, J=8.6Hz), 9.20(1H, s), 10.24(1H, s)

MS m/z 316(M⁺)

実施例5)

2-[1-[2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-6-メチル-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン (化合物10)

6-メチル-2-(4-ピリジル)-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン(415mg, 2mmol)と2'-クロロフェナシルプロミド(654mg, 2.8mmol)を無水エタノール(6ml)に溶かし、室温で一日攪拌した。減圧下溶媒を留去し1-(2-クロロフェニルカルボニルメチル)-4-(6-メチル-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン-2-イル)ピリジニウムプロミドを黄褐色のガム状物質として得た。この塩をメタノール(7ml)に溶かし、氷水冷却下、水素化ホウ素ナトリウム(756mg, 20mmol)を徐々に加え、室温に戻し終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去し残渣をカラムクロマトグラフィー(ジクロ

ロメタン-メタノール=40:1)にて分離精製して、題記化合物を乳白色板状晶として621mg得た。

収率：84.7%

融点：184-185 °C (分解) (エタノールより再結晶)

IR(KBr) cm^{-1} : 3198, 3099, 1671

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.27(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.41(2H, s), 2.52-2.71(4H, m), 3.26(2H, m), 3.61(1H, q, $J=6.7\text{Hz}$), 5.12(1H, m), 5.32(1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 6.40 (1H, s), 7.24-7.62(4H, m), 11.38(1H, s)

MS m/z 365(M^+)

実施例5)と同様にして、相当する出発原料から下記化合物を製造した。

・2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン (化合物28)

収率：64%

性状：淡紫色粉末 (エタノールより再結晶)

融点：206-207 °C (分解)

IR(KBr) cm^{-1} : 3398, 3008, 1676

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.35-2.65(6H, m), 3.22(2H, s), 3.40(2H, s), 4.63(1H, brs), 4.83(1H, s), 6.40(1H, s), 6.68(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.12(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 9.25(1H, brs), 11.36(1H, s)

MS m/z 333(M^+)

・2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-ニトロフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン (化合物31)

収率：62%

性状：黄色粉末（ジクロロメタンより再結晶）

融点：196-197 °C（分解）

IR(KBr)cm⁻¹：3443, 3180, 3080, 1659

NMR(DMSO-d₆) δ：2.37(2H, s), 2.51-2.70(4H, m), 3.23(2H, s), 3.40(2H, s), 4.89(1H, brs), 5.48(1H, d, J=4Hz), 6.39(1H, s), 7.64(2H, d, J=8.8Hz), 8.19(2H, d, J=8.8Hz), 11.38(1H, s)

MS m/z 362(M⁺)

・2-[1-[2-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン（化合物34）

収率：57%

性状：白色粉末（クロロホルム-メタノールより再結晶）

融点：205-207 °C（分解）

IR(KBr)cm⁻¹：3462, 3178, 3081, 1660

NMR(DMSO-d₆) δ：2.38(2H, s), 2.51-2.69(4H, m), 3.25(2H, s), 3.41(2H, s), 4.80(1H, brs), 5.34(1H, d, J=4.4Hz), 6.39(1H, s), 7.53(1H, t, J=7Hz), 7.58(1H, d, J=7Hz), 7.65(1H, d, J=7Hz), 7.70(1H, s), 11.37(1H, s)

MS m/z 385(M⁺)

・2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-イソプロピルフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン（化合物36）

収率：61%

性状：白色粉末（クロロホルム-メタノールより再結晶）

融点：196-206 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3453, 3180, 3082, 1660

NMR(CDCl₃-DMSO-d₆) δ : 1.24(6H, d, J=1.8Hz), 2.44(1H, brs), 2.50-2.70(4H, m), 2.85-2.95(2H, m), 3.20-3.50(4H, m+s), 3.95(1H, brs), 4.77(1H, t, J=6.8Hz), 6.48(1H, brs), 7.20(2H, d, J=8.3Hz), 7.30(2H, d, J=8.3Hz), 10.05(1H, s)

MS m/z 359(M⁺)

・ 5-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-ニトロフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-3H,6H-1,3,4-チアジアジン-2-オン (化合物45)

収率：59.4%

性状：淡褐色雲母状晶 (エタノールより再結晶)

融点：186.5-187 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3194, 3074, 1639

NMR(DMSO-d₆) δ : 2.34(2H, s), 2.54-2.71(4H, m), 3.24(2H, s), 3.92(2H, s), 4.92(1H, m), 5.46(1H, d, J=4.4Hz), 6.40(1H, s), 7.64(2H, d, J=8.4Hz), 8.14(2H, d, J=8.4Hz), 11.37(1H, s)

MS m/z 362(M⁺)

・ 5-[1-[2-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-3H,6H-1,3,4-チアジアジン-2-オン (化合物47)

収率：82.7%

性状：淡褐色雲母状晶 (エタノールより再結晶)

融点：189.5-191.5 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3212, 3083, 2225, 1637

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.34(2H, s), 2.52-2.70(4H, m), 3.23(2H, m), 3.92(2H, m), 4.86(1H, m), 5.38(1H, d, J=4.4Hz), 6.40(1H, s), 7.56(2H, d, J=8.4Hz), 7.77(2H, d, J=8.4Hz), 11.37(1H, s)

MS m/z 342(M⁺)

・5-[1-[2-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-3H,6H-1,3,4-チアジアジン-2-オン (化合物48)

収率 : 84.2%

性状 : 白色結晶 (エタノールより再結晶)

融点 : 174.5-175.5 °C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3185, 3077, 1638

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.35(2H, s), 2.52-2.70(4H, m), 3.24(2H, m), 3.92(2H, m), 4.87(1H, m), 5.33(1H, d, J=4Hz), 6.41(1H, s), 7.52-7.71(4H, m), 11.36(1H, s)

MS m/z 385(M⁺)

実施例6)

2-[1-[2-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン (化合物70)

2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン(150mg, 0.43mmol)をメタノール(5ml)中に溶かし、濃硫酸(0.8ml, 15mmol)を加え、4時間加熱還流した。氷水中に注ぎ、2N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、析出した無色結晶を濾取した。更に60%エタノール水溶液にて再結晶すると、題記化合

物を淡黄色微細針状晶として110mg得た。

収率：70%

融点：154-155°C（分解）

IR(KBr) cm^{-1} : 3162, 3073, 1669, 1609

NMR(CDCl_3) δ : 2.50-2.90(6H, m), 3.20(3H, s), 3.31(4H, brs), 3.81(3H, s), 4.36(1H, m), 6.46(1H, brs), 6.90(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.25(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.75(1H, brs)

MS m/z 359(M^+)

実施例6)と同様にして、相当する出発原料から下記化合物を製造した。

・3-[1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メトキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン（化合物73）

収率：15%

性状：黄色粉末

融点：168.5°C <（分解）

NMR(CD_3OD) δ : 2.42(2H, brs), 2.54-2.81(4H, m), 3.26-3.35(4H, m), 3.84(3H, s), 4.78-4.82(1H, m), 6.20(1H, s), 7.35(4H, s)

MS m/z 348(M^+)

実施例7)

2-[1-[2-イソプロポキシ-2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジジン-5-オン（化合物71）

2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジジン-5-

オン(300mg, 0.86mmol)をイソプロパノール(15ml)–ベンゼン(25ml)混合液に懸濁し、p-トルエンスルホン酸 1水和物(4.5g, 0.02mol)を加え、Dean-Starkの水分除去装置にて脱水しながら5時間加熱還流した。冷却後、1N水酸化ナトリウム水溶液(30ml)中に攪拌しながら反応液を滴下し、ベンゼン層を採取した。更に水層をベンゼンで3回抽出し、先のベンゼン層と合わせて、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下ベンゼンを留去し、残渣を少量のエーテルで結晶化させた。更にエーテルにて再結晶すると、題記化合物を白色粉末として145mg得た。

収率：43%

融点：126-127.5°C (分解)

IR(KBr) cm^{-1} : 3206, 3099, 1666

NMR(DMSO- d_6) δ : 0.98(3H, d, J=5.9Hz), 1.09(3H, d, J=5.9Hz), 2.35-2.74(7H, m), 3.13-3.30(2H, m), 3.40(2H, s), 3.74(3H, s), 4.54-4.58(1H, m), 6.38(1H, s), 6.88(2H, d, J=8.6Hz), 7.24(2H, d, J=8.6Hz), 11.36(1H, s)

MS m/z 389(M⁺)

実施例 8)

2-[1-[2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン (化合物13) の塩酸塩

2-[1-[2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン(2.5g, 7.1mmol)を4N塩酸/ジオキサン溶液に加え、室温下15分間攪拌した。析出した結晶を濾取し、無水アセトンで洗浄し、真空中で乾燥することにより題記塩酸塩を黄色粉末とし

て2.7g得た。

収率：定量的

融点：149-152 °C（分解）

IR(KBr)cm⁻¹：3259, 3204, 3106, 1686

実施例8)と同様にして、相当する出発原料から下記化合物を製造した。

・2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(3-メチルフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン（化合物20）の塩酸塩

収率：56%

性状：淡黄色粉末

融点：193-196°C（分解）

IR(KBr)cm⁻¹：3237, 1699, 1667

・2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチルフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン（化合物21）の塩酸塩

収率：定量的

性状：黄色粉末

融点：215-220 °C（分解）

IR(KBr)cm⁻¹：3284, 3197, 3100, 1674

・2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(2,4-ジメチルフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン（化合物25）の塩酸塩

収率：91%

性状：淡桃色粉末

融点：207-209°C（分解）

IR(KBr)cm⁻¹ : 3226, 1676

・ 2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(3-ニトロフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン (化合物30) の塩酸塩

収率 : 定量的

性状 : 白色粉末

融点 : 157-162°C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3205, 3096, 1681

・ 2-[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン (化合物35) の塩酸塩

収率 : 定量的

性状 : 白色粉末

融点 : 200-205°C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3259, 1686, 1665

・ 4,5-ジヒドロ-3-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-ニトロフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン (化合物60) の塩酸塩

収率 : 90%

性状 : 白色微細針状晶 (エタノールより再結晶)

融点 : 200-203°C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3274, 1654

実施例 9)

2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチルフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン (化合物21) のシュウ酸塩

2-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチルフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4H,6H-1,3,4-チアジアジン-5-オン(100mg, 0.3mmol)をエタノール(4ml)中に懸濁させシュウ酸(39mg, 0.3mmol)を加え、室温下2時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣に少量のメタノールを加え、更にエーテルを加え、結晶を析出させた。結晶を濾取し、真空中で乾燥することにより題記シュウ酸塩を白色粉末として123mg得た。

収率：97%

融点：115-120 °C (分解)

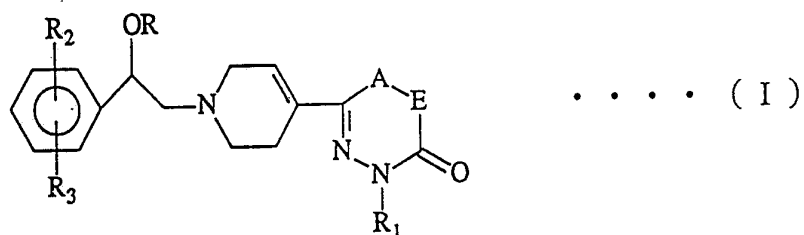
IR(KBr)cm⁻¹：3226, 3008, 1665

産業上の利用可能性

本発明の化合物は、心拍数の増大を生じることなく心筋収縮力を選択的に上昇させることから、強心剤として急性及び慢性心不全の治療と予防に有用である。

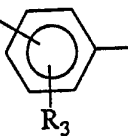
請求の範囲

1) 一般式 I



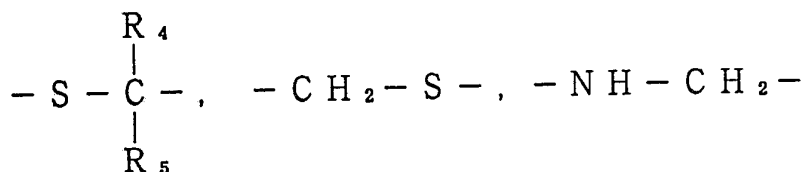
〔式中、R、R₁は水素原子又は低級アルキル基を表す。

R₂、R₃は各々独立して同じか又は異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、シアノ基又は水酸基を表すか或いはR₂とR₃が結合してメチレンジオキシ基を形成するか又は



はナフタレンを形成することを表す。

A - E は式



又は $-CH_2CH_2-$ を表す。(但し、R₄、R₅は水素原子又は低級アルキル基を表す)]

で表されるヘテロ環式化合物又はその薬学的に許容される酸付加塩。

2) R₁が水素原子である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

3) A - E が $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-NH-CH_2-$ 又は $-CH_2CH_2-$ である特許請求の範囲第1項又は第2項

記載の化合物。

- 4) R_1 が水素原子、 $A-E$ が $-S-CH_2-$ である特許請求の範囲第1項記載の化合物。
- 5) R_1 が水素原子； R_2, R_3 が各々独立して同じか又は異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ニトロ基又は水酸基
或いは R_2 と R_3 が結合してメチレンジオキシ基を形成；
 $A-E$ が $-S-CH_2-$ である特許請求の範囲第1項記載の化合物。
- 6) R_1 が水素原子、 $A-E$ が $-CH_2-S-$ である特許請求の範囲第1項記載の化合物。
- 7) R_1 が水素原子； R_2, R_3 が各々独立して同じか又は異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基又は水酸基； $A-E$ が $-CH_2-S-$ である特許請求の範囲第1項記載の化合物。
- 8) R_1 が水素原子、 $A-E$ が $-NH-CH_2-$ である特許請求の範囲第1項記載の化合物。
- 9) R_1 が水素原子； R_2, R_3 が各々独立して同じか又は異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子又はニトロ基； $A-E$ が $-NH-CH_2-$ である特許請求の範囲第1項記載の化合物。
- 10) R_1 が水素原子、 $A-E$ が $-CH_2CH_2-$ である特許請求の範囲第1項記載の化合物。
- 11) R_1 が水素原子； R_2, R_3 が各々独立して同じか又は異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子又はニトロ基； $A-E$ が $-CH_2CH_2-$ である特許請求の範囲第1項記載の化合物。
- 12) ヘテロ環式化合物が3-[1-[2-(4-クロロフェニル)-2-ヒド

ロキシエチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン又は4,5-ジヒドロ-3-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-ニトロフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オンである特許請求の範囲第1項記載の化合物。

- 13) 薬学的に許容し得る稀釈剤又は担体とともに強心活性成分として特許請求の範囲第1項～第12項記載の化合物を含有する薬剤組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP92/01548

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		Int. Cl ⁵
C07D401/04, C07D405/14, C07D417/04, C07D417/14, A61K31/50, A61K31/53, A61K31/54 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 C07D401/04, C07D405/14, C07D417/04, C07D417/14		
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	JP, A, 57-2284 (Sterling Drug Inc.), January 7, 1982 (07. 01. 82), Claim & US, A, 4337253 & US, A, 4486431 & GB, A, 2076807 & DE, A1, 3116791 & FR, A1, 2481282	1-13
A	JP, A, 58-131981 (I.C.I. plc), August 6, 1983 (06. 08. 83), Claim & EP, A1, 85227 & US, A, 4489073 & US, A, 4558045 & US, A, 4716164 & US, A, 4788194	1-13
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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
January 27, 1993 (27. 01. 93)		February 23, 1993 (23. 02. 93)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁵ C07D401/04, C07D405/14, C07D417/04, C07D417/14, A61K31/50, A61K31/53, A61K31/54

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 C07D401/04, C07D405/14, C07D417/04, C07D417/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

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

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	JP, A, 57-2284 (Sterling Drug Inc.) 7. 1月. 1982 (07. 01. 82), 特許請求の範囲 & US, A, 4337253 & US, A, 4486431 & GB, A, 2076807 & DE, A1, 3116791 & FR, A1, 2481282	1-13
A	JP, A, 58-131981 (I. C. I. plc) 6. 8月. 1983 (06. 08. 83), 特許請求の範囲 & EP, A1, 85227	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、一般的な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 **27. 01. 93** 国際調査報告の発送日 **23.02.93**

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)
大宅 郁 治 4 C 8 8 2 9

電話番号 03-3581-1101 内線 **3452**

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	& US, A, 4489073 & US, A, 4558045 & US, A, 4716164 & US, A, 4788194	